(19) *HU*

MAGYAR NÉPKÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) **183 119**

A bejelentés napja: (22) 80. 04. 08. (21) (834/80)

Nemzetközi osztályjelzet: (51) $NSZO_3$

A 61 K 31/505;
A 61 K 31/44

A bejelentés elsőbbsége: (33) CH (32) 79. 04. 10 (31) (3411/79; 3409/79)

A közzététel napja: (41) (42) 83. 08. 29.

Megjelent: (45) 86. 06. 30.

Feltaláló(k): (72)
dr. Römer Dietmar, vegyész, Allschwil, CH

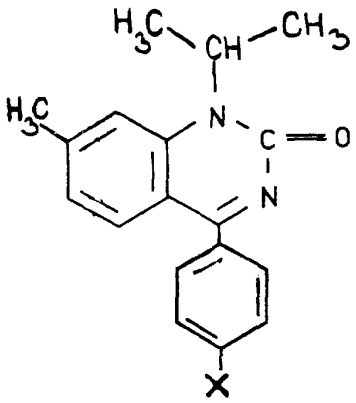
Szabadalmas: (73)
Sandoz AG., Basel, CH

(54) ELJÁRÁS KINAZOLIN-SZÁRMAZÉKOT ÉS BENZOTIADIAZOL-SZÁRMAZÉKOT TARTALMAZÓ FÁJDALOMCSILLAPÍTÓ ÉS IZOMLAZÍTÓ GYÓGYSZEREK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

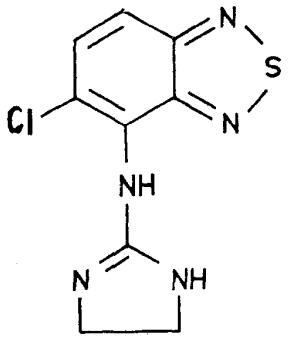
(57) KIVONAT

A találmány szinergetikus gyógyszerkészítmény előállítására vonatkozik, amely hatóanyagként (I) általános képletű 1-izopropil-4-fenil-7-metil-2-(1H)-kinazolinon – X hidrogén- vagy fluoratom – és 5-klór-4-(2-imidazolin-2-il)-2,1,3-benzotiadiazol 10 : 1–50 : 1 súlyarányú kombinációját tartalmazza a szokásos segédanyagokkal együtt.

A készítmény fájdalomcsillapító és izomlazító hatású.



I.



II.

A találmány tárgya eljárás kinazolin-származékot és benzotiadiazol-származékot tartalmazó fájdalomcsillapító és izomlazító hatású szinergetikus gyógyszerkészítmények előállítására.

A fájdalomcsillapító és izomlazító hatóanyagoknak többféle kombinációja ismert, amelyek különböző eredetű fájdalmak csillapítására alkalmasak.

Meglepő módon azt találtuk, hogy ha egy fájdalomcsillapító kinazolinon-származékot és egy, a központi idegrendszerre ható izomlazító benzotiadiazol-származékot egyidejűleg adunk be, akkor a fájdalomcsillapító és izomlazító hatás is előnyösen növelhető.

Különösen azt állapítottuk meg, hogy a fájdalomcsillapító hatású kinazolinon-származék és a központi idegrendszerre ható izomlazító benzotiadiazol-származék együttes beadása meglepő módon, a komponensek hatásának összegénél nagyobb fájdalomcsillapító hatást vált ki (szuperadditív szinergizmus). Azt is megállapítottuk, hogy meglepő módon a fájdalomcsillapító hatású kinazolinon-származék a központi idegrendszerre ható izomlazító benzotiadiazol-származék hatását fokozza. Megállapítottuk még azt is, hogy például kutyánál egy kinazolinon-származék és egy izomlazítószer fentieknek megfelelő együttes beadása a vérplazmában az izomlazítószer szintjét meglepő módon és jelentősen jobban növeli, mint amikor csak az izomlazítószert adjuk be.

Így egy fájdalomcsillapító hatású kinazolinon-származék és egy, a központi idegrendszerre ható izomlazító benzotiadiazol-származék egyidejű beadása, illetve hatóanyagként ezeknek a vegyületeknek a kombinációját tartalmazó gyógyszerkészítmények beadása, a fájdalomérzet hiányának előidézésénél, például fájdalomcsillapításnál, valamint az izommerev állapot, például izomgörcs kezelésénél vagy izomelernyesztéshez is különös, és előre nem látható előnyt jelent. Az említett komponensek egyidejű beadása különösen olyan esetekben hatásos, amelyekben a kezelésnél egyidejűleg fájdalomcsillapító és izomlazító hatás is szükséges.

A találmány tárgya tehát olyan új gyógyszerkészítmények előállítása, amelyek hatóanyagként

(a) egy fájdalomcsillapító hatású, I általános képletű kinazolinon-származékot – X hidrogén- vagy fluoratom – és

(b) egy, a központi idegrendszerre ható, izomlazító hatású II képletű 5-klór-4-(2-imidazolin-2-il-amino)-2,1,3-benzotiadiazolt tartalmaznak.

Feltételezzük, hogy a találmány tárgyát képező fájdalomcsillapító és a központi idegrendszerre ható izomlazítószernek más farmakológiai hatásai is ismertek lehetnek.

Az I általános képletű vegyületek és analógjaik a szakirodalomból ismertek, például az 1 248 430 és 1 379 677 számú nagy-britanniai szabadalmi leírásból és az 1 248 430 és 2 058 722 számú német szövetségi köztársasági nyilvánosságrahozatali iratokból. Ezek a vegyületek fájdalomcsillapító és gyulladásgátló hatásúak.

Az I általános képletű vegyületek a következők: 1-izopropil-4-(4-fluor-fenil)-7-metil-2(1H)-kinazolinon és 1-izopropil-4-fenil-7-metil-2(1H)-kinazolinon.

Az első vegyület különösen előnyös.

A II képletű vegyület a szakirodalomból ismert, például a 844 532 számú belga szabadalmi leírásból és a 2 636 309 számú német szövetségi köztársasági nyilvánosságrahozatali iratból. Ezek a vegyületek hatásos izomlazító-, valamint a fokozott izomtónust és a -remegést gátló szerek.

A központi idegrendszerre ható izomlazítószer szabad bázis alakjában vagy farmakológiailag elviselhető sók, például savaddíciós sók alakjában alkalmazható. Ezek a sók ismertek, ilyen például a hidroklorid. A farmakológiai szempontból elviselhető savaddíciós sók hatékonysága nagyságrendileg megegyezik a megfelelő szabad bázis hatékonyságával.

A vegyületeknek a továbbiakban megadott mennyiségi adatai a szabad bázis mennyiségére vonatkoznak. Ugyanez vonatkozik a súlyarányokra is.

Különösen előnyösek azok a gyógyszerkészítmények, amelyek

a) egy fájdalomcsillapító hatású kinazolin-származékként 1-izopropil-4-(4-fluor-fenil)-7-metil-2(1H)-kinazolinont és

b) egy, a központi idegrendszerre ható izomlazítószerként 5-klór-4-(2-imidazolin-2-il-amino)-2,1,3-benzotiadiazolt tartalmaznak.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények ismert módon a szokásos galenikus módszerekkel állíthatók elő. A találmány szerinti gyógyszerkészítményeket például úgy állíthatjuk elő, hogy az a) aktív hatóanyagot (fájdalomcsillapító hatású kinazolinon-származékot) és a b) hatóanyagot (a központi idegrendszerre ható izomlazítószert) összekeverjük. Hozzákeverhetjük a szokásos gyógyászati segédanyagokat is, így töltőanyagokat, granulálószereket, szétesést elősegítő anyagokat, kötőanyagokat, csúsztatóanyagokat, szuszpendálóanyagokat, nedvesítőszereket, stabilizálószereket, festékanyagokat és tartósítószereket.

A találmány szerinti készítményeket célszerűen szilárd alakban, például tabletták, porok, granulátum vagy kapszulák alakjában vagy szuszpenziók, illetve emulziók alakjában dolgozzuk fel. A találmány szerinti készítményeket célszerűen egységadagként készítjük el, különösen perorális adagolásra alkalmas egyszeri adagként. Az egységadagban az a) és b) aktív hatóanyagot elkülöníthetjük egymástól, például egy bevont vagy réteges tabletta rétegeiben vagy kapszulákban.

A találmány tárgya tehát eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, amelynek lényege, hogy egy fenti a) pont szerinti hatóanyagot egy fenti b) pont szerinti hatóanyaggal együtt formulázunk, és adott esetben a készítményt egységnyi adaggá alakítjuk.

Már említettük, hogy egy a) pont szerinti, fájdalomcsillapító hatású kinazolinon-származék és egy b), a központi idegrendszerre ható izomlazítószer kombinációjának a várhatónál nagyobb a fájdalomcsillapító hatása, és meglepő módon felülmúlja az alkotórészek hatásának az összegét. A hatás szokásos kísérletekkel kimutatható, például patkányokon végzett, az ízületi gyulladást erősítő fájdalmat mérő teszt segítségével (adjuvans arthritis) [A. W. Pircio és társai, Europ. J. of Pharmacology *31*, 207–215. (1975)]. Ha egy a) hatóanyag, például az 1-izopropil-4-(4-fluor-fenil)-7-metil-2(1H)-kinazolinon és egy b) hatóanyag, az 5-klór-4-(2-imidazolin-2-il-amino)-2,1,3-benzotiadiazol kombinációját 1,6–4,9 mg/kg, illetve 2,7–0,9 mg/kg adagokban perorálisan beadjuk, az adagtól függő szinergizmus tapasztalható.

A perorálisan beadott hatóanyag egyszeri adagjának akut fájdalomcsillapító hatékonyságának klinikai vizsgálatai is azt bizonyították, hogy az a) és a b) aktív ható-

anyag kombinált beadásával jobb hatás érhető el, mint az alkotórészekkel külön-külön.

Egy ilyen vizsgálat során a következő egyszeri adagok:

I. 1 mg, a központi idegrendszerre ható izomlazítószer, 5-klór-4-(2-imidazolin-2-il-amino)-2,1,3-benzotiadiazol,

II. 25 mg és

III. 100 mg fájdalomcsillapító hatású kinazolinon-származék, például 1-izopropil-4-(4-fluor-fenil)-7-metil-2(1H)-kinazolinon, és

IV. 1 mg izomlazítószer és 25 mg kinazolinon-származék hatását 48, egyébként egészséges, nem migrén okozta fejfájásban (legtöbbször izomösszehúzódás és -feszítés okozta fejfájásban; egyes esetekben kombinált érgörcs és izomösszehúzódás okozta fejfájásban) szenvedő személy esetében vizsgáltuk kétszeresen vak, véletlenszerű, részben keresztező módszerrel. A vizsgálatból kizártuk azokat a személyeket, akik klasszikus migrénben, ismert gyógyszer-allergiában, a gyomor–bél traktus zavaraiban, szív- és érrendszeri, illetve máj- és vese-rendszeri megbetegedésben szenvedtek, korábban fekélyük volt vagy gyógyszerérzékenyek, valamint azokat is, akik a megelőző 4 óra alatt fájdalomcsillapító-, nyugtató- vagy más ideggyógyszert vettek be.

A 4 azonosnak tűnő vizsgálati adagból (részben keresztező-elosztás) minden kísérleti személy kettőt kapott, a beadás sorrendje véletlenszerű volt. A közepes vagy erős – de nem enyhe vagy elviselhetetlen intenzitású – fejfájás kezdete után a betegek evés után legalább egy órával bevették az első adagot. A második adagot legkorábban 24 órával az első adag bevétele után adtuk be.

A kísérleti személyek az érzett fájdalmak intenzitását

I. egy szóbeli értékelő-skála és

II. egy vízszintes vonal (visual analogue scale) segítségével osztályozták, a kísérleti adag beadása után 1, 2, és 3 órával.

Feljegyeztük azokat a mellékhatásokat is, amelyek a vizsgálatnak tulajdoníthatók.

A fájdalomcsillapítás értékelése, amelyet ismert módszerekkel végeztünk, azt mutatja, hogy a IV. adag, amely az a) és b) aktív hatóanyag kombinációja, sokkal hatásosabb gyógykezelést hoz létre, mint az I., II., és III. adag, amelyek a komponenseket külön-külön tartalmazzák. A betegek valamennyi kezelést jól tűrték, mellékhatások ritkán fordultak elő, és a négyféle adagnál véletlenszerűen oszlottak meg.

Az a) és b) aktív hatóanyag [1-izopropil-4-(4-fluor-fenil)-7-metil-2(1H)-kinazolinon és 5-klór-4-(2-imidazolin-2-il-amino)-2,1,3-benzotiadiazol] kombinációjának, a b) aktív hatóanyag egyedüli beadásával elérhető hatásánál jobb izomlazító hatása a standard állatkísérletekkel is kimutatható. Például a patkányokon végzett „Thalamonal Rigor" teszttel; ennél a vizsgálatnál 7,5 mg/kg ip. thalamonallal kiváltott, fokozott izomtónus gátlására előzőleg perorálisan beadott adagok hatékonyságát gyakorlott megfigyelők az Offner-dinográf segítségével értékelték ki. A vizsgálat alapján megállapítottuk, hogy a hatóanyagok kombinációjának [például a b) hatóanyagból 0,25 mg/kg testsúlyú adag, az a) hatóanyaggal 1 : 10 és 1 : 50 közötti súlyarányban (b : a) kombinálva] hatékonysága az adagtól függően nő.

Tehát az a) és b) aktív hatóanyag egyidejű beadása fájdalomcsillapító hatású, például gyulladásos vagy fájdalmas állapotok kezelésénél, így az operáció utáni fájdalmak és fejfájás, így az izomfeszültséggel járó állapot kezelésénél, például izomgörcs kezelésénél, és izomelernyedés előidézésénél.

Az a) és b) hatóanyag egyidejű beadása különösen előnyös olyan fájdalmak kezelésénél, amelyek izomgörccsel és fájdalmas izom-csontváz elváltozással párosulnak, például az izomgörcs vagy izomösszehúzódás okozta fejfájások, operáció utáni fájdalmak és a reumás állapot kezelésére.

Az a) és b) hatóanyagot előnyösen perorálisan adjuk be.

Ennél a kezelésnél az a) és b) hatóanyag napi adagja természetesen függ az alkalmazott, hatásos kinazolinon-származéktól és a központi idegrendszerre ható, izomlazítószertől, valamint a beadás és a kezelés módjától. A fájdalomcsillapítószer napi adagja általában a fájdalomcsillapító szerek javallatánál szokásos napi adag 40–90 %-a. Az izomlazítószer napi adagja általában az izomlazítószerek javallatánál szokásos napi adag 20–90 %-a.

Az a) hatóanyag alkalmas napi adagja körülbelül 25–600 mg, előnyösen körülbelül 25–400 mg.

Az előnyös aktív hatóanyag, az 1-izopropil-4-(4-fluor-fenil)-7-metil-2(1H)-kinazolinon előnyös napi adagja körülbelül 25–200 mg.

Az aktív hatóanyagokat célszerűen késleltető hatást biztosító készítményként vagy részletekben, naponta 2–4 alkalommal, például 25, 50, 100 vagy 200 mg a) aktív hatóanyagot tartalmazó adagokban vagy naponta egyszer, például 25 vagy 50 mg a) aktív hatóanyagot tartalmazó egyszeri adagban adjuk be.

Az előnyös aktív hatóanyag, az 1-izopropil-4-(4-fluor-fenil)-7-metil-2(1H)-kinazolinon esetében különösen előnyös súlyarány a 10 : 1, előnyösen körülbelül 20 : 1, különösen körülbelül 25 : 1 és körülbelül 50 : 1 közötti súlyarány. Alkalmas súlyarány a körülbelül 10 : 1 is, előnyösen körülbelül 20 : 1 és körülbelül 30 : 1 közötti súlyarány. Rendkívül előnyös a 25 : 1 súlyarány.

A következő példák a találmány szerinti eljárást közelebbről szemléltetik.

1. példa

Tabletták perorális beadáshoz

Az alábbi összetételű tabletták önmagukban ismert módon előállíthatók, és fájdalom és/vagy izomgörcs kezelésére naponta 1–2 alkalommal adhatók be.

1 tabletta összetétele:	súly (mg)
1-izopropil-4-(4-fluor-fenil)-7-metil-2(1H)-kinazolinon	100,0
5-klór-4-(2-imidazolin-2-il-amino)-2,1,3-benzotiadiazol-hidroklorid (= 2,0 mg bázis)	2,288
polioxietilén-polioxipropilén-polimerek (Pluronic^{R} F68)	8,00
kukoricakeményítő	20,00
zselatin	12,00
polivinilpirrolidon (térhálósított)	30,00
tejcukor	65,712
magnéziumsztearát	2,00
	240,00

3

A tablettákon adott esetben horony lehet, amelynek mentén eltörhetők.

2. példa

Tabletták perorális alkalmazásra

Az alábbi összetételű tabletták önmagukban ismert módon előállíthatók és fájdalom és/vagy izomgörcs kezelésére naponta 1–2 alkalommal beadhatók.

1 tabletta összetétele:	súly (mg)
1-izopropil-4-(4-fluor-fenil)-7-metil-2(1H)-kinazolinon	100,00
5-klór-4-(2-imidazolin-2-il-amino)-2,1,3-benzotiadiazol-hidroklorid (= 2,0 mg bázis)	2,288
borkősav	2,00
hidroxipropilcellulóz	1,70
polioxietilén-polioxipropilén–polimerek (Pluronic^{R} F68)	4,00
nátriumkarboximetil-keményítő	11,00
tejcukor, vízmentes	40,10
cellulóz, mikrokristályos	53,012
magnéziumsztearát	0,90
	165,00 mg

A tablettákon adott esetben horony lehet, amelynek mentén eltörhetők.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmény szinergetikus hatását az 1-izopropil-4-(4-fluor-fenil)-7-metil-2(1H)-kinazolinon (A) és az 5-klór-4-(2-imidazolin-2-il-amino)-2,1,3-benzotiadiazol (B) kombinációjával végzett állatkísérletek eredményeivel mutatjuk be.

Fájdalomcsillapító hatás vizsgálata

A vizsgálatot 160–180 g-os hím OFA patkányokon végeztük. Az éterrel narkotizált patkányok bal hátsó mancsába intrakután injekcióban Mycobacterium smegmae (S 1043) paraffinolajjal készült 0,1 ml-nyi szuszpenzióját (0,6 mg Mycobact./0,1 ml paraffinolaj) fecskendeztük. A beadás hatására a következő két vagy több nap alatt a jobb hátsó mancsban másodlagos ízületi gyulladás alakult ki. A fájdalomcsillapító hatékonyság vizsgálatát 16–18 nappal később végeztük.

Kontroll mérést végeztünk a vizsgálandó anyag beadása előtt 30 perccel a jobb hátsó mancs bokaízületét három ízben meghajlítva és a fájdalmi reakciók (vinnyogás) számát feljegyezve. Az érzéketlennek mutatkozott állatokat eltávolítottuk.

A fájdalmi reakciókat a vizsgálandó anyag perorális beadása után 1, 3 és 5 órával is meghatároztuk. A három hajlításból kettőre vagy háromra fájdalmi reakciót nem mutató állatoknál feltételeztük a fájdalomcsillapító hatás kialakulását. Az ED_{50} értékét a fájdalommentes állatok százalékos arányából határoztuk meg valószínűségi grafikon felhasználásával. A megbízhatósági határokat Lichtfield és Wilcoxon módszerével határoztuk meg. Az összes vizsgálatokat vakon végeztük, egy vizsgálati anyaghoz 5–15 patkányt alkalmaztunk.

Szinergetikus hatás vizsgálata

A szinergizmus jelentkezésének vagy elmaradásának meghatározásához az előzőkben ismertetett fájdalomcsillapító hatás vizsgálatát hajtottuk végre, a fájdalom jelentkezését a vizsgálandó anyag beadása után három órával meghatározva. A vizsgálandó anyag két komponensét változó részarányban alkalmaztuk, rögzített adagban, amely az egyes komponensek előzőleg meghatározott ED_{50} értékén alapult. A hatás mértékét grafikusan ábrázoltuk. A vizsgálandó komponenseket perorálisan tragacanth szuszpenzióban adtuk be, egy-egy vizsgálathoz 5–15 állatot használtunk fel. A két komponenst az alábbi adagarányban adtuk be.

Vizsgálat	Adag A komponens	B komponens
1.	1	0
2.	3/4	1/4
3.	1/2	1/2
4.	1/4	3/4
5.	0	1

A komponensek kombinációjánál a szinergizmus létrejöttét vagy elmaradását a kapott eredmények grafikus ábrázolása révén határoztuk meg Scheler módszere („Grundlagen der allgemeinen Pharmakologie", Jéna, 1969) szerint. Három alapgörbe képezhető az 1. ábrán bemutatott diagramnak megfelelően; az x görbe potencírozást (azaz additív hatást meghaladó szinergizmust), az y görbe additív hatást és a z görbe antagonizmust jelent.

Az A és B hatóanyag együttes perorális beadása esetén 1,6–4,9 mg/kg, illetve 2,7–0,9 mg/kg adagban a vizsgálat szerint adagtól függő szinergizmus kialakulása bizonyítható.

Vizsgálati eredmények

Az egyes komponensekre megállapított ED_{50} érték (mg/kg, p.o.):

Hatóanyag	ED_{50} .....órával a beadás után		
	1	2	3
A	~ 18 (–45 %)	6,5	7,0
B	~ 1,8	3,6	~ 10 (–60 %)

A komponensek kombinációjának hatékonysága:

Vizsgálat	A Komponens Relatív adagolás	mg/kg (p.o.)	B Komponens Relatív adagolás	mg/kg (p.o.)	Aktivitás, %
1.	0	–	1	3,6	50
2.	1/4	1,6	3/4	2,7	64
3.	1/2	3,2	1/2	1,8	100
4.	3/4	4,9	1/4	0,9	82
5.	1	6,5	0	–	50

A hatás %-os értékeit a 2. ábrán grafikusan ábrázoltuk. A kapott görbe tökéletesen igazolja az A és B komponensek megadott arányú kombinációinak szinergetikus hatását Scheler előzőkben ismertetett elvének megfelelően.

Szabadalmi igénypont

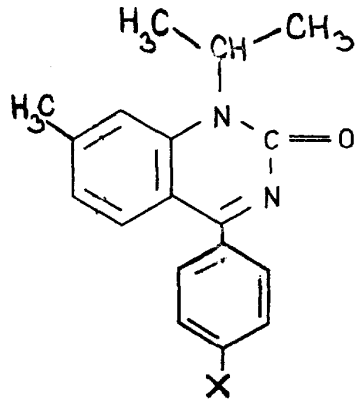
Eljárás fájdalomcsillapító és izomlazító hatású gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

(a) egy I általános képletű 1-izopropil-4-fenil-7-metil-2(1H)-kinazolinont – a képletben X hidrogén- vagy fluoratom – és

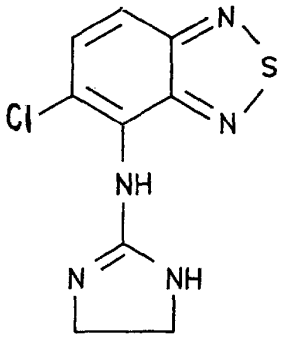
(b) a II képletű 5-klór-4-(2-imidazolin-2-il-amino)-2,1,3-benzotiadiazolt 10 : 1–50 : 1 súlyarányban kombinálva a szokásos segédanyagokkal együtt gyógyszerkészítménnyé feldolgozunk.

2 db ábra

NSZO$_3$: A 61 K 31/505;
A 61 K 31/44



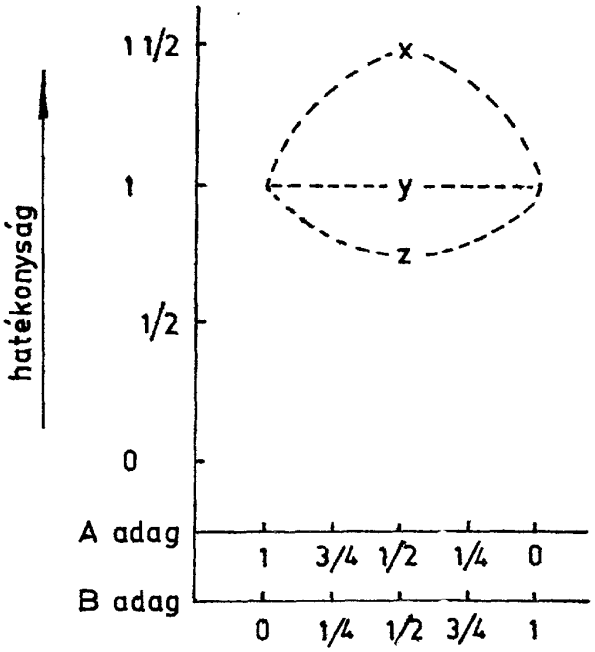
I



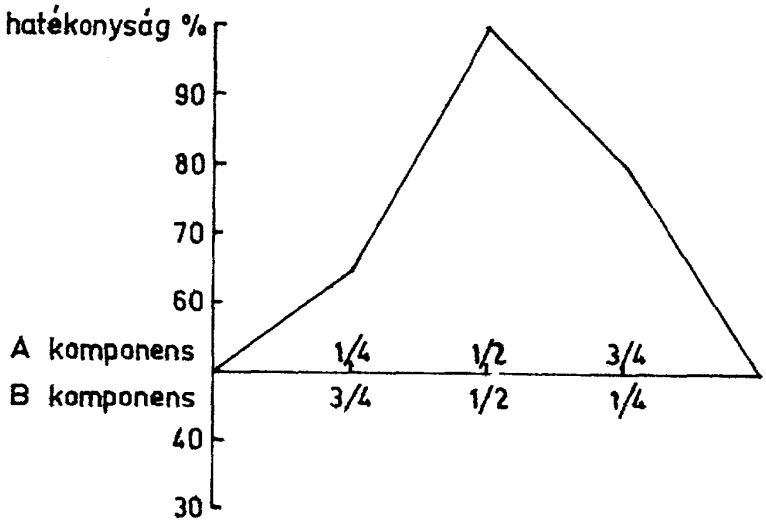
II

NSZO$_3$: A 61 K 31/505;
A 61 K 31/44

1. ábra



2. ábra



7

Felelős kiadó: Hiner Zoltán osztályvezető
Megjelent a Műszaki Könyvkiadó gondozásában
80.Áfész-Nyomda,Vác.500/9/86.