



(12)

BREVET DE INVENȚIE

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: **92-200487**

(61) Perfecționare la brevet:
Nr.

(22) Data de depozit: **08.04.92**

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(30) Prioritate: 1229/91 HU 15.04.91

(86) Cerere internațională PCT:
Nr.

(41) Data publicării cererii:
BOPI nr.

(87) Publicare internațională:
Nr.

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
28.04.95 BOPI nr. 4/95

(56) Documente din stadiul tehnicii:
EP 0451484 A₁, WO 89/09051

(45) Data publicării brevetului:
BOPI nr.

(71) Solicitant: Chinoin Gyógyszer-és Vegyeszeti Termékek, Gyára Rt., Budapesta, HU

(73) Titular: (71)

(72) Inventatori: Anna Z. Szabó, Gabriella Szabó (născută Ujhelyi), Antal Tóth, Tamás Szűts, Kálmán Magyar, József Lengyel, János Pintér, Anna Székely, András Szegő, Katalin Mármárosi (născută Kellner), Budapesta, HU

(54) Compoziție transdermală, anhidră

(57) **Rezumat:** Invenția se referă la o compoziție transdermală, anhidră, ce este constituită într-un aranjament lichid, liotrop, de 20 ... 100% din 5 ... 15%, un compus optic activ sau racemic, ales dintre N metil-N-(fenil-2-propil)-2-propilamină și N metil-N-1-(4-fluor-fenil)-2-propil/2-propilamină sau sărurile acestora, 40 ... 70% polioxietilenă lichidă, 10 ... 20% polioxietilenă solidă, 2 ... 30% agent tensioactiv neionic, 2 ... 20% propilenglicol, 0,5 ... 2% polimer cu a > 0,6 și până la 100 procente în greutate, agenți auxiliari. Compoziția poate conține, ca polioxietilană lichidă - poli-oxietilenglicoli cu

GM 200 ... 600, ca polioxietilenă solidă - polioxietilenglicoli cu GM 1500 ... 6000, ca polimer cu a > 0,6 - polioxietilenglicol cu GM 35000, ca agent tensioactiv, neionic, unul ales dintre esteri ai acizilor grași cu polietilenglicoli, esteri ai alcoolilor grași cu polietilenglicoli, esteri ai acizilor cu sorbitanul, esteri ai acidului ricinoleic din uleiul de ricin, cu polioxietilena, iar ca agent auxiliar - un agent de emulsificare, cum ar fi polizaharidele.

Revendicări: 5

RO 109603 B1



Invenția se referă la o compoziție transdermală anhidră conținând ingredientul activ și materialele auxiliare într-un aranjament cristalin lichid liotropic în proporție de 20-100 procente.

În cazul unor substanțe active terapeutice este bine cunoscut că aplicarea într-o formă de condiționare transdermală prezintă avantajele ei. Dependent de constanta de eliberare a procentului activ din compoziția transdermală, cantitatea necesară de component activ eliberat pentru tratamentul maladiei date și siguranța eliberării acestuia la un nivel constant sanguin, poate fi asigurată pentru o perioadă de o zi până la o săptămână.

Este cunoscut din literatura de specialitate că, monoaminoxidaza B și dopamina absorbite inhibă compusul Deprenil și astfel se aplică cu succes în întârzierea dezvoltării maladiei lui Parkinson la om în primele stadii, așa cum este menționat de către Tertrud și Langston privind efectul Deprenilului (Selegilinei) în isteria naturală a maladiei Parkinson. Grupul de studiu al maladiei Parkinson arată efectul Deprenilului asupra progresiei dizabilității la maladia Parkinson timpurie, așa cum este menționat în referatele de specialitate. Deprenilul administrat în combinație cu L-Dopa constituie un preparat administrat în ultima fază a maladiei Parkinson. De asemenea Birkmayer studiază Deprenilul (Selegilina) în tratamentul maladiei Parkinson, în anumite cazuri de schizofrenie și conform rezultatelor ultimelor teste în demența de tip Alzheimer și anume: tratamentul cu 1-Deprenyl al maladiei Alzheimer, efectele 1-Deprenil în maladia Alzheimer, efectele neuropsihologice ale 1-Deprenil în maladia Alzheimer, efectele neuropsihologice ale 1-Deprenilului în maladia de tip Alzheimer și studii cu Deprenyl la pacienții demenți.

Literatura de specialitate descrie de asemenea posibilitatea aplicării transdermale a Deprenylului. Conform descrierii acestor specificații, unele cunoscute, se aplică de obicei sistemul bazic transdermal solid sau lichid care este convenabil pentru administrarea transdermală a Deprenylului.

Studiind compozițiile publicate în literatura de specialitate condiționate în mod tradițional în baze de unguent de tipul emulsiilor ulei în apă, baze de unguent de tipul

emulsiilor apă în ulei și respectiv în baze de tipul geluri hidrofili, s-a constatat că ingredientul activ nu este absorbit complet sau este absorbit complet în timp de câteva ore.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție este de a realiza un preparat dermal care asigură o eliberare uniformă și suficientă a componentului activ timp de cel puțin 24 h, avantajos timp de 72 h pentru tratamentul bolii. De asemenea se cunoaște că, unii agenți tensioactivi, în unguentele de bază transdermale, de exemplu decaetiloxid-oleileterul (Brigj 96) se găsește în formă de sistem cristalin lichid cu apă. În aceste creme, catena de polietilenoxid a agentului tensioactiv și apa formează o suprafață hidrofilă continuă care joacă rolul bine definit în difuzarea ingredientului activ.

Prin variația raportului dintre agentul tensioactiv și sistemul cristalin lichid, poate fi influențat gradul de difuziune a componentului activ, așa cum este menționat în referatele de specialitate. În conformitate cu prezenta invenție, în cazul unei compoziții convenabile, chiar într-un mediu anhidru, poate fi format un sistem cristalin lichid liotropic. Prin variația cantității din unele componente pot fi influențate mărimea particulei de cristale lichide și gradul de aranjare cristalină lichidă, comparativ cu sistemul total. În acest sens sistemele transdermale pot fi preparate corespunzător cerințelor terapeutice asigurând o eliberare uniformă a ingredientelor active pentru perioada de 24, 48 și 72 de h.

Conform celor menționate mai sus, prezenta descriere de invenție se referă la o compoziție transdermală anhidră ce este constituită într-un aranjament cristalin lichid liotropic de 20 ... 100 procente, din 5...15% un compus optic activ sau racemic, ales dintre N metil-N-(fenil-2-propil)-2-propilamină și N metil-N-(1(4-fluor fenil)-2-propil)2 propilamină sau sărurile acestora, 40...70% polioxietilenă lichidă, 10...20% polioxietilenă solidă, 2...30% agent tensioactiv neionic, 2...20% propilenglicol, și, eventual, 0,5...2% polimer cu $a > 0,6$ și până la 100 procente în greutate agenți auxiliari.

În compoziție ca polioxietilenă lichidă poate fi aleasă dintre polioxietilenă cu G.M. 200-600, de preferință polioxietilenă 400 și ca polioxietilenă solidă, polioxietilena cu G.M.

1500-6000 de preferință polioxietilenă 4000. Pentru agenții tensioactivi aceștia pot fi aleși dintre eteri de acid gras polioxietilenic, alcooli ai acizilor grași polioxietilenici, esteri ai acidului gras polioxietilenic, esteri ai acizilor grași cu sorbitanul, esteri ai uleiurilor de ricin cu polioxietilena, de preferință eterii acidului gras cu polioxietilena pot fi aplicați.

Ca alte materiale auxiliare, ca de exemplu, agenți de emulsifiere, se pot utiliza polizaharidele.

Drept polimer se utilizează un agent ce poate fi aplicat în spirală caracterizat printr-o

Exemplul 1. (preparatul Ug-85)

Polioxietilenglicol (PEG) 4000	60,0 g
Polioxietilenglicol (PEG) 200	100,0 g
Propilenglicol	30,0 g
Deprenyl	3,0 g
Polioxietilen-glicol (PEG) 400 la	300,0 g

Marimea medie a particulei: 9 microni, starea cristalină lichidă 28%.

Compoziția conform prezentei descrieri de invenție poate fi preparată după cum urmează: încălzirea polioxietilenei lichide, adăugarea polioxietilenei solide în stare topită,

Exemplul 2. (preparatul Ug-111)

Polioxietilen-glicol (PEG) 4000	16,0 g
Polioxietilenglicol (PEG) 400	60,0 g
Propilenglicol	8,0 g
Cremofor EL	2,0 g
Deprenil	8,0 g
Polioxietilenglicol 400 la	100,0 g

Mărimea medie a particulei: 72,7 microni; starea cristalină a lichidului 20 procente.

Exemplul 3. (preparatul uG-118)

Polioxietilenglicol (PEG) 4000	16,0 g
Polioxietilenglicol 400	60,0 g
Propilenglicol	8,0 g
Cromofor EL	2,0 g
Deprenyl	5,0 g
Myritol 318	3,0 g
Polioxietilenglicol 400 la	100,0 g

Media dimensiunii particulei este de 36,4 microni; starea cristalină a lichidului este de 50 procente.

valoare a care este $> 0,6$, de exemplu polioxietilen cu G.M. = 35.000.

În literatura de specialitate spirala, adică permeabilitatea polimerului, poate fi caracterizată prin exponentul a al ecuației lui Kuhn, Mark și Henwick, care descrie relația între viscozitatea și masa moleculară a acestor compuși.

Se dau în continuare 6 exemple de realizare a invenției.

Compoziția, mărimea particulei, procentajul; stării cristaline a lichidului la diferite preparate este după cum urmează:

Exemplul 4. (preparatul Ug-110)

Polioxietilenglicol 4000	15,0 g
Polioxietilenglicol 400	60,0 g
Propilenglicol	10,0 g
Deprenyl	5,0 g
Cromofor El	5,0 g
Polioxietilenglicol (PEG) 400	5,0 g

Exemplul 5. (preparatul Ug-167)

Polioxietilenglicol (PEG) 4000	19,0 g
Polioxietilenglicol (PEG) 400	55,0 g
Propilenglicol	8,0 g
Gumă de xantan	10,0 g
Deprenyl	5,0 g
Polioxietilenglicol 400 la	100,0 g

Media particulei cu mărime este de 15 micrometri, iar starea cristalină a lichidului este de 70 - 80 procente.

Exemplul 6. (preparatul Ug-325)

Polioxietilenglicol 35.000	1,0 g
Polioxietilenglicol 4000	15,0 g
Polioxietilenglicol 400	53,5 g
Propilenglicol	4,5 g
Gumă de xantan	15,0 g
Deprenyl	5,0 g
Cremofor EL	6,0 g

Starea cristalină a lichidului 100 procente.

Compoziția agenților auxiliari: cromofor EL; glicerol-poli(etilenglicol)-ricinoleat; Myritol 318; trigliceridă; gumă de xantan; polizaharidă.

Compoziția transdermală mai sus menționată este aplicată în tratamentul menționat mai sus pe suprafața pielii în doza necesară, apoi suprafața tratată este acoperită de exemplu cu material plastic (plasture). Deoarece prin administrarea unei doze scăzute (5-10 miligrame per zi) din componentul activ nu s-ar putea determina direct nivelul sanguin, s-a făcut această determinare pe de o parte indirect printr-o metodă biochimică, și anume prin determinarea efectului de inhibiție al monoaminoxidazei (MAO) asupra compusului activ în creier și țesuturile din ficat și pe de altă parte prin determinarea cantității de compus activ neabsorbit de plasture, prin cromatografie lichidă de înaltă performanță.

Scopul acestor studii este de a

determina parametrii de absorbție ai preparatelor transdermale de diferite compoziții. Se utilizează ca model șobolanii și câinii beagle depilați pe suprafața necesară. Absorbția cinetică este urmată de determinarea cantității de compus activ neabsorbit, prin cromatografie lichidă de înaltă performanță (HPLC). În afară de aceasta, a fost măsurat efectul inhibitor al monoaminoxidazei (MAO) asupra componentului activ absorbit în creierul de șobolan și de țesuturile din ficat.

Metodele de testare: Activitatea monoaminoxidazei (MAO) în creierul de șobolan și în țesuturile de ficat a fost determinată de către Wurtman și Axelrod prin metoda radiometrică. Conținutul de compus activ rămas pe plasture prin îndepărtare din țesutul animal este determinat prin cromatografie lichidă de înaltă performanță (HPLC), rezultatele numerice fiind obținute prin prepararea unor calibre din diferite cantități de unguent.

Rezultatele și evaluarea datelor: studiile efectuate pe șobolani au fost extinse la

inhibarea enzimei monoaminooxidază -B care arată că, cantitatea de ingredient activ, care lipsește din plasture, determinată prin cromatografie lichidă de înaltă performanță (HPLC),

este absorbită.

Tabelul 1 conține rezultatele acestor măsurători.

Tabelul 1

Efectul Deprenylului (1 miligram per kilogram corp administrat subcutan) și a preparatului Ug-85 cu Deprenyl din plasture (3 miligrame per kilogram corp) asupra inhibării activității monoaminooxidazei MAO (procente), în comparație cu controlul. Măsurătorile sunt făcute în omogenate de nucleu liber din creierul și ficatul de șobolan cu substrat 14 dc-PEA + S.D. (n = 9)

timp	creier	subcutan	plasture	subcutan	ficat plasture
5'		-	9,6 ± 6,86	-	0
15'		-	47,07 ± 13,72	-	14,23 ± 20,80
30'		-	60,60 ± 3,84	-	12,80 ± 15,25
45'		-	66,91 ± 1,88	-	45,10 ± 10,48
o oră	79,02 ± 1,58		73,09 ± 5,05	63,23 ± 1,98	58,93 ± 19,08
2 ore	87,09 ± 2,05		53,22 ± 3,42	74,94 ± 1,10	69,63 ± 6,94
4 ore	86,74 ± 3,00		55,30 ± 2,96	57,63 ± 5,23	52,80 ± 9,29
6 ore	83,04 ± 1,46		41,49 ± 3,50	67,86 ± 9,22	57,06 ± 4,68
24 ore	89,36 ± 2,60		80,50 ± 3,24	86,04 ± 7,81	80,19 ± 3,74
48 ore	73,59 ± 1,77		72,05 ± 2,54	64,34 ± 8,11	86,65 ± 2,26
72 ore	76,99 ± 3,38		76,56 ± 1,13	68,54 ± 5,25	79,09 ± 2,59
96 ore	69,19 ± 3,58		56,00 ± 2,37	54,75 ± 11,58	65,59 ± 7,04
7 zile	32,20 ± 5,45		32,15 ± 12,49	56,44 ± 7,59	55,33 ± 11,69
9 zile	13,56 ± 1,97		18,16 ± 5,22	44,26 ± 3,45	47,66 ± 5,43
11 zile	0,63 ± 0,95		14,88 ± 2,92	26,27 ± 15,77	39,18 ± 4,34
14 zile	0		0	24,22 ± 3,13	0

Viteza de absorbție măsurată pe pielea de șobolan arată că pielea de șobolan nu este convenabilă ca un model cinetic deoarece majoritatea modelelor cinetice sunt constituite din câinii beagle. În acest caz, prin măsurarea

compusului activ care a rămas, prin cromatografie lichidă de înaltă performanță (HPLC), s-a găsit o slabă absorbție a ingredientului activ din respectivele unguente. Rezultatele sunt arătate în tabelul 2.

Tabelul 2

*Absorbția transdermală a Deprenylului la câinii beagle
Preparatul, durata tratament (ore) Deprenyl rămas % + S.D.*

Ug - 85	24	9,6 ± 1,5
Ug - 110	24	34,9 ± 15,3
Ug - 111	24	1,7 ± 2,2
Ug - 118	24	13,4 ± 6,6
Ug - 167 ≠	4	75,7 ± 6,8
Ug - 167 ≠	24	40,6 ± 4,9
Ug - 325	24	58,5 ± 4,1
Ug - 325	48	28,3 ± 12,1
Ug - 325	72	8,4 ± 2,4

≠ reprezintă 3 animale și 3 măsurători paralele în timpul dat.

Într-un alt experiment, s-a determinat la porcii domestici activitatea monoaminoxidazei (MAO) în creier și activitatea monoaminoxidazei (MAO-B) în plăci.

Experimentele au fost efectuate pe scroafe domestice (mari, albe), cu greutatea de 25+30 kg. Scroafele au fost menținute în cușcă separat în timpul experimentelor și li s-a dat aceeași hrană care este dată de obicei. Animalele din prima grupă sunt tratate pe cale orală, cu câte 10 miligrame de (-) deprenyl în capsule gelatinoase.

Probele de sânge au fost luate pentru determinarea activității monoaminoxidazei-B la 0, 23, 6, 24, 48, 72 și 96 h. La 96 h după luarea probelor de sânge, scroafele sunt omorâte și activitatea monoaminoxidazei A și B este determinată în creierul lor disecat.

Cea de-a doua grupă este tratată cu preparatul transdermal Ug-111 conținând 10 miligrame (-) deprenyl. Perioadele de determinare a probelor sanguine au fost de 0, 3, 6, 24 și 48 h. Preparatele transdermale sunt îndepărtate la 24 h. Pentru determinările conținutului de deprenyl rezidual din preparate, se utilizează bandajul și materialul de nylon. Pielea este spălată cu un tampon de bumbac

umectat cu etanol care va fi de asemenea utilizat pentru determinarea prin cromatografie lichidă de înaltă performanță (HPCL). Animalele sunt omorâte la 48 h după care se determină activitatea monoaminoxidazei A și B din creier. A treia grupă de porci este tratată cu preparatul transdermal Ug-167 care conține 20 miligrame de (-) deprenyl. Se iau probe de sânge după 0, 3, 6, 24, 48 și 72 h. Bandajele sunt îndepărtate după perioada de 48 h și este realizat întregul procedeu descris mai sus, la două grupe de animale. Sângele este luat de la vena cavă craniană cu o seringă din material plastic de 20 ml conținând 1,5 ml soluție de citrat de sodiu de 7,6 procente concentrație. Volumul sanguin luat este de 18,5 ml pentru fiecare probă luată.

Activitatea monoaminoxidazei este măsurată radiometric conform metodei lui Wurtman și Axelrod cu o ușoară modificare făcută de Magyar. Metoda descrisă de Willberg și Oreland a fost utilizată pentru prepararea plăcuțelor.

Rezultatele inhibiției activității monoaminoxidazei (MAOB) din plăci după aplicarea per os și transdermală sunt arătate în tabelul 3.

Tabelul 3

Efectul (-) Deprenylului privind inhibiția activității monoaminoxidazei -B la plateletele (procente) comparate cu controlul. Măsurătorile sunt realizate cu un substrat 14 dC-PEA ± S.D. (n = 3).

modul de aplicare	t i m p u l				
	3	6	24	48	72
	97,77	86,04	100,00	82,67	72,32
	92,52	96,51	100,00	70,48	65,63
per os 1	0,0	95,63	10,00	69,93	50,17
(10 mg)	95,15	92,73±3,35	100±00	74,36±4,16	52,71±6,56
Ug 111	0,0	36,27	52,68	60,70	-
transdermal 2	95,66	95,47	93,76	98,63	-
(10 mg; 24 h)	75,23	72,74±18,42	77,49±12,6		83,79±11,7
Ug-167	23,29	55,77	90,94	88,56	100,0
transdermal 3	72,11	95,90	98,54	91,44	89,34
(20 miligrame	56,81	65,05	0,0	90,57	75,02
48 h)	53,74±15,33	73,24±12,13	94,74	90,19±0,85	88,12±7,24

Rezultatele determinării activității monoaminoxidazei MAO în creier sunt arătate în tabelul 4.

Efectul (-) deprenylului privind inhibiția activității de monoaminoxidază MAO (procente în creier în comparație cu controlul. Măsurătorile sunt efectuate în omogenate de nucleu libere din creierul de porc domestic cu 14 C-PEA; substratul 14-C-5-HT±S.D. (n=3)

modul de aplicare		creierul	
		14 C-PEA	14-C-5-HT
per os	96 h	73,22 ± 8,13	20,14 ± 6,0
Ug-111	48 h	56,31 ± 10,03	16,39 ± 8,77
transdermal	24 h		
Ug-167	72 h		
transdermal	48 h	86,76 ± 6,67	18,50 ± 3,81

În tabelul 5 este arătată absorbția 15 transdermală.

Tabelul 5

Absorbția transdermală a Deprenylului la porcii domestici în comparație cu controlul

Durata experimentului preparat	ore	Deprenyl care rămâne procente ± S.D.
Ug - 111	24	14,2 ± 5,5
Ug - 167	24	36,5 ± 9,3
Ug - 167	48	6,1 ± 5,1

Revendicări

1. Compoziție transdermală anhidră, 30 caracterizată prin aceea că este constituită, într-un aranjament cristalin lichid liotrop de 20 ÷ 100%, din 5...15% un compus optic activ sau racemic, ales dintre N metil-N-/fenil-2-propil)-2-propilamină și N metil-N-/1-(4-fluor-fenil)-2-propil/2 propilamină sau sărurile acestora, 40...70% polioxietilenă lichidă, 10...20% polioxietilenă solidă, 2...30% agent tensioactiv neionic, 2...20% propilenglicol, 0,5...2% polimer cu a > 0,6 și până la 100 40 procente în greutate agenți auxiliari.

2. Compoziție, conform revendicării 1, caracterizată prin aceea că polioxietilena lichidă este aleasă dintre polioxietilenglicoli cu G.M. 200...600, de preferat 400, iar 45

polioxietilena solidă dintre polioxietilenglicoli cu G.M. 1500...6000, de preferat 4000.

3. Compoziție, conform revendicărilor 1 și 2, caracterizată prin aceea că agentul tensioactiv neionic poate fi ales dintre esteri ai acizilor grași cu polietilenglicoli, eteri ai alcoolilor grași superiori cu polietilenglicoli, esteri ai acizilor grași cu sorbitanul, esteri ai acidului ricinoleic din uleiul de ricin cu polioxietilena.

4. Compoziție, conform revendicărilor 1 la 3, caracterizată prin aceea că polimerul cu a > 0,6 poate fi reprezentat de polioxietilenglicol cu G.M. 35.000.

5. Compoziție, conform revendicărilor 1 la 4, caracterizată prin aceea că agentul auxiliar poate fi un agent de emulsificare, cum ar fi polizaharidele.

Președintele comisiei de examinare: farm. Pentelescu Elena

Examinator: farm. Popescu Aurelia

