

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

B

(11)

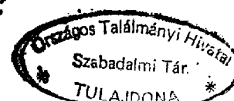
197207

Bejelentés napja: (22) 1985.12.04. (21) (4639/85)

Közzététel napja: (41) (42) 1987.09.28.

Megjelent: (45) 1990.01.10.

Nemzetközi
osztályozás:
(51) NSZO₄
A 61 K 31/47
A 61 K 31/52



Feltalálók: (72)

dr. Szentmiklósi Péter, 30%, dr. Hermecz István, 15%,
dr. Mészáros Zoltán, 15%, dr. Tardos László, 15%,
dr. Marton Jenő, 10%, dr. Vasvári Árpádné, 5%,
dr. Horváth Ágnes, 5%, Budapest, Mármaros Tamásné, 5%,
Biatorbágy, HU

Szabadalmas: (73)

CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti
Termékek Gyára, Rt., Budapest,
HU

(54) ELJÁRÁS HATÓANYAGKÉNT 1-(3',4'-DIETOXI- -BENZIL)-6,7-DIETOXI-3,4-DIHDRO-IZOKINO- LINIUM-TEOFILLIN-7-ACETÁTOT, VAGY MONO- HIDRÁTJÁT TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍT- MÉNY ELŐÁLLÍTÁSÁRA

1

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás hatóanyag-
ként 1-(3',4'-dietoxi-benzil)-6,7-dietoxi-3,4-
-dihidro-izokinolinium-teofillin-7-acetátot
vagy monohidrátját tartalmazó gyógyszerké-
szítmény előállítására oly módon, hogy az is-
mert módon előállított 1-(3',4'-dietoxi-ben-
zil)-6,7-dietoxi-3,4-dihidro-izokinolinium-teo-
fillin-7-acetátot vagy monohidrátját a gyógy-
szergyártásban szokásosan alkalmazott töltő-,
hígító és egyéb segédanyagokkal összekeve-
rik és a vér leromlott mikrocirkulációjának
következtében beállott patológias állapotok
kezelésére alkalmas, gyógyászati készítmény-
nyé készítik ki.

197207

Találmányunk tárgya eljárás hatóanyagként 1-(3',4'-dietoxi-benzil)-6,7-dietoxi-3,4-dihidro-izokinolinium-teofillin-7-acetátot vagy monohidrátját tartalmazó, a vér leromlott mikrocirkulációjának következtében beállott patológiás állapotok kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására, oly módon, hogy az 1-(3',4'-dietoxi-benzil)-6,7-dietoxi-3,4-dihidro-izokinolin-7-acetátot (továbbiakban Depogén), vagy monohidrátját a gyógyszergyártásban szokásosan alkalmazott töltő-, hígító- és egyéb segédanyagokkal összekeverjük és gyógyászati készítménnyé készítjük ki.

A Depogén oly módon állítható elő, hogy az 1-(3',4'-dietoxi-benzil)-6,7-dietoxi-3,4-dihidro-izokinolin (No-Spa-bázis) és a teofillin-7-ecetsav moláris arányban vett mennyiségeit alkoholban reagáltatjuk (167.246 sz. magyar szabadalmi leírás). A Depogén, illetve monohidrátja előállítható oly módon is, hogy a No-Spa-bázist és teofillin-7-ecetsavat víz és szerves oldószer jelenlétében reagáltatjuk, amikor is a Depogén-monohidrát keletkezik, melyből a Depogént dehidratálással nyerhetjük. (T/42449 sz. közzétett magyar szabadalmi leírás).

A 3.035 366 sz. USA szabadalmi leírás, a 167246 sz. magyar szabadalmi leírás, valamint az Acta Pharmaceutica Hung. 49 50-53 (1979) publikáció alapján ismert, hogy a Depogén 100-300 mg/nap dózisban perifériás vasodilatáló hatású és nagymértékben csökkenti a végtagi vascularis rezisztenciát.

Ismert továbbá, hogy a népesség arterioszklerotikus megbetegedése ma már - főleg a fejlett ipari országokban - népbetegségnek számít, és vezető helyet foglal el a halálozási okok között. Az ilyen körképben szenvedőknel - alsóvégtagi obliteráló érfolyamatban, vagy vascularis encephalopatiában szenvedő betegek - a rezisztencia erei fala megvastagszik, csökken a vegetatív receptorok száma, romlik az erek rugalmassága, véráteresztőképessége.

Ezen betegek gyógyszeres kezelésére mindeztideig leginkább perifériás értágítókat alkalmaztak. Minél rosszabb állapotban vannak azonban az elmeszesedett falú erek, annál kevésbé táguznak, ezért az értágítók felhasználási lehetősége behatárolt (Martindale: The extra Pharmacopoeia XXVIII. kiadás /1982/ London 1614. oldal), illetve ellenjavalt (Angiology 1984 jul. 407-417 oldalak).

Ismeretes továbbá, olyan valószínűleg genetikai, örökletes betegség is, ahol az eritrociták sarlósejtessé alakulása, illetve képlékenysége elvesztése jelentős klinikai tünetekben manifestálódik (Sickle cell anemia). (Dorlandis illustrated Medical Dictionary 25 860. Sanders Kiadó /1974/). Ennek a betegségnek a terápiája sincs a szokásos gyógyszerekkel megoldva. (Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie Künmerle, Garrett; Tzyzi Urbán, Schwarzenberg München

1976. 911. o.)

Ismert továbbá, hogy a 3,7-dihidro-3,7-dimetil-1-(5-oxo-hexil)-1H-purin-2,6-dion-petoxiphyllin; (Trental)[®] javítja a vér egyes reológiai paramétereit, elsősorban a vörösvérsejtek plaszticitását, és ezáltal olyan körképek kezelésére alkalmazható eredményesen, amelyeknél a rossz mikrocirkulációnak és a következményes szövethipoksiának a vörösvérsejtek plaszticitásának romlása az oka (Angiology, 36; 4, 226-234 /1985/).

A szűrhetőség javításával a vörösvérsejtek könnyebben haladnak át a kapillárisokon és ezáltal jelentősen javul a szövetek oxigénellátása.

A vér hemoreológiai tulajdonságainak befolyásolása, nevezetesen fluiditásának növelése kóros állapotok egész sorát képes kedvezően befolyásolni (így: műtét utáni trombózis veszélyének csökkentése, a myocardialis infarktus profilaxisa, a rossz vérellátás következtében nehezen gyógyuló sebek; ulcus, embolia, agyi infarktus, sokk, krónikus érmegbetegedések, claudicatio intermitens időskori agyi keringési zavarok, diabetes) ezért igen nagy a terápiás fontossága mind szisztémás, mind lokális vonatkozásban.

Azt találtuk, hogy a Depogén, vagy monohidrátja megfelelő dózisban alkalmazva igen kedvező hemoreológiai tulajdonságokkal rendelkezik. Mind in vitro, mind in vivo kísérletek alapján jelentősen fokozza a kóros humán vörösvérsejtek szűrhetőségét.

Ismert, hogy értágítókra, így a Depogénhez szerkezetileg hasonló papaverinre [1-(3',4'-dimetoxi-benzil)-6,7-dietoxi-izokinolin] nem jellemző, hogy a hemoreológiai paraméterek bármelyikét (viszkozitás, vörösvérsejt szám, vörösvérsejt aggregáció, vörösvérsejt rugalmasság /szűrhetőség/ trombocita aggregáció) befolyásolná.

A teofillin-7-ecetsav szintén nincs hatással a vér hemoreológiai tulajdonságaira (Domingo M. Ariado: Angiology 1984. július 407-417. old.) Kémiai szerkezet alapján tehát a Depogén hemoreológiai hatása nem volt előre várható.

Tekintettel arra, hogy az értágító hatás közvetlenül az erek simaizomzatára kifejtett hatás, míg a hemoreológiai tulajdonságokat befolyásoló hatás a vörösvérsejtek rugalmasságára és ezáltal a vér, illetve plazma viszkozitására, a vörösvérsejtek, illetve vérlemezék aggregációjára kifejtett hatás, a két hatás hatásmechanizmusa eltérő, a hemoreológiai hatás nem következik az értágító hatásból, azzal nincs összefüggésben. A fent idézett Angiology cikk-ben leírtak szerint: „az ideális hemoreológiai szernek nincs értágító hatása.” Értágítókat általában angina pectorisban, a has, a vese, a retina, az agy ereinek görcse esetén alkalmaznak.

Mint az előzőekben már kifejtettük a vér hemoreológiai tulajdonságainak befolyásolása kóros állapotok egész sorát képes

kedvezően befolyásolni, így agyi érbetegségek, claudicatio intermittens, stb.

A vörös vérszálak rugalmasságát azok szűrhetőségével határoztuk meg. Összehasonlítva anyagként a gyakorlatban alkalmazott legjobb gyógyszert a Trentál-t alkalmaztuk. A vörös vérszálak in vitro szűrhetőségének vizsgálatára Teitel (Nouv.Rev.Franc.Haematol. 7; 195 /1967/) módszerét alkalmaztuk, amelyben koncentrált vörösvérsejt szuszpenzió szűrődési sebességét mértük. A kísérletekben friss, normál vörösvérsejteket, hiperozmótikus oldatban zsugorított friss vörösvérsejteket, illetve 30 napig CPD vértartósító oldatban +4 C°-on tárolt vörösvérsejteket használtunk. Az eredményeket az 1. és 2. ábrán ismertetjük (a zsugorított, illetve 30 napig tárolt vörösvérsejt szűrhetőségét a kontroll friss normál vörösvérsejt szűrhetőségének %-ában adtuk meg.)

Az 1. és 2. ábrából látható, hogy mind a Trentál[®], mind a Depogén jelentősen növeli a vörösvérsejt szűrhetőségét, azaz csökkenti az átáramlást jellemző $T_{1/2}$ (a vérszálak fele mennyiségének átáramlásához szükséges idő) értéket. Mindkét hatóanyag esetében a hatás dóziszfüggő. Depogén esetében az optimális hatás alacsonyabb koncentrációtartományban (0,5-1,5 μ M) jelentkezik, mint a Trentálnál (5-10 μ M). Ezen belül - a félmaximális hatás kifejtéséhez szükséges koncentráció (ID_{50} ; lásd I. táblázat) alapján - a Depogén 10-25x alacsonyabb koncentrációban fejt ki a Trentálhoz hasonló hatást

I. Táblázat

	Trental $ID_{50\mu M}$	Depogén $ID_{50\mu M}$	Rel. aktivitás Trental/- Depogén
zsugorított vörösvérsejt	36	2.2	16.3
30 napig tárolt vörösvérsejt	15.8	0.5	31.6

Klinikai vizsgálatok alsóvégtag, és cerebrális obliteráló érbetegségben szenvedő betegeken az alábbi eredményeket mutatták: 41 beteget kezeltek 10 napon át 450 mg/nap Depogénnel, illetve Trentállal orálisan (5 egészséges kontroll mellett). Kitűnt a Depogén kedvező hatása agyi érbetegségben, melyben a tünetek csökkenésén kívül az EEG-vel és ECHO-val történt mérések eredményeit a 2. és 3. táblázatban ismertetjük. Alsóvégtag obliteráció esetén a két szer hatása azonos volt.

Kezelés előtt a betegeknél a vörösvérsejt szűrhetőségének mértéke jelentősen csökkent mérvű ($T_{1/2}$ átlag=18,15 min.) az egészséges kontrollhoz viszonyítva ($T_{1/2}$ átlag=8,7 min; $T_{1/2}$ normál=6,5-10,5 min.). 10

4

napos Depogén kezelés alatt a betegek nagyrésznél - függetlenül attól, hogy agyi vagy végtag megbetegedésben szenvedett - a vörösvérsejt szűrhetősége normalizálódott ($T_{1/2}$ átlag=9,53 min). Ez a hatás jelentősebb volt, mint a Trentállal kezeltéknél, habár a kezelés ezeknél is eredményt ért el ($T_{1/2}$ átlag=12,1 min.). A vörösvérsejt szűrhetőségének javulása és a klinikai tünetek csökkenése korrelációban állt.

Az egészséges kontrolloknál vörösvérsejt szűrhetősége a kezelés után nem változott ($T_{1/2}$ átlag=8,7 min.).

Meglepő módon azt találtuk, hogy eredeti állapotban minél kifejezettebb volt a betegeknél a vörösvérsejt szűrhetőségének csökkenése, annál kifejezettebb volt a terápiás hatás.

Fentiek alapján a találmány szerinti gyógyászati készítménnyel végzett kezelési eljárás alkalmas arra is, hogy a beteg véréből meghatározva a vörösvérsejt szűrhetőséget, határozzuk meg a kezelésben alkalmazott dózist, preindikálhassuk a terápia indokoltságát, illetve a kezelés eredményességét. Előnyösen olyan napi dózist alkalmazhatunk, amely +0,5-2 g/ml hatóanyag vérkoncentráció eléréséhez szükséges.

A kezelési eljárásban a hatóanyagot kapszula, tablettá, nyújtott hatású tablettá, injekció oldat vagy szirup formájában alkalmazhatjuk, bolus és infúziós felhasználásra.

+1-(3',4'-dietoxi-benzil)-6,7-dietoxi-3,4-dihidro-izokinolinra számítva.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmény hatóanyagát ismert módon állíthatjuk elő. Az ismert módon kifejezés jelen leírásban a technika állásából az elsőbbség napjáig megismerhető eljárásokat foglalja magába.

1. példa

Depogen retard tablettá (100. tablettá)

Depogen	40.00 g
CMC-Na	5.50 g
Gipsz	52.90 g
Sztearinsav	4.80 g
Tween 85	0.15 g
Tween 20	0.10 g
CMC-Na	3.00 g
Mg-stearát	1.00 g
Talcum	2.00 g

2. példa

Depogen kapszula

Depogen	150 mg
Aerosil 300	3 mg
Kollidon V.A.64	12 mg
Amylum mais	54 mg
Avicel	66 mg

Cutine H.R.	3 mg
Mg-stearát	3 mg
Talcum	9 mg

3. példa

Depogen	1.00 g
Kakaópor	10.00 g
Saccharosum	45.00 g
Glycerinum	5.00 g
Natrium chloratum	0.05 g
Solutio conservans	0.50 g
Spiritus dilutus	2.00 g
Aqua destillata ad	100.00 g

4. példa

Depogen	40.00 mg
Spir.conc.	0.04 ml
Aqua bidestillata ad	1.00 ml

5. példa

Depogen	0.15 g
Witepsol H 32	2.57 g
Tagat R-1	0.14 g
Softisan 378	0.14 g

6. példa

Depogen	40 g (vagy a monohidrát sztöchiometrián ekvivalens mennyisége)
endragit L 100-55	8 g
Nátrium-hidroxid	0.08 g
aerosil R 972	0.3 g
magnézium-sztearát ad	50 g

2. táblázat

A TRENTAL és a DEPOGEN hatása az EEG vizsgálat eredményére

5	változatlan	romlott	javult	összesen
TRENTAL 5 (55.5%)	0	4 (44.5%)	9	
DEPOGEN 1 (12.5%)	0	7 (87.5%)	8	

3. táblázat

A TRENTAL és a DEPOGEN hatása az ECHO vizsgálat eredményére

	változatlan	romlott	javult	összesen
20	TRENTAL 9 (100%)	0	0	9
	DEPOGEN 7 (87.5%)	0	1 (12.5%)	8

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

25

1. Eljárás hatóanyagként 1-(3',4'-dietoxi-benzil)-6,7-dietoxi-3,4-dihidro-izokinolinium-teofillin-7-acetátot vagy monohidrátját tartalmazó gyógyszerkészítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy az ismert módon előállított 1-(3',4'-dietoxi-benzil)-6,7-dietoxi-3,4-dihidro-izokinolinium-teofillin-7-acetátot

30

vagy monohidrátját a gyógyszergyártásban szokásosan alkalmazott töltő-, hígító- és egyéb segédanyagokkal összekeverjük és a vér leromlott mikrocirkulációjának következtében beállott patológiás állapotok kezelésére alkalmas gyógyászati készítménnyé készítjük ki.

35

40

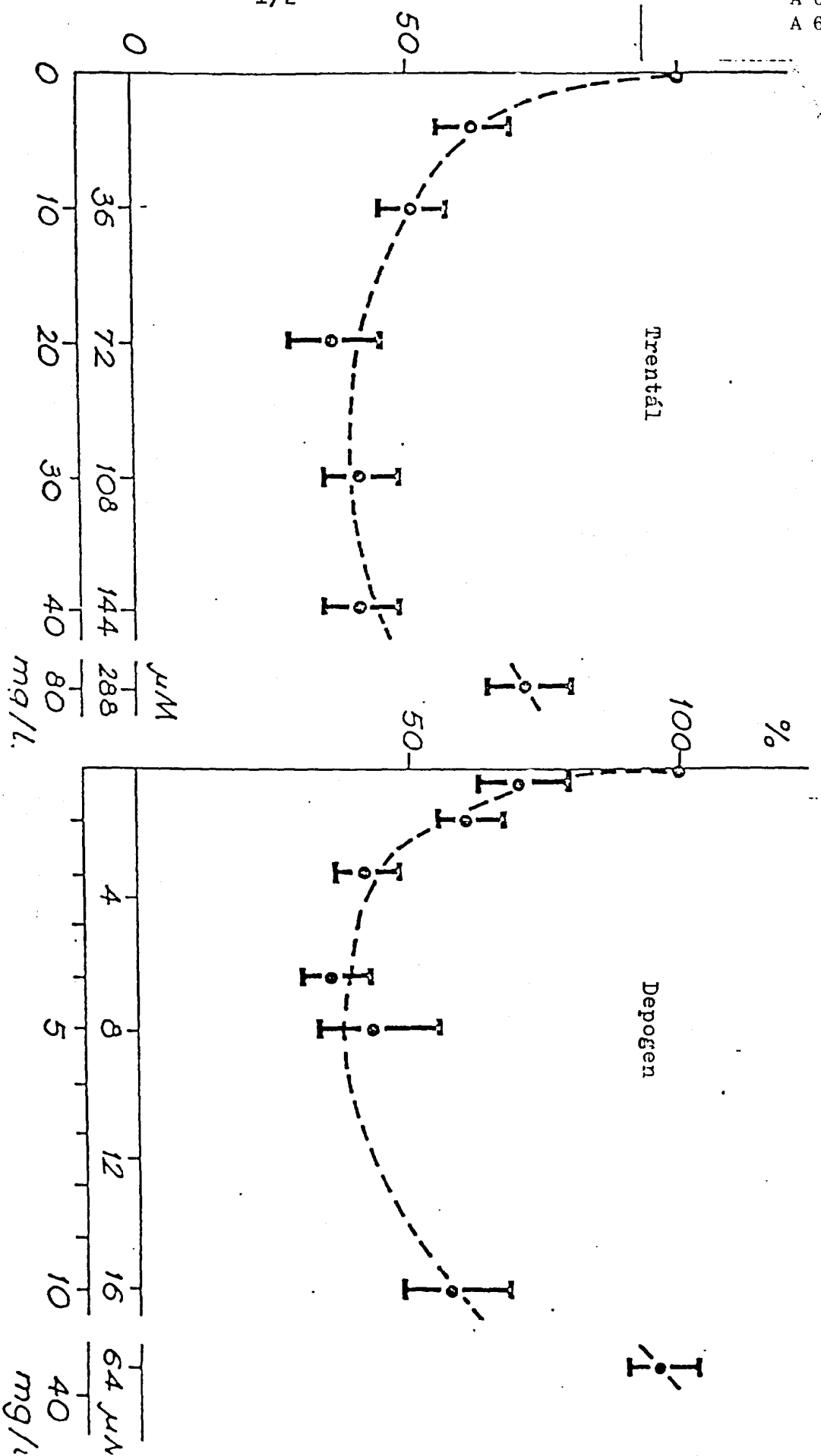
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a hatóanyagot kapszula, tabletta, nyújtott hatású tabletta, injekció, oldat vagy szirup formájában készítjük ki.

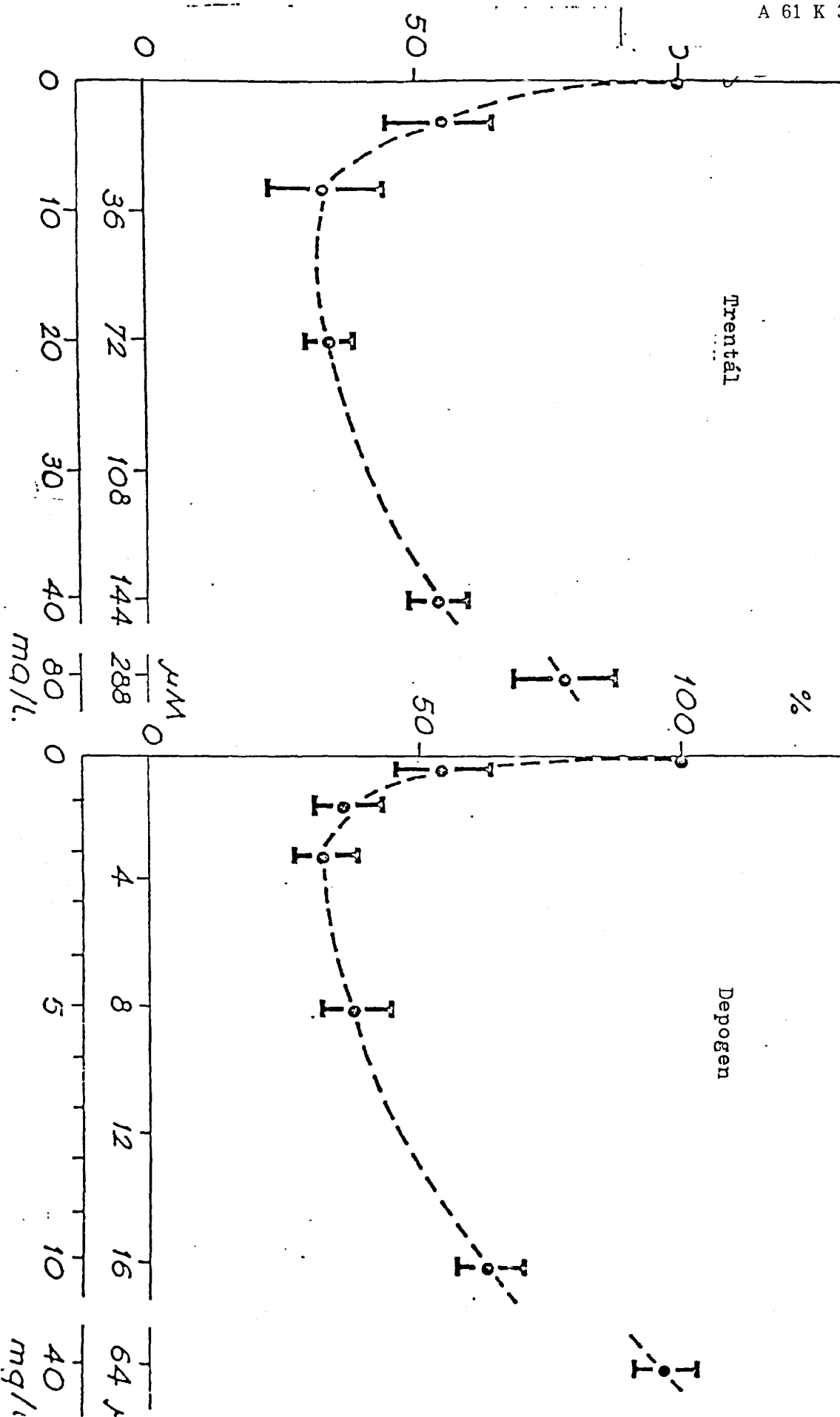
45

2 rajz

A kiadásért felel a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

90.2029.66-4 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Benkő István vezérigazgató

$T_{1/2}$ a kontroll százalék

$T_{1/2}$ a kontroll százalék2. ábra
30 napig tárolt vörösvérsejtek szűrhetősége