

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11) 187 612

A bejelentés napja: (22) 83. 11. 24.

(21) 4039/83

A bejelentés elsőbbsége:

(33)

DE:

(32)

82. 11. 27.

(31)

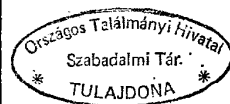
(P 32 44 027.8)

A közzététel napja: (41) (42) 1984. 07. 28.

Megjelent: (45) 1987. 11. 27.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO₄

A 61 K 9/06;
A 61 K 31/415



Feltaláló(k): (72)

BITTERA Miklós, vegyész, HOFF Dieter, gyógyszerész, Leverkusen,
BÜCHEL Karl Heinz, vegyész, Burscheid, PLEMPER Manfred, mik-
robiológus, Haan, REGEL Erik, vegyész, Wuppertal, DE

Szabadalmaz: (73)

BAYER AG., Leverkusen, DE

ELJÁRÁS GYORS HATÓANYAGLEADÁSÚ ANTIMIKOTIKUS GÉLKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás antimikotikus gélkészítmények előállítására, oly módon, hogy egy vagy több ismert antimikotikus azolszármazékból, 1-5% benzil-alkoholból, 2,5-35% terítő anyagból és gélképzőként 10-30%, mintegy 30 mól etilénoxidot tartalmazó cetilsztearil-alkoholból álló keveréket 110 °C hőmérsékleten megolvasztunk nitrogénatmoszféra és nyomás alatt a vízfázissal (100 °C) egyesítjük, és lassú kevertetés közben 25 °C hőmérsékletre hűtjük.

A találmány tárgya eljárás antimikotikus gélkészítmény előállítására, amely a hatóanyagot gyorsan leadja, és ezzel rövid idejű terápiát tesz lehetővé.

Az emberi mikózis, elsősorban a bőrmikózis kezelésére számos, antimikotikus származékot tartalmazó készítmény ismert. Ezekkel a készítményekkel a teljes eltávolításhoz 14–21 napos terápia szükséges.

A terápiás idő csökkentéséhez, különösen a teljes eltávolításhoz egy bizonyos depot-hatásra és a hatóanyag megfelelő biológiai hozzáférhetőségére van szükség. Emiatt az ismert formulációk csak korlátozottan alkalmazhatók, mert a jelenlegi hatóanyagkínálatnak csak kis része oldódik a fertőzés helyén lévő folyadékmennyiségben. Ha a terápiás idő csökkentését a hatóanyagkoncentráció további növelésével, vagy anélkül akarjuk elérni, úgy gondoskodni kell a hatóanyag optimális biológiai hozzáférhetőségéről.

Azt találtuk, hogy antimikotikus azolszármazékokból készített olyan gélkészítmények, melyek a szokásos segédanyagok mellett 1–5% benzilalkoholt, 2,5–35% terítő anyagot és gélképzőt tartalmaznak, a hatóanyagot gyorsabban szabadítják fel, és így a terápiás időt 1 napra csökkentik. Ezzel a készítménnyel a hatóanyag leadása tízszeresére gyorsítható.

A fenti készítményben hatóanyagként felhasználható valamennyi antimikotikus hatású származék, különösen az imidazol- és triazolszármazékok. A hatóanyag mennyisége a találmány szerinti készítményekben 0,05–1%, előnyösen 0,1–1%. Hatóanyagként felhasználható például a Clotrimazol, (I) képlet difenil-(2-klór-fenil-imidazol-1-il-metán; a Bifonazol, (II) képlet, fenil-(4-fenil-fenil)-imidazol-1-il-metán; a Lombazol, (III) képlet, (4-fenil-fenil)-(2-klór-fenil)-imidazol-1-il-metán; és a Climbazol, 1-(4-klór-fenoxi)-1-imidazol-1-il-3,3-dimetil-2-butanon.

Számos további antimikotikus hatású azolszármazékot ismertet a 24 30 039 DE közrebocsátási irat. Ezek szintén felhasználhatók a találmány szerinti készítményben.

Terítő anyag alatt olyan olajos folyadékokat értünk, melyek a bőrön különösen jól szétterülnek [R. Kaymer: Pharm. Ind. 32, 577–581 (1970)]. A találmány szerinti készítményekben terítő anyagként különösen jól alkalmazhatók a következő vegyületek:

1. Különböző viszkozitású szilikonolajok.

2. Zsír-sav-észterek, így etil-sztearát, di-n-butil-adipát, laurinsav-hexilészter, dipropilén-glikol-polargonát, közepes lánchosszúságú elágazó szénláncú zsírsavak és 16–18 szénatomos telített zsíralkoholok észterei, izopropil-mirisztát, izopropil-palmitát, kapril- vagy kaprinsav-észterek 12–18 szénatomos telített zsíralkoholokból, izopropil-sztearát, izopropil-izosztearát, olajsav-oleilészter, olajsav-decilészter, etil-oleát, tejsav-etilészter, viasz-szerű zsír-sav-észterek, így mesterséges kacsafartómirigyzsír, dibutil-ftalát, adipinsav-diizopropilészter és alkalmazott észterkeverékei, valamint poliol-zsírsav-észterek és mások.

3. Trigliceridek, így kapril- vagy kaprinsav-triglicerid, 8–12 szénatomos növényi zsírsav trigliceridkeveréke, telített vagy telítetlen, esetleg hidroxilcsoportot is tartalmazó zsírsavak részleges gliceridkeverékei, valamint 8–10 szénatomos zsírsavak mongliceridjei és mások.

4. Zsíralkoholok, így izotridecyl-alkohol, 2-oktildodekanol, cetil-sztearil-alkohol vagy oleil-alkohol.

5. Zsírsavak, így például olajsav.

Különösen előnyös terítő olajok a következők: izopropil-mirisztát, izopropil-palmitát, kapril- vagy kaprinsav-észterek 12–18 szénatomos telített zsíralkoholokból, viasz-szerű zsír-sav-észterek, így mesterséges kacsafartómirigyzsír, szilikonolajok, izopropil-mirisztát(izopropil-sztearát) (izopropil-palmitát keverék, izopropil-sztearát és izopropil-izosztearát.

A találmány szerint előállított készítményekben további segédanyagként alkalmazhatók a glicerín, sűrűn folyó paraffin, hígán folyó paraffin, trietanol-amin, kollagén, allantoin, novantizolsav és parfüm-olajok.

Gélképzőként mintegy 30 mól etilénoxidot tartalmazó cetil-sztearil-alkoholt alkalmazunk, adott esetben poliol-zsírsav-észterekkel keverve, 10–30% mennyiségben.

Gélképzőként továbbá felhasználhatók olyan makromolekulás vegyületek is, melyek mind vízben, mind szerves oldószerben oldódnak, illetve duzzadnak.

Ha a makromolekulás anyagok ismert felosztását [Keipert et al.: Die Pharmazie, 28, 145–183 (1973)] követjük, úgy elsősorban nem ionos makromolekulák és sói alkalmazhatók. Ilyenek többek között a poliakrilsav, polimetakrilsav és sói, így például az enyhén térhálósított óriás molekulájú poliakrilsavak, melyek alkáli hozzáadására tiszta gélstruktúrát vesznek fel. A polimetakrilsavat és/vagy sóit 1–5% mennyiségben alkalmazzuk.

Oldószerként vizet és bármilyen, vízzel elegyedő oldószert használunk. Szóba jöhetnek például alkoholok, így etanol és izopropil-alkohol, benzil-alkohol, propilén-glikol, metil-celloszol, celloszol, észterek, morfolin, dioxán, dimetil-szulfoxid, dimetil-formamid, tetrahydro-furán és ciklohexanon.

A találmány szerinti készítmények előállításához egy vagy több oldószert használunk.

A találmány szerint az antimikotikus géleket úgy állítjuk elő, hogy egy vagy több antimikotikus azolszármazékból, 1–5% benzil-alkoholból, 2,5–35% terítő anyagból és gélképzőként 10–30%, mintegy 30 mól etilénoxidot tartalmazó cetilsztearil-alkoholból álló keveréket 110 °C hőmérsékleten megolvasztunk, nitrogénatmoszféra és nyomás alatt a vízfázissal (100 °C) elegyítjük és lassú kevertetés közben 25 °C hőmérsékletre lehűtjük.

Az azolszármazékokat 0,05–1%, előnyösen 0,1–1% mennyiségben alkalmazzuk.

A vízfázis 35–55% ionmentesített vízből áll.

1. példa

I fázis: Clotrimazol	1,000 g
poliol-zsírsav-észter	23,000 g

cetilsztearil-alkohol
 (mintegy 30 mól etilénoxid) 16,000 g
 izopropil-mirisztát 10,000g
 benzil-alkohol 3,000 g
 A keveréket kevertetés közben 100 °C hőmérsék-
 letre melegítjük.
 II fázis: 100 °C hőmérsékletű, ionmentesített
 víz 47,00 g
 A II fázist legalább 95 °C hőmérsékleten lassan
 bekeverjük az I fázisba. Az esetleges vízvesztéséget
 60 °C hőmérsékleten kiegyenlítjük, és 50 °C elérésé-
 ig lassan tovább kevertetjük. Innen kevertetés nél-
 kül hűtjük 25 °C hőmérsékletig (légzárványok elke-
 rülése miatt, illetve amiatt, hogy a gélképződést
 nehogy negatív irányban befolyásoljuk).
 Analóg módon állíthatók elő a 2-6. példákban
 ismertetett készítmények.

2. példa

Bifonazol 1,00 g
 poliol-zsír-sav-észter 20,00 g
 cetilsztearil-alkohol 16,00 g
 (mintegy 30 mól etilénoxiddal) 10,00 g
 izopropil-mirisztát 3,00 g
 benzil-alkohol 1,50g
 tejsav 48,50 g
 víz, ionmentesített 30

3. példa

Clotrimazol 1,00 g
 poliol-zsír-sav-észter 20,00 g
 cetilsztearil-alkohol 20,00 g
 (mintegy 30 mól etilénoxiddal) 5,00 g
 izopropil-izosztearát 3,00 g
 etanol, 96%-os 1,00g
 benzil-alkohol 50,00 g
 víz, ionmentesített 40

4. példa

Bifonazol 1,00 g
 poliol-zsír-sav-észter 23,00 g
 cetilsztearil-alkohol 12,00 g
 (mintegy 30 mól etilénoxiddal) 10,00 g
 izopropil-mirisztát 3,00 g
 benzil-alkohol 51,00 g
 víz, ionmentesített 45

5. példa

Lombazol 1,00 g
 poliol-zsír-sav-észter 20,00 g
 cetilsztearil-alkohol 20,00g
 (mintegy 30 mól etilénoxiddal) 5,00 g
 izopropil-izosztearát 3,50 g
 etanol 1,00 g
 benzil-alkohol 49,50 g
 víz, ionmentesített 60

6. példa

Bifonazol 1,00 g
 poliol-zsír-sav-észter 20,00 g
 cetilsztearil-alkohol 20,00 g
 (mintegy 30 mól etilénoxiddal) 5,00 g
 izopropil-mirisztát 5,00 g
 benzil-alkohol 49,00 g
 víz, ionmentesített

7. példa

I fázis: Clotrimazol 1,00 g
 izopropanolban oldva 40,00 g
 majd
 poliol-zsír-sav-észter 4,00 g
 benzil-alkohol 3,00 g
 adipinsav-diizopropilészter 4,00 g
 bekeverni és oldani
 II fázis: ionmentesített vízben 46,10 g
 Carbopol 940 1,50 g
 keverés közben bevinni,
 mintegy 2 órán keresztül duzzasztani, és
 NaOH, 45%-os 0,40 g
 semlegesíteni
 Az I fázist részletekben, lassan, kevertetés köz-
 ben a II fázisba visszük.
 Analóg módon állítható elő a 8. és 9. példa sze-
 rint készítmény.

8. példa

Lombazol 1,00 g
 poliol-zsír-sav-észter 4,00 g
 izopropil-mirisztát 4,00 g
 benzil-alkohol 1,00 g
 izopropanol 45,00 g
 Carbopol 940 1,50 g
 NaOH, 45%-os 0,40 g
 víz, ionmentesített 43,10 g

9. példa

Bifonazol 1,00 g
 poliol-zsír-sav-észter 4,00 g
 kókusz-sav-izopropilészter 4,00 g
 benzil-alkohol 5,00 g
 izopropanol 45,00 g
 Carbopol 940 1,50 g
 NaOH, 45%-os 0,40 g
 víz, ionmentesített 39,10 g
 A találmány szerint előállított készítmény haté-
 konysága Trichophytonnal fertőzött tengerimala-
 cokon.

A találmány szerint előállított készítmény haté-
 konyságának összehasonlításához vizsgálati állat-
 ként Trichophytonnal fertőzött Pirbright-white
 tengerimalacokat használtunk, melyek átlagos test-
 súlya 600 g volt. Az állatokat a hátukon egy elekt-
 romos hajvágó géppel úgy nyírtuk meg, hogy mint-
 egy 1/10 mm hosszú, álló szőrök maradjanak.

A Trichophyton mentagrophytes-sel végzett fertőzés során a 24 órán keresztül Sabouraud-tápolatban csíráztatott spórasuszpenziót enyhén az állatok megnyírt hátának mintegy 2×2 cm nagyságú felületére dörzsöltük. Állatonként 0,5 ml csírasuszpenziót vittünk fel, amely $1-3 \times 10^5$ fertőző gombát tartalmazott.

Ennél az eljárásnál 2-3 nappal a kezelés után megjelennek a dermatofitózis első tünetei a bőr bepirosodása és pikkelyesedése formájában. A kezeletlen állatokon mintegy 14 nap alatt teljesen kifejlődik a dermatofitózis, amely foltos szőrhullásként és véres integument-sérülésként jelentkezik egy gyulladásosan elváltozott, pikkelyes zónán belül. A vizsgálandó készítményt a fertőzés utáni 2. napon egyszer alkalmaztuk az állatok bepirosodott fertőzési helyein, egy szaruspatula segítségével enyhén bedörzsölve.

Minden esetben 0,5 g készítményt, vagyis 5 mg hatóanyagot vittünk fel. A fertőzés lefolyását naponta értékeltük a 20. napig. A vizsgálati eredményeket az alábbi táblázat tartalmazza.

A készítmény példaszáma	Hatékonyaság
1	++++
2	++++
3	++++
4	++++
5	++++
6	++++
7	++++
8	++++
9	++++

++++: nagyon jó hatás; +++: jó hatás;
++: hatás; +: enyhe hatás; 0: nincs hatás.

Ha a találmány szerint előállított készítmények helyett benzil-alkoholt és terítő anyagot nem tartalmazó készítményt alkalmazunk, akkor a találmány szerinti készítménnyel elérhető hatással azonos hatás csak 3 kezeléssel biztosítható.

A találmány szerint előállított készítmények előnyös hatását mutatják az 1-3. számú fényképfelvételek.

Az 1. számú felvételen a kezeletlen állat látható. A 2. számú felvétel mutatja a 4. példa szerinti készítménnyel kezelt állatot, míg a 3. számú felvételen az alábbi összetételű kontrollal azonos módon kezelt állat látható:

Bifonazol	1 g
poliol-zsír	25 g
cetil-sztearil-alkohol (30 mól etilénoxid)	12 g
paraffinolaj	3 g
víz	59 g

A felvételekből egyértelműen látható, hogy a találmány szerint előállított készítménnyel kezelt állat ugyanannyi idő alatt lényegesen jobb gyógyu-

lást ér el, ami bizonyítja a találmány szerint előállított készítmények gyorsabb hatását.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás antimikotikus gélkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy egy vagy több ismert, egymással szinergizmusban nem lévő antimikotikus azolszármazék hatásos mennyiségéből, 1-5% benzil-alkoholból, 2,5-35% terítő anyagból és gélképzőként 10-30%, mintegy 30 mól etilénoxidot tartalmazó cetilsztearil-alkoholból álló keveréket 110°C hőmérsékleten megolvasztunk nitrogénatmoszféra és nyomás alatt a vízfázissal (100°C) egyesítjük, és lassú kevertetés közben 25°C hőmérsékletre hűtjük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy difenil-(2-klór-fenil)-imidazol-1-il-metánból, 1-5% benzil-alkoholból, 2,5-25% terítő anyagból és gélképzőként 10-30%, mintegy 30 mól etilénoxidot tartalmazó cetilsztearil-alkoholból álló keveréket 110°C hőmérsékleten megolvasztunk, nitrogénatmoszféra és nyomás alatt a vízfázissal (100°C) egyesítjük és lassú kevertetés közben 25°C hőmérsékletre hűtjük.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy fenil-(4-fenil-fenil)-imidazol-1-il-metánból, 1-5% benzil-alkoholból, 2,5-35% terítő anyagból és gélképzőként 10-30%, mintegy 30 mól etilénoxidot tartalmazó cetilsztearil-alkoholból álló keveréket 110°C hőmérsékleten megolvasztunk, nitrogénatmoszféra és nyomás alatt a vízfázissal (100°C) egyesítjük és lassú kevertetés közben 25°C hőmérsékletre hűtjük.

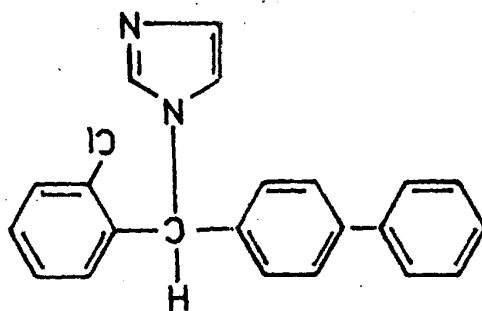
4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy (4-fenil-fenil)-(2-klór-fenil)-imidazol-1-il-metánból, 1-5% benzil-alkoholból, 2,5-35% terítő anyagból és gélképzőként 10-30%, mintegy 30 mól etilénoxidot tartalmazó cetilsztearil-alkoholból álló keveréket 110°C hőmérsékleten megolvasztunk, nitrogénatmoszféra és nyomás alatt a vízfázissal (100°C) egyesítjük, és lassú kevertetés közben 25°C hőmérsékletre hűtjük.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy 1-(4-klór-fenoxi)-1-imidazol-1-il-3,3-dimetil-2-butanonból, 1-5% benzil-alkoholból, 2,5-35% terítő anyagból és gélképzőként 10-30%, mintegy 30 mól etilénoxidot tartalmazó cetilsztearil-alkoholból álló keveréket 110°C hőmérsékleten megolvasztunk, nitrogénatmoszféra és nyomás alatt a vízfázissal (100°C) egyesítjük, és lassú kevertetés közben 25°C hőmérsékletre hűtjük.

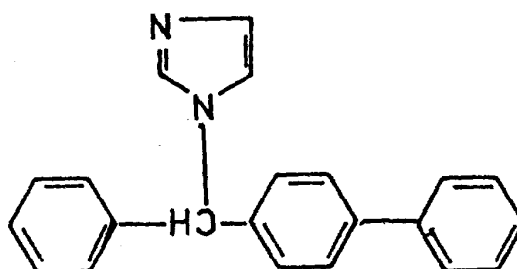
6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy 0,05%, előnyösen 0,1-1% vagy több antimikotikus azolszármazékból, 1-5% benzil-alkoholból, 2,5-35% terítő anyagból és gélképzőként 10-30%, mintegy 30 mól etilénoxidot tartalmazó cetilsztearil-alkoholból álló keveréket 110°C hőmérsékleten megolvasztunk, nitrogénatmoszféra és nyomás alatt a vízfázissal (100°C) egyesítjük, és lassú kevertetés közben 25°C hőmérsékletre hűtjük.

3 db ábra

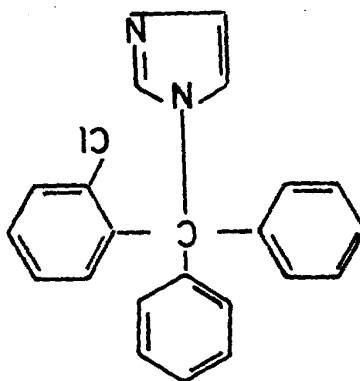
(III)



(II)



(I)



Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Szedte a Nyomdaipari Fényszedő Üzem (877666/09)
87—1775 Dabasi Nyomda, Budapest—Dabas
Felelős vezető: Bálint Csaba igazgató