



(19) REPUBLIKA HRVATSKA  
DRŽAVNI ZAVOD ZA  
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator  
dokumenta:

HR P940481 A2

HR P940481 A2

(12) **PRIJAVA PATENTA**

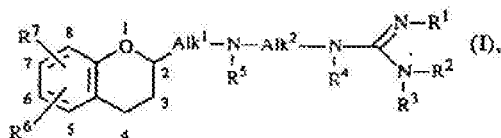
(51) MKP: **A61K 31/35** (2006.01) (21) Broj prijave: P940481A  
**A61K 31/505** (2006.01) (22) Datum podnošenja prijave patenta: 26.08.1994.  
(43) Datum objave prijave patenta: 31.08.1997.

(31) Broj prve prijave: 93.202.523.2 (32) Datum podnošenja prve prijave: 27.08.1993. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(71) Podnositelj prijave: **Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE**  
(72) Izumitelj: **Jean Louis Mesens, Moereind 17, 2275 Wechelderzande, BE**  
**Gustaaf Van Reet, Populierenlaan 14, B-2460 Kasterlee, BE**  
**Frank Maria Jozef De Beukelaar, Renier Sniederstraat 38, B-2340 Beerse, BE**  
(74) Zastupnik: **CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., Zagreb, HR**

(54) Naziv izuma: **IONOFOREZNO DAVANJE LIJEKOVA PROTIV MIGRENE**

(57) Sažetak: Predmetni izum se odnosi na ionoforezno davanje lijekova pacijentima, posebice onima oboljelim od migrene, i to u obliku spoja iz, ovdje prikazane formule (I). Izum se nadalje odnosi i na napravu za ionoforeznu primjenu spoja formule (I), kao i na sadržaj kojeg čini spoj formule (I), a primjenjuje se putem spomenute naprave. Rečeni spojevi jesu benzopiranalkilaminoalkil substituirani gvanidini koji imaju formulu



farmaceutski prihvatljive kiseline adicione soli, te stereokemijski izomerne oblike u kojima

$R^1$  je vodik ili  $C_{1-6}$  alkil;  $R^2$  je vodik,  $C_{1-6}$  alkil,  $C_{3-6}$  alkenil ili  $C_{3-6}$  alkinil;  
 $R^3$  je vodik ili  $C_{1-6}$  alkil; ili  $R^2$  i  $R^3$  zajedno čine bivalentni radikal formule  $-(CH_2)_m-$  gdje je m 4 ili 5;  $R^1$  i  $R^2$  zajedno čine bivalentni radikal formule  $-CH=CH-$  ili formule  $-(CH_2)_n-$  gdje je n 2, 3 ili 4; ili  $R^3$  može predstavljati vezu kada  $R^1$  i  $R^2$  zajedno čine bivalentni radikal formule  $-CH=CH-CH=$ ;  
 $R^4$  i  $R^5$  su svaki za sebe vodik ili  $C_{1-6}$  alkil;  $Alk^1$  je bivalentni  $C_{1-3}$  alkanediil radikal;  $Alk^2$  je bivalentni  $C_{2-15}$  alkanediil radikal; i  $R^6$  i  $R^7$  su svaki za sebe vodik, halo,  $C_{1-6}$ alkil,  $C_{3-6}$ alkenil,  $C_{3-6}$ alkinil, hidroksi,  $C_{1-6}$  alkiloksi ili cijano.

Predmetni izum se odnosi na iontoforezno davanje lijekova pacijentima, posebice onima oboljelim od migrene, i to u obliku spoja iz, ovdje prikazane formule (I). Izum se nadalje odnosi i na napravu za iontoforeznu primjenu spoja formule (I), kao i na sadržaj kojeg čini spoj formule (I), a primjenjuje se putem spomenute naprave.

5

Iako se prikladnijom smatra oralna primjena lijeka, kod pacijenata s napadima migrene lijekovi mogu stvarati posebne probleme. Naime, oboljeli od migrene često osjećaju mučninu koja rezultira naglim povraćanjem što je vrlo nepovoljno za oralnu primjenu lijeka. Učinkovitost oralne primjene nekih lijekova protiv migrene bitno smanjuje njihova osjetljivost na želučanu kiselinu i digestivnu aktivnost nekolicine encima u probavnom traktu. Ostali nedostaci oralnog unosa lijeka izraženi su slabom apsorpcijom uslijed gastropareze, te eliminacijom pri prolasku kroz jetru (hepatički efekt), gdje se lijek u jetri pretvara u metabolit sklon ekskreciji. Pored prikladne primjene lijeka, za učinkovito liječenje napada migrene je bitno da je djelovanje lijeka trenutno, odnosno vrlo brzo nakon primjene kao i da traje dovoljno vremena. Stoga unosenje lijeka direktno u krvotok treba biti odabir pri primjeni lijekova protiv migrene. Intravenozno ili subkutano injektiranje rastvora lijeka jedan je od načina primjene. Međutim, prisutan osjećaj bola, opasnost od infekcije, složenost postupak kada pacijent sam primjenjuje lijek, mogućnost izostanka suradnje - činjenice su koje ne govore u prilog parenteralnoj primjeni.

15

Atraktivnu alternativu predstavlja transdermalno davanje lijeka jer : (a) izbjegava se gastrointestinalna razgradnja lijeka i hepatički efekt; (b) moguće je regulirati doziranje lijeka; (c) pacijent lijek jednostavno sam primjenjuje što stimulira njegovu suradnju budući se transdermalna formulacija lagano stavlja ili skida.

20

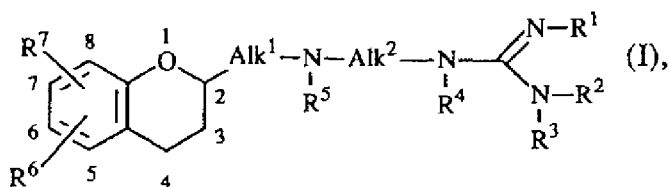
Tradicionalni sustavi transdermalne primjene lijeka temelje se na unošenju lijekova u kožu difuzijom preko gornjeg sloja epiderme tj. stratum corneum. Zbog odličnih obrambenih svojstava stratum corneum-a, broj lijekova koji se mogu unositi tim putem je ograničen. Za postizanje terapijski učinkovitog rezultata potreban je određeni oblik facilitacije. Jedan od načina facilitacije je elektrokinetska primjena lijeka, točnije - iontoforezna primjena.. Princip iontoforeze sastoji se u unošenju ioniziranih (ili polarnih) molekula lijeka u kožu posredstvom odgovarajućeg električnog potencijala. Iontoforeza je moguća zbog elektromigracije, tj. kretanja ioniziranih molekula lijeka preko jednog električnog polja per se, odnosno zahvaljujući kombiniranom djelovanju elektromigracije i elektroosmoze. Potonje predstavlja transdermalni fluks tekućeg otapala sa lijekom u prisutnosti električnog polja.

30

Rješenje problema je u pronalaženju ili razvoju spojeva i sadržaja koji posjeduju željenu učinkovitost u odnosu na migrenu, a da su istovremeno pogodni za iontoforeznu primjenu.

35

Nedavno je ustanovljeno da spojevi formule (I) pokazuju 5HT<sub>1</sub>-sličnu agonističku aktivnost, posebice da djeluju protiv migrene. Neočekivano je ustanovljeno da se ti isti spojevi formule (I) mogu primijeniti iontoforezno. Rečeni spojevi jesu dihidrobenzopiranolaminoalkil substituirani gvanidini koji imaju formulu



40 iz koje proizlaze farmaceutski prihvatljive kisele adicione soli i stereokemijski izomerni oblici u kojima

- R<sup>1</sup> je vodik ili C<sub>1-6</sub> alkil;
- R<sup>2</sup> je vodik, C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>3-6</sub> alkenil ili C<sub>3-6</sub> alkinil;
- R<sup>3</sup> je vodik ili C<sub>1-6</sub> alkil; ili
- 45 - R<sup>2</sup> i R<sup>3</sup> zajedno čine bivalentni radikal formule -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-gdje je m 4 ili 5; ili
- R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> zajedno čine bivalentni radikal formule -CH=CH- ili formule -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- gdje je n 2, 3 ili 4; ili
- R<sup>3</sup> može predstavljati vezu kada R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> zajedno čine bivalentni radikal formule -CH=CH-CH=;
- R<sup>4</sup> i R<sup>5</sup> su svaki za sebe vodik ili C<sub>1-6</sub> alkil;
- Alk<sup>1</sup> je bivalentni C<sub>1-3</sub> alkanediil radikal;
- 50 - Alk<sup>2</sup> je bivalentni C<sub>2-15</sub> alkanediil radikal; i
- R<sup>6</sup> i R<sup>7</sup> su svaki za sebe vodik, halo, C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>3-6</sub>alkenil, C<sub>3-6</sub>alkinil, hidroksi, C<sub>3-6</sub>alkiloksi ili cijano.

U gornjim definicijama izraz "halo" se odnosi na fluor, klor, brom, jod; izraz " C<sub>1-6</sub> alkil" znači ravne ili razgranate radikale zasićenog ugljikovodika sa 1 do 6 atoma ugljika, kao što su metil, etil, propil, butil, pentil, heksil i sl.; "C<sub>3-6</sub> alkenil" označuje ravan ili razgranati lanac radikala ugljikovodika sa jednom dvostrukom vezom i 3 do 6 atoma ugljika,

55

kao što su na pr. 2-propenil, 3-butenil, 2-butenil, 2-pentenil, 3-metil-2-butenil i sl.; dok je atom ugljika rečenog  $C_{3-6}$  alkenila, a koji je vezan na atom dušika po mogućnosti zasićen; " $C_{3-6}$ alkinil označava ravni ili razgranati lanac ugljikovodikovih radikala koji sadrže jednu trostruku vezu sa 3 do 6 atoma ugljika, poput na pr. 2-propinil, 3-butinil, 2-butinil, 2-pentinil, 3-pentinil, 3-heksinil i sl.; a atom ugljika rečenog  $C_{3-6}$  alkinil radikala koji je vezan na atom dušika, po mogućnosti je zasićen; " $C_{1-3}$  alkanediil" obuhvaća ravne ili razgranate zasićene ugljikovodike radikale koji sadrže 1 do 3 atoma ugljika, kao što su metilen, etandiil, propandiil i sl.; " $C_{2-15}$  alkanediil" podrazumijeva ravne ili razgranate zasićene ugljikovodike radikale sa 2 do 15 atoma ugljika kao što su etandiil, propandiil, butandiil, pentandiil, heksandiil, heptandiil, oktandiil, nonandiil, dekandiil, undekandiil, dodekandiil, tridekandiil, tetradekandiil, pentadekandiil i pripadajući razgranati izomeri.

Farmaceutski prihvatljive kisele adicione soli obuhvaćaju terapijski djelotvorne netoksične oblike kiselih adicijonih soli, koje su spojevi formule (I) u stanju stvarati. Rečeni oblici soli mogu se dobiti i tretiranjem baznog oblika spojeva formule (I) s odgovarajućim kiselinama kao što su anorganske kiseline poput hidrohalne, klorovodične, bromovodične i slične kiseline, sumporne, dušične, fosforne kiseline i sl.; te organske kiseline kao što su na pr. octena, propanska, glikolna, 2-hidroksipropanska, 2-oksopropanska, oksalna, malonska, jantarna, (Z)-2-buten-di kiselina, (E)-2-buten-di, 2-jabučna, 2,3-dihidroksijantarna, 2-hidroksi-1,2,3-propantrikarboksilna, metansulfonska, etansulfonska, benzensulfonska, 4-metilbensensulfonska, cikloheksansulfaminska, 2-hidroksibenzojeva, 4-amino-2-hidroksibenzojeva i slične kiseline. I obrnuto, u postupku s lužinom sol se može pretvoriti u slobodnu baznu formu.

Izraz "stereokemijski izomerni oblici" koji se ovdje koristi, označava sve moguće izomerne oblike koje mogu imati spojevi formule (I). Ukoliko nije drugačije naznačeno ili spomenuto, kemijska oznaka spojeva označava mješavinu svih mogućih stereokemijski izomernih oblika, dok spomenute mješavine sadrže sve diastereomere i enantiomere bazične molekularne strukture. Odnosno preciznije, steregenska središta mogu imati R- ili S-konfiguraciju. Predstavljeni izum pokazuje izrazitu tendenciju obuhvaćanja i pojedinačnih stereokemijski izomernih oblika kao i njihovih mješavina.

Kada su prisutne mješavine enantiomera može ih se razdvojiti sukladno klasičnim metodama rezolucije tj. frakcionom kristalizacijom njihovih kiselih adicijonih soli s odgovarajućom kiralnom kiselinom ili putem kromatografije uz upotrebu kiralne faze.

Nadalje, neki od spojeva formule (I) mogu također postojati u svojim tautomeričkim oblicima. Takve oblike, iako nisu eksplicitno naznačeni u formuli (I), također uključuje predstavljeni izum.

$R^1$  je primjereno vodik ili metil;

$R^2$  je primjereno vodik ili metil;

$R^3$  je primjereno vodik ili metil;

$R^1$  i  $R^2$  zajedno čine bivalentni radikal formule  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-$  ili  $-(\text{CH}_2)_3-$ ; ili, kada je  $R^3$  slobodna veza  $R^1$  i  $R^2$  zajedno čine bivalentni radikal odnosno formulu  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{}$ .

$R^4$  je primjereno metil ili vodik, poželjno je vodik;

$R^5$  je primjereno metil ili vodik, poželjno je vodik;

$R^6$  i  $R^7$  su primjereno vodik, halo, ili  $C_{1-6}$ alkil, poželjno je vodik, fluor, metil ili etil.

Zanimljivi su spojevi formule (I) u kojima  $\text{Alk}^1$  je  $C_{1-2}$ alkanediil, osobito metilen.

Drugi zanimljivi spojevi formule (I) jesu oni u kojima je  $\text{Alk}^2$   $C_{2-6}$  alkanediil a posebice etanediil, propanediil, butanediil, pentanediil, heksanediil, poželjno je 1,3-propanediil.

Najpovoljniji su spojevi  $\text{N}-((3,4\text{-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il)metil})-\text{N}^1-(1,4,5,6\text{-tetrahidro-2-pirimidinil})-1,3\text{-propanidijamin}$ , njihovi stereokemijski izomeri, posebice R-izomer, te farmaceutski prihvatljive kisele adicione soli.

Spojevi formule (I) mogu se pripremiti poznatim postupcima.

Iontoforezna primjena lijekova uglavnom se izvodi stavljanjem sadržaja lijeka na intaktnu kožu. Sadržaj može biti primjerice otopina (apsorbirana nekim poroznim materijalom kao što je na pr. filter papir ili komadić hidrofилnog poliuretana) ili gel. Sadržaj se potom prekriva jednom elektrodom. Druga elektroda postavlja se također na kožu, a istosmjerni izvor struje povezuje se između elektroda na način da elektroda u kontaktu s lijekom preuzima isti naboj kao i ionizirani lijek. Pod utjecajem električnog polja, molekule lijeka prolaze kroz kožu. Struja teče između elektroda tako da jedan dio prenosi lijek.

U praksi su poznata iontoforezna sredstva od WO-A 9116946, WO-A 9116944, WO-A 9116943, WO-A 9115261, WO-A 9115260, WO-A 9115259, WO-A 9115258, WO-A 9115257, WO-A 9115250, WO-A 9109645, WO-A 9108795, WO-A 9004433, WO-A 9004432, WO-A 9003825, EP-A 254965, US 4717378, EP-A 252732 i GB-A 2239803.

U prvom aspektu ovog izuma osiguran je iontoforezni sustav davanja lijeka za primjenu spoja formule (I). U osnovi se iontoforezni sustav, nazvan također i elektrotransdermalni sustav davanja lijeka (ETS), sastoji od četiri komponente: izvora struje, tj. baterija; kontrolnog kruga, elektroda i rezervoara. Sama naprava može se sastojati od jednog ili dva dijela; u potonjem slučaju prvi dio može imati kontrolni krug i pripadajući izvor napajanja, dok drugi dio čine elektrode koje sadrže gore spomenuti aktivni sastojak. Kućište naprave ili pojedinačnih dijelova obično je izrađeno od električki nesprovodljivog materijala poput hidrofobnih nesprovodljivih polimernih materijala: polietilena ili polipropilena. Otvor na donjem dijelu kućišta koji je u kontaktu s kožom može biti prekriven mikroporoznom membranom koja je izrađena od električki nesprovodljivog materijala kao što je rastezljivi polietilen ili polipropilenski film. U svrhu upijanja, ukoliko je potrebno, membrana može biti premazana surfaktantom. Mikroporozna membrana omogućuje električnu migraciju iona ali sprečava istjecanje tekućine. Materijal od kojeg je izrađena mikroporozna membrana varira u odnosu na vrstu aktivnog sastojka koji se koristi u napravi.

Sustav elektroda sastoji se od anode, katode i dva spremnika - jedan koji sadrži ione lijeka i drugi sa, primjerice, biokompatibilnom soli kao što je natrijev klorid, alkalne soli anorganskih kiselina tj. kloridi, sulfati, nitrati, karbonati, fosfati ili organskih kiselina tj. askorbati, citrati, acetati. Davanje pozitivne soli lijeka, kao što je ovdje slučaj, zahtjeva da se sol tijekom primjene smjesti u spremnik anode, dok se za davanje negativnog lijeka, sol smještava u spremnik katode. Davanje istog lijeka naizmjenice iz oba spremnika može se postići povremenim izmjenama polariteta elektroda.

Elektrode mogu biti od metalne folije, polimerske matrice s metalnim prahom, praškasti grafit, vlakna ugljika ili drugi odgovarajući električki sprovodljivi materijali. Metali, prikladni za upotrebu u elektrodama su primjerice, platina, srebro, aluminij, bakar, olovo, željezo, kalaj krom ili cink. Također se mogu koristiti elektrode od metal/nctopive soli kao što su elektrode od srebra/srebrnog halida, osobito od srebra/ srebrnog klorida, a interesantne su elektrode od platine. Poželjno je koristiti elektrode od srebra/srebrnog klorida.

Konfiguracija elektroda može biti vrlo jednostavna ili složenija u vidu više, odvojeno postavljenih elektroda smještenih na površini pripremljenoj za kontakt s kožom. Elektrode mogu biti raspoređene jedna uz drugu ili koncentrično. Kod koncentričnog rasporeda elektrode mogu biti u kružnoj, eliptičnoj, pravokutnoj ili drugoj geometrijskog konfiguraciji. Spomenuto postavljanje više elektroda može olakšati primjenu aktivnog sastojka minimizirajući potrebu za strujom, a i smanjujući eventualnu iritaciju kože tijekom primjene.

Kontaktno područje kože sa sklopom elektroda varira od ispod 1 cm<sup>2</sup> do preko 200 cm<sup>2</sup>. Prosječna naprava ima kontaktnu površinu od oko 5 cm<sup>2</sup> do oko 50 cm<sup>2</sup>.

Kao izvor energije mogu poslužiti baterije ili galvanska veza. Poželjno je koristiti baterije. Baterije koje se koriste u ovim sustavima primjene lijeka uobičajene su minijaturne ili "lagane" baterije. Mogu se, na primjer, koristiti konvencionalne slojne baterije ili mikrobaterije. Također su prikladne alkalne i baterije od litija kakve se koriste u slušnim napravama i satovima.

Iontoforezni sustav nadalje se sastoji od modula za elektronsku regulaciju s prekidačem za uključivanje i isključivanje naprave. Kontrolni krug iontoforeznog sustava može biti jednostavan poput otpornika koji ograničava primjenjenu struju na neku maksimalnu vrijednost, odnosno može biti složen poput integriranog kruga koji će omogućiti primjenu lijeka u različitim vremenskim razmacima odnosno regulaciju doziranja lijeka putem povratne veze. Na taj način iontoforezni sustav smanjuje mogućnost prevelikog ili premalog doziranja jer je moguće unaprijed programirati terapijske količine i dinamiku primjene lijeka. Jedna interesantna shema unaprijed programirane primjene lijeka protiv migrene izgledala bi ovako: prvo se primjenjuje pilula spoja formule (I) radi uklanjanja trenutne boli, a nakon izvjesnog vremena daju se kontinuirano manje količine spoja kako bi se izbjegla mogućnost prodornih glavobolja.

Naprava može imati također električni krug s mogućnošću indicacije da je aktivni sastojak djelotvorno primijenjen. Ova metoda je poželjna kod pacijenata koje je potrebno uvjeriti da doista primaju lijek.

Daljnji aspekt ovog izuma predstavljaju smjese prikladne za unošenje u iontoforeznu napravu koja sadrži spojeve formule (I). Spomenute smjese mogu biti u obliku tekućine pohranjene u spremniku s membranom koja propušta aktivan sastojak.

Alternativno, aktivan sastojak može biti raspršen na matrici od krutog, polukrutog ili ljepljivog materijala sa membranom koja propušta aktivan sastojak. Prikladan materijal za matricu je hidrogel, poliuretan, silikon ili drugi materijal poznat u praksi, a koji zadržava lijek stabilnim prije puštanja na kožu. Lijek se može staviti u spremnik, koristeći smolu ionske razmjene ili medij ligand afiniteta kao spremnik lijeka.

Materijali prikladni za matricu koja se upotrebljava u elektrodama naprave sukladno predmetnom izumu, uključuju i biljne ekstrakte, biljna ulja, biljne smole, sintetske ili prirodne polisaharide, polipeptide, alginate, ugljikovodike, sintetske polimere, mineralne i silikonske spojeve i njihove mješavine. Ovi materijali predstavljaju sredstva sa

sposobnošću skrućivanja ili želatiniziranja koja nakon miješanja i/ili zagrijavanja s aktivnim sastojkom i jednim ili više pomoćnih materijala u otapalu ili mješavini otapala tvore matricu sa aktivnim sastojkom i pomoćnim materijalom, raspršenim preko podloge.

- 5 Izraz "sredstvo sa sposobnošću skrućivanja" koji se u ovom tekstu koristiti također obuhvaća sredstva kojima se postiže zgušćivanje, stvrdnjivanje, zgrušavanje i sl.

Prikladni biljni ekstrakti obuhvaćaju agar-agar, ispagulu, psilium, sidoniju, ceratoniu i njihove mješavine. Odgovarajuće biljno ulje je hidrirano ricinusovo ulje. Primjeri prikladnih biljnih smola uključuju smole guara (Cyamopsis tetragonoloba), akacije, ghatti-a, karaya i tragakanta ili njihove mješavine. Pogodni sintetski i prirodni polisaharidi su alkilceluloza, hidroksialkilceluloza, celulozni eteri, celulozni esteri, nitro celulozni dekstrin, karagen, pektin, furcelaran i škrob ili škrobni derivati. Primjer preferentnog škrobnog derivata je natrijev škrobni glikolat. Sintetski polimeri obuhvaćaju polivinilalkohol, poliakrilamid, poliakrilnu kiselinu, polivinilpirolidon, hidroksietilmetilakrilat, polietilenokside, polietilen, polipropilen, polizopren, polizobutilen, polivinilacetat. Odgovarajući polipeptidi su zein, želatina, kolagen i poligelin ili njihove mješavine. Prikladni alginati su alginska kiselina, propilen glikol alginat i natrijev alginat ili njihove mješavine.

Odgovarajući ugljikovodici obuhvaćaju mekan i tvrd parafin, osobito bijeli petrolat.

- 20 Posebice prikladni sintetski polimeri su karbovinil polimer ili poliuretan.

Prihvatljivi minerali su bentonit, hektorit, aluminij magnezij silikat i magnezijev silikat ili njihove mješavine.

- 25 Odgovarajući spojevi na bazi silikona uključuju koloidni silikon dioksid, silikone, polisiloksan i silika gel ili njihove mješavine.

Kod hidrogela je poželjno kao otapalo koristiti vodu. Kao otapalo se može upotrijebiti i alkohol poput etanol ili stearyl alkohola, glicerol, propilen glikol, polietilen glikol ili silikon odnosno njihove mješavine, uključujući mješavine s vodom.

- 30 Moguće je također koristiti sredstva koja pospješuju penetraciju, koja ne smiju biti toksična, iritirajuća niti smiju izazivati alergiju. U tom pogledu odgovaraju primjerice etanol i viši alkoholi, N-decilmetilsulfoksid, polietilen glikol monolaurat, dilaurat i srodni esteri, glicerol monolaurat i srodni mono-, dvo- i trifunkcionalni gliceridi, dietil toluamid, N,N-dimetil lauramid, N,N-dimetil lauramin oksid, natrijev lauril sulfat, natrijev dodecilsarkozinat, kolesterol hemisukcinat, naterijev cetil sulfat, natrijev dodecilbensulfonat, natrijev dioktilsulfosukcinat i kvartarni spojevi amonijuma poput cetil trimetilamonijum klorid i sl.

- 40 Prikladni pomoćni materijali obuhvaćaju jedan ili više slijedećih agensa: antimikrobni, konzervans, anti-oksidant, plastifikator, sredstvo koje daje ljepljivo svojstvo, surfaktant, sredstvo koje održava vlagu, reološki agens, lokalni anestetik, helator ili "rubefacient".

- 45 pH vrijednost otopine koja sadrži aktivni sastojak kreće se od oko 3 do oko 12. Interesantija je pH vrijednost između 4 i 11. Poželjno je da je pH otopine koja sadrži aktivni sastojak između 8 i 10, a najpovoljnija pH vrijednost je od oko 8.5 do 9.5. Za održavanje spomenute pH vrijednosti može se koristiti bilo koji pufer sustav. Interesantni primjeri su puferi na bazi fosforne kiseline, borne kiseline, limunske kiseline, etanolamina, tris(hidroksimetil)-aminometana, natrijevog bikarbonata i sl. ili njihove mješavine. Ove pufer otopine pripremaju se na u praksi poznati način. Izbor pufer otopine ovisi o elektrodama koje se koriste i o drugim komponentama smjese koja sadrži spoj formule (I). Primjerice, ako se koriste elektrode od srebra/srebrnog klorida, pufer otopina će sadržavati ione klorida.

- 50 Ionska jačina otopine kreće se u granici od oko 0.001 M do oko 1 M, posebice u granicama između 0.01 M i oko 0.5 M, te 0.05 M i 0.1 M.

- 55 Količina aktivnog sastojka u ionizirajućem obliku u otopini kreće se od oko 0.1 mg/ml do oko 100 mg/ml, po mogućnosti između 1 mg/ml i 50 mg/ml, a osobito između 2 mg/ml i oko 8 mg/ml.

Spremnik koji je u kontaktu s elektrodom sadrži otopinu u kojoj je biokompatibilna sol. Odgovarajuće soli obuhvaćaju natrijev klorid ili alkali metalne soli i metalne soli alkalijske zemlje kao što su kloridi, sulfati, nitrati, karbonati, fosfati, te organske soli poput askorbata, citrata, acetata i njihovih mješavina.

- 60 Koristi se struja u granicama od 0.01 - 10 mA/cm<sup>2</sup>. Naprava najčešće radi na oko 0.1 do oko 0.7 mA po cm<sup>2</sup>, a poželjno je 0.2 do oko 0.4 mA/cm<sup>2</sup>. Struja može biti konstantna, varijabilna ili pulsirajuća, sukladno programu za davanje aktivnog sastojka. Poželjno je da se koristi konstantna struja.

Naprava i sadržaj sukladno ovdje opisanom izumu mogu se koristiti pri davanju spoja formule (I) pacijentu iontoforeznim putem. U praksi, pacijent koji trpi od napada migrene primijenit će iontoforeznu napravu na određenom mjestu na tijelu, na pr. na ruci ili prsima, te je uključiti. Ukoliko trpi od čestih glavobolja, pacijent može, po svom izboru, ponovno uključiti napravu i na taj način primiti još jednu dozu lijeka protiv migrene.

Iontoforezna primjena lijeka može se izvoditi neprekidno. Preporučljivo je razdoblje aktivne iontoforezne primjene lijeka (tj. kada je iontoforezna naprava uključena) "protkati" intervalima bez struje. Neprekidno vrijeme primjene kreće se od oko 5 do oko 120 minuta, osobito od oko 10 do oko 60 minuta, odnosno od oko 15 do oko 40 minuta. Intervali bez struje variraju od oko 5 minuta do 3 sata, odnosno od oko 15 minuta do oko 2 sata, osobito od oko 30 minuta do 1 sata.

## **Ekperimentalni dio**

### Pokusi in vitro

U sljedećim primjerima korištena je polikarbonatna stanica s dvije komore. Dva odjeljka odvojena su horizontalno pričvršćenim komadićem (3 cm<sup>2</sup>) svježe izrezane abdominalne kože bezdlakog štakora. Odjeljak davatelja sadržavao je 1.4 ml otopine testiranog spoja tj. R-N-((3,4-dihidro-2H-1-benzopkan-2-il)metil)-N'-(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-1,3-propandijamin (u daljnjem tekstu "testirani spoj"), uz <sup>3</sup>H- označen spoj. Primjesa radioaktivnih atoma (radiolabelled spike) unesena je u koncentraciji od 1 μCi/ml. Odjeljak primatelja ispunjen je fosfatnim puferom (0.024 M), uz pH vrijednost 7.4 izotonizirano glukozom. Elektrode su pričvršćene u oba odjeljka i spojene izvorom napajanja. Koncentracija testiranog spoja migrirao je kroz kožu što je mjereno u određenim vremenskim razdobljima. Rečena koncentracija određena je mjerenjem radioaktivnosti u brojaču scintilacije. Omjer kumuliranih količina otkrivenih u odjeljku primatelja, na koži (3 cm<sup>2</sup>) prikazan je u donjoj tabeli kao funkcija vremena. Rezultati su izraženi kao srednja vrijednost najmanje tri eksperimenta. Naznačena je također i standardna greška (SE) prosječnih vrijednosti.

### Primjer 1

Testirani spoj unesen je u odjeljak davatelja u koncentraciji od 5 mg/ml u borat puferu (str. 10 red 17) (0.1 M) uz pH vrijednost 9.5. U oba odjeljka pričvršćene su platinaste elektrode. Niže su nabrojani primijenjeni uvjeti, a rezultati prikazani u tabeli 1.

- nije korištena struja (kolona A)
- korištena je istosmjerna struja od 0.2 mA/cm<sup>2</sup> u trajanju od 1 sata (kolona B).
- korištena je istosmjerna struja od 0.4 mA/cm<sup>2</sup> u trajanju od 1 h (kolona C).
- korištena je pulsirajuća struja (2 kHz), srednje jačine 0.4 mA/cm<sup>2</sup> tijekom i sata (kolona D).

Tabela 1

vrijeme	A	B	C	D
sati	μg/cm <sup>2</sup> ± SE	μg/cm <sup>2</sup> ± SE	μ/cm <sup>2</sup> ± SE	μ/cm <sup>2</sup> ± SE
0.25	0.33 ± 0.12	0.86 ± 0.15	1.11 ± 0.16	1.25 ± 0
0.50	0.57 ± 0.18	1.26 ± 0.24	4.55 ± 1.35	1.16 ± 0.02
0.75	0.90 ± 0.21	2.98 ± 0.84	13.80 ± 2.35	2.54 ± 0.63
1.00	0.69 ± 0.15	6.73 ± 1.23	33.25 ± 4.57	8.68 ± 1.15
1.25	0.63 ± 0.15	11.49 ± 2.34	49.51 ± 7.36	15.42 ± 3.19
1.50	0.71 ± 0.14	19.05 ± 3.09	55.24 ± 8.32	20.68 ± 6.13
1.75	0.78 ± 0.14	21.85 ± 0.69	61.00 ± 9.16	25.89 ± 5.55
2.00	0.81 ± 0.16	23.68 ± 2.28	72.05 ± 10.40	27.00 ± 3.73
2.25	0.88 ± 0.14	26.46 ± 2.38	80.92 ± 8.59	32.44 ± 5.46
2.50	0.93 ± 0.13	26.79 ± 2.49	82.59 ± 9.95	34.68 ± 6.93
3.00	1.04 ± 0.12	38.11 ± 1.36	94.31 ± 10.78	46.53 ± 6.83
3.50	1.17 ± 0.12	43.51 ± 0.59	111.84 ± 10.23	60.82 ± 10.99
4.00	1.34 ± 0.14	43.42 ± 2.60	116.57 ± 12.40	68.26 ± 10.97
4.50	1.51 ± 0.06	47.52 ± 1.52	123.37 ± 10.60	82.70 ± 10.43
5.00	1.61 ± 0.06	51.64 ± 2.02	127.08 ± 11.26	92.43 ± 11.73
5.50	1.84 ± 0.07	51.40 ± 2.41	133.91 ± 10.57	95.32 ± 13.09
6.00	2.04 ± 1.02	53.70 ± 4.43	138.01 ± 10.73	103.17 ± 15.01

**Primjer 2**

Testirani spoj se unosi u odjeljak davatelja u različitim koncentracijama i pufer sustavima, uz pH vrijednost od 9.5. Elektrode srebro/srebrni klorid učvršćuju se u oba odjeljka i tijekom jednog sata pušta istosmjerna struja od 0.4 mA/cm<sup>2</sup>. Niže su naznačeni primijenjeni uvjeti, a rezultati su prikazani u Tabeli 2.

- koncentracija testiranog spoja je 5 mg/ml u puferu borata (0.05 M) sa 0.007 M NaCl (kolona A).
- koncentracija testiranog spoja je 7.5 mg/ml u puferu borata (0.05 M) sa 0.007 M NaCl (kolona B).
- koncentracija testiranog spoja je 5 mg/ml u etanolamin puferu (0.05 M) (kolona C).

Tabela 2

vrijeme	A	B	C
sati	$\mu\text{g}/\text{cm}^2 \pm \text{SE}$	$\mu\text{g}/\text{cm}^2 \pm \text{SE}$	$\mu\text{g}/\text{cm}^2 \pm \text{SE}$
0.25	1.29 ± 0.30	2.98 ± 0.81	3.17 ± 1.03
0.50	8.31 ± 2.45	12.38 ± 0.70	11.10 ± 2.47
0.75	18.81 ± 5.19	51.20 ± 6.11	24.72 ± 8.88
1.00	37.05 ± 7.65	114.45 ± 18.22	60.56 ± 13.42
1.25	46.34 ± 7.34	147.37 ± 29.35	66.10 ± 12.33
1.50	52.51 ± 10.05	161.45 ± 31.62	82.68 ± 17.35
1.75	62.34 ± 9.85	182.51 ± 30.67	92.20 ± 20.09
2.00	71.14 ± 12.69	208.34 ± 19.51	115.33 ± 21.78
2.25	75.08 ± 12.42	210.67 ± 15.28	134.62 ± 25.45
2.50	77.19 ± 15.06	218.98 ± 20.50	134.45 ± 22.18
3.00	92.62 ± 15.73	243.14 ± 19.18	150.19 ± 27.45
3.50	103.36 ± 10.69	265.94 ± 22.28	162.34 ± 25.82
4.00	115.79 ± 12.94	273.98 ± 15.67	174.49 ± 27.08
4.50	116.98 ± 13.00	282.86 ± 20.71	169.37 ± 26.09
5.00	133.51 ± 17.40	296.20 ± 15.74	177.54 ± 29.06
5.50	138.65 ± 18.82	306.37 ± 17.36	196.72 ± 25.43
6.00	139.13 ± 16.47	320.23 ± 19.05	200.30 ± 31.93

**Primjer 3**

Testirani spoj se unosi u odjeljak davatelja u različitim koncentracijama i različitim pufer sustavima. Elektrode od platine učvršćuju se u oba odjeljka i tijekom jednog sata pušta istosmjerna struja od 0.4 mA/cm<sup>2</sup>. Niže su naznačeni primijenjeni uvjeti, a rezultati su prikazani u Tabeli 3.

- koncentracija testiranog spoja je 5 mg/ml u citrat puferu (0.05 M) uz pH vrijednost 5.5 (kolona A)
- koncentracija testiranog spoja je 5 mg/ml u citrat puferu (0.1 M) uz pH vrijednost od 5.5 (kolona B).

Tabela 3

vrijeme	A	B
sati	$\mu\text{g}/\text{cm}^2 \pm \text{SE}$	$\mu\text{g}/\text{cm}^2 \pm \text{SE}$
0.25	0 ± 0	-
0.50	1.81 ± 0.65	1.43 ± 0.33
0.75	4.76 ± 1.06	3.54 ± 0.70
1.00	13.71 ± 3.10	6.66 ± 1.72
1.25	15.18 ± 2.48	8.13 ± 2.73
1.50	19.34 ± 3.35	14.01 ± 5.35
1.75	20.01 ± 4.27	13.23 ± 3.91
2.00	20.25 ± 5.71	13.83 ± 3.53
2.25	25.65 ± 7.08	15.78 ± 3.74
2.50	26.92 ± 5.83	16.67 ± 3.54
3.00	33.15 ± 6.68	18.29 ± 3.29
3.50	40.31 ± 9.11	20.60 ± 3.06
4.00	41.97 ± 9.15	24.11 ± 5.02
4.50	48.63 ± 12.21	27.17 ± 4.09
5.00	46.54 ± 10.28	27.61 ± 4.55

5.50	52.98 ± 12.21	30.60 ± 4.03
6.00	53.28 ± 11.43	32.78 ± 5.30

Eksperiment in vivo5 **Primjer 4**

Komadići hidrofilne poliuretanske pjene od 10 cm<sup>2</sup> (Allevyn, Smith & Nephew) natopljeni su otopinom testiranog spoja tj. R-N-((3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il)metil)-N'-(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-1,3-propandijamin (7.5 mg/ml testiranog spoja u etanolamin puferu (0.05 M) uz pH vrijednost od 9.5). Ag/AgCl elektrode su umetnute u pjenaste komadiće i priključene na generator istosmjerne struje.

Na dan primanja lijeka, dragovoljcima je elektrotransdermalno (ETS) primijenjen lijek uz istosmjernu struju od 0.2 mA/cm<sup>2</sup> tijekom dva uzastopna perioda od 30 minuta (između tih perioda bio je interval od 90 minuta bez primjene struje). Pjenaste krpice natopljene lijekom stavljene su na nutarnju stranu podlaktice dragovoljca, i ostavljene na tom mjestu 90 minuta nakon drugog perioda primjene struje (= 240 minuta od početka prve primjene).

Tijekom elektrotransdermalnog postupka, a i 6 sati kasnije, vršena su u određenim vremenskim točkama mjerenja krvnog pritiska, uzimani uzorci krvi i EKG. Dragovoljci su zadržani na odjelu kliničke farmakologije 4 sata nakon početka prve primjene struje. Radi procjene tolerancije dragovoljci su kontaktirani nakon jednog do sedam dana nakon primjene lijeka.

Uzorci venske krvi (5 ml) iz antikubitalne vene (nasuprot mjestu primjene lijeka) uzimani su prije primjene lijeka te 30 minuta (završetak prvog perioda primjene), 60, 90, 120 (prije drugog perioda primjene struje), 150 (završetak drugog perioda primjene), 180, 210, 240, 300 i 360 minuta nakon početka prvog perioda primjene struje. Uzorci krvi skupljeni su u heparinizirane epruvete.

Koncentracije plazme testiranog spoja izmjerene se radio-imuno analizom.

U eksperimentu je sudjelovalo osam dragovoljaca, a srednja vrijednost koncentracije plazme (u ng/ml) u uzorcima krvi, prikazana je u Tabeli 4.

Tabela 4

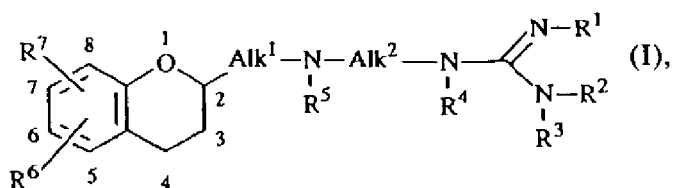
vrijeme sati	Prosječna koncentracija plazme (ng/ml)
0	ND
0.5	4.49
1	1.02
1.5	0.61
2	0.33
2.5	5.37
3	1.76
3.5	1.18
4	1.11
6	0.50
24	0.21
72	0.24

35

ND: nemjerljivo metodom RIA (0.10 ng/ml)

## PATENTNI ZAHTJEVI

1. Iontoforezna naprava za davanje lijeka, **naznačena time**, da sadrži aktivan sastojak spoja formule (I).



farmaceutski prihvatljive kisele adicione soli, te stereokemijski izomerne oblike u kojima

R<sup>1</sup> je vodik ili C<sub>1-6</sub> alkil;

R<sup>2</sup> je vodik, alkil, C<sub>1-6</sub> alkelin ili C<sub>3-6</sub> alkinil;

R<sup>3</sup> je vodik ili C<sub>1-6</sub> alkil; ili

R<sup>2</sup> i R<sup>3</sup> zajedno čine bivalentni radikal formule -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- gdje je m 4 ili 5 ili;

R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> zajedno čine bivalentni radikal formule -CH=CH- ili formule -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- gdje je n 2, 3 ili 4; ili

R<sup>3</sup> može predstavljati vezu kada R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> zajedno čine bivalentni radikal formule -CH=CH-CH=;

R<sup>4</sup> i R<sup>5</sup> su svaki za sebe vodik ili alkil;

Alk<sup>1</sup> je bivalentni C<sub>1-3</sub> alkanediil radikal;

Alk<sup>2</sup> je bivalentni C<sub>2-15</sub> alkanediil radikal; i

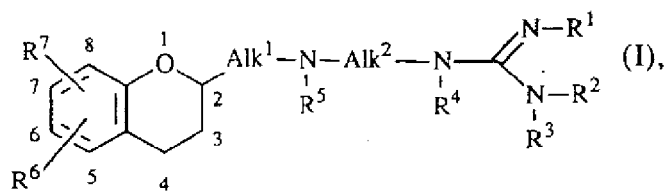
R<sup>6</sup> i R<sup>7</sup> su svaki za sebe vodik, halo, C<sub>1-16</sub> alkil, C<sub>3-6</sub> alkenil, C<sub>3-6</sub> alkinil, hidroksi, alkiloksi ili cijano.

2. Naprava prema zahtjevu 1, **naznačena time**, da sadrži aktivni sastojak N-((3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-2-il))metil)-N'-(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-1,3-propandijamin, pripadajući stereokemijski izomerni oblik ili farmaceutski prihvatljiv oblik kisele adicione soli.
3. Naprava prema zahtjevima 1 ili 2, **naznačena time**, da se aktivan sastojak u tekućem stanju nalazi u spremniku koji je opremljen u membranom propusnom na aktivan sastojak.
4. Naprava prema zahtjevima 1 ili 2, **naznačena time**, da je aktivan sastojak raspršen na matrici od krutog, polukrutog ili ljepljivog materijala.
5. Naprava prema zahtjevima 1 ili 2, **naznačen time**, da je barem jedna elektroda od srebra/srebrnog klorida.
6. Sadržaj sa spojem formule (I), **naznačen time**, da je prikladan za primjenu u iontoforeznoj napravi za davanje lijeka.
7. Sadržaj prema zahtjevu 6, **naznačen time**, da obuhvaća spoj formule (I) u količini od oko 1 mg/ml do oko 50 mg/ml.
8. Sadržaj prema zahtjevu 7, **naznačen time**, da ima vrijednost pH u omjeru od 4 do 11.
9. Sadržaj prema zahtjevu 8, **naznačen time**, da ima pH vrijednost u omjeru od oko 8.5 do 9.5.
10. Upotreba naprave iz zahtjeva (I), **naznačena time**, da je za liječenje migrene.

## SAŽETAK

Predmetni izum se odnosi na ionoforezno davanje lijekova pacijentima, posebice onima oboljelim od migrene, i to u obliku spoja iz, ovdje prikazane formule (I). Izum se nadalje odnosi i na napravu za ionoforeznu primjenu spoja formule (I), kao i na sadržaj kojeg čini spoj formule (I), a primjenjuje se putem spomenute naprave.

Rečeni spojevi jesu benzopiranalkilaminoalkil substituirani gvanidini koji imaju formulu



farmaceutski prihvatljive kiseline adicione soli, te stereokemijski izomerne oblike u kojima

- 5  $R^1$  je vodik ili  $C_{1-6}$  alkil;  $R^2$  je vodik,  $C_{1-6}$  alkil,  $C_{3-6}$  alkenil ili  $C_{3-6}$  alkinil;  
 $R^3$  je vodik ili  $C_{1-6}$  alkil; ili  $R^2$  i  $R^3$  zajedno čine bivalentni radikal formule  $-(CH_2)_m-$  gdje je  $m$  4 ili 5;  $R^1$  i  $R^2$  zajedno  
čine bivalentni radikal formule  $-CH=CH-$  ili formule  $-(CH_2)_n-$  gdje je  $n$  2, 3 ili 4; ili  $R^3$  može predstavljati vezu kada  $R^1$  i  
 $R^2$  zajedno čine bivalentni radikal formule  $-CH=CH-CH=$ ;  
10  $R^4$  i  $R^5$  su svaki za sebe vodik ili  $C_{1-6}$  alkil;  $Alk^1$  je bivalentni  $C_{1-3}$  alkanediil radikal;  $Alk^2$  je bivalentni  $C_{2-15}$  alkanediil  
radikal; i  $R^6$  i  $R^7$  su svaki za sebe vodik, halo,  $C_{1-6}$ alkil,  $C_{3-6}$ alkenil,  $C_{3-6}$ alkinil, hidroksi,  $C_{1-6}$  alkiloksi ili cijano.