

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 164844 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1315/86

(51) Int.Cl.5

A 61 K 31/445

(22) Indleveringsdag: 21 mar 1986

(24) Løbedag: 01 jul 1985

(41) Alm. tilgængelig: 21 mar 1986

(44) Fremlagt: 31 aug 1992

(86) International ansøgning nr.: PCT/US85/01246

(86) International indleveringsdag: 01 jul 1985

(85) Videreførelsesdag: 21 mar 1986

(30) Prioritet: 23 jul 1984 US 633541

(71) Ansøger: *Schering Corporation; 2000 Galloping Hill Road; Kenilworth; NJ 07033, US

(72) Opfinder: Joel August *Sequeira; US

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Transdermalt effektivt topisk antiallergisk farmaceutisk middel indeholdende azatadin og anvendelse af azatadin til fremstilling af et sådant middel til topisk transdermal behandling af allergiske sygdomme

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

1315-86

Midler til transdermal tilførsel af azatadin og anvendelsen af sådanne midler ved behandling af antiallergiske reaktioner angives.

DK 164844 B

Den foreliggende opfindelse angår et transdermalt effektivt topisk antiallergisk farmaceutisk middel.

I de senere år er der udviklet forskellige medikamenttilførselssystemer, som tilvejebringer terapi med
5 forlænget frigivelse via en subdermal indsats. Der er beskrevet systemer som også tilvejebringer medikamenttilførselssystemer, der er egnede til transdermal medikamentadministration.

U.S. patent.nr. 4.336.243 angiver en transdermal
10 tilførselspude til nitroglycerinadministration, nitroglycerin-dispergering og transport.

Anvendelsen af transdermale medikamenttilførselssystemer frembringer bedre regulering af blodkoncentrationer, lavere doseringsfrekvens og forbedret patient-
15 komplians. Yderligere er den transdermale tilførsel af et antihistamin til behandling af forskellige allergiske reaktioner særdeles ønskelig på grund af bekvemmelighed og effektivitet.

Indtil nu syntes beklageligvis intet antihistamin
20 at besidde de nødvendige egenskaber for at være effektive i et transdermalt medikamenttilførselssystem. Disse egenskaber er høj virkningsstyrke, passende fysiske-kemiske egenskaber, god dermal gennemtrængen og ingen dermal irritation og/eller sensibilisering.

25 Azatadin har helt uventet vist sig at besidde alle de ovennævnte egenskaber, der er nødvendige for, at azatadin kan være effektivt i et transdermalt medikamenttilførselssystem. For at opnå en effektiv dermal gennemtrængen af medikamenter i et transdermalt tilførselssystem anvendes ofte en promotor såsom dimethylsulf-
30 oxid. Det er uventet, at azatadins transdermale effektivitet ikke er afhængig af anvendelsen af en sådan promotor.

Azatadin, 6,11-dihydro-11-(1-methyl-4-piperidyl-
35 iden)-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-d]pyridin, er kendt som et stærkt virkende antihistamin, der er anerkendt

som klinisk effektiv til behandling af forskellige allergiske reaktioner, men indtil nu har det kun været tilført oralt.

Det farmaceutiske middel ifølge opfindelsen er
5 ejendommeligt ved, at det omfatter azatadin eller et salt deraf som et aktivt stof i kombination med en eller flere farmaceutisk acceptable transdermale bærere.

Der kan benyttes forskellige hensigtsmæssige udførelsesformer for det farmaceutiske middel ifølge op-
10 findelsen som angivet i krav 2-11.

Det farmaceutiske middel ifølge opfindelsen kan anvendes til behandling af allergiske reaktioner hos varmblodede dyr og mennesker.

Det transdermalt effektive farmaceutiske middel
15 ifølge opfindelsen benyttes fortrinsvis i form af en "reservoir"- eller "matrix"-lap, som påføres huden og bæres gennem en specifik tidsperiode for at tillade gennemtrængningen af en ønsket mængde af azatadin gennem huden. Mere foretrukket bæres lappen ifølge opfindelsen
20 gennem en periode på ca. 24 timer og sørger for en total daglig dosis på ca. 0,5 mg til ca. 1,5 mg azatadin. Lappen kan dernæst om nødvendigt erstattes med en frisk lap, hvorved der tilvejebringes en konstant koncentration af azatadin i blodet hos en patient, der har behov
25 herfor.

Opfindelsen angår også anvendelse af azatadin til fremstilling af et farmaceutisk middel til topisk transdermal behandling af allergiske sygdomme.

Azatadin og fremstillingen deraf er beskrevet i
30 U.S. patent nr. 3.326.924. Farmaceutisk acceptable salte af azatadin såsom maleat-, sulfat-, succinat- og acetat-salte kan også fremstilles som beskrevet deri, og disse svarer til azatadin til formål ifølge opfindelsen. Et foretrukket farmaceutisk acceptabelt salt af azatadin er
35 maleatsaltet.

Azatadin er et oralt acceptabelt antihistamin, i dag godkendt til salg i U.S.A. og andre lande i verden

til anvendelse i behandlingen af allergiske sygdomme såsom nældefeber, årstidsbestemt rhinitis og overfølsomhed overfor pollen.

I et forsøg på at finde et transdermalt effektivt antihistamin, blev forskellige kendte antihistaminers dermale irritation og dermale gennemtrængelighedsegenskaber vurderet. Resultaterne af disse vurderinger er anført i tabel 1. Irritationsresultaterne er angivet som enten irriterende (+) eller ikke-irriterende (-) og gennemtrængningsresultaterne er angivet som enten gode (+) eller dårlige (-). Nogle af de angivne antihistaminer blev ikke prøvet for in vitro dermal gennemtrængen.

Tabel 1

Transdermal tilførsel af antihistaminer

Forbindelse	Kanin dermal irritation ^a	In vitro dermal gennemtrængen
5 Chlorpheniraminbase (lap)	(+)	(+)
Chlorpheniraminmaleat (20%)	(-)	(-)
Chlorpheniraminsuccinat (20%)	(-)	(-)
10 Chlorpheniraminsulfat (20%)	(-)	(-)
Chlorpheniraminacetat (20%)	(+)	(+)
Chlorpheniraminpalmitat (20%)	(+)	(+)
Pheniraminbase (20%)	(-)	
15 Dexbrompheniramin (10%)	(+)	
Dexchlorpheniraminbase	(+)	
Azatadin	(-)	(+)
Doxylaminsuccinat	(+)	
Diphenhydramin HCl	(+)	
20 Triprolidin HCl	(+)	
Diphenylpyralin HCl	(+)	
Cyproheptadin HCl	(+)	
Promethazin HCl	(+)	
Carbinoxaminmaleat	(+)	
25 Dimethindinmaleat	(+)	

a = Resultaterne af en 24/72 timer (ingen observeret irritation de første 24 timer) dermal irritations-screening af kaniner med intakt hud.

30

SCREENING AF ANTIHISTAMINER FOR DERMAL IRRITATION

Otte unge fuldt udvoksede New Zealandske hvide kaniner blev fordelt i to grupper. Kaninerne blev anbragt i bure af rustfrit stål og holdt ved standardlaboratoriebetingelser. Hvert bur blev identificeret med

35

en farvekodet etiket, der angiver prøvestoffet, kaninnummer, køn og undersøgelsesnummer. Føde og vand blev tilført ad libitum. På doseringsdagen blev ryggen af hver kanin klippet fri for hår. Prøvestoffet, en 20% azatadincremeformulering eller en placebocreme tilførtes lidt efter lidt til to "Hill Top" kamre og fæstnedes på hver sin side af ryggens midterlinie. For at forhindre fjernelse blev kamrene dækket med et ortopædisk trikot og sikret med et lærredsovertræk. Tegn på dermal irritation, klassificeret på basis af kriterier angivet i Draize, J. H; "Dermal Toxicology, An Appraisal of The Safety And Chemical In Food Drugs & Comestics", The Association of Food & Drug Officials of the United States 1959, side 46-59, blev noteret efter fjernelse af kamrene efter 24 og 72 timer.

SCREENING AF ANTIHISTAMINER FOR DERMAL GENNEMTRÆNGEN

Det benyttede hudgennemtrængelighedsmåleaggregat svarede til det, der er beskrevet af Franz (J. Invest. Derm., 64:190, 1975). Udskåret affedt menneske hud blev spændt over en beholder, som indeholdt en phosphatpufferopløsning (pH 7,4, 0,02 M) i direkte kontakt med hudens dermale side. Temperaturen af denne pufferopløsning blev holdt ved $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ved at cirkulere vand med passende temperatur gennem en kappe, der omsluttede hvert måleaggregat. Frisk fremstillet opløsning blev tilført den yderste forhornede del af overhuden. Pufferopløsningen blev fjernet fuldstændigt og erstattet med en frisk opløsning med varierende tidsintervaller og styrkebestemt for azatadinindhold.

Adskillige antihistaminer blev ladet ude af betragtning som effektive transdermale medikamenter, fordi de viste sig at være dermalt irriterende. En anden gruppe af antihistaminer, der ikke udviste dermal irritation, viste imidlertid ingen dermal gennemtrængning, og den dermale gennemtrængning er en nødvendig betingelse for effektiviteten af et transdermalt medikament.

Resultaterne, der er angivet i Tabel 1, viser at antihistaminer, der sædvanligvis giver positive resultater for dermal gennemtrængning er uacceptable til transdermal tilførsel på grund af deres dermale irritation. Det viste sig overraskende, at efter at talrige antihistaminer var testet, var der kun ét antihistamin, azatadin, der havde god dermal gennemtrængning og ikke udviste dermal irritation og/eller sensibilisering. Resultaterne i tabel 1 viser således, at af de afprøvede forbindelser, der er testet for transdermal tilførsel, besidder kun azatadin de nødvendige egenskaber til transdermal anvendelse.

Anvendelsen af en speciel transdermal formulering er ikke afgørende for udøvelsen af opfindelsen. Opfindelsen omfatter således anvendelsen af en hvilken som helst formulering, så længe som ovennævnte transdermale doseringsform kan anvendes til transdermal tilførsel af den ønskede mængde af azatadin.

Det er af interesse for udøvelsen af den foreliggende opfindelse, at den totale daglige dosis (gennem huden) af azatadin, hvilken tilføres med den transdermale formulering, er mindre end den i dag anbefalede kliniske daglige dosis til oral anvendelse. Det forventes yderligere, at efter udøvelse af denne opfindelse, vil azatadinkoncentrationerne i blodet blive mere ensartede og kontrollerede end de, der opnås ved oral tilførsel af medikamentet. Dette er imidlertid ikke en betingelse for opfindelsen. Dette forventes ud fra klinisk erfaring med andre transdermale medikamenter. Den totale daglige transdermale dosis af azatadin forventes at være på fra ca. 0,2 mg til ca. 5,0 mg, når den tilføres fra en lap, idet 0,5 mg til ca. 1,5 mg foretrakkes. Den nøjagtige dosis kan varieres afhængig af størrelsen og alderen af patienten og kan også afhænge af alvorligheden af tilstanden, der behandles. En sådan doseringsændring hører til indenfor det kliniske område.

Anvendelsen af denne nye doseringsform og den foreskrevne kur hermed vil tilvejebringe den erkendte kliniske virkningsfuldhed af azatadin, idet den har de ovenfor beskrevne fordele. Der forventes andre doseringsfrekven-

5 ser, f.eks. en gang hver tredje dag, eller en gang hver syvende dag. Et system med én dosering pr. dag foretrækkes.

Tabel 2 indeholder in vitro huddiffusionsfluxresultater, opnået ved anvendelse af hud fra menneskelig

10 i en Franz-diffusionscelle for et areal på 1 cm^2 . Fluxen defineres som den mængde medikament, der trænger gennem huden over et tidsrum indenfor et fastsat areal.

T A B E L 2

15 Kumulativ azatadin (mg pr. cm^2)

<u>Formulering^a</u>	20 timer	45 timer	72 timer
Salve A	2,10	7,54	13,83
Salve B	3,24	10,16	17,38
20 Creme	3,01	13,69	27,41
Gel	2,38	7,11	11,79

^a fremstillet i eksemplerne 1-4.

25 Disse data (Tabel 2) angiver, at azatadin trænger gennem menneskehud i en mængde, der er klinisk effektiv.

Den transdermale dosis til klinisk effektivitet forventes at være 1 mg/dag. Azatadinfluxhastigheder, der er større end 1 mg/dag/ cm^2 (den foretrukne daglige kliniske

30 dosis) blev opnået indenfor 20 timer for alle formuleringer, der vurderedes (Tabel 2). Disse fluxhastigheder opnåede et ligevægtsniveau mellem 20-45 timer efter lap-påføringen. Disse høje fluxhastigheder blev yderligere opnået uden anvendelse af promotorer (f.eks. dimethyl-

35 sulfoxid).

De følgende eksempler illustrerer formuleringer med azatadin, som viser god dermal gennemtrængning.

Eksempel 1

	<u>Salve A</u>	<u>mg/g</u>
	Azatadin	200
5	Hvid vaseline	800

Eksempel 2

10	<u>Salve B</u>	<u>mg/g</u>
	Azatadin	200
	Propylenglycol	200
	Hvid vaseline	600

15

Eksempel 3

	<u>Creme</u>	<u>mg/g</u>
20	Azatadin	200
	Mineralolie	48
	Hvid vaseline	120
	Cetostearylalkohol	57,6
	Polyethylenglycol-1000-	
25	monocetyleter	18,0
	Propylenglycol	80
	Vand	476,4

Eksempel 4

	<u>Gel</u>	<u>mg/g</u>
	Azatadin	200
5	Pluronic F-127	250
	Ethanol	200
	Vand	350

10 Eksempel 5

	<u>Lap</u>	<u>mg/g</u>
	Azatadin	100,00
	Mineralolie	54,0
15	Hvid vaseline	135,0
	Cetostearylalkohol	65,0
	Ceteth 20	20,0
	Propylenglycol	100,0
	Vand op til	1,0 g

20

Formuleringerne i Eksemplerne 1-5 kan pakkes til fremstilling af en "reservoir" transdermal lap med eller uden en hastighedsbegrænsende lap-membran. Størrelsen af lappen og/eller den hastighedsbegrænsende membran kan udvælges til at give de ønskede transdermale fluxhastigheder. Azatadin og/eller dets salte kan alternativt udformes til en "matrix" transdermal lap som i eksemplerne 5 og 6. Drug Delivery Systems Characteristics and Biomedical Application, R.L. Juliano, ed., Oxford University Press, N.Y. (1980), og Controlled Drug Delivery Vol. I Basic Concepts, Stephen D. Bruck (1983) beskriver teorien og anvendelsen af fremgangsmåder, der er nyttige til transdermale tilførselssystemer. "Medikamentmatrixen" kan udformes under anvendelse af forskellige polymere, f.eks. silicone, polyvinylalkohol, polyvinyl-

10

chlorid-vinylacetatcopolymer. "Medikament-matrixen" kan pakkes til en passende transdermal lap.

5

Eksempel 6

<u>Lap</u>	<u>mg/g</u>
Azatadin	200
Siliconepolymer	800

10

Eksempel 7

<u>Lap</u>	<u>mg/g</u>
Azatadin	300
Polyvinylchlorid vinylacetatcopolymer	700

15

P A T E N T K R A V

1. Transdermalt effektivt topisk antiallergisk farmaceutisk middel, k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter azatadin eller et salt deraf som et aktivt stof
5 i kombination med en eller flere farmaceutisk acceptable transdermale bærere.

2. Middel ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det er formuleret som en salve.

3. Salve ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t
10 ved, at den består af 200 mg/g azatadin og 800 mg/g hvid vaseline.

4. Salve ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at den består af 200 mg/g azatadin, 200 mg/g propylenglycol og 600 mg/g hvid vaseline.

5. Middel ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t
15 ved, at det er formuleret som en creme.

6. Creme ifølge krav 5, k e n d e t e g n e t ved, at den består af 25 til 250 mg azatadin, 25 til 100 mg mineralolie, 50 til 200 mg hvid vaseline, 30 til
20 100 mg cetostearylalkohol, 10 til 50 mg ceteth 20 med formlen $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$, hvor n har en middelværdi på 20, 50-200 mg propylenglycol og vand, idet mængderne af stofferne udvælges, så den totale mængde bliver 1 g.

7. Creme ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t
25 ved, at den består af 100 mg azatadin, 54 mg mineralolie, 135 mg hvid vaseline, 65 mg cetostearylalkohol, 20 mg ceteth 20 med formlen $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$, hvor n har en middelværdi på 20, 100 mg propylenglycol
30 og vand i en mængde op til en total vægt på 1 g.

8. Creme ifølge krav 5, k e n d e t e g n e t ved, at den består af 200 mg/g azatadin, 48 mg/g mineralolie, 120 mg/g hvid vaseline, 57,6 mg/g cetostearyl-

alkohol, 18 mg/g polyethylenglycol-1000-monocetyleter, 80 mg/g propylenglycol og 476,4 mg/g vand.

9. Middel ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det er formuleret som en gel.

5 10. Gel ifølge krav 9, k e n d e t e g n e t ved, at den består af 200 mg/g azatadin, 250 mg/g pluronic F-127 med formlen
$$\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_x[\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}]_y(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_z\text{H},$$
 hvor middelværdierne af x, y og z er henholdsvis 98, 67 og 98, 200
10 mg/g ethanol og 350 mg/g vand.

11. Middel ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det er i form af en lap.

12. Anvendelse af azatadin til fremstilling af et farmaceutisk middel til topisk transdermal behandling
15 af allergiske sygdomme.