

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)
197841 B

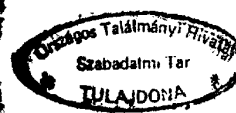
(22) A bejelentés napja: 87.04.08.

(21) 1506/87

(51) Int.Cl.
A 61 K 31/16

(41) (42) A közzététel napja: 1988.10.28.

(45) Megjelent: 1990.01.29.



(72) Feltalálók:
BILSKI Andrew Jan Thomas, HOWE Ralph,
RAO Balbir Singh, THOMSON David
Summers, Macclesfield, Cheshire, GB

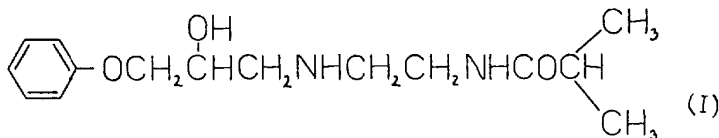
(73) Szabadalmaz:
Imperial Chemical Industries PLC., London,
GB

**(54) ELJÁRÁS HELYI KEZELÉSRE ALKALMAS BÖRGYÓGYÁSZATI
KÉSZÍTMÉNY ELŐÁLLÍTÁSÁRA, AMELY HATÓANYAGKÉNT RACÉM
VAGY BALRAFORGATÓ N-(2-/2-HIDROXI-3-FENOXI-PROPI-
L)-AMINO-ETIL)-IZOBUTIRAMIDOT TARTALMAZ**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás helyi kezelésre felhasználható gyulladásellenes bőrgyógyászati készítmény előállítására, amely hatóanyagként (I) képletű racém (RS) vagy balraforgató (S) N-(2-/2-hidroxi-3-fenoxi-propil)-amino-etil)-izobutiramidot vagy azok gyógyászatiilag alkalmazható savaddíciós sóját tartalmazza kívánt esetben helyileg hatásos szteroiddal együtt, oly módon, hogy az ismert eljárással vagy (RS) vagy (S) 1,2-epoxi-3-fenoxi-propán és N-(2-amino-etil)-

-izobutiramid reakciójával előállított racém vagy balraforgató (I) képletű vegyületet vagy gyógyászatiilag alkalmazható savaddíciós sóját kívánt esetben helyileg hatásos szteroiddal együtt a szokásos gyógyszer technológiai eljárásokkal, ismert dermatológiai adalék- és/vagy segédanyagok felhasználásával helyi kezelésre használható gyulladásellenes bőrgyógyászati készítménnyé alakítják.



A találmány tárgya eljárás melegvérűek — köztük emberek — gyulladásos bőrbetegségeinek megelőzésére vagy kezelésére alkalmas, helyileg felhasználható új bőrgyógyászati készítmények előállítására nem-szteroid típusú hatóanyag felhasználásával, aminek alkalmazását korábban szívbetegségek kezelésére javasolták.

A találmány szerinti eljárással előállítható, helyi kezelésre alkalmas gyógyászati készítmények hatóanyagként (I) képletű, racém (RS) vagy balraforgató (S) N-(2-/2-hidroxi-3-fenoxi-propil/-amino-etil)-izobutiramidot vagy gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sóját tartalmazzák, kívánt esetben helyileg hatásos szteroiddal, továbbá dermatológiai célokra alkalmas hígító-, hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal együtt.

A racém (I) képletű vegyületet, továbbá a balraforgató (S) izomer oxalát-sóját az 1 455 116 sz. nagy-britanniai szabadalmi leírás kardioszelektív β -adrenerg blokkoló hatóanyagként ismerteti. Az (I) képletű vegyület oxalát-sótól és 2,3:4,6-di-O-izopropilidén- α -D-xilohexulozo-furanozonát-sótól eltérő sóit, valamint az S konfigurációjú szabad bázist a szakirodalomban eddig még nem ismertették. A találmány azon a felismerésen alapul, hogy ezek a vegyületek igen erős helyi gyulladásgátló hatással rendelkeznek.

Az 1 455 116 sz. nagy-britanniai szabadalmi leírás a keringési szervrendszerre ható, orálisan vagy parenterálisan adagolható gyógyászati készítményeket ismerteti. Ez a szabadalmi leírás nem tesz említést arról, hogy az ott ismertett vegyületek gyulladásgátló hatással rendelkezzenek, és helyi kezelésre alkalmas gyógyászati kompozíciók (például kenőcsök, gélek, krémek vagy balzsamok) előállítását sem ismerteti.

A találmány értelmében a racém (RS) vagy balraforgató (S) (I) képletű vegyületet vagy azok gyógyászatilag alkalmazható sóit melegvérűek — köztük emberek — bőrgyulladásainak megelőzésére vagy kezelésére alkalmas, új gyógyászati készítmények előállítására használjuk fel.

A leírásban és az igénypontosorozatban a „balraforgató (S) (I) képletű vegyület” megjelölésen az (I) képletű vegyületnek azt az optikailag aktív formáját értjük, amelynek metanolos oldatban, 589 nm hullámhosszon (azaz a nátrium gőzfázisú emissziós spektrumának D vonalánál) mért fajlagos forgatóképessége negatív érték.

A találmány szerint előállítható, helyileg felhasználható gyógyászati készítmények például kenőcsök, krémek, gélek, szappanok és balzsamok lehetnek. Az (I) képletű vegyületet ezen kívül permet vagy aeroszol formájában is felvihetjük a sérült bőrfelületre vagy annak környezetébe. A gyógyászati készítmények rendszerint legfőleg 10 tömeg%, előnyösen 0,1—5 tömeg% (I) képletű hatóanyagot tartalmaznak.

A dermatológiai célokra alkalmas hígító- és hordozóanyagok a helyileg felhasználható gyógyászati készítmények előállításában általánosan alkalmazott, ismert anyagok, például nem illékony zsíralkoholok, zsírsavak és/vagy észterek (így keto-sztearil-alkohol, cetil-alkohol, sztearil-alkohol, sztearinsav vagy cetilészter-viaszok), illékony alkoholok (így 1—4 szénatomos alkanolok, például etanol és propanol), glikolok és glikol-éterek (így propilén-glikol és etil-diglikol), glicerín és glicerín-éterek, emulgeálószer (így szorbitán-sztearát, szorbitán-trioleát, polysorbate 60 vagy poli-etoxilezett oleil- vagy cetil-alkoholok keveréke), konzerválószer (így 1—4 szénatomos alkil-hidroxi-benzoátok, például metil- vagy propil-hidroxi-benzoát) és nem illékony szénhidrogének, így lágy paraffin vagy folyékony paraffin lehetnek.

A helyi kezelésre felhasználható gyógyászati készítményeket ismert módon állíthatjuk elő, hagyományos, gyógyászati célokra alkalmas adalék- és/vagy segédanyagok felhasználásával. Így például a kenőcsöket úgy állíthatjuk elő, hogy a hatóanyagot — adott esetben emulgeálószer és/vagy sűrítőszer, például szorbitán-monosztearát jelenlétében — megfelelő szerves hígítószemben, például lágy paraffinban diszpergáljuk.

A géleket például úgy állíthatjuk elő, hogy a hatóanyag szerves oldószerezrel, így 2-propanollal készített oldatához gélesítőszert, például semlegesített karboxi-polimetilént adunk.

Az emulziós készítményeket (például krémeket vagy balzsamokat) úgy állíthatjuk elő, hogy a hatóanyagot vízzel és ismert emulgeálószerrel keverjük össze.

A helyileg felhasználható, bőrgyulladások megelőzésére vagy kezelésére alkalmas készítményeket rendszerint tartályokba (például deformálható tubusokba) töltve hozzuk forgalomba. Egy-egy tartály például 15—250 g helyileg felhasználható készítményt tartalmazhat.

Az (I) képletű vegyület gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sói például hidrogén-halogenidek (így hidroklorid vagy hidrobromid), továbbá szerves savakkal (például citromsavval vagy D-glükonsavval) képezett sók lehetnek.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények előállításához hatóanyagként célszerűen a balraforgató (S) (I) képletű vegyületet, azaz az S-N-(2-/2-hidroxi-3-fenoxi-propil/-amino-etil)-izobutiramidot használjuk fel szabad bázis vagy gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós só formájában.

A balraforgató (I) képletű vegyületet a racém elegy 2,3:4,6-di-O-izopropilidén- α -D-xilohexulo-furanozonsavval végzett rezolválásával állíthatjuk elő; ezt az eljárást az 1 455 116 sz. nagy-britanniai szabadalmi leírás ismerteti. Ezt az optikailag aktív vegyületet azonban közvetlenül is előállíthatjuk

úgy, hogy (S)-1,2-epoxi-3-fenoxi-propánt N-(2-amino-etil)-izobutiramiddal reagáltatunk. A reakciót rendszerint oldószer vagy hígítószer, például 1—4 szénatomos alkanol, így etanol jelenlétében, általában 40—140°C-on végezzük. Kívánt esetben az így kapott terméket a megfelelő savval reagáltatva sójává alakítjuk.

Az (I) képletű vegyület helyi gyulladásgátló hatását többek között a következő farmakológiai módszerekkel vizsgáltuk:

a) egerek fülén krotonolajjal előidézett gyulladás gátlásának vizsgálata (a továbbiakban: „A” vizsgálat);

b) egereken 4-(etoxi-metilén)-2-fenil-oxazolonnal (kontakt irritálószer, a továbbiakban „oxazon”) előidézett késleltetett hiperérzékenységi reakció gátlásának vizsgálata (a továbbiakban: „B” vizsgálat); és

c) házisertéseken oxazolonnal kiváltott kontakt bőrgyulladás gátlásának vizsgálata (a továbbiakban: „C” vizsgálat).

A vizsgálatok részletes leírását és az eredményeket a példákban közöljük. A példákban közölt adatokból megállapítható, hogy a racém (RS) és a balraforgató (S) (I) képletű vegyület kis dózisban is jelentős helyi gyulladásgátló hatást fejt ki; az „A” vizsgálatban például a vegyületek ED_{50} értéke 44, illetve 29 $\mu\text{g}/\text{fűl}$ volt. Összehasonlító adatként közöljük, hogy az „A” vizsgálatban a jobbraforgató (R) (I) képletű vegyület, a propanolol (ismert β -adrenerg blokkoló hatóanyag) és a rokonszerkezetű, részleges β -adrenerg szívserkentő hatással rendelkező xamoterol (British J. Clin. Pharm. 13, 269 /1982/) még 250 $\mu\text{g}/\text{fűl}$ dózisban is hatástalan volt.

Az (I) képletű vegyület — a β -adrenerg hatóanyagokra jellemző farmakológiai profilja következtében — a bőrre nagy helyi dózisban felvive sem idéz elő kedvezőtlen szív-és érrendszeri mellékhatásokat.

Az (I) képletű vegyületet tartalmazó gyógyászati készítményeket melegvérűek — köztük emberek — bőrének akut és krónikus gyulladásai kezelésére egyaránt felhasználhatjuk. Ezek a készítmények helyi gyulladásgátló hatásuk következtében például pikkelysömör, ekcéma, csalánkiütés, kontakt dermatitis, atopiás dermatitis, gyulladásos bőrsérülések, leégés és rovarcsípések kezelésére alkalmasak. Az (I) képletű vegyületeket tartalmazó helyi gyulladásgátló készítmények várhatóan olyan esetekben használhatók különösen jó eredménnyel, amikor a kezeléshez gyulladásgátló hatású szteroidokat nem célszerű felhasználni túlérzékenység vagy egyéb kedvezőtlen mellékhatások fellépésének veszélye miatt. Az (I) képletű vegyületet általában az ismert helyi gyulladásgátló hatóanyagokhoz (például helyi gyulladásgátló hatású szteroidokhoz, így hidrokortizonhoz, fluocinolon-acetonidhoz vagy betametazon-17-valeráthoz) hasonlóan használhatjuk fel bőrgyulladások és hasonló bőrsérülések kezelé-

sére. A találmány szerint előállítható gyógyászati készítmények adott esetben az (I) képletű hatóanyagon kívül egyéb, a bőrgyulladások és hasonló rendellenes állapotok kezelésére alkalmas, ismert vegyületeket is tartalmazhatnak; illetve a találmány szerint a kezelést ilyen ismert hatóanyagokat tartalmazó készítmények adagolásával is kiegészíthetjük.

10 Az (I) képletű vegyületet rendszerint 10 μg —1 mg/cm^2 dózisban használjuk fel melegvérűek bőrgyulladásainak és egyéb bőrsérüléseinek kezelésére. Ha az (I) képletű vegyületet gyógyászatiilag alkalmazható savaddíciós sója formájában használjuk fel, a sőt a fent közölt dózissal egyenértékű mennyiségben visszük fel a kezelendő területre. Szükség esetén a kezelést időről időre (például 4—12 óránként) ugyanilyen dózissal megismételjük. Nyilvánvaló, hogy a kezeléshez szükséges napi dózis a beteg korától és nemétől, valamint a gyulladásos rendellenesség kiterjedtségétől, típusától és súlyosságától függően változik.

25 A találmányt az oltalmi kör korlátozása nélkül az alábbi példákban részletesen ismertetjük.

1. példa

30 96 g (—)-N-(2-hidroxi-3-fenoxi-propil)-N-(2-izobutiramido-etil)-ammónium 2,3,4,6-di-O-izopropilidén- α -D-xiló-hexulóz-furazonát [más néven (—)-1-fenoxi-3- β -izobutiramido-etil-amino-2-propanol (—)-2,3,4,6-di-O-izopropilidén-2-keto-L-gulonát; az 1 455 116 sz. nagy-britanniai szabadalmi leírás 31. példájában ismertetett vegyület] és 500 ml 2 mól-os vizes nátrium-hidroxid oldat elegyét 200 ml metilén-kloriddal extraháljuk. Az extraktumot magnézium-szulfát fölött szárítjuk, és az oldószert lepároljuk. A maradékot etil-acetátból kétszer átkristályosítjuk. 89—91°C-on olvadó fehér, szilárd, kristályos (—)-N-(2-/2-hidroxi-3-fenoxi-propil/-amino-etil)-izobutiramidot kapunk; $[\alpha]_D^{25} = -6,3^\circ$ ($c = 1,5\%$, metanolban).

Elemzés a $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ képlet alapján: számított: C: 64,3%, H: 8,60%, N: 10,0%; talált: C: 64,4%, H: 8,5%, N: 9,8%.

2. példa

50 0,7 g (—)-N-(2-/2-hidroxi-3-fenoxi-propil/-amino-etil)-izobutiramid 10 ml vízmentes éterrel készített oldatához főleglegben vett telített éteres hidrogén-klorid oldatot (vízmentes oldat) adunk. A kívánt szilárd anyagot elkülönítjük, és metanol és vízmentes éter elegyből kétszer átkristályosítjuk. 137—139°C-on olvadó (—)-N-(2-hidroxi-3-fenoxi-propil)-N-(2-izobutiramido-etil)-ammónium-kloridot kapunk; $[\alpha]_D^{25} = -19,7^\circ$ ($c = 1,135\%$, metanolban).

55 Elemzés a $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$ képlet alapján: számított: C: 56,87%, H: 7,90%, N: 8,84%, Cl: 11,20%;

5
talált: C: 56,80%, H: 8,0%, N: 8,6%,
Cl: 11,1%.

3. példa

„A” vizsgálat:

Acetonhoz vagy a vizsgálandó hatóanyag acetonos oldatához adott térfogatú 4 tömeg/térfogat%-os acetonos krotonolaj-oldatot keverünk, és a vizsgálatba bevont egerek jobb fülére 10 µl így kapott oldatot vittünk fel. 4 óra elteltével az állatokat leöltük, az állatok jobb (kezelt) és bal (kontroll) fülét levágtuk, és lemértük a fülek tömegét. Ezután kiszámítottuk a kezelt fülek tömegének

6
%-os növekedését a kontrollokhoz viszonyítva. A vegyületek gyulladásgátló hatását a csak hordozóanyaggal (acetonnal) és krotonolajjal kezelt egérfülek tömegnövekedésének visszaszorítása alapján értékeltük, és százalékokban fejeztük ki. A racém (RS) és balraforgató (S) (I) képletű szabad bázissal végzett kezelések eredményeit az I. táblázatban közöljük.

10
Megjegyezzük, hogy ebben a vizsgálatban a hidrokortizon 25 µg/fül dózisban felvive körülbelül 70%-os gátló hatást fejtett ki.

I. táblázat

Hatóanyag	Dózis µg/fül	Az állatok száma	A fültömeg %-os növekedése	Gátlás %	ED ₅₀
Racemát	0	10	79,4 ± 5,32	-	44
	2,5	10	59,1 ± 5,92	25,6	
	25	10	40,2 ± 4,88	49,3	
	250	9	30,3 ± 4,0	61,8	
(S) izomer	0	61	85,6 ± 2,53	-	29
	4,9	30	65,2 ± 3,17	23,8	
	14,8	30	45,8 ± 3,96	46,5	
	44,4	30	40,9 ± 4,02	52,2	
	133,3	30	28,6 ± 3,56	66,5	
	400	30	7,0 ± 1,25	91,8	

„B” vizsgálat:

Egerekre 10 µl 0,5 tömeg/térfogat%-os acetonos oxazon oldat helyi felvitelével érzékenyítettünk. 7 nap elteltével az állatok jobb fülére 10 µl acetonos hatóanyag-oldatot (az oldatot a bázikus (I) képletű vegyület és az oxazon közötti reakciók lehetőségének kiküszöbölése végett citromsavval pH=5 értékre savanyítottuk) vagy — összehasonlítás céljából — 10 µl citromsavval meg-

45
50
savanyított acetont vittünk fel, és közvetlenül ezután az állatok fülére 10 µl 0,5 tömeg/térfogat%-os acetonos oxazon oldatot juttattunk. 24 óra elteltével az állatokat leöltük, az állatok fülét levágtuk, és az „A” vizsgálatnál közöltek szerint kiszámítottuk az elért %-os gátló hatást. A balraforgató (S) (I) képletű vegyülettel végzett vizsgálatok eredményeit a II. táblázatban közöljük.

II. táblázat

Dózis (µg/fül)	Gátlás, %	ED ₅₀ (µg/fül)
2,5	20 ± 8	91
25	35 ± 9	
250	60 ± 7	

„C” vizsgálat:

A vizsgálatok megkezdése előtt 2 héttel házisertések nyaktáji bőrére érzékenyítés céljából két alkalommal 0,4—0,4 ml 10 tömeg/térfogat%-os acetonos oxazon oldatot vittünk fel. Az állatok hátának középvonalában vonalat húztunk, és a vonaltól jobbra és balra 6—6 kezelési helyet (tehát 6 kezelési helypárt) jelöltünk ki. Az első három kezelési helypár baloldali részére 0,05 ml acetonos hatóanyag-oldatot vittünk fel (az oldatot citromsavval pH=5 értékre savanyítottuk). A második három kezelési helypár baloldali részére szintén 0,05 ml, az előzőtől eltérő összetételű acetonos hatóanyag-oldatot vittünk fel (az oldatot citromsavval pH=5 értékre savanyítottuk). A helypárok jobboldali részeit kontrollként használtuk; ezekre a területekre 0,05 ml, citromsavval pH=5 értékre savanyított acetont vittünk fel. Ezt a kezelést 24 óra elteltével megismételtük, majd közvetlenül a hatóanyag-oldatok, illetve a hordozóanyag felvitele után az 1. és 4. helypárra 0,025 ml 1 tömeg/térfogat%-os acetonos oxazon oldatot, a 2. és 5. helypárra 0,025 ml 5 tömeg/térfogat%-os acetonos oxazon oldatot, míg a 3. és 6. helypárra 0,025 ml 10 tömeg/térfogat%-os acetonos oxazon

oldatot vittünk fel. 36 óra elteltével megmértük a kezelési helyeken kialakult bőrpír területét és mértékét (a bőrpír mértékét a 2 103 359B sz. nagy-britanniai szabadalmi leírásban ismertetett módon, elektromos készülékkel mértük úgy, hogy fotocellával érzékeljük a bőrről visszavert zöld fény intenzitását), és a bőrpír területére és mértékére kapott mérőszámok összeszorozásával gyulladás indexet képeztünk. A kezelt és kontroll helyeken meghatározott gyulladás indexek egybevetéséből kiszámítottuk a hatóanyag%-os bőrpírgátló hatását.

Mint ahogy a különböző koncentrációjú oxazon oldatokkal végzett kezeléseknél különböző mértékű hatást észleltünk, az eredmények értékelésekor azon kezelési helyek %-át adtuk meg, amelyeken előre meghatározott (30%-os, 50%-os, illetve 70%-os) mértékű bőrpírgátlást észleltünk. A 30%-os bőrpírgátláshoz tartozó 50%-os aktivitási érték tehát azt jelenti, hogy a kezelési helyek felén legalább 30%-os bőrpírgátlást értünk el. A balraforgató (S) (I) képletű szabad bázis 2 tömeg/térfogat%-os acetonos oldatával (az oldatot citromsavval pH=5 értékre savanyítottuk) elért eredményeket a III. táblázatban közöljük.

III. táblázat

A kísérlet sor-száma	Az állatok száma	Kezelési helyek %-a, amelyeken		
		30 %-os	50 %-os	70 %-os
		bőrpírgátlás lép fel		
1.	2	80	60	20
		73	36	9
2.	2	50	50	17
3.	2	83	67	17
Átlagértékek		71	53	16

Megismételtük a fenti kísérletet, azzal a különbséggel, hogy 40 tömeg/térfogat% N-metil-pirrolidont tartalmazó vizes etanolt használtunk hordozóanyagként, és ezzel a

hordozóanyaggal 1 tömeg/térfogat%-os hidrokortizon (HC), illetve betametazon-17-valerát (BV) oldatokat készítettünk. Az eredményeket a IV. táblázatban közöljük.

IV. táblázat

Hatóanyag	Az állatok száma	Kezelési helyek %-a, amelyeken		
		30 %-os	50 %-os	70 %-os
		bőrpírgátlás lép fel		
HC	18	67	28	6
BV	8	75	38	25
Hordozó	8	0	0	0

Megismételtük a fenti kísérletet, azzal a különbséggel, hogy hatóanyagként balraforogató (S) (I) képletű szabad bázist tartalmazó, a 4. példában megadott II. sz. krémnek megfelelő összetételű, azonban az V. táblá-

5

zatban felsorolt hatóanyagtartalmú készítményeket használtunk. A készítmények pH-ját citromsavval 5-re állítottuk. Az eredményeket az V. táblázatban közöljük.

V. táblázat

Az állatok száma	A készítmény hatóanyag-tartalma tömeg %	Kezelési helyek %-a, amelyeken 30 %-os 50 %-os 70 %-os bőrpírgátlás lép fel		
		30 %-os	50 %-os	70 %-os
3	0,25	86	29	14
4	0,5	86	29	29
3	1	88	75	50
2	2	100	80	80

Megjegyezzük, hogy a 3. példában ismertetett kísérletek során az (I) képletű vegyülettel végzett kezelések hatására fellépő toxikus tüneteket nem észleltünk.

4. példa

Ismert gyógyszer technológiai műveletekkel állítjuk elő a következő összetételű, hatóanyagként (I) képletű vegyületet tartalmazó, helyi kezelésre alkalmas gyógyászati készítményeket. Amennyiben mást nem tüntetünk fel, a %-os értékeken tömeg %-okat értünk.

I. Krém:

Hatóanyag	1—2,5%
Cetilészter-viasz (szintetikus spermaceti)	1,0%
Glicerín	1,0%
Ketosztearil-alkohol	4,0%
Span 40 (szorbitán-sztearát)	2,0%
Tween 60 (Polysorbate 60)	2,0%
96%-os etanol (brit gyógyszer-könyvi minőségű)	3,0 térfogat/tömeg %
Metil-hidroxi-benzoát	0,15%
Propil-hidroxi-benzoát	0,08%
Tisztított víz	ad 100%

I. Kenőcs:

Hatóanyag	1—2,5%
Etil-diglikol	5,0%
96%-os etanol (brit gyógyszer-könyvi minőségű)	3,0 térfogat/tömeg %
Tisztított víz	2,0%
Span 85 (szorbitán trioleát)	3,0%
Fehér lágy paraffin	ad 100%

I. Balzsam:

Hatóanyag	1—2,5%
Propilén-glikol	5,0%
Ketosztearil-alkohol	3,0%
Lubrol 17A17 (molekulánként átlagosan 17 etoxilátsoportot tartalmazó polietoxilezett oleil/cetil-alkohol)	0,6%
Metil-hidroxi-benzoát	0,15%
Propil-hidroxi-benzoát	0,08%
Tisztított víz	ad 100%

6

II. Krém:

Hatóanyag	2,0%
Citromsav	0,7%
Cetilészter-viasz	2,0%
Ketosztearil-alkohol	4,0%
Lubrol 17A17	1,0%
Világos folyékony paraffin	3,0%
Arlacel 165 (saválló, önmulgeálódó monosztearin/gliceril-sztearát+poli-etilén-glikol 100 sztearát/, gyártja az ICI Speciality Chemicals)	3,0%
Butilezett hidroxi-toluol	0,05%
Fenoxi-etanol	1,0%
Tisztított víz	ad 100%
Hasonló összetételben állítjuk elő az 1,0, 0,5, illetve 0,25 tömeg % hatóanyagot tartalmazó II. jelű krémeket, azzal a különbséggel, hogy 0,35, 0,175, illetve 0,088 tömeg % citromsavat használunk.	

A II. jelű krémek végső pH-ja 5,4 körüli érték. A készítményben Lubrol 17A17 helyett más excipienst, például Brij 78-at (más néven Steareth 20-at) is használhatunk.

5. példa

Ismert módszerekkel állítjuk elő a következő összetételű, helyi kezelésre alkalmas gyógyászati készítményeket. A %-os értékeken — amennyiben mást nem közlünk — tömeg %-okat értünk.

III. Krém:

Hatóanyag	0,5—2,5%
Ketosztearil-alkohol	6,0%
Cetilészter viasz	3,0%
Világos folyékony paraffin	4,0%
Brij 78	1,0%
Arlacel 165	1,1%
Fenoxi-etanol	1,1%
Butilezett hidroxi-toluol	0,1%
Tisztított víz	ad 100%

IV. Krém:

Összetétele megegyezik a fenti III. jelű krémével, de fenoxi-etanol helyett 0,15% me-

til-hidroxi-benzoátot és 0,08% propil-hidroxi-benzoátot tartalmaz.

V. Krém:

Összetétele megegyezik a fenti III. jelű krémével, de Brij 78 helyett Brij 58-at (Ceteth 20-at) tartalmaz.

II. Kenőcs:

Hatóanyag	2—5%
Világos folyékony paraffin	10—20%
Fehér lágy paraffin	ad 100%

A 4. és 5. példákban felsorolt, helyi kezelésre alkalmas készítmények az (I) képletű vegyületet racemát vagy balraforgató (S) izomer formájában, szabad bázisként vagy gyógyászatilag alkalmazható sóként tartalmazhatják. A gyógyászatilag alkalmazható sókat előnyösen a gyógyszer technológiai művelet során alakítjuk ki, például úgy, hogy a segédanyagokhoz megfelelő mennyiségű savat adunk (ilyen készítmény például a II. jelű krém). A gyógyászati készítmények közül előnyösek a balraforgató (S) (I) képletű vegyületet tartalmazó kompozíciók, amelyek széles körben felhasználhatók emberek és haszonállatok bőrgyulladásainak és/vagy hasonló rendellenes állapotainak kezelésére. A gyógyászati készítményeket ismert gyógyszer technológiai műveletekkel állítjuk elő; kívánt esetben a segédanyagok mennyiségét és minőségét az elérni kívánt stabilitásnak és állagnak megfelelően ismert módon változtathatjuk.

6. példa

0,495 g S-1,2-epoxi-3-fenoxi-propán, 0,429 g N-(2-amino-etil)-izobutiramid és 25 ml etanol elegyét 48 órán át visszafolyatás közben forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, és az oldószert forgó bepárlókészülékben, csökkentett nyomáson lepároljuk. A szilárd maradékot Merck Art. 7736 típusú szilikon-géllal töltött oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként 5 térfogat% metanolt tartalmazó diklór-metánt használunk. A kapott szilárd anyagot etil-acetátból átkristályosítva tovább tisztítjuk. 0,425 g S-N-(2-/2-hidroxi-3-fenoxi-propil/-amino-etil)-izobutiramidot kapunk; op.: 88—89°C (az I. példa szerint előállított vegyülettel keverve is 88—89°C-on olvad), $[\alpha]_D^{25} = -5,8^\circ$ (c=1,04% metanolban).

A kiindulási anyagként használt S-1,2-epoxi-3-fenoxi-propán például a 166 527 A2 sz. európai közzétételi iratban vagy a J. Am. Chem. Soc. 101, 3666 (1970) közleményben leírt módon állíthatjuk elő.

7. példa

Ismert gyógyszer technológiai műveletekkel állítjuk elő a következő összetételű, helyi kezelésre alkalmas készítményeket, amelyek összetételében a „hatóanyag” megjelölés (I) képletű vegyületet jelent. Amennyiben más nem tüntetünk fel, a %-os értéken tömeg%-okat értünk.

VII. Balzsam:

10	Hatóanyag	1—2,5%
	Propilén-glikol	5,0%
	Ketosztearil-alkohol	3,0%
	Lubrol 17A17 (molekulánként átlagosan 17 etoxilátsoportot tartalmazó polietoxilezett oleil/cetil-alkohol)	0,6%
15	Metil-hidroxi-benzoát	0,15%
	Propil-hidroxi-benzoát	0,08%
	β -Metazon-17-valerát	0,01—0,05%
	Tisztított víz	ad 100%

VIII. Krém:

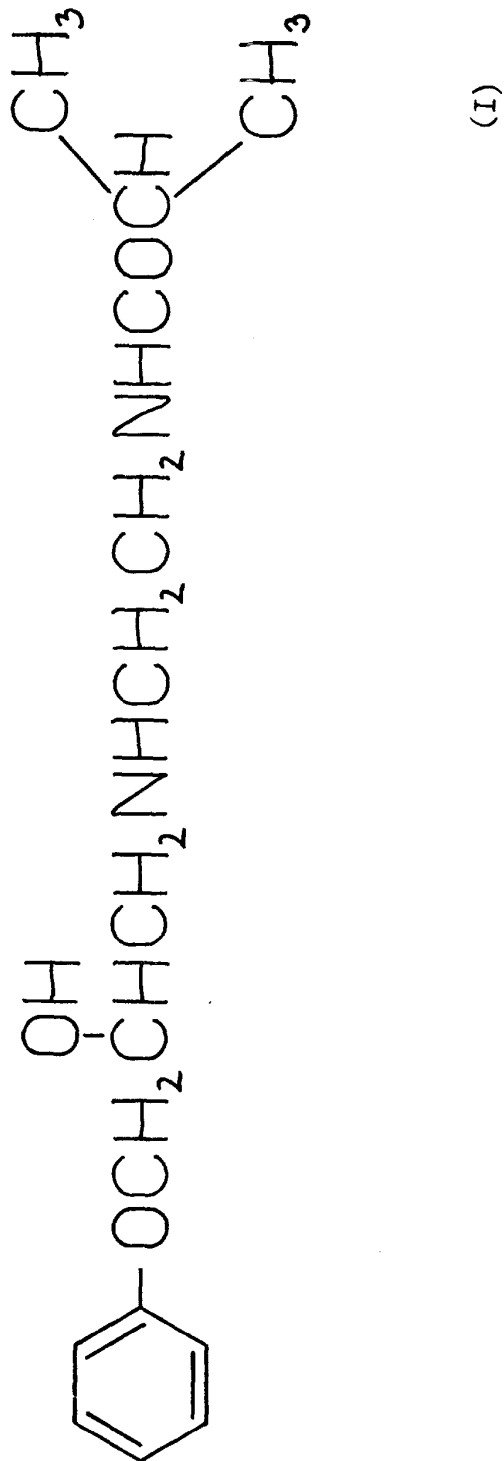
20	Hatóanyag	0,5—2,5%
	Ketosztearil-alkohol	6,0%
	Cetilészter viasz	3,0%
	Világos folyékony paraffin	4,0%
25	Brij 78	1,0%
	Arlacel 165	1,1%
	Fenoxi-etanol	1,1%
	Butilezett hidroxi-toluol	0,1%
	Fluocinolon-acetonid	0,005—0,025%
30	Tisztított víz	ad 100%

IX. Kenőcs:

	Hatóanyag	2—5%
	Hidrokortizon	0,5—2%
	Világos folyékony paraffin	10—20%
35	Fehér lágy paraffin	ad 100%

SZABADALMI IGÉNYPONT

Eljárás helyi kezelésre felhasználható gyulladáscsökkentő bőrgyógyászati készítmény előállítására, amely hatóanyagként (I) képletű racém (RS) vagy balraforgató (S) N-(2-/2-hidroxi-3-fenoxi-propil/-amino-etil)-izobutiramidot vagy azok gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sóját tartalmazza kívánt esetben helyileg hatásos szteroiddal együtt, *azzal jellemezve*, hogy ismert módon vagy (RS) vagy (S) 1,2-epoxi-3-fenoxi-propán és N-(2-amino-etil)-izobutiramid reakciójával és adott esetben sóképzéssel kialakított racém vagy balraforgató (I) képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sóját kívánt esetben helyileg hatásos szteroiddal együtt a szokásos gyógyszer technológiai eljárásokkal, ismert dermatológiai adalék- és/vagy segédanyagok felhasználásával helyi kezelésre használható gyulladáscsökkentő bőrgyógyászati készítménnyé alakítjuk.



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 8206. Nyomdaipari vállalat, Ungvár