

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

**SZABADALMI
LEÍRÁS
SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY**

(11) Lajstromszám:

211 544 A9

- (21) A kérelem ügyszáma: P/P 00215
(22) A bejelentés napja: 1995. 06. 16.
(67) A származtatást megalapozó bejelentés ügyszáma és napja:
29/91 1991. 04. 15.

(51) Int. Cl.⁶

A 61 K 31/135

A 61 M 37/00

A 61 L 15/16

Az alapul szolgáló szabadalom
száma: 92/2355 országkódja: ZA
Az alapul szolgáló külföldi szabadalomnak
az oltalmi idő számítása szempontjából
figyelembe veendő kezdő napja: 1992. 03. 31.
Az oltalom e naptól számított 20 évig tartható fenn.

A hazai oltalom kezdete: 1994. 07. 01.

(72) Feltalálók:

Székely Anna 7%, Budapest (HU)
dr. Szegő András 7%, Budapest (HU)
Z. Szabó Anna 20%, Budapest (HU)
dr. Magyar Kálmán 10%, Budapest (HU)
dr. Lengyel Gyula 10%, Budapest (HU)
dr. Tóth Antal 10%, Budapest (HU)
dr. Szűts Tamás 10%, Budapest (HU)
dr. Pintér János 9%, Budapest (HU)
Mármarosi Tamásné 7%, Biatorbágy (HU)
Szabóné Kardos Erzsébet 10%, Budapest (HU)

(73) Szabadalmas:

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

(54)

Transzdermális kompozíció

Az átmeneti oltalom az 1. és 4. igénypontokra vonatkozik.

A találmány tárgya vízmentes transzdermális készítmény, mely a hatóanyagot és a segédanyagokat 20–100%-ban liotrop folyadékkristályos elrendezésben tartalmazza.

Ismert, hogy egyes gyógyászati hatóanyagok esetében a transzdermális alkalmazás bizonyos előnyökkel jár. A transzdermális készítmény hatóanyag-leadási állandójától függően az adott betegség kezeléséhez szükséges hatóanyag-mennyiség és az állandó vérszintet biztosító egyenletes hatóanyag-leadás 1 naptól 1 hétig terjedő időtartamig biztosítható.

A szakirodalomból ismert, hogy a Deprenyl monamin-oxidáz-B és dopamin reuptake gátló vegyület előnyösen használható emberen korai Parkinson kór kifejlődésének lassítására [Tetud JW, Langston JW. The effect of deprenyl (Selegiline), The natural history of Parkinson's disease, Science 1989., 245, 514–522.; The Parkinson Disease Study Group: Effect of Deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease, N. Engl. J. Med. 1989. 321, 1364–71.], L-Dopa tartalmú készítményekkel együtt adva a késői Parkinson kórban [Birkmayer: Deprenyl (Selegiline) in the treatment of Parkinson's disease, Acta Neurologica Scand. 1983. Supp. 95, 103–106.], a skizofrénia bizonyos eseteiben 90/01928 sz. PCT közzétett szabadalmi bejelentés] és a legújabb vizsgálati eredmények szerint Alzheimer típusú demenciában [Pierre N. Tariot, M.D., Robert M. Coken MD. PhD, Trey Sunderland M. D.: L-Deprenyl in Alzheimer's disease. Arch. Gen. Psychiatry Vol. 44. May 1987.; P. N. Tariot, T. Sunderland: Cognitive effects of L-Deprenyl in Alzheimer's disease: Psychopharmacology (1987) 91:489–495; Gian Luigi Piccini, Giancarlo Finali, Massimo Piccirilli: Neuropsychological Effects of L-deprenyl in Alzheimer's Type Dementia. Clinical Neuropharmacology Vol 13, No. 2. pp. 147–163; E. Martini, I. Pataky, K. Szilágyi, V. Ventor Brief Information on an early phase II. Study With Deprenyl in Demented Patients Pharmacopsychiatr. 20 (1987) 256–257]. A 4 868 218 és 4 861 800 számú amerikai egyesült államokbeli és a WO 89/09 051 számú PCT szabadalmi leírások a Deprenyl transzdermális alkalmazásának lehetőségét ismertetik.

A szabadalmi leírásokban található kitanítás szerint bármely ismert, szokásosan alkalmazott folyékony vagy szilárd transzdermális alapszisztem alkalmas a Deprenyl transzdermális bevitelére.

A fenti irodalmi helyeken konkrétan ismertetett összetételeket, illetve más szokásosan alkalmazott o/v emulziós kenőcsalapokat, v/o emulziós kenőcsalapokat és hidrogéleket vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy a hatóanyag vagy egyáltalán nem szívódott fel vagy már néhány órán belül teljes mértékben felszívódott.

Célul tűztük ki olyan transzdermális készítmény előállítását, mely legalább 24 órán, előnyösen 72 órán át, a betegség kezeléséhez elegendő, egyenletes hatóanyagleadást biztosít.

Ismert továbbá, hogy egyes – a transzdermális alapszisztemekben alkalmazott – felületaktív anyagok, pl. dekaetiloxid-oleil-éter (Brigj 96) vízzel folyadékkristályos rendszert képeznek. Ezen krémekben a felületak-

tív anyag polietilénoxid láncra és a víz folytonos hidrofil területet képeznek, amely meghatározó szerepet játszik a hatóanyag diffúziójában.

A víz-felületaktív anyag arány változtatásával a folyadékkristályos rendszer és ezáltal a hatóanyag diffúziója befolyásolható [Journal of Controlled Release, 13 (1990) 73–81].

Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy megfelelő összetétel mellett, vízmentes közegben is kialakítható a liotrop folyadékkristályos rendezettség. Az egyes alkotóelemek mennyiségének változtatásával befolyásolható a folyadékkristályok szemcsemérete, valamint a folyadékkristályos elrendezettség aránya a teljes rendszerhez viszonyítva.

Ily módon a terápiás igénynek megfelelően 24, 48, 72 órán át egyenletes hatóanyagleadást biztosító transzdermális rendszerek állíthatók elő. Fentieknek megfelelően jelen találmányunk vízmentes transzdermális készítményre vonatkozik, amely 20–100%-ban liotrop folyadékkristályos elrendezésben

1–30 t% optikailag aktív vagy racém N-metil-N-(1-fenil-2-propil)-2-propinilamint, a továbbiakban Deprenyl vagy N-metil-N-(1-(4-fluor-fenil)-2-propil)-2-propinilamint vagy gyógyászatilag alkalmas sókat,

40–70 t% folyékony polioxietilént,

10–20 t% szilárd polioxietilént,

2–30 t% nemionos felületaktív anyagot,

2–20 t% propilénlikolt, kívánt esetben

0,5–2 t% polimert, melynek a értéke $>0,6$,

és kívánt esetben a 100 t%-hoz szükséges mennyiségben egyéb segédanyagokat, mint emulgeálószerket tartalmaz.

Folyékony polioxietilénként a készítményben polioxietilén 200–600-at, előnyösen polioxietilén 400-at, szilárd polioxietilénként polioxietilén 1500–6000-t, előnyösen polioxietilén 4000-t alkalmazhatunk. Nemionos felületaktív anyagként például polioxietilén-zsír-sav-étereket, polioxietilén-zsír-sav-alkoholokat, polioxietilén-zsír-sav-észtereket, szorbitán-zsír-sav-észtereket, polioxietilén-castor-olajokat, előnyösen polioxietilén-zsír-sav-étereket alkalmazhatunk.

Az egyéb segédanyag például valamely emulgeátor, mint például poliszacharid lehet.

Polimerként olyan anyagot alkalmazhatunk, melynek a gombolyodottságát jellemző a értéke $>0,6$, pl. polioxietilén 35 000.

A polimer gombolyodottságát, azaz átjárhatóságát a határviskozitás és molekulatömeg közötti Kuhn, Mark, Honwick összefüggés a kitevőjével lehet jellemezni (ld.: Rohrsetzer S., Kolloidika, Tankönyvkiadó 1986, D. J. Shaw: Bevezetés a kolloid és felületi kémiába, Műszaki Könyvkiadó 1986).

A találmány szerinti készítményt a következőképpen állítjuk elő:

A folyékony polioxietilént felmelegítjük, majd hozzáadjuk a megolvasztott szilárd polioxietilént, azután hozzáadjuk a felületaktív anyagot és a propilénlikolban melegen feloldott hatóanyagot, a keveréket lehűt-

jük majd hozzáadjuk a polimert és kívánt esetben az egyéb segédanyagokat. A készítményekben alkalmazott hatóanyagokat például a 0 186 680 és a 0 099 302 sz. európai szabadalmi leírásokban ismertetett módon állíthatjuk elő. A fentiekben ismertetett transzdermális készítményt a kezelés során a bőrfelületre a kívánt dózisban felviszünk, majd a kezelt felületet pl. tapasztal letakarjuk.

A hatóanyag alacsony dózis-igénye (5–10 mg/nap) miatt nem vállalkozhattunk a vérszint direkt meghatározására, ezért egyrészt biokémiai módszerrel, indirekt módon követtük a hatóanyag monoamino-oxidáz-(MAO) bénító hatását az agy és májszövetben, másrészt a tapasztal fel nem szívódott anyag mennyiségét határoztuk meg HPLC segítségével.

Ezen vizsgálatok célja a különböző összetételű transzdermális készítmények felszívódási paramétereinek meghatározása volt. Modellként a szükséges felületen szörtelenített patkányokat és beagle kutyákat használtunk. A felszívódás kinetikáját, a fel nem szívódott hatóanyag mennyiségének meghatározásával (HPLC) követtük. Ezen túlmenően, mértük a felszívó-

dó hatóanyag monoamin-oxidáz (MAO) gátló hatását patkány agy és májszövetben.

Vizsgálati módszerek: a patkányok agy és májszövetének MAO aktivitását Wurtman és Axelrod radiometriás módszerével határoztuk meg (Biochem. Pharmacol. 1963, 12, 1417). A kísérleti állatokról eltávolított tapaszok maradék hatóanyag tartalmát HPLC-vel határoztuk meg, a számszerű eredményeket különböző mennyiségű kenőcsből készített kalibráció alapján nyertük. Eredmények, értékelésük: a patkánykísérletekben mért monoaminoxidáz-B enzim gátlásának mértéke azt mutatja, hogy a HPLC-s meghatározás alapján a tapasztalról hiányzó hatóanyag felszívódott. Ezeket a mérési eredményeket az I. táblázat tartalmazza.

A patkányok bőrén mért felszívódás sebessége viszont azt mutatja, hogy a patkánybőr, mint kinetikai modell, alkalmatlan, mivel a készítmények zöme egy órán belül felszívódik. Használhatóbb modell a beagle kutya. Ebben az esetben, HPLC-vel mérve a maradék hatóanyagot, találtunk gyorsan illetve viszonylag lassan felszívódó hatóanyagot tartalmazó kenőcsöket.

Az eredményeket a II. táblázat mutatja.

I. táblázat

A MAO-B enzim százalékos gátlása a kontrollhoz viszonyítva Deprenyl (1 mg/kg, s. c.) és Ug 85 Deprenyl tapasz (3 mg/kg) hatására patkányagy és -máj magmentes homogenizátumán ¹⁴dC-PEA szubsztrát jelenlétében ±S. D. (n=9*).

idő	agy		máj	
	s. c.	tapasz	s. c.	tapasz
0'	0	0	0	0
5'	–	9,65±6,86	–	0
15'	–	44,07±13,72	–	14,23±20,80
30'	–	60,60±3,84	–	12,80±15,25
45'	–	66,91±1,88	–	45,10±10,48
1 óra	79,02±1,58	73,09±5,05	63,23±11,98	58,93±19,08
2 óra	87,09±2,05	53,22±3,42	79,94±1,10	69,63±6,94
4 óra	86,74±3,00	55,30±2,96	57,63±5,23	52,80±9,29
6 óra	83,04±1,46	41,49±3,50	67,86±9,22	57,06±4,68
24 óra	89,36±2,60	80,50±3,24	86,04±7,81	80,19±3,74
48 óra	73,59±1,77	72,06±2,54	64,34±8,11	86,65±2,26
72 óra	76,99±3,38	76,56±1,13	68,54±5,25	79,09±2,59
96 óra	69,19±3,58	56,00±2,37	54,75±11,58	65,59±7,04
7 nap	32,20±5,45	32,15±12,49	56,44±7,59	55,33±11,69
9 nap	13,56±1,97	18,16±5,22	44,26±3,45	47,66±5,43
11 nap	0,63±0,95	14,88±2,92	26,27±15,77	39,18±4,34
14 nap	0	0	24,22±3,13	0

*: Egy időpontban 3 állat és 3 párhuzamos mérés.

II. táblázat

Deprenyl transzdermális felszívódása beagle kutyákon

Kenőcs	Kísérlet időtartama (óra)	Maradék Deprenil % \pm S. D.
Ug 85	24	9,6 \pm 1,5
Ug 110	24	34,9 \pm 15,3
Ug 111	24	1,7 \pm 2,2
Ug 118	24	13,4 \pm 6,6
Ug 167*	4	75,7 \pm 6,8
Ug 167*	24	40,6 \pm 4,9
Ug 325	24	58,5 \pm 4,1
Ug 325	48	28,3 \pm 12,1
Ug 325	72	8,4 \pm 2,4

További vizsgálatok során házi sertésben határoztuk meg a MAO aktivitást az agyban és a vérlemezkék MAO-B aktivitását.

A vizsgálatokat 25–30 kg-os nőstény (nagy fehér) házisertésen végeztük. A sertéseket a vizsgálatok idején elkülönített ketrecekben tartottuk, és ugyanolyan takarmánnyal etettük, mint korábban.

Az első csoportbeli állatokat orálisan kezeltük zselatinban kapszulázott 10 mg (-)-Deprenyllal. A MAO-B aktivitás meghatározásához 0, 3, 6, 24, 48, 72, 96 óra elteltével vettünk vérmintákat. A 96 órás vérvétel után a sertéseket leöltük és eltávolított agyukban meghatároztuk a MAO-B és MAO-A aktivitást.

A második csoportot 10 mg (-)-Deprenyl tartalmú UG-111 transzdermális készítménnyel kezeltük. A vérvételek 0, 3, 6, 24 és 48 óra elteltével történtek. A transzdermális készítményt 24 óra elteltével eltávolítottuk. A készítmények maradék (-)-Deprenyl tartalmának meghatározására a tapaszt és a nylon borítást használtuk. A bőrt etanolos vattával mostuk le, amit ugyancsak felhasználtunk a HPLC-s meghatározásnál. A sertéseket 48 óra elteltével leöltük és meghatároztuk az agy MAO-A és MAO-B aktivitását.

A sertések harmadik csoportját 20 mg (-)-Deprenyl tartalmú UG-167 készítménnyel kezeltük. Vérmintát 1, 3, 6, 28, 48 és 72 óra után vettünk.

A tapaszokat 48 óra után távolítottuk el, majd a 2. csoportnál részletezett összes vizsgálatot elvégeztük.

A vérvétel a vena cava cranialisból (fő feji véna) történt 1,5 mg/l 7,6%-os Na-citrát oldatot tartalmazó 20 ml-es műanyag fecskendővel. A levett vér minden mintavétel alkalmával 18,5 ml volt.

A MAO aktivitást radiometrikusan mértük Wurtman és Axelrod (Biochem. Pharmacol. 12, 1414–19, 1963) módszereinek megfelelően, csekély módosítással (K. Magyar: Monoamin oxidázok és szelektív inhibitorjuk. Szerk.: K. Magyar, Pergamon Nyomda, Akadémiai Kiadó Budapest, 11–21, 1980) végeztük.

A vérlemezkék előkészítésénél Willberg és Orelan módszerét (Med. Biol., 54: 137–44, 1976) követtük.

A vérlemezkék MAO-B aktivitás gátló hatására vonatkozó mérési eredményeket per os és transzdermális alkalmazás után a III. táblázat tartalmazza.

III. táblázat

(-)-Deprenyl hatása a vérlemezkék MAO-B aktivitás gátlására (%) a kontrollhoz viszonyítva. A vizsgálatok 14 C-PEA szubsztrát jelenlétében történtek. \pm S. D. (n = 3)

Az alkalmazás módja	Idő				
	3 óra	6 óra	24 óra	48 óra	72 óra
per os (10 mg) 1	97,77 92,52 0,0	86,04 96,51 95,63	100,00 100,00 100,00	82,67 70,48 69,93	72,32 65,63 50,17
	95,15	92,73 \pm 3,35	100 \pm 0,0	74,36 \pm 4,16	52,71 \pm 6,56
UG-111 transzdermális (10 mg; 24 h) 2	0,0 54,80 95,66	36,27 86,47 95,47	52,68 86,02 93,76	60,70 92,03 98,63	– – –
	75,23	72,74 \pm 18,42	77,49 \pm 12,6	83,79 \pm 11,7	
UG-167 transzdermális (20 mg; 48 h) 3	23,29 72,11 65,81	55,77 95,90 65,05	90,94 98,54 0,0	88,56 91,44 90,57	100,00 89,34 75,02
	53,74 \pm 15,33	72,24 \pm 12,13	94,74	90,19 \pm 0,85	88,12 \pm 7,24

Az agyban mért MAO aktivitási eredményeket a IV. táblázat mutatja.

IV. táblázat

(-)-Deprenyl hatása a MAO aktivitás gátlásra (%) a kontrollhoz viszonyítva.

A vizsgálatokat házi sertés agy magmentes homogenizátumán végeztük. ^{14}C -PEA; ^{14}C -5-HT szubsztráttal. \pm S. D. (n = 3).

alkalmazás módja	agy	
	^{14}C -PEA	^{14}C -5-HT
p. os (96 h)	73,22 \pm 8,13	20,14 \pm 6,0
UG-111 (48 h) transzdermális (24 h)	56,31 \pm 10,03	16,39 \pm 8,77
UG-167 (72 h) transzdermális (48 h)	86,76 \pm 6,67	18,50 \pm 3,81

Az V. táblázat a transzdermális felszívódást mutatja be.

V. táblázat

A Deprenyl transzdermális felszívódása házi sertésekben a kontrollhoz viszonyítva

Készítmény	Kísérleti időtartam (óra)	Maradék Deprenyl % \pm S. D.
UG-111	24	14,2 \pm 5,5
UG-167	24	36,5 \pm 9,3
UG-167	48	6,1 \pm 5,1

Az egyes készítmények összetétele, szemcsemérete és a folyadékkristályos állapot %-os mértéke az alábbi volt:

UG-85

polioxietilén-glikol (PEG) 4000	60,0 g
PEG 200	100,0 g
propilén-glikol	30,0 g
Deprenyl	3,0 g
PEG 400 ad	300,0 g

Átlagos szemcseméret 9 mikron; folyadékkristályos állapot: 28%.

UG-111

PEG 4000	16,0 g
PEG 400	60,0 g
propilén-glikol	8,0 g
Cremophor EL	2,0 g
Deprenyl	5,0 g
PEG-400 ad	100,0 g

Átlagos szemcseméret 72,7 mikron; folyadékkristályos állapot: 20%.

UG-118

PEG 4000	16,0 g
PEG 400	60,0 g
propilén-glikol	8,0 g
Cremophor EL	2,0 g
Deprenyl	5,0 g
Myritol 318	3,0 g
PEG 400 ad	100,0 g

Átlagos szemcseméret 36,4 mikron; folyadékkristályos állapot: 50%.

UG-110

5	PEG 4000	15,0 g
	PEG 400	60,0 g
	propilén-glikol	10,0 g
	Deprenyl	5,0 g
	Cremophor El	5,0 g
10	PEG 400	5,0 g

UG-167

15	PEG 4000	19,0 g
	PEG 400	55,0 g
	propilén-glikol	8,0 g
	xanthán gumi	10,0 g
	Deprenyl	5,0 g
	PEG 400 ad	100,0 g

Átlagos szemcseméret: 91–109 mikron; folyadékkristályos állapot: 70–80%.

UG-325

25	PEG 35000	1,0 g
	PEG 4000	15,0 g
	PEG 400	53,5 g
	propilén-glikol	4,5 g
	xantán gumi	15,0 g
	Deprenyl	5,0 g
	Cremophor El	6,0 g

Folyadékkristályos állapot: 100%.

A segédanyagok összetétele:

cremophor El: glicerín-polietilén-glikol-ricinoleát
Myritol 318: triglicerid

Xantán gumi: poliszacharid

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Vízmentes transzdermális készítmény, amely 20–100%-ban liotrop folyadékkristályos elrendezésben 5–15 t% optikailag aktív vagy racém N-metil-N-(fenil-2-propil)-2-propinilamint, vagy N-metil-N-(1-(4-fluorfenil)-2-propil)-2-propinilamint vagy gyógyászati lag alkalmas sóit,
- 45 40–70 t% folyékony polioxietilént, 10–20 t% szilárd polioxietilént, 2–30 t% nemionos felületaktív anyagot, 2–20 t% propilén-glikolt, kívánt esetben 0,5–2 t% polimert, melynek α értéke >0.6 és kívánt esetben a 100 t%-hoz szükséges mennyiségben egyéb segédanyagot, mint emulgeáló szert tartalmaz.
2. Eljárás vízmentes transzdermális készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy a készítményre vonatkoztatva
- 55 40–70 t% folyékony polioxietilént és 10–20 t% szilárd polioxietilént, 2–30 t% nemionos felületaktív anyagot és a 2–20 t% propilén-glikolt tartalmazó elegyet
- 60 5–15 t% optikailag aktív vagy racém N-metil-N-(fenil-

2-propil)-2-propinil-aminnal, vagy N-metil-N-(1-(4-fluor-fenil)-2-propil)-2-propinil-aminnal, vagy gyógyászatilag alkalmas sóival beoltva liotrop folyadékkristályos lerendezésű készítményt állítunk elő, melyhez kívánt esetben 0,5–2 t% polimert, melynek α értéke $>0,6$ és a 100 t%-hoz szükséges mennyiségben egyéb segédanyagot adunk.

3. Eljárás az 5–15 t% optikailag aktív vagy racém N-metil-N-(fenil-2-propil)-2-propinil-amint, vagy N-metil-N-(1-(4-fluor-fenil)-2-propil)-2-propinil-amint

vagy gyógyászatilag alkalmas sóit tartalmazó transzdermális készítmény hatékonyságának növelésére, *azáltal jellemezve*, hogy a hatóanyagot 20–100%-ban liotrop folyadékkristályos elrendezésű készítményként juttatjuk a bőrfelületre.

4. Új vízmentes transzdermális készítmény alapvetően a leírtak szerint és hivatkozással az itt leírt készítményekre.

5. A 2. igénypont szerinti eljárás alapvetően az itt leírtak szerint.