

RZECZPOSPOLITA  
POLSKA



Urząd Patentowy  
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **241443**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **433733**

(51) Int.Cl.  
**A61K 31/444 (2006.01)**  
**A61P 17/06 (2006.01)**

(22) Data zgłoszenia: **28.04.2020**

(54) **Zastosowanie perampanelu w leczeniu chorób skóry oraz kompozycja farmaceutyczna**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:  
**28.12.2020 BUP 27/20**

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:  
**03.10.2022 WUP 40/22**

(73) Uprawniony z patentu:  
**UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE,  
Lublin, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:  
**KATARZYNA WALCZAK, Lublin, PL**  
**MONIKA TURSKA, Lublin, PL**  
**KATARZYNA ŚWIĄDER, Lublin, PL**  
**TOMASZ PLECH, Lublin, PL**  
**WALDEMAR TURSKI, Lublin, PL**  
**ADAM BORZĘCKI, Lublin, PL**

(74) Pełnomocnik:  
**rzecz. pat. Anna Bełz**

**PL 241443 B1**

## Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest nowe zastosowanie perampanelu (wzór ogólny 1) do zapobiegania powstawaniu lub leczenia chorób skóry polegających na nadmiernym łuszczeniu się naskórka przy chorobach: łuszczyca łupież różowy Giberta, liszaj płaski. Przedmiotem wynalazku jest także zastosowanie kompozycji farmaceutycznej zawierającej perampanel.

Łuszczenie się naskórka jest naturalnym, fizjologicznym procesem. Naskórek tworzy zewnętrzną warstwę skóry i spełnia ważną ochronną rolę dla skóry i organizmu. Naskórek stale odnawia się, dzięki aktywności proliferacyjnej komórek zlokalizowanych w warstwie podstawnej naskórka. Komórki dojrzewają, a następnie obumierają i ulegają złuszczeniu w warstwie rogowej naskórka.

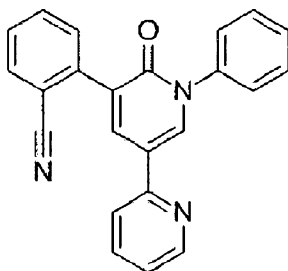
Zakłócenie procesu złuszczenia się skóry prowadzi do wystąpienia objawów chorób określanych mianem chorób grudek-złuszczających. W tej grupie chorób sklasyfikowano: łuszczycę, przyłuszczycę, łupież różowy Giberta, liszaj płaski i inne choroby grudek-złuszczające (Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób ICD-10).

Łuszczyca jest przewlekłą, nawracającą chorobą, która występuje u 2–4% populacji. Najbardziej charakterystyczną cechą łuszczycy jest występowanie łuszczących się wykwitów skórnych. W przebiegu choroby mogą występować także zmiany w układzie kostno-stawowym i narządach wewnętrznych. Łuszczyca jest nieuleczalna, ale można łagodzić objawy i dolegliwości z nią związane. Leczenie łuszczycy zależy od nasilenia i przebiegu choroby. W postaciach lżejszych stosowane jest leczenie zewnętrzne, miejscowe mające na celu usunięcie łusek i zahamowanie nadmiernej proliferacji naskórka. Do leków złuszczających należą: maść salicylowa (5–30%), maść mocznikowa (10–20%), maść solankowa (5–10%), oliwa salicylowa (5–7%), maść salicylowo-siarkowa, cignolina (0,025–0,2%) i dziegieć. Do leków redukujących należą: antralina, dziegieć roślinne i mineralne, pirogalol, kortykosteroidy, witamina D3, retinoidy. Przy braku skuteczności leczenia miejscowego i w ciężkim przebiegu choroby przeprowadzane jest leczenie ogólne. Stosowane są następujące leki: retinoidy, metotreksat, hydroksymocznik, cyklosporyna A, kwas fumarowy oraz leki biologiczne przeciwcytokinowe. Stosowana jest także fototerapia (PUVA, UVB, selektywna fototerapia – SUP) i fotochemioterapia z zastosowaniem psolarenów, retinoidów i UVA).

Liszaj płaski charakteryzuje się występowaniem zmian grudekowych, ognisk nadmiernie zrogowaciałego naskórka. W leczeniu stosowane są m.in. leki, które pozwalają na usunięcie nadmiaru zrogowaciałego naskórka.

Łupież różowy Giberta jest chorobą skóry o niejasnej etiologii. Polega na występowaniu zmian skórnych głównie na tułowi i kończynach. Ognisko jest rumieniowe zwykle pokryte w środku łuskami. Dawniej szeroko stosowano leczenie miejscowe polegające na preparatach złuszczających, m.in. maść salicylową, maść salicylowo-siarkową. Obecnie stosowane są leki przeciwhistaminowe i miejscowo sterydy.

Perampanel o wzorze 1 znany jest jako substancja aktywna mająca zastosowanie medyczne.



Wzór 1

Perampanel znany jest z opisu patentowego US6949571. Z opisu patentowego US7759367 związek ten znany jest przy stosowaniu w zapobieganiu i leczeniu chorób neurodegeneracyjnych, m.in. chorób demielinizacyjnych. Perampanel jest lekiem przeciwpadaczkowym zalecanym do stosowania w leczeniu napadów częściowych z uogólnionymi napadami wtórnymi lub bez, oraz napadów toniczno-klonicznych pierwot-

nych uogólnionych. Jego mechanizm działania polega na niekompetycyjnym blokowaniu glutaminianergicznym receptorów jonotropowych AMPA (kwas alfa-amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolepropionowy) w mózgu.

Znana jest także z opisu WO2015153263 metoda leczenia uzależnień z zastosowaniem perampanelu lub telampanelu. W tym patencie wskazano sposoby podania substancji w celu uzyskania ich ogólnoustrojowego działania. W szczególności wskazano stałe postacie leku do podania doustnego, postacie o kontrolowanym uwalnianiu substancji działającej do podawania doustnego, postacie do podawania w formie iniekcji, wlewu lub implantacji, postacie o kontrolowanym uwalnianiu substancji działającej do podawania w formie iniekcji, wlewu lub implantacji.

Znana jest także z opisu WO2020023800 kompozycja do leczenia nadpobudliwości neuronalnej i zaburzeń neurochemicznych.

Wynalazek ze stanu techniki nr RU2207854 proponuje topiramát do zastosowania w leczeniu pacjentów z łuszczycą. Metoda zapewnia hamowanie wzrostu komórek i wzmacnianie różnicowania keratynocytów. Efektem jest zwiększona skuteczność leczenia. Publikacja Ryback R., Br J Dermatol. 2002; 147(1):130–133 ujawnia dane z badań skuteczności topiramatu w leczeniu łuszczycy.

Perampanel jest produkowany przez przemysł farmaceutyczny w postaci tabletek i zawiesiny leków doustnej (Zestawienie 1).

Z e s t a w i e n i e 1. Postacie, w których występuje perampanel

Postać leku	Ilość perampanelu
Tabletka	2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg
Zawiesina doustna	0,5 mg/ml

Na podstawie: European Medicines Agency, EMA/521229/2016; EMA/H/C/002434.

Poniżej przedstawiono skład tabletki w zależności od zawartości perampanelu (Zestawienie).

Z e s t a w i e n i e 2. Skład tabletek perampanelu

Część tabletki	Składnik	Tabletka [mg perampanelu]					
		2	4	6	8	10	12
Rdzeń	Laktoza jednowodna	+	+	+	+	+	+
	Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona	+	+	+	+	+	+
	Powidon K-29/32	+	+	+	+	+	+
	Magnezu stearynian (E470b)	+	+	+	+	+	+
	Celuloza mikrokrystaliczna			+	+	+	+
Otoczka	Hypromeloza 2910	+	+	+	+	+	+
	Talk	+	+	+	+	+	+
	Makrogol 8000	+	+	+	+	+	+
	Tytanu dwutlenek (E171)	+	+	+	+	+	+
	Żelaza tlenek, żółty (E172)	+				+	
	Żelaza tlenek, czerwony (E172)	+	+	+	+		
	Żelaza tlenek, czarny (E172)				+		
Indygokarmin, lak (E132) (FD&C Blue #2)					+	+	

Na podstawie: Charakterystyka produktu leczniczego Fycompa.

Poniżej przedstawiono skład perampanelu w postaci zawiesiny (Zestawienie 3).

Z e s t a w i e n i e 3. Skład zawiesiny perampanelu

Składnik
Perampanel 0,5 mg/ml
Sorbitol (E420) płynny (krystalizujący)
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Sodu karmeloza (E466)
Poloksamer 188
Emulsja symetykonu 30% zawierająca wodę oczyszczoną, olej silikonowy, polisorbata 65, metylocelulozę, żel krzemionkowy, makrogolu stearynian, kwas sorbowy, kwas benzoowy oraz kwas siarkowy
Kwas cytrynowy, bezwodny (E330)
Sodu beznoesana (E211)
Woda oczyszczona

Na podstawie: Charakterystyka produktu leczniczego Fycompa.

Nieoczekiwanie, w wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono, że perampanel, zmniejsza metabolizm komórek naskórka, keratynocytów, dzięki czemu może on znaleźć zastosowanie w medycynie jako substancja aktywna do otrzymywania środków leczniczych przydatnych w leczeniu chorób skóry przejawiających się nadmiernym łuszczeniem się naskórka.

Wynalazek dotyczy perampanelu do zastosowania w zapobieganiu powstawaniu lub leczeniu chorób skóry polegających na nadmiernym łuszczeniu się naskórka przy chorobach: łuszczyca łupież różowy Gilberta, liszaj płaski.

Przedmiotem wynalazku jest także kompozycja farmaceutyczna zawierająca jako substancję czynną perampanel w połączeniu z co najmniej jednym nośnikiem lub rozcieńczalnikiem farmaceutycznym do stosowania na skórę w miejscu chorobowo zmienionym przy następujących chorobach: łuszczyca, łupież różowy Gilberta, liszaj płaski.

Korzystnie perampanel występują w ilości od 0,5%–10,0% wagowych, korzystnie 0,5%–2,0%. Korzystnie kompozycja do stosowania jest w postaci preparatów półstałych, korzystnie żeli, kremu.

Korzystnie kompozycja zawiera jako nośnik wodę, DMSO (dimetylosulfotlenek), glicerol, wazelinę, parafinę, karbomer.

Korzystnie kompozycja jako konserwanty zawiera parabeny.

Selektywny antagonistą AMPA, wybrany z grupy: becampanel (becampanel, AMP397), dasolampanel (NGX-426), fanapanel (ZK-200775), irampanel (BIIR-561), selurampanel (BGG492), talampanel (GYKI 537773; LY300164), tezampanel (LY-293,558, NGX-424), zonampanel (YM872), może mieć także zastosowanie w zapobieganiu powstawaniu lub leczeniu choroby skóry polegającej na nadmiernym łuszczeniu się naskórka.

Nieselektywny antagonistą AMPA, wybrany z grupy: barbiturany (pentobarbital, tiopental), błękit Evansa (T-1824), CNQX (cyanquixaline), cyklopropan (cyclopropane), DNQX (6,7-dinitroquinoxaline-2,3-dione), enfluran, filantotoksyny (philanthotoxins), GYKI-52466, karoweryna (caroverine), kwas kynureninowy, licostinel (ACEA-1021), NBQX (2,3-dihydroxy-6-nitro-7-sulfamoyl-benzof[quinoxaline), pregnenolon, teanina ( $\gamma$ -L-glutamylethylamide), topiramata, może mieć także zastosowanie w zapobieganiu powstawaniu lub leczeniu choroby skóry polegającej na nadmiernym łuszczeniu się naskórka.

Okazało się, że perampanel jako substancja aktywna może znaleźć zastosowanie do wytwarzania leku do zapobiegania powstawaniu lub leczenia chorób skóry polegających na nadmiernym łuszczeniu się naskórka.

Aktywność ta została potwierdzona następującymi wynikami badań. Przykłady, które objaśniają wynalazek nie ograniczając jego zakresu.

#### P r z y k ł a d 1

##### Przebieg eksperymentu

Badania przeprowadzono na linii komórkowej ludzkich keratynocytów HaCaT. Określono wpływ perampanelu na proliferację i aktywność metaboliczną keratynocytów HaCaT.

W badaniach zastosowano 2 modele eksperymentalne:

- 1) Komórki poddano działaniu perampanelu w podłożu hodowlanym DMEM z 10% dodatkiem surowicy.
- 2) Komórki poddano działaniu perampanelu w płynie Hanksa (HBSS) przez 1 godzinę, a następnie komórki inkubowano z wybranymi stężeniami perampanelu w medium hodowlanym DMEM z 10% dodatkiem surowicy.

#### Metoda

Perampanel (Selleckchem.com) rozpuszczono w DMSO (Merk, Sigma Aldrich) poprzez zawieszenie i worteksowanie przez 1–5 minut osiągając stężenie wyjściowe 50 mM. Następnie przygotowano stężenia perampanelu 100  $\mu$ M oraz 100 nM w DMSO poprzez dodawanie odpowiedniej ilości wyjściowego roztworu perampanelu do DMSO i worteksowanie przez 1–5 min. Komórki były poddane działaniu następujących stężeń perampanelu: 100 pM, 100 nM, 50  $\mu$ M i 100  $\mu$ M. Rozcieńczenia końcowe przygotowywano w HBSS lub podłożu hodowlanym z surowicą w zależności od zastosowanego modelu eksperymentalnego poprzez dodanie odpowiedniej ilości roztworu perampanelu do HBSS lub podłoża hodowlanego z FBS i worteksowanie przez 1–5 min. Całkowite stężenie DMSO w próbkach końcowych było niższe niż 0,2%.

Naświetlanie promieniowaniem UVB Komórki linii HaCaT w wybranych modelach eksperymentu były poddane działaniu promieniowaniu UVB o długości fali 312 nm w dawce 25 mJ/cm<sup>2</sup> za pomocą systemu do naświetlania Bio-SUN firmy Vilber. Czas naświetlania nie przekraczał 1 min.

#### Prowadzenie hodowli komórkowych

Komórki linii HaCaT były hodowane w medium hodowlanym Dulbecco's Modified Eagle Medium DMEM (Merk, Sigma Aldrich) z 10% dodatkiem płodowej surowicy bydlęcej (FBS) (Merk, Sigma Aldrich) i antybiotyków (penicylina 100 U/ml, streptomycyna 100  $\mu$ g/ml (Merk, Sigma Aldrich)) w 37°C w wilgotnej atmosferze 95% powietrza i 5% CO<sub>2</sub>. Komórki były pasażowane z częstotliwością zalecaną przez dystrybutora linii komórkowej.

Zawiesina komórek ludzkich keratynocytów HaCaT o gęstości 2 x 10<sup>4</sup> komórek/ml była wylewana na płytki 96-dołkowe. Następnego dnia medium hodowlane było zbierane a komórki poddawane działaniu świeżego medium hodowlanego DMEM z 10% dodatkiem FBS (kontrola) lub odpowiednim rozcieńczeniem perampanelu w medium hodowlanym DMEM z 10% dodatkiem FBS (100 pM, 100 nM, 50  $\mu$ M, 100  $\mu$ M). Komórki inkubowano w warunkach standardowych (37°C w wilgotnej atmosferze 95% powietrza i 5% CO<sub>2</sub>) przez 24, 48 lub 96 godzin. Dodatkowo przeprowadzono eksperyment, w którym po dodaniu świeżego medium hodowlanego lub medium z odpowiednimi rozcieńczeniami perampanelu, komórki były naświetlane promieniowaniem UVB w dawce 25 mJ/cm<sup>2</sup>, a następnie inkubowane w warunkach standardowych przez 24, 48 lub 96 godzin.

W drugim etapie badań keratynocyty linii HaCaT były poddawane działaniu perampanelu w roztworze buforującym HBSS zawierającym m.in. glukozę oraz jony wapnia i magnezu. Zawiesina o odpowiedniej gęstości komórek ludzkich keratynocytów HaCaT była wylewana na płytki 96-dołkowe. Następnego dnia medium hodowlane było zbierane a komórki poddawane działaniu HBSS (Merk, Sigma Aldrich) (kontrola) lub odpowiednich rozcieńczeń perampanelu w buforze HBSS przez 1 godzinę w warunkach standardowych. Dodatkowo przeprowadzono eksperyment, w którym po dodaniu buforu HBSS lub odpowiednich rozcieńczeń perampanelu w HBSS, komórki były naświetlane promieniowaniem UVB w dawce 25 mJ/cm<sup>2</sup>, a następnie inkubowane w warunkach standardowych przez 1 godzinę. W obu modelach po godzinie inkubacji bufor HBSS oraz rozcieńczenia perampanelu w HBSS były usuwane a komórki poddawane działaniu świeżego medium hodowlanego DMEM z 10% FBS (kontrola) lub odpowiednim rozcieńczeniem perampanelu w świeżym medium hodowlanym DMEM z 10% FBS i inkubowano w warunkach standardowych przez 24, 48 lub 96 godzin.

Po inkubacji określano wpływ substancji na metabolizm komórkowy przy pomocy testu MTT. Test MTT opiera się na reakcji barwnej i określa aktywność metaboliczną komórek, a pośrednio proliferację komórek. Po upływie czasu inkubacji do każdego dołka dodawano 15  $\mu$ l roztworu MTT (5 mg/ml w buforze PBS z jonami wapnia i magnezu). Po 3 godzinach inkubacji w warunkach standardowych, komórki poddawano lizie za pomocą 10% roztworu SDS w 10 mM HCl. Następnego dnia dokonywano odczytu absorbancji przy użyciu czytnika do mikroplitek przy długości fali 570 nm.

## Wyniki

T a b e l a 1. Wpływ perampanelu na metabolizm i proliferację keratynocytów w medium hodowlanym DMEM z 10% dodatkiem FBS

Stężenie perampanelu	Czas trwania inkubacji		
	24 godz.	48 godz.	96 godz.
100 pM	91,12 *	104,34	97,91
100 nM	95,28	104,17	97,66
50 μM	85,13 *	86,55 *	83,12 *
100 μM	69,72 *	52,25 *	59,66 *

Wyniki podano jako % kontroli (N=8) \* poziom istotności  $p < 0,05$  (jednoczynnikowa analiza wariancji z testem post-hoc Tukey'a).

Stwierdzono, że perampanel w sposób zależny od stężenia zmniejsza metabolizm i proliferację ludzkich keratynocytów po 24 godzinnej inkubacji w stężeniach 100 pM, 50 μM i 100 μM (Tabela 1) oraz po 48 i 96 godzinnej inkubacji w stężeniach 50 i 100 μM (Tabela 1).

T a b e l a 2. Wpływ perampanelu i światła UV na metabolizm i proliferację keratynocytów w medium hodowlanym DMEM z 10% dodatkiem FBS

Stężenie perampanelu	Czas trwania inkubacji		
	24 godz.	48 godz.	96 godz.
100 pM	98,85	100,40	96,52
100 nM	96,23	100,89	96,01
50 μM	87,89 *	83,64 *	86,50 *
100 μM	68,19 *	54,46 *	64,77 *

Wyniki podano jako % kontroli (N=8) \* poziom istotności  $p < 0,05$  (jednoczynnikowa analiza wariancji z testem post-hoc Tukey'a).

Stwierdzono, że perampanel w sposób zależny od stężenia zmniejsza metabolizm i proliferację ludzkich keratynocytów naświetlanych promieniami UVB po 24, 48 i 96 godzinnej inkubacji w stężeniach 50 i 100 μM (Tabela 2). Nie zaobserwowano istotnego wpływu naświetlania promieniami UVB na zmniejszenie metabolizmu i proliferacji ludzkich keratynocytów przez perampanel (Tabela 1 i 2).

T a b e l a 3. Wpływ perampanelu na metabolizm i proliferację keratynocytów w HBSS

Stężenie perampanelu	Czas trwania inkubacji		
	24 godz.	48 godz.	96 godz.
100 pM	114,9	41,58*	103,05
100 nM	86,85	63,02*	99,94
50 μM	47,89*	26,68*	83,27 *
100 μM	40,42*	45,39 *	35,25 *

Wyniki podano jako % kontroli (N=8) \* poziom istotności  $p < 0,05$  (jednoczynnikowa analiza wariancji z testem post-hoc Tukey'a).

Stwierdzono, że perampanel w sposób zależny od stężenia zmniejsza metabolizm i proliferację ludzkich keratynocytów po 24 godzinnej inkubacji w stężeniach 50 μM i 100 μM (Tabela 3), po 48 godzinnej inkubacji w stężeniach 100 pM – 100 μM (Tabela 3) oraz po 96 godzinnej inkubacji w stężeniach 50 μM i 100 μM (Tabela 3).

T a b e l a 4. Wpływ perampanelu i światła UV na metabolizm i proliferację keratynocytów w HBSS

Stężenie perampanelu	Czas trwania inkubacji		
	24 godz.	48 godz.	96 godz.
100 pM	87,29	64,18 *	92,73
100 nM	88,35	68,96*	98,22
50 μM	41,95*	28,25 *	78,27 *
100 μM	34,75*	34,86 *	31,69 *

Wyniki podano jako % kontroli (N=8) \* poziom istotności  $p < 0,05$  (jednoczynnikowa analiza wariancji z testem post-hoc Tukey'a).

Stwierdzono, że perampanel w sposób zależny od stężenia zmniejsza metabolizm i proliferację ludzkich keratynocytów naświetlanych promieniami UVB po 24 i 96 godzinnej inkubacji w stężeniach 50 i 100 μM (Tabela 4) oraz po 48 godzinnej inkubacji w stężeniach 100 pM–100 μM (Tabela 4). Nie zaobserwowano istotnego wpływu naświetlania promieniami UVB na zmniejszenie metabolizmu i proliferacji ludzkich keratynocytów przez perampanel.

T a b e l a 5. Stężenie perampanelu we krwi zdrowych ochotników po jednorazowym podaniu perampanelu drogą doustną

Podanie jednorazowe Dawka perampanelu [mg]	Stężenie perampanelu		Piśmiennictwo
	[ng/mL]	[nM]	
1	36,8	105	Badanie CPMS-2007-2011-002
2	60,7	174	
4	123	352	
8	222	636	
12	336	963	

Piśmiennictwo do tabeli 5: Badanie CPMS-2007-2011-002: wyniki w Clinical Pharmacology Review, NDA 202834; (<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM332052.pdf>)

Jak wskazują wyniki dostępne w piśmiennictwie (Tabela 5) stężenie perampanelu uzyskiwane we krwi po podaniu doustnym tej substancji są porównywalne do najmniejszych stężeń efektywnie zmniejszających metabolizm i proliferację ludzkich keratynocytów w warunkach *in vitro* (Tabela 1–4). To porównanie wskazuje na możliwość zastosowania perampanelu podawanego doustnie w dawkach stosowanych w leczeniu padaczki w profilaktyce i leczeniu chorób skóry przebiegających z nadmiernym łuszczeniem się naskórka.

Istotnie statystyczne zmniejszenie proliferacji keratynocytów uzyskiwane jest w warunkach *in vitro* w stężeniach nieznacznie wyższych niż stężenia stosowane w leczeniu padaczki, ale możliwych do uzyskania po podaniu doustnym lub innym ogólnoustrojowym.

Porównanie stężeń efektywnych perampanelu ze stężeniem perampanelu w zawiesinie

Ponieważ perampanel jest słabo rozpuszczalny w wodzie 0,0056 mg/mL (<https://www.drug-bank.ca/drugs/DB08883>) do wytworzenia postaci do stosowania zewnętrznego należy użyć odpowiedniego nośnika.

Analiza składu zawiesiny do stosowania doustnego (Zestawienie 3) wskazuje, że możliwe jest uzyskanie zawiesiny perampanelu przez użycie odpowiednich składników. Stężenie perampanelu w zawiesinie wynosi 0,5 mg/ml, co odpowiada stężeniu 1,4 mM. Stężenie perampanelu w zawiesinie jest ponad 10-krotnie wyższe niż najwyższe stosowane w badaniach w Przykładzie 1, które powodowały duże zmniejszenie metabolizmu i proliferacji keratynocytów *in vitro* (Tabela 1–4). Przedstawione dane

wskazują, że jest możliwe uzyskanie zawiesiny perampanelu w stężeniach znacznie przewyższających stężenia efektywne w warunkach *in vitro*.

W przeprowadzonych badaniach perampanel zawieszano w DMSO i worteksowano przez 5 min. Najwyższe stężenie perampanelu osiągnięte w eksperymencie wynosiło 50 mM. Poprzez dodanie odpowiedniej ilości roztworu wyjściowego perampanelu do DMSO i worteksowanie przez 1–5 min uzyskano kolejne stężenia: 100 nM oraz 100  $\mu$ M. Rozcieńczenia końcowe (100 pM, 100 nM, 50  $\mu$ M, 100  $\mu$ M) przygotowywano w HBSS lub podłożu hodowlanym z surowicą w zależności od zastosowanego modelu eksperymentalnego poprzez dodanie odpowiedniej ilości roztworu wyjściowego perampanelu do HBSS lub podłoża hodowlanego z FBS i worteksowaniu przez 1–5 min, a całkowite stężenie DMSO w próbkach końcowych było niższe niż 0,2%.

W farmakoterapii, zewnętrzne zastosowanie leku bezpośrednio na powierzchnię skóry pozwala na uzyskanie wysokich miejscowych stężeń leku. Można wnioskować, że zewnętrzne zastosowanie perampanelu na powierzchnię skóry pozwoli na uzyskanie wysokich miejscowych stężeń perampanelu, takich, które zmniejszają metabolizm i proliferację keratynocytów *in vitro*, co wykazano w Przykładzie 1 (Tabela 1–4).

Przedmiotem wynalazku jest także kompozycja farmaceutyczna w postaci półstałych preparatów zawierająca perampanel w połączeniu z co najmniej jednym nośnikiem lub rozcieńczalnikiem farmaceutycznym, gdzie stężenie terapeutyczne perampanelu wynosi od 0,5%–10,0% wagowych, korzystnie od 0,5%–2,0%.

Kompozycja farmaceutyczna w postaci preparatów półstałych może zawierać emulgatory, promotory wchłaniania (substancje poprawiające wchłanianie substancji aktywnej), substancje zwiększające rozpuszczalność, środki nawilżające, witaminy, konserwanty, p/utleniacze i inne składniki.

Przykłady dopuszczalnych substancji pomocniczych, ale nie są do nich ograniczone, np.:

Do promotorów wchłaniania mogą należeć sulfotlenki (np. DMSO), glikole (np. glikol propylenowy), alkohole tłuszczowe (np. alkohol laurylowy), alkohol (np. etanol), kwas oleinowy.

Do emulgatorów mogą należeć monostearynian glicerolu, poloksamer, alkohol laurylowy, stearynian glicerolu, polisorbaty (np. Tween 20, 40, 60, 80), mirystynian metylu, mirystynian izopropylu, karbomer, alkohol laurylowy.

Do składników fazy wodnej mogą należeć woda, pochodne celulozy (np. metyloceluloza, hydroksyetyloceluloza), glikol polietylenowy (np. PEG 200-PEG 6000) i ich mieszaniny.

Do środków nawilżających mogą należeć glicerol, sorbitol, glikol propylenowy.

Do przeciwutleniaczy mogą należeć wit. E, betahydroksytoluen (BHT), betahydroksyanizol (BHA), pirosiarczyn sodu, kwas askorbowy.

Do środków konserwujących mogą należeć gliceryna (20%), sorbinian potasu, parabeny (Nipagina M, Nipagina P), kwas benzoesowy, kwas sorbowy, fenoksyetanol, alkohol benzylowy, chlorek benzalkoniowy, cetrymid.

Do środków regulujących pH mogą należeć dopuszczalne kwasy (np. HCl, kwas mlekowy, fosforowy), zasady (np. trietanolamina, NaOH), bufony (np. bufor fosforanowy, cytrynianowy).

Do środków chelatujących można zaliczyć wersenian disodowy (EDTA), kwas cytrynowy, cytrynian sodu.

Perampanel jest stosowany jako lek przeciwpadaczkowy. Istotą farmakologicznego leczenia padaczki jest stosowanie leków w sposób ciągły, niekiedy przez całe życie chorego. Z tego powodu leki przeciwpadaczkowe muszą cechować się niską toksycznością i wywoływaniem tylko umiarkowanych działań niepożądanych, które są dobrze tolerowane przez chorych nawet przy regularnym długotrwałym ich stosowaniu. Perampanel spełnia te wymogi, a w przykładach wykazano, że stosując dawki zalecane w leczeniu padaczki we krwi jest osiągnięte stężenie perampanelu, które zmniejsza metabolizm i proliferację komórek skóry, keratynocytów.

Dodatkową zaletą perampanelu jest brak interakcji ze światłem UVB. Wprawdzie fototerapia jest stosowana w leczeniu łuszczycy w okresach nawrotów choroby, to jednak podczas ogólnoustrojowego stosowania leków przeciwłuszczycowych zaleca się unikanie naświetlania ciała ([http://leki.urpl.gov.pl/files/Oxsoralen\\_kapsmiek\\_10mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Oxsoralen_kapsmiek_10mg.pdf)). Wykazany w przykładach brak interakcji perampanelu ze światłem umożliwia jego stosowanie bez znacznego ograniczania codziennej aktywności chorego na łuszczycę związanej z przebywaniem w miejscach nasłonecznionych.

#### Przykład 2

Kompozycja farmaceutyczna 1 w postaci półstałego preparatu zawierająca perampanel.

Składniki kompozycji w % (w/w)

Perampanel 0,5%  
DMSO 30,0%  
Propylenoglikol 10,0%  
PEG 400 15,0%  
Carbopol 934 1,5%  
Wodorotlenek sodu do pH 5–6,5 85%  
Glicerol w ilości do uzupełnienia 100,0%.

Kompozycję farmaceutyczną według niniejszego przykładu otrzymano w następujący sposób. Propylenoglikol połączono z glikolem polietylenowym 400 i mieszano za pomocą mieszadła magnetycznego. Do mieszaniny dodano część glicerolu, Carbopol 934 i dalej mieszano do całkowitego rozproszenia. Mieszaninę zneutralizowano za pomocą roztworu wodorotlenku sodu do pH ok. 6,5 powodując żelowanie kompozycji. Następnie dodano perampanel uprzednio rozpuszczony w DMSO i pozostałą częścią glicerolu uzupełniono do 100 g.

#### Przykład 3

Kompozycja farmaceutyczna 2 w postaci półstałego preparatu zawierająca perampanel

##### *Składniki kompozycji % (w/w)*

Perampanel 0,5%  
Alkohol cetylostearylowy 18,0 %  
Parafina ciekła 21,0%  
Wazelina biała 21,0%  
DMSO 30,0%  
Hydroksybenzoesan metylu 0,1%  
Woda oczyszczona do uzupełnienia 100,0%

Kompozycję farmaceutyczną według niniejszego przykładu otrzymywano w następujący sposób.

Alkohol cetylostearylowy, parafinę ciekłą oraz wazelinę białą stopiono w parownicy na łaźni wodnej. Perampanel i hydroksybenzoesan metylu rozpuszczono w DMSO, powoli dodano do fazy olejowej, następnie dodano przy ciągłym mieszaniu na mieszadle magnetycznym wodę oczyszczoną.

Przedstawione przykłady wskazują, że perampanel i jego sole mogą być użyte do wytworzenia leku stosowanego do zapobiegania powstawaniu lub leczeniu chorób skóry jak: łuszczyca, łupież różowy Gilberta, liszaj płaski, polegających na nadmiernym łuszczeniu się naskórka ponieważ zmniejsza metabolizm i proliferację keratynocytów. Zmniejszenie zdolności proliferacyjnej keratynocytów jest jednym z celów terapeutycznych w leczeniu chorób przebiegających z nadmiernym łuszczeniem się naskórka. Zmniejszenie zdolności proliferacyjnej keratynocytów przez perampanel może zostać zastosowane także do przedłużenia efektu złuszczenia naskórka w zabiegach kosmetycznych (peeling).

Przedstawione przykłady wskazują, że perampanel może być wytworzony w postaci leków do podawania zewnątrznie. Postać leku sporządza się znanymi w przemyśle farmaceutycznym sposobami.

Postać farmaceutycznie dopuszczalną kompozycji w rozumieniu niniejszego opisu stanowi dowolna z jej postaci nie powodująca działań niepożądanych.

Ponieważ perampanel jest antagonistą AMPA do zastosowania w zapobieganiu powstawaniu lub leczeniu choroby skóry polegającej na nadmiernym łuszczeniu się naskórka może być zastosowany inny antagonistą AMPA niż perampanel, a szczególnie substancje o podobnym do perampanelu, selektywnym działaniu antagonistycznym na receptor glutaminianergiczny AMPA. Również nieselektywni antagoniści receptora AMPA mogą być użyte do zastosowania w zapobieganiu powstawaniu lub leczeniu choroby skóry polegającej na nadmiernym łuszczeniu się naskórka.

## Zastrzeżenia patentowe

1. Perampanel do zastosowania w zapobieganiu powstawaniu lub leczeniu chorób skóry: łuszczyca, łupież różowy Gilberta, liszaj płaski.
2. Kompozycja farmaceutyczna zawierająca jako substancję czynną perampanel do stosowania na skórę w miejscu chorobowo zmienionym przy następujących chorobach: łuszczyca, łupież różowy Gilberta, liszaj płaski.
3. Kompozycja do zastosowania według zastrz. 2, **znamienna tym**, że zawiera perampanel w ilości od 0,5%–10,0% wagowych.

4. Kompozycja do zastosowania według zastrz. 2, **znamienna tym**, że zawiera perampanel w ilości od 0,5%–2,0% wagowych.
5. Kompozycja do zastosowania według zastrz. 2, **znamienna tym**, że ma postać preparatów półstałych, korzystnie żeli, kremu.
6. Kompozycja do zastosowania według zastrz. 2, **znamienna tym**, że zawiera jako nośnik wodę, DMSO, glicerol, wazelinę, parafinę, karbomer.
7. Kompozycja do zastosowania według zastrz. 2, **znamienna tym**, że zawiera konserwanty w postaci parabenów.