

P 0 3 0 1 0 8 9

76.113/ZSO

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

KIVONAT

Dermális alkalmazási rendszerek aminolevulinsavhoz

A találmány tárgyát aminolevulinsavhoz használható dermális alkalmazási rendszer képezi, amiben kristályos aminolevulinsavat tartalmazó öntapadó mátrix rendszert használnak.

DEL AGRO : p
2003 JUL - 7.
E. H. A.



P 0 3 0 1 0 8 9

S. B. G. R. K.
Szakmai és Technikai
1002 Budapest, Árkád utca 33.
Telefon 464 1150, Fax 464 1140

76.113/ZSO

82

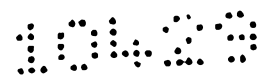
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Dermális alkalmazási rendszerek aminolevulinsavhoz

A jelen találmány tárgyát aminolevulinsavhoz használható dermális alkalmazási rendszerek képezik.

Az 5-aminolevulinsav (ALA) (δ -ALA) topikális alkalmazását felszíni bőrtumorok, különösen bazaliómák kezelésében először Kennedy és munkatársai írták le, aholis az elsődlegesen vizuálisan felismerhető tumorokat lokálisan érintkezésbe hozzák aminolevulinsavval [Kennedy és mtsai: J. Photochem. Photobiol. B. 6, 143-148 (1990)]. Az aminolevulinsavat a tumorszövet szelektíve abszorbeálja és akkumulálja, ezzel fokozza a porfirin képződését és csak a szóban forgó helyen való koncentrállódását, míg az egészséges szövetek lényegében érintetlenek maradnak. Az aminolevulinsav hatása a szervezet saját porfirin-termelésének stimulálásán alapul. Ahogy a porfirin erősen fluoreszkál besugárzás hatására, a tumorszövetben való aminolevulinsav-porfirinsav akkumulálódás használható a rákot megelőző és rákos léziók diagnosztizálására, valamint a rákos betegségek fotodinámiai terápiajára.

Az aminolevulinsav készítményekből készített gyógyászati kiserelési formának gyakorlati korlátai vannak, mivel az aminolevulinsav vizes oldatokban instabil. Azaz, nagyon alacsony pH-n



az aminolevulinsav eléggé stabilnak bizonyult, de ahogy a pH-érték nő, a stabilitás fokozatosan csökken [Rodriguez és mtsai: S.P.I.E. (Society of Photo-optical Instrumentation Engineers) 2371, 204-209 (1995)]. Egy friss aminolevulinsav oldat például körülbelül 8-as, fiziológiás pH-értéken már két hét után a bomlatlan aktív adalékanyagnak csak körülbelül 10%-át tartalmazza. Ezért az azonnal használható aminolevulinsav készítmények, azaz oldatok és kenőcsök nincsenek kereskedelmi forgalomban, hanem közvetlenül felhasználás előtt frissen kell előállítani tiszta aminolevulinsavból, és azután nagyon korlátozott ideig lehet eltartani, általában két hétnél rövidebb ideig.

Az EP 0 704 209 A1 szabadalmi leírásban aminolevulinsavat tartalmazó készítményeket írtak le, gélek, emulziók és hasonló formájában, az előzőekben ismertetett hátrányokkal.

A WO95/05813 és WO96/06602 számú szabadalmi leírásokban az aminolevulinsav dermális alkalmazásához írnak le készítményeket, amikből az aktív adalékanyag viszonylag kis sebességgel szabadul ki.

Tehát a jelen találmány tárgya egy olyan aminolevulinsav készítmény biztosítása, ami egy könnyen használható kiszerelési formában van, és tárolás során stabil, az aminolevulinsav minimális bomlásával.

Ezt a problémát a jelen találmány szerinti dermális alkalmazási rendszerrel oldottuk meg. Ez a rendszer egy öntapadó mátrix rendszer, aminek a polimer mátrixa kristályos aminolevu-



linsavat tartalmaz, és a kristályok mérete kisebb mint körülbelül 200 μm .

A jelen találmány keretében végzett munka során meglepő módon megállapítottuk, hogy az aminolevulinsav gyors felszabadulását nem érinti károsan az, hogy milyen öntapadó polimer mátrixot használunk. A kiválasztott kristályméret olyan, hogy megakadályozza az aminolevulinsav kristályok ülepedését, és homogén aminolevulinsav eloszlás van a mátrixban.

A lehetséges dermális alkalmazási rendszerek közé tartoznak az eddig ismert PSA-típusú mátrix rendszerek (PSA: Nyomás-érzékeny ragasztó) [Sugibatashi és mtsai: J. Control. Rel. 29 (1994) (főleg az 1a. és 1e. ábrák); „Pharmazeutische Technologie, Moderne Arzneiformen” (Pharmaceutical Technology, Modern Drug Forms) (a „Transdermale Therapeutische Systeme”, azaz „Transdermal Therapeutic Systems” című fejezet), M. Dittgen, kiadó: R. Müller, G. Hildebrand, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart (1997)].

A jelen találmány szerinti alkalmazási rendszer előnyösen egy vízáteresztő polimer mátrixot tartalmaz, ami különösen előnyösen csak részlegesen vízáteresztő.

Az öntapadó polimer mátrixot előnyösen az alábbi csoportba tartozó polimerekből választjuk ki:

- a) akrilátok
- b) szilikon polimerek
- c) poliizobutilén

amik adott esetben tartalmazznak lágyítószeret, azaz például citromsav-észtereket (azaz például acetyl-tributyl-citrátot, ATBC-t).

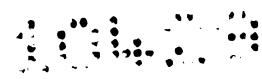
A mátrixok kiválasztásánál a polimereket részesítjük előnyben, amikben az aminolevulinsav csak gyengén oldódik, ilyen polimer például az etilakrilát-metilmetakrilát kopolimer (Eudragit NE). Előnyös emellett a megfelelő tapadóképeség, ami lehetővé teszi, hogy öntapadó mátrix-rendszereket állítsunk elő, amit lágyítószerrel (azaz például ATBC) hozzáadásával lehet elérni.

Öntapadó polimer mátrixként különösen előnyben részesítjük az Eudragit NE-t (NE), acetyl-tributyl-citráttal (ATBC) mint lágyítószerrel, főleg ha az NE/ATBC arány 1:0,5 és 1:2,5 között van.

A jelen találmány kidolgozása során kimutattuk, hogy előnyös, ha az aminolevulinsav kristályok átlagos mérete kisebb mint 200 μm , előnyösebb, ha 20-200 μm , és különösen előnyös, ha 30-190 μm . Az a legelőnyösebb, ha az aminolevulinsav kristályok mérete 90 és 160 μm között van.

A jelen találmány szerinti dermális alkalmazási rendszerben az aminolevulinsavat előnyösen maximum 50 tömegszázalék, de leginkább legalább 1 tömegszázalék koncentrációban használjuk, az azonnal használható polimer mátrixhoz viszonyítva. Különösen előnyben részesítjük a körülbelül 20 tömegszázalék aminolevulinsav koncentrációt.

A jelen találmány egyik, különösen előnyös megvalósítási módja egy olyan alkalmazási rendszer, amiben az aminolevulinsav kristályok mérete 90-160 μm , és a polimer mátrix összetétele



Eudragit NE (NE) és acetil-tributil-citrát (ATBC), és az NE/ATBC arány 1:0,5 és 1:2,5 között változik, az aminolevulinsav pedig az azonnal használható polimer mátrixhoz viszonyítva maximum 50 tömegszázalékban van jelen.

A jelen találmány tárgya továbbá eljárás ennek az alkalmazás rendszernek az előállítására, amiben fagyasztva szárított Eudragit NE-t (NE) és acetil-tributil-citrátot oldunk acetonban, az NE/ATBC arány 1:0,5 és 1:2,5 között változik, ezután 90-160 μm méretre őrölt aminolevulinsavat diszpergálunk az acetonos oldatban, majd az így kapott diszperzióból egy hordozón (fedőfólia) vékony filmet húzunk, és 45 percig 60 °C-on szárítjuk.

Az így előállított alkalmazási rendszert különösen az jellemzi, hogy az aminolevulinsav, a hagyományos tapasz-rendszerek/transzdermális alkalmazási rendszerek aktív adalékanyagával ellentétben nagyon gyorsan felszabadul, és be tud hatolni a bőrbe. A meglevő adatok alapján, valamint a transzdermális alkalmazási rendszerek területének ismerete alapján a nagy felszabadulási sebesség nem volt jobban előre látható, mint az így lehetővé tett rendkívül magas tárolási stabilitás és hosszú tárolási idő (azaz tárolhatóság, az aminolevulinsav minimális bomlásával).

A jelen találmány egy bizonyos megvalósítási módja szerint az alkalmazás rendszerrel a polimer mátrixban diszpergált/szuszpendált aminolevulinsavnak legalább 30%-a 30 percen belül kiszabadul. Az aktív adalékanyag ilyen gyors felszabadulása miatt az idő, ami ahhoz kell, hogy az alkalmazási rendszer műkö-

désbe lépjen, a hagyományos, kenőcs vagy krém alapú alkalmazási rendszerekkel összehasonlítva csökkenthető, azaz a dermális alkalmazási rendszer érintkezési ideje tisztán rövidebb mint az eddig alkalmazott, aminolevulinsavat tartalmazó kenőcsök és krémek alkalmazási ideje, ha az aktív adalékanyagból ugyanannyit akarunk használni. Az említett kenőcsökkel vagy krémekkel összehasonlítva az alkalmazási rendszernek megvan még az az előnye is, hogy az aminolevulinsav egy élesen körülhatárolt bőrterületen alkalmazható, célzott módon, míg az eddig a szakterületen használt alkalmazási formák ezt nem teszik lehetővé, aminek az az eredménye, hogy a környező bőrfelületbe is behatol az anyag.

A jelen találmány szerinti dermális alkalmazási rendszerrel először vált elérhetővé egy stabil, azonnal használható aminolevulinsav készítmény, ami még akár többhetes vagy többhónapos tárolás után sem mutatja az aminolevulinsav lényeges bomlásának jelét. Meglepő módon azt találtuk, hogy a jelen találmány szerinti rendszerben *in vitro* és *in vivo* nincs lényeges különbség az aktív adalékanyag felszabadulásában és bőrbe való behatolásában, közvetlenül a termelés után és hathónapos, 25 °C-on végzett tárolás után sem.

Az említett alkalmazási rendszer tehát különösen alkalmas a rák-előtti vagy rákos bőrléziók, különösen a bőrtumorok (bazaliómák) fotodinámiás terápiájában és/vagy diagnosztizálásában való alkalmazásra.

Az alábbiakban a jelen találmányt ismertetjük a példák segítségével.

PÉLDÁK

1. Példa

A jelen találmány szerinti dermális alkalmazási rendszer előállítása:

A tapaszt különböző módszerekkel állíthatjuk elő, azaz például „Oldószer elpárologtatással”, „Forrón olvasztással”, vagy más megfelelő módszerrel [lásd például T. Peterson és mtsai: „Design, Development, Manufacturing and Testing of Transdermal Drug Delivery Systems”, *In*: „Transdermal and Topical Drug Delivery Systems”; szerk.: T. Ghosh és W. Pfister, Interpharm Press, Buffalo Grove, IL/USA (1997)]. Ezt az „Oldószer elpárologtatásos” módszer alapján illusztráljuk.

A jelen találmány egyik megvalósítási módja szerint az aminolevulinsavat először megőröljük, majd osztályozzuk, és a 90-160 μm tartományba eső méretű részecskéket használjuk. Fagyasztva szárított Eudragit NE-t (NE: hordozó polimer) oldunk acetonban acetil-tributil-citráttal (ATBC; lágyító) együtt, és az NE/ATBC arány 1:0,5 és 1:2,5 között van. Ezután hozzáadjuk az aminolevulinsavat és diszpergáljuk, olyan koncentrációban, hogy a film végtermékben a koncentrációja maximum 50 tömegszázalék legyen. A készítményből azután egy hordozón (fedőfólia) vékony filmet húzunk, és 45 percig 60 °C-on szárítjuk. Fedőfóliaként (vagy lehúzható fóliaként a filmnek azon az oldalán, ami a

bőrrel érintkezésbe kerül) Melinex 813 fóliát, vagy szilikonozott fedőfóliát használunk, mert ezt tartjuk legalkalmasabbnak.

A film tapadókéességét az aminolevulinsav tartalommal, a használt polimerrel és a lágyítószer (ebben az esetben ATBC) arányával variálhatjuk. Az aminolevulinsav felszabadulását és az intakt bőrön való áthatolását az ATBC lágyítószerrel lehet befolyásolni (lágyítószer hatás/behatolást elősegítő hatás).

A hagyományos transzdermális terápiás rendszerekkel (TTS) ellentétben, az összes felvitt mennyiségnél tapasztalható ($\geq$ körülbelül 1 tömegszázalék) nagymértékű hidrofilitása miatt az aminolevulinsav leginkább a lipofil NE/ATBC mátrixban van jelen.

2. Példa

Az aminolevulinsav részecskék mérete körülbelül 90 és 160 μm között van, és egyenletesen oszlik meg a tapaszban.

Az aminolevulinsav részecskéknek a végső tapasz-termékben való homogén eloszlásához arra van szükség, hogy a tapasz előállítása során minimalizáljuk a részecskék ülepedését a folyadék polimer/lágyító/aminolevulinsav készítményben. Ezt úgy lehet elérni, hogy a polimer koncentrációjának beállításával optimalizáljuk a készítmény viszkozitását. Az aminolevulinsav ülepedési képességét csökkenti a viszkozitás növekedése.

Az NE koncentrációja [%g/g] az oldatban	Az oldat viszkozitása [mPas]	Az aminolevulinsav részecskék* süllyedési sebessége oldatban [$\mu\text{m}/10\text{ mp}$]
12	446	396
18	2180	119
24	3510	3

* 60-90 μm -es szita-frakció

Ha ≥ 25 tömegszázalék NE koncentrációt alkalmazunk, akkor ez garantálja az aminolevulinsav részecskék minimális ülepedési sebességét.

Más polimer mátrixokhoz, azaz más polimerekhez más aminolevulinsav részecskeméret lehet előnyös, amit a szakterületen jártas szakember egyszerűen igazolhat, a hozzáférhető információ és példák alapján.

3. Példa

Az aminolevulinsav a tapaszban hosszú ideig stabil.

Az aminolevulinsav felszabadulása/a bőrbe való behatolás a tapaszból közvetlenül a gyártás után és hathónapos, 25 °C-on végzett tárolás után nem mutat lényeges eltéréseket (1. ábra):

Ahhoz, hogy a felszabadulási profilt meghatározzuk, a tapaszt 33 °C-on egy Franz féle diffúziós cellába csíptetjük [lásd például K. Tojo: „Designated Calibration of *in vitro* Permeation Apparatus”, *In*: „Transdermal Controlled Systemic Medication”; szerk.: Y. Chien, Marcel Dekker (1987)]. Különböző idők elteltével

a vizes akceptor oldatból mintát veszünk, és aminolevulinsav tartalmukat fluoreszcencia/derivatizációs HPLC módszerrel meghatározzuk.

4. Példa

Egy tapaszt használatával az aminolevulinsav homogén módon vihető fel a bőrléziókra.

A tapaszt-rendszerek rendkívül egyszerű kezelése esszenciális javulást jelent mind az orvos, mind a beteg számára, a kenőcs bázisokkal összehasonlítva. Egy megfelelő aminolevulinsavat tartalmazó tapaszt pontosan olyanra vághatunk, hogy lefedje a kezelendő bőrterületet. Ez csökkenti a környező bőrfelület kezelését, amit nem fed be a tapaszt.

Tapaszt alkalmazásával a kezelés pontosan határolt, anélkül hogy behatolás történne a bőr környező régióiba.

3 óra hosszat kezelünk egy alkart 20% aminolevulinsavat tartalmazó tapasszal (Eudragit NE/acetil-tributil-citrát 1:1), majd megmérjük a bőrfelület fluoreszcenciáját. A 2. ábrán látható, hogy a fluoreszcencia erősen a tapaszt felületére határolt, és megjelenése homogén.

5. Példa

Meglepő módon, a hagyományos TTS-ekkel szemben, a bevitt hatóanyag nagy része nagyon rövid idő alatt felszabadul.

A hagyományos TTS-ekbe az éppen szükséges aktív adalékanyag dózisának többszörösét tesszük bele [Dittgen, M.:

„Transdermale Therapeutische Systeme”, In: „Pharmazeutische Technologie; Moderne Arzneiformen” (Pharmaceutical Technology, Modern Drug Forms) M. Dittgen, kiadó: R. Müller, G. Hildebrand, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart (1997)]. Erre a fölöslegben bevitt anyagra szükség van, így az aktív adalékanyag 1-7 nap alatt felszabadul, hozzávetőleg állandó sebességgel, passzív diffúzió révén. Ez alatt az alkalmazási idő alatt az összes aktív adalékanyagnak <50%-a szabadul fel.

1. összehasonlító példa: A Scopolamin TTS (Ciba) egy membrán-szabályozott tapasz, és összesen 1,5 mg szkopolamint tartalmaz. Naponta 170 µg szkopolamin szabadul fel belőle, és három napig hordják. A harmadik nap végén így az összes aktív adalékanyagnak körülbelül 30%-a szabadul fel.

2. összehasonlító példa: Az Estraderm TTS 25 (Geigy) egy tapadó, membrán-szabályozott tapasz, és összesen 2 mg ösztradiolt tartalmaz. Naponta 25 µg ösztradiolt bocsát ki, és 3-4 napig hordják. Ez alatt az alkalmazási periódus alatt az összes aktív adalékanyagnak körülbelül 5%-a szabadul fel.

A hagyományos TTS-ekkel ellentétben, meglepő módon, az aminolevulinsav felszabadulása az NE/ATBC szuszpenziós tapaszból rendkívül gyorsnak bizonyult. A 3. ábrán látható az aminolevulinsav *in vitro* mért felszabadulási profilja a 250 µm vastag NE/ATBC (1:2,5) tapaszból, ami 20 tömegszázalék aminolevulinsavat (90-160 µm-es szita-frakció) tartalmaz. A ragtapaszban

összesen körülbelül 4 mg/cm^2 aminolevulinsav volt, és 1 perc alatt több mint $500 \text{ }\mu\text{g}$ aminolevulinsavat bocsátott ki (ami a teljes hatóanyag-tartalom 12,5%-ának felel meg). 30 perc elteltével több mint $1,3 \text{ mg}$ aminolevulinsav (ami a teljes hatóanyag-tartalom 32%-ának felel meg) szabadult fel. A felszabadulási profilokat a 3. példában ismertetett módon határozzuk meg.

Ennek a rendkívül gyors felszabadulásnak az oka a dermális alkalmazási rendszer (szuszpenziós sarzs) adott konstrukciójában/morfológiájában keresendő. Mivel az NE/ATBC mátrixban szuszpendált aminolevulinsav van jelen, $30\text{-}160 \text{ }\mu\text{m}$ -es aminolevulinsav részecskék lökődnek ki részben a körülbelül $250 \text{ }\mu\text{m}$ vastag mátrix felszínén (lásd 4. ábra).

Miután rövid ideig érintkezésbe lépett a vizes felszabadító közeggel, a felszínen keresztül kilökődő aminolevulinsav részecskék már nem mutathatók ki (5. ábra).

Az aminolevulinsav részecskéknek ez a váratlanul gyors „felszíni lebomlása” a direkt következménye a magas hidrofilitásuknak, és ez az aminolevulinsav rendkívül gyors kibocsátásához vezet a megfigyelt tapasztalásból (lásd 3. ábra).

6. példa

Az idő, ami ahhoz kell a tapasztalás rendszernek, hogy hasson a fotodinámiás terápiában (PDT), körülbelül 30%-kal rövidebb, ha más, kenőcsöket vagy krémeket alkalmazó alkalmazásokkal hasonlítjuk össze.

Az aktív adalékanyagoknak kivágott humán epidermisz legkülső rétegének membránjain keresztül való áthatolásának meghatározását Franz cellákkal lehet elvégezni, és ez egy alkalmas modellje a humán bőrön keresztül való *in vivo* abszorpciónak. A 6. ábrán látható az aminolevulinsav felszabadulási/áthatolási profilja NE/ATBC (1:2,0) tapaszból, aminek a filmvastagsága 250 μm , és 20% aminolevulinsavat tartalmaz a 90-160 μm -es szita-frakcióból.

24 óra elteltével körülbelül 300 μg aminolevulinsav hatol át a humán bőr membránon. Összehasonlításként a 7. és 8. ábrán az aminolevulinsav tisztán alacsonyabb felszabadulási/áthatolási profilja látható a Psoralon-Fettcreme kenőcs bázisokból (ami 10 tömegszázalék aminolevulinsavat tartalmaz), és a hidroxietil cellulóz gélből (ami 10 tömegszázalék aminolevulinsavat tartalmaz).

Mindkét ilyen kenőcs bázisból 24 óra alatt kevesebb mint 10 μg aminolevulinsav hatol keresztül a humán bőr membránon. Az aminolevulinsav világosan gyorsabban és nagyobb mennyiségben reszorbeálódik a humán bőr membránon keresztül a tapasz rendszerből. Az áthatolási sebességek összehasonlítása ezt mennyiségileg is világossá teszi:

Rendszer/Bázis	Áthatolási sebesség [$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{óra}$]
NE/ATBC (1:2) tapasz	12
Psoralon-Fettcreme	0,3
hidroxietil-cellulóz gél	0,18

Tehát az *in vivo* PDT-ben a tapasznak egy gyorsabb/erősebb hatása várható a kenőcs alapokkal összehasonlítva.

A 9. ábrán a mért fluoreszcencia intenzitás látható egészséges teszt alanyokban (alkar), az időtől függően. A 20% aminolevulinsavat tartalmazó NE/ATBC (1:2) tapasz intenzitása 2 óra elteltével körülbelül 80% volt, 3 óra elteltével körülbelül 140% volt, egy standard fluoreszcencia készítménnyel összehasonlítva. Ha a tapasz 50% aminolevulinsavat tartalmaz, akkor ez azzal összehasonlítva, ha a tapasz 20% aminolevulinsavat tartalmaz, semmi további növekedést nem eredményez a fluoreszcencia intenzitásában. A Psoralon-Fettcreme-mel mért fluoreszcencia intenzitás (20%-os aminolevulinsav tartalom) háromórás inkubálás után tisztán alacsonyabb (körülbelül 60%-kal alacsonyabb, mint amit az NE/ATBC (1:2) tapasszal lehet kapni (20% aminolevulinsav tartalom), amit ugyanannyi ideig (3 óra) hordtak. A jelen találmány szerinti alkalmazási rendszerrel világosan rövidebb inkubálási (alkalmazási) idők kaphatók, mint például kenőcsökkel vagy krémekkel.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Dermális alkalmazási rendszer, ami egy öntapadó mátrix rendszer, amiben a polimer mátrix kristályos aminolevulinsavat (ALA) tartalmaz, és az aminolevulinsav kristályok mérete kisebb mint körülbelül 200 μm .

2. Az 1. igénypont szerinti alkalmazási rendszer, amiben a polimer rendszer vízáteresztő.

3. Az 1. és 2. igénypont szerinti alkalmazási rendszer, amiben a polimer mátrixot az alábbi csoportba tartozó polimerekből választjuk ki:

- a) akrilátok
- b) szilikon polimerek és
- c) poliizobutilén.

4. Az 1-3. igénypontok szerinti alkalmazási rendszer, amiben az aminolevulinsav kristályok átlagos átmérője 30-190 μm .

5. A 4. igénypont szerinti alkalmazási rendszer, amiben az aminolevulinsav kristályok átlagos átmérője 90-160 μm .

6. Az 1-5. igénypontok szerinti alkalmazási rendszer, amiben az aminolevulinsav 1-50 tömegszázalékban van jelen, a végső polimer mátrixszal összehasonlítva.

7. Az 1-6. igénypontok szerinti alkalmazási rendszer, amiben az aminolevulinsav kristályok átmérője 30-160 μm , és a polimer mátrix összetétele Eudragit NE (NE) és acetyl-tributyl-citrate (ATBC), és az NE/ATBC arány 1:0,5 és 1:2,5 között vál-

tozik, és az aminolevulinsav a végső polimer mátrixszal összehasonlítva 1-50 tömegszázalékban van jelen.

8. A 7. igénypont szerinti alkalmazási rendszer, amiben az aminolevulinsav kristályok átmérője 90-160 μm .

9. Az 1-8. igénypontok szerinti alkalmazási rendszer, ami az aminolevulinsavnak legalább 30%-t felszabadítja 30 percen belül.

10. Eljárás az 1-9. igénypontok szerinti alkalmazási rendszer előállítására, azzal jellemezve, hogy fagyasztva szárított Eudragit NE-t (NE) acetyl-tributyl-citrátal (ATBC) oldunk acetonban, az NE/ATBC arány 1:0,5 és 1:2,5 között van, majd körülbelül 200 μm -nél kisebb méretű őrölt aminolevulinsav részecskéket diszpergálunk az aceton oldatban, majd az így kapott diszperziót kihúzzuk, hogy egy fedőfólián vékony filmet kapjunk, majd 45 percig 60 °C-on szárítjuk.

11. Az 1-9. igénypontok szerinti alkalmazási rendszer használata a bőr elő-rákos és rákos lézióinak fotodinámiás terápiájában és/vagy diagnosztizálásában.

12. Az 1-9. igénypontok szerinti alkalmazási rendszer használata bazaliómák fotodinámiás terápiájában és/vagy diagnosztizálásában.

9.140.000000
2003. JÚL. 7.
[Signature]

A meghatalmazott

Szentpéteri Zsolt

szabadalmi ügyvivő

az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda

tagja

H-1062 Budapest, Andrássy út 113.

Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

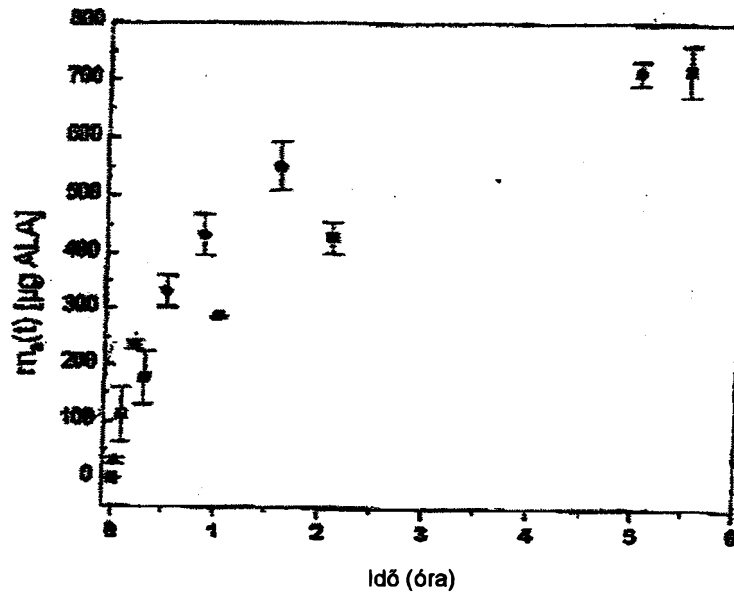
P 03 01 089

1. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

52

Az ALA felszabadulás/áthatalás összehasonlítása kivágott humán bőr membránon keresztül, az NE/ATBC (1:2) tapasz rendszerből (10 tömegszázalék ALA tartalom), közvetlenül az előállítás után, és hathónapos tárolás után



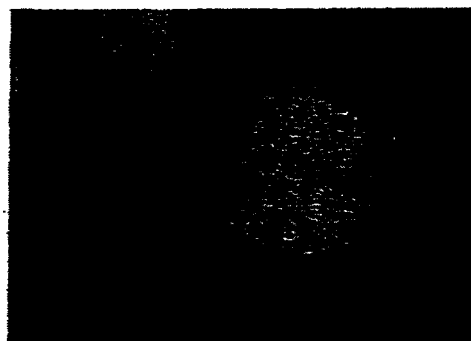
Magyarázat

- 24 óra elteltével, frissen előállított tapasz
- Hathónapos tárolás után

2. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

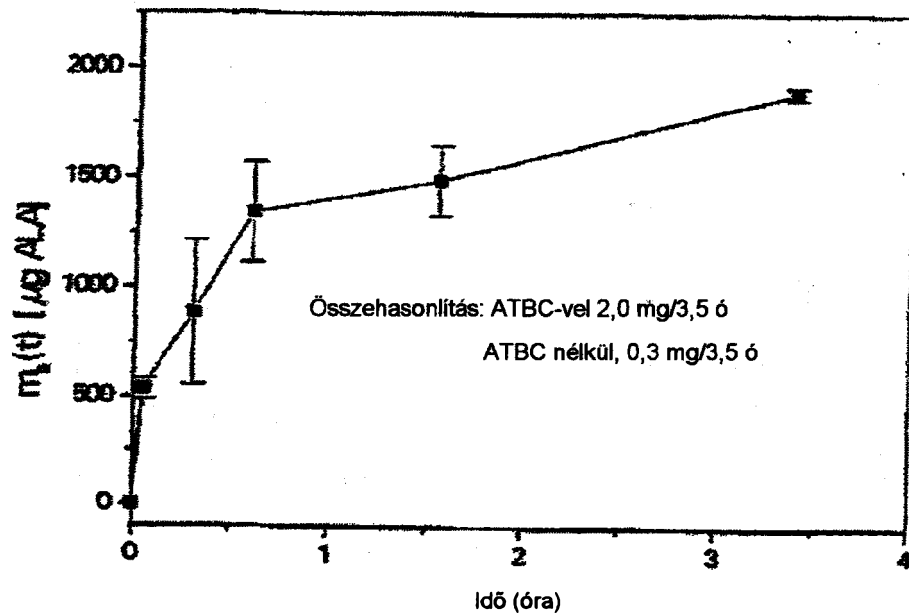
Fluoreszcencia tapaszból (Eudragit NE/acetil-tributil citrát 1:1)-gyel,
ami 20% ALA-t tartalmaz, az alkalmazási idő körülbelül 3 óra



3. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

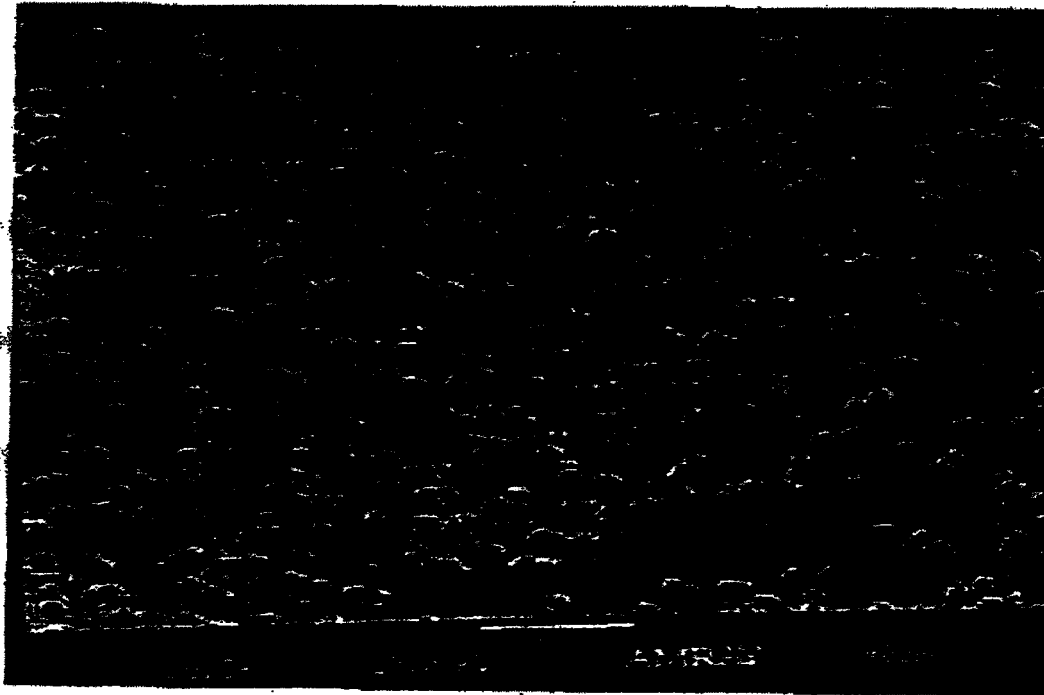
Az ALA felszabadulási profilja az NE/ATBC (1:2:5) tapasztból



4. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

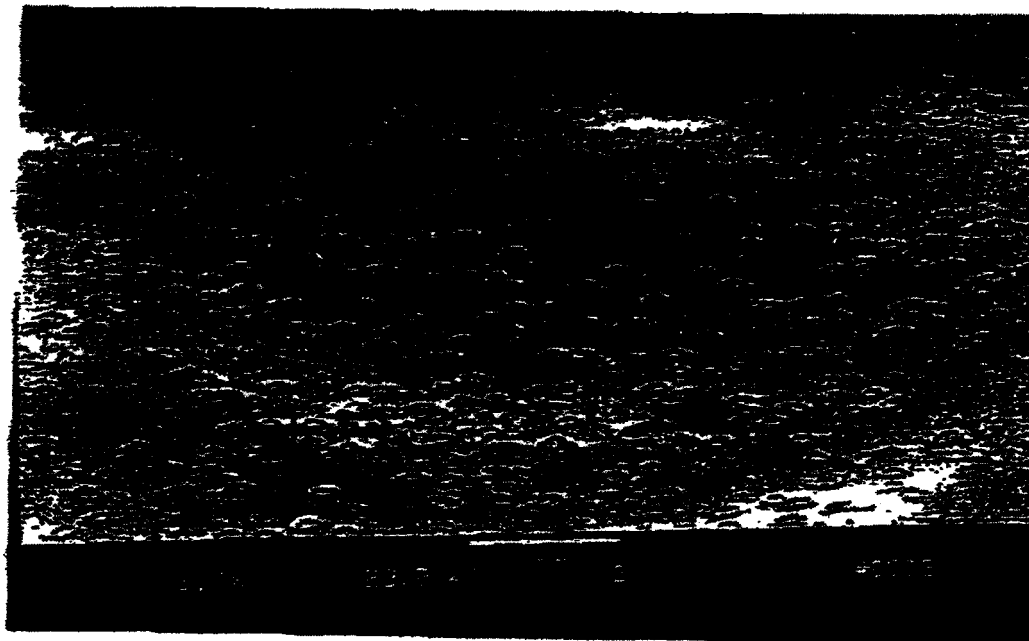
Pásztázó elektronmikroszkópos felvétel egy tapasz felszínéről,
ami 50% g/g ALAT tartalmaz (NE/ATBC (1:1,5), a film vastagsága
250 μm , 90-160 μm -es szita frakció)



5. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Pásztázó elektronmikroszkópos felvétel egy tapasz felszínéről,
ami 50% g/g ALAT tartalmaz (NE/ATBC (1:1,5), a film vastagsága
250 μm , 90-160 μm -es szita frakció), egyperces vízzel történő
érintkezés után

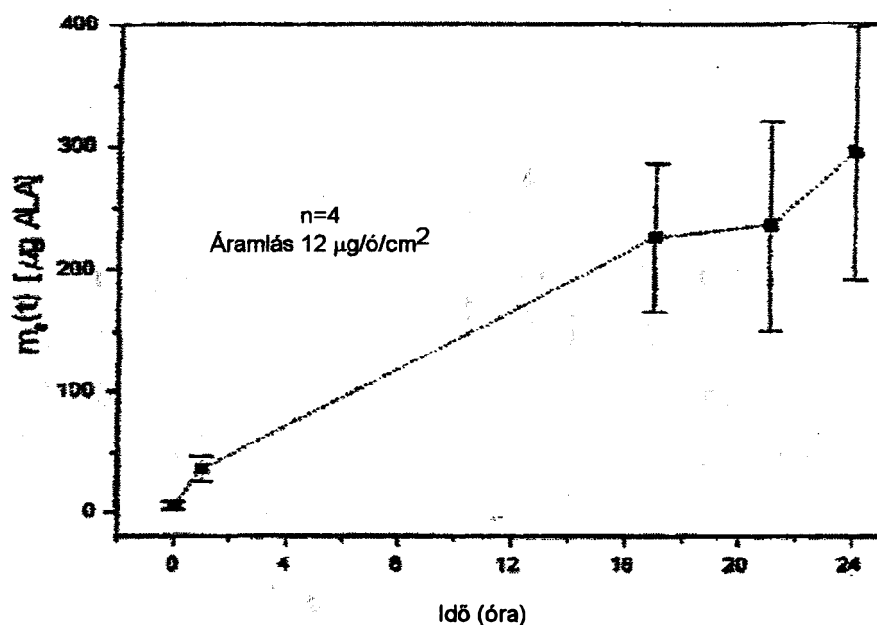


P0301089

6. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Az ALA felszabadulási/behatolási profilja az NE/ATBC (1:2) szuszpenziós tapaszból, kivágott humán külső epidermisz rétegen keresztül

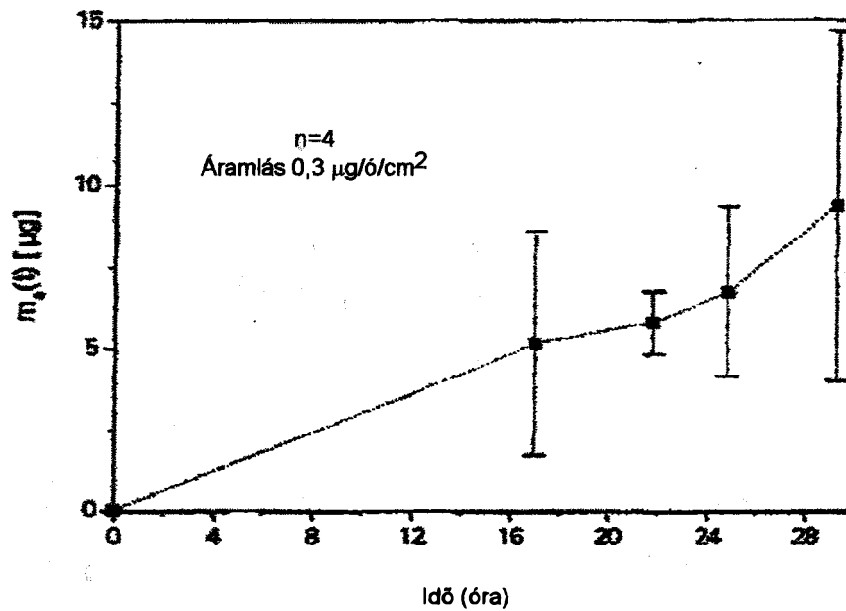


P0301089

7. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

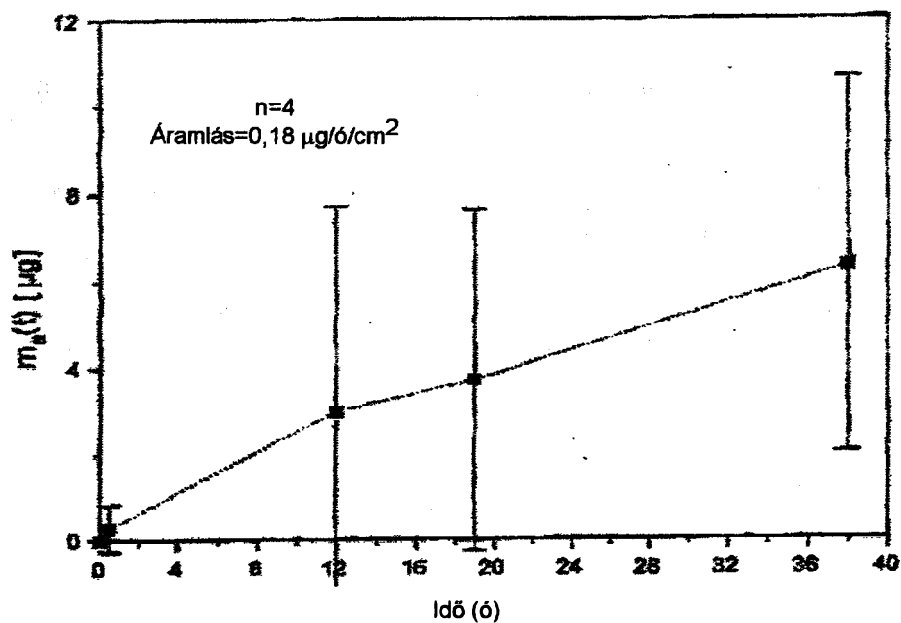
Az ALA felszabadulási/behatolási profilja a Psoralon-Fettcreme kenőcs bázisból (10 tömeg% ALA-t tartalmaz), kivágott humán külső humán epidermisz rétegen keresztül



8. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Az ALA felszabadulási/behatolási profilja hidroxietil cellulóz gélből
(10 tömeg% ALA-t tartalmaz), kivágott humán külső epidermisz rétegen
keresztül



Fluoreszcencia intenzitás az idő függvényében, a dermális alkalmazási rendszert a Psoralon-Fettcreme-mel összehasonlítva

