

(19)



österreichisches  
patentamt

(10)

AT 507 256 A1 2010-03-15

(12)

## Österreichische Patentanmeldung

(21) Anmeldenummer: **A 1374/2008**

(22) Anmeldetag: **04.09.2008**

(43) Veröffentlicht am: **15.03.2010**

(51) Int. Cl.<sup>8</sup>: **A61K 9/08** (2006.01),

**A61K 31/55** (2006.01)

(73) Patentinhaber:

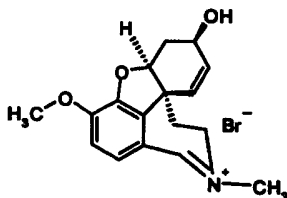
SANOCHEMIA PHARMAZEUTIKA AG  
A-1090 WIEN (AT)

(72) Erfinder:

WELZIG STEFAN DR.  
WIEN (AT)  
GERDES KLAUS DR.  
WIEN (AT)  
KÄLZ BEATE DR.  
STEINBRUNN (AT)  
GUNGL JOZSEF  
SOPRON (HU)  
ROTHENBURGER JAN DR.  
OSLIP (AT)  
HETTINGER KLAUDIA  
WIEN (AT)

(54) **VERWENDUNG VON GALANTHAMINIUMBROMID ZUR HERSTELLUNG VON OPHTHALMISCHEN FORMULIERUNGEN ZUR GLAUKOMBEHANDLUNG**

(57) Die Erfindung betrifft die Verwendung von Galanthaminiumbromid mit dem Nomenklaturnamen 6H-Benzofuro [3a, 3,2-ef] [2] benzazepinium, 4a, 5, 9, 10-tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-11- methyl, bromid (4aS,6R,8aS)



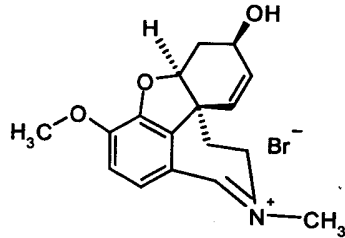
zur Herstellung von ophthalmischen Formulierungen zur Glaukombehandlung.

AT 507 256 A1 2010-03-15

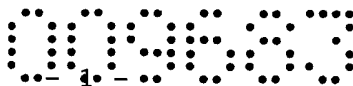
0950

Zusammenfassung:

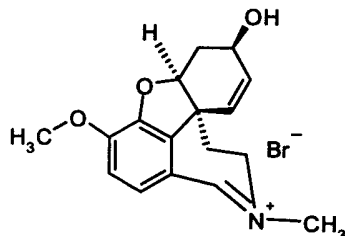
Die Erfindung betrifft die Verwendung von Galanthaminiumbromid mit dem Nomenklaturnamen 6H-Benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinium, 4a,5,9,10-tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-11-methyl-, bromid (4aS, 6R, 8aS)



zur Herstellung von ophthalmischen Formulierungen zur Glaukombehandlung.



Die Erfindung betrifft die Verwendung von Galanthaminiumbromid mit dem Nomenklaturnamen 6H-Benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinium, 4a,5,9,10-tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-11-methyl, bromid(4aS,6R,8aS)



zur Herstellung von ophthalmischen Formulierungen zur Glaukombehandlung.

Beim Glaukom handelt es sich um eine optische Neuropathie, die durch eine Schädigung des Sehnervs und damit verbundene Beeinträchtigungen des Sehvermögens charakterisiert ist. Sobald eine kritische Anzahl von Neuronen des Sehnervs zerstört ist, entwickeln sich vorerst an der Peripherie des Sehfelds "blinde Flecke", die sich zunehmend auf das zentrale Gesichtsfeld ausdehnen. Sobald der Sehnerv die von der Netzhaut ausgehenden Signale nicht mehr korrekt an das Gehirn übertragen kann, ist ein irreversibler Verlust des Sehvermögens gegeben.

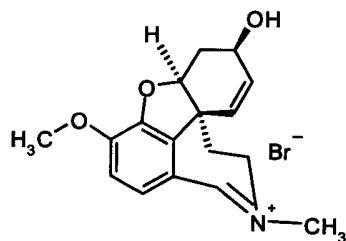
Da etwa ein Prozent des Kammerwassers pro Minute ausgetauscht wird, muss die Flüssigkeitsbalance des Auges genau ausgeglichen sein. Der bedeutendste Risikofaktor für die Entwicklung eines Glaukoms durch mechanische Schädigung des Sehnervs ist ein über der Obergrenze des Normalwertes von 20 mm Hg liegender Augeninnendruck.

Die medikamentöse Behandlung des Glaukoms konzentrierte sich daher auf die Reduktion des Augeninnendruckes durch topische Applikation an den vorderen Teil des Auges. Dabei hat es sich gezeigt, dass auch nach erfolgreicher Reduktion des Augeninnendruckes die Schädigung des Sehnervs fortschreitet. Es wurden daher Kombinationspräparate umfassend Wirkstoffe für die Neuroprotektion zur Verhinderung bleibender Schäden sowie Wirkstoffe, welche den Augeninnendruck senken, entwickelt. Diese Kombinationspräparate sind allerdings aufwendig in ihrer Herstellung und nicht unbedingt nebenwirkungsfrei.

Hier will die Erfindung Abhilfe schaffen.

00953

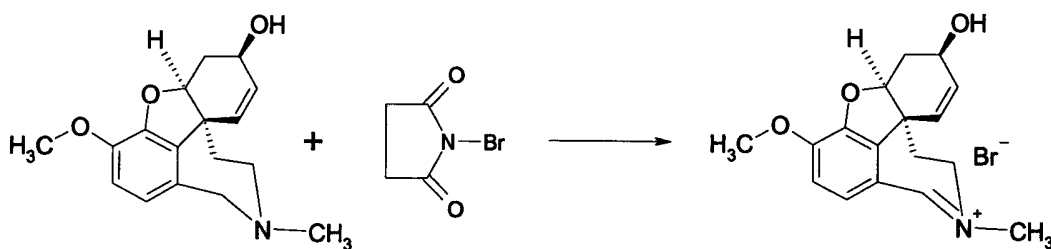
Erfindungsgemäß wird die Verwendung von Galanthaminiumbromid mit dem Nomenklaturnamen 6H-Benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinium,4a,5,9,10-tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-11-methyl,bromid(4aS,6R,8aS)



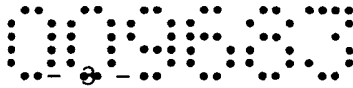
zur Herstellung von ophthalmischen Formulierungen zur Glaukombehandlung vorgeschlagen.

Durch den Einsatz von Galanthaminiumbromid wird, wie im folgenden gezeigt, der Augeninnendruck bei gleichzeitiger Neuroprotektion reduziert. Die neuroprotektive Wirkung ergibt sich aufgrund der für Galanthaminiumbromid gemessenen Acetylcholinesterase (AChE)-Hemmung von 0.9 [SAC] IC 50  $\mu$ M.

Galanthaminiumbromid ist ein permanent ionisches Galanthaminderivat, welches beispielsweise durch Reaktion von Galanthamin in Form seiner freien Base mit N-Bromsuccinimid hergestellt wird:



Für diese Reaktion werden in einem Reaktor 1 mol Galanthamin in Form seiner freien Base in 2.6 l  $\text{CHCl}_3$  gelöst, und diese Lösung auf eine Temperatur zwischen 0 - 10°C gekühlt. Dieser gekühlten Lösung werden unter Rühren 1.05 Mol N-Bromsuccinimid zugesetzt. Das Rühren wird für



ein bis zwei Stunden fortgesetzt. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert und mit  $\text{CHCl}_3$  gewaschen. Das gebildete Galanthaminiumbromid wird anschließend bei Temperaturen von höchstens  $55^\circ\text{C}$  14 Stunden lang getrocknet und in einer Ausbeute von 85 - 95 % erhalten.

Das erhaltene Galanthaminiumbromid kann als ionische Verbindung hervorragend in wässrigen Lösungen formuliert werden.

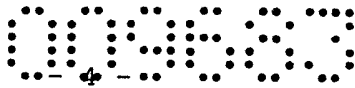
Eine beispielhafte Formulierung weist folgende Komponenten auf:

	Reduktion des Augendruckes und Neuroprotektion
Galanthaminiumbromid	
Natriumchlorid	Tonizitätseinsteller
Natriumlaktat	Elektrolyt
Magnesiumchlorid Hexahydrat	Elektrolyt
Benzalkoniumchlorid	Konservierungsmittel
Salzsäure-Lsg	pH-Einsteller
Natriumhydroxid-Lsg	pH-Einsteller
Wasser entionisiert	Lösungsmittel

Die vorgenannte Formulierung wird nunmehr zur Therapie des pathologisch gesteigerten intraokularen Drucks (IOP) eingesetzt. Der IOP hängt vor allem von der Menge des kontinuierlich gebildeten und abfließenden Kammerwassers ab, das vom Epithel des Ziliarkörpers durch aktive und passive Transportprozesse abgesondert wird. Von der hinteren Augenkammer fließt das Kammerwasser durch die Pupillenöffnung in die vordere Augenkammer. Von hier aus gelangt es über den Kammerwinkel in den Schlemm'schen Kanal und fließt dann in kleine Venen ab.

Ein Glaukom entsteht, wenn der Abfluss oder der Durchfluss durch die Pupille gestört wird.

Die Senkung des IOP stellt weiterhin das einzig anerkannte Therapiekonzept beim Glaukom dar. Um die Senkung des Augeninnendruckes durch Galanthaminiumbromid zu bestimmen, wurden in vivo Versuche am Kaninchen durchgeführt. Dabei wurde die „Glaukomsituation“ beim Tier



durch künstliche Induktion der okularen Hypertension simuliert.

Methode:

Für das "Waterloading model" werden Kaninchen der Rasse „rotfahle Burgunder" (Fauve de Bourgogne) herangezogen, deren normaler IOP rund 15-20 mm Hg beträgt. Um den IOP für einen Versuchszeitraum von 1-4h um bis zu 50-60% zu erhöhen, wird den nicht anästhesierten Tieren mittels oraler Magensonde 100ml/kg Wasser verabreicht. Dieser experimentelle Eingriff führt aufgrund einer Reduktion der Blutosmolalität (augenblickliche Menge an gelösten Teilchen im Plasma) sowie einer Hydratation der Zellen des Trabekelwerkes zu einer kurzfristigen und reversiblen Erhöhung des IOP. Dieses validierte und durch die Behörden anerkannte Screening Modell für Substanzen mit antiglaukomatöser Aktivität, wurde erstmals durch R.M. Thorpe and A.E. Kolker (A tonographic study of waterloading in rabbits. Arch Ophthal 77:238-243; 1967), bzw. T.O. McDonald et al (The waterloading tests in rabbits. A method to detect potential ocular hypotensive drugs. Arch Ophthal 82:381-384; 1969) beschrieben und publiziert.

Die induzierte Erhöhung des Augeninnendruckes in diesem Modellsystem ist hoch genug um die Effekte anitglaukomatöser Substanzen zu testen, ist leicht reproduzierbar und erreicht ihren Höhepunkt nach bereits 60-90 Minuten. Tonometrische Messungen am Kaninchenauge ergaben in unseren Versuchen eine durchschnittliche Erhöhung des Messwertes um 12 mm Hg nach der experimentell induzierten Wasserzufuhr.

Der Augendruck wurde mit einem Tonopen®XL jeweils vor Beginn der Behandlung und nach 10, 30, 60, 120 und 240 Minuten im Anschluß an die Behandlung mit Galanthaminiumbromid gemessen.

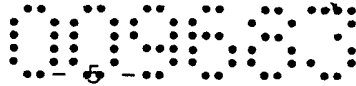
Als Referenzsubstanz diente Pilocarpin, welches bereits Anwendung in der Augenheilkunde findet.

Ergebnisse:

Um die Wirkung der Substanz auf die Augeninnendrucksenkung zu ermitteln, wurden nach lokaler Applikation der Galanthaminiumbromid enthaltenden Versuchsformulierung weitere tonometrische Messungen durchgeführt. Eine IOP-Senkung von  $9,7 \pm 0,5$  mm Hg wurde erreicht, was einem Wert von -30% entspricht.

Schlussfolgerungen:

Der IOP kann eine Vorstufe zur Glaukomerkrankung sein und ist somit der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines Glaukoms. Der



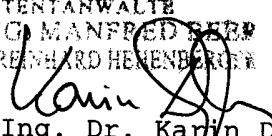
Augeninnendruck liegt beim gesunden Menschen zwischen 10-21 mm Hg. Es gibt keine absolute Grenze, welche den "gesunden" vom "pathologischen" Druckbereich trennt. Einerseits entwickeln nicht alle Menschen mit erhöhtem Augeninnendruck (mehr als 21 mm Hg) "grünen Star" und andererseits haben aber manche Menschen bei statistisch gesehen "normalem" Augeninnendruck ein Glaukom. Daher muss bei jedem Patienten sein individuell "sicherer Augendruckbereich" (Zieldruck) definiert und als Behandlungsziel festgelegt werden. Galanthaminumbromid verbessert als Parasympathomimetikum den Abfluss des Kammerwassers über die Aktivierung der Ziliarmuskeln am Kammerwinkel. Gelingt es, den Augeninnendruck zu senken, wird der Sehnerv mechanisch entlastet und die Nährstoffversorgung von Netzhaut und Sehnerv verbessert.

04. September 2008

Sanochemia Pharmazeutika AG  
vertreten durch:

PATENTANWÄLTE  
DIPL.-ING. MANFRED SEEB  
DIPL.-ING. REINHARD HENNINGER

durch

  
Dipl.-Ing. Dr. Karin Dügler  
(Ausweisnummer 419)

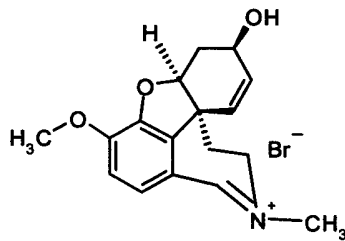
BEER & PARTNER  
PATENTANWÄLTE KEG  
1070 Wien, Lindengasse 8

07. September 2008  
WS-212000 PAT

Sanochemia Pharmazeutika AG  
in Wien, AT

Patentansprüche:

1. Verwendung von Galanthaminbromid mit dem Nomenklaturnamen 6H-Benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinium, 4a,5,9,10-tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-11-methyl-,bromid (4aS, 6R, 8aS)



zur Herstellung von ophthalmischen Formulierungen zur Glaukombehandlung.

Sanochemia Pharmazeutika AG  
vertreten durch:

PATENTANWÄLTE  
DIPL.-ING. MANFRED BECK  
DIPL.-ING. REINHARD HEMENDEL

Dr. Karin  
Dipl.-Ing. Dr. Karin Dugler  
(Ausweisnummer 419)

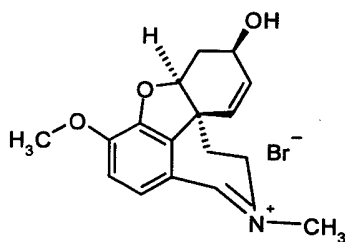
BEER & PARTNER  
PATENTANWÄLTE KEG  
1070 Wien, Lindengasse 8

21. September 2009  
A 1373/2008  
W5-242000 pAT

Sanochemia Pharmazeutika AG  
in Wien, AT

Patentansprüche:

1. Verwendung von Galanthaminiumbromid mit dem Nomenklaturnamen 6H-Benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepinium, 4a,5,9,10-tetrahydro-6-hydroxy-3-methoxy-11-methyl-,bromid (4aS, 6R, 8aS)



zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung des Glaukoms.

Sanochemia Pharmazeutika AG  
vertreten durch:

PATENTANWÄLTE  
DIPL.-ING. MANFRED BEER  
DIPL.-ING. REINHARD HEHENBERGER  
durch:

Dipl.-Ing. Dr. Karin Dungler  
(Ausweisnummer 419)

NACHGEREICHT



Klassifikation des Anmeldegegenstands gemäß IPC <sup>8</sup> : <b>A61K 9/08 (2006.01); A61K 31/55 (2006.01)</b>
Klassifikation des Anmeldegegenstands gemäß ECLA: <b>A61K9/00M16; A61K31/55</b>
Recherchiertes Prüfobjekt (Klassifikation): <b>A61K</b>
Konsultierte Online-Datenbank: <b>EPODOC, WPI, TXTE, TXTG, NPL, STN</b>
Dieser Recherchenbericht wurde zu den am <b>4. September 2008</b> eingereichten Ansprüchen <b>1</b> erstellt.

Kategorie <sup>9)</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich	Betreffend Anspruch
X	WO 1997/026887 A1 (SANOCHEMIA LTD) 31. Juli 1997 (31.07.1997) <i>Anspruch 1; Beschreibung Seite 6 Zeile 20-24, Seite 7 Zeile 1-12, Seite 9 Zeile 22-35</i>	1
Y	<i>Anspruch 1; Beschreibung Seite 5 Zeile 21-25</i>	1
	--	
X	US 2003/012831 A1 (HILLE et al.) 16. Jänner 2003 (16.01.2003) <i>Ansprüche 1, 10, 12, 14; Beschreibung Absätze [0002], [0003], [0010]</i>	1
	--	
Y	WO 2005/030332 A2 (SANOCHEMIA PHARMAZEUTIKA AG) 7. April 2005 (07.04.2005) <i>Ansprüche 1, 9, 10; Beschreibung Absätze [0002], [0003], [0010]</i>	1
	----	

Datum der Beendigung der Recherche:  
**16. Februar 2009**

Fortsetzung siehe Folgeblatt

Prüfer(in):  
**Dr. HUNGER**

<sup>9)</sup> Kategorien der angeführten Dokumente:

- X** Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: der Anmeldegegenstand kann allein aufgrund dieser Druckschrift nicht als neu bzw. auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden.
- Y** Veröffentlichung von Bedeutung: der Anmeldegegenstand kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren weiteren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist.

- A** Veröffentlichung, die den **allgemeinen Stand der Technik** definiert.
- P** Dokument, das von **Bedeutung** ist (Kategorien X oder Y), jedoch **nach dem Prioritätstag** der Anmeldung veröffentlicht wurde.
- E** Dokument, das von **besonderer Bedeutung** ist (Kategorie X), aus dem ein **älteres Recht** hervorgehen könnte (früheres Anmeldedatum, jedoch nachveröffentlicht, Schutz ist in Österreich möglich, würde Neuheit in Frage stellen).
- &** Veröffentlichung, die Mitglied der selben **Patentfamilie** ist.