



H U 0 0 0 2 2 1 1 6 5 B 1

(19) Országkód

HU**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG****MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL****SZABADALMI
LEÍRÁS**

(11) Lajstromszám:

221 165 B1

(21) A bejelentés ügyszáma: P 95 01928
(22) A bejelentés napja: 1994. 01. 10.
(30) Elsőbbségi adatok:
P 43 01 783.5 1993. 01. 23. DE
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/EP 94/00054
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 94/16707

(51) Int. Cl.⁷**A 61 K 31/55**

A 61 K 9/70

A 61 M 37/00

A 61 L 15/44

A 61 L 15/58

(40) A közzététel napja: 1996. 05. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2002. 08. 28.

(72) Feltalálók:

Deurer, Lothar, Koblenz (DE)
dr. Hille, Thomas, Neuwied (DE)

(73) Szabadalmas:

LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH und Co.
KG, Neuwied (DE)

(74) Képvisező:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54)

**Hatóanyagként galantamint tartalmazó
transzdermális terápiás rendszer és eljárás előállítására**

KIVONAT

A találmány szerinti transzdermális terápiás rendszer egy hatóanyag számára átjárhatatlan fedőrétegből, egy tapadó tárolórétegből és adott esetben egy védőrétegből áll, ahol a tárolóréteg 40–80 tömeg% poliakrilát típusú polimert, 0,1–30 tömeg% lágýtószer és 0,1–30 tömeg%

galantaminbázist (4a,5,9,11,12-hexahidro-3-metoxi-11-metil-6H-benzofuro[3a,3,2-ef]benzadiazepin-6-ol) vagy ennek farmakológiai alkalmazható sóját tartalmazza.

A találmány kiterjed a fenti transzdermális terápiás rendszer előállítására.

A találmány tárgya egy transzdermális terápiás rendszer (a továbbiakban TTR), amely hatóanyagként galantamint (4a,5,9,10,11,12-hexahidro-3-metoxi-11-metil-6H-benzofuro[3a,3,2ef](2)benzazepin-6-ol) tartalmaz.

Farmakológiai tulajdonságai alapján a galantamin a reverzibilisen ható kolin-észterázgátló anyagok közé tartozik. Hatásában a fizosztigminhez és a neosztigminhez hasonlít, de speciális tulajdonságokkal is rendelkezik. A galantamin terápiás szélessége 3–6-szor szélesebb, mivel nem annyira toxikus, mint a fizosztigmin vagy a neosztigmin.

Ez az előny kiegyenlíti a dózistól függő valamivel csekélyebb kolin-észterázgátló hatást.

A galantamin fő felhasználási területe a keskenyszögű glaukóma kezelése, valamint antidótum a Curare-alkalmazásoknál. Kísérletképpen a galantamint az Alzheimer-kórnál is alkalmazzák.

Legújabban a galantamint felhasználják az alkoholfüggőség kezelésére is (DE 4 010 079 számú irat). Az EP 449 247 számú irat szerint a galantamint és farmakológiailag alkalmazható sóját alkoholizmus kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására alkalmazzák. Az EP 515 301 számú irat a galantamin és farmakológiailag alkalmazható sója kolin-észterázgátló hatását ismerteti a benzodiazepinek nyugtató, altató és légzés-csökkentő hatásának elnyomására a félelemoldó, neuroleptikus, görcsoldó és feszültségoldó hatás befo-lyásolása nélkül.

Mind az Alzheimer-kór, mind az alkoholfüggőség kezelése hosszan tartó és mindkét betegség különleges körülményeit figyelembe vevő kezelést igényel. A nehézkés terápiaváltozatok, vagy a tartós infúzió nyilvánvaló okokból nem használható.

Előnyösen alkalmazható lenne egy TTR típusú gyógyszerforma, de a mai napig nem sikerült a galantamin szükséges mennyiségű transzdermális felszívódását biztosító gyógyszerforma kidolgozása.

A találmány feladata a galantamin vagy ennek farmakológiailag alkalmazható sója transzdermális terápiás rendszer formájában történő kiszerezése, amely a galantamint vagy annak farmakológiailag alkalmazható sóját legalább 24 órán keresztül folyamatosan leadja, és biztosítja, hogy a galantamin az elkészített transzdermális terápiás rendszer tárolása során jelentős mértékben nem bomlik, és a szükséges mértékben in vivo az emberi bőrön keresztül áthatol.

Ez a feladat meglepő módon megoldható a találmány szerinti transzdermális terápiás rendszerrel.

A találmány tárgya tehát transzdermális terápiás rendszer, amely alkalmas a galantamin bőrön keresztül történő adagolására, és amely egy hatóanyag számára átjárhatatlan fedőrétegből, egy tapadó tárolórétegből és adott esetben egy védőrétegből áll. A találmány szerinti rendszer jellemző vonása, hogy a tárolóréteg 40–80 tömeg% poliakrilát típusú polimert, 0,1–30 tömeg% lágyítószert és 0,1–30 tömeg% galantaminbázist vagy ennek farmakológiailag alkalmazható sóját tartalmazza.

A találmány tárgya továbbá eljárás a fenti transzdermális terápiás rendszer előállítására oly módon, hogy

– a tárolóréteg tömegére vonatkoztatva 0,1–30 tömeg% galantaminbázist vagy ennek farmakológiailag alkalmazható sóját, 0,1–30 tömeg% lágyítószert és 40–80 tömeg% poliakrilát típusú polimert adott esetben oldószerben homogéne-
5 elkeverünk,

– a galantamint tartalmazó polimermasszát a hatóanyag számára átjárhatatlan fedőrétegre vagy egy védőrétegre felkenjük,

– az oldószert vagy az oldószereket adott esetben el-
10 távolítjuk, és

– a tapadóréteget egy védőréteggel vagy egy hatóanyag számára átjárhatatlan fedőréteggel lefedjük.

Ez a megoldás azért is meglepő, mert a galantamin szerkezeti szempontból az opiátokhoz hasonlít. Az opiátok viszont egy olyan hatóanyagcsoportot képeznek, amelyek az emberi bőrön keresztül csak kismértékben szívódnak fel.

A találmány oltalmi körének korlátozása nélkül a galantamin farmakológiailag alkalmazható sója előnyösen a hidrobromid- vagy hidrokloridsó.

A hatóanyag számára átjárhatatlan fedőréteg valamely rugalmas vagy nemrugalmas anyagból áll. Ennek előállításához alkalmazható például polimerfólia vagy fémfólia, így alumíniumfólia, amit önmagában vagy egy polimerszubsztrátummal bevonva használunk. Alkalmazhatók továbbá textiliák is, amennyiben a tárolóréteg komponensei fizikai tulajdonságaik alapján ezen nem hatolnak át. A záróréteg előnyösen egy alumíniummal gőzölt fóliából álló záróanyag.

A tárolóréteg egy polimermátrixból és a hatóanyagból áll, ahol a polimermátrix összetartja a rendszert. Ez egy alappolimerből és adott esetben szokásos segédanyagokból áll. Az alappolimert a galantamin kémiai és fizikai tulajdonságai alapján választjuk ki.

Akrilát típusú polimerként 2-etil-hexil-akrilátból, vinil-acetátból és akrilsavból álló, önmagában térhálóso-
35 dó akrilátkopolimert, illetve titán-kelát-észter nélküli, nem térhálóso-
30 dó akrilátkopolimert használunk.

Az alappolimerben alkalmazható polimerre például
40ként említhető a polimetakrilát és polivinil.

Metakrilátként előnyösek a dimetil-amino-etil-
metakriláton és semleges metakrilsav-észteren alapuló
kopolimerek. Polivinilként előnyös a poli(vinil-pirroli-
don) és a poli(vinil-alkohol).

A lágyítószert a polimer alapján választjuk ki. Különösen előnyösek a hosszú szénláncú alkoholok, így dodekanol, undekanol, oktanol, oleil-alkohol és 2-oktil-dodekanol, a karbonsav-észterek, ahol az alkoholkomponens polietoxilezett alkohol is lehet, valamint dikarbonsav-diészterek, például di-n-butyl-adipát és triglicerid, elsősorban a kókuszo-
50 laj kapril/kaprin-
sav közepes lánchosszúságú trigliceridje. Az alkalmas lágyítószerekre további példaként említhetők a többértékű alkoholok, például glicerin és 1,2-propán-diol, amelyek adott esetben polietilén-glikollal lehetnek éte-
55 rezve.

A penetrációt elősegítő anyagként alkalmazhatók fizi-
35 ológiailag megfelelő karbonsavak. Különösen elő-
nyös az oktánsav, levulinsav, undecénsav, olajsav és sztearinsav, valamint ezek izomerjei.

A szokásos segédanyagok típusai az alkalmazott polimertől függenek. Ezek hatásukat tekintve lehetnek ragasztóanyagok, stabilizátorok, hordozók és töltőanyagok. Az ilyen célra felhasználható fiziológiailag alkalmas anyagok szakember számára ismertek.

A tárolóréteg önmagában olyan ragadóképeséggel rendelkezik, hogy tartósan kontaktusban marad a bőrrel.

A leoldható védőréteg, amely a tárolóréteggel érintkezik, és amit a felhasználás előtt eltávolítunk, lehet például ugyanaz az anyag, amit a záróréteg előállításánál használtunk, feltéve, hogy ezek leoldhatók, amire példaként említhető a szilikonkezelés. További leoldható védőréteggént említhetők a poli(tetrafluor-etilén), a kezelt papír, cellofán és poli(vinil-klorid). Ha a találmány szerinti többrétegű rendszert a védőréteg felvitele előtt a terápiának megfelelő formára (tapasz) alakítjuk, akkor a később felvitt védőréteg túllógó véggel rendelkezhet, amelynek segítségével a tapaszról könnyen lehúzható.

A találmány szerinti transzdermális terápiás rendszer előállításához a hatóanyagot a tapadó tárolóréteg komponenseivel adott esetben oldatban homogéneen elkeverjük, és felkenjük a hatóanyag számára átjárhatatlan zárórétegre, majd az adott esetben alkalmazott egy vagy több oldószert eltávolítjuk. Ezután a tapadóréteget megfelelő védőréteggel látjuk el.

Lehetséges továbbá a fordított megvalósítás is, amikor a tapadóoldatot visszük fel a védőrétegre, majd ebben az esetben is eltávolítjuk az oldószert, és végül befedjük a záróréteggel.

A találmányt közelebbről az alábbi példákkal mutatjuk be anélkül, hogy az oltalmi kör a példákra korlátozódna.

1. példa

10,0 g oktánsavat és 10,0 g izopropil-mirisztátot alaposan összekeverünk. Ezután 10,0 g galantamint adunk hozzá, és a szilárd anyag teljes oldódásáig kevertetjük (mintegy 30 perc, vizuális ellenőrzés). Ezután kevertetés közben 130,0 g önmagában térhálósodó akrilátkopolimert (2-etil-hexil-akrilát, vinil-acetát és akrilsav) adunk hozzá egy oldószerkegelyben (etil-acetát/heptán/izopropanol/toluol/acetil-aceton 37:26:26:4:1) felvett 46 tömeg%-os oldat formájában, és homogenizáljuk. Ezután kevertetés közben további 10 g metakrilátkopolimert (dimetil-amino-metakrilát és semleges metakrilsav-észter) szórunk rá, és 3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A párolgási veszteséget kiegyenlítjük.

Így 150 g 52,8 tömeg% hatóanyagot tartalmazó tapadóoldatot kapunk, amit egy 350 µm-es simítókéssel felkenünk egy alumíniumozott és szilikonozott poliétilénfóliára. Az oldószert 30 percen keresztül 60 °C hőmérsékleten végzett szárítással eltávolítjuk, majd a tapadófilmet 15 µm-es poliészterfóliával fedjük le. Megfelelő vágóeszközzel 16 cm²-es tapaszokra vágjuk, és leélezzük. A hatóanyag-felszabadulást a fent ismertetett készítményből és a többi példában bemutatott készítményből az alábbi táblázatban adjuk meg a kontrollként alkalmazott fiziológiás konyhasóoldat felszabadulásával együtt. A méréseket rágcsáló leborotvált bőrén végezzük.

A további példákban a készítményeket az 1. példában leírt módon állítjuk elő. Először mindig a folyékony részeket keverjük össze, majd hozzáadjuk a galantaminbázist. Ennek feloldódása után hozzáadjuk a ragasztóoldatot. A táblázatban a komponensek mennyiségét szárítás után adjuk meg.

Példa száma	Galantamin	Poliakrilát	Polimetakrilát	Lágyítószer	Penetrációt elősegítő szer	Felszabadulás (mg/16 cm ² × 24h)	Behatolás (mg/cm ² × 24h)
1.	10 tömeg%	savas PA 60 tömeg%	10%	izopropil-mirisztát 10 tömeg%	oktánsav 10 tömeg%	20,3	1,0
2.	10 tömeg%	savas PA 55 tömeg%	15%	izopropil-mirisztát 10 tömeg%	oktánsav 10 tömeg%	20,3	1,0
3.	10 tömeg%	savas PA 55 tömeg%	10%	izopropil-mirisztát 15 tömeg%	oktánsav 10 tömeg%	20,4	0,95
4.	10 tömeg%	semleges PA 59 tömeg%	15%	oleil-alkohol 5 tömeg%	oktánsav 10 tömeg% dexpanthenol 1 tömeg%	20,8	1,05
5.	10 tömeg%	semleges PA 59 tömeg%	15%	izopropil-mirisztát 10 tömeg%	oktánsav 10 tömeg% dexpanthenol 1 tömeg%	20,5	1,05
6.	10 tömeg%	semleges PA 59 tömeg%	15%	oleil-alkohol 5 tömeg%	oktánsav 10 tömeg% dexpanthenol 1 tömeg%	18	0,95

Táblázat (folytatás)

Példa száma	Galantamin	Poliakrilát	Polimetakrilát	Lágyítószer	Penetrációt elősegítő szer	Felszabadulás (mg/16 cm ² × 24h)	Behatolás (mg/cm ² × 24h)
7.	10 tömeg%	semleges PA 59 tömeg%	15%	oleil-alkohol 5 tömeg%	olajsav 10 tömeg% dexpan-tenol 1 tömeg%	18,5	1,05
8.	10 tömeg%	semleges PA 59 tömeg%	15%	oleil-alkohol 5 tömeg%	izosztearinsav 10 tömeg% dexpan-tenol 1 tömeg%	18	1,05
9.	10 tömeg%	semleges PA 59 tömeg%	15%	oleil-alkohol 5 tömeg%	levulinsav 10 tömeg% dexpan-tenol 1 tömeg%	11	0,3
10.	10 tömeg%	semleges PA 59 tömeg%	15%	oleil-alkohol 5 tömeg%	undecénsav 10 tömeg% dexpan-tenol 1 tömeg%	18	1,0
11.	10 tömeg%	semleges PA 69 tömeg%	15%	oleil-alkohol 5 tömeg%	dexpan-tenol 1 tömeg%	18	0,7

A 6–8. és 10–11. példák igazolják, hogy a galantamin in vitro kiváló mennyiségben felszívódik az egér bőrének keresztül. Oktánsav, undecénsav, olajsav és izosztearinsav hozzáadásával a behatolás mintegy másfélszeresére növelhető.

Az in vitro felszabadulást rázott vízfürdőben 37 °C hőmérsékleten határozzuk meg. A közeg 100 ml fiziológiai sóoldat, amit 2, 4 és 8 óra elteltével kicserélünk. A koncentrációt 2, 4, 8 és 24 óra elteltével HPLC-vizsgálattal határozzuk meg. A behatolást egér bőrének keresztül Franz-féle diffúziós cellával mérjük.

A táblázatban a savas poliakrilát 2-etil-hexil-akrilátból, vinil-acetátból és 40 savszámú akrilsavból álló akrilátkopolimer; a semleges poliakrilát 2-etil-hexil-akrilátból, vinil-acetátból és 1 savszámú akrilsavból álló akrilátkopolimer. A polimetakrilát dimetil-amino-metakriláton és semleges metakrilsav-észteren (KOH-szám 180) alapuló lúgos karakterű kopolimer.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Transzdermális terápiás rendszer, amely alkalmas a galantamin bőrön keresztül történő adagolására, és amely egy hatóanyag számára átjárhatatlan fedőrétegből, egy tapadó tárolórétegből és adott esetben egy védőrétegből áll, *azzal jellemezve*, hogy a tárolóréteg 40–80 tömeg% poliakrilát típusú polimert, 0,1–30 tömeg% lágyítószer és 0,1–30 tömeg% galantaminbázist vagy ennek farmakológiailag alkalmazható sóját tartalmazza.

2. Az 1. igénypont szerinti transzdermális terápiás rendszer, *azzal jellemezve*, hogy a tapadó tárolóréteg további komponensként 0,1–30 tömeg% penetrációt elősegítő anyagot tartalmaz.

3. A 2. igénypont szerinti transzdermális terápiás rendszer, *azzal jellemezve*, hogy penetrációt elősegítő anyagként egy karbonsavat tartalmaz.

4. Az 1. igénypont szerinti transzdermális terápiás rendszer, *azzal jellemezve*, hogy poliakrilát típusú polimer anyagként akrilsav és észtere vagy metakrilsav és észtere polimerizált termékét tartalmazza.

5. A 4. igénypont szerinti transzdermális terápiás rendszer, *azzal jellemezve*, hogy az akrilsav észtere alkoholként 4–10 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkoholt tartalmaz.

6. A 4. igénypont szerinti transzdermális terápiás rendszer, *azzal jellemezve*, hogy az akrilsav észtere alkoholként 2–4 szénatomos alkoholt tartalmaz.

7. A 4. igénypont szerinti transzdermális terápiás rendszer, *azzal jellemezve*, hogy a metakrilsav észtere alkoholként amino-alkoholt tartalmaz.

8. A 4. igénypont szerinti transzdermális terápiás rendszer, *azzal jellemezve*, hogy polimer anyagként önmagában térhálósodó vagy önmagában nem térhálósodó akrilátkopolimert tartalmaz.

9. Az 1. igénypont szerinti transzdermális terápiás rendszer, *azzal jellemezve*, hogy a rendszer további komponensként ismét leoldható védőréteggel van ellátva.

10. Eljárás transzdermális terápiás rendszer előállítására, amely alkalmas a galantamin bőrön keresztül történő adagolására, és amely egy hatóanyag számára átjárhatatlan fedőrétegből, egy tapadó tárolórétegből és adott esetben egy védőrétegből áll, *azzal jellemezve*, hogy

- a tárolóréteg tömegére vonatkoztatva 0,1–30 tömeg% galantaminbázist vagy ennek farmakológiailag alkalmazható sóját, 0,1–30 tömeg% lágyítószer és 40–80 tömeg% poliakrilát típusú polimert adott esetben oldószerben homogénen elkeverünk,
- a galantamint tartalmazó polimermasszát a hatóanyag számára átjárhatatlan fedőrétegre vagy egy védőrétegre felkenjük,
- az oldószer vagy az oldószerket adott esetben eltávolítjuk, és

– a tapadóréteget egy védőréteggel vagy egy hatóanyag számára átjárhatatlan fedőréteggel lefedjük.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a tapadó tárolórétegben további komponensként 0,1–30 tömeg% penetrációt elősegítő anyagot alkalmazunk.

12. A 11. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy penetrációt elősegítő anyagként egy karbonsavat alkalmazunk.

13. A 10. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy poliakrilát típusú polimer anyagként akrilsav és észtere vagy metakrilsav és észtere polimerizált termékét alkalmazzuk.

14. A 13. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az akrilsav észtere alkoholként 4–10 szén-

atomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkoholt tartalmaz.

15. A 13. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az akrilsav észtere alkoholként 2–4 szénatomos alkoholt tartalmaz.

16. A 13. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a metakrilsav észtere alkoholként aminosav alkoholt tartalmaz.

17. A 13. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy polimer anyagként önmagában térhálósodó vagy önmagában nem térhálósodó akrilátkopolimert alkalmazunk.

18. A 10. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a rendszert további komponensként ismét leoldható védőréteggel látjuk el.