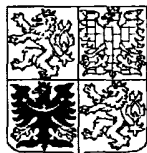


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

287 053

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1995 - 1842

(22) Přihlášeno: 10.01.1994

(30) Právo přednosti:
23.01.1993 DE 1993/4301783

(40) Zveřejněno: 17.01.1996
(Věstník č. 1/1996)

(47) Uděleno: 21.06.2000

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 16.08.2000
(Věstník č. 8/2000)

(86) PCT číslo: PCT/EP94/00054

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 94/16707

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:

A 61 K 31/55

A 61 K 9/70

A 61 P 27/12

A 61 P 37/02

A 61 P 25/28

(73) Majitel patentu:

LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME
GMGH. & CO. KG, Neuwied, DE;

(72) Původce vynálezu:

Hille Thomas, Neuwied, DE;
Deurer Lothar, Koblenz, DE;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA, a.s., Jivenská 1/1273,
Praha 4, 14021;

(54) Název vynálezu:

**Transdermální terapeutický systém pro
podávání galanthaminu na kůži**

(57) Anotace:

Transdermální terapeutický systém pro podávání galanthaminu na kůži obsahující zadní vrstvu neprostupnou pro účinnou látku a samolepicí rezervoárovou vrstvu, přičemž rezervoárová vrstva obsahuje 40 až 80 % hmotnostních polymerního materiálu na bázi akrylátů, 0,1 až 30 % hmotnostních změkčovadla a 0,1 až 30 % hmotnostních galanthaminové báze nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

CZ 287053 B6

Transdermální terapeutický systém pro podávání galanthaminu na kůži

Oblast techniky

5

Vynález se týká transdermálního terapeutického systému (zkráceně TTS) pro podávání galanthaminu na kůži obsahujícího zadní vrstvu nepropustnou pro účinnou látku a samolepicí rezervoárovou vrstvu, který kontrolovaně uvolňuje galanthamin nebo jeho farmaceuticky snesitelnou sůl.

10

Dosavadní stav techniky

Na základě svých farmakologických vlastností patří galanthamin, jehož chemický název je 4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxyl-11-methyl-6H-benzofuro(3a,3,2-ef)(2)-benazepin-6-ol, do skupiny reversibilně působících inhibitorů cholinesterázy. Svými účinky je galanthamin blízký physostigminu a neostigminu, nicméně se vyznačuje rovněž specifickými vlastnostmi. Galanthamin se vyznačuje troj- až šestinásobně větší terapeutickou šíří, neboť není tak toxický jako physostigmin nebo neostigmin.

20

Tato přednost vyrovnává jeho o něco nižší inhibiční účinek na cholinesterázu, vztaženo na dávku.

Hlavní oblastí použití galanthaminu je léčení zeleného očního zákalu a použití jako antidota po aplikacích kurare. Pokusně je galanthamin používán při Alzheimerově nemoci.

25

V poslední době bylo galanthaminu použito při léčbě závislosti na alkoholu (Opitz, K. DE 40 10 079).

30

Jak terapii Alzheimerovy nemoci, tak závislosti na alkoholu vyžadují pomalu působící a zvláštním okolnostem obou nemocí vyhovující lékové formy. Obtížná schémata léčby nebo dlouhodobé infuze nepřicházejí ze snadno pochopitelných důvodů v úvahu.

Přijatelnější je volba transdermálního terapeutického systému jako lékové formy, přesto se dosud nepodařilo dosáhnout transdermální resorpce galanthaminu v požadovaném množství.

35

Podstata vynálezu

Úkolem vynálezu je poskytnutí galanthaminu nebo jeho farmaceuticky snesitelné soli ve formě transdermálního terapeutického systému, který kontrolovaně uvolňuje galanthamin nebo jeho farmaceuticky snesitelnou sůl po dobu nejméně 24 hodin a zaručuje, že se galanthamin během skladování připraveného transdermálního terapeutického systému viditelně nerozkládá a zajišťuje, že galanthamin v žádaném množství in vivo prochází lidskou kůží.

45

Tento úkol je podle tohoto vynálezu splněn překvapivým způsobem transdermálním terapeutickým systémem pro podávání galanthaminu na kůži obsahujícím zadní vrstvu nepropustnou pro účinnou látku a samolepicí rezervoárovou vrstvu, u kterého rezervoárová vrstva obsahuje 40 až 80 % hmotnostních polymerního materiálu na bázi akrylátů, 0,1 až 30 % hmotnostních změkčovadla ze skupiny alkoholů, esterů a (poly)ethoxylovaných sloučenin a 0,1 až 30 % hmotnostních galanthaminové báze nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

50

Toto řešení je o to podivuhodnější, že je galanthamin strukturně velmi podobný opiátům. Opiáty jsou pokládány za skupinu látek, které jsou schopny pouze nedostatečně procházet lidskou kůží.

Aniž by tím byl omezen rozsah vynálezu, mají být pod pojmem farmaceuticky snesitelné soli galanthaminu chápány zvláště jeho hydrobromid a hydrochlorid.

5 Podle vynálezu je zvláště výhodné, když transdermální terapeutický systém podle vynálezu má samolepicí rezervoárovou vrstvu, která obsahuje dále 0,1 až 30 % hmotnostních prostředku podporujícího penetraci.

10 Podle vynálezu je také zvláště výhodné, když je prostředkem podporujícím penetraci C_8 až C_{18} -karboxylová kyselina.

Podle vynálezu je také zvláště výhodné, když je polymerním materiálem na bázi akrylátů polymerizační produkt z akrylové kyseliny a jejich esterů nebo methakrylové kyseliny a jejich esterů.

15 V těchto případech je podle vynálezu také zvláště výhodné, když v případě esterů akrylové kyseliny obsahují jako alkoholické složky alkoholy s rovným nebo rozvětveným řetězcem o 4 až 10 atomech uhlíku, alkoholy o 2 až 4 atomech uhlíku, respektive když v případě esterů methakrylové kyseliny obsahují jako alkoholické složky aminoalkoholy.

20 Podle vynálezu je také zvláště výhodné, když je výše uvedeným polymerním materiálem na akrylátové bázi samozesíťující kopolymer na akrylátové bázi.

Podle vynálezu je také zvláště výhodné, když je transdermální terapeutický systém opatřen odstranitelnou ochrannou vrstvou.

25 Zadní vrstva nepropustná pro účinnou látku může být tvořena flexibilním nebo neflexibilním materiálem. Látkami, které je možno použít na její přípravu, jsou polymerní nebo kovové fólie, jako např. fólie hliníková, které jsou používány samotné nebo opatřené vrstvou polymerního substrátu.

30 Mohou být použity rovněž textilní systémy, pokud jimi složky rezervoáru na základě svojí fyzikální povahy nemohou prostupovat. U výhodného způsobu provedení má zadní vrstva sendvičovou strukturu, tvořenou fólií s napařenou hliníkovou vrstvou.

35 Rezervoárová vrstva je tvořena polymerní maticí a účinnou látkou, přičemž polymerní matrice zaručuje soudržnost systému. Je tvořena základovým polymerem a popřípadě obvyklými příměsemi. Volba základového polymeru se řídí chemickými a fyzikálními vlastnostmi galanthaminu. Příklady základového polymeru jsou kaučuk, syntetické homopolymery, kopolymery nebo blokové polymery podobné kaučuku, estery polyakrylové kyseliny a jejich kopolymery, polyuretany a silikony. Zásadně přicházejí v úvahu všechny polymery, které lze použít na přípravu adhezních lepidel a současně jsou fyziologicky nezávadné. Zvláště výhodné jsou takové, které se skládají z blokových kopolymerů na bázi styrenu a 1,3-dienů, polyisobutylenů, silikonů a polymerů na bázi akrylátů nebo methakrylátů.

45 Z blokových kopolymerů na bázi styrenu a 1,3-dienů se používají zejména lineární blokové kopolymery styrenu a isoprenu nebo styrenu a butadienu.

Z polymerů na bázi akrylátů jsou výhodné samozesíťující akrylátové kopolymery z 2-ethylhexylakrylátu, vinylacetátu a kyseliny akrylové s chelátovým esterem titanu, popřípadě samonezesíťující akrylátové kopolymery bez chelátového esteru titanu.

Z polymerů, které se přidávají do základového polymeru, přicházejí do úvahy polymethakryláty a polyvinylly.

Z methakrylátů jsou výhodné kopolymery na bázi dimethylaminoethylmethakrylátů a neutrálních esterů kyseliny methakrylové.

Z polyvinylů jsou používány s výhodou polyvinylpyrrolidony a polyvinylalkoholy.

5

Volba změkčovadla se řídí použitým polymerem. Zvláště vhodné jsou vyšší alkoholy jako dodekanol, undekanol, oktanol, oleylalkohol a 2-oktyldodekanol, estery karboxylových kyselin, kde alkoholovou složkou může být rovněž polyethoxylovaný alkohol, diestery dikarboxylových kyselin, např. di-n-butyladipát, jakož i triglyceridy, zejména triglyceridy kaprylové/kaprinové kyseliny kokosového oleje o střední délce řetězce. Dalšími příklady vhodných změkčovadel jsou vícemocné alkoholy, např. glycerin a 1,2-propandiol, které mohou být rovněž ve formě etherů s polyethylenglykolem.

10

Jako prostředky podporující penetraci přicházejí v úvahu veškeré karboxylové kyseliny, které jsou fyziologicky nezávadné. Zvláště vhodné jsou kyseliny oktanová, levulová, undecenová, olejová, stejně jako kyselina stearová a její izomery.

15

Povaha obvyklých přísad závisí na použitém polymeru. Podle svojí funkce je lze rozdělit např. na činidla zvyšující lepivost, stabilizátory, nosiče a plnidla. Fyziologicky nezávadné látky, které zde přicházejí v úvahu, jsou známé odborníkům pracujícím v oboru.

20

Rezervoárová vrstva se vyznačuje takovou vlastní lepivostí, že je zajištěn trvalý kontakt s kůží.

Odstranitelná ochranná vrstva, která je ve styku s vrstvou rezervoárovou a odstraňuje se před použitím, se skládá například z totožných materiálů, které se používají na přípravu zadní vrstvy za předpokladu, že je zhotovena jako odstranitelná, např. úpravou silikonem. Dalšími odstranitelnými ochrannými vrstvami jsou např. polytetrafluorethylen, upravený papír, celofán, polyvinylchlorid atd. Pokud se laminát podle vynálezu rozdělí na terapeutické velikosti (náplasti) před nanesením ochranné vrstvy, mohou tyto nanášené ochranné vrstvy potom mít přesahující konec, s jehož pomocí mohou být snáze staženy z náplasti.

25

30

Transdermální terapeutický systém podle vynálezu se připraví tak, že se účinná látka, popřípadě v roztoku, homogenně smísí se složkami lepicí rezervoárové vrstvy do roztoku a nanese se na zadní, pro účinnou látku nepropustnou vrstvu, načež se eventuálně odstraní rozpouštědlo nebo rozpouštědla. Nakonec se lepicí vrstva opatří odpovídající ochrannou vrstvou.

35

V zásadě je možný také opačný postup, kdy se nanáší roztok lepidla na ochrannou vrstvu. I v tomto případě se nakonec odstraní rozpouštědla a provede se pokrytí zadní vrstvou.

Vynález bude objasněn na následujících příkladech.

40

Příklady provedení vynálezu

45

Příklad 1

10,0 g oktankarboxylové kyseliny se za míchání smíchá s 10,0 g izopropylmyristátu, následně se přidá 10,0 g galanthaminu. Směs se míchá do úplného rozpouštění pevné látky (asi 30 minut, vizuální kontrola). Poté se za míchání přidá 130,0 g samozesíťujícího akrylátového kopolymery z 2-ethylhexylakrylátu, vinylacetátu a kyseliny akrylové s koncentrací 46 % hmotnostních ve směsi rozpouštědel (ethylacetát : heptan : izopropanol : toluen : acetylaceton v poměru 37:26:26:4:1) a směs se zhomogenizuje. Závěrem se za míchání přidá ještě 10,0 g methakryláto-

50

vého kopolymeru na bázi dimethylaminomethakrylátu a neutrálních esterů kyseliny methakrylové a výsledná směs se míchá 3 hodiny za normální teploty. Ztráta výparem se vyrovnává.

- 5 Výsledným produktem je 150 g roztoku lepidla obsahujícího 52,8 % hmotnostních účinné látky, který se 350 μm stěrkou (raklí) natře na aluminizovanou a silikonizovanou polyethylenovou fólii. Poté, co jsou po 30 minutách sušení za teploty 60 °C odstraněna rozpouštědla, pokryje se film lepidla polyesterovou fólií silnou 15 μm .

- 10 Vhodným řezacím nástrojem se vysekávají náplasti o velikosti 16 cm^2 , okraje se odstraní.

Uvolňování účinné látky u tohoto i u dalších příkladů receptur je uvedeno v tabulce. Jsou v ní uvedeny nejen hodnoty kontrolovaného uvolňování do fyziologického roztoku soli, ale i hodnoty penetrace skrz vyříznutou kůži hlodavců.

- 15 Veškeré další příklady provedení jsou připravovány podle schématu uvedeného v příkladu 1. Nejprve se vždy smísí kapalné složky, poté se přisype galanthaminová báze. Po jejím rozpouštění se přidává roztok lepidla. V následující tabulce jsou uvedeny podíly jednotlivých složek v recepturách po sušení.

Tabulka 1: Uvolňování galantaminu z různých transdermálních terapeutických systémů obsahujících galantamin

Příklad	Galantamin	Polyakrylát	Polymethakrylát	Změkčovadlo	Prostředek podporující penetraci	Uvolňování (mg/16/cm ² x24h)	Penetrace (mg/cm ² x24h)
1	10 %	kyselý PA 60 %	10 %	izopropyl-myristát 10 %	oktan-karboxylová kyselina 10 %	20,3	1,0
2	10 %	kyselý PA 55 %	15 %	izopropyl-myristát 10 %	oktan-karboxylová kyselina 10 %	20,3	1,0
3	10 %	kyselý PA 55 %	10 %	izopropyl-myristát 15 %	oktan-karboxylová kyselina 10 %	20,4	0,95
4	10 %	neutrální PA 59 %	15 %	oleyl-alkohol 5 %	oktan-karboxylová kyselina 10 % Dexpanthenol 1 %	20,6	1,05
5	10 %	neutrální PA 59 %	15 %	izopropyl-myristát 10 %	oktan-karboxylová kyselina 10 % Dexpanthenol 1 %	20,5	20,5
6	10 %	neutrální PA 59 %	15 %	oleyl-alkohol 5 %	oktan-karboxylová kyselina 10 % Dexpanthenol 1 %	18	0,95

Příklad	Galanthamin	Polyakrylát	Polymethakrylát	Změkčovadlo	Prostředek podporující penetraci	Uvolňování (mg/16/cm ² ×24h)	Penetrace (mg/cm ² ×24h)
7	ditto 6	ditto 6 ditto 6	ditto 6	ditto 6	kyselina oleová 10 % Dexpanthenol 1 %	18,5	1,05
8	ditto 6	ditto 6 ditto 6	ditto 6	ditto 6	kyselina izostearová 10 % Dexpanthenol 1 %	18	1,05
9	ditto 6	ditto 6 ditto 6	ditto 6	ditto 6	kyselina levulová 10 % Dexpanthenol 1 %	11	0,3
10	ditto 6	ditto 6 ditto 6	ditto 6	ditto 6	Dexpanthenol 1 %	18	1,0
11	ditto 6	neutrální PA 69 %	ditto 6	ditto 6	Dexpanthenol 1 %	18	0,7

Příklady 6 až 8 a 10 až 11 dokládají, že galanthamin in vitro prochází v dostatečném množství myší kůži. Přidáním oktanové, undecenové, olejové a isostearové kyseliny je možno míru penetrace zvýšit cca 1,5 násobně.

5

Uvolňování galanthaminu in vitro bylo stanovováno ve třepané vodní lázni při 37 °C. Přijímacím médiem bylo 100 ml fyziologického solného roztoku, který byl vždy po 2, 4 a 8 hodinách kompletně vyměněn. Koncentrace galanthaminu byla určována po 2, 4, 8 a 24 hodinách metodou HPLC. Penetrace myší kůží byla měřena s použitím Franzových difuzních článků.

10

Význam pojmů použitých v tabulce:

kyselý polyakrylát (PA): akrylátový kopolymer z 2-ethylhexylakrylátu, vinylacetátu a kyseliny akrylové s číslem kyselosti 40

15

neutrální PA: akrylátový kopolymer z 2-ethylhexylakrylátu, vinylacetátu a kyseliny akrylové s číslem kyselosti kolem 1

20

polymethakrylát: kopolymer bazického charakteru na bázi dimethylaminomethakrylátu a neutrálních esterů kyseliny methakrylové (KOH číslo 180)

Průmyslová využitelnost

25

Transdermální terapeutické systémy obsahující galanthamin podle vynálezu se využívají v terapii Alzheimerovy nemoci a k odstraňování závislosti na alkoholu.

30

PATENTOVÉ NÁROKY

35

1. Transdermální terapeutický systém pro podávání galanthaminu na kůži, obsahující zadní vrstvu neprostupnou pro účinnou látku a samolepicí rezervoárovou vrstvu, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že rezervoárová vrstva obsahuje 40 až 80 % hmotnostních polymerního materiálu na bázi akrylátů, 0,1 až 30 % hmotnostních změkčovadla ze skupiny alkoholů, esterů a (poly)-ethoxylovaných sloučenin a 0,1 až 30 % hmotnostních galanthaminové báze nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

40

2. Transdermální terapeutický systém podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že samolepicí rezervoárová vrstva obsahuje dále 0,1 až 30 % hmotnostních prostředku podporujícího penetraci.

45

3. Transdermální terapeutický systém podle nároku 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že prostředkem podporujícím penetraci je C₈- až C₁₈-karboxylová kyselina.

50

4. Transdermální terapeutický systém podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že polymerním materiálem na bázi akrylátů je polymerační produkt z kyseliny akrylové a jejích esterů nebo kyseliny methakrylové a jejích esterů.

5. Transdermální terapeutický systém podle nároku 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že estery kyseliny akrylové obsahují jako alkoholické složky alkoholy s rovným nebo rozvětveným řetězcem o 4 až 10 atomech uhlíku.
- 5 6. Transdermální terapeutický systém podle nároku 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že estery kyseliny akrylové obsahují jako alkoholické složky alkoholy o 2 až 4 atomech uhlíku.
7. Transdermální terapeutický systém podle nároku 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že estery kyseliny methakrylové obsahují jako alkoholické složky aminoalkoholy.
- 10 8. Transdermální terapeutický systém podle nároku 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že polymerním materiálem na akrylátové bázi je samozesíťující kopolymer na akrylátové bázi.
- 15 9. Transdermální terapeutický systém podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že systém je opatřen odstranitelnou ochrannou vrstvou.

20

Konec dokumentu
