



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT



F1000113744B

(10) FI 113744 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

15.06.2004

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7

A61K 31/55, 9/70, A61L 15/44

(21) Patentihakemus - Patentansökning

953533

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

21.07.1995

(24) Alkupäivä - Löpdag

10.01.1994

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

21.07.1995

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan

PCT/EP94/00054

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

23.01.1993 DE 4301783 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co. KG, Irlicher Strasse 55, 56567 Neuwied, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Hille, Thomas, Rackstrasse 13, 56564 Neuwied, SAKSA, (DE)

2 •Deurer, Lothar, Ringstrasse 79, 56077 Koblenz, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab
Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä galantamiinia vaikuttavana ainesosana sisältävän transdermaalisen terapeuttisen järjestelmän valmistamiseksi

Förfarande för framställning av ett transdermalt terapeutiskt system med galantamin effektivt medel

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

EP 449247 A

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee transdermaalista terapeutista järjestelmää (TTS) galantamiinin antamiseksi iholle, jossa TTS:ssä on lääkeainetta läpäisemätön taustakerros ja tarttuva säiliökerros, jolloin säiliökerros sisältää 40 - 80 paino-% polymeerimateriaalia, joka on polyakrylaatteja, 0,1 - 30 paino-% pehmitintä ja 0,1 - 30 paino-% galantamiiniemästä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

Uppfinningen avser ett transdermalt terapeutiskt system (TTS) för administrering av galantamin på huden, varvid TTS har ett för läkemedlet ogenomträngligt basskikt och ett vidhäftande reservoarskikt, varvid reservoarskiktet innehåller 40 - 80 vikt-% polymermaterial bestående av polyakrylater, 0,1 - 30 vikt-% mjukgöringsmedel och 0,1 - 30 vikt-% galantaminbas eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav.

Menetelmä galantamiinia vaikuttavana ainesosana sisältävän transdermaalisen terapeuttisen järjestelmän valmistamiseksi

Kuvaus

- 5 Keksintö koskee menetelmää transdermaalisen terapeuttisen järjestelmän (TTS), joka sisältää aktiivisena ainesosana galantamiinia (4a,5,9,10,11,12-heksahydro-3-metoksi-11-metyyli-6H-bentsofuro-(3a,3,2-ef)-(2)-benatsepin-6-olia), valmistamiseksi.
- 10 Galantamiini kuuluu farmakologisten ominaisuuksien sa perusteella palautuvasti vaikuttavien koliiniesteraasinestäjäaineiden luokkaan. Se on vaikutuksiltaan lähellä fysostigmiiniä ja neostigmiiniä, mutta sillä on kuitenkin myös spesifisiä ominaisuuksia. Galantamiinilla on 3 - 6-
- 15 kertaisesti suurempi terapeuttinen leveys, koska se ei ole niin toksista kuin fysostigmiini tai neostigmiini.
- Tämä etu painaa enemmän kuin sen annoksen perusteella hieman pienempi koliiniesteraasinestovaikutus.
- Galantamiinin pääasiallisia käyttöalueita ovat ah-
- 20 daskulmaglaukooman hoito ja käyttö vasta-aineena kurareantojen jälkeen. Galantamiinia käytetään koemielessä Alzheimerin taudin hoitoon.
- Viime aikoina galantamiinia on käytetty alkoholiriippuvuuden hoitoon (Opitz, K., julkaisu DE 4 010 079).
- 25 Sekä Alzheimerin taudin että alkoholiriippuvuuden hoito vaatii pitkävaikutteisia ja molempien sairauksien erityiset olosuhteet huomioon ottavia lääkemuotoja. Läheisistä syistä johtuen eivät vaikeat terapiakaaviot tai ke-
- stoinfuusiot tule kyseeseen.
- 30 Päinvastoin lääkemuodoksi valitaan TTS; tähän mennessä ei kuitenkaan ole onnistuttu saattaa galantamiinia imeytymään transdermaalisesti vaadittavia määriä.
- Tämän vuoksi keksinnön tehtävänä on aikaansaada galantamiini tai jokin sen farmaseuttisesti hyväksyttävistä
- 35 suoloista transdermaalisen terapeuttisen järjestelmän muodossa, joka vapauttaa galantamiinia tai sen farmaseuttises-

ti hyväksyttävää suolaa vähintään 24 tunnin aikavälillä kontrolloidusti ja takaa, ettei galantamiini hajoa ennalta valmistetun transdermaalisen terapeuttisen järjestelmän varastoinnin aikana merkittävästi ja varmistaa, että galantamiinia tunkeutuu vaadittu määrä in vivo ihmisiin läpi.

Tämä tehtävä ratkaistaan keksinnöllä yllättävällä tavalla patenttivaatimuksen 1 mukaisella menetelmällä transdermaalisen terapeuttisen järjestelmän valmistamiseksi.

10 Tämä ratkaisu on vielä hämmästyttävämpi, koska galantamiini on rakenteellisesti hyvin opiaattien kaltainen. Opiaatteja pidetään aineluokkana, jota voi tunkeutua ihmisiin läpi vain riittämättömästi.

Keksinnön puitteita rajoittamatta ymmärretään galantamiinin farmaseuttisesti hyväksyttävillä suoloilla erityisesti sen hydrobromidi ja hydrokloridi.

Keksinnön edullisia muotoja aikaansaadaan alipatenttivaatimusten tunnusmerkkejä vastaavasti.

Lääkeainetta läpi päästävä taustakerros voi koostua joustavasta tai joustamattomasta materiaalista. Aineita, joita voidaan käyttää sen valmistukseen, ovat polymeerikalvot tai metallikalvot, kuten alumiinikalvo, joita käytetään yksinään tai polymeerisubstraatilla päällystettynä. Voidaan käyttää myös tekstiilipintakuva, kun säiliön ainesosat eivät voi fysikaalisesta tilastaan johtuen tunkeutua sen läpi. Eräässä edullisessa suoritusmuodossa taustakerros on kaksikerrosainetta alumiinilla höyrytetystä kalvosta.

Säiliökerros koostuu polymeerimatriisista ja lääkeaineesta, jolloin polymeerimatriisi takaa järjestelmän koossapysymisen. Se koostuu pohjapolymeeristä ja mahdollisesti tavallisista lisäaineista. Pohjapolymeerin valinta tehdään galantamiinin kemiallisten ja fysikaalisten ominaisuuksien mukaan. Esimerkinomaisia polymeerejä ovat kautsu, kautsumaiset synteettiset homo-, ko- tai kopolymeerit, polyakryylihappoesterit ja niiden kopolymeerit, polyuretaani ja silikonit. Periaatteessa tulevat kyseeseen kaikki poly-

meerit, joita voidaan käyttää kontaktiliimojen valmistuksessa ja ovat fysiologisesti hyväksyttäviä. Erikoisen edullisia ovat sellaiset, jotka koostuvat blokkikopolymeereistä styreenin ja 1,3-dieeenien, polyisobutyleenien, silikonien ja akrylaatti- ja/tai metakrylaattipolymeerien pohjalta.

Styreeniin ja 1,3-dieeneihin perustuvista blokkikopolymeereistä käytetään aivan erikoisesti lineaarisia styreeni-isopreeni- tai styreeni-butadieeni-blokkikopolymeerejä.

10 Akrylaattipohjaisina polymeereinä ovat edullisia itsestään verkkoutuvat akrylaattikopolymeerit 2-etyyliheksyyliakrylaatista, vinyyliaasetaatista ja akryylihaposta itsestään verkkoutumattomien akrylaattikopolymeerien kanssa tai ilman ilman titaanikelaattiesteriä.

15 Polymeereinä, joita lisätään pohjapolymeeriin, tulevat kyseeseen polymetakrylaatit ja polyvinyylit.

Metakrylaatteina ovat edullisia dimetyyliaminoetyylimetakrylaatteihin ja neutraaleihin metakryylihappoestereihin perustuvat kopolymeerit.

20 Polyvinyyleinä käytetään erikoisesti polyvinyylipyrrolidoneja ja polyvinyylialkoholeja.

Pehmittimen valinta tehdään polymeerin mukaan. Eri-tyisen sopivia ovat korkeammat alkoholit, kuten dodekanoli, undekanoli, oktanoli, oleyylialkoholi ja 2-oktyylidodekanoli, karboksyylihappojen esterit, jolloin alkoholikomponentti voi olla myös polyetoksyloitua alkoholia, dikarboksyylihappojen diesterit, esimerkiksi di-n-butyylidipaatti samoin kuin triglyseridit, erityisesti kookosöljyn kapryyli/kapriinihappojen keskinkertaisen ketjunpituuden omaavat triglyseridit. Muita esimerkkejä sopivista pehmittimistä ovat monenarvoiset alkoholit, esimerkiksi glyseroli ja propanidiol-(1,2) ja vastaavat, jotka voivat myös olla polyetyleeniglykoleilla eetteröityjä.

35 Tunkeutumisen edistämiseksi tulevat kyseeseen kaikki karboksyylihapot, jotka ovat fysiologisesti hyväksyttäviä. Eri-tyisen sopivia ovat oktaanihappo, levuliinihappo, unde-

keenihappo, öljyhappo samoin kuin steariinihappo ja niiden isomeerit.

Tavallisten lisäaineiden tyyppi riippuu käytetystä polymeeristä: Ne voidaan jakaa tehtävänsä mukaan esimerkiksi tahmeutusaineiksi, stabilointiaineiksi, väliaineiksi ja täyteaineiksi. Näinä kyseeseen tulevat fysiologisesti hyväksyttävät aineet ovat ammattimiehen tuntemia.

Säiliökerroksella on sellainen ominaistarttuvuus, että varmistetaan kestävä kontakti ihoon.

10 Irrotettava suojakerros, joka on kosketuksissa säiliökerroksen kanssa ja poistetaan ennen käyttöä, koostuu esimerkiksi samoista materiaaleista, joita käytetään taustakerroksen valmistukseen, edellyttäen että ne tehdään irrotettaviksi, kuten esimerkiksi silikonikäsittelyllä. Muita
15 irrotettavia suojakerroksia ovat esimerkiksi polytetrafluorietyleni, käsitelty paperi, sellofaani, polyvinyylikloridi ja vastaavat. Jos keksinnön mukaisessa menetelmässä laminaatti jaetaan ennen suojakerroksen levittämistä terapiaan sopiviin arkkikokoihin (laastareiksi), niin sitten levitettävissä suojakerrosarkkiko'issa voi olla päällä oleva
20 pääty, jonka avulla ne voidaan helpommin irrottaa laastarista.

Keksinnön mukaisella menetelmällä transdermaalinen
25 terapeutinen järjestelmä valmistetaan siten, että lääkeaine sekoitetaan homogeeniseksi yhdessä tarttuvan säiliökerroksen ainesosien kanssa ja levitetään lääkettä läpäisemättömälle taustakerrokselle, minkä jälkeen mahdollisesti poistetaan liuotin tai liuottimet. Seuraavaksi liimakerros varustetaan vastaavalla suojakerroksella.

30 Periaatteessa on mahdollinen myös päinvastainen tie, jossa liimaliuos levitetään suojakerrokselle. Myös tässä tapauksessa liuotin poistetaan ja peitetään seuraavaksi taustakerroksella.

Keksintöä selitetään seuraavilla esimerkeillä:

Esimerkki 1

Sekoitetaan kulloinkin 10,0 g oktaanihappoa ja 10,0 g isopropyylimyristaattia sekoittaen. Seuraavaksi lisätään 10,0 g galantamiinia; sekoitetaan kiintoaineen täydelliseen liukenemiseen asti (noin 30 min, visuaalinen kontrolli). Tämän jälkeen lisätään sekoittaen 130,0 g itsestään verkkoutuvaa akrylaattikopolymeeriä 2-etyyliheksyyliakrylaatista, vinyyliasetaatista ja akryylihaposta 46-%:isena liuotinseoksessa (etyyliasetatti:heptaani:isopropoli:tolueeni:asetyyliasetoni 37:26:26:4:1); homogenisoidaan. Tämän jälkeen sirotellaan sekoittaen vielä 10 g metaakrylaattikopolymeeriä dimetyyliaminometakrylaatin ja neutraalien metakryylihappoesterien pohjalta, ja sekoitetaan 3 tuntia huoneenlämpötilassa. Haihdutusjäännös vakioidaan.

Tulokseksi saadaan 150 g 52,8-%:ista (paino/paino) lääkeainepitoista liimaliuosta, jota sivellään 350 μm :n levitysterällä aluminisoidulle ja silikonisoidulle polyetyleenikalvolle. Tämän jälkeen liuotin poistetaan kuivaamalla 30 minuutin ajan 60 °C:seen, liimakalvo päällystetään 15 μm :n polyesterikalvolla. Leikataan sopivilla leikkaustyökaluilla 16 cm^2 :n ala ja reunat poistetaan irtiristikkoimalla (Abgittern). Tämän ja muiden sekoitusohje-esimerkkien vapautuminen esitetään taulukossa; siinä esitetään sekä kontrolloitu vapautuminen fysiologiseen natriumkloridiliuokseen että pois leikatun jyrsijäihon läpi.

Kaikki muut esimerkit valmistetaan esimerkissä 1 esitetyn kaavion mukaan. Seuraavaksi sekoitetaan aina nestemäiset ainesosat, sitten sirotellaan galantamiiniemäs. Sen liukenemisen jälkeen lisätään liimaliuos. Seuraavassa taulukossa esitetään sekoitusohjeen ainesosat kuivaamisen jälkeen.

Esim.	Galantamiini	Polyakrylaatti	Polymetakrylaatti	Pehmitin	Tunkeutumisen edistäjä	Vapautuminen (mg/16 cm ² x 24 h)	Tunkeutuminen (mg/ cm ² x 24 h)
1	10%	Hapan PA 60%	10%	Isopropyyli- myristaatti 10 %	Oktaanihappo 10%	20,3	1,0
2	10%	Hapan PA 55%	15%	Isopropyyli- myristaatti 10%	Oktaanihappo 10%	20,3	1,0
3	10%	Hapan PA 55%	10%	Isopropyyli- myristaatti 15%	Oktaanihappo 10%	20,4	0,95
4	10%	Neutraali PA 59%	15%	Oleyylialkoholi 5%	Oktaanihappo 10% Dekspantenoli 1%	20,6	1,05
5	10%	Neutraali PA 59%	15%	Isopropyyli- myristaatti 10%	Oktaanihappo 10% Dekspantenoli 1%	20,5	1,05
6	10%	Neutraali PA 59%	15%	Oleyylialkoholi 5%	Oktaanihappo 10% Dekspantenoli 1%	18	0,95

Esim.	Galantamiini	Polyakrylaatti	Polymetakrylaatti	Pehmitin	Tunkeutumisen edistäjä	Vapautuminen (mg/16 cm ² x 24 h)	Tunkeutuminen (mg/cm ² x 24 h)
7	kuten 6	kuten 6	kuten 6	kuten 6	Öljyhappo 10% Dekspantenoli 1%	18,5	1,05
8	kuten 6	kuten 6	kuten 6	kuten 6	Isosteariinihappoja 10% Dekspantenoli 1%	18	1,05
9	kuten 6	kuten 6	kuten 6	kuten 6	Levuliinihappo 10% Dekspantenoli 1%	11	0,3
10	kuten 6	kuten 6	kuten 6	kuten 6	Undekeenihappo 10% Dekspantenoli 1%	18	1,0
11	kuten 6	Neutraali PA 69%	kuten 6	kuten 6	Dekspantenoli 1%	18	0,7

Taulukko 1 Galantamiinin vapautuminen erilaisista galantamiini-TTS:istä
 Esimerkit 6 - 8 ja 10 - 11 todistavat, että galantamiinia tunkeutuu in
 vitro riittävä määrä hiiren ihon läpi.
 Tunkeutumismisnopeus voidaan lisätä noin 1,5-kertaiseksi oktaani-, undekaa-
 ni-, öljy- ja isosteariinihappoa lisäämällä.

In vitro-vapautuminen määritettiin ravisteltavassa vesihauteessa 37 °C:ssa. Vastaanottajaväliaine oli 100 ml fysiologista natriumkloridiliuosta, joka vaihdettiin täysin 2, 4 ja 8 tunnin kuluttua. Konsentraatio määritettiin 5 2, 4 ja 8 ja 24 tunnin kuluttua HPLC:llä. Tunkeutuminen hiiren ihoon mitattiin Franzin diffuusiosoluissa.

Taulukossa tarkoittaa:

10 hapan polyakrylaatti (PA): 2-etyyliheksyyliakrylaatin, vinyylasetaatin ja akryylihapon akrylaattikopolymeeriä, jonka happoluku on 40

neutraali PA: 2-etyyliheksyyliakrylaatin, vinylasetaatin ja akryylihapon akrylaattikopolymeeriä, jonka happoluku on noin 1.

15 polymetakrylaatti: emäksisen luonteen omaavaa kopolymeeriä dimetyyliaminometakrylaatin ja neutraalin metakryylihappoesterin pohjalta (KOH-luku 180).

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä transdermaalisen terapeuttisen järjestelmän (TTS) valmistamiseksi galantamiinin antamiseksi
5 iholle, jossa TTS:ssä on lääkeainetta läpäisemätön taustakerros ja tarttuva säiliökerros, t u n n e t t u siitä, että

- 10 a) 0,1 - 30 paino-% galantamiiniemästä tai jotain sen farmaseuttisesti hyväksyttävistä suoloista sekoitetaan homogeeniseksi 40 - 80 paino-% polyakrylaateista valitun polymeerimateriaalin kanssa sekä lisäämällä liuokseen 0,1 - 30 paino-% pehmitintä,
- 15 b) näin saatua lääkeainepitoista liimaliuosta sivel-lään lääkettä läpäisemättömälle taustakerrokselle tai irrotettavalle suojakerrokselle,
- c) liuotin tai liuottimet poistetaan, jolloin saadaan mainittu tarttuva säiliökerros, ja
- 20 d) mikäli vaiheessa b) liimaliuos levitettiin irrotettavalle suojakerrokselle, peitetään säiliökerros taustakerroksella,
jolloin mainitut prosenttilukemat koskevat säiliökerrosta.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistettaessa tarttuvaa säi-
25 liökerrosta, lisätään 0,1 - 30 paino-% tunkeutumisedistä-jää.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että tunkeutumisedistäjä on karboksyylihappoa.

30 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että polymeerimateriaali on polyakrylaatteja, polymerointituotetta akryylihaposta ja sen estereistä tai metakryylihaposta ja sen estereistä.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä,
35 t u n n e t t u siitä, että akryylihapon esterit sisältävät

alkoholiainesosina suoraketjuisia tai haaroittuneita alkoholeja, joissa on 4 - 10 hiiltä.

6. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että akryylihapon esterit sisältävät alkoholiainesosina alkoholeja, joissa on 2 - 4 hiiltä.

7. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että metakryylihapon esterit sisältävät alkoholiainesosina aminoalkoholeja.

8. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että polymeerimateriaali sisältää itsestään verkkoutuvia tai itsestään verkkoutumattomia akrylaattikopolymeerejä.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että järjestelmä voi olla varustettu irrotettavalla suojakerroksella.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av ett transder-
malt terapeutiskt system (TTS) för administrering av ga-
5 lantamin på huden, vari TTS har ett för läkemedlet oögon-
trängligt basskikt och ett vidhäftande reservoarskikt,
kännetecknat av att

a) 0,1-30 vikt-% av en galantaminbas eller något
av dess farmaceutiskt godtagbara salter blandas homogent
10 med 40-80 vikt-% av ett från polyakrylater valt polymerma-
terial samt under tillsats av 0,1-30 vikt-% av ett mjuk-
ningsmedel i lösningen,

b) den så erhållna läkemedelshaltiga limlösningen
stryks på ett för läkemedlet oögonträngligt basskikt el-
15 ler på ett avtagbart skyddsskikt,

c) lösningsmedlet eller lösningsmedlen avlägsnas,
varvid erhålls nämnda vidhäftande reservoarskikt, och

d) såvida i steg b) limlösningen ströks på det av-
tagbara skyddsskiktet, täcks reservoarskiktet med ett bas-
20 skikt, varvid nämnda procenttal avser reservoarskiktet.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, känneteck-
nat av att vid framställning av det vidhäftande reservo-
arskiktet tillsätts 0,1-30 vikt-% av en penetrationsbe-
främjare.

25 3. Förfarande enligt patentkrav 2, känneteck-
nat av att penetrationsbefrämjaren är en karboxylsyra.

4. Förfarande enligt patentkrav 1, känneteck-
nat av att polymermaterialet är polyakrylater, en poly-
merisationsprodukt av akrylsyra och dess estrar eller av
30 metakrylsyra och dess estrar.

5. Förfarande enligt patentkrav 4, känneteck-
nat av att akrylsyrans estrar innehåller som alkoholbe-
ständsdelar rakkedjade eller förgrenade alkoholer med 4-10
kol.

6. Förfarande enligt patentkrav 4, kännetecknat av att akrylsyrans estrar innehåller som alkoholbeståndsdelar alkoholer med 2-4 kol.

7. Förfarande enligt patentkrav 4, kännetecknat av att metakrylsyrans estrar innehåller som alkoholbeståndsdelar aminoalkoholer.

8. Förfarande enligt patentkrav 4, kännetecknat av att polymermaterialet innehåller självförnätande eller icke-självförnätande akrylatkopolymerer.

9. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat av att systemet kan vara försett med ett avtagbart skyddsskikt.