

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

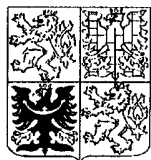
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

## 2402-97

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

- (22) Přihlášeno: **16. 01. 96**  
(32) Datum podání prioritní přihlášky: 30.01.95  
(31) Číslo prioritní přihlášky: 95/380478  
(33) Země priority: **US**  
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15. 04. 98**  
(Věstník č. 4/98)  
(86) PCT číslo: **PCT/US96/00504**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/23463**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>:

**A 61 K 31/44**  
**A 61 K 31/33**

- (71) Přihlášovatel:  
ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, IN,  
US;  
(72) Původce:  
Bymaster Franklin Porter, Brownsburg, IN,  
US;  
Horstmann Michael, Neuwied, DE;  
Shannon Harlan Edgar, Carmel, IN, US;  
Shipley Lisa Ann, Fishers, IN, US;  
Valia Kirti Himatlal, Plainsboro, NJ, US;  
(74) Zástupce:  
Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2,  
12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:  
**Transdermální přípravek**

(57) Anotace:  
Předmětné řešení poskytuje způsob léčení Alzheimerovy nemoci za použití formulace na bázi xynomelinu s transdermálním působením. Vynález poskytuje formulace na bázi xynomelinu pro náplasti s transdermálním působením.

CZ 2402-97 A3

## Transdermální přípravek

### Oblast techniky

Předložený vynález vytváří novou formulaci s transdermálním působením obsahující farmaceuticky účinnou sloučeninu 3-[4-(hexyloxy)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridin (xanomelin).

### Dosavadní stav techniky

Xanomelin, popsáný v US patentu č. 5 043 345, je sloučenina mající muskarinický účinek, která může být užitečná pro léčení Alzheimerovy nemoci. Jak bylo uvedeno v tomto US patentu č. 5 043 345, xanomelin může být připraven v pevné formě pro orální použití, ve formě čípků pro rektální aplikaci nebo ve formě sterilních injikovatelných roztoků pro parenterální podávání. Je uvedeno složení typické tablety, ale patent nenavrhuje, že by bylo možné nebo žádoucí připravit formulaci na bázi xanomelinu pro náplasti s transdermálním působením.

### Podstata vynálezu

Původci tohoto vynálezu objevili, že formulace na bázi xanomelinu pro náplasti s transdermálním působením podle tohoto vynálezu vykazuje překvapivý prospěšný účinek. Předmětný vynález předkládá způsob léčení Alzheimerovy nemoci s menšími vedlejšími účinky než jaké bývají běžně spojeny s muskarinickými agonistiky jako je xanomelin.

Formulace s transdermálním působením podle tohoto

vynálezu poskytuje konzistentní dávkování účinné složky, dosahuje dlouhodobě stabilní plazmovou koncentraci farmaceuticky účinné substance a povzbuzuje pacientovu ochotu spolupracovat.

Předmětný vynález vytváří formulaci na bázi xanomelinu pro náplasti s transdermálním působením, obsahující účinné množství xanomelinu, od 0,1 do 10 dílů hmotnostních azonu, od 30 do 69,8 dílů hmotnostních ethanolu, 29 až 50 dílů hmotnostních vody, od 0 do 30 dílů hmotnostních propylenglykolu a od 1 do 5 dílů hmotnostních Klucel HF.

Dále se předkládá formulace na bázi xanomelinu pro náplasti s transdermálním působením, obsahující účinné množství xanomelinu a od asi 70 do 99,8 % akrylátového adhesiva. Je předložena rovněž náplast s transdermálním působením, u níž je xanomelin rovnoměrně rozptýlen v matrici.

Navíc je předložena formulace na bázi xanomelinu pro náplasti s transdermálním působením zahrnující účinné množství xanomelinu, od 85 do 97 dílů ethanolu a od 2 do 14,9 dílů Klucel HF.

A konečně je předložen způsob léčení Alzheimerovy nemoci zahrnující transdermální aplikaci xanomelinu za použití formulace ve formě náplasti.

Zde použitý "xanomelin" se týká volné báze, její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího solvátu. Preferovaná je volná báze. Formulace na bázi xanomelinu pro náplasti s transdermálním působením podle předmětného vynálezu vykazuje překvapivé prospěšné vlastnosti. Xanomelinová tableta je spojena s nežádoucími parasymptomimetickými

účinky, když se aplikuje u lidí. Původci objevili, že kompozice pro náplasti s transdermálním působením může minimalizovat tyto účinky, přestože poskytuje trvalejší plazmovou hladinu farmaceuticky účinné substance.

Ačkoliv formulace pro náplasti s transdermálním působením zde nárokované jsou výhodné pro transdermální dodávání xanomelinu, mohou být použity i jiné formulace s transdermálním působením. Perkutánní nebo transdermální dodávání farmakologicky účinných substancí se v minulých letech značně usnadnilo především díky jejich nosičům, které umožňují lepší pronikání těchto substancí do povrchu těla, na které jsou aplikovány. Takové substance, které mohou být užitečné pro přípravu formulace na bázi xanomelinu pro náplasti s transdermálním působením, zahrnují dimethylsulfoxid (US patent č. 3 551 554), různé 1-substituované azacykloalkan-2-ony, jako je azon (US patenty č. 4 562 075, 4 405 616, 4 326 893 a 3 989 816), estery cukrů v kombinaci se sulfoxidem nebo fosfinoxidem (US patenty č. 4 130 667, 4 130 643, 4 046 886, 3 952 099 a 3 896 238), nižší alkylamidy (US patent č. 3 472 931), určité alifatické sulfoxidy (US patent č. 3 903 256), směs obsahující glycerolmonooleát, ethanol a isopropylmyristat (US patent 4 335 115), binární směs 1-dodecylazacykloheptan-2-onu a sloučeniny vybrané z diolu nebo sekundárního N-substituovaného azacykloalkyl-2-onu (US patent č. 4 557 934) a polyethylenglykolmonolaurátu (US patent č. 4 568 343), přičemž uvedený výčet není výčtem omezujícím. US patenty č. 3 551 554, 4 562 075, 4 405 616, 4 326 893, 3 989 816, 4 130 667, 4 130 643, 4 046 886, 3 952 099, 3 896 238, 3 472 931, 3 903 256, 4 335 115, 4 557 934 a 4 568 343 jsou zde tímto celé zahrnuty do literárních odkazů.

Předpokládá se, že formulace pro náplasti s transdermálním působením podle tohoto vynálezu najdou použití jak pro lidi, tak pro zvířata, to znamená, že budou mít jak lékařské tak veterinární použití pro zvýšení perkutánní absorpce farmaceuticky účinné substance. Výraz "perkutánní" se zde používá ve smyslu pronikání takových substancí kůží (běžně neporušenou).

Formulace s transdermálním působením podle předmětného vynálezu mohou být aplikovány za použití různých zařízení, která jsou v oboru popsána. Takovými zařízeními mohou například být zařízení popsána v US patentech č. 3 598 122, 3 598 123, 3 710 795, 3 731 683, 3 742 951, 3 814 097, 3 921 636, 3 972 995, 3 993 072, 3 993 073, 3 996 934, 4 031 894, 4 060 084, 4 069 307, 4 077 407, 4 201 211, 4 230 105, 4 292 299 a 4 292 303, které jsou celé tímto zde zahrnuty do literárních odkazů, přičemž tento výčet není omezující. Dávkové formy podle předmětného vynálezu mohou inkorporovat určité farmaceuticky přijatelné ingredience, které jsou v oboru běžně známé. Ty zahrnují gelovací přípravky, krémové a mastové základy a podobně, přičemž tento výčet není výčtem omezujícím.

Xanomelin by měl být přítomen v nárokovaných dávkovacích formách v účinném množství. Výraz "účinné množství" má představovat množství vypočítané tak, aby se dosáhla a udržovala taková hladina v krvi, která přinese požadovaný prospěšný či terapeutický účinek po celý požadovaný časový interval. Tato množství se budou měnit v závislosti na množství farmakologicky účinné substance požadované k dosažení žádoucího prospěšného nebo terapeutického účinku, na skutečnosti, zda je aplikována jedna náplast nebo více náplastí simultánně, na konkrétní formulaci náplasti, na

stáří a stavu léčeného pacienta a a podobých okolnostech. K určení množství přítomného xanomelinu v elementární farmaceutické dávkovací formě pro všechny konkrétní situace lze použít běžných dávkovacích titračních metod, které odborník v oboru ovládá.

Farmakologicky účinný xanomelin se aplikuje známými metodami, jako je umístění náplasti obsahující uvedenou substanci a formulaci s transdermálním působením na povrch těla a udržování tohoto zdroje na povrchu těla v substanci a kompozici ve stavu, kdy dochází k vysílání substance a kompozice do povrchu těla.

Jedna z formulací na bázi xanomelinu pro náplasti s transdermálním působením používá ethanol, vodu, azon a popřípadě propylenglykol ke zvýšení pronikání farmakologicky účinného xanomelinu. Jak je uvedeno výše, je známé, že azon je užitečný ke zvýšení transdermálního pronikání. Azon je chemickým složením 1-dodecylazacykloheptan-2-on. Azon lze připravit způsobem popsáným v US patentu č. 4 316 893, který je tímto zahrnut mezi literární odkazy.

Formulaci nárokovaných složení lze získat běžnými metodami, jako je vzájemné jednoduché promíchání všech složek. Odborník ocení, že kompozice obsahující dioly jiné než propylenglykol a alkoholy odlišné od ethanolu (to jest 2-propanol) mohou najít použití ve formulacích na bázi xanomelinu pro náplasti s transdermálním působením. V rozsahu, v němž tato formulace vykazuje vlastnosti předmětných kompozic, se má za to, že tyto formulace spadají do rozshu předmětného vynálezu.

Předmětný vynález předkládá formulaci na bázi

xanomelinu pro náplasti s transdermálním působením obsahující účinné množství xanomelinu, od 0,1 do 10 dílů hmotnostních azonu, od 30 do 69,8 dílů hmotnostních ethanolu, do 29 do 50 dílů hmotnostních vody, od 0 to 30 hmotnostních dílů propylenglykolu a od 1 do 5 dílů hmotnostních Klucel HF. Výhodná rozmezí pro formulace zahrnují od 2 do 4 dílů hmotnostních azonu, od 30 do 55 dílů hmotnostních ethanolu, od 0 do 20 hmotnostních dílů propylenglykolu, od 35 do 45 dílů vody a od 2,5 do 3,5 dílů hmotnostních Klucel HF. Jedno výhodné provedení je s vynecháním propylenglykolu z formulace.

Předkládá se formulace pro náplasti s transdermálním působením, kde účinné množství xanomelinu je rovnoměrně rozptýlené v matrici. Jednou takovou výhodnou matricí je adhesivo citlivé na tlak (samolepicí adhesivo).

Dále se předkládá formulace na bázi xanomelinu pro náplasti s transdermálním působením obsahující účinné množství xanomelinu a od asi 50 do 99,9 % hmotnostních akrylového adhesiva. Výhodné rozmezí akrylového adhesiva je od asi 65 do asi 99,8 % hmotnostních akrylového adhesiva. Další výhodné rozmezí akrylového adhesiva je od asi 70 do asi 98 % hmotnostních akrylového adhesiva. Jiné výhodné rozmezí pro akrylátové adhesivo je od asi 80 do 98 dílů hmotnostních. Akrylátové adhesivo je komerčně dostupné a lze je koupit například od the National Starch and Chemical Corporation, Bridgewater, New Jersey 08807, USA, katalogové číslo 80-1054. Akrylátové adhesivo běžně obsahuje 48 % pevných látek v 33 % ethylacetátu/28 % heptanu/34 % isopropanolu/5 % toluenu, přičemž všechna uvedená % jsou méněna hmotnostně.

Ještě dalším předmětem je formulace na bázi xanomelinu pro náplasti s transdermálním působením obsahující účinné

množství xanomelinu, od 85 do 97 dílů hmotnostních ethanolu a od 2 do 14,9 dílů hmotnostních Klucel HF. Klucel HF je komerčně dostupný gelovací přípravek. Například lze Klucel HF koupit od firmy Aqualon. Odborník v oboru může vybrat jiné vhodné gelovací přípravky. Výhodná rozmezí pro formulaci jsou 92 až 96 hmotnostních dílů ethanolu a 2,5 až 3,5 dílů Klucel HF nebo jiného vhodného gelovacího přípravku. Ještě další výhodné rozmezí pro takové formulace je od asi 93 do asi 95 hmotnostních dílů ethanolu a od asi 3 do asi 3,5 dílů gelovacího přípravku.

Sloučenina xanomelin může být připravena, jak je popsáno v US patentu č. 5 043 345, Sauberg. a kol., který je celý tímto zahrnut mezi literární odkazy. Jak je popsáno v US patentu č. 5 043 345, xanomelin může být užitečný pro léčení Alzheimerovy nemoci, vážných bolestivých stavů, glaukomu a pro stimulaci poznávací funkce předního mozku a hippokampu.

Formulace na bázi xanomelinu ve formě tablet byla podána pacientům s mírnou a středně vážnou Alzheimerovou nemocí. Při podávání skupině subjektů byly tyto tablety xanomelinu spojeny s nežádoucími parasymptomimetickými účinky. Nyní nárokované formulace na bázi xanolinu s transdermálním působením mohou překvapivě minimalizovat nebo eliminovat takové účinky při udržování konzistentní požadované plazmové koncentrace farmaceuticky účinné substance.

Tento vynález vytváří způsob působení na stavy spojené s modulací muskarinového receptoru s minimálními nebo žádnými parasymptomimetickými účinky zahrnující aplikaci xanomelinu transdermálně. Příklady takových stavů spojených s modulací muskarinového receptoru zahrnují sníženou poznávací



schopnost, Alzheimerovu nemoc a vážné bolestivé stavy, přičemž tento výčet není nijak limitující. Výhodné formulace pro náplasti s transdermálním působením zahrnují, aniž by šlo o výčet omezující, účinné množství xanomelinu, azon, ethanol, vodu, popřípadě propylenglykol a Klucel HF, účinné množství xanomelinu rovnoměrně rozptýleného v matrici, účinné množství xanomelinu a akrylové adhezivo, a účinné množství xanomelinu, ethanol a Klucel FH, zde popsané.

Jak je zde uvedeno, plazmové hladiny byly určeny za použití chromatografických metod odborníkům v oboru dobře známých. Odborník může stanovit vhodné podmínky pro chromatografické analýzy, avšak jeden soubor navrhovaných podmínek zahrnuje následující:

Kapilární kolona 30 cm x 0,25  $\mu\text{m}$  (například J & W Scientific), průtok vodíku 3,2 ml/min, průtok helia 14,3 ml/min a průtok vzduchu 115,0 ml/min. Teplotní gradient kolony je navržen na 90 až 270  $^{\circ}\text{C}$ , detektor je nastaven na 250  $^{\circ}\text{C}$  a injektor je nastaven na 250  $^{\circ}\text{C}$ . Navrhovaný typ detekce je dusík-fosfor. Odborníkovi v oboru bude zřejmé, že i jiné podmínky budou stejně tak účinné, avšak tyto podmínky jsou uvedeny jako návod napomáhající odborníkům ve výběru nejvhodnějších parametrů pro stávající podmínky.

Dalšími přísadami zlepšujícími účinek mohou být alkoholy jako 1,2-propandiol, 1,3-butylenglykol, 1-hexadekanol, alifatické 2-hydroxyalkoholy, 2-oktyldodekanol, 2-propanol, benzylalkohol, cetylstearylalkohol, diethylenglykol, dipropylenglykol, dodekanol, ethanol, glycerol, hexandiol, oktanol, oleylalkohol, panthenol, fenylethanol, polyethylenglykoly nebo polypropylenglykoly, nebo mastné kyseliny jako kyselina kaprinová, kyselina linolová, kyselina

laurová, kyselina myristová, kyselina n-valerová, kyselina pelargonová, a také jiné fyziologicky přijatelné kyseliny o nízké molekulové hmotnosti jako například kyselina 3-fenylpropionová, kyselina octová, kyselina adipová, kyselina benzoová, kyselina salicylová nebo jejich soli kompatibilní s kůží.

Podobně lze s výhodou použít sulfáty a sulfonáty mastných kyselin, jako cetylstearylsulfát sodný a laurylsulfát sodný. Do kompozice lze přidat estery obecného vzorce  $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{COO}]_n\text{R}$ , kde  $m$  je celé číslo od 8 do 16, výhodně od 8 do 12,  $n$  je 1 nebo 2, výhodně 1, a  $\text{R}$  je nižší alkyl (skupina s 1 až 3 atomy uhlíku), ale také sloučeniny jako 1,3-diacetin, triglycerid kyseliny kaprinové/kaprylové, diisopropyladipát, ethyloleát, ethylenglykol(di)stearát, ethylenglykolmonostearát, glycerolhydroxystearát, glycerolmonostearát, hydrogenovaný ricinový olej, estery kyseliny olejové, triacetin, také ester kyseliny ftalové jako diethylftalát nebo di-(2-ethylhexyl)ftalát.

Jinými sloučeninami příznivě působícími na prostup léčivé substance kůží jsou sulfoxidy, například dimethylsulfoxid nebo dodecylmethylsulfoxid, amidy jako diethyl-m-toluamid, dimethylformamid, diethanolamid mastné kyseliny, N,N-dimethylacetamid, aminy jako diethanolamin nebo triethanolamin, deriváty ethylenglykolu jako ethoxylovaný ricinový olej, oleylalkohol/PEG-5-ether, ethery glycerolu s polyethylenglykolem, diethylenglykolmonomethylether, diethylenglykolmonoethylether, terpeny a terpenoidy jako menthol, thymol, cineol, isobornylacetát, limonen a konečně další sloučeniny nepatřící do konkrétně definovaných chemických skupin, ale jejichž použití pro tento účel je odborníkům v oboru známé, například dimethikon, skvalen,

dimethylisosorbid, lecithin, glykofurol, močovina  
a N-methylpyrrolidon.

#### Akrylové kopolymery

Akrylovými kopolymery se konkrétněji rozumí kopolymery připravené z esterů kyseliny akrylové a kyseliny methakrylové s alkoholy obsahujícími 1 až 18 atomů uhlíku, dimethylamino-ethanolem nebo jinými vhodnými alkoholickými složkami, vinylacetátem, vinylpyrrolidonem, styrenem, butadienem, akrylonitrilem nebo jinými vhodnými sloučeninami s vinylovou skupinou.

Dále zařazené příklady jsou uvedeny k bližší ilustraci nárokovaného vynálezu. Příklady jsou uvedeny jen pro ilustraci a žádným způsobem neomezují rozsah vynálezu.

#### Příklady provedení vynálezu

##### Příklad 1

Formulace s transdermálním působením obsahující volnou bázi

Vzorek xanomelinové volné báze o hmotnosti 0,5 g byl rozpuštěn v 9,25 g ethanolu (stupňovitost lihu 200 proof, přičemž 1 proof odpovídá přibližně 0,5 %). Vzorek azonu o hmotnosti 0,75 g a alikvotních 5,0 g propylenglykolu bylo za míchání přidáno do ethanolové směsi. Do směsi byl přidán vzorek vody o hmotnosti 10 g. Vzniklou směsí byla kalná suspenze. Nakonec bylo do směsi přidáno 0,75 g Klucelu a směs byla míchána tak dlouho, dokud nebyl Klucel dispergován. Směs byla ponechána ustát po dobu 24 hodin. 2,0 g vzorku formulace, připravené jak zde popsáno, bylo injekční

stříkačkou nadávkováno do transdermálního adhezivního systému v provedení jako zásobník.

Čas hodiny po aplikaci	Koncentrace u psa ng/ml plazmy			
	1	2	3	průměr ± SEM*
0	0	0	0	0 ± 0
3	19	11	10	10,7 ± 6,0
6	27	16	16	19,7 ± 4,5
9	26	17	15	19,3 ± 4,2
12	16	13	14	14,3 ± 1,1
15	12	10	12	11,3 ± 0,8
24	7	8	10	8,3 ± 1,1
28	6	8	9	7,7 ± 1,1
32	4	7	8	6,3 ± 1,5
48	3	6	8	5,7 ± 1,8
54	0	4	5	3,0 ± 1,8
72	0	0	0	0 ± 0

\* SEM v celém tomto spisu označuje směrodatnou odchylku

#### Příklad 2

Formulace s transdermálním působením bez polyethylenglykolu

Vzorek xanomelinové volné báze o hmotnosti 0,5 g byl rozpuštěn v 13,0 g ethanolu (200 proof). Vzorek azonu o hmotnosti 0,75 g byl za míchání přidán do ethanolové směsi. Do směsi byl přidán vzorek vody o hmotnosti 11,25 g. Vzniklou směsí byl čirý roztok. Nakonec bylo do směsi přidáno 0,75 g Klucelu a směr byla míchána tak dlouho, dokud nebyl Klucel dispergován. Směr byla ponechána ustát po dobu 24 hodin. Vzorek formulace o hmotnosti 2,0 g připravené jak zde bylo

popsáno bylo injekční stříkačkou nadávkováno do transdermálního adhezivního systému v provedení jako zásobník.

Čas hodiny po aplikaci	Koncentrace u psa ng/ml plasmy			
	1	2	3	průměr ± SEM
0	0	0	0	0 ± 0
3	19	12	4	11,7 ± 5,3
6	24	17	6	15,7 ± 6,4
9	18	11	4	11,0 ± 4,9
12	12	9	5	8,7 ± 2,5
15	9	8	3	6,7 ± 2,3
24	6	5	3	4,7 ± 1,1
28	9	4	0	4,3 ± 3,2
32	7	3	0	3,3 ± 2,5
48	3	0	3	2,0 ± 1,2
54	0	0	0	0 ± 0
72	0	0	0	0 ± 0

Čas hodiny po aplikaci	Koncentrace u psa ng/ml plasmy			
	1	2	3	průměr ± SEM
0	0	0	0	0 ± 0
3	50	59	65	58 ± 5,3
6	44	50	59	51 ± 5,3
8	39	45	45	43 ± 2,5
12	25	42	41	36 ± 6,7
15	25	34	37	22 ± 11,8
24	14	13	16	14,3 ± 1,1
28	12	8	8	9,3 ± 1,6
32	9	7	7	7,7 ± 0,8

Čas hodiny po aplikaci	Koncentrace u psa ng/ml plasmy			
	1	2	3	průměr ± SEM
48	5	5	4	4,7 ± 0,4
54	2	2	2	2 ± 0
72	0	0	0	0 ± 0

Náplasti byly aplikovány na vyholenou hrud' každé opice makak rhesus.

### Příklad 3

#### Xanomelin s transdermálním působením v gelu

Vzorek xanomelinové volné báze o hmotnosti 1,0 g byl rozpuštěn v 47,5 g ethanolu (200 proof). Potom byl vzorek Klucel gelovacího přípravky la o hmotnosti 1,5 g přidán do roztoku a směs byla míchána tak dlouho, dokud gelovací přípravky lo nebylo dispergované. Gel byl ponechán ustát po dobu 24 hodin. Vzorek formulace takto připravené o hmotnosti 2,0 g byl injekční stříkačkou nadávkován do transdermálního adhezivního systému v provedení jako zásobník.

Náplasti připravené tímto způsobem byly aplikovány krysám. Krysy byly zabity po dvojicích v různých časových intervalech od aplikace a pak jim byl výjmut mozek a zmražen. Byla určována vazba antagonistického ligandu M1, <sup>3</sup>H-pirenzepinu, s muskarinovými receptory v mozku. Oslabená vazba indikuje přítomnost léku nebo účinného metabolitu v mozku. Účinek léku po orálním podání trvá méně než 6 hodin. Procenta kontrolovaných ex vivo pirenzepinových vazeb po 6 hodinách

byla 33 %, po 12 hodinách 15, po 24 hodinách 26 % a po 48 hodinách 53 %. Průměrná plazmová koncentrace při použití této formulace ve formě náplasti byla následující:

Čas	Průměrná plazmová koncentrace (ng/ml) ± SEM
6	109,8 ± 35,53
12	152,4 ± 30,18
24	115,9 ± 43,02
48	28,07 ± 5,995

#### Příklad 4

Formulace s transdermálním působením v akrylovém adhesivu

Vzorek xanomelinové volné báze o hmotnosti 600 mg byl rozpuštěn v 41,6 g samolepícího akrylového adhesiva (katalogové číslo 80-1054, National Starch and Chemical Corporation, Bridgewater, New Jersey 08807, USA). Směs byla míchána po dobu 2 hodin v tráválcovém mlýně. Směs byla rozprostřena po délce uvolňovací podložky o tloušťce 0,076 mm (3 mil) za použití a nožového povlékacího zařízení majícího štěrbinu 0,508 mm (20 mil). 0,508 mm mezera poskytuje účinné povlečení uvolňovací podložky vrstvou formulace o tloušťce 0,508 mm. Vzorek byl potom sušen vzduchem po dobu 24 hodin. Vzorek byl potom laminován na polyesterovou podložku.

Náplasti připravené tímto způsobem byly aplikovány krysám. Krysy byly zabity po dvojicích v různých časových intervalech od aplikace a pak jim byl výjmut mozek a zmražen. Byla určována vazba antagonistického ligandu M1, <sup>3</sup>H-pirenzepinu, s muskarinovými receptory v mozku. Oslabená vazba indikuje přítomnost léku nebo účinného metabolitu v mozku.

Účinek léku po orálním podání trvá méně než 6 hodin. Procenta kontrolovaných ex vivo pirenzepinových vazeb po 6 hodinách byla 101 %, po 12 hodinách 89 %, po 24 hodinách 75 % a po 48 hodinách 105 %.

Formulace na bázi xanomelinu pro náplasti s transdermálním působením v akrylovém adhesivu byla připravena v podstatě jak uvedeno výše s tím rozdílem, že formulace ve formě náplasti obsahovala 10,8 g xanomelinu na m<sup>2</sup> (18 % hmotnostních) a 60 g akrylového adhesiva na m<sup>2</sup> (82 % hmotnostních). Jednotlivě byly připraveny náplasti o ploše 25 cm<sup>2</sup> tak, aby obsahovaly 27,2 mg xanomelinové volné báze na náplast. Náplasti byly aplikovány na vyholené břicho krysy a vyholenou hrud' opic. Náplasti byly odstraněny za 24 hodin.

Čas	Průměrná plazmová koncentrace u krysy (ng/ml) ± SEM	N
1,00	4,635 ± 1,750	3
2.00	7,198 ± 0,986	3
4.00	11,211 ± 0,883	3
6.00	10,398 ± 1,251	3
8.00	8,261 ± 1,193	3
10.00	9,576 ± 0,000	1
15.00	12,284 ± 3,107	3
18.00	9,435 ± 1,540	3
24.00	10,870 ± 0,319	3
30.00	0,522 + 0,268	3

Dvě takové adhezivní náplasti byly aplikovány na vyholenou hrud' každé opice. Náplasti byly odstraněny za 24 hodin.



## Průměrná plazmová koncentrace u opice

Čas	(ng/ml) ± SEM	N
1.50	25,750 ± 2,160	3
3.00	35,467 ± 1,840	3
6.00	31,070 ± 2,352	3
9.00	31,300 ± 1,578	3
12.00	30,230 ± 3,413	3
24.00	27,037 ± 1,868	3
28.00	8,917 ± 3,301	3
32.00	4,867 ± 2,622	3
48.00	1,080 ± 0,571	3

Jedna taková adhezivní náplast byla aplikována na vyholenou hrud' každé opice. Náplasti byly odstraněny za 24 hodin.

## Průměrná plazmová koncentrace u opice

Čas	(ng/ml) ± SEM	N
1.50	6,940 ± 0,205	3
3.00	9,897 ± 1,642	3
6.00	9,757 ± 0,802	3
9.00	9,433 ± 1,140	3
12.00	9,760 ± 1,160	3
24.00	9,330 ± 0,589	3
28.00	1,793 ± 0,101	3
32.00	0,800 ± 0,055	3
48.00	0,123 ± 0,072	3

## Příklad 5

Formulace s transdermálním působením v akrylovém adhesivu

Xanomelinová volná báze o hmotnosti 9,0 g se rozpustila v 91 g roztoku akrylového adhesiva (obsah pevných látek 50,0 %, katalogové číslo 901-1052, National Starch & Chemical, Zutphen, Nizozemsko). Směs se míchala po dobu 30 minut a poté byla rozprostřena na uvolňovací podložku ze silikonizovaného polyethylentereftalátu o tloušťce 0,1016 mm (4 mil), tak aby vznikla vrstva 60 g/m<sup>2</sup> (vztaženo na vysušenou hmotu). Mokrý vrstva se sušila po dobu 30 minut při teplotě místnosti a potom 10 minut při teplotě 50 °C. Vzorek byl nalaminován na rubovou stranu vrstvy polyethylentereftalátu o tloušťce 0,0254 mm (1 mil).

Vzorky o přibližně 5 cm<sup>2</sup> se perforovaly pro zkoumání pronikání kůží in vitro na kůži celé tloušťky vepřového ucha (difuzní komora typu Franz, při teplotě 37 °C, fosfátový pufr pH 4,4 jako kapalný receptor). Po 24 hodinách bylo průměrné (n=3) celkové proniknuté množství xanomelinu rovné 46 µg.

## Příklad 6

Formulace s transdermálním působením v akrylovém adhesivu

Xanomelinová volná báze o hmotnosti 14,3 g se rozpustila v 85,7 g roztoku akrylového adhesiva (obsah pevných látek 50,0 %, katalogové číslo 901-1052, National Starch & Chemical, Zutphen, Nizozemsko).

Směs se míchala po dobu 30 minut a rozprostřela na uvolňovací podložkou ze silikonizovaného polyethylentere-

ftalátu o tloušťce 0,1016 mm (4 mil), tak aby vznikla vrstva 60 g/m<sup>2</sup> (vztaženo na vysušenou hmotu). Mokrý vrstva se sušila po dobu 30 minut při teplotě místnosti a potom 10 minut při teplotě 50 °C. Vzorek byl nalaminován na rubovou stranu vrstvy polyethylentereftalátu o tloušťce 0,0254 mm (1 mil).

Vzorky o ploše přibližně 5 cm<sup>2</sup> se perforovaly pro zkoumání pronikání kůží in vitro na kůži celé tloušťky vepřového ucha (difuzní komora typu Franz, při teplotě 37 °C, fosfátový pufr pH 4,4 jako kapalný receptor). Po 24 hodinách bylo průměrné (n=3) celkové proniknuté množství xanomelinu rovné 102 µg.

#### Příklad 7

Formulace s transdermálním působením v akrylovém adhesivu

Xanomelinová volná báze o hmotnosti 18,0 g se rozpustila v 82 g roztoku akrylového adhesiva (obsah pevných látek 50,0 %, katalogové číslo 901-1052, National Starch & Chemical, Zutphen, Nizozemsko).

Směs se míchala po dobu 30 minut a rozprostřela na uvolňovací podložkou ze silikonizovaného polyethylentereftalátu o tloušťce 0,1016 mm (4 mil), tak aby vznikla vrstva 60 g/m<sup>2</sup> (vztaženo na vysušenou hmotu). Mokrý vrstva se sušila po dobu 30 minut při teplotě místnosti a potom 10 minut při teplotě 50 °C. Vzorek byl nalaminován na rubovou stranu vrstvy polymethakrylového kopolymeru o tloušťce 0,0254 mm (1 mil).

Zkušební vzorky o ploše přibližně 5 cm<sup>2</sup> se perforovaly pro zkoumání pronikání kůží in vitro na kůži celé tloušťky

vepřového ucha (difuzní komora typu Franz, při teplotě 37 °C, fosfátový pufr pH 5,5 jako kapalný receptor). Po 24 hodinách bylo průměrné (n=2) celkové proniknuté množství xanomelinu rovné 332 µg.

Příklady 5 až 7 ilustrují závislost rychlosti pronikání xanomelinu na koncentraci léku.

Podle Fickova zákona by se očekával lineární nárůst v rychlosti difuze (a pronikání) s rostoucí koncentrací léku. Avšak následující výsledky vycházející z příkladů ukazují neočekávaný vzrůst.

Koncentrace xanomelinu v suché adhezivní matrici (% hmot./hmot.)	Proniknuté množství po 24 h (pg/cm <sup>2</sup> )
18	46 (příklad 5)
28,5	102 (příklad 6)
36	332 (příklad 7)

Hodnoty byly získány z čistého roztoku léku v adhezi-  
vu. Naneštěstí saturační limit kolem 23 až 28 % hmotnostních  
v tomto polymeru limituje využití této neočekávané výhody  
vysoce obohacených xanomelinových přípravků. Z těchto  
neočekávaných výsledků vyplývá, že optimální formulace musí  
pro nejlepší působení obsahovat mírně podnasycené, nasycené  
nebo dokonce přesycené množství xanomelinu.

## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. Formulace na bázi xanomelinu pro náplasti s transdermálním působením, v y z n a č u j í c í   s e   t í m, že obsahuje jako účinnou složku účinné množství xanomelinu, od asi 0,1 do 10 dílů hmotnostních azonu, od asi 30 do 69,8 dílů hmotnostních ethanolu, od asi 29 do 50 dílů hmotnostních vody, od asi 0 do 30 dílů hmotnostních propylenglykolu a od asi 1 do 5 dílů hmotnostních gelovacího přípravku.
2. Formulace na bázi xanomelinu pro náplasti s transdermálním působením podle nároku 1, v y z n a č u j í c í   s e   t í m, že formulace obsahuje 0 dílů hmotnostních propylenglykolu.
3. Formulace na bázi xanomelinu pro náplasti s transdermálním působením podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u - j í c í   s e   t í m, že gelovacím přípravkem je Klucel HF.
4. Formulace na bázi xanomelinu pro náplasti s transdermálním působením, v y z n a č u j í c í   s e   t í m, že obsahuje jako účinnou složku účinné množství xanomelinu a od asi 88 do 99,8 % akrylátového adhesiva.
5. Xanomelinová náplast s transdermálním působením podle nároku 4, v y z n a č u j í c í   s e   t í m, že formulace obsahuje od asi 80 do 98 % akrylového adhesiva.
6. Formulace na bázi xanomelinu pro náplasti s transdermálním působením, v y z n a č u j í c í   s e   t í m, že obsahuje jako účinnou složku účinné množství xanomelinu, od asi 80 do 97 dílů hmotnostních ethanolu a od asi 2 do 20 dílů

gelovacího přípravku.

7. Xanomelinová náplast s transdermálním působením podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že hmotnost ethanolu je od asi 85 do 97 dílů a gelovacího přípravku je asi 2 až 15 dílů gelovacího přípravku.

8. Formulace na bázi xanomelinu pro náplasti s transdermálním působením podle nároku 6 nebo 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že gelovacím přípravkem je Klucel HF.

9. Použití xanomelinu k transdermálnímu působení formulace ve formě náplasti podle některého z nároků 1 až 8, pro léčení stavů spojených s modulací muskarinového receptoru.

10. Formulace podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že tímto stavem je snižená poznávací schopnost.

11. Formulace podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že tímto stavem je Alzheimerova nemoc.

12. Formulace pro náplasti s transdermálním působením, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje jako účinnou složku účinné množství xanomelinu.

13. Formulace ve formě náplasti podle nároku 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že xanomelin je rovnoměrně rozptýlen v matrici.

14. Formulace ve formě náplasti podle nároku 12 nebo 13, v y z n a č u j í c í s e t í m, že matrice obsahuje

adhesivo citlivé na tlak.

15. Formulace ve formě náplasti podle nároků 12 až 14, v y z n a č u j í c í s e t í m, že adhesivo citlivé na tlak obsahuje akrylové adhesivo.

16. Formulace ve formě náplasti podle nároků 12 až 14, v y z n a č u j í c í s e t í m, že matrice obsahuje adhesivo citlivé na tlak, vybrané ze souboru sestávajícího z polymerů a kopolymerů alkylesterů kyseliny akrylové a methakrylové, kde alkylová skupina obsahuje od 1 do 18 atomů uhlíku, ethylenových kopolymerů vinylacetátu s ethylenem nebo s jakýmkoliv z výše zmíněných esterů kyseliny akrylové a methakrylové, polyvinylpyrrolidonu a kopolymerů vinylpyrrolidonu, vinylacetátu nebo s jakýmkoliv z výše zmíněných esterů kyseliny akrylové a methakrylové.

17. Formulace pro náplasti s transdermálním působením podle nároků 12 až 16, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále obsahuje přísadu zlepšující pronikání.

18. Formulace pro náplasti s transdermálním působením podle nároku 17, v y z n a č u j í c í s e t í m, že přísada zlepšující pronikání je přítomna v množství od 0,1 do 10 dílů hmotnostních, vztaženo na celkové množství matrice, xanomelinu a jiných složek matrice, kromě přísady zlepšující pronikání.

19. Formulace pro náplasti s transdermálním působením podle nároku 17 nebo 18, v y z n a č u j í c í s e t í m, že přísadou zlepšující pronikání je azon.

20. Formulace pro náplasti s transdermálním působením

20199

- 23 -

podle nároků 12 až 19, v y z n a č u j í c í s e t í m,  
že xanomelin je přítomnen v množství od 0,1 do 35 %, vztaženo  
na celkovou hmotnost matrice.