

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. August 2008 (14.08.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/095597 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 9/70 (2006.01) A61K 31/135 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/000392

(22) Internationales Anmeldedatum:
19. Januar 2008 (19.01.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2007 006 244.5 8. Februar 2007 (08.02.2007) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ASMUSSEN, Bodo [DE/DE]; Im Schlossgarten 10, 56170 Bendorf (DE). HORSTMANN, Michael [DE/DE];

Fürst-Friedrich-Karl-Strasse 9, 56564 Neuwied (DE). SCHMITZ, Christoph [DE/DE]; Auf dem Sand 30, 56598 Rheinbrohl (DE). SAMETI, Mohammad [DE/DE]; Albert-Magnus-Strasse 32, 53177 Bonn (DE). PRZYBYLLA, Yves-Thorsten [DE/DE]; Auf dem Teich 7, 56645 Nickenich (DE). PRACHT, Rolf [DE/DE]; Anno-Knütgen-Strasse 2A, 56203 Höhr-Grenzhausen (DE).

(74) Anwalt: SCHMIDT, Werner; LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, Patentabteilung, Postfach 15 25, 56605 Andernach (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM FOR ADMINISTERING WATER-SOLUBLE ACTIVE INGREDIENTS

(54) Bezeichnung: TRANSDERMALE THERAPEUTISCHES SYSTEM ZUR VERABREICHUNG WASSERLÖSLICHER WIRKSTOFFE

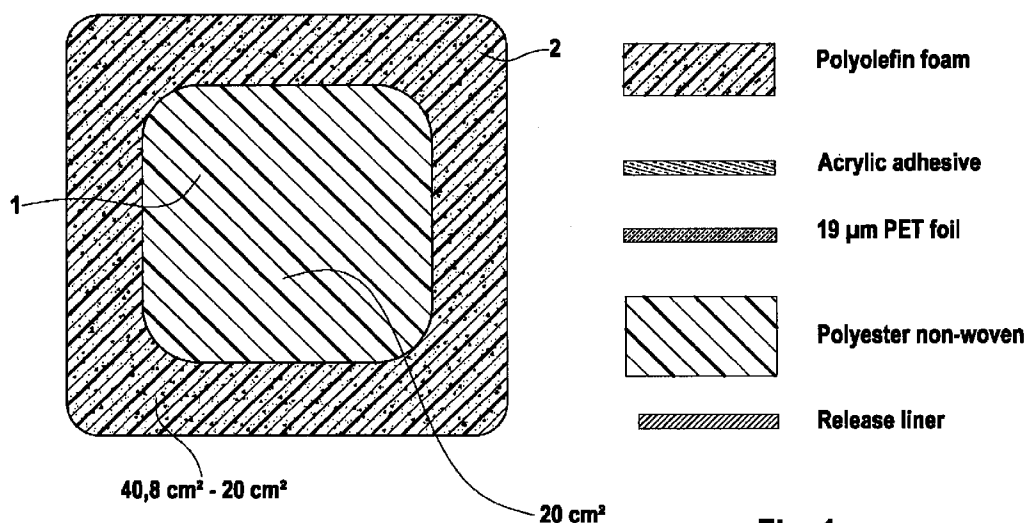


Fig. 1

(57) Abstract: The invention relates to a transdermal therapeutic system for the controlled release of water-soluble pharmaceutical active ingredients from an aqueous phase, comprising an occlusive back layer, a central device facing the skin for releasing the agent, an adhesive layer concentrically surrounding the dispensing device and a removable protective film. Said device is made from a stationary solid phase and a liquid phase containing the active ingredient in aqueous solution, the solid phase being formed from a solid with a fleecy or spongy structure.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2008/095597 A2



MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft transdermale therapeutische Systeme zur kontrollierten Abgabe wasserlöslicher, pharmazeutischer Wirkstoffe aus einer wäßrigen Phase, umfassend eine okklusive Rückschicht, eine der Haut zugewandte zentrale Vorrichtung zur Abgabe des Wirkstoffs, eine die Abgabevorrichtung konzentrisch umgebende Klebeschicht sowie eine widerablösbare Schutzfolie, worin die genannte Vorrichtung aus einer stationären festen Phase und einer den Wirkstoff in wäßriger Lösung enthaltenden flüssigen Phase besteht und wobei die feste Phase gebildet wird von einem Feststoff, der eine vlies- oder schwammartige Struktur aufweist.

Transdermales Therapeutisches System zur Verabreichung wasserlöslicher Wirkstoffe

Beschreibung:

5

Transdermale Therapeutische Systeme sind für viele Wirkstoffe seit einer Reihe von Jahre im Markt etabliert. Solche Applikationsformen erlauben den Durchschnitt von hautpermeationsfähigen pharmazeutischen Wirkstoffen durch die gesunde menschliche Haut zum Zwecke der Erzielung systemischer therapeutischer Wirkungen. In der Regel
10 beruhen solche pharmazeutische Wirkstoffpflaster auf der Basis von sogenannten Matrix- oder Reservoir/Membranpflastern, welche den Wirkstoff in gelöster oder kristalliner Form in einem überwiegend lipophilen Polymer eingebettet enthalten. Zahlreiche Technologien basieren auch auf dem Zusatz überwiegend lipidlöslicher Hilfsstoffe, die teilweise eine verbesserte Klebkraft oder Diffusivität des Wirkstoffs
15 bewirken sollen, andererseits auch die Verstärkung der Resorptionswirkung der Haut selbst zum Ziele haben.

20

Die Abgabe von vorwiegend hydrophilen Wirkstoffen an die menschliche Haut, welche nur beschränkte Löslichkeit in lipophilen Medien aufweisen, wurde bisher weniger
20 intensiv erforscht. Es sind zwar Hydrogel-Systeme bekannt, deren klebende, der Haut zugewandte Matrix überwiegend aus Wasser besteht und daher die Verwendung gut wasserlöslicher Wirkstoffe zuläßt. Nachteilig an solchen Systemen ist jedoch, dass insbesondere hochmolekulare pharmazeutische Wirkstoffe durch das vorhandene polymere Gelgerüst an ihrem Diffusionsverhalten stark gehindert werden, bevor sie die
25 Haut erreichen.

30

In US Pat 5 707 641 wird eine pharmazeutische Formulierung, bestehend aus einer wässrigen Emulsion oder Dispersion, insbesondere für die transdermale Anwendung beschrieben, welche zusätzlich zur wässrigen Phase als Wirkstoff ein pharmazeutisch
30 aktives Protein oder Polypeptid, einen Emulgator und eine ölige Phase enthält. Die Patentschrift offenbart ferner eine Matrix für die transdermale Administration der genannten Formulierung, bestehend aus einem porösen, absorbierenden, und

monolaminaren festen Material, das die genannte Formulierung absorbiert enthält. Die Matrix kann ferner mit einer flexiblen atmungsfähigen (d.h. nicht okklusiven) Rückschicht versehen sein.

- 5 In EP 0 412 869 B1 wird ein Kompositfilm zur lokalen Behandlung der Hautoberfläche vorgeschlagen, welcher eine Okklusivschicht und eine Reservoirschicht umfasst. Die letztere wird aus einer, aus einem Silikonpolymer bestehenden Matrix gebildet und enthält in inneren Einschlüssen eine wässrige Gelschicht mit einem pharmazeutischen Wirkstoff. Zur Verstärkung kann die Reservoirschicht eine Einlage aus perforiertem
- 10 Faservlies enthalten, wobei diese Einlage jedoch nicht mit dem wirkstoffhaltigen Gel in Berührung tritt. Aus der Beschreibung und den Ansprüchen wird deutlich, dass dieser Kompositfilm nur zur lokalen Behandlung der Haut geeignet ist, da keine Maßnahmen angegeben werden, welche die für eine systemisch transdermale Applikation erforderliche kontrollierte Freisetzung des Wirkstoffs gewährleisten.

15

- Der zuletzt genannte Mangel liegt auch vor bei Vorschlägen zur Applikation von wirkstoffhaltigen, wässrigen Formulierungen, gemäß der indischen Patentschrift IN 187032 sowie der DE 42 23 004 A1, worin die Applikation von undosierten wässrigen Formulierungen auf der Haut beschrieben werden. Beide Veröffentlichungen
- 20 offenbaren keine Lösung für die flächengenaue Applikation auf die menschliche Haut sowie eine unbehinderte Diffusion wasserlöslicher Wirkstoffe. Ferner wird durch den Stand der Technik keine Lösung für das Problem des Verdunstungsschutzes angegeben. Komplexe pharmazeutische Zubereitungen, die flüchtige Inhaltsstoffe, insbesondere Wasser enthalten, leiden auf der Haut darunter, dass sich durch
- 25 Verdunsten des flüchtigen Anteils unplanbare Veränderungen in der Formulierung ergeben. Durch bloßes Auftragen auf die Haut oder gegebenenfalls die Applikation von reinen Folien wird das Problem daher nicht umgangen, da die flüssigen wirkstoffhaltigen Formulierungen sich auf der Haut unkontrolliert ausbreiten, damit die Wirkfläche vergrößern und darüber hinaus keine Fixierung des Wirkstoffs auf der Haut
- 30 gewährleistet ist.

Es galt über längere Zeit als gesicherte Tatsache, dass das Vorhandensein einer impermeablen (okklusiven) Rückschicht in transdermalen therapeutischen Systemen die Hautpermeation von Wirkstoffen generell erhöht (Ann. Red. Med., Vol. 33, 18 (1982); S. 475, 476, US Pat. 4 597 961 (1986), Spalte 2, Zeilen 61-65). In neueren
5 Veröffentlichungen wurde jedoch gezeigt, dass unter okklusiven Bedingungen die Penetration bzw. Permeation der menschlichen Haut nur durch lipophile Wirkstoffe erhöht wird, diejenige durch hydrophile und leicht lipophile Wirkstoffe jedoch unverändert bleibt (Bucks, D.A. et al, J. Invest Dermatol 1988 Jul; 91 (1): 29-33; Treffel P.; Skin Pharmacol. 1992, 5 (2), 108-113).

10

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System, umfassend einen durchgehenden, konzentrisch angeordneten wasserunlöslichen Klebeschichtrand, eine okklusiv wirkende für den Wirkstoff impermeable Rückschicht, eine der Haut zugewandte Vorrichtung zur Abgabe eines
15 hydrophilen Wirkstoffs aus einer wässrigen Phase und eine ablösbare Schutzfolie, die kontrollierte Freisetzung des Wirkstoffs aus der Abgabevorrichtung und eine gesteigerte Permeation durch die Haut ermöglicht.

20

Das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System kann im einzelnen wie folgt beschrieben werden:

25

Die zentrale Vorrichtung zur Abgabe des Wirkstoffs besteht aus zwei Phasen, wobei die stationäre feste Phase gebildet wird von einem Feststoff, der flexibel sein kann und eine faserförmige oder offenporige vlies- oder schwammartige Struktur aufweist, und wobei
25 die flüssige Phase aus einer den pharmazeutisch aktiven Wirkstoff enthaltenden wässrigen Lösung, Emulsion oder Suspension besteht.

30

Die zweiphasige Abgabevorrichtung ist konzentrisch umgeben von einem Klebeschichtrand, bestehend aus einem üblichen adhesiven Polymer. In einer bevorzugten Ausgestaltung der Erfindung wird dieser Rand hinsichtlich der Dicke verstärkt durch eine Schicht aus nicht klebenden Polymeren, wobei diese auch in Form von geschlossenporigen Schäumen vorliegen können. Durch die Dicke dieser Schicht,

welche in einem Bereich von 200-5000 μm , vorzugsweise von 500-2000 liegt, lässt sich auch der Raum für die zentrale Abgabevorrichtung regulieren.

Die Abgabevorrichtung kann kreisförmig sein oder ein Quadrat oder Rechteck darstellen, deren Ecken abgerundet oder abgeschrägt sein können (Fig. 1). Im Falle einer kreisförmigen Abgabevorrichtung hat der Klebeschichtrand eine ringförmige Form.

Die vorliegende Erfindung wird durch die Abbildungen Fig. 1 und Fig. 2 näher erläutert.

Fig. 1 zeigt die Aufsicht auf ein erfindungsgemäßes transdermales therapeutisches System.

Fig. 2 zeigt einen Querschnitt durch das erfindungsgemäße System.

1 stellt die zentrale Abgabevorrichtung dar, 2 eine Schicht aus mindestens einem nicht klebenden Polymer, 3 eine Klebschicht, 4 einen Release-Liner und 5 eine okklusive Rückschicht.

Die stationäre Phase der zentralen Abgabevorrichtung ist eine feste Phase, die starr oder flexibel sein kann und eine faserförmige, offenporige, vlies- oder schwammartige Struktur aufweist. Als Materialien für diese feste Phase kommen Stoffe aus der Gruppe der synthetischen oder natürlichen Fasermaterialien, z.B. Cellulose, Viskose, Polyesterfasern, Polyurethanfasern, Silikonfasern und andere in Betracht. bevorzugt sind sogenannte „non-voven“-Materialien, z.B. Vliese.

Als flüssige Phase der zentralen Abgabevorrichtung werden wässrige Lösungen von hydrophilen, d.h. gut wasserlöslichen pharmazeutischen Wirkstoffen verwendet, wobei diese wässrige Lösung auch Teil einer Emulsion oder Suspension sein kann.

Die flüssige Phase kann zusätzlich zu den Hilfsstoffen, die zur Bildung einer Emulsion oder Suspension erforderlich sind, weitere Hilfsstoffe enthalten, welche z.B. die Bildung von Liposomen ermöglichen.

Als hydrophile Wirkstoffe sollen im Kontext dieser Erfindung solche verstanden werden, die in Wasser eine höhere Löslichkeit aufweisen, als in organischen Medien. Zu dieser Gruppe gehören zahlreiche Arzneistoffe, deren transdermale Verwendung bisher entweder gar nicht oder nur in begrenztem Maße möglich war. Hierzu gehören z.B.

- 5 Adrenalin, Heparin, Methoclopramid-Hydrochlorid, Salbutamol-Hydrochlorid, ferner Peptide oder Polypeptide, wie z.B. Vasopressin, Insulin, Somatotropin oder Calcitonin.

Für die okklusive Rückschicht kommen olefinische Folien wie z.B. solche aus Polyethylen, Polypropylenen oder Polyurethanen, bevorzugt jedoch eine

- 10 Polyethylenterephthalatfolie in Betracht. Der Klebeschichtrand kann aus Polymeren der Polyisopren-, Polyisobutylen- oder Polyacrylestergruppe oder auch aus Polysiloxanopolymeren bestehen.

Die Schicht aus nicht klebendem Polymer, die zur Verstärkung des Klebeschichtrandes dient, besteht aus Polyolefinen, bevorzugt aus einem Schaum aus mindestens einem dieser Materialien.

15

Die folgenden Beispiele für halbfeste bzw. flüssige wirkstoffhaltige Formulierungen sollen die Erfindung erläutern ohne sie einzuschränken.

20

Beispiel 1: Eine halbfeste Formulierung

Aqua purificata	10 g
Natrium benzoate	0,03 g
Bile Salts	0,8 g
Cholesterol	0,7 g
Polyoxyethylene	0,8 g
Peptide	0,1 g
SDS	0,5 g
Glycerol	2,0 g

Beispiel 2: Eine flüssige Formulierung

Aqua purificata	10 g
Parahydroxybenzoeacid (PHB)	0,03 g
Peptide	0,1 g
Marcrogol	0,8 g
Sorbitanmonostearat	0,8 g
Triglyceride medium chain	0,5 g
Glycerol	1,0 g

Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System zur kontrollierten Abgabe eines wasserlöslichen, pharmazeutischen Wirkstoffs aus einer wäßrigen Phase, umfassend
5 eine okklusive Rückschicht, eine der Haut zugewandte zentrale Vorrichtung zur Abgabe des Wirkstoffs, eine die Abgabevorrichtung konzentrisch umgebende Klebeschicht sowie eine wiederablösbare Schutzfolie, dadurch gekennzeichnet, dass die genannte Vorrichtung aus einer stationären festen Phase und einer den Wirkstoff in wäßriger Lösung enthaltenden flüssigen Phase besteht, wobei die feste Phase gebildet wird von
10 einem Feststoff, der eine vlies- oder schwammartige Struktur aufweist.
2. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die feste Phase der zentralen Abgabevorrichtung starr oder flexibel ist.
15
3. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass die feste Phase eine faserförmige und/oder offenporige, vlies- oder schwammartige Struktur aufweist.
- 20 4. Transdermales therapeutisches System, gemäß mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die feste Phase aus mindestens einem synthetischen und/oder natürlichen Fasermaterial besteht.
5. Transdermales therapeutisches System gemäß mindestens einem der
25 vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die feste Phase aus einem Vlies besteht.
6. Transdermales therapeutisches System, gemäß mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die flüssige Phase der
30 zentralen Abgabevorrichtung aus einer wäßrigen Lösung eines pharmazeutischen Wirkstoffes besteht.

7. Transdermales therapeutisches System gemäß mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die flüssige Phase der zentralen Abgabevorrichtung gebildet wird von einer die wäßrige Lösung eines pharmazeutischen Wirkstoffs enthaltenden Suspension oder Emulsion.

5

8. Transdermales therapeutisches System gemäß mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die okklusive Rückschicht für den pharmazeutischen Wirkstoff impermeabel ist.

10 9. Transdermales therapeutisches System gemäß mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die die zentrale Abgabevorrichtung konzentrisch umgebende Klebeschicht aus einem adhäsiven Polymer besteht.

15 10. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Klebeschicht zur Erhöhung der Dicke durch mindestens eine Schicht aus nicht klebenden Polymeren verstärkt ist.

20 11. Transdermales therapeutisches System gemäß mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass als pharmazeutische Wirkstoffe Adrenalin, Heparin, Methoclopramid-Hydrochlorid oder Salbutamol-Hydrochlorid verwendet werden.

25 12. Transdermales therapeutisches System gemäß mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass als pharmazeutische Wirkstoffe Peptide oder Polypeptide verwendet werden.

30 13. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass Vasopressin, Insulin, Somatotropin oder Calcitonin verwendet wird.

1 / 2

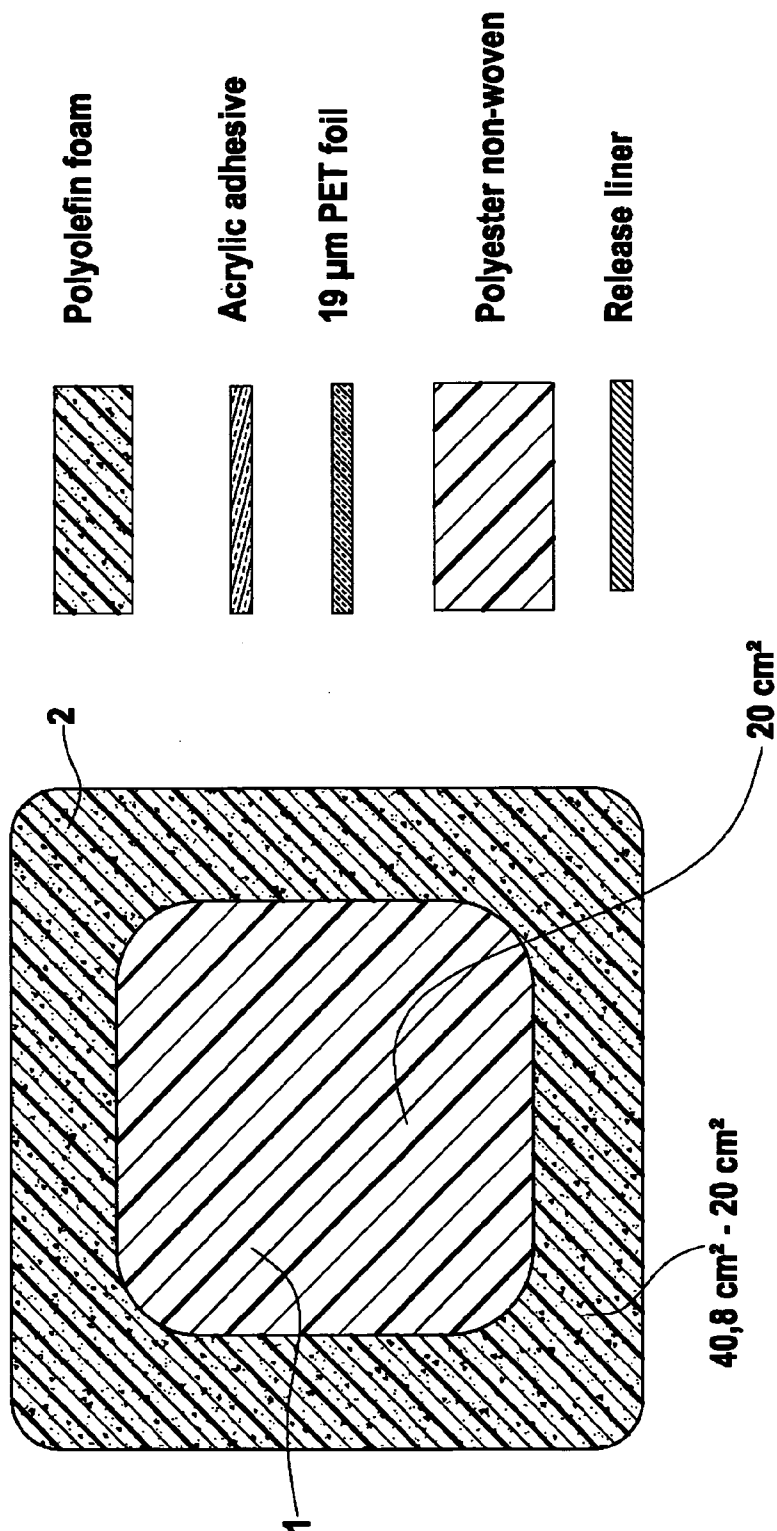


Fig. 1

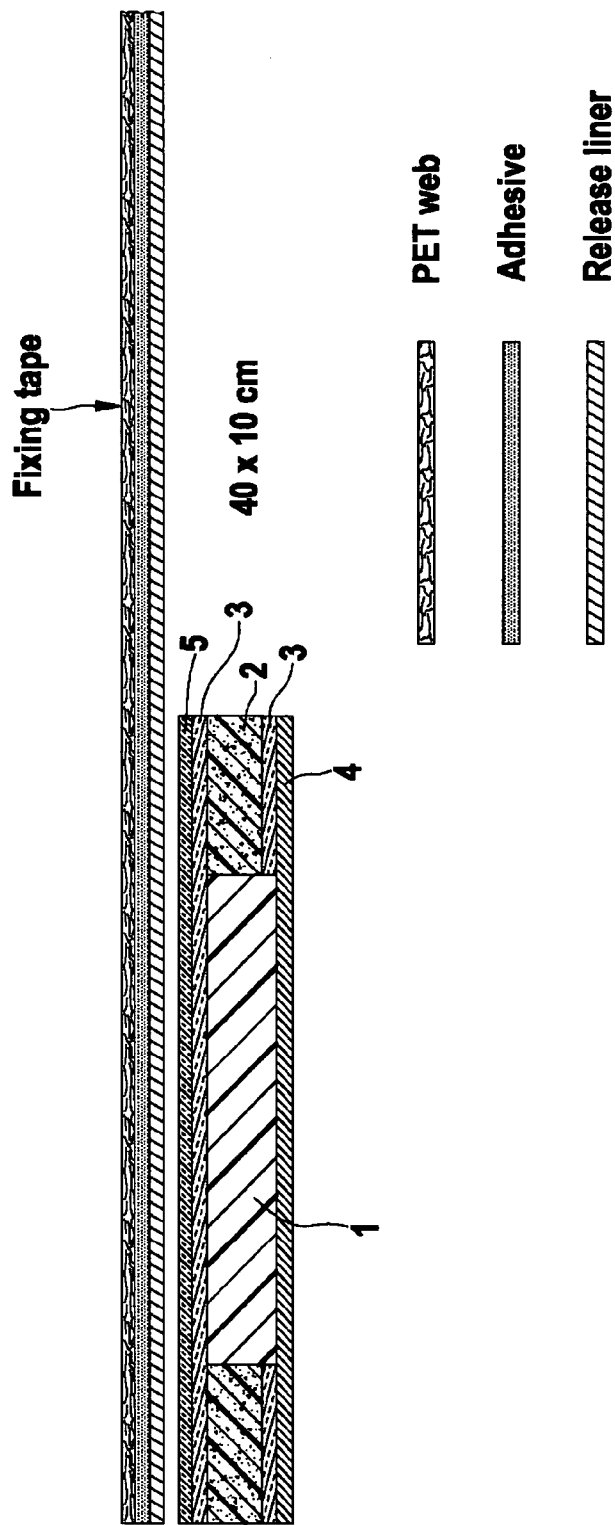


Fig. 2