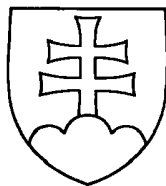


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU**

- (22) Dátum podania: 10.05.96
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 195 17 145.4
(32) Dátum priority: 10.05.95
(33) Krajina priority: DE
(40) Dátum zverejnenia: 06.05.98
(86) Číslo PCT: PCT/EP96/02013, 10.05.96

(21) Číslo dokumentu:

1497-97

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶ :

**A 61K 9/70,
A 61K 31/565**

(71) Prihlasovateľ: HEXAL AG, Holzkirchen, DE;

(72) Pôvodca vynálezu: Fischer Wilfried, Holzkirchen, DE;
Bracher Daniel, Holzkirchen, DE;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Transdermálny terapeutický systém (TTS) na podávanie testosterónu**

(57) Anotácia:
Je opísaný transdermálny terapeutický systém na podávanie testosterónu alebo derivátov testosterónu ako účinnej látky.

Transdermálny terapeutický systém (TTS) na podávanie testosterónu

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka transdermálneho terapeutického systému na podávanie testosterónu alebo jeho derivátov ako účinnej látky.

Doterajší stav techniky

Podľa súčasného stavu techniky sa testosterón a deriváty testosterónu používajú konkrétne na hormonálnu náhradnú terapiu mužov. Ďalšími indikáciami, spolu s primárnym a sekundárnym hypogonadizmom, sú oligozoospermia, impotencia a predčasná ejakulácia. V súčasnosti prebiehajú testy na ich použitie v prípade osteoporózy u mužov; vid' napríklad Rapado a kol., in: Trends in Osteoporosis, 1 (1989) 1-9.

Vďaka vysokému účinku prvého priechodu je testosterón rozsiahle neučinný pri orálnom podaní. Preto sa pri náhradnej terapii podávajú buď orálne účinné estery, ako je undekanoát testosterónu, alebo injekčné prípravky s predĺženým účinkom, ako je enantát testosterónu a propionát testosterónu.

Tieto dáta poskytujú rad východziech bodov pre zmysluplný vývoj transdermálnych terapeutických systémov (TTS). S použitím týchto systémov sa je možné vyhnúť vysokým dávkam účinnej zložky pri orálnom dávkovaní, obidu sa bolestivé injekcie a hladina v krvi môže byť lepšie regulovaná a lepšie prispôsobená dennému rytmu.

Napríklad v US-A-4 704 282 sa popisuje transdermálny terapeutický systém, ktorý má nosnú fóliu (zpevňujúci prostriedok), zásobník účinnej zložky a odstrániteľnú kryciu fóliu (odlepovacia páska). Zásobník účinnej zložky môže byť vo forme vodného alebo nevodného gélu alebo polymérneho materiálu, v ktorom je účinná zložka rozpustená v koncentrácii, ktorá nie je vyššia, než je nasýtená koncentrácia účinnej zložky v materiáli matrice. Matrice môže obsahovať prostriedky zvyšujúce priestupnosť. Účinnou zložkou, ktorá má byť podávaná, môže byť napríklad testosterón. Samozrejme ak je testosterón v transdermálnom terapeutickom

systéme prítomný v menej než nasýtenom roztoku, je na získanie vyhovujúcich hladín v krvi prítomnosť prostriedkov zvyšujúcich priepustnosť nevyhnutná, vid' WO-A-9 210 231, str.11, riadok 33.

V US-A-4 849 224 sa navrhuje transdermálny terapeutický systém, v ktorom je zásobník účinnej zložky tvorený nosnou fóliou (podkladová fólia) a poréznou membránou. Účinnou zložkou môže byť testosterón alebo ester testosterónu. Okrem účinnej zložky môžu byť prítomné prostriedky zvyšujúce priestupnosť. Na použiteľnosť tohto známeho systému je však potrebné pozeráť kriticky, pretože zásobník účinnej zložky, ktorý je tvorený laminátom z nosnej fólie a membrány, sa lepí na kožu krúžkom lepidla. Pretože je lepidlo nanesené vo forme prstenca, je v skutočnosti vytvorené okno, cez ktoré môže účinná zložka a prostriedok zvyšujúci priestupnosť prenikať do kože cez membránu bez toho, že by sa prostriedok zvyšujúci priestupnosť dostal nevyhnutne do styku s lepidlom, pričom na ochranu lepidla sú vytvorené prídavné prstencové tesniace prvky. Pretože môže byť s prstencovou lepidlovou zónou získaná len obmedzená lepidlosť, je veľkosť tejto známej náplaste obmedzená.

WO-A-9 210 231 = EP-A-0 562 041 je založený na stave techniky z US-A-4 849 224, podľa ktorého je vytvorený prstenec lepidla pre adhéziu transdermálneho terapeutického systému ku koži; vid' WO-A-9 210 231, str. 13, riadky 18/19. Alternatívne je navrhnutá základná vrstva lepidla pod zásobníkom (zvláštna základná vrstva lepidla ležiaca pod zásobníkom) a k tomu adhézny povlak pre zásobník (adhézne prekrytie zásobníka). Pretože je však podľa tohto známeho stavu techniky na podávanie testosterónu nevyhnutné použitie prostriedkov zvyšujúcich priestupnosť, nie je jasné, ako chce WO-A-9 210 231 zabrániť nežiaducemu preniknutiu prostriedku zvyšujúceho priestupnosť do lepidla, pokiaľ nie je lepidlo vytvorené v prstencovitej forme.

WO-A 9 503 764, WO-A-9 423 707 a US-A-5 152 997 tiež popisujú transdermálne terapeutické systémy na podávanie testosterónu, pričom tieto systémy sú systémy so zásobníkmi, v ktorých je účinná zložka prítomná v nižšej než nasýtenej forme, a sú vybavené urýchľovačom priestupnosti. Tieto popisy známeho stavu tak korešpondujú so stavom techniky, ako je uvedené v WO-A-9 210 231, str. 11, riadok 33.

Úlohou vynálezu je poskytnúť transdermálny terapeutický systém na podávanie testosterónu alebo derivátov testosterónu, ktorý nevyžaduje použitie prostriedkov zvyšujúcich priestupnosť a ktorý zaručuje dostatočnú hladinu účinnej zložky v krvi.

Podstata vynálezu

Na tento účel je navrhnutý podľa predloženého vynálezu transdermálny terapeutický systém (TTS) na podávanie testosterónu alebo derivátov testosterónu ako účinnej zložky, ktorý má

- nosnú fóliu (podkladovú fóliu),
 - zásobník,
 - alkoholový nosič účinnej zložky,
 - adhéznou vrstvu pre styk systému s kožou, a
 - odstrániteľnú kryciu fóliu (odlepovaciu pásku),
- v ktorom
- systém neobsahuje prostriedok zvyšujúci priestupnosť,
 - účinná zložka je v nosiči účinnej zložky prítomná v nasýtení a
 - medzi zásobníkom a adhéznou vrstvou je vytvorená membrána,
 - ktorá neriadi uvoľňovanie účinnej zložky, zatiaľ čo uvoľňovanie účinnej zložky riadi adhézna vrstva.

Vynález je založený na prekvapivom zistení, že dostatočné množstvo účinnej zložky v krvi môže byť dosiahnuté tiež či predovšetkým vtedy, keď je účinná zložka prítomná v nosiči pre účinnú látku v nasýtení, zatiaľ čo WO-A-9 210 231 vyžaduje nižšiu koncentráciu než nasýtenie účinnej zložky.

Podľa vynálezu je možné použiť ako deriváty testosterónu ester testosterónu, predovšetkým enantát testosterónu, cipionát testosterónu, propionát testosterónu alebo undekanoát testosterónu, alebo nižšie alkyltestosteróny, predovšetkým metyltestosterón.

Účinná zložka môže byť prítomná vo forme komplexu s cyklodextrínom alebo derivátmi cyklodextrínu, predovšetkým s β -cyklodextrínom.

Membránou môže byť membrána z polyetylénu alebo membrána z polypropylénu.

Podľa výhodného uskutočnenia je zásobník tvorený nosnou fóliou a membránou.

Podľa vynálezu môže byť alkoholovým nosičom účinnej látky etanol alebo nízkomolekulárny monohydroxyalkohol, ako je izopropanol, alebo nízkomolekulárny polyhydroxyalkohol, napríklad propylénglykol, alebo ich zmes.

Pre adhéziu vrstvu podľa vynálezu môže byť vybrané lepidlo citlivé na tlak (samolepiace lepidlo), odolné voči alkoholu, na báze napríklad polyuretánu, izobutylénu, polyvinyléteru, silikónu alebo akrylátu.

Lepidlom na báze silikónu môže byť silikónové lepidlo, ktoré je založené na dvoch hlavných zložkách; polymére alebo lepidle, predovšetkým polysiloxáne, a lepiacej živici. Polysiloxánové lepidlo je obvykle tvorené zosieťovadlom lepidla, typicky vysokomolekulárnym polydiorganosiloxánom, a živicom, aby sa použitím vhodného organického rozpúšťadla získala trojrozmerná kremičitanová štruktúra. Zmes živice s polymérom je najdôležitejším faktorom pre zmenu fyzikálnych vlastností polysiloxánových lepidiel; vid' napríklad Sobieski a kol., "Sili-cone Pressure Sensitive Adhesives", Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology, 2. vyd., str. 508-517 (ed. D. Satas), Van Nostrand Reinhold, New York (1989).

Vhodné samolepiace silikónové lepidlá je možné bežne získať pod ochrannou známkou BIO-PSA X7.

Ďalším príkladom lepidel citlivých na tlak na báze silikónov je trimetylovaný silikón-dioxid, ktorý bol spracovaný s polydimetylsiloxánom s koncovými trimetylsiloxyskupinami.

Lepidlom na báze akrylátov môže byť akýkoľvek homopolymér, kopolymér alebo terpolymér, pozostávajúci z rôznych derivátov kyseliny akrylovej.

Napríklad môžu byť akrylátovými polymérmi polyméry jedného alebo viac monomérov kyseliny akrylovej a iných kopolymerovateľných monomérov. Akrylátové polyméry tiež môžu obsahovať kopolyméry alkylakrylátov a/alebo metakrylátov a/alebo kopolymerovateľných sekundárnych monomérov alebo monomérov s funkčnými skupinami. Kohézne vlastnosti získaných akrylátových polymérov je možné meniť zmenami množstva každého typu, ktorý sa pridá ako monomér. Všeobecne pozostáva akrylátový polymér z najmenej 50 % hmotn.

akrylátového, metakrylátového, alkylakrylátového alebo alkylmetakrylátového monoméru, od 0 do 20 % funkčného monoméru, kopolymérovateľného s akrylátom, a od 0 do 40 % odlišného monoméru.

Akrylátovými monomérmi, ktoré môžu byť použité s kyselinou akrylovou, sú kyselina metakrylová, butylakrylát, butylmetakrylát, hexylakrylát, hexylmetakrylát, izooktylakrylát, izooktylmetakrylát, 2-etylhexylakrylát, 2-etylhexylmetakrylát, decylakrylát, decylmetakrylát, dodecylakrylát, dodecylmetakrylát, tridecylakrylát a tridecylmetakrylát.

Ako funkčné monoméry, ktoré sú kopolymérovateľné s vyššie uvedenými akrylátmi, metakrylátmi, alkylakrylátmi alebo alkylmetakrylátmi môžu byť napríklad použité kyselina akrylová, kyselina metakrylová, kyselina maleinová, maleinanhydrid, hydroxyetylakrylát, hydroxypropylakrylát, akrylamid, dimetylakrylamid, akrylonitril, dimetylaminoetylakrylát, dimetylaminoetylmetakrylát, terc. butylaminoetylakrylát, terc. butylamino-etylmetakrylát, metoxyetylakrylát a metoxyetylmetakrylát.

Ďalšie podrobnosti a príklady samolepiacich akrylátov, vhodných pre vynález, sú opísané v Satas Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology "Acrylic Adhesives", 2. vyd., str. 396-456 (ed. D. Satas), Van Nostrand Reinhold, New York (1989).

Vhodné samolepiace akryláty sú komerčne dostupné.

Transdermálny terapeutický systém podľa vynálezu môže prídavne obsahovať α -tokoferol alebo deriváty α -tokoferolu a/alebo činidlo zvyšujúce viskozitu, ako je hydroxypropylcelulóza.

Vynález bude ďalej podrobnejšie znázornený obrázkom a príkladom.

Prehľad obrázkov na výkrese

Podľa obrázku 1 obsahuje transdermálny terapeutický systém podľa vynálezu nosnú fóliu (podkladová fólia) 1, ktorá môže mať nepatrne konvexný tvar, a ktorá spoločne s membránou 3 tvorí zásobník 2, pričom membrána 3 nereguluje uvoľňovanie účinnej zložky. Na membránu 3 je nanesená podľa obrázku 1 adhézna vrstva 5, ktorá reguluje uvoľňovanie účinnej látky. Adhézna vrstva 5 je ďalej prekrytá krycou fóliou (odlepovacia páska) 6, ktorá sa pred aplikáciou odstráni.

Podľa obrázku 1 môže byť nosná fólia 1 vybavená prstencovým olemovaním 4, ktoré leží na obvodovej okrajovej oblasti adhézne vrstvy 5 a je nalepené v mieste dotyku na membránu 3.

Príklad uskutočnenia

Ako adhézna vrstva sa použije samolepiace lepidlo na báze silikónu (trimetylovaný silikón-dioxid, ktorý bol spracovaný s polydimetylsiloxánom majúcom koncové trimetylsiloxyskupiny; hrúbka vrstvy za sucha je približne od 35 do 45 μm ; hmotnosť na jednotku špecifického povrchu je približne od 50 do 60 g/m^2). Krycia fólia z PET (hrúbka približne 75 μm ; hmotnosť na jednotku špecifického povrchu je približne 100 g/m^2) je pokrytá pomocou potahovacieho zariadenia silikónovým lepidlom. Mikroporézna polyetylénová membrána alebo mikroporézna polypropylénová membrána (teplom zvarovateľná; hrúbka približne 50 μm ; hmotnosť na jednotku špecifického povrchu je približne 10 g/m^2) sa potom laminuje na potiahnutú kryciu fóliu za vzniku laminátu z krycej fólie, lepidla a membrány. Laminát sa potom privarí na nosnú fóliu z polyesteru (aluminizovaná s polyolefinovou lepiacou vrstvou (teplom zvarovateľná); hrúbka približne 70 μm) pomocou zvarovacieho zariadenia (so zvarovacím prstencom) takým spôsobom, že na zavedenie účinnej látky zostane medzera. Plniteľný transdermálny terapeutický systém (prázdny TTS) sa naplní, napríklad použitím Hamiltonovej injekčnej striekačky alebo rúrkového čerpadla vybaveného kanylou, nasledujúcim roztokom účinnej zložky:

Zloženie roztoku účinnej zložky pre TTS:

	mg/TTS
testosterón	60,56
96% etanol	157,18
propylénglykol	48,11
α -tokoferol	56,78
hydroxypropylcelulóza	5,98
celkom	328,61
plniaci objem zásobníku	360 μl
hustota roztoku účinnej zložky	0,91285 g/cm^3
množstvo naplnené do zásobníka	328,6 mg

Po naplnení sa medzera na plnenie zavari. Naplnené transdermálne terapeutické systémy sa vyrážajú pomocou trňa.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Transdermálny terapeutický systém - TTS - na podávanie testosterónu alebo derivátov testosterónu ako účinnej zložky s

- nosnou fóliou (podkladovou fóliou),
- zásobníkom,
- alkoholovým nosičom účinnej zložky,
- adhéznou vrstvou na kontakt systému s kožou a
- odstrániteľnou krycou fóliou (odlepovacou páskou),

pričom

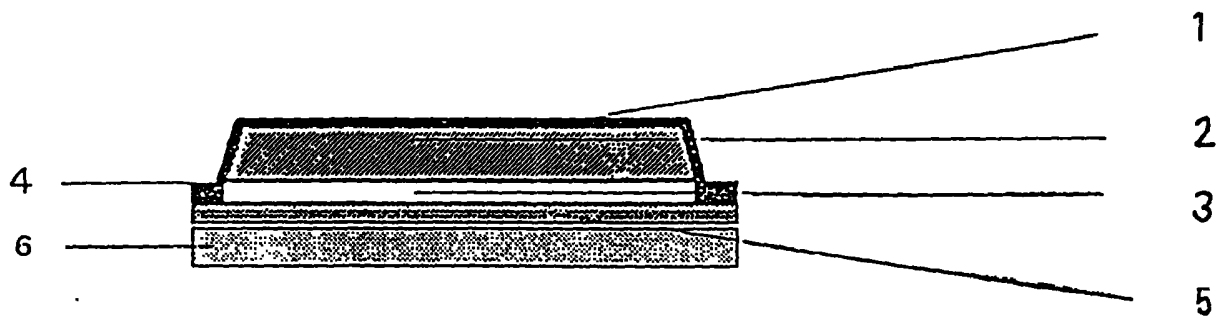
- systém neobsahuje prostriedok zvyšujúci priestupnosť okrem alkoholového nosiča účinnej zložky,
- účinná zložka je v nosiči účinnej zložky prítomná v nasýtení a
- medzi zásobníkom a adhéznou vrstvou je vytvorená membrána, ktorá nereguluje uvoľňovanie účinnej zložky, zatiaľ čo uvoľňovanie účinnej zložky reguluje adhézna vrstva.

2. Systém podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že derivátom testosterónu je ester testosterónu, predovšetkým enantát testosterónu, cipionát testosterónu, propionát testosterónu alebo undekanoát testosterónu, alebo nižší alkyltestosterón, predovšetkým metyltestosterón.

3. Systém podľa nároku 1 alebo 2, **vyznačujúci sa tým**, že účinná zložka je prítomná vo forme komplexu s cyklodextrínom alebo derivátom cyklodextrínu, predovšetkým s β -cyklodextrínom.

4. Systém podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, **vyznačujúci sa tým**, že zásobník je tvorený nosnou fóliou a membránou.

5. Systém podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, **vyznačujúci sa tým**, že alkoholovým nosičom účinnej látky je etanol alebo nízkomolekulárny monohydroxyalkohol alebo polyhydroxyalkohol, predovšetkým propylénglykol, alebo ich zmes.
6. Systém podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, **vyznačujúci sa tým**, že adhéznou vrstvou je samolepiace, voči alkoholu odolné lepidlo na báze polyuretánu, izobutylénu, polyvinyléteru, silikónu alebo akrylátu.
7. Systém podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, **vyznačujúci sa tým**, že nosič účinnej zložky prídavne obsahuje α -tokoferol alebo derivát α -tokoferolu.
8. Systém podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, **vyznačujúci sa tým**, že nosič účinnej zložky prídavne obsahuje činidlo zvyšujúce viskozitu, ako je hydroxypropylcelulóza.



Obr. 1