PATENTOVÝ SPIS

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2001-91**
(22) Přihlášeno: **07.07.1999**
(30) Právo přednosti: **09.07.1998 DE 1998/19830651**
(40) Zveřejněno: **16.05.2001**
(Věstník č. 5/2001)
(47) Uděleno: **29.05.2008**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **09.07.2008**
(Věstník č. 28/2008)
(86) PCT číslo: **PCT/EP1999/004756**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2000/002540**

(11) Číslo dokumentu:
299 383
(13) Druh dokumentu: **B6**
(51) Int. Cl.:
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)
A61P 15/12 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
EP 0 848 960 A; US 5 306 503.

(73) Majitel patentu:
LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG, Andernach, DE

(72) Původce:
Berthold Achim, Andernach, DE
Müller Walter, Neuwied, DE

(74) Zástupce:
Ing. Ivana Jirotková, Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:
Náplast s obsahem steroidů, způsob její výroby a použití

(57) Anotace:
Medicínská samolepivá kompozice pro transdermální aplikaci estrogenu v kombinaci s gestagenem obsahuje
(a) 25 až 90 hmotn. % samolepivého akrylátového kopolymeru,
(b) 1 až 15 hmotn. % filmotvorného akrylátového kopolymeru, obsahujícího kysele reagující funkční skupiny,
(c) 1 až 30 hmotn. % lepivost zvyšujících přísad lepivé pryskyřice,
(d) 0,2 až 2,0 hmotn. % estrogenu a
(e) 1 až 5 hmotn. % gestagenu.
Je určena pro výrobu léčiva k profylaxi a ošetřování klimakterických obtíží.

CZ 299383 B6

Náplast s obsahem steroidů, způsob její výroby a použití

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká medicínské kompozice k transdermální aplikaci estrogenu v kombinaci s gestagenem.

Dosavadní stav techniky

Při kutánní aplikaci účinných látek se usiluje o systemické působení léčiv. Vzhledem k omezené permeabilitě kůže se pro to hodí především substance, které se aplikují v nízkých dávkách (denní dávky do 10 mg).

Kutánní použití má smysl tehdy, když je velký podíl účinné látky po orální dávce při první pasáži metabolizován sliznicí žaludečně–střevního kanálu resp. zadržován játry (first–pass–efekt) a/nebo když má účinná látka v plasmě nízký poločas existence. Naproti tomu jsou nevhodné látky s vysokým alergizačním potenciálem právě tak jako ty, které působí lokální iritaci. Jsou–li splněny základní předpoklady, představuje pak kutánní aplikace alternativu k orálnímu dávkování.

Vynález se týká účinnou látku obsahujícího zařízení, které ve stanovené době, na stanovené místo, kontinuálně uvolňuje jedno nebo více léčiv v předem určeném stupni. Zařízení tohoto druhu je charakterizováno exaktním programem zpracování a označuje se jako terapeutický systém. Protože systém podle vynálezu se přilepuje jako náplast na kůži, aby se docílil systemický efekt, mluví se v této souvislosti o transdermálním terapeutickém systému (TTS).

Vynález se týká přípravku s vysokým stupněm účinnosti, to jest přípravek vede k vysoké biovyužitelnosti léčiv. Dosahuje se toho tím, že je silně zredukována předsystemická eliminace obcházením zažívacího traktu, při čemž účinnost léčiv je nezávislá na stupni vyprázdnění žaludku a intestinální motilitě.

Účinek léčiva může být s určitou časovou prodlevou v každé době přerušen jednoduchým odstraněním přípravku. Koncentrace v plasmě může být nastavena v terapeutickém rozsahu bez vrcholových a spodních hodnot. V důsledku toho se přípravek vyznačuje regulovatelností absorpčního děje.

Přípravek podle vynálezu má vysokou spolehlivost z hlediska dodržování terapeutického plánu pacientem, protože frekvence aplikace je ve srovnání s konvenčními orálními formami silně snížena. Dále může být zpravidla zmenšeno aplikované množství účinné látky. Z toho vyplývá zvýšená bezpečnost terapie.

Estradiol, estron (estrogen) a progesteron (gestagen) jsou přirozené ženské sexuální hormony. Sexuální hormony slouží k vytváření primárních a sekundárních pohlavních znaků. Mají vliv na růst a stavbu těla, jakož i na hospodaření s vodou a minerály. Sexuální hormony utvářejí dále průběh menstruačního cyklu ženy.

Přirozené sexuální hormony, jejich deriváty, jakož i strukturní analogy jsou nasazovány při hormonální antikoncepci, při substituční terapii nebo při ošetřování různých onemocnění.

Hlavní oblast aplikace sexuálních hormonů je na poli postmenopauzální hormonální substituce. Substituce slouží k prevenci klimakterických potíží (teplotní návaly, závratě, tachykardie, pocení, pocit strachu, dráždivost, oslabování koncentrace, poruchy spánku atd.). Dále mají být tak zabraňovány změny na močových a pohlavních orgánech, kardiovaskulární změny podmíněné hyper-

lipoproteinovými anemiemi, kožní atrofie nebo osteoporóza, jakož i další chorobné projevy. Pro tento účel se podává estrogen v kombinaci s gestagenem.

Nasazovány mohou být kupříkladu následující estrogeny: 17–β–estradiol, 17–α–estradiol, 17–β–estradiolcypionát, 17–β–ethinylestradiol, 3,17–β–estradioldienanthát, 17–β–estradiolvalerát, 17–β–estradiolbenzoát, 17–β–estradiolundecylát, 17–deacetylnorgestimát, norgestimát, mestranol a quinestrol. Vyjmenované estrogeny jsou charakterizovány aromatickou hydroxylovou skupinou resp. jejím etherem.

Protože přirozený gestagen progesteron vykazuje pro substituční terapii nevyhovující farmakokinetické vlastnosti, bylo syntetizováno mnoho modifikovaných produktů. Zde lze jmenovat například: 19–norprogesteron, norethisteronacetát, norethisteron, ethisteron, melengestrol, norgestrel, levonorgestrel, gestoden, hydroxyprogesteronkapronát, medroxyprogesteronacetát, ethynodioldiacetát, 17–α–hydroxyprogesteron, megestrolacetát, lynestrenol, desogestrel, allylestrenol, chlormadinon a chlormadinonacetát. Typickým strukturním znakem většiny sloučenin je struktura 3–keto–4–enu.

Podává–li se estradiol orálně, je vzhledem ke svojí špatné rozpustnosti ve vodě absorbován jen z malé části. Absorbovaný podíl podléhá vysokému first–pass–efektu. Při tom se tvoří početné metabolity, které už estrogenní účinek nemají a vedou k účinkům vedlejším. Orální dávkování vede dále k nefysiologické fluktuaci hladiny hormonu v krvi. Mimoto musí být v závislosti na first–pass–efektu podávána vysoká množství estradiolu a tím jsou podmiňovány další vedlejší účinky.

Ideální aplikaci pro estradiol by byla pomalá intravenosní infuse, což však vhodné není. Transdermálním podáváním se dají dosáhnout téměř ideální podmínky. Při tom se obchází first–pass–efekt a v plasmě se docilují koncentrace, které odpovídají fysiologické hladině hormonu v krvi premenopauzální ženy (40 až 60 pg/ml). Další výhodou transdermální dávky proti orální aplikaci je, že denní dávka může být snížena na 50 μg/den.

Hlavní riziko, které je spojeno s postmenopauzálním dávkováním estradiolu je hyperstimulace endometria, spojená se zvýšeným rizikem hyperplasie resp. degenerace. Nad to dále při monoterapii estradiolu vystupují vzrůstající poruchy menstruace. Aby se tato rizika zmenšila, je smysluplné podávat estradiol v kombinaci s gestagenem. Pro zabránění hyperplasie je při transdermálním dávkování denně zapotřebí 200 až 300 μg norethisteronacetátu nebo odpovídajícího ekvivalentu. Ve srovnání s tím se při perorálním dávkování vyžaduje 0,7 až 1 mg/den [Wiseman L. R. a McTavish D., Transdermal Estradiol / Norethisteron:·A Review of its Pharmacological Properties and Clinical Use in Postmenopausal Women, Drug & Aging, Vol. 4, No. 3, 1994, 238–256].

Kombinované TTS se směsí pro transdermální aplikaci estrogenu, zvláště estradiolu, v kombinaci s gestagenem, zejména norethisteronacetátem, jsou již známé a na trhu dostupné (např. Estracomb®). Nevýhodou je jejich složitá skladba. Tak Estracomb® obsahuje dva oddíly, které slouží jako rezervoáry pro účinnou látku. Dále je obsažena řídicí membrána pro kontrolované podávání účinné látky. Vzhledem k prostor vyžadujícím oddílům je systém velmi tlustý a proto pro nošení nekomfortní.

Příklady pro jednoduše strukturované matricové systémy pro transdermální aplikaci estradiolu v kombinaci s gestagenem jsou popsány v EP 0 695 177 B1. Ve WO 96/40087 je popsán matricový systém pro transdermální aplikaci estradiolu na základě zesíťovaného akrylátového polymeru.

Při skladování TTS matricového typu obsahujících steroidy vyvstávají mezi jiným dva problémy stability: účinné látky mohou rekrystalovat nebo být odbourávány.

Rekrystalizace se projeví, když je překročena koncentrace nasycení odpovídající účinné látky. Překročení koncentrace nasycení může mít za následek změnu modifikace. Tak estradiol přijetím krystalové vody má sklon k tvorbě semihydrátu, který vzhledem ke svojí menší rozpustnosti rekrystaluje. Dále existuje možnost tvorby směsných krystalů. Rozpustnost směsných krystalů je při tom menší než rozpustnost pro nasycení u jednotlivých komponent. V důsledku rekrystalizace ubývá termodynamická aktivita a permeační stupeň účinných látek skrze kůži. Terapeutická účinnost přípravku je tím ohrožena.

Pro zabránění rekrystalizace estradiolu jsou popisovány různé možnosti. V patentu US 5 676 968 popisovaný systém obsahuje v oddíle obsahujícím účinnou látku pomocné látky, které jsou označovány jako „inhibitory krystalizace" a mají působit proti procesu krystalizace. Jsou zde jmenovány zejména oxid křemičitý a makromolekulární substance jako polyvinylpyrrolidon nebo jeho kopolymery s vinylacetátem. V patentu US 5 711 962 a ve WO 97/23227 je pro zabraňování krystalizace popisován přídavek oktyldodekanolu. Ve WO 96/05814 je popisován systém, který jako součást matrice obsahuje bezvodý glycerol. Bezvodý glycerol je v každém poměru mísitelný s vodou, je silně hygroskopický a může být používán jako vodu odnímající prostředek. Je–li bezvodý glycerol skladován společně se semihydrátem estradiolu, může mu odnímat krystalovou vodu. Bezvodý glycerol je takto vhodným prostředkem pro zabraňování rekrystalizace během skladování. Ve WO 96/05815 se popisuje přidávání vodu vázajících minerálních podílů k matrici obsahující účinnou látku tak, že se brání rekrystalizaci estradiol semihydrátu. Jako minerální podíly jsou jmenovány na příklad bezvodý síran vápenatý, oxid zinečnatý, oxid hořečnatý, oxid křemičitý, silikagel, mastek a další substance. V DE 42 37 453 je navrženo použití sušicích prostředků v primárním balení. EP 0 186 019 A1 popisuje použití vodou bobtnajícího polymeru pro oddalování krystalizace předložené účinné látky nad její koncentrací nasycení. V EP 0 695 177 B1 je popisován systém, který obsahuje estradiol v koncentraci blízké nasycení. Teprve po nalepení na kůži je přijetím vody překročena koncentrace nasycení a tak je zvýšena termodynamická aktivita. Stupeň přesycení hydratizované matrice a tím difusi účinné látky pokožkou při tom určuje α–tokoferol. α–Tokoferol v této souvislosti slouží ke zlepšení rozpustnosti ve vodě a k zabránění rekrystalizace během skladování.

Během skladování jsou steroidy (hormony a kortikoidy) v závislosti na použitých pomocných látkách více nebo méně silně odbourávány. Při tom musí být brány v úvahu rozličné mechanismy odbourávání. Jednou se projevují zmýdelňovací reakce, které vedou k hydrofilnějším sloučeninám, podruhé oxidační reakce, které vedou k neúčinným produktům. Zvláště velmi citlivé jsou steroidy, které vykazují parciální strukturu 3–keto–4–enu. Za tuto nestabilitu jsou mezi jiným činěny zodpovědné kysele reagující skupiny. Tak WO 97/03629 popisuje systém s nosičem, který nevykazuje žádnou kyselou funkci a netvoří takovou ani během skladování. v DE 195 48 322 A1 je popisována hormonová náplast s norethisteronacetátem, která má při skladování dobrou stabilitu. Stability se při tom dosahuje použitím určité směsi polymerů. Ve WO 97/23227 se popisuje, že odbourávání norethisteronacetátu je závislé na obsahu vlhkosti v matrici. Vzhledem k tomu je výhodné, když se při výrobě pracuje s vysušeným vzduchem a když do primárního balení je integrován sušicí prostředek (např. síran sodný nebo vápenatý). Je dále popsáno, že se stabilita norethisteronacetátu zlepší, když se během vyrábění rozpustí účinná látka ve směsi rozpouštědel sestávající z methylethylketonu aethanolu.

Vedle zmíněných problémů se stabilitou musí být zajištěna terapeutická účinnost TTS. Terapeutická účinnost se určuje rozsahem permeace kůží. Pro zajištění dostatečné permeace se často nasazují látky, které ji zvyšují. V patentu US 5 676 968 je příkladně pro zvýšení permeace estradiolu popsáno použití 1,2–propandiolu a izopropylmyristátu. Jako látku zvyšující permeaci estradiolu a norethisteronacetátu popisuje EP 0 811 381 A1 použití mastných alkoholů s diethylenglykolmonoalkyletherem. Patent US 5 686 097 uvádí pro podporu penetrace kombinace estrogen/gestagen použití monoglyceridů a esterů mléčné kyseliny.

Použití penetraci zvyšujících látek není ovšem vždy bez problémů. Mnohé z aplikovaných substancí způsobují kožní iritace. Pro zmenšení těchto iritací se často používají další pomocné látky,

které mají proti tomu působit. Zde lze na příklad jmenovat glycerol a ethery polyglycerolu. Vedle zmírňujících efektů účinkuje glycerol positivně rovněž na stupeň permeace. Je nevýhodné, že glycerol silně snižuje kohezi polyakrylátové matrice. Zhoršení koheze se projevuje zvýšenou „lepivostí", zvýšeným „studeným tokem", přenosem lepidla na ochrannou fólii nebo ulpíváním zbytků lepidla na kůži po odstranění systému. Pro obecné zlepšování koheze systémů s vysokým obsahem kapalných nebo změkčujících komponent se v patentu US 5 306 503 uvádí přídavek tak zvaných filmotvorných činidel.

Podstata vynálezu

Úkolem předkládaného vynálezu bylo dát k disposici jednoduše uspořádaný TTS tak zvaného matricového systému, s nákladově příznivou skladbou, pro transdermální aplikaci estrogenu, zvláště estradiolu, v kombinaci s gestagenem, zejména norethisteronacetátem, který poskytuje efektivní terapii léčiv klimakterických potíží.

Matricové systémy se vyznačují tím, že v polymerní matrici existují účinné látky jemně rozptýleny (rozpuštěny nebo dispergovány). Matrice má při tom funkci rezervoáru a funkci lepící. Zatímco u membránového systému se transdermální příjem účinné látky dalekosáhle reguluje řídicí membránou, přebírá u matricových systémů tuto funkci kůže. Výroba účinnou látku obsahující matrice se uskuteční velmi jednoduše.

Tato úloha se podle význaku hlavního patentového nároku řeší samolepivou kompozicí pro transdermální aplikaci na bázi polyakrylátu. Preferované a výhodné formy provedení vykazují význaky vedlejších patentových nároků.

Kompozice na bázi polyakrylátu mají velmi nízký alergenní potenciál a jsou proto vhodné pro delší aplikaci. Lepivost samotných polymerů je při tom dána na základě distribuce molekulové hmotnosti a použitých monomerů.

Pro výrobu kompozic na bázi polyakrylátu podle vynálezu se používají akrylová kyselina a/nebo alkylakrylová kyselina, zejména kyselina methakrylová nebo její deriváty, zvláště alkylestery. Mezi alkylestery akrylové kyseliny a/nebo methakrylové kyseliny se dává přednost těm s 1 až 18 uhlíkovými atomy v alkylovém zbytku, zejména methyl–, ethyl–, n–butyl–, izobutyl–, pentyl–, 2–ethylbutyl–, n–hexyl–, heptyl–, n–oktyl–, izooktyl–, 2–ethylhexyl–, n–decyl–, izodecyl–, n–dodecyl– a stearyl–akrylátu resp. –methakrylátu. Vedle toho mohou být na skladbě polymeru/kopolymeru zúčastněny další komonomery. Příklady jsou·akryl– a/nebo methakrylamid, hydroxyalkylester a polyalkylenglykolester akrylové a/nebo methakrylové kyseliny, dusík obsahující monomery akrylové a/nebo methakrylové kyseliny nebo jejich soli, ethylen, vinylacetát, vinylpropionát, vinylbutyrát, vinylpyrrolidon, vinylchlorid, vinyltoluen, akrylonitril, styren a jim podobné.

K výrobě systému podle vynálezu se s výhodou používá akrylátový kopolymer, který obsahuje 2–ehylhexylakrylát, vinylacetát, hydroxyethylakrylát a glycidylmethylakrylát.

Aby se zajistila terapeutická účinnost je použit glycerol jako permeaci zvyšující činidlo. K tomu musí být glycerol zapracován do matrice ve větším množství. Problémem je, že glycerol ve větších množstvích snižuje kohezi matrice. Aby se působilo proti tomuto efektu, přidává se k akrylátovému základu další polymer, který sám o sobě lepivý není, avšak má velmi dobré filmotvorné vlastnosti. Tento filmotvorný polymer má na kohezi matrice positivní vliv. Jako dobře se hodící se ukázaly polymery na bázi polyakrylové resp. polymethakrylové kyseliny a jejich estery.

Pro výrobu systému podle vynálezu se používá filmotvorný akrylátový kopolymer s 10 až 90 hmotn. % kyseliny methakrylové a 10 až 90 hmotn. % methylmetakrylátu. Je překvapující, že přídavek kysele reagující komponenty nevede ke zesílenému odbourávání zapracovaného hor-

monu s parciální strukturou 3–keto–4–enu. To stojí v jasném protikladu k pokusným výsledkům popsaným ve WO 97/03629. Nasazení jmenovaného polymeru naproti tomu přispívá spíše ještě ke stabilitě. Na obrázku 1 je zobrazen vliv Eudragitu L 100 na tvorbu produktů odbourání norethisteronacetátu. Čísly 1 až 3 označené sloupce představují známé produkty odbourání (nordion, 6–β–hydroxynorethisteronacetát a norethisteron). Osa *z* udává k tomu příslušející retenční doby odpovídající provedeným RP–HPLC. Osa *y* udává procentuální hodnoty vzniklých produktů odbourání ve vztahu na celkovou plochu v RP–HPLC chromatogramu. Druhá řada zprava na ose x ukazuje, že se ve formulaci, která neobsahuje žádný Eudragit L 100 tvoří většina produktů odbourání. S přibývajícím obsahem Eudragitu L 100 (zprava do leva, 1 až 10 % Eudragitu L 100, vztaženo na sušinu) ubývá suma produktů odbourání. TTS byly skladovány 2 měsíce při 40 °C a 75 % relativní vlhkosti.

Pro zlepšení koheze se s výhodou zapracovávají přídavné látky, nejlépe kovové ionty jako hliníku nebo titanu.

Pokud se lepivá síla matrice přídavkem filmotvorného polymeru sníží, lze tomu účinně odpomoci přimísením lepivých pryskyřic. Jako lepivě se chovající prostředky mohou být při výrobě kompozic podle vynálezu použity kalafunové pryskyřice, polyterpenické pryskyřice, ropné pryskyřice, kumaron–indenové pryskyřice, terpenfenolové pryskyřice, uhlovodíkové pryskyřice, kapalné polybutenové pryskyřice a jim podobné.

Přehled obrázku na výkrese

Obrázek 1: Vliv Eudragitu L 100 na stabilitu norethisteroacetátu.

V následujícím je vynález blíže objasněn na příkladu.

Příklady provedení vynálezu

Bylo smíseno 1,4 g estradiolu, 7,5 g norethisteronacetátu, 105 g akrylátového lepidla (Durotak® 387–2287), 46 g lepivé pryskyřice (např. Hercolyn® DE), 10 g Eudragitu L 100, 30 g glycerolu, 15 g acetylacetonu a 0,1 g aluminiumacetylacetonátu (4 hmotn. % v ethylacetátu). Roztok byl pomocí špachtle nanesen na silikonizovanou polyesterovou folii (např. Hostaphan®) o tloušťce mokré vrstvy 200 μm. Vlhký film byl 30 minut sušen při 50 °C a potom laminován s polyesterovou fólií (např. Hostaphanem®). Plošná hmotnost tímto způsobem zhotoveného lepivého filmu obnášela 80,4 g/m^2. Z laminátu byl pomocí vhodného razidla vyseknut TTS požadované velikosti a uskladněn pro zkoumání stability při různých teplotách.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Medicínská samolepivá kompozice pro transdermální aplikaci estrogenu v kombinaci s gestagenem, **vyznačená tím**, že obsahuje

(a) 25 až 90 hmotn. % samolepivého akrylátového kopolymeru,

(b) 1 až 15 hmotn. % filmotvorného akrylátového kopolymeru, který obsahuje 10 až 90 hmotn. % methakrylové kyseliny a 10 až 90 hmotn. % methylmethakrylátu,

(c) 1 až 30 hmotn. % přísad lepivé pryskyřice zvyšujících lepivost,

(d) 0,2 až 2,0 hmotn. % estrogenu a

(e) 1 až 5 hmotn. % gestagenu.

2. Kompozice podle nároku 1, **vyznačená tím**, že samolepivý akrylátový kopolymer obsahuje 2–ethylhexylakrylát, vinylacetát, hydroxyethylakrylát a glycidylmethakrylát.

3. Kompozice podle nároku 1, **vyznačená tím**, že lepivost zvyšující přísadou je derivát kalafuny.

4. Kompozice podle nároku 1, **vyznačená tím**, že lepivost zvyšující přísadou je polyterpenová pryskyřice.

5. Kompozice podle nároku 1, **vyznačená tím**, že je v ní obsažena přísada zvyšující kohezi.

6. Kompozice podle nároku 5, **vyznačená tím**, že se u přísady zvyšující kohezi jedná o kovový iont, nejlépe hliníku nebo titanu.

7. Kompozice podle nároku 1, **vyznačená tím**, že estrogenem je derivát estradiolu, zejména 17–β–estradiol.

8. Kompozice podle nároku 1, **vyznačená tím**, že gestagenem je derivát norethisteronu, zejména norethisteronacetát.

9. Kompozice podle nároku 1, **vyznačená tím**, že obsahuje 1 až 20 hmotn. % bezvodého glycerolu.

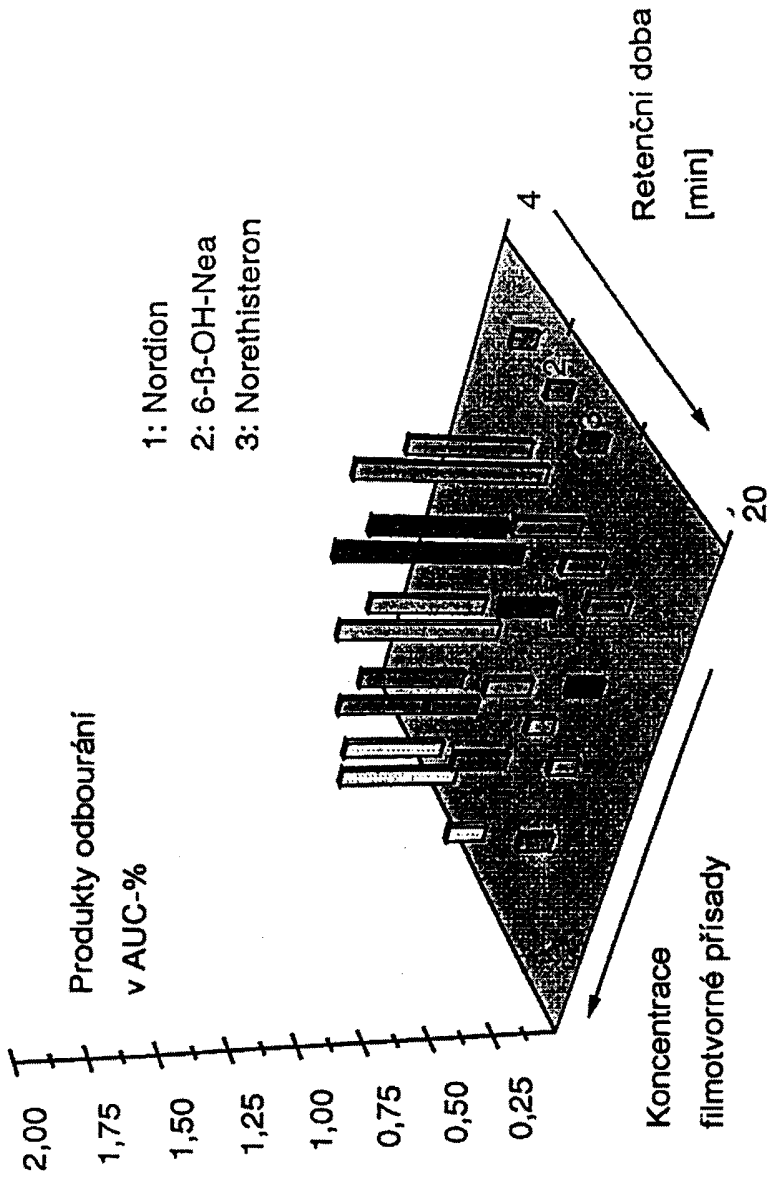
10. Použití kompozice podle některého z nároků 1 až 7 pro výrobu léčiva k profylaxi a ošetřování klimakterických obtíží.

1 výkres

Obr. 1

Vliv Eudragitu L100 na stabilitu norethisteronacetátu

(Skladováno 2 měsíce při 40°C a relativní vlhkosti 75 %)



Konec dokumentu