(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PATENTSCHRIFT

(12) Ausschließungspatent

(11) DD 292 137 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27.10.1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) A 61 L 15/16
A 61 M 37/00
A 61 N 1:30

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD A 61 L / 323 411 4 (22) 19.12.88 (44) 25.07.91

(71) Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Domstraße 11, O - 2200 Greifswald, DE
(72) Dittgen, Michael, PhR Prof. Dr. sc. nat.; Jensch, Hans-Peter, Dr. rer. nat.; Kunze, Hartmut, Dipl.-Chem., DE
(73) Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, O - 2200 Greifswald; BUNA AG, O - 4212 Schkopau, DE
(74) Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Direktorat für Forschung/BfNS, Rudolf-Petershagen-Allee, O - 2200 Greifswald, DE

(54) Verfahren zur Herstellung eines Pflasters

(55) Pflaster; Haut; Acrylat; Iontophorese; Elektrophorese; Elektrode; Dispersion; Diffusionskoeffizient; Copolymerisat; Latex

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Pflasters, das eine gesteuerte, elektrophoretische Arzneistoffliberation ermöglicht. Das Pflaster wird durch Koagulation eines Latex erzeugt. Der Latex enthält einen elektrisch leitfähigen Zusatz, z. B. Graphit. Das Pflaster enthält eine Elektrode oder es ist mit einer Elektrode koppelbar. Durch die Polung und die Stärke eines elektrischen Feldes kann der Wirkstoffausstrom gesteuert werden.

ISSN 0433-6461

4 Seiten

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung eines Pflasters, **gekennzeichnet dadurch,** daß ein Trägermaterial mit inkorporierten Wirkstoffen verwendet wird, welches aus einem koagulierten Latex auf einer Unterlage erzeugt wird, so daß über die Stärke eines elektrischen Feldes zwischen der Unterlage oder einer pflasterartigen Elektrode und einer äußeren Elektrode die Freigabe des Arzneistoffes gesteuert werden kann.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch,** daß als Latex eine wäßrige Polyacrylatdispersion, vorzugsweise eine Dispersion eines dermatologisch indifferenten, carboxylgruppenhaltigen Copolymerisates von Acryl-, Methacryl-, Itacon-, Croton-, Malein-, Fumarsäure mit analogen Estern von C_1–C_8-Alkoholen verwendet wird, die sich durch einen Fremdstoffgehalt von maximal 0,56 Gew.-% auszeichnet.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch,** daß der elektrisch leitfähige Zusatz, beispielsweise ein Metall, eine Kohlenstoffmodifikation, vorzugsweise Graphit, ein Carbid usw., molekular-, kolloid- bis höchstens feindispers, vorzugsweise in einer Teilchengröße zwischen 50 und 500 µm, in dem Trägermaterial verteilt ist.
4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, **gekennzeichnet dadurch,** daß das Pflaster an der hautabgewandten Seite zusätzlich eine leitfähige Haftschicht enthält, die eine Kopplung mit einer Elektrode ermöglicht.
5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, **gekennzeichnet dadurch,** daß die zusätzliche Haftschicht aus einer Dispersion eines dermatologisch indifferenten, carboxylgruppenhaltigen Copolymerisates von Acryl-, Methacryl-, Itacon-, Croton-, Malein-, Fumarsäure mit analogen Estern von C_1–C_8-Alkoholen erzeugt wird, die sich durch einen Fremdstoffgehalt von maximal 0,56 Gew.-% auszeichnet.
6. Verfahren nach Anspruch 1 bis 5, **gekennzeichnet dadurch,** daß zum Austreiben der Wirkstoffe bekannten physiotherapeutische Vorrichtungen, vorzugsweise einfache, beim Patienten stationierbare oder mit dem Pflaster kombinierbare Kraftquellen einsetzbar sind.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines medizinischen Pflasters, speziell eines haftfähigen wirkstoffhaltigen Pflasters, das in der Medizin vorzugsweise zur Schmerzbekämpfung zur Suchtentwöhnung oder Anfallprophylaxe und -therapie einsetzbar ist und sich einfach, vorzugsweise durch den Patienten, handhaben läßt.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Es ist bekannt, daß die Diffusion von geladenen Verbindungen durch ein elektrisches Gleichstromfeld beschleunigt werden kann. In diesem Zusammenhang wird die Iontophorese beschrieben. Die Iontophorese ist ein Verfahren, das bei örtlicher Anwendung ionische Wirkstoffe oder Drogen mittels Strom in die Haut und durch die Haut hindurch zu treiben vermag. So beschreiben beispielsweise DE-OS 3225748, EP 0058458, EP 0011813, EP 0058920, GB 1591817, DE-OS 2756460, EP 0147524, EP 0178601 und DE-PS 3139677 niotophoretische Applikationssysteme, die in diesem Sinne eingesetzt werden können. Daneben wurde nachgewiesen, daß elektrische Felder einen positiven Einfluß auf die Wundheilung ausüben können. Dieser Tatsache wird in DE 1901605, DE 2757103, GB 2078514 und GB 1598817 Rechnung getragen.
In anderen Fällen wird durch elektrische oder magnetische Felder die Freigabe von Arzneistoffen aus verschiedenen Speicherformen gesteuert (elektroosmotisches Regelventil – DE-AS 2626348, Arzneidurchflußregler – DE-PS 3218407) bzw. die transdermale Resorption von Substanzen beschleunigt und verstärkt (transdermale Applikation durch permanent magnetisierbare und magnetisierte Kunststoffolien – EP 0127174).
Oft wird das Prinzip der Iontophorese mit der gleichzeitigen elektrophoretischen Freisetzung der Wirkstoffe aus einem entsprechenden „Reservoir" verbunden.
Sibalis (EP 0178601) entwickelte 1985 z. B. einen transdermalen Arzneistoffapplikator, der eine strominduzierte Arzneistofffreisetzung aus einem porösen Material und zugleich eine Eintreibung des freigesetzten Arzneistoffs in die Haut ermöglicht. In EP 0060451 sind elektrophoretische Elektroden beschrieben, die u. a. Lidocain gelöst in einem Gel aus verschiedenen Polyacrylaten und Methacrylaten enthalten und der Einführung der ionisierten Substanz in den Körper dienen. Auch in EP 0058920 dienen Gele verschiedener Polymerer (z. B. PVA, PVP, PolyHEMA-Derivate) als Kontaktmaterial zur menschlichen Haut bzw. als Ionenträger. In EP 0011813 wird eine Bioelektrode beschrieben, die der iontophoretischen Freisetzung von Ionen oder polaren Molekülen in die Haut dient. Diese Elektrode trägt eine Lösung der Substanz, die freigesetzt werden soll, und ist von der Haut durch eine Membran abgetrennt.
Auch Spevak, Lattin und Jerne beschreiben in EP 0060451 iontophoretisch Elektroden zur Einführung von ionisierten Substanzen in den Körper, wobei die Substanz, die eingetrieben werden soll, gelöst vorliegt.

Allen Beschreibungen ist der Nachteil gemeinsam, daß auf Grund des mehr (Lösung) oder weniger (Gel) hohen Wassergehaltes des Reservoirs sowohl chemische als auch mikrobiologische Stabilitätsprobleme zu erwarten sind. Darüber hinaus besteht sonders bei den Vorrichtungen, die den Arzneistoff in einer Lösung enthalten, die Gefahr einer unbeabsichtigten „Kurzentleerung" bei mechanischer Beanspruchung (Stoß, Druck).
Somit sind die bisher bekannten Vorrichtungen in der Anwendung unsicher, sie können nicht lange gelagert werden, ihre Handhabung ist kompliziert und kann nicht durch den Patienten erfolgen.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, die Nachteile der bisher bekannt gewordenen Vorrichtungen zu vermeiden und ein Pflaster zu entwickeln, das sich kostengünstig und einfach herstellen läßt, mit bekannten beim Patienten oder in medizinischen Einrichtungen verfügbaren physiotherapeutischen Geräten oder einem entsprechenden einfachen Energiespender zur Wirkung gebracht werden kann und sich durch eine exakte Dosierung des Wirkstoffs sowie seine steuerbare Freisetzung und eine hohe Lagerstabilität auszeichnet.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt ein Verfahren zur Herstellung eines Pflasters zugrunde, das dadurch gekennzeichnet ist, Trägermaterial mit inkorporierten Wirkstoffen, welches aus einem koagulierten Latex besteht, einen elektrisch leitfähigen Zusatz und eine Elektrode enthält bzw. mit einer Elektrode koppelbar ist. In Verbindung mit einer weiteren Elektrode kann ein Kraftfeld, vorzugsweise ein elektrisches Gleichstromfeld erzeugt werden, über dessen Stärke die Freigabe des inkorporierten Wirkstoffes gesteuert werden kann.
Als koagulierbarer Latex kann in Übereinstimmung mit einem üblichen Verfahren zur Herstellung von Transdermalpflastern (z.B. DD-WP 217989) eine wäßrige Acrylatdispersion aus einem Copolymerisat aus Acryl-/Methacrylsäure und Acryl-/Methacrylestern verwendet werden. Der Latex wird mit Wirkstoffen, z.B. Lokalanästhetika, Antihistaminika, in bestimmter Ionenstärke versetzt und bis zur gleichmäßigen Beschaffenheit gerührt. Dieser Mischung wird eine bestimmte Masse einer elektrisch leitfähigen Substanz, beispielsweise ein Metall, eine Kohlenstoffmodifikation, vorzugsweise Graphit, ein Carbid usw. suspendiert. Die mittlere Teilchengröße der suspendierten Teilchen darf nicht 500 µm betragen (sie soll vorzugsweise zwischen 50...500 µm liegen).
Die resultierende Mischung wird unter häufigem Umrühren unmittelbar danach auf eine Unterlage (z.B. Polyethylenfolie oder Aluminiumfolie) definierter Fläche (z.B. 87 cm^2) ausgegossen. Der Unterlage kann als „innere Elektrode" ein Platindrahtnetz, das dem resultierenden Pflaster flächengleich ist, aufgelegt werden. Der Kontakt zwischen der Elektrode und dem Pflaster kann auch durch die Unterlage (z.B. Aluminiumfolie) oder später, z.B. elektrisch leitend durch eine Graphitsuspension hergestellt werden. Es ist auch möglich, das Pflaster mit einer Elektrode zu kombinieren, indem auf der Oberfläche eine elektrisch leitende Haftschicht erzeugt wird.
Nach einem Trocknungsprozeß (z.B. 72 h bei 20–25°C) resultiert aus der ausgegossenen Mischung ein filmförmiges Pflaster. Dieses wird bei der Anwendung mit einer weiteren Elektrode kombiniert. Durch Anschluß der beiden Elektroden an eine Kraft – z.B. eine Gleichstromquelle (z.B. 8 V) kann ein elektrisches Feld erzeugt werden. Entsprechend der Polung des Feldes (vorzugsweise: Pflaster = Anode (+) bei Wirkstoffanionen oder Pflaster = Kathode (–) bei Wirkstoffkationen) und seiner Stärke kann der Wirkstoffausstrom gesteuert werden.

Ausführungsbeispiele

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung in nicht beschränkter Weise.

Beispiel 1
(Herstellung eines Procain-[1]-Pflasters)
Ansatz I: 5,00 ml Acrylatdispersion (40 % Feststoffgehalt) werden mit einer Lösung von 1,00 ml Glycerol in 7,50 ml Wasser gemischt.
Ansatz II: 0,0940 g **1** werden zu 12,50 ml in Wasser gelöst (Ionenstärke I = 0,0251 mol l^{-1})
Nach Mischung der beiden Ansätze wird in der Dispersion unter Rühren (Magnetrührer, 5 min bei kleinster Stufe) 1,00 g Graphitpulver suspendiert.

Tabelle 1 Einfluß eines elektrisches Feldes und der Zusammensetzung des Pflasters auf den Diffusionskoeffizienten D_{app} für die **1** – Liberation aus dem jeweiligen Pflaster

Filmzusammensetzung	Spannung U V	Stromstärke I mA	D_{app} 10^{-10} cm^2s^{-1}
Ansatz I + II	0	0	4,5
Ansatz I + II + Graphit	8	20	49,7

Beispiel 2
(Herstellung eines Cinchocain-[2]-Pflasters)
Ansatz I: 10,00 ml Acrylatdispersion (40 % Feststoffgehalt) werden mit einer Lösung von 1,00 ml Glycerol in 2,50 ml Wasser gemischt
Ansatz II: 0,1300 g **2** werden zu 12,50 ml in Wasser gelöst.

Nach Mischung der beiden Ansätze wird in der Dispersion, wie bei Beispiel 1 angegeben, 1,00 g Carbidpulver suspendiert. Durch einfache in vitro-Prüfung kann gezeigt werden, daß durch den elektrisch leitfähigen Zusatz, z. B. Graphit, die experimentellen Diffusionskoeffizienten für die Liberation des Wirkstoffs aus dem Pflaster verzehnfacht werden können (Tab. 1).
Die Polung des elektrischen Feldes beeinflußt den Wirkstoffausstrom (Tab. 2). Bei 1 führt eine Polung des Pflasters als Anode zur Steigerung, eine Polung des Pflasters als Kathode zur Senkung der scheinbaren Diffusionskoeffizienten.

Tabelle 2 Abhängigkeit der Diffusionskoeffizienten D_{app} für die 1-Liberation aus erfindungsgemäßen Pflastern von der Polung des Pflasters und der Stromstärke I des elektrischen Feldes

Rezeptur des Pflasters Nr.	Polung des Pflasters	Stromstärke I mA	D_{app} $10^{10}\,cm^2\,s^{-1}$
1	–	0	4,5
1	Anode (+)	10	71,8
2	–	0	61,7
2	Kathode (–)	10	59,1

Eine Steuerung der Wirkstoffliberation kann vorzugsweise über eine Variation der Stärke des elektrischen Feldes erfolgen (Tab. 3).

Tabelle 3: Abhängigkeit des Diffusionskoeffizienten D_{app} für die 2-Liberation aus erfindungsgemäßen Pflastern von der Stromstärke I des elektrischen Feldes

I mA	$D_{app}\,10^{-11}\,cm^2\,s^{-1}$
0	0,02
10	8,22
25	17,40
40	55,80
60	73,50
75	137,00