



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

# PATENTCHRIFT

(19) **DD** (11) **278 494 A1**

4(E1) A 61 L 15/06

## PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP A 61 L / 323 967 4	(22)	27.12.88	(44)	09.05.90
(71)	VEB Jenapharm, Otto-Schott-Straße 13, Jena, 6900, DD				
(72)	Kümpfel, Wolfgang, Dr. rer. nat.; Eisenhardt, Dietrich, Dipl.-Biochem.; Lorenz, Dieter, Dr. rer. nat.; Gießmann, Konrad, Dipl.-Ing.; Merkmann, Gerhard, Dipl.-Chem.; Schunk, Werner, MR Prof. Dr. sc. med.; Klöcking, Hans-Peter, Prof. Dr. sc. med. Dr. rer. nat.; Knoll, Herbert, Dr. rer. nat.; Borgmann, Siegfried, Dipl.-Chem., DD				
(54)	<b>Verfahren zur Herstellung eines Wirkstoffpflasters</b>				

(55) Wirkstoffpflaster, Zeolithe, Schichtsilikate, Haftklebstoff medikamentöser, Substanzen transdermal wirksame, Lösungspolymerisat, Aufbau mehrschichtiger, Penetrationsvermittler, Lösungsvermittler, Freisetzungsrate konstante

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines medikamentösen Pflasters mit einer gezielten Freisetzungsrate von pharmakologisch wirksamen Substanzen. Die Wirkstoffe werden in Abhängigkeit von ihrer molekularen Struktur an Zeolithe und bzw. oder Schichtsilikate adsorptiv gebunden und in einen medizinischen Haftklebstoff auf der Basis eines Lösungspolymerisates oder einer Kautschuk-Harz-Klebstoffmischung eingearbeitet. Die Wirkstoffliberationsrate wird maßgeblich kontrolliert durch eindiffundierendes Wasser und die daraus resultierende Desorptionsgeschwindigkeit, die polymerabhängige Diffusionsrate, der Konzentration des Wirkstoffes in den Mikrokompartimenten, den schichtartigen Aufbau des Systems sowie dem Lösungsvermögen des Wirkstoffes. Die wirkstoffhaltige Haftklebstoffmasse kann Substanzen, die eine transkutane Penetration beeinflussen, enthalten. Als Trägermaterialien werden arzneistoffundurchlässige Folien oder Metall-Polymer-Lamine verwendet.

### Erfindungsansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung eines Wirkstoffpflasters mit einer gezielten Freisetzungsrates von pharmakologisch wirksamen Substanzen, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein oder mehrere percutan applizierbare Wirkstoffe an ein Zeolith und bzw. oder Schichtsilikat adsorptiv gebunden und in einen medizinischen Haftklebstoff eingearbeitet werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als percutan applizierbare Wirkstoffe Antibiotika, Antithrombotika, herzaktive Nitroderivate, Steroide und dergleichen eingesetzt werden.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß Zeolithe vom Typ A, X, Y oder Mordenit verwendet werden.
4. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Schichtsilikate solche des Magadiit-Typs verwendet werden.
5. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Zeolith und bzw. oder Schichtsilikat in Form eines mikrokristallinen Pulvers oder eines Granulates mit einer durchschnittlichen Korngröße im Bereich von 0,1 mm bis 1 mm eingesetzt wird.
6. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Zeolith und bzw. oder Schichtsilikat mit einer Wirkstoffmenge im Bereich von 0,5% bis 50% beladen wird.
7. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß als medizinischer Haftklebstoff eine Mischung bestehend aus Vertretern der Gruppe von Natur- und bzw. oder Synthesekautschuk, Natur- und bzw. oder Syntheseharz, Weichmacher, Füllstoffen, Antioxidantien sowie einem Lösungsmittel verwendet wird.
8. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß zur Herstellung des medizinischen Haftklebstoffes ein synthetisches Lösungspolymerisat, wie z. B. Polyacrylat, Polyisobutylen, dem gegebenenfalls hautverträgliche Harze zugesetzt werden, verwendet wird.
9. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß dem medizinischen Haftklebstoff zusätzlich Penetrationsvermittler, wie Dimethylazetamid, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Harnstoff, Tenside, Cyclohexan in reiner Form oder an Zeolith bzw. Schichtsilikat gebunden, zugesetzt werden.
10. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß dem medizinischen Haftklebstoff zusätzlich Lösungsvermittler für die pharmakologisch wirksame Substanz, wie lipophile oder hydrophile Agensien, z. B. Salbengrundlagen, in reiner Form oder an Zeolith bzw. Schichtsilikat gebunden, zugesetzt werden.
11. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß auf ein Trägermaterial Haftklebstoffabmischungen mit einer Flächenmasse von 50 g/m<sup>2</sup> bis 400 g/m<sup>2</sup> in ein oder mehreren Schichten aufgetragen und bei Temperaturen von 20°C bis 110°C getrocknet sowie in allgemein üblicher Weise zu einem Wirkstoffpflaster verarbeitet werden.

### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines medikamentösen Pflasters zur Anwendung in der Humanmedizin.

### Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die Anwendung von pharmazeutischen Zubereitungen zur perkutanen Therapie sind bekannt, es handelt sich dabei im wesentlichen um Zubereitungen in Form von Salben oder Sprays. Nachteil dieser perkutanen Applikation ist die schlechte Dosierbarkeit der wirksamen Substanz sowie aufgrund der individuell und lokal unterschiedlichen Hautpermeation Schwankungen in der therapeutisch erforderlichen Arzneimittelkonzentration.

Bekannt sind transdermale Systeme, die einen Wirkstoff über einen längeren Zeitraum mehr oder weniger kontinuierlich freisetzen und so der Einhaltung einer therapeutisch gewünschten Arzneistoffzufuhr dienen.

Sie werden z. B. Dosiermembranen in den Schriften DE-OS 2135533, US-PS 3598122 und US-PS 3797494 eingesetzt. Es sind auch übersättigte Wirkstofflösungsmittelkomplexe aus DD-WP 217989 bekannt bzw. wurden in der DD-WP Anmeldung 273884.4 zur Anwendung vorgeschlagen.

Nachteile dieser technischen Lösungen bestehen im hohen Aufwand für die Steuerung der Wirkstofffreisetzung speziell bei den Dosiermembranen sowie in Problemen der produktionsmäßigen Fertigung von Mehrschichtkombinationen.

Eine weitere Lösung besteht darin, daß als Dosiermembran der Haftklebstoff selbst eingesetzt wird, wie z. B. in EP-PS 33615, wobei hierbei die Abstimmung der Liberationsgeschwindigkeit des Wirkstoffes durch den Klebstoff besonders schwierig und damit für jede Wirksubstanz neu einzustellen ist. Damit sind für die Herstellung von Wirkstoffpflastern hohe Aufwendungen erforderlich und einige Wirkstoffe sind aufgrund der Kompliziertheit bei der Steuerung der Arzneistofffreisetzung noch nicht für transdermale Systeme erschlossen worden.

### Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht darin, ein Verfahren zur Herstellung eines Wirkstoffpflasters mit gezielter Freisetzungsrate von pharmakologisch wirksamen Substanzen zu entwickeln, wobei Nachteile bekannter Verfahren, die insbesondere auf dem Gebiet der komplizierten Fertigung und der aufwendigen Steuerung des Freigabemechanismus liegen, vermieden werden sollen.

### Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung eines Wirkstoffpflasters zu entwickeln, das eine gezielte Freisetzungsrate von transdermal wirksamen Substanzen über einen längeren Therapiezeitraum aufweist.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß Wirkstoffe an Zeolithe und bzw. oder Schichtsilikate adsorptiv gebunden und in einem medizinischen Haftklebstoffprämix eingearbeitet werden.

Überraschenderweise konnte festgestellt werden, daß Zeolith- oder Schichtsilikat-Wirkstoff-Komplexe geeignet sind, die die Geschwindigkeit der Wirkstofffreisetzung über längere Zeiträume konstant zu halten. Aus dem Komplex wird der Wirkstoff desorptiv freigesetzt, in dem Transpirationswasser der Haut in den Haftklebstoff eindiffundiert. Nachfolgend wird der Wirkstoff gelöst und diffundiert in Abhängigkeit von der Zusammensetzung des Haftklebstoffes an die Oberfläche zur Haut.

Das System hat den Vorteil, daß eine Vielzahl von pharmakologisch wirksamen Substanzen, die gewisse Kriterien für eine transdermale Applikation erfüllen, entsprechend ihrer molekularen Struktur an ein geeignetes Zeolith und bzw. oder Schichtsilikat gebunden werden können.

Als pharmakologisch wirksame Substanzen gelangen bevorzugt zum Einsatz:

Antithrombotika	(z. B. Heparin, Pentosanpolysulfat, Mucopolysaccharide, natürliche Huminsäuren)
Antibiotika	(z. B. Chloramphenicol, Gentamicin, Oxytetracyclin)
Antifibrinolytika	(z. B. p-Aminomethylbenzoesäure, ε-Aminocapronsäure)
Antiphlogistika	(z. B. Glukokortikoide, Flubiprofen)
Keratolytika	(z. B. Salizylsäure, Harnstoff)
herzaktive Nitroderivate	(z. B. Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat)
Steroide	(z. B. Kortikosteroide, Östrogene, Kontrazeptiva).

Unter Zeolithen werden beispielsweise synthetische Zeolithe der Typen A, X, Y und Mordenit verstanden.

Als Schichtsilikat wird bevorzugt Magadiit verwendet.

Die Zeolithe und bzw. oder Schichtsilikate gelangen in reiner Form als mikrokristallines Pulver oder in gebundener Form, d. h. mit Hilfe von Bindemitteln zu geeigneten Granulaten verformt, zum Einsatz.

Diese Zeolithe und bzw. oder Schichtsilikate werden mit Wirkstoffmengen im Bereich von 0,5% bis 50%, vorzugsweise im Bereich von 10% bis 40% beladen.

Das Zeolith- und bzw. oder Schichtsilikat-Wirkstoff-Addukt wird in einen Haftklebstoffprämix bei Temperaturen zwischen 20°C und 50°C eingearbeitet. Der dazu verwendete Haftklebstoffprämix besteht aus:

- 20–40 Teilen Natur- und bzw. oder Synthetikgummi
- 20–40 Teilen Natur- und bzw. oder Syntheteharz
- 15–25 Teilen Weichmacher
- 0–20 Teilen Füllstoffen
- 1–2 Teilen Antioxidantien sowie
- 150–500 Teilen Lösungsmitteln bezogen auf
- 100 Teilen Festprodukt.

Als Naturkautschuke kommen vorzugsweise hochreine luftgetrocknete bzw. geräucherte Ware, als Synthetikgummi vorzugsweise Blockcopolymerer aus Butadien und Styren bzw. Isoprenen und Styren, oder aber Mischpolymerisate aus Styren und Butadien in Form von Warm- oder Kaltpolymerisaten zum Einsatz.

Als Harze werden Kolophonium bzw. veredelte Produkte des Kolophoniums eingesetzt, die durch Hydrierung und bzw. oder Veresterung hergestellt wurden.

Zur Anwendung gelangende Weichmacher sind vorzugsweise Lanolin, Glycerin, Vaseline, Silikonöle, Pflanzenöle oder übliche paraffinische Weichmacher, die zur Abstufung der Klebkraft und zur Transportsteuerung dienen.

Als Füllstoffe werden Metalloxide, wie z. B. Titanoxid und Zinkoxid, Kaoline, Kreide oder Kieselgur, aber auch organische Stoffe, wie Mehl, verwendet.

Zum Einsatz gelangen wasserfreie Lösungsmittel, wie Kohlenwasserstoffe, Ester, Alkohole, Ketone, halogenierte Kohlenwasserstoffe oder Gemische aus o. g. Lösungsmitteln.

Das Addukt aus Zeolith- und bzw. oder Schichtsilikat-Wirkstoff kann auch in einem hautverträglichen Haftklebstoff aus einem synthetischen Lösungspolymerisat, das bis zu 20% Harze enthält, eingearbeitet werden, besonders geeignet sind dafür Polyacrylat- und Polyisobutyl-Lösungspolymerisate.

Der Haftklebstoff kann bis zu 5% Penetrationsvermittler in reiner Form oder an Zeolith bzw. Schichtsilikat gebunden, enthalten. Sie bewirken durch Auflockerung der Keratinstruktur bzw. Veränderung des Lipidgehaltes und Solvatation der Hornschicht, wie z. B. durch Dimethylacetamid, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder aber durch eine keratoplastische Wirkung, wie z. B. durch Harnstoff, Salizylsäure eine Veränderung der Permeabilität der Hornschicht.

Der Haftklebstoff kann weiterhin bis zu 5% Lösungsvermittler in reiner Form oder an Zeolith bzw. Schichtsilikat gebunden, enthalten. Durch lipophile oder hydrophile Agensien wird eine Verbesserung der Verteilung und Liberation bzw. Migration des Wirkstoffes in bzw. aus der Haftklebstoffschicht erreicht. Besonders bei Wirkstoffen, die ein schlechtes Lösungsvermögen aufweisen, wirkt sich der Vehikeffekt beschleunigend auf die Freisetzung aus.

Die Herstellung der Kautschuk-Harz-Haftklebstoffmischung erfolgt dadurch, daß 20 bis 40 Teile von Natur- und bzw. oder Synthetikgummi im Lösungsmittel, vorzugsweise in aromatenarmen Benzin von Kp 60°C bis 120°C vorgequollen werden. Nach einer Reifezeit von 6h bis 48h werden Komponenten der Kategorie

- Füllstoffe
- Wirkstoff-Komplexe, einschließlich Penetrations- und bzw. oder Lösungsvermittler oder deren Komplexe
- Antioxidantien
- Weichmacher
- Harze

schrittweise in Mischeinrichtungen innig miteinander verrührt. Die Herstellung der Lösungspolymerisat-Haftklebstoffmischung erfolgt, indem die Substanzen entweder als Festsubstanz oder angepastet mit Hilfe von Polymerisat oder Lösungsmittel in das Lösungsmittelpolymerisat eingemischt werden.

Der wirkstoffhaltige Haftklebstoff wird auf ein Trägermaterial entweder im Direkt- oder im Transferbeschichtungsverfahren mit einer Masseauflage von 50g/m<sup>2</sup> bis 400g/m<sup>2</sup> aufgetragen und bei Temperaturen von 20°C bis 110°C getrocknet. Bei Anwendung des Transferbeschichtungsverfahrens wird Silikonpapier als Hilfsträger verwendet.

Die Wirkstoffschicht kann auch mehrschichtig aufgebaut werden, wobei die Reservoirschichten unterschiedliche Zusammensetzungen und Konzentrationen an Bestandteilen aufweisen. Mit diesem System kann ein Konzentrationsgefälle in Richtung Haut erzielt werden, wodurch eine Steuerung der therapeutisch gewünschten Wirkstoffliberation möglich wird. Als Trägermaterialien werden arzneistoffundurchlässige metallbedampfte Polymerfolien oder Metall-Polymer-Lamine verwendet. Neben dem Schutz vor Wirkstoffverlusten wirkt die Okklusion des Hautareals verstärkend auf die Penetration bzw. Permeation.

Die weitere Verarbeitung zum fertig konfektionierten Wirkstoffpflaster erfolgt in allgemein üblicher Weise.

### Ausführungsbeispiele

#### Beispiel 1

Die nachstehend beschriebene Herstellung des antithrombotischen Wirkstoffpflasters erfolgte in einem Labortechnikum. In einem Laborknetter wurden die nachfolgenden Bestandteile zu einer homogenen Masse verarbeitet:

Rezepturbestandteil	Gewichtsteile
Naturkautschuk	28
Kolophoniumharz	32
Wollwachs	16
Effamol E	3
Silikonöl	1
Weizenmehl	15
Zeolith-Addukt mit einem Beladungsgrad von 50% (Zeolith vom Typ 13X)	5
Benzin	400

Das Zeolith-Addukt enthält als wirksamen Bestandteil Natrium-Pentosan-Polysulfat mit einem Molekulargewicht < 6000g/mol<sup>1</sup>, daß zu 50Gew.-% an einen synthetischen, thermisch aktivierten Zeolith vom Typ 13X adsorptiv gebunden ist. Dieser wird mit Wollwachs zu einem Praemix verarbeitet und bei einer Temperatur von 40°C in die Masse eingemischt.

In einem Transferbeschichtungsverfahren wird die Masse auf Silikonpapier aufgetragen, bei 50°C getrocknet und auf eine Aluminium-Verbundfolie kaschiert. Anschließend erfolgt eine Nach Trocknung bei 30°C. Die Haftklebstoffauflage beträgt 200g/m<sup>2</sup>. In weiteren Verfahrensschritten erfolgt eine Konfektionierung bis zum Fertigprodukt.

Das auf diese Weise hergestellte Wirkstoffpflaster wurde hinsichtlich der Wirkstofffreisetzung aus der Pflastermasse in vitro über eine Thrombinzeitbestimmung untersucht.

Dazu wurden definierte Pflasterstücke in einer Tris-Pufferlösung inkubiert. In Abhängigkeit von der Inkubationszeit wurde aus dem jeweiligen Versuchsansatz die Zeit bis zur Gerinnung von Rinderfibrinogen gemessen (Häkchenmethode). Es konnte nachgewiesen werden, daß in einem Testzeitraum von 24 Stunden der Wirkstoff kontinuierlich an das Inkubationsmedium abgegeben wurde.

Klinische Untersuchungen zeigten bei der Diagnose Thrombophlebitis und Thrombose gegenüber herkömmlichen Behandlungsmethoden mit äußerlich angewandten Antithrombotika, einen deutlichen Therapieerfolg.