PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:
2000 - 4798

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:
A 61 K 9/70
A 61 K 47/30
A 61 P 15/18

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA

ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **08.06.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **25.06.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/19828273**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.05.2001**
(Věstník č. 5/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/03922**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/66901**

(71) Přihlašovatel:
LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG,
Andernach, DE;

(72) Původce:
Klein Robert Peter, Neuwied, DE;
Meconi Reinhold, Neuwied, DE;
Müller Walter, Neuwied, DE;

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

(54) Název přihlášky vynálezu:

Transdermální terapeutický systém obsahující hormony a inhibitory krystalisace

(57) Anotace:

Transdermální terapeutický systém ve formě náplasti pro kontrolované podávání estradiolu v kombinaci s norethisteron-acetátem zahrnující rubovou vrstvu a s tím spojený účinnými látkami přesycený rezervoár, který je vyroben za použití polyakrylátových adhesivních lepidel a inhibitorů krystalisace a znovu odstranitelnou ochrannou vrstvu vyznačující se tím, že inhibitorem krystalisace je polymer obsahující aminoskupiny.

CZ 2000 - 4798 A3

19.12.00 2000-4798

Transdermální terapeutický systém obsahující hormony a inhibitory krystalisace

Oblast techniky

Vynález se týká transdermálního terapeutického systému (TTS) pro kontrolované podávání estradiolu v kombinaci s norethisteron-acetátem na lidskou pokožku.

Dosavadní stav techniky

Estradiol v kombinaci s norethisteron-acetátem vykazuje v pomocných látkách obvykle používaných k formulaci transdermálních terapeutických systémů, jako polyakrylátových lepivých hmotách, pojidlech, změkčovadlech a látkách zlepšujících absorpci, velice malou rozpustnost pro nasycení. Tím je silně omezena možnost uložení rozpuštěné účinné látky do TTS, resp. během skladování při přesycení dochází k nežádoucím krystalisacím.Tím se redukuje podíl rozpuštěných účinných látek v matrici, což se negativně projevuje na jejich uvolňování.

U kombinovaných preparátů estradiolu a norethisteron-acetátu byly vyvinuty aplikační formy, u kterých jsou účinné látky v transdermálním terapeutickém systému obsaženy v prostorově oddělených oblastech. Zhotovení tohoto druhu TTS je však cenově velmi nákladné.

Společné vnášení transdermálních terapeutických systémů se sušícími prostředky do primárního balení zmenšuje nebezpečí rekrystalisace, avšak je velice nákladné.

V DE-OS 43 36 557 se popisuje účinnou látku obsahující transdermální terapeutický systém na basi lepivé hmoty, která obsahuje estery kalafuny. Výroba se provádí tak, že se komponenty při teplotách mezi 100°C a 140°C v tavenině hnětou a potom nanášejí. Tyto vysoké teploty při hotovení lékových forem skrývají nebezpečí, že se mohou v nepřijatelně vysokém podílu tvořit produkty odbourání.

WO 95/30409 popisuje pro podávání určitých účinných látek topický polymerní systém uvolňování prostřednictvím aerosolové pumpy bez hnacího plynu. Jako výhoda se vyzdvihuje nepřítomnost lepidel. Jako dodatečné komponenty se používají inhibitory krystalisace / stabilizátory a/nebo látky zvyšující penetraci jako

substituované cyklodextriny, Transcutol, močovina a isoterpeny, přičemž kombinace účinných látek, estradiolu a norethisteron-acetátu není nárokována.

Podstata vynálezu

Je proto úkolem vynálezu poskytnutí stabilní, tj. rekrystalisace prosté náplasti s účinnými látkami estradiolem a norethisteron-acetátem.

Překvapujícím způsobem se ukázalo, že se úkol řeší transdermálním terapeutickým systémem s význaky hlavního patentového nároku přídavkem aminoskupiny obsahujícího polymeru jako inhibitoru krystalisace. Jako inhibitory krystalisace se s výhodou používají polymery na basi butyl-methakrylátu, 2-dimethylaminoethyl-methykrylátu a methyl-methakrylátu nejlépe v molárním poměru 1 : 2 : 1, polyaminoamidy, polyamidoimidazoliny, polyetherurethanaminy, polyaminy a polyglukosaminy. Ukázalo se, že se inhibitory krystalisace hodí zvláště v podílu od 0,05 až 30 hm.%.

Tvorbou vodíkových můstků mezi basickými skupinami inhibitoru krystalisace a pohyblivými vodíkovými atomy molekuly estradiolu dochází k imobilisaci estradiolu. Tím se redukuje koncentrace volně pohyblivého estradiolu v matrici a krystalisaci je zabraňováno.

Rezervoár s adhesivním lepidlem obsahuje estradiol a norethisteron-acetát v hmotnostním poměru od 1 : 2 až 1 : 15, přednostněji 1 : 3 až 1 : 7 a v celkové koncentraci až do 25 hm.%.

Reservoár může obsahovat součást ze skupiny prostředků proti stárnutí, změkčovadel, antioxidantů a látek zlepšujících absorpci, přičemž změkčovadlo se nasazuje v koncentraci od 0 až 5 hm.% a prostředek proti stárnutí v koncentraci od 0,1 až 2 hm.%.

Vhodné prostředky proti stárnutí, změkčovadla, antioxidanty a látky zlepšující absorpci jsou odborníkovi známé a jsou popisovány na příklad v DE 37 43 949.

Aby se dal transdermální terapeutický systém aplikovat na pokožku je nezbytné, aby tento vykazoval adhesivně lepivé vlastnosti. Aby se tyto vlastnosti nastavily u transdermálního terapeutického systému podle vynálezu, používají se polyakrylátová adhesivní lepidla ve formě roztoků v organických rozpouštědlech, tak zvaná rozpouštědlová lepidla.

Polyakrylátová adhesivní lepidla jsou dále použitelná ve formě vodných dispersí.

Vedle toho jsou vhodná i tavná lepidla. Ta jsou prostá rozpouštědel a dispergačních prostředků a aplikují se z taveniny.

Dále se hodí také UF zářením zesíťovatelná akrylátová lepidla. Tato lepidla jsou aplikována obvyklými nanášecími postupy. Na to následuje zesíťování polymerních řetězců ozářením UF světlem. Je to nezbytné, aby se adhesivu dodala dostačující kohese.

Rezervoár transdermálního terapeutického systému může sestávat z více vrstev, které mohou vykazovat stejnou nebo rozdílnou koncentraci účinné látky.

Tloušťka vrstvy rezervoáru obnáší 0,02 mm až 0,500 mm, nejlépe však 0,030 až 0,200 mm.

Rezervoár může být opatřen dodatečnou adhesivně lepivou vrstvou resp. lepivým okrajem. Je to žádoucí tehdy, když rezervoár sám vykazuje jen nedostatečně lepivé vlastnosti.

Transdermální terapeutický systém podle předloženého vynálezu je určen pro terapeutické účely v humánní medicině.

V dalším je vynález osvětlován na příkladech.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

155,08 g Durotaku 387-2287 (firma National Starch) (polyakrylátové adhesivum),
4,81 g Eudragitu E 100 (firma Röhm) (polyakrylát)
se za míchání homogenisuje a s emulsí z
2,17 g Eutanolu G (firma Caesar a Loretz) (mastný alkohol s dlouhým řetězcem),
0,03 g aluminium acetylacetonátu (firma Merck-Schuchardt),
1,29 g hemihydrátu estradiolu,
8,33 g norethisteron-acetátu,
se rozpustí ve směsi rozpouštědel z
27,98 g ethylacetátu a
27,97 g ethanolu.

Takto získaným roztokem lepidla se převrství opětovně oddělitelná ochranná vrstva Hostaphanu RN 100, z obou stran silikonisovaná, tak, že po vysušení vznikne účinnou látku obsahující matrice s plošnou hmotností 96,3 g/m^2. Na takto získanou matrici se nakašíruje pro účinné látky nepropustná rubová vrstva (0,015 mm tlustá polyesterová folie). Potom se vysekají 40 cm^2 velké transdermální terapeutické systémy.

Příklady 2 - 7 a srovnání

Zhotovení se provádí jak je popsáno v příkladu 1, avšak se surovinami a množstvími udanými v tabulce 1.

Tabulka 1

Složení [g]

Příklad	**Srovnání**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
Durotak 387-2287	424,31	132,84	162,25	171,50	171,50	162,25	171,50
Estradiol-hemihydrát	3,37	1,34	1,34	1,34	1,34	1,34	1,34
Norethindron-acetát	21,60	8,65	8,65	8,65	8,65	8,65	8,65
Eutanol G	5,69	2,25	2,25	2,25	2,25	2,25	2,25
Al-acetylacetonát	1,36	0,054	0,054	0,054	0,054	0,054	0,054
Ethylacetát		36,48	29,28	27,11	27,11	29,28	27,11
Ethanol		36,48	29,28	27,11	27,11	29,28	27,11
Methylethylketon	134,79	--	--	--	--	--	--
Euredur 145	--	20,0	--	--	--	--	--
Euredur 125	--	--	5,0	--	--	--	--
Euredur 250	--	--	--	0,5	--	--	--
Euredur 43	--	--	--	--	0,5	--	--
Euredur 27	--	--	--	--	--	0,5	--
Euredur 10	--	--	--	--	--	--	0,5

Zkoumání projevů rekrystalisace bylo prováděno mikroskopicky při 40-ti násobném zvětšení v protisvětle. Výsledky jsou udávány v tabulce 2.

Tabulka 2

Projevy rekrystalisace

Příklad	**Krystaly na 40 cm^2 po skladování 3 měsíce při 40°C**
Srovnání	154
1	0
2	0
3	0
4	0
5	0
6	0
7	0

Jak tabulka 2 ukazuje, přídavkem inhibitorů krystalisace se získají transdermální terapeutické systémy, které jsou krystalisace prosté na rozdíl od srovnávajícího příkladu (bez inhibitoru krystalisace), u kterého během časového údobí 3 měsíců dochází k podstatné krystalisaci.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Transdermální terapeutický systém ve formě náplasti pro kontrolované podávání estradiolu v kombinaci s norethisteron-acetátem zahrnující rubovou vrstvu a s tím spojený, estradiol a norethisteron-acetát obsahující, účinnými látkami přesycený rezervoár, který je vyroben za použití polyakrylátových adhesivních lepidel a inhibitorů krystalisace, a opětovně odstranitelnou ochrannou vrstvu **v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e** inhibitorem krystalisace je polymer obsahující aninoskupiny.

2. Transdermální terapeutický systém podle nároku 1 **v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e** inhibitor krystalisace je volen mezi polymery na basi butyl-methakrylátu, 2-dimethylaminoethyl-methakrylátu a methyl-methakrylátu, nejlépe v molárním poměru 1 : 2 : 1, polyaminoamidy, polyamidoimidazoliny, polyetherurethanaminy, polyaminy a polyglukosaminy.

3. Transdermální terapeutický systém podle jednoho z nároků 1 nebo 2 **v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e** rezervoár obsahuje jeden nebo více inhibitorů krystalisace v podílu od 0,05 - 30 % hmotnostních.

4. Transdermální terapeutický systém podle jednoho nebo více nároků 1 - 3 **v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e** rezervoár obsahuje estradiol a norethisteron-acetát v hmotnostním poměru od 1 : 2 až 1 : 15, přednostněji 1 : 3 až 1 : 7 a v celkové koncentraci až do 25 hm.%.

5. Transdermální terapeutický systém podle jednoho nebo více nároků 1 - 4 **v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e** rezervoár obsahuje součást ze skupiny prostředků proti stárnutí, změkčovadel , antioxidantů a látek zlepšujících absorpci, při čemž změkčovadlo může být nasazováno v koncentraci od 0 až 5 hm.% a prostředek proti stárnutí v koncentraci od 0,1 až 2 hm.%.

6. Transdermální terapeutický systém podle jednoho nebo více nároků 1 - 5 **v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e** adhesivní lepidlo je lepidlo v rozpouštědle, dispersní lepidlo, tavné lepidlo anebo UF světlem síťovatelné lepidlo.

7. Transdermální terapeutický systém podle jednoho nebo více nároků 1 - 6 **v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e** rezervoár sestává z více vrstev.

8. Transdermální terapeutický systém podle jednoho nebo více nároků 1 - 7 **v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e** rezervoár vykazuje tloušťku vrstvy od 0,02 mm - 0,500 mm, nejlépe od 0,030 mm - 0,200 mm.

9. Transdermální terapeutický systém podle jednoho nebo více nároků 1 - 8 **v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e** rezervoár je opatřen dodatečnou adhesivně lepivou vrstvou resp. lepivým okrajem.

10. Použití transdermálního terapeutického systému odpovídajícího jednomu nebo více nárokům 1 - 9 pro terapeutické účely v humánní medicině.