DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT

(12) Wirtschaftspatent

(19) DD (11) 278 492 A1

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

4(51) A 61 K 31/725

PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP A 61 K / 323 966 6	(22)	27.12.88	(44)	09.05.90

(71) VEB Jenapharm, Otto Schott Straße 15, Jena, 6900, DD

(72) Eisenhardt, Dietrich, Dipl.-Biochem.; Kümpfel, Wolfgang, Dr. rer. nat.; Lorenz, Dieter, Dr. rer. nat.; Gießmann, Konrad, Dipl.-Ing.; Merkmann, Gerhard, Dipl.-Chem.; Schunk, Werner, MR Prof. Dr. sc. med.; Klökking, Hans-Peter, Prof. Dr. sc. med. Dr. rer. nat.; Knoll, Herbert, Dr. rer. nat.; Bergmann, Siegfried, Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung eines antithrombotischen Wirkstoffpflasters

(55) Wirkstoffpflaster antithrombotisch, Heparin, Heparinoid, Zeolith-Addukt, Schichtsilikat-Addukt, Kautschukhaftklebstoff, Transferbeschichtung, Direktbeschichtung, Thrombinzeit, Trägermaterial

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines antithrombotischen Wirkstoffpflasters mit ausreichender Penetrationsfähigkeit und guter, über längere Zeit anhaltender Wirkstoffdosierbarkeit. Das erfindungsgemäße Wirkstoffpflaster enthält Heparin und bzw. oder Heparinoide als Wirkstoffkomponente. Die gemäß der Erfindung hergestellten Wirkstoffpflaster weisen bei entsprechenden in-vitro-Versuchen deutlich verlängerte Thrombinzeiten bei Rinderfibrinogen und entsprechende therapeutische Effekte bei Thrombophlebitis und Thrombosen auf. Der genannte antithrombotische Wirkstoff wird in einem gefüllten Kautschuk-Haftklebstoff-Prämix mit einem Gehalt von 15% bis 25% an Weichmachern, der mindestens zu 70% aus Lanolin besteht, in reiner Form oder in Form eines Adduktes mit Zeolithen und bzw. oder Schichtsilikaten in die Haftklebstoffmischung eingebracht. Die Zeolithe und bzw. oder Schichtsilikate weisen einen Wirkstoffbeladungsgrad von 0,5% bis 50% auf. Die wirkstoffhaltige Masse wird bei Temperaturen von 20°C hergestellt und nachfolgend auf ein Trägermaterial mit einer Masseauflage von 150 gm^{-2} bis 400 gm^{-2} im Direkt- oder Transferbeschichtungsverfahren aufgetragen und bei Temperaturen von 20°C bis 110°C getrocknet.

ISSN 0433-6461

4 Seiten

Erfindungsansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung eines antithrombotischen Wirkstoffpflasters mit Dosierfunktion des Haftklebstoffs, **dadurch gekennzeichnet,** daß Heparine und bzw. oder Heparinoide mit Molekulargewichten im Bereich von 1000 gmol^{-1} bis 6000 gmol^{-1} in einen Haftklebstoffprämix bestehend aus Kautschuk, Natur- und bzw. oder Syntheseharz, Weichmacher, Antioxidantien sowie einem Lösungsmittelanteil beim Temperaturen zwischen 20°C und 50°C eingearbeitet werden und nachfolgend die erhaltene Masse auf ein Trägermaterial mit einer Masseauflage von 150 gm^{-2} bis 400 gm^{-2} aufgetragen und bei Temperaturen von 20°C bis 110°C getrocknet und in allgemein üblicher Weise zu einem Wirkstoffpflaster verarbeitet wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet,** daß ein Haftklebstoffprämix verwendet wird, der aus
   20 bis 40 Teilen Natur- und bzw. oder Synthesekautschuk
   20 bis 40 Teilen Natur- und bzw. oder Syntheseharz
   15 bis 25 Teilen Weichmacher
   1 bis 20 Teilen Füllstoffen
   1 bis 2 Teilen Antioxidantien sowie
   bezogen auf 100 Teile Festprodukt aus
   150 bis 500 Teilen Lösungsmitteln
   besteht.
3. Verfahren nach Ansprüchen 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet,** daß als Heparine bzw. Heparinoide vorzugsweise Infusionsqualitäten aus tierischem Gewebe oder Natrium-Pentosan-Polysulfate verwendet werden.
4. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet,** daß die Heparine bzw. Heparinoide als Zeolith- und bzw. oder als Schichtsilikat-Addukte eingesetzt werden.
5. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet,** daß mit Wirkstoffmengen im Bereich von 0,5% bis 50%, vorzugsweise 10% bis 40% beladene Zeolith- und bzw. oder Schichtsilikat-Addukte verwendet werden.
6. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet,** daß Zeolithe vom Typ A, X, Y oder Mordenit verwendet werden.
7. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet,** daß als Schichtsilikate solche des Magadiit-Typs verwendet werden.
8. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 5 und 6 oder 7, **dadurch gekennzeichnet,** daß als Hauptweichmacherkomponente Lanolin mit einem Mengenanteil von 50% bis 70% der Gesamtweichmachermenge eingesetzt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines antithrombotischen Wirkstoffpflasters zur Anwendung in der Humanmedizin.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Pharmazeutische Zubereitungen zur perkutanen Therapie von Thrombosen und Embolien sind bekannt, es handelt sich dabei im wesentlichen um Zubereitungen in Form von Salben.
Ein begrenzender Faktor für den Einsatz von Präparaten zur perkutanen Therapie ist das niedrige, durch Molekülprozesse und geringe Lipidlöslichkeit bedingte Penetrationsvermögen des Heparins. Hinzu kommt als Nachteil jeglicher perkutaner Applikation in Form von Salben oder Sprays die schwierige Dosierbarkeit.
Bekannt sind auch Anwendungen von transdermalen therapeutischen Systemen bei Wirkstoffen mit Molekülgrößen bis zu 1000 gmol^{-1} in den verschiedensten Systemen mit unterschiedlichen Freigabesteuerungen und Wirkstoffen.
So werden z. B. Dosiermembranen in den Schriften DE-OS 2135533, US-PS 3598122 und US-PS 3797494 eingesetzt. Es sind auch übersättigte Wirkstoff-Lösungsmittel-Komplexe 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 Dosiermembranen der Haftklebstoff selbst eingesetzt wird, wie z. B. in EP-PS 33615,

wobei hierbei die Abstimmung der Penetrationsgeschwindigkeit des Wirkstoffs 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 auf Grund ihres hohen Molekulargewichts noch nicht zur Anwendung in einem Wirkstoffpflaster erschlossen worden.

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht darin, ein Verfahren bereitzustellen, mit dem es gelingt, ein thrombolytisches Wirkstoffpflaster mit ausreichender Penetrationsfähigkeit und über längere Zeiträume anhaltender guter Wirkstoffdosierbarkeit für die Humanmedizin herzustellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung eines antithrombotischen Wirkstoffpflasters mit ausreichender Penetrationsfähigkeit und guter Wirkstoffdosierbarkeit unter Verwendung von antithrombotischen Substanzen mit durchschnittlichen Molekulargewichten im Bereich von 1000 bis 6000 $gmol^{1}$ zu entwickeln.
Die Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß Heparine und bzw. oder Heparinoide, deren Molekulargewicht im Bereich von 1000 $gmol^{1}$ bis 6000 $gmol^{1}$ bei enger Molekulargewichtsverteilung liegt, in reiner Form oder in Form von Zeolith- und bzw. oder Schichtsilikat-Addukten mit einem Beladungsgrad im Bereich von 0,5% bis 50% liegt, in einen Haftklebstoffprämix bei Temperaturen zwischen 20°C und 50°C eingearbeitet wird. Der dazu verwendete Haftklebstoffprämix besteht aus
20 bis 40 Teilen Natur- und bzw. oder Synthesekautschuk
20 bis 40 Teilen Natur- und bzw. oder Syntheseharz
15 bis 25 Teilen Weichmacher
1 bis 20 Teilen Füllstoffen
1 bis 2 Teilen Antioxidantien sowie
bezogen auf 100 Teile Festprodukt aus
150 bis 500 Teilen Lösungsmitteln.
Der mit dem Wirkstoff versehene Haftklebstoffprämix wird auf ein Trägermaterial entweder im Direkt- oder im Transferbeschichtungsverfahren mit einer Masseauflage von 150 gm^{2} bis 400 gm^{2} aufgetragen und bei Temperaturen von 20°C bis 110°C getrocknet. Die weitere Verarbeitung zum fertig konfektionierten Wirkstoffpflaster erfolgt in allgemein üblicher Weise.
Als Heparine bzw. Heparinoide werden vorzugsweise Infusionsqualitäten aus tierischem Gewebe oder Pentosan-Polysulfate verwendet. Besonders geeignet ist das Natriumsalz des Pentosan-Polysulfates. Die Heparine bzw. Heparinoide können sowohl in reiner Form als auch in Form von Zeolith- und bzw. oder Schichtsilikat-Addukten eingesetzt werden. Unter einem Zeolith werden synthetische Zeolithe der Typen A, X, Y und Mordenit verstanden, unter einem Schichtsilikat solche des Magadiit-Typs sowohl in reiner als auch in gebundener Form. Besonders geeignet sind Zeolithe vom Typ 13 X. Die Zeolithe bzw. Schichtsilikate werden mit Wirkstoffmengen im Bereich von 0,5% bis 50%, vorzugsweise 10% bis 40%, beladen. Als Hauptweichmacherkomponente wird erfindungsgemäß Lanolin eingesetzt, und zwar mit einem Mengenanteil am Gesamtweichmacher von 50% bis 70%.
Bei Anwendung des Transferbeschichtungsverfahrens wird Siliconpapier als Hilfsträger verwendet.
Überraschenderweise wurde gefunden, daß relativ große Wirkstoffmoleküle durch diese Zeolithe bzw. Schichtsilikate aufgenommen bzw. gebunden werden und noch überraschender ist der Effekt, daß diese Komplexe bei der Anwendung auf der Haut wieder leicht zerstörbar sind, so daß es zur Freigabe des Wirkstoffs kommt.
Das entsprechende Wirkstoff-Matrix-System wird erfindungsgemäß aus speziellen Zeolithen und bzw. oder Schichtsilikaten mit geeigneter Hohlraumgestaltung (Kanalsystem) und dem Fachmann bekannter Beladung mit dem in Frage kommenden Heparin bzw. Heparinoid hergestellt. Dabei werden Beladungsgrade von 0,5% bis 50%, vorzugsweise jedoch von 10% bis 40% realisiert.
Die Beschichtungsdichte, die Zusammensetzung der Haftklebstoffmasse und die Art des verwendeten Zeolithes bestimmen dann im wesentlichen die Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs unter anderem durch den Weg des Wassers nach der Aufnahme aus der Oberfläche der Haut, dem Transport des Wassers zum Wirkstoff bzw. zum Komplex Wirkstoff–Matrix durch Zerstörung des Wirkstoff-Matrix-Komplexes und dem daraus resultierenden Gehalt an „freiem" Heparin bzw. Heparinoid in der Haftklebstoffmasse. Gleichzeitig erfolgt über die Weichmacher eine verstärkte Migration des Wirkstoffs zur Hautoberfläche und durch die Haut zu den Hautbereichen mit Thrombosebildung.
Die Wirkstoffmasseherstellung erfolgt, indem 20 bis 40 Teile von Natur- und bzw. oder Synthesekautschuk im Lösungsmittel, vorzugsweise in Benzin, insbesondere in aromatenarmen Siedebereichsbenzinen von Kp 60°C bis 120°C, vorgequollen werden und nach einer Reifezeit von 6 h bis 48 h schrittweise mit Komponenten der Kategorie
– Füllstoffe einschließlich dem Festprodukt Heparin bzw. Heparinoide,
– Weichmacher,
– Harz
in Mischeinrichtungen innig miteinander verrührt werden.
Als Naturkautschuke kommen vorzugsweise hochreine luftgetrocknete bzw. geräucherte Ware, als Synthesekautschuke vorzugsweise Blockcopolymere aus Butadien und Styren bzw. Isopropen und Styren, oder aber Mischpolymerisate aus Styren und Butadien in Form von Warm- oder Kaltpolymerisaten zum Einsatz.
Als Füllstoffe werden Metalloxide, wie z. B. TiO_2 und ZnO, Kaoline, Kreide oder Kieselgur, aber auch organische Stoffe, wie Mehl, verwendet.
Zur Anwendung gelangende Weichmacher sind vorzugsweise Lanolin, Siliconöle oder übliche paraffinische Weichmacher, die zur Abstufung der Klebkraft und zur Transportsteuerung dienen.
Als Harze werden Kolophonium bzw. veredelte Produkte des Kolophoniums eingesetzt, die durch Hydrierung und bzw. oder Veresterung hergestellt wurden.
Nachfolgend wird die Erfindung an Hand von Ausführungsbeispielen noch näher erläutert:

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

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

Rezepturbestandteil	Gewichtsteile
Naturkautschuk	28
Kolophoniumharz	32
Wollwachs	16
Effomoll 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 $< 6000\,gmol^{-1}$, das zu 50 Gew.-% an einen synthetischen, thermisch aktivierten Zeolith vom Typ 13X des VEB Chemiekombinat Bitterfeld adsorbtiv gebunden ist. Dieser wird mit Wollwachs zu einem Prämix verarbeitet und bei einer Temperatur von 40°C in die Masse eingemischt.
In einem Transferbeschichtungsverfahren wird die Masse auf Siliconpapier aufgetragen, bei 50°C getrocknet und auf eine Aluminium-Verbundfolie kaschiert. Anschließend erfolgt eine Nachtrocknung bei 30°C. Die Haftklebstoffauflage beträgt $200\,gm^{-2}$. 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 Pflasterstücken in einer Tris-Pufferlösung inkubiert. In Abhängigkeit von der Inkubationszeit wurde aus dem jeweiligen Versuchsansatz die Zeit bis zur Gewinnung 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.

Beispiel 2

Anstelle der 5g des Zeolith-Adduktes (Verwendung des Zeoliths vom Typ 13X) mit Natrium-Pentosan-Polysulfat im Beispiel 1 werden 2,5g Pentosan-Polysulfat als reiner Wirkstoff eingesetzt und dafür die Menge an Weizenmehl als Füllstoff auf 17,5g erhöht.
Die Herstellung der Masse und die Ergebnisse der Prüfungen der Thrombinzeiten sowie der klinischen Untersuchungen erfolgten analog Beispiel 1.