



(19) **REPUBLIKA HRVATSKA**
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P940213 A2

HR P940213 A2

(12) **PRIJAVA PATENTA**

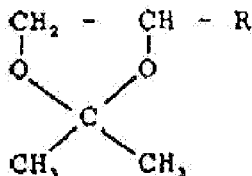
(51) MKP:	(21) Broj prijave:	P940213A
A61K 47/22 (2006.01)	(22) Datum podnošenja prijave patenta:	25.03.1994.
A61K 9/70 (2006.01)	(43) Datum objave prijave patenta:	28.02.1998.
A61K 31/565 (2006.01)		

(31) Broj prve prijave: P 43 09 830.4 (32) Datum podnošenja prve prijave: 26.03.1993. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DE

(71) Podnositelj prijave:	LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co. KG, Irlicher Strasse 55, 56567 Neuwied, DE
(72) Izumitelj:	Teresa Maria Murphy, Wolfgang-Borchert-Str. 4, 56567 Neuwied, DE
(74) Zastupnik:	odvjetnik Eugen Zadravec, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **FLASTER S AKTIVNOM TVARI ZA IZLUČIVANJE ESTRADIOLA NA KOŽU**

(57) Sažetak: Aktivni flaster za izlučivanje estradiola na kožu odlikuje se time da se sastoji iz podloge i uz nju vezanog džepa s aktivnom stvari koji je samoljepljiv, s time da je aktivna tvar barem djelomično topiva, nadalje iz odvojjivog zaštitnog sloja koji pokriva kontaktni ljepljivi film, pri čemu je džep s ativnom stvari polimerna matrica u koju se, radi poboljšanja bio-iskoristivosti estradiola, dodaje i ubrzivač penetracije opće formule



pri čemu je:

R = -CH₂OH ili -CH₂-O-CH₂-CHOH-CH₂OH

Izum se odnosi na flaster koji sadrži aktivnu tvar i služi za izlučivanje estradiola na kožu. Sastoji se iz podloge uz koju je vezan samoljepljivi sloj na kojemu je džep (rezervoar) s aktivnom tvari koja je barem djelomično topiva, kao i iz odvojivog zaštitnog sloja koji pokriva ljepljivi film.

Estradiol se upotrebljava za ublažavanje simptoma rnenopauze, oforektomije i kod otkazivanja primarne funkcije hipofize. Kako bi se ublažili simptomi rnenopauze poput valova, nervoznih stanja i smetnji pri spavanju, potrebna je dopunska terapija estradiolom, a također i za ublažavanje posljedica osteoporoze (gubitak koštane mase) vezana uz nedostatak estradiola kao i kod ateroskleroze.

Pri oralnom uzimanju estradiola, posebice estradiola 17- β , resorpcija zbog male vodotopivosti nije zadovoljavajuća. Estradiol 17- ima brzi metabolizam kroz jetru što uslovljava uzimanje velike doze, posljedica koje su često neželjene popratne pojave kao npr. mučnina i tromoembolija. I upravo zato je nužno pronaći sredstvo i način kako poboljšati terapiju estradiolom.

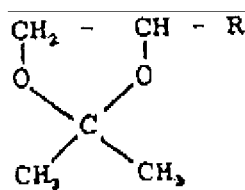
Pri parenteralnom uzimanju lijeka transdermalna ruta dozvoljava, a kako bi se izbjegao "first-pass" metabolizam, uzimanje manjih doza estradiola 17- β . Ovakvim načinom uzimanja izbjegava se metabolizam relativno velikih količina estradiola.

Transdermalna ruta tako pruža prednost u odnosu na ostale rute. Primjeri transdermalnih sustava za uzimanje različitih aktivnih tvari ili ostalih medikamentoznih sredstava predstavljeni su u američkim patentima: 4,906,169; 5, 023,084; 4,818,540 i 4,746,515 kao i WO 91/05529.

Transdermalni sustavi na sadašnjem stupnju razvoja ne zadovoljavaju tehnički što se tiče njihove veličine, debljine i iskorištenosti aktivne tvari, jer je samo mali dio aplicirane doze terapijski iskoristiv. Iako su učinjeni veliki koraci u pogledu metode uzimanja lijekova, postoji potreba za daljnjim usavršavanjem tehnike davanja spomenutih lijekova pacijentima s drukčijim konstantnim nivoom estradiola pomoću povoljnijeg načina doziranja - i to transdermalnog doziranja. Tako je transdermalna aplikacija estradiola načelno poznata, poželjno je iz spomenutih razloga usavršiti transdermalne postupke za doziranje estradiola.

Zadatak izuma jest razviti aktivni flaster za izlučivanje estradiola na kožu preko samoljepljivog džepa koji sadrži bar djelomično topivu aktivnu tvar, a koji izlučuje terapijski djelotvorne doze estradiola s većom bio-iskoristivosti u odnosu na oralno ili intramuskularno uzimanje aktivne tvari. Flaster s aktivnom tvari bi zbog povoljnog načina doziranja trebao omogućiti djelotvornu terapiju.

Postavljeni zadatak uspješno je riješen kod flastera s aktivnom tvari opisanog u glavnom pojmu zahtjeva 1: flaster s aktivnom tvari jest polimerna matrica kojoj je radi poboljšanja bio-raspoloživosti estradiola dodano sredstvo za ubrzanje penetracije s općom formulom



pri čemu je R = -CH₂OH ili -CH₂-O-CH₂-CHOH-CH₂OH, u skladu sa spojevima monoizopropilidenglicerin (MIPG) ili monoizopropilidendiglicerin (MIPD) .

Dodavanjem sredstva za ubrzanje penetracije u skladu s karakteristikama zahtjeva 1, znatno je poboljšana bio-raspoloživost aktivne tvari čime se omogućuje aplikacija aktivne tvari u manjim dozama u odnosu na dosad poznate sustave. Flaster s aktivnom tvari izrađen u skladu s izumom omogućuje oslobađanje potrebne doze estradiola iz transdermalnog sustava.

Jedna varijanta predviđa da aktivni flaster dodatno sadrži i jedan ili više daljnjih spojeva, koji još vise pojačavaju djelovanje ubrzivača penetracije.

Pri tome je npr. predviđeno da se spojevi koji podržavaju penetraciju izabiru iz skupine polietilenglikola, glikola i/ ili pirolidona i/ili polimera iz derivata pirolidona, kao npr. Kolidon 25 (BASE, homopolimer N-vinil - 2 - pirolidona). Spojevi iz prve spomenute skupine su npr. propilenglikol (PG), 2-pirolidon® (2-P) i polietilenglikol 400 (PEG 400).

Jedna izvedba predviđa da džep s aktivnom tvari sadrži homopolimere i/ili kopolimere akrilata i/ili metakrilata.

Džep s aktivnom tvari može nadalje sadržavati do 3 težinskih postotaka punila. Najpovoljnija je koncentracija estradiola u džepu u visini od 0,7 - 3,5 težinskih postotaka.

5 Pri. tom težinski omjer između estradiola i ubrzivača penetracije može iznositi. 1:3 do 1:15.

Jedna varijanta predviđa da džep s aktivnom tvari sadrži do 5 težinskih postotaka polimera koji apsorbira vodu.

Pokazalo se kao povoljno da estradiol bude estradiol 17-β.

10 Izum se oslanja na načela transdermalnog oslobađanja aktivne tvari na organizam, na kožu, i usmjeren je na izlučivanje estradiola. Za izum se upotrebljava podloga iz odgovarajućeg materijala koji nije propustan za aktivnu tvar i ostale sastojke sloja džepa. Podloga ima funkciju zaštite i potpore.

15 Podesni materijali za izradu podloge su poliester, polivinil-klorid, poliamid, polietilen, polipropilen i poliuretan, kao i njihove mješavine. Mogu se upotrebljavati i metalne folije npr. iz aluminijske, same ili laminirane s jednom polimernom supstancom.

20 U skladu s izumom izrađena polimerna matrica s aktivnom tvari sastoji se od ljepljivog osnovnog tijela u kojem je raspoređena aktivna tvar, osnovno tijelo može pritom biti. izrađeno iz materijala na bazi npr. poliakrilata ili polimetakrilata, poliuretana, silikona, poliizobutilena, polisiloksana, ili stiren-izopren-stiren-kopolimera etilena s vinilacetatom ili derivatima akrilne kiseline. Na taj se način postiže dobar kontakt aktivne tvari s kožom.

25 Spomenuti ubrzivači, penetracije mogu se upotrebljavati pojedinačno ili u kombinacijama. Raspoređuje se preko cijele ljepljive matrice koja sadrži aktivnu tvar. Samoljepljiva matrica laminira se na odgovarajući zaštitni sloj koji se može skinuti. Zaštitni sloj podesan za takve laminate sastoji, se iz istih materijala koji opisani za podlogu jedino što se silikoniziraju kako bi se mogli odlijepiti. Odvojivi zaštitni slojevi mogu se nadalje izrađivati iz polietilena laminiranog aluminijskom folijom (strana na kojoj je polietilen i. na koju je nanescna samoljepljiva matrica je silikonizirana), zatim iz politetrafluoretilena, pred - tretiranog papira, celofana i slično.

30

Izrada sustava

Preferirana izvedba ovog izuma dana je na slici .1 koja prikazuje presjek transdermalnog terapeuskog sustava u skladu s izumom. Slika 1: (1) označuje podlogu, (2) džep koji sadrži aktivnu tvar i ubrzivač i (3) odvojivi zaštitni sloj.

35

Džep s aktivnom tvari može biti izrađen iz polimera akrilata i metakrilata. Takav džep može sadržavati i vodoapsorbirajući polimer kao npr. jedan homopolimer N-vinil -2-pirolidona , kao i punila, npr. Aerosil® ili Siloid®.

40 Omjer pripremljenog punila može iznositi između 1 i 3 težinskih postotaka, optimalan je između 1, 5 i 2 težinskih postotaka. Omjer pripremljenog polimera koji apsorbira vodu može iznositi do 5 težinskih postotaka.

45 Aktivna tvar i ubrzivač, odnosno ubrzivači (enhancer) kombiniraju se međusobno u različitim omjerima između 1:3 i 1:15, izrađuju se topljenjem ili finom raspodjelom kombinacije aktivne tvari i ubrzivača u otopini poliakrilata. Smjesa se miješa tako dugo dok ne nastane homogena disperzija. Tekući preparat koji smo dobili raspodjeljuje se po površini, a sredstvo za otapanje se uparuje, tako da se dobije aktivna tvar bez otapala i matrica koja sadrži ubrzivač. Ova matrica ima oblik filma.

50 Tipični, primjer izuma sadrži između 0,7% i 3,5% estradiola 17-β (bazirano na težinskom postotku filma) i između 8 i 28 težinskih postotaka ubrzivača.

55 Niže navedeni, primjeri, pokazuju primjenu izuma na transdermalnom sustavu matričnog tipa, pri. čemu se izlučivanje aktivne tvari odvija kontrolirano preko monolitickog ili. laminiranog matričnog sustava. Osim toga, izum se može primijeniti i kod membranskog tipa, pri čemu je difuzija aktivne tvari iz džepa membranski kontrolirana a džep se može puniti tekućinom ili polukrutim materijalom.

Primjeri

60 **Primjer 1-6:** monoliticki matrični sustavi se u skladu s izumom rade na sljedeći način: ubrzivač/i intenzivno se miješaju s aktivnom tvari i s punilom iz silicijevog dioksida (Grace GmbH) i/ili s vodo-apsorbirajućim polimerom Kolidonom® 25 (BASF). Zatim se dodaje rastopina poliakrilatnog kontaktnog ljepljiva (Durotak 280-2516, National

Starch), pri tom tipična otapala za polimere sadrže niske alkohole kao što su etanol i metanol, niske alkanske estere kao što su etilacetat i alkane kao što je heptan. Smjesa se miješa dok se ne dobije potpuno homogena masa. Masa treba odstajati 15 minuta, zatim se nanosi u sloju debljine 200 μm na silikoniziranu poliestersku foliju (hostafan RN 100), otapalo se odstranjuje sušenjem u peći na 50°C. Dobili srno matricu bez otapala koja se laminira pozadinskim poliesterskim slojem (hostafan RN 15). Iz ovog se laminata režu flasteri veličine 2,54 cm^2 i vrši. se procjena propustljivost i , odnosno, permeacije kože in vitro.

Nakon što je odstranjen silikonizirani zaštitni sloj kao i podloga na kojoj je prilijepljena matrica s aktivnom tvari, flaster se pritisne na komadić izrezane gole mišje kože i to na stranu "stratum-corneum". Koža na kojoj je pričvršćen cijeli sustav stavlja se nakon toga u francovu difuzionu ćeliju. Receptorski medij - 40% polietilenglikola u vodi - promiješa se i održava na konstantnoj temperaturi od 37°C. Uzorci se uzimaju u određenim vremenskim razmacima, s time da se isti volumen odmah nadomjestio istom količinom ranije pripremljene receptorske tekućine. Uzorci se ispituju pomoću HPLC-a. Fluks aktivne tvari određuje se prema padu, odnosno, taloženju kumulirane aktivne tvari u receptorskom mediju u vremenskom omjeru. Vrijednosti fluksa u primjerima 1-6 prikazani su u tabeli 1. Svi sustavi prikazani u tabeli pokazali su zadovoljavajuće vrijednosti fluksa, ali najbolji su rezultati postignuti kada je upotrebljavan čisti MIPD.

Primjer 7: monolitični matrični sustavi izrađeni u skladu s izumom, ispitani su na izrezanoj goloj koži zamoraca. Eksperimenti permeabilnosti in vitro provode se radi određivanja bio-ekvivalentnosti raznih sustava. Na tržištu prisutan transdermalni sustav Estraderm-25 TTS uzet je kao standard. Kako bi se mogla usporediti bio-ekvivalentnost sustava, vrijednosti fluksa izražavaju se u postocima apliciranih doza. Podaci su prikazani u tabeli 2.

Rezultati pokazuju da se najbolja bio-ekvivalentnost postiže s monolitičkim MIPD koji sadrži matrični sustav za ubrzanje penetracije. Iako taj ubrzivač može djelovati na isti način kao etanol u Estraderm TTS-u tj. kao otapalo za aktivnu tvar, kod ovog monolitičkog sustava dobio se iznenađujuće visoki, fluks. Na taj je način moguće smanjiti dimenzije TTS-a (na 4 cm^2) a ipak dobiti terapijski djelotvorne doze estradiola (50 μg u 24 sata).

Primjer 8: Ako se MIPD zamijeni sa MIPG, dobit ćemo slične rezultate.

TABELA 1

FLUX ESTRADIOLA IN VITRO KROZ GOLU MIŠJU KOŽU

(težinskih % matrice koja ne sadrži otapala)

Primjer	Poliacrilat	SiO ₂	PG	Estradiol	MIPD	2-P	PEG 400	Flux ($\mu\text{g cm}^{-2}\text{h}^{-1}$)
1	70	1,2	12	1,8	15	/	/	0,523 ± 0,01
2	70	1,2	15	1,8	12	/	/	0,523 ± 0,13
3	70	1,2	/	1,8	12	15	/	0,500 ± 0,03
4	70	1,2	/	1,8	12	/	15	0,397 ± 0,04
5	70	1,2	17	1,8	10	/	/	0,523 ± 0,08
6	70	2,65	/	1,8	25,6	/	/	0,612 ± 0,09

TABELA 2

FLUX ESTRADIOLA IN VITRO KROZ GOLU KOŽU ZAMORCA

(težinskih % matrice koja ne sadrži otapala)

Primjer	Poliacrilat	SiO ₂	PG	Estradiol	MIPD	Kollidon – 25	Flux (% / h)
7	70	1,2	15	1,8	12	/	12,56
8	70	2,65	/	1,8	25,6	/	18,36
9	82,9	/	/	2,7	10,1	4,2	21,61
Estraderm. 25 TTS (= stanje tehnike)							4,24 *

5

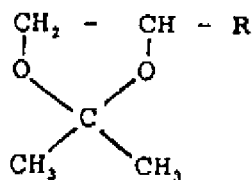
* preračunato prema fluxu navedenom u WO 91/05529

PATENTNI ZAHTJEVI

10

1. Flaster s aktivnom tvari koji služi za izlučivanje estradiola na kožu, sastoji se iz podloge uz koju je vezan džep koji sadrži kontaktno ljepljivo s time da je aktivna tvar barem djelomično topiva, i nadalje iz zaštitnog sloja koji pokriva ljepljivi film; **odlikuje se time**, da je džep s aktivnom tvari polimerna matrica kojoj se radi poboljšanja bio-iskoristivosti, odnosno, djelovanja estradiola dodaje ubrzivač; penetracije koji ima opću formulu

15

pri čemu je: R = -CH₂ OH ili -CH₂-O-CH₂-CHOH-CH₂OH

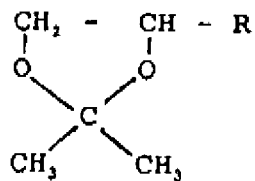
20

2. Aktivni flaster prema zahtjevu broj 1, **odlikuje se time** da on dodatno sadrži i jedan ili više spojeva koji pojačavaju djelovanje ubrzivača penetracije.
3. Aktivni flaster prema zahtjevu broj 2, **odlikuje se time** da daljnji spojevi za pospješivanje penetracije pripadaju skupini polietilenglikola, glikola i/ili pirolidona i/ili polimera iz derivata pirolidona, kao npr. kollidon® 25.
4. Aktivni flaster prema zahtjevu 1, **odlikuje se time** da džep s aktivnom tvari sadrži monopolimere i/ili kopolimere akrilatena i/ili metakrilata.
5. Aktivni flaster prema zahtjevu 1, **odlikuje se time** da džep s aktivnom tvari sadrži do 3 težinskih postotaka punila.
6. Aktivni flaster prema zahtjevu 1, **odlikuje se time** da koncentracija estradiola u džepu iznosi 0,7 do 3,5 težinskih postotaka.
7. Aktivni flaster prema zahtjevu 1, **odlikuje se time** da težinski omjer estradiola i ubrzivača penetracije iznosi 1:3 do 1:15.
8. Aktivni flaster prema zahtjevu 1, **odlikuje se time** da džep s aktivnom tvari sadrži 5 težinskih postotaka polimera koji apsorbira vodu.
9. Aktivni flaster prema zahtjevu 1, **odlikuje se time** da se kao estradiol uzima estradiol 17-β.

30

SAŽETAK

- 5 Aktivni flaster za izlučivanje estradiola na kožu odlikuje se time da se sastoji iz podloge i uz nju vezanog džepa s aktivnom stvari koji je samoljepljiv, s time da je aktivna tvar barem djelomično topiva, nadalje iz odvojivog zaštitnog sloja koji pokriva kontaktni ljepljivi film, pri čemu je džep s aktivnom stvari polimerna matrica u koju se, radi poboljšanja bio-iskoristivosti estradiola, dodaje i ubrzivač penetracije opće formule



- 10 pri čemu je:

R = -CH₂OH ili -CH₂-O-CH₂-CHOH-CH₂OH

Figur 1

