



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 694 34 537 T3** 2010.04.15

(12) **Übersetzung der geänderten europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 716 615 B2**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **694 34 537.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US94/08883**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **94 925 757.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1995/004554**

(86) PCT-Anmeldetag: **05.08.1994**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **16.02.1995**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **19.06.1996**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **09.11.2005**

(97) Veröffentlichungstag
des geänderten Patents beim EPA: **21.10.2009**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **15.04.2010**

(51) Int Cl.⁸: **A61L 15/24** (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

Patentschrift wurde im Einspruchsverfahren geändert

(30) Unionspriorität:

104414 **09.08.1993** **US**

(73) Patentinhaber:

**Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., Raritan, N.J.,
US**

(74) Vertreter:

BOEHMERT & BOEHMERT, 28209 Bremen

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU,
MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**ROOS, Eric J., Marlborough, US; CHIANG,
Chia-Ming, Foster City, US; HSU, Tsung-Min,
Taipei, TW**

(54) Bezeichnung: **SYSTEM FÜR TRANSDERMALE VERABREICHUNG MIT NIEDRIGEM FLUSS FÜR HOCHWIRKSAME MEDIKAMENTE**

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Technischer Bereich

[0001] Diese Erfindung liegt im Bereich der transdermalen Wirkstoffzuführung. Genauer gesagt betrifft sie Matrix-Typ transdermale Wirkstoff-zuführende Vorrichtungen, die potente Wirkstoffe in einem Niedrigfluß-stationären-Regimen über eine Multi-Tag-Zeitdauer hinweg zuführen.

Hintergrund

[0002] PCT/US90/04767 (Veröffentlichungsnr. WO 91/03219) beschreibt ein festes Matrixsystem zur transdermalen Verabreichung von Steroidwirkstoffen, einschließlich potenten Östrogenen und Progestogenen, wie z. B. Gestodin und Ethinylestradiol. Dieses System ist aus einer Rücklage und einer Matrixlage an einem Acrylatcopolymer zusammengesetzt, und das System ist in der Lage, die Steroide bei praktischen Flußspiegeln ohne die Verwendung eines Permeationsverstärkers zuzuführen. Die Anmeldung gibt an, daß die Matrix typischerweise 0,5 Gew.-% bis 25 Gew.-% Wirkstoff enthält. Sie beschreibt nicht die Kinetiken der Freisetzung von Wirkstoffen aus der Matrix.

[0003] Die vorliegende Erfindung ist auf neue Ausführungsformen des in PCT/US90/04767 beschriebenen Systems gerichtet, wobei der Wirkstoff ein hoch potenter Wirkstoff ist, der in dem Acrylatcopolymer hoch löslich ist und die Beladung des Wirkstoffs in der Matrix unterhalb von 0,5 Gew.-% liegt. Solche Ausführungsformen stellen ein Niedrig-Fluß-stationären-Zuführungsmuster über ein Multi-Tagzeitdauer hinweg zur Verfügung.

Beschreibung der Erfindung

[0004] Diese Erfindung ist eine transdermale Wirkstoffzuführungsvorrichtung zur Verabreichung von therapeutisch effektiven Mengen eines potenten Wirkstoffs bei einer steady-state Zuführungsrate über eine multi-Tage Zeitdauer hinweg, umfassend ein Laminat von:

- (a) einer Trägerlage, die gegenüber dem Wirkstoff undurchdringlich ist; und
- (b) einer basalen Matrixlage eines Klebstoff-Copolymers, von 2-Ethylhexylacrylat und einem Comonomer ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Vinylacetat, Acrylsäure, Methylacrylat und Gemischen davon, wobei der Wirkstoff vollständig in der Matrix gelöst ist, dadurch gekennzeichnet, dass die Beladung des Wirkstoffes in der Matrix unterhalb von 0,5 Gew.-% liegt und der Wirkstoff ausgewählt ist aus Ethinylestradiol, Gestodin, Mestranol, 3-keto-Desogestrel, Levonogestrel, Norgestimat und Gemischen davon und wobei die basale Matrixlage 2 Gew.-% bis 15 Gew.-% eines hydrophilen partikulären die Viskosität-verringernenden Mittels enthält, das Kieselgel ist.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0005] [Fig. 1–Fig. 4](#) sind Graphen der Hautflußtestdaten, die aus in den Beispielen, infra, beschriebenen Kompositen erhalten wurden.

Arten der Ausführung der Erfindung

[0006] Wie hier verwendet, bezeichnet „Matrix-Typ“ eine Vorrichtung, in welcher der Wirkstoffvorrat eine feste Matrix eines homogenen Gemischs aus Wirkstoff und einem Druck-sensitiven Klebstoff ist. Typischerweise wird eine Oberfläche der Matrix die basale Oberfläche der Vorrichtung definieren (d. h. die Oberfläche, die mit der Haut in Kontakt kommt und einen Diffusionsweg für den Wirkstoff bildet, um aus der Vorrichtung in die Haut zu wandern).

[0007] Der Ausdruck „transdermal“ ist dazu gedacht, einen Transport durch die Haut oder Schleimhaut, wie z. B. die Wangenschleimhaut, anzugeben.

[0008] Der Ausdruck „therapeutisch effektive Menge“ gibt diejenige Dosis an Wirkstoff an, die den pharmakologischen Effekt zur Verfügung stellen wird, für den der Wirkstoff indiziert ist.

[0009] Der Ausdruck „potent“ bedeutet Wirkstoffe, die bei Dosen von unterhalb ungefähr 1 mg/Tag, typischerweise unterhalb ungefähr 0,2 mg/Tag therapeutisch effektiv sind. Beispiele von solchen Wirkstoffen sind Ethinylestradiol, Gestodin, Mestranol, 3-keto-Desogestrel, Levonorgestrel und Norgestimat. Diese Wirkstoffe können einzeln oder in Kombinationen in Abhängigkeit von dem Zustand, der behandelt werden soll, verabreicht

werden. Zum Beispiel können Kombinationen von Östrogenen oder Kombinationen von Östrogenen und Progestogenen verabreicht werden, um eine Hormonersatztherapie zur Verfügung zu stellen. Diese Kombinationen können die oben beschriebenen potenten Wirkstoffe in Kombination mit anderen Wirkstoffen, wie z. B. Östrogene, wie z. B. Estradiol und seine Derivate und Progestogene, wie z. B. Norethindron und Norethindronacetat einschließen.

[0010] Der Ausdruck „stationär“ bedeutet im wesentlichen konstanten Hautfluß über die Multi-Tag-Verabreichungszeitdauer (nach dem anfänglichen 6–8 Stunden Tragen) hinweg. Ein angegebener quantitativer „stationärer“ bedeutet, daß der Korrelationskoeffizient des Plots der kumulativen Menge von freigesetztem Wirkstoff (gemessen in vitro) gegen die Zeit (nach den anfänglichen 2–8 Stunden) $\geq 0,9$ ist.

[0011] Der Ausdruck „Hautfluß“ bedeutet die Rate von Wirkstoff, die durch die Haut pro Zeiteinheit übertragen wird, wie durch das in PCT/US90/04767 beschriebene Verfahren bestimmt. Für Ethinylestradiol wird der gewünschte Fluß normalerweise 0,1 bis 0,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Tag}$ sein.

[0012] Der Ausdruck „Multi-Tag“ Zeitdauer bezeichnet eine Zeitdauer von mindestens 2 Tagen, typischerweise 2–14 Tage.

[0013] Der Ausdruck „hoch löslich“ bezeichnet eine Löslichkeit des Wirkstoffs in der Matrix, die mindestens 2% w/v (20 mg/ml), weiter gewöhnlich mindestens 5% w/v (50 mg/ml) ist.

[0014] Das adhäsive Copolymer der Matrix ist ein Copolymer aus 2-Ethylhexylacrylat und Vinylacetat, Acrylsäure und/oder Methylacrylat. Das Gewichtsverhältnis von 2-Ethylhexylacrylat zu dem/den Comonomer(en) liegt typischerweise im Bereich von 90:10 bis 60:40. Diese Copolymere können getrennt oder in Gemischen verwendet werden. Diese Copolymere sind Lösungsmittel-basiert und bilden nach Gießen und der Entfernung des Lösungsmittels Filme. Die sich ergebenden Filme sind fest; d. h. sie sind klebrig, amorph und im wesentlichen nicht-fließend. Ausführungsformen dieser Copolymere sind käuflich Erhältliche in Lösung unter dem Markennamen GELVA (erhältlich von Monsanto Chemical Company) und MORSTIK (erhältlich von Morton Thiokol, Inc.). Die Lösungsmittel sind organische Lösungsmittel, wie z. B. Toluol, Alkanole (Ethanol, Isopropanol), Ethylacetat und ähnliches. Spezifische käufliche Beispiele dieser Copolymere sind GELVA 737 (ungefähr 72 Gew.-% 2-Ethylhexylacrylat, 28 Gew.-% Vinylacetat), GELVA 788 (ungefähr 70 Gew.-% 2-Ethylhexylacrylat, 30 Gew.-% Vinylacetat) und MORSTIK 607 (ungefähr 85 Gew.-% 2-Ethylhexylacrylat, 10 Gew.-% Methylacrylat, 3 Gew.-% Acrylsäure, 2 Gew.-% Vinylacetat) und DUROTAK 280-2516 (ungefähr 67 Gew.-% 2-Ethylhexylacrylat, 28 Gew.-% Vinylacetat, 5% Hydroxyl-enthaltendes Monomer).

[0015] Bekannte Hautdurchdringungsverstärker können in die Matrix eingeschlossen werden, unter der Voraussetzung, daß der Wirkstoff in der Matrix gelöst bleibt. Verstärker können dann verwendet werden, um höhere Spiegel an Hautfluß zu erreichen oder um eine Abnahme im Hautfluß auszugleichen, dem eine substantielle Abnahme in der Konzentration von Wirkstoff in der Matrix über die Zeit hinweg zugeordnet werden kann. Spezifische Beispiele von Durchdringungsverstärkern, die verwendet werden können, sind diejenige beschrieben in U.S. Patenten Nr. 4,906,463 und 5,006,342.

[0016] Die basale Matrixlage schließt 2 Gew.-% bis 15 Gew.-%, gewöhnlicherweise 5 Gew.-% bis 10 Gew.-%, eines hydrophilen partikulären die Viskosität-verringernenden Mittels ein, das Kieselgel ist.

[0017] Die Dicke der Matrixlage wird gewöhnlicherweise im Bereich von 25 bis 200 Micron liegen. Die Vorrichtungen dieser Erfindung zeigen eine lineare Korrelation zwischen Wirkstoffbeladung und Hautfluß. Dies liegt an der hohen Wirkstofflöslichkeit in der Matrix und der geringen Beladung am Wirkstoff in der Matrix. Wie angegeben ist die Wirkstoffbeladung $< 0,5$ Gew.-%. Die Wirkstoffbeladung wird normalerweise zwischen 0,05 Gew.-% und 0,35 Gew.-% sein. (Die niedrige Beladung an Wirkstoff kann mit der Menge von für die Therapie benötigten Wirkstoff korreliert werden, um minimale Mengen von restlichem Wirkstoff zu haben, der in der Matrix am Ende der Multi-Tag-Trageperiode zurückgelassen wird.)

[0018] Die Rücklage der Vorrichtung ist im wesentlichen gegenüber dem Wirkstoff undurchdringlich und bevorzugterweise verschließend (eine verschließende Lage zeigt eine Wasserdampf-Transmissionsrate von unterhalb ungefähr 26 $\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$. Zusätzlich zu einem Verhindern des Entweichens des Wirkstoffes aus der oberen Oberfläche der Vorrichtung und der Beibehaltung des gewünschten Ausmaßes an Verschuß, stellt die Rücklage eine strukturelle Unterstützung für die Vorrichtung zur Verfügung. Die Dicke der Rücklage wird gewöhnlicherweise im Bereich von 12,7 bis 127 μm (0,5 bis 5 mil) liegen. Die in PCT/US90/04767 beschriebenen Rücklagenmaterialien können in den Vorrichtungen dieser Erfindung verwendet werden. Die Fläche der basa-

len Oberfläche der Vorrichtung, durch die Wirkstoff durch Diffusion an die Haut übertragen wird, wird typischerweise im Bereich von 2,5 bis 20 cm² liegen. Der bestimmte Bereich wird mit dem Hautfluß korreliert werden, um die erforderliche tägliche Wirkstoffdosis zur Verfügung zu stellen, um eine Therapie zur Verfügung zu stellen. Für Ethinylestradiol wird die tägliche Dosis im Bereich von ungefähr 0,25 bis 10 µg/Tag liegen. Im Fall von Ethinylestradiol wird der Fluß typischerweise von 0,004 bis 0,025 µg/cm²/Stunde betragen.

[0019] Die Vorrichtungen können durch die in PCT/US90/04767 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

[0020] Die folgenden Beispiele verdeutlichen die Erfindung weiter. Diese Beispiele sind als die Erfindung nicht in irgendeiner Weise begrenzend gedacht.

Beispiele

Beispiel 1

[0021] Ethinylestradiol (EE), Morstik 607 und Kieselgel (0,08:89,92:10) wurden in einem 250 ml-Behälter für 1 Stunde bei Raumtemperatur zusammengemischt. Das Gemisch wurde auf eine 50 Micron dicke Melinex 442/200 Polyesterrücklage gegossen und in einem Ofen bei 70°C getrocknet. Das sich ergebende Laminatkomposit wurde so aufgebaut, um einen in vitro Hautfluß von 0,10 µg/cm²/Tag über 7 Tage zu zeigen.

[0022] Ein zweites Komposit wurde ähnlich unter der Verwendung eines EE:Morstik 607:Kieselgelverhältnisses von 0,35:89,65:10 konstruiert. Dieses Komposit war so aufgebaut, um einen in vitro-Fluß von 0,5 µg/cm²/Tag über 7 Tage hinweg zur Verfügung zu stellen.

[0023] Hautflußtests wurden wie in PCT/US90/04767 beschrieben an diesen Kompositen durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Tests sind in [Fig. 1](#) und in der folgenden Tabelle zusammengefaßt. Wie in der Figur und der Tabelle gezeigt, war der Hautfluß vom Kompositen im wesentlichen konstant.

Tabelle

Formulierung	Zielhautfluß (µg/cm ² /Tag)	mittlere Hautfluß µg/cm ² /Tag
0,08% EE	0,10	0,11 ± 0,05 (n = 24)
0,35% EE	0,50	0,55 ± 0,16 (n = 20)

Beispiel 2

[0024] Komposite wie in Beispiel 1 wurden unter der Verwendung von drei verschiedenen Trägermaterialien hergestellt: Killion Kraton, 5 mil; hoch dichtes Polyethylen, 2,5 mil und Noslo Kraton, 5 mil. [Fig. 2-Fig. 4](#) sind Graphen der Hautflußtestdaten, erhalten aus diesen Kompositen. Wie gezeigt arbeitete Jedes im wesentlichen äquivalent zu seinem Gegenstück aus Beispiel 1.

Patentansprüche

1. Transdermale Wirkstoffzuführungsvorrichtung zur Verabreichung von therapeutisch effektiven Mengen eines potenten Wirkstoffs bei einer steady-state Zuführungsrate über eine multi-Tage Zeitdauer hinweg, umfassend ein Laminat von:

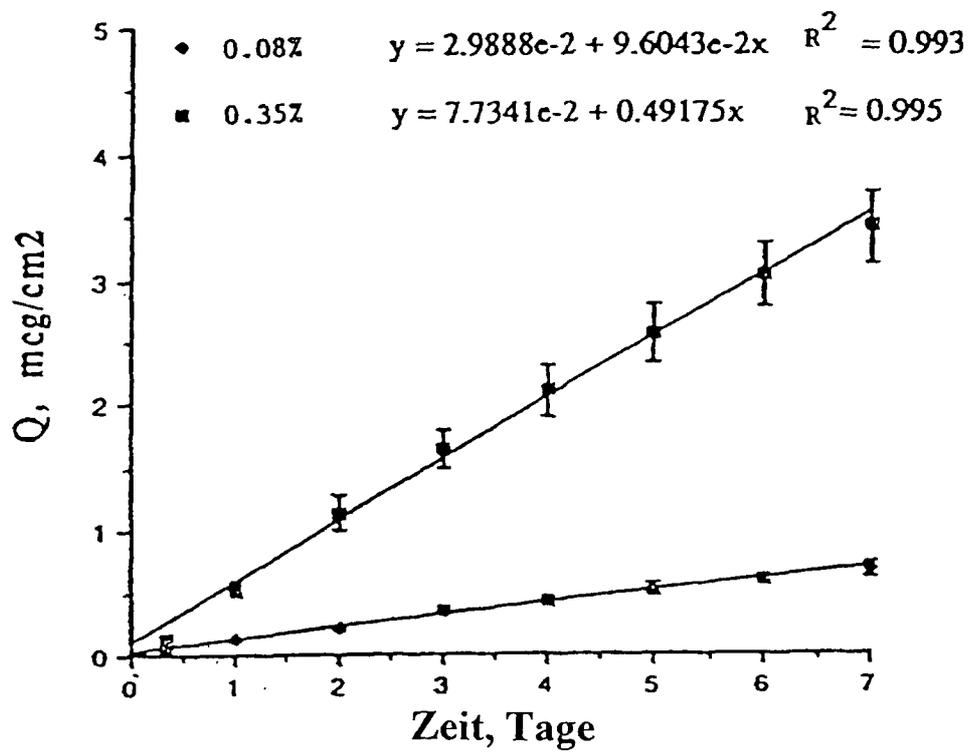
(a) einer Trägerlage, die gegenüber dem Wirkstoff undurchdringlich ist; und
 (b) einer basalen Matrixlage eines Klebstoff-Copolymers, von 2-Ethylhexylacrylat und einem Comonomer ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Vinylacetat, Acrylsäure, Methylacrylat und Gemischen davon, wobei der Wirkstoff vollständig in der Matrix gelöst ist, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Beladung des Wirkstoffes in der Matrix unterhalb von 0,5 Gew.-% liegt und der Wirkstoff ausgewählt ist aus Ethinylestradiol, Gestodin, Mestranol, 3-keto-Desogestrel, Levonogestrel, Norgestimat und Gemischen davon und wobei die basale Matrixlage 2 Gew.-% bis 15 Gew.-% eines hydrophilen partikulären die Viskosität-verringernenden Mittels enthält, das Kieselgel ist.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei der Wirkstoff Ethinylestradiol ist, die Rate 0,25 bis 10 µg/Tag ist und die Beladung im Bereich von 0,08 bis 0,35 Gew.-% liegt.

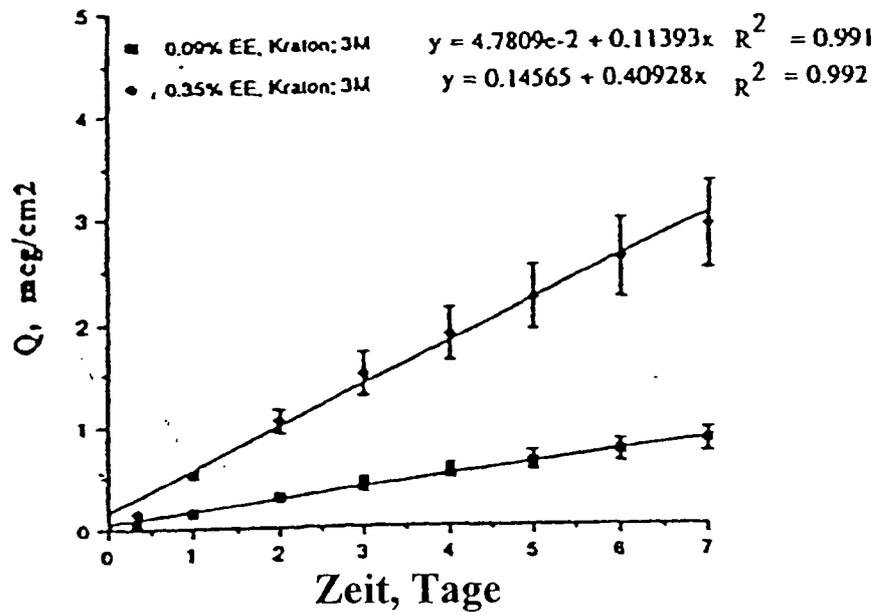
3. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Löslichkeit des Wirkstoffs in der Matrix mindestens 2% w/v ist.
4. Vorrichtung nach Anspruch 2, wobei die basale Matrixlage 5 bis 10 Gew.-% Kieselgel enthält und das Copolymer ein Copolymer von 2-Ethylhexylacrylat, Methylacrylat, Acrylsäure und Vinylacetat ist.
5. Vorrichtung nach Anspruch 1, weiterhin umfassend Estradiol.
6. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei der potente Wirkstoff 3-keto-Desogestrel ist.

Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

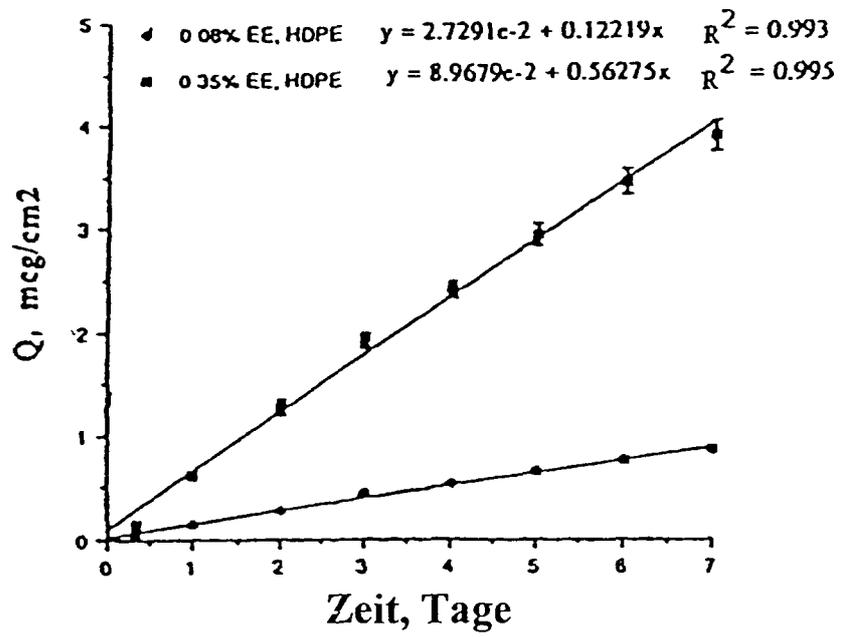
Anhängende Zeichnungen



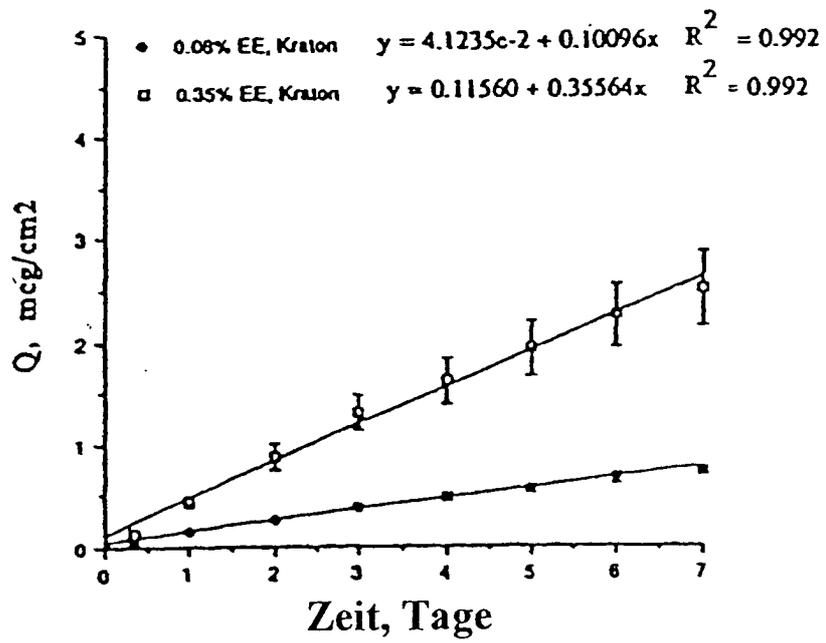
FIGUR 1



FIGUR 2



FIGUR 3



FIGUR 4