

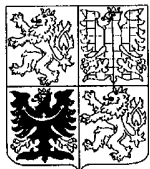
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 -377

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **01.08.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **06.08.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/19733981**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.05.2000**
(Věstník č. 5/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/EP98/04824**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/07349**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 9/70

(71) Přihlašovatel:

LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG,
Andernach, DE;

(72) Původce:

von Kleinsorgen Reinhard, Bendorf, DE;

(74) Zástupce:

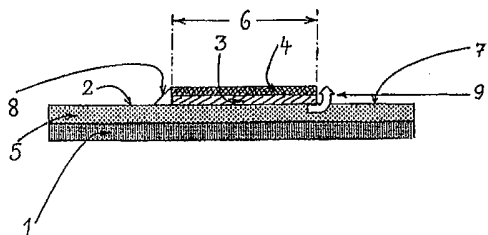
Guttman Michal JUDr. Ing., Nad Štolou 12,
Praha 7, 170 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Transdermální terapeutický systém (TTS) pro
dávkování účinné látky do organismu
pokožkou a způsob pro aplikaci na kůži**

(57) Anotace:

Transdermální terapeutický systém (TTS) pro dávkování účinné látky do lidského nebo zvířecího organismu pokožkou, zahrnující účinnou látku obsahující matici (5) s ke kůži přivrácenou adhesivní lepivou aktivní vrstvou (2), pokrytelnou před její aplikací odstranitelnou ochranou vrstvou (11), a pro účinnou látku nepropustnou krycí vrstvu (1), ohraničující matici (5) navenek. Aktivní vrstva (2) matrice (5) je v momentu aplikace, v úseku (6) ke kůži přivrácené plochy podávání účinné látky překryta pro účinnou látku nepropustnou uzavírací vrstvou (3).



CZ 2000 - 377 A3

TRANSDERMÁLNÍ TERAPEUTICKÝ SYSTÉM (TTS) PRO DÁVKOVÁNÍ ÚČINNÉ LÁTKY DO ORGANISMU POKOŽKOU A ZPŮSOB PRO APLIKACI NA KŮŽI

Oblast techniky

Vynález se týká transdermálního terapeutického systému (TTS) pro dávkování účinné látky do lidského nebo zvířecího organismu pokožkou, zahrnujícího účinnou látku obsahující matrici s ke kůži přivrácenou adhesivní lepidlovou aktivní vrstvou, pokrytelnou ochrannou vrstvou před aplikací odstranitelnou, a krycí vrstvu ohraničující matrici navenek.

Dosavadní stav techniky

Transdermální terapeutické systémy představují lékové formy, při nichž dochází k systémovému využití léčiva v organismu přes bariérovou vrstvu kůže.

S ohledem na sílu svého dávkování jsou jako tak zvané jednotky "jednotlivé dávky" charakterisovány uvolňováním ($\text{g}/\text{cm}^2/\text{t}$) nebo ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{t}$), nebo obecně "množství léčiva (g resp. μg) / plocha / jednotka času". Na rozdíl od aplikačních forem jako jsou tablety nebo folie jsou tyto TTS s ohledem na dělení poskytované dávky rozdělitelné jen s velkými obtížemi nebo vůbec ne. Naproti tomu u tablet a folií se rozdělování za účelem přizpůsobení dávkování požadavkům pacienta dosáhne bez problémů rozlámáním podle vlišaných rysek nebo u folií umístěním zeslabených linií. Naproti tomu je dělení TTS na příklad rozřezáváním podél označených linií vysoce problematické, protože takové dělení vede k nejednotným produktům resp. částečným systémům, které jsou pochybné zvláště z hlediska své schopnosti lepidlého přilnutí a kontaktu s kůží. Je jasné, že na příklad polokruhovitý plochý útvar bude mít v rozích půlkruhu problémy s přilnavostí, které mohou vést k nežádoucímu odlupování. To představuje největší nedostatek, protože předpokládaný podíl předání účinné látky pokožkou vyžaduje spolehlivý, lepidvě přiléhající kontakt s pokožkou po předem určenou dobu. TTS ve formě laminátu aplikovaného na pokožku je u pohybujícího se těla vzhledem na vyvarování se odloupení následkem roztahování a ohýbání pokožky vysoce ohrožen. Takovému ohrožení se lze vyvarovat jenom zřeknutím se dělení TTS rozřezáváním.

Podstata vynálezu

Vycházejí z těchto zkušeností je úkolem vynálezu nabídnout TTS a způsob jeho aplikace, který bez rozřezávání dovolí přizpůsobení dávkování na určité požadavky pacientů a u jednotlivého produktu vede k exaktně předem stanovitelnému systému dělení, který je z hlediska své schopnosti kontaktu s kůží bez problémů a spolehlivý.

Exaktní dávkování, přizpůsobené od případu k případu požadavkům terapie pacienta při aplikaci TTS, a tím i řešení nahoře uvedeného úkolu se podle vynálezu docílí jednoduchým způsobem a zejména bez zhoršení mechanických vlastností TTS tak, že aktivní vrstva matrice je do momentu aplikace v části její ke kůži přivrácené plochy poskytující účinnou látku překryta uzavírací, pro účinnou látku nepropustnou vrstvou. Tak se dosáhne, že je z části plochy pokryté uzavírací vrstvou zamezen tok účinné látky do kůže.

Uzavírací vrstva může být tvořena filmotvornými polymery jako je hydroxypropylcelulosa, hydroxypropylmethylcelulosa, polyvinylpyrrolidon, kopolymer vinylpyrrolidon-vinylacetát 60:40, ethylcelulosa, kopolymery esterů akrylové a methakrylové kyseliny s trimethylammonium methylakrylátem, kopolymery kyseliny dimethylaminomethakrylové a neutrálních esterů kyseliny methakrylové, šelak, acetát-ftalát celulosy, ftalát hydroxypropylmethylcelulosy, polymery methakrylové kyseliny a esterů methakrylové kyseliny, kopolymer ethylesteru akrylové kyseliny a methylesteru methakrylové kyseliny 70:30, kopolymer kyseliny methakrylové a methylesteru akrylové kyseliny 50:50, želatina, polyvinylacetát, methakrylát, akrylátové disperse, blokové kopolymery polyether-polyamid, blokové kopolymery polyethylen-methylmethakrylát, polyurethany, blokové kopolymery polyesterů, kopolymer polyisobutylen-styren-styren, kopolymer styren-butadien-styren-isopren, kopolymer ethylen-vinylacetát, polyamid, nitrocelulosa, stejně jako odborníkovi známé další lakotvorné nebo filmotvorné látky. Podle požadované nezbytné flexibility filmu plyne jako nutnost přídavek změkčovadel k těmto filmotvorným látkám.

Tato uzavírací vrstva může být ve formě laminátu vyvedena jako adhesivně lepivá ve vrstvě přiléhající na pokožku, při čemž lepivá vrstva může případně obsahovat účinnou látku. V tomto smyslu se hodí jako složky všechna odborníkovi známá, na trhu běžná lepidla, která se používají také pro ošetřování ran ve formě obvazů a náplastí, jako např. lepidla na basi akrylátů, polyisobutylen, silikony atd.

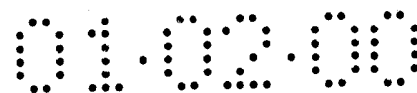
Uzavírací vrstva však také nemusí být na straně ke kůži provedena jako lepidlo, při čemž však samolepicí provedení dodatečně zvyšuje jistotu při nošení TTS.

Protože do kůže odevzdávané množství účinné látky ze samolepivé matrice je řízeno difusí a je přímo úměrné ploše kontaktu, může být po dobu aplikace zanedbána postranní difuze z toho úseku matrice, který je proti kůži uzavřen. Následující zjednodušený příklad výpočtu to může objasnit:

Vychází-li se z osazení TTS 10 mg účinné látky a předpokládá-li se, že se za dobu 24 h přes plochu 30 cm² uvolní 5 mg, tak je výsledkem uvolnění 0,17 mg / cm² / 24 h. Při dané tloušťce vrstvy matrice 50 μm a 50 %-ním stupni pokrytí vychází plocha pláště válce matrice (možná plocha boční difuze) 0,069 cm², odpovídající uvolňování 0,011 mg / 24 h a to odpovídá 0,23 %. Vedle tohoto zanedbatelného efektu postranní difuze je třeba mít ohled na to, že pokrytí uzavírací vrstvou vytváří podle síly vrstvy v oblasti okraje "prázdný úsek", který efektivně zmenšuje plochu kontaktu s kůží v místech lepidlo "zbytkové plochy matrice". Vychází-li se zde při tloušťce uzavírací vrstvy 20 μm ze zvětšení poloměru o 100 μm, znamená to ve shora jmenovaném příkladu (pokrytí 50 %) efektivně 0,95 %-ní zvětšení plochy uzavírací vrstvy. Aby se dosáhlo vyrovnání obou těchto efektů, je tedy výhodné udržovat tloušťku uzavírací vrstvy co nejmenší a velikost "prázdné plochy bez kontaktu", které se nelze vyvarovat, omezovat dodatečně tím, že se k pokožce přilehlá strana uzavírací vrstvy opatří lepidlovým povlakem.

Za účelem nastavení definované dávky se uzavírací vrstvou před aplikací částečně inaktivovaný systém vyznačuje proti dosavadním systémům tím, že při se výrobě zhotovuje jen jedna síla dávky nebo 2 - 3 odstupňované síly dávek, které následně, bezprostředně před aplikací, mohou být normovanými uzavíracími vrstvami, na příklad ve formě kruhovitých segmentů, dále odstupňovaně nastavovány co se týká toku účinné látky. TTS bez uzavírací vrstvy by mohl být na příklad použit u dospělého pro terapii v určitém stavu nemoci, zatímco TTS pro stejný účel je u dítěte s podstatně nižší tělesnou hmotností, před aplikací nastaven na odpovídajícím způsobem zmenšený tok účinné látky. Při řadách klinických pokusů lze pomocí těchto opatření podle vynálezu provádět dávkovací pokusy exaktně a jednoduše.

Další jednotlivosti, znaky a výhody vynálezu vyplývají z dále uvedeného objasnění příkladu provedení schematicky znázorněného na obrázcích.



Přehled obrázků na výkresech

Obrázek 1 ukazuje TTS s nanesenou uzavírací vrstvou v perspektivním pohledu.

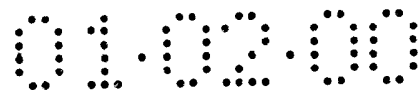
Obrázek 2 ukazuje TTS v řezu podél roviny řezu II - II ve vrstvě 1.

Obrázek 3 ukazuje TTS v řezu podél roviny řezu II - II ve vrstvě 1 a uzavírací vrstvu bezprostředně před spojením.

Příklad provedení vynálezu

Na obrázku 1 znázorněný transdermální terapeutický systém pro dávkování účinné látky do lidského nebo zvířecího organismu pokožkou zahrnuje účinnou látku obsahující matici 5 s ke kůži přivrácenou adhesivní lepidlo aktivní vrstvou 2, pokrytelnou před její aplikací odstranitelnou ochranou vrstvou 11, a pro účinnou látku nepropustnou, krycí vrstvou 1, ohraničující matici 5 navenek. Ta může být, stejně jako pro účinnou látku nepropustná uzavírací vrstva 3, z téhož materiálu, který odpovídá předcházejícímu výčtu vhodných filmotvorných polymerů jako je hydroxypropylcelulosa, hydroxypropylmethylcelulosa, polyvinylpyrrolidon atd. Při tomto, bezprostředně před aplikací na k tomu vybrané místo lidské kůže určeném TTS, je aktivní vrstva 2 matrice 5, v momentu aplikace, v úseku 6 její ke kůži přivrácené plochy přestupu účinné látky překryta pro účinnou látku nepropustnou uzavírací vrstvou, takže se zamezí toku účinné látky do pokožky z matrice v úseku 6. Jak se dá dále z obrázku 1 poznat, je uzavírací vrstva 3 na straně ke kůži opatřena lepidlo vrstvou⁴. Ačkoliv se samolepícím opatřením uzavírací vrstvy 3 lepidlo vrstvou 4 s hlediska pohodlí při nošení a spolehlivého přilnutí k pokožce poskytuje optimální náplast, spadá do rozsahu ochrany vynálezu také ta forma podávání, při níž není uzavírací vrstva 3 na straně k pokožce samolepivě vybavena.

Obrázek 2 ukazuje náplast podle vynálezu v řezu resp. TTS s uspořádáním, které odpovídá tomu na obr. 1. V něm znamená číslice 1 krycí, pro účinnou látku nepropustnou krycí vrstvu matrice 5, jejíž aktivní vrstva 2 je ve středním úseku 6 před aplikací pokryta uzavírací vrstvou 3 s lepidlo vrstvou 4 ke straně kůže, takže je tok účinné látky do kůže je z tohoto úseku zamezen. S ohledem na předchozí výklad vztahující se k postranní difuzi 9 stejně jako vznikající prázdný úsek 8 v okrajové oblasti uzavírací vrstvy 3 a s odpovídajícími příklady výpočtu se může vyjít z toho, že



vliv obou těchto defektů je zanedbatelně malý, a proto odevzdané množství účinné látky ze samolepivé matrice do kůže odpovídá poměru kruhové plochy matrice 5 ke kruhové ploše uzavírací vrstvy 3. Efektivně potom obnáší tok účinné látky ze zbylé plochy kruhového prsténce okrajového úseku 7 násoben stupněm uvolňování $\times \text{mg} / \text{cm}^2 / 24 \text{ h}$. Při tom může uzavírací vrstva 3 mít tloušťku vrstvy mezi $1 \mu\text{m}$ a $40 \mu\text{m}$, vhodněji mezi $5 \mu\text{m}$ a $30 \mu\text{m}$ a nejlépe mezi $10 \mu\text{m}$ a $20 \mu\text{m}$. Při preferovaném uspořádání TTS je, tak jako aktivní vrstva 2 matrice 5, tak také uzavírací vrstva 3 nejlépe vytvořena ve formě kruhové plochy a průměr uzavírací vrstvy 3 je menší než průměr aktivní vrstvy 2.

Jak ukazuje dále obrázek 3, lze náplast podle vynálezu s jejími součástmi, totiž matricí 5 s její krycí vrstvou 1 a odstranitelnou ochrannou vrstvou 11 pro aktivní vrstvu 2 na jedné straně, stejně jako uzavírací vrstvou 3 v provedení s lepidlovou vrstvou 4, která je nejdříve pokryta odstranitelnou ochrannou vrstvou¹⁰, uspořádat na příklad volně společně v jednom balení. Tímto způsobem lze v jednom balení mít odděleně náplast od uzavírací vrstvy v předzásobě.

Při jednom ze způsobů aplikace TTS na pokožku pro dávkovatelné poskytování účinné látky do organismu kůží, zahrnující účinnou látku obsahující matrici 5 s aktivní vrstvou 2, pokrytou na kůži lepivě přilnavou, před aplikací odstranitelnou ochrannou vrstvou 11, a matrici 5 navenek pokrývající pro účinnou látku neprostupnou krycí vrstvu 1, se postupuje tak, že se z matrice 5 nejprve odstraní ochranná vrstva 11, takže se uvolní lepivá aktivní vrstva 2, na kterou se podle čárkovaných šipek položí uzavírací vrstva 3 a jemným tlakem se přilepením upevní, načež se z její lepivé vrstvy 4 podle šipky 12 odtáhne ochranná vrstva 10. Nyní je podle vynálezu vytvořený TTS připraven k nalepení na určené místo na kůži pacienta. Při tom je potom aktivní vrstva 2 matrice 5, podle míry předem určitého omezení její dávky podávání účinné látky ($\text{mg} / \text{cm}^2 / 24 \text{ h}$), nastavovaného pro časovou jednotku a účinnou plochu, inaktivována v části její plochy působení pro účinnou látku nepropustnou uzavírací vrstvou 3.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Transdermální terapeutický systém (TTS) pro dávkování účinné látky do lidského nebo zvířecího organismu pokožkou, zahrnující účinnou látku obsahující matici (5) s ke kůži přivrácenou adhesivní lepidlo aktivní vrstvou (2), pokrytelnou před její aplikací odstranitelnou ochrannou vrstvou (11), a pro účinnou látku nepropustnou, krycí vrstvu (1), ohraničující matici (5) navenek, **vyznačující se tím, že** aktivní vrstva (2) matrice (5) je v momentu aplikace, v úseku (6) její, ke kůži přivrácené plochy podávání účinné látky, překryta pro účinnou látku nepropustnou uzavírací vrstvou (3).

2. TTS podle nároku 1 **vyznačující se tím, že** uzavírací vrstva (3) je na straně k pokožce vybavena lepidlo vrstvou (4), která z její strany může obsahovat účinnou látku.

3. TTS podle nároku 1 **vyznačující se tím, že** uzavírací vrstva (3) není na straně k pokožce vybavena samolepivě.

4. TTS podle jednoho nebo více z nároků 1 až 3 **vyznačující se tím, že** uzavírací vrstva (3) má tloušťku vrstvy mezi 1 μm a 40 μm .

5. TTS podle jednoho nebo více z nároků 1 až 3 **vyznačující se tím, že** uzavírací vrstva (3) má tloušťku vrstvy mezi 5 μm a 30 μm .

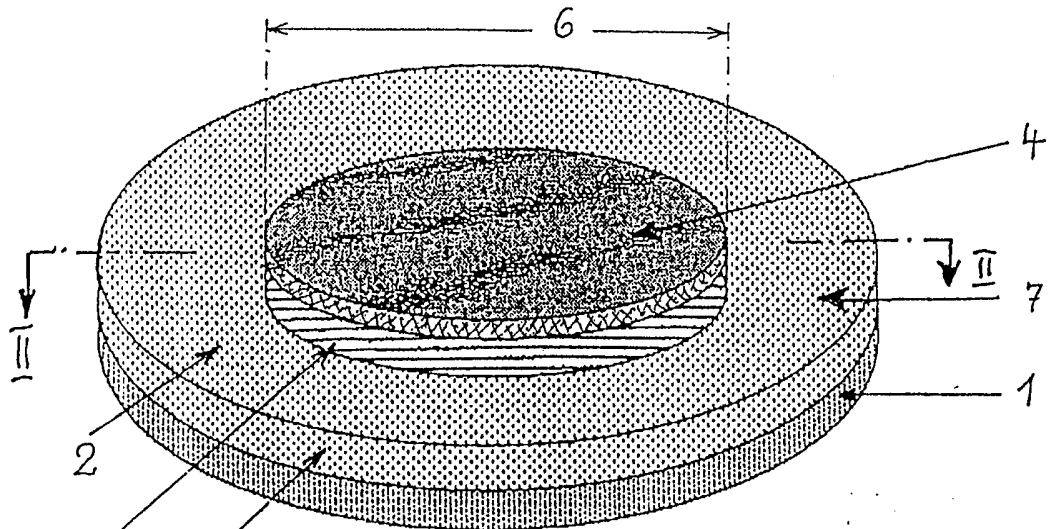
6. TTS podle jednoho nebo více z nároků 1 až 3 **vyznačující se tím, že** uzavírací vrstva (3) má tloušťku vrstvy mezi 10 μm a 20 μm .

7. TTS podle jednoho nebo více z nároků 1 až 6 **vyznačující se tím, že** tak jako aktivní vrstva (2) matrice (5), tak také uzavírací vrstva (3) je nejvhodněji vytvořena ve formě kruhové plochy, a že průměr uzavírací vrstvy (3) je menší než průměr aktivní vrstvy.

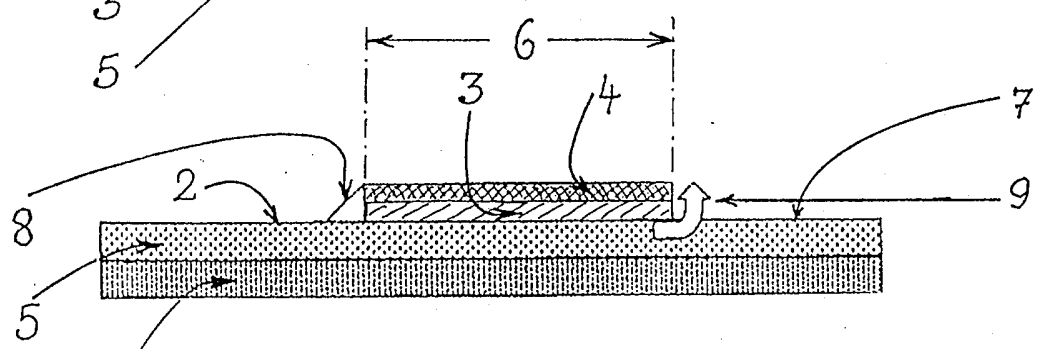
8. TTS podle jednoho nebo více z nároků 1 až 7 **vyznačující se tím, že** uzavírací vrstva (3) je útvar ve formě folie, který je upraven tak, že aktivní vrstvu (2) matrice pokrývá takovým způsobem, že z aktivní vrstvy (2) zbývá okrajová oblast (7) ve formě kruhového prstence.

9. TTS podle některého z předcházejících nároků **vyznačující se tím, že** je upraven v jednom balení odděleně od uzavírací vrstvy.

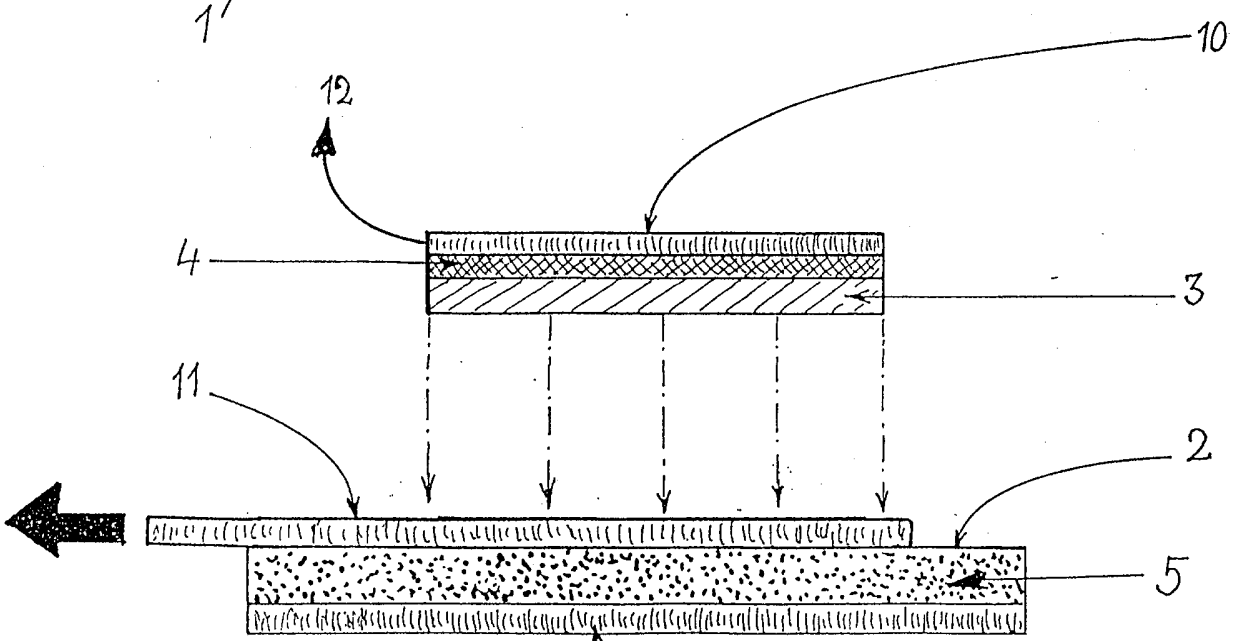
10. Způsob aplikace TTS na kůži pro dávkovatelné poskytování účinné látky do organismu pokožkou, zahrnujícího účinnou látku obsahující matrici (5) s na kůži adhesivní lepidlo aktivní vrstvou (2), pokrytou před její aplikací odstranitelnou ochranou vrstvou (11), a pro účinnou látku nepropustnou, krycí vrstvu (1), pokrývající matrici (5) navenek, **vyznačující se tím, že** aktivní vrstva (2) matrice (5) před aplikací na kůži je podle míry předem určitého omezení její dávky podávání účinné látky ($\text{mg}/\text{cm}^2/24 \text{ h}$), nastavovaného pro časovou jednotku a účinnou plochu, inaktivována v části její plochy přiložením pro účinnou látku nepropustné uzavírací vrstvy (3).



OBR. 1



OBR. 2



OBR. 3