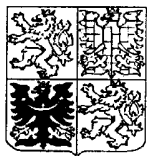


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

287 544

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1995 - 2489

(22) Přihlášeno: 07.03.1994

(30) Právo přednosti:
26.03.1993 DE 1993/4309830

(40) Zveřejněno: 13.03.1996
(Věstník č. 3/1996)

(47) Uděleno: 20.10.2000

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 13.12.2000
(Věstník č. 12/2000)

(86) PCT číslo: PCT/EP94/00670

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 94/22481

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:

A 61 K 47/22

A 61 K 9/70

A 61 K 31/565

(73) Majitel patentu:

LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GmbH
& Co. KG, Neuwied, DE;

(72) Původce vynálezu:

Murphy Teresa Maria, Gwent, GB;

(74) Zástupce:

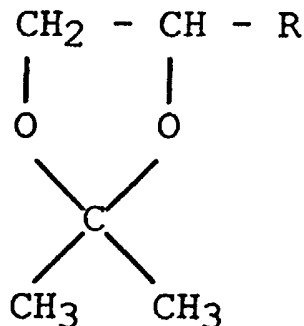
PATENTSERVIS PRAHA, a.s., Jivenská 1/1273,
Praha 4, 14021;

(54) Název vynálezu:

Náplast pro dávkování estradiolu pokožkou

(57) Anotace:

Náplast pro dodávání estradiolu pokožkou se vyznačuje tím, že se skládá z rubové vrstvy a s ní spojeného zásobníku účinné látky, projevujícího se jako přilnavé lepidlo, ve kterém je účinná látka alespoň částečně rozpustná, jakož i z lepivý film kryjící sloupnutelné ochranné vrstvy, přičemž zásobník účinné látky je matrice z polymeru, k níž pro zlepšení biologické využitelnosti estradiolu je přidán urychlovač penetrace obecného vzorce I, kde R je -CH₂OH nebo -CH₂-O-CH₂-CHOH-CH₂OH.



(I)

CZ 287544 B6



CZ 287544B6
Batch : DEC2000

Náplast pro dávkování estradiolu pokožkou

Oblast techniky

5

Tento vynález se týká náplasti pro dávkování estradiolu pokožkou, skládající se z rubové vrstvy a s ní spojeného zásobníku účinné látky, projevujícího se jako přilnavé lepidlo, ve kterém je účinná látka alespoň částečně rozpustná, jakož i ze sloupnutelné ochranné vrstvy, kryjící lepivý film.

10 Estradiol se používá pro zmírňování symptomů menopauzy a ooforektomie, jakož i při primárním selhání hypofýzy. Proto existuje významná potřeba náhradní estradiolové terapie pro mírnění menopauzových symptomů, jako jsou teplotní návaly, nervózní stísněnost a poruchy spánku, právě tak jako i pro mírnění osteoporózy (úbytek kostní hmoty) a aterosklerózy postupující kvůli nedostatku estradiolu.

15

Dosavadní stav techniky

20 Při orální aplikaci estradiolu, zejména pak 17- β -estradiolu, je resorpce následkem jeho nepatrné rozpustnosti ve vodě při orálním podávání neuspokojivá. Rychlý metabolismus 17- β -estradiolu játry si vyžaduje vysoké dávky, které mají za následek častý výskyt nežádoucích vedlejších účinků jako např. nevolnosti a tromboembolie. Je proto třeba zlepšit prostředky a způsoby terapie estradiolem.

25 Transdermální cesta parenterálního podávání dovoluje podávání nepatrných dávek 17- β -estradiolu pro vyvarování se prvního průchodu metabolismem. Tímto způsobem podávání tak lze vyvarovat metabolismus relativně velkých množství estradiolu.

30 Transdermální cesta tím poskytuje výhodu vůči jiným cestám. Transdermální systémy pro podávání velkého počtu různých účinných látek nebo jiných medikamentózních prostředků jsou například popsány v patentech US 4 960 169, 5 023 084, 4 818 540 a 4 746 515 a rovněž ve WO 91/05529.

35 Stav techniky odpovídající transdermální systémy jsou co do jejich velikosti, tloušťky a využití účinné látky neuspokojující, protože je terapeuticky využita jen nepatrná část aplikované dávky. Navzdory dalšímu vývoji způsobu podávání existuje proto potřeba dalších zlepšených technik dodávání zmíněného léčiva uživatelům v jiné konstantní hladině estradiolu příznivým, tzn. transdermálně aplikovaným, způsobem dávkování. Ačkoliv je v zásadě známé, že estradiol je transdermálně aplikovatelný, je z dříve uvedených důvodů žádoucí vyvinout zlepšené
40 transdermální procesy podávání estradiolu.

Podstata vynálezu

45 Vynález řeší úkol poskytnout náplast pro podávání estradiolu pokožkou zásobníkem účinné látky projevujícím se jako přilnavé lepidlo, ve kterém je účinná látka alespoň částečně rozpustná, přičemž tato náplast dodává terapeuticky účinné dávky estradiolu a sice se zvýšenou biologickou využitelností v porovnání s orálním nebo intramuskulárním podáváním účinné látky. Náplast má sloužit zvláště díky výhodnému způsobu dávkování pro příznivější terapii při zlepšené
50 snášenlivosti.

Tento stanovený úkol se podařilo vyřešit náplastí pro dávkování estradiolu pokožkou, skládající se z rubové vrstvy a s ní spojeného, jako přilnavé lepidlo se projevujícího, zásobníku účinné látky, ve kterém je účinná látka alespoň částečně rozpustná, jakož i ze sloupnutelné ochranné
55 vrstvy, kryjící lepivý film podle vynálezu tím, že zásobník účinné látky je matrice z polymeru, do

5 které je pro zlepšení biologické využitelnosti estradiolu přidán urychlovač penetrace obecného vzorce I,



5 kde R je $-\text{CH}_2\text{OH}$ nebo $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$, což odpovídá sloučeninám moniisopropylidenglycerin (dále jen MIPG) nebo monoisopropylidendiglycerin (dále jen MIPD).

10 S velkou výhodou se přidáním urychlovače penetrace vymezeného tak, jak je výše uvedeno, podstatně zlepši biologická využitelnost účinné látky a tím se umožní v porovnání se známými systémy aplikace menší dávky účinné látky. Pomocí náplasti připravené podle vynálezu se uskutečňuje podání potřebné dávky estradiolu transdermálním systémem.

15 U jednoho provedení vynálezu se předpokládá, že náplast navíc obsahuje jednu nebo více další sloučeniny, které ještě dále zesilují účinek urychlovače penetrace.

15 Přitom se například předpokládá, že tyto penetraci podporující sloučeniny jsou vybrány ze skupiny polyetylglykolů, glykolů a/nebo pyrrolidonů a/nebo polymerů z pyrrolidonových derivátů, jako je např. Kollidon® 25 (výrobek firmy BASF, chemicky homopolymer n-vinyl-2-pyrrolidonu). Sloučeniny výše jmenovaných skupin jsou například propylynglykol (dále jen PG), 2-pyrrolidon (dále jen 2-P) a polyetylglykol 400 (dále jen PEG 400). U jednoho provedení 20 vynálezu se předpokládá, že zásobník obsahující účinnou látku obsahuje homo- a/nebo kopolymery akrylátů a/nebo metakrylátů.

25 Dále může zásobník obsahující účinnou látku také obsahovat plnidlo až do 3 % hmotnostních.

Výhodná koncentrace estradiolu v zásobníku je 0,7 až 3,5 % hmotnostních.

30 Přitom se může hmotnostní poměr estradiolu a urychlovače penetrace pohybovat od 1 : 3 do 1 : 1 5.

30 Jedno provedení vynálezu předpokládá, že zásobník obsahující účinnou látku obsahuje až do 5 % hmotnostních polymeru absorbujícího vodu.

35 Jako výhodné se ukázalo když je estradiolem 17-β-estradiol.

35 Vynález využívá principů transdermálního dávkování účinné látky do organismu pokožky a je zaměřený na podávání estradiolu. Formy provedení tohoto vynálezu používají rubovou vrstvu, která může být vyrobena z vhodného materiálu, který je vůči účinné látce a druhým složkám 40 zásobníkové vrstvy nepropustný. Tato rubová vrstva plní potřebnou ochrannou a nosnou funkci. Vhodný materiál pro rubovou vrstvu může být jako polyester, polyvinylchlorid, polyamid, polyetylen, polypropylen a polyuretan, tak i jejich kompozity. Možné je použít i kovové fólie, jako například fólii z hliníku a to buď samotné nebo laminované polymerní látkou.

45 Jedna z matic z polymeru, obsahující účinnou látku, vyrobená podle vynálezu, obsahuje účinnou látku, rozptýlenou v základním, přilnavě lepivém základním tělese, přičemž toto základní těleso může být např. založeno na polyakrylátech nebo polymetakrylátech, polyuretanech, silikonech, polyisobutylenech, polysiloxanech nebo blokových kopolymerech styren-isopren-styren, právě tak jako na kopolymerech etylenu s vinylacetátem nebo s deriváty kyseliny akrylové. Tímto 50 způsobem je zajištěn těsný kontakt účinné látky s pokožkou.

Uvedené látky zvyšující účinek mohou být použity samostatně nebo také v kombinaci. Jsou rozděleny v celé, účinnou látku obsahující, přilnavě lepivé matrici.

5 Přílnavě lepivá matrice je nalaminována na vhodnou sloupnutelnou ochrannou vrstvu. Vhodná ochranná vrstva pro takovéto lamináty pozůstává z týchž materiálů, které byly popsány pro rubovou vrstvu; jsou však upraveny silikonovým povlakem tak, aby se daly sloupnout. Jiné sloupnutelné ochranné vrstvy se mohou skládat z polyetylenu laminového hliníkovou fólií, přičemž polyetylenová strana, na kterou je nanášena přilnavě lepivá matrice, má silikonový povlak nebo povlak z polytetrafluoretylenu, předupraveného papíru, celofánu a pod.

10

Obrázek na výkrese

15 Výhodné provedení předmětného vynálezu je na obr. 1, kde je názorně zobrazen průřez transdermálním terapeutickým systémem (dále jen TTS) podle vynálezu. Na tomto obr. 1 je patrná rubová vrstva, zásobník 2 obsahující účinnou látku a zlepšující činidla a sloupnutelná ochranná vrstva 3.

20 Příklady provedení vynález

Zásobník 2 obsahující účinnou látku může být proveden z polymerů akrylátů a metakrylátů. Zásobník 2 obsahující účinnou látku může také obsahovat polymer obsahující vodu, jako např. homopolymer N-vinyl-2-pyrrolidonu, rovněž také plnidla, např. Aerosil® nebo Syloid®.

25

Podíl vpraveného plnidla se může pohybovat mezi 1 a 3 % hmotnostními, s výhodou mezi 1,5 a 2 % hmotnostními. Podíl vpraveného polymeru absorbujícího vodu může činit až do 5 % hmotnostních.

30 Účinná látka a případný nebo případná zlepšující činidla jsou spolu kombinována v různých poměrech mezi 1:3 a 1:15 a jsou zapracována rozpuštěním nebo jemným rozptýlením kombinace směsi účinná látka – zlepšující činidlo do polyakrylátového roztoku.

35 Vznikající směsi se tak dlouho míchá, než vznikne homogenní disperze. Vzniklý tekutý přípravek se plošně rozprostře a rozpouštědlo se odpaří, takže se získá matrice prostá rozpouštědla, obsahující účinnou látku a zlepšující činidlo. Tato matrice má tvar filmu.

40 Typické provedení podle vynálezu obsahuje mezi 0,7 a 3,5 % hmotnostními 17-β-estradiolu (vztaženo na hmotnostní procento filmu) a mezi 8 a 28 % hmotnostními zlepšujícího činidla.

40

45 Následující příklady ukazují realizaci vynálezu na transdermálním systému matricového typu, při kterém se podávání účinné látky děje řízenou difúzí prostřednictvím monolitického nebo laminátového matricového systému. Navíc je vynález také použitelný u membránového typu, u kterého difúze účinné látky ze zásobníku 2 probíhá jako membránově řízená přičemž zásobník 2 může být naplněn kapalinou nebo polotuhou látkou.

Příklady 1 až 6

50 Monolitické matricové systémy byly vyrobeny v souladu s vynálezem následujícím způsobem: zlepšující činidlo nebo činidla byla intenzivně promíšena s účinnou látkou a dioxidem křemičitým jako plnidlem (výrobce Grace GmbH) a/nebo s polymerem Kollidon® 25 (výrobce BASF) absorbující vodu. K tomuto byl přidán roztok polyakrylátového přilnavého lepidla (výrobek Durotak 280–2516, výrobce National Starch), přičemž typická rozpouštědla pro polymer obsahují nižší alkoholy jako etanol a metanol, nižší estery alkanů jako etylacetát a

55

alkany jako heptan. Tato směs byla důkladně promísená na homogenní hmotu. Tato lepkavá hmota byla ponechána 15 minut stát a poté byla plošně rozprostřena v tloušťce 200 μm na polyesterovou fólii se silikonovým povlakem (výrobek Hostaphan RN 100) a rozpouštědlo bylo odstraněno sušením v sušárně při 50 °C. Vzniklá matrice prostá rozpouštědla byla laminována rubovou polyesterovou vrstvou 1 (výrobek Hostaphan RN 15). Z tohoto laminátu byly nařezány náplastí o velikosti 2,54 cm^2 a v rámci studie vyhodnoceny in vitro na penetraci kůží.

Ochranná vrstva se silikonovým povlakem byla odstraněna a rubová vrstva 3 s na ní přilepenou matricí, obsahující účinnou látku, byla přitlačena na vyříznutou holou myši kůži na straně se stratum corneum. Kůže byla potom společně se systémem na ní upevněným vložena do Franzovy difúzní baňky. Přijímací médium, obsahující 40 % polyetylglykolu ve vodě, bylo mícháno a udržováno na konstantní teplotě 37 °C. V zadaných časových intervalech byly odebrány vzorky a jejich objem byl vždy okamžitě nahrazován novou, již předem do rovnovážného stavu upravenou přijímací kapalinou. Vzorky byly zkoumány pomocí HPLC. Tok účinné látky byl stanovován ze směrnice křivky závislosti kumulovaného množství účinné látky, nalézajícího se v přijímacím médiu, na čase. Hodnoty toku v příkladech 1 až 6 jsou uvedeny v tabulce 1. Všechny systémy uvedené v tabulce 1 měly přijatelné hodnoty toku, nejlepší výsledky však byly dosaženy při použití samotného MIPD.

Příklad 7

Monolitické matricové systémy byly vyrobeny v souladu s vynálezem a byly aplikované na vyříznuté holé kůži morčete. Byly provedeny experimenty in vitro penetrace kůží pro stanovení biologické ekvivalence různých systémů. Jako standard byl přitom použit prodáváný transdermální systém Estraderm-25 TTS.

Aby bylo možno srovnávat biologické ekvivalence systémů, byly hodnoty toku vyjadřovány jako procentický podíl použité dávky.

Hodnoty jsou uvedeny v tab. 2.

Výsledky ukazují, že nejlepší biologická ekvivalence byla dosažena s matricovým systémem obsahujícím jako urychlovač penetraci monolitický MIPD. Ačkoliv toto zlepšující činidlo může působit stejným způsobem jako etanol v systému Estraderm-TTS, tj. jako rozpouštědlo pro účinnou látku, u tohoto monolitického systému byl dosažen překvapivě vysoký tok. Tímto způsobem je možno redukovat velikost TTS (asi na 4 cm^2) a přesto předávat terapeuticky účinné estradiolové dávky (50 μg za 24 hodin).

Příklad 8

Jestliže se sloučenina MIPD nahradí sloučeninou MIPG, tak jsou výsledky srovnatelné.

Příklad 9

Matrice s účinnou látkou byla připravena bez přísady plniva na bázi oxidu křemičitého a byla přidána MIPD jako urychlovač penetrace, jakož i Kollidon[®] 25 jako sloučenina podporující penetraci. Podíl estradiolu byl 2,7 % hmotnostních, což je vyšší, než jak je tomu u předchozích příkladů. Pomocí tohoto příkladu bylo dosaženo nejvyšších hodnot u prostupnosti in-vitro.

Tabulka 1

Tok estradiolu in vitro holou kůží myši
(hmotn. % vztaženo na matrici bez rozpouštědla)

5

Příklad	polyakrylát	SiO ₂	PG	estradiol	MIPD	2-P	PEG 400	tok $\mu\text{g cm}^{-2}\text{h}^{-1}$
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

Tabulka 2

10 Tok estradiolu in vitro holou kůží morčete
(hmotn. % vztaženo na matrici bez rozpouštědla)

Příklad	polyakrylát	SiO ₂	PG	estradiol	MIPD	Kollidon -25	tok (%/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							4,24*
(dle současného stavu techniky)							

*) počítáno z toku udávaného ve WO 91/05529

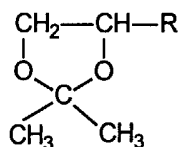
15

PATENTOVÉ NÁROKY

20

1. Náplast pro dávkování estradiolu pokožkou, skládající se z rubové vrstvy a s ní spojeného zásobníku účinné látky, projevujícího se jako přilnavé lepidlo, ve kterém je účinná látka alespoň částečně rozpustná, jakož i ze sloupnutelné ochranné vrstvy, kryjící lepidlo, **vyznačující se tím**, že zásobníkem účinné látky je matrice z polymeru, ke které je ke zlepšení biologické využitelnosti estradiolu přidán urychlovač penetrace obecného vzorce I

25



(1)

30 kde R je $-\text{CH}_2\text{OH}$ nebo $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$.

2. Náplast podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že navíc obsahuje jednu nebo více sloučenin, které zesilují účinek činidla zlepšujícího penetraci.

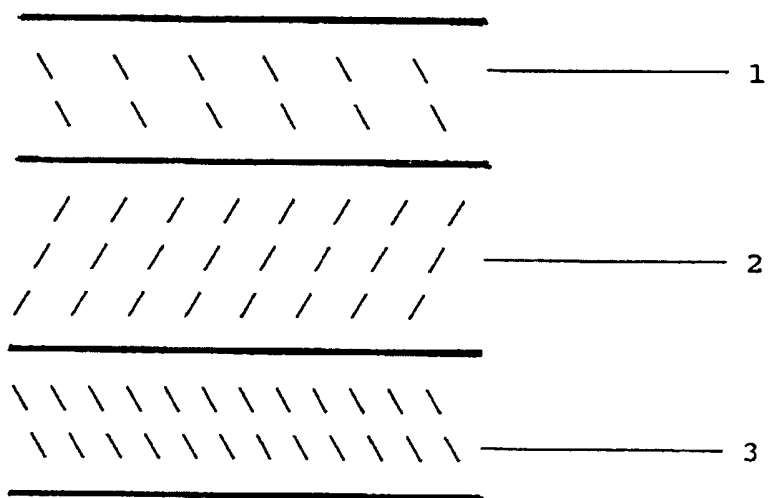
35 3. Náplast podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že další, penetraci podporující sloučeniny, jsou ze skupiny polyethylenglykolů, glykolů a/nebo pyrrolidonů a/nebo polymerů z pyrrolidonových derivátů, s výhodou polyvinylpyrrolidon.

4. Náplast podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že zásobník, obsahující účinnou látku, obsahuje mono- a/nebo kopolymery akrylátů a/nebo metakrylátů.
- 5 5. Náplast podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že zásobník, obsahující účinnou látku, obsahuje až do 3 % hmotnostních plniva.
6. Náplast podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že koncentrace estradiolu v zásobníku činí 0,7 až 3,5 % hmotnostních.
- 10 7. Náplast podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že poměr hmotností estradiolu a urychlovače penetrace činí 1:3 až 1:15.
8. Náplast podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že zásobník, obsahující účinnou látku, obsahuje až do 5 % hmotnostních polymeru absorbujícího vodu.
- 15 9. Náplast podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že estradiol je 17- β -estradiol.

20

1 výkres

Obr . 1



Konec dokumentu