

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

284 899

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLového
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1841-95**

(22) Přihlášeno: **10. 01. 94**

(30) Právo přednosti:
23. 01. 93 DE 93/4301781

(40) Zveřejněno: **13. 03. 96**
(Věstník č. 3/96)

(47) Uděleno: **03. 02. 99**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **14. 04. 99**
(Věstník č. 4/99)

(86) PCT číslo: **PCT/EP94/00053**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 94/16691**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 31/21

A 61 K 9/70

(73) Majitel patentu:

**LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH
& CO. KG, Neuwied, DE;**

(72) Původce vynálezu:

**Meconi Reinhold, Neuwied, DE;
Rademacher Tina, Bad Honnef, DE;**

(74) Zástupce:

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

(54) Název vynálezu:

**Náplast obsahující účinnou látku
ke kontrolovanému uvolňování
nitroglycerinu a způsob její výroby**

(57) Anotace:

Náplast obsahující účinnou látku ke kontrolovanému uvolňování nitroglycerinu na pokožku, sestávající z nepropustné zadní vrstvy, s níž je spojena zásobní vrstva, obsahující tavné lepidlo a účinnou látku, a ze snímatelné ochranné vrstvy, přičemž zásobní vrstva je tvořena homogenní směsí sestávající z měkkých a/nebo tvrdých lepivých pryskyřic, ze změkčovadla a nitroglycerinového přípravku.

CZ 284 899 B6

Náplast obsahující účinnou látku ke kontrolovanému uvolňování nitroglycerinu a způsob její výroby

5 Oblast techniky

Vynález se týká náplasti obsahující účinnou látku ke kontrolovanému uvolňování nitroglycerinu na lidskou nebo zvířecí pokožku, sestávající ze zadní vrstvy nepropustné pro nitroglycerin a ze samolepicí jedno nebo několikavrstvé zásobní vrstvy, obsahující nerovnoměrně nebo rovnoměrně rozptýlený nitroglycerin. Dále se týká způsobu výroby této náplasti.

Dosavadní stav techniky

15 Nitroglycerinové náplasti jsou známy. Jejich výroba je problematická, protože nitroglycerin je výbušný, a z toho důvodu je nutno se co nejvíce vyvarovat jeho odpařování a také tepelného a mechanického namáhání.

20 Dává se přednost práci při co nejnižších teplotách, zejména při teplotě místnosti, přičemž se samolepicí vrstva s obsahem nitroglycerinu většinou vyrábí z roztoku. Takto vyráběné známé transdermální terapeutické soustavy ve formě náplastí k předávání nitroglycerinu splňují naprosto všechny terapeutické cíle, jejich výroba je však příliš drahá.

25 Ve spisu DE-OS 322800 (Alza) je popsána nitroglycerinová náplast, přičemž jako matrice s obsahem nitroglycerinu se používá nelepivá viskózní hmota získaná zahuštěním nitroglycerinového roztoku reologickými prostředky. Také v patentovém spisu US 3742951 (CIBA-GEIGY) a rovněž ve spisech DE-PS 33152272 a DE-OS 3315245 (LOHMANN/SCHWARZ) jsou popsány jednoduché nitroglycerinové náplasti, s materiály matrice citlivými na tlak, vyráběné z roztoku při teplotě místnosti. Také je známé, například ze spisu DE-PS 3642931 (CIBA-GEIGY) použití několikadílných zásobních vrstev nitroglycerinu.

30 Ze spisu EP-A2-175562 jsou všeobecně známá tavná lepidla, není zde ale žádná zmínka o tom, jak by se měla vybírat tato lepidla pro zásobní vrstvy účinných látek, zejména taková lepidla, která obsahují nitroglycerin.

35 Nitroglycerinové náplasti takového druhu jsou popsány ve spisu EP-A-0204968, přičemž se zde používá samolepicí zásobní vrstva z kaučuku a lepidla s pryskyřicí s nitroglycerinem. Tato samolepicí zásobní vrstva se vyrábí z roztoku, takže zde také vzniká problém odsávání zbytků rozpouštědla, a popřípadě také problém odpařování nitroglycerinu, které nastává při této výrobě.

40 Použití rozpouštědel při výrobě samolepicí vrstvy je z různých důvodů nevýhodné. Příprava roztoků je technicky velice náročná, protože příslušné přístroje musí být chráněny proti výbuchu. Pro rozpouštění lepidel, resp. jejich výchozích materiálů, které se používají k lékařským účelům, se musí použít vysoce čistá, a tedy druhá rozpouštědla. Dalším problémem je odstraňování rozpouštědel z náplasti, k němuž jsou potřebná drahá sušící a odsávací zařízení. Další náklady vyžaduje regenerace a odlučování rozpouštědel pro zabránění znečišťování životního prostředí. Dodatečné riziko představuje hořlavost rozpouštědel, zejména v přítomnosti výbušné účinné látky. Většina organických rozpouštědel je dále škodlivá pro lidský organismus, takže musí být přijímána nákladná ochranná opatření pro osoby pracující v příslušném provozu.

50 Ze spisu DE-3743946 je známá nitroglycerinová náplast, která se vyrábí nanášením lepidla s obsahem nitroglycerinu z taveniny při teplotě 40 až 80 °C.

Praxe však prokázala, že takové nanášení je spojeno s velkými potížemi, vzhledem k vysoké viskozitě hmoty, používané k nanášení. Z důvodu polymerních sloučenin přítomných v lepidle s obsahem nitroglycerinu (například kopolymerů ethylen–vinylacetátu) je viskozita tak vysoká, že výroba náplastí s obsahem nitroglycerinu naráží na velké problémy.

5

Podstata vynálezu

Úkolem tohoto vynálezu je proto odstranění uvedených nevýhod a připravení takového tavného lepidla, které umožní bezvadné zpracování v technickém měřítku.

10

Řešení tohoto úkolu spočívá v tom, že se za současného vyloučení polymerních sloučenin přistoupí výhradně k použití pryskyřic pro zpracovatelské taveniny. Tím se nabízí velký prostor pro vytvoření zásobní vrstvy na základě tavných lepidel. Tak je možné mísit nitroglycerinový přípravek s různými měkkými pryskyřicemi. Kromě toho je možné používání různých tvrdých pryskyřic nebo také kombinace tvrdých a měkkých pryskyřic.

15

Ve smyslu tohoto vynálezu jsou měkkými pryskyřicemi lepidivé pryskyřice, které jsou polotuhé nebo kapalné při teplotě místnosti, resp. které se taví při teplotě do 60 °C. K nim se například počítají methylestery pryskyřičných kyselin, methylestery hydrogenovaných tvrdých pryskyřic, estery hydrogenovaných tvrdých pryskyřic a triethylenglykolu, hydroabietyalkohol, ftalát hydroabietyalkoholu, aromatické uhlovodíkové pryskyřice, nízkomolekulární styrenové pryskyřice a hydrogenované uhlovodíkové pryskyřice.

20

Ve smyslu tohoto vynálezu jsou tvrdými pryskyřicemi lepidivé pryskyřice, které jsou tuhé při teplotě místnosti, a které měknou při teplotě nad 60 °C. K nim se počítají modifikované pryskyřičné kyseliny, hydrogenované a nehydrogenované estery pryskyřičných kyselin, polymery esterů pryskyřičných kyselin, modifikované estery pryskyřičných kyselin, aromatické a alifatické uhlovodíkové pryskyřice, poly (α -methylstyrenové) pryskyřice, pryskyřice na bázi kopolymeru α -methylstyren–vinyltoluen a hydrogenované uhlovodíkové pryskyřice.

25

30

Podíl lepidivých pryskyřic v lepicí hmotě s obsahem nitroglycerinu v zásobní vrstvě činí 10 až 43 % hmotn., vztaženo na hmotnost zásobní vrstvy.

35

Zásobní vrstva s obsahem nitroglycerinu také obsahuje změkčovadlo. Vhodná změkčovadla jsou odborníkům známa a jsou popsána například ve spisu DE–3743946. Zásobní vrstva s obsahem nitroglycerinu obvykle obsahuje 0,1 až 5 % hmotn. změkčovadla, vztaženo na hmotnost zásobní vrstvy.

40

Zásobní vrstva s obsahem účinné látky obsahuje také 0,1 až 2 % hmotn. prostředku proti stárnutí, vztaženo na hmotnost zásobní vrstvy. Tyto prostředky jsou také známy odborníkům a jsou popsány například ve spisu DE–3743946.

45

Odborníkům jsou také známy materiály pro nepropustnou zadní vrstvu a snímatelnou ochrannou vrstvu (například ve spise DE–3843239).

50

Obzvláště výhodnou konstrukci pro transdermální nitroglycerinové náplasti představuje maticový systém, u něhož, jak je známo, přebírá matrice řízení uvolňování účinné látky, které se řídí vztahem $\sqrt{t}$ podle Higuchiho zákona. To však neznamena, že ve zvláštních případech není použit membránový systém. Přitom je mezi zásobní vrstvou a samolepicí vrstvou uspořádána membrána řídící uvolňování nitroglycerinu.

V případě nedostatečné vlastní přilnavosti zásobní vrstvy k pokožce je zásobní vrstva opatřena samolepicí vrstvou. Tak je zaručeno, že transdermální náplast bude pevně držet na pokožce po celou dobu používání.

- 5 Tloušťka zásobní vrstvy transdermální náplasti se řídí terapeutickými požadavky a může být odpovídajícím způsobem přizpůsobena. Pohybuje se obvykle mezi 0,03 mm až 0,4 mm.

V případě nedostatečné vlastní přilnavosti k pokožce se naskýtá další možnost připevnění zásobní vrstvy k pokožce tím, že se zásobní vrstva opatří samolepicím okrajem.

- 10 Výroba transdermální náplasti je obzvláště jednoduchá. Pryskyřice se roztaví, přidají se zbývající složky zásobní vrstvy při teplotě nižší než 55 °C a homogenizují se hnětením nebo mícháním. Výsledkem je hmota zásobní vrstvy o viskozitě 132 až 825,3 Pa.s. Takto získaná hmota pro zásobní vrstvu s obsahem nitroglycerinu se nanáší na snímatelnou ochrannou vrstvu
15 a potáhne se nepropustnou zadní vrstvou.

Stroj potřený k výrobě transdermálních náplastí zabírá jen nepatrnou plochu a je výrazně výhodnější z hlediska nákladů, než obvyklá nanášecí zařízení ke zpracování lepidel s obsahem rozpouštědel. Pracuje navíc s vysokou rychlostí, v rozsahu 10 až 50 m/min.

20

Příklady provedení vynálezu

25 Příklad 1

- 11,05 g měkké pryskyřice (hydroabiethylalkohol, obchodní název Abitol, výrobce firma
Herkules), 28,74 g měkké pryskyřice (alifatická uhlovodíková pryskyřice, obchodní název
Herkules C, výrobce firma Herkules) a 2,29 g změkčovadla (středněmolekulární triglycerid,
30 obchodní název Miglyol 812, výrobce firma Dynamit Nobel) se homogenizuje hnětem při
120 °C. Tavenina se ochladí na 55 °C a potom se přidá 57,47 g přípravku nitroglycerin–laktóza
(s obsahem 10% hmotn. nitroglycerinu a homogenizuje se hnětením).

- Takto získaná hmota pro zásobní vrstvu s obsahem účinné látky (o viskozitě 825,3 Pa.s) se
35 nanáší na snímatelnou ochrannou vrstvu (Hostaphan RN 100 jednostranně potažený silikonem
tloušťky 100 µm od firmy Kalle) tak, že se získá zásobní vrstva o plošné hmotnosti 175,5 g/m².
Potom se potáhne nepropustnou zadní vrstvou (tloušťky 100 µm od firmy Kalle). Z takto získané
vrstvené struktury se vystříhají náplasti o 16 cm² se zaoblenými rohy.

40

Příklad 2

Výroba probíhá jak v příkladu 1, ale podle výrobních předpisů uvedených v tabulce 1, (s visko-
45 zitou 330,1 při 55 °C).

45

Příklad 3

- Výroba probíhá jak v příkladu 1, ale podle výrobních předpisů uvedených v tabulce 1, (s visko-
50 zitou 1320 při 55 °C).

Analytika

Uvolňování účinné látky z transdermální náplasti o velikosti 16 cm² se stanoví podle způsobu otáčející se nádoby popsané v USP XXII, v 0,9% roztoku kuchyňské soli při 37 °C. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 1: Výrobní předpisy

Příklad	Abitol (g)	Herkules C (g)	Miglyol 812 (g)	Nitroglycerin- laktóza (10%) (g)	Plošná hmotnost zásobní vrstvy (g/m ²)
1	11,50	28,74	2,29	57,47	175,5
2	16,10	24,13	2,30	57,47	172,0
3	20,11	20,11	2,29	57,50	175,0

Tabulka 2: Uvolňování účinné látky

Příklad	Uvolňování účinné látky (mg nitroglycerinu/16 cm ²) po			
	2 hodinách	4 hodinách	6 hodinách	24 hodinách
1	2,15	3,88	6,08	10,87
2	5,50	7,19	8,60	10,26
3	6,85	9,76	11,71	15,67

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Náplast obsahující účinnou látku ke kontrolovanému uvolňování nitroglycerinu na pokožku, sestávající z nepropustné zadní vrstvy, s níž je spojená zásobní vrstva, obsahující tavné lepidlo a účinnou látku, a ze snímatelné ochranné vrstvy, **vyznačující se tím**, že zásobní vrstva je tvořena homogenní směsí o viskozitě 132 až 825,3 Pa.s při 55 °C, zpracovatelnou při teplotě nižší než 60 °C, z taveniny sestávající z měkkých lepivých pryskyřic, které jsou polotuhé nebo kapalné při teplotě místnosti, a které se taví při teplotě do 60 °C a/nebo z tvrdých lepivých pryskyřic, které jsou tuhé při teplotě místnosti, a které měknou při teplotě nad 60 °C a dále sestávající ze změkčovadla a nitroglycerinového přípravku.
2. Náplast obsahující účinnou látku podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že podíl lepivých pryskyřic v zásobní vrstvě činí 10 až 43 % hmotn., vztaženo na hmotnost zásobní vrstvy.
3. Náplast obsahující účinnou látku podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že zásobní vrstva obsahuje 0,3 až 10,0 % hmotn. nitroglycerinu, vztaženo na hmotnost zásobní vrstvy.
4. Náplast obsahující účinnou látku podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že zásobní vrstva obsahuje 0,1 až 5 % hmotn. změkčovadla, vztaženo na hmotnost zásobní vrstvy.

5. Náplast obsahující účinnou látku podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že zásobní vrstva obsahuje 0,1 až 2 % hmotn. prostředku proti stárnutí, vztaženo na hmotnost zásobní vrstvy.
- 5 6. Náplast obsahující účinnou látku podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že tloušťka zásobní vrstvy je 0,03 mm až 0,4 mm.
7. Náplast obsahující účinnou látku podle nároku 1 nebo 6, **vyznačující se tím**, že zásobní vrstva je složena z několika vrstev.
- 10 8. Náplast obsahující účinnou látku podle nároku 1 nebo 7, **vyznačující se tím**, že zásobní vrstva je v případě nedostatečné přilnavosti k pokožce opatřena samolepicí vrstvou.
- 15 9. Náplast obsahující účinnou látku podle nároku 1 nebo 7, **vyznačující se tím**, že zásobní vrstva je v případě nedostatečné přilnavosti k pokožce opatřena samolepicím okrajem.
- 20 10. Způsob výroby náplasti podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že měkká a/nebo tvrdá pryskyřice a změkčovadlo se při současném ohřívání, bez použití rozpouštědla, homogenizují ve formě taveniny hnětením, dále se tavenina ochladí na teplotu 55 °C, přidá se nitroglycerin a homogenizuje se dalším hnětením, dále se takto získaná hmota pro zásobní vrstvu s obsahem účinné látky nanáší při stálé teplotě na snímatelnou ochrannou vrstvu a potáhne se nepropustnou zadní vrstvou a z takto získané vrstvené struktury se vystřihují náplasti.
- 25 11. Způsob výroby náplasti podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že nitroglycerin se přimíchává do předem připravené směsi ve formě přípravku nitroglycerin–laktóza.

30

Konec dokumentu
