



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

220 861 B1

(21) A bejelentés ügyszáma: P 95 02794
(22) A bejelentés napja: 1994. 03. 07.
(23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.
(30) Elsőbbségi adatok:
P 43 09 830.4 1993. 03. 26. DE
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/EP 94/00670
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 94/22481

(51) Int. Cl.⁷

A 61 K 47/22

A 61 K 9/70

A 61 K 31/565

A 61 P 5/30

(40) A közzététel napja: 1996. 07. 29.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2002. 06. 28.

(72) Feltaláló:

dr. Murphy, Teresa Maria, Cwabran, Gwent (GB)

(73) Szabadalmas:

LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH and Co.
KG, Neuwied (DE)

(74) Képvisező:

Horváth Ágnes, DANUBIA Szabadalmi és
Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54)

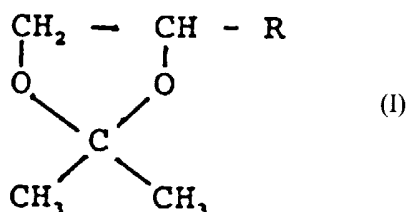
Hatóanyagtartalmú tapasz ösztradiolnak a bőrön át történő leadásának céljára

KIVONAT

A találmány tárgyát a bőrön át ösztradiol leadására alkalmas hatóanyag-tartalmú tapasz képezi, amely egy hátsó rétegből, és ehhez kapcsolódó, tapadóréteggel rendelkező hatóanyag-tároló rétegből áll, amelyben a hatóanyag legalább részben oldódik, valamint áll egy, a tapadó filmet beborító eltávolítható védőrétegből.

A hatóanyag-tároló réteg egy polimer mátrix, amely az ösztradiol bio-hozzáférhetőségének javítása céljából egy (I) általános képletű penetrációt gyorsító anyagot, ahol

R jelentése $-\text{CH}_2\text{OH}$ vagy
 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$,
tartalmaz.



HU 220 861 B1

A találmány tárgyát a bőrön át ösztradiol leadására alkalmas hatóanyag-tartalmú tapasz képezi, amely áll egy hátsó rétegből és egy ehhez kapcsolódó, tapadóréteggel ellátott hatóanyag-tároló rétegből, amelyben a hatóanyag legalább részben oldható, valamint egy tapadó filmrétegből, amely a védőrétegtől elválasztható.

Az ösztradiolt a klimaxos tünetek és a petefészek-eltávolítás utáni tünetek, valamint a hipofízis működésében bekövetkezett zavarok esetén fellépő tünetek enyhítésére használják. A klimaxos tünetek, így a hőhullámok, ideges állapotok és alvási zavarok csökkentéséhez szükség van az ösztradiol pótlására, ami által az ösztradiolhiánnyal kapcsolatos csontritkulás és az érelmeszesedés tünetei is enyhíthetők.

Ösztradiolnak, különösen a 17β -ösztradiolnak az orális adagolása esetén a vegyület kis vízoldhatóságának következtében annak reszorpciója nem kielégítő. A 17β -ösztradiolnak a májban történő gyors metabolizmusa révén nagy mennyiség szükséges, ennek következtében gyakran lépnek fel mellékhatások, így például émelygés és trombuszembólia. Szükség van ezért az ösztradiolterápia javítására.

Transzdermális úton parenterálisan történő adagolás révén a first-pass-metabolizmus kiküszöbölése révén kisebb mennyiségű 17β -ösztradiol adagolására van lehetőség. Ezzel az adagolási móddal a viszonylag nagyobb mennyiségű ösztradiol metabolizmusa tehát elkerülhető.

A transzdermális adagolási mód előnyöket mutat fel más adagolási módokkal szemben. Különböző hatóanyagoknak transzdermális rendszer útján történő adagolását ismerteti például az US-PS 4 906 169; az 5 023 084; a 4 818 540 és a 4 746 515, valamint a WO 91/05529.

A technika állása szerint ismert transzdermális rendszerek méretüket, vastagságukat és hatóanyag-kihasználásukat illetően nem kielégítőek, mivel az alkalmazott hatóanyag csak kis mennyisége kerül felhasználásra. Az adagolási módok folyamatos továbbfejlesztésének ellenére fennáll az igény arra, hogy az említett hatóanyaggal történő kezelésre szoruló egyéneket állandó ösztradioltükörrel lássuk el egy kedvező, azaz transzdermálisan alkalmazható adagolás útján. Bár az ösztradiolnak transzdermálisan történő adagolása alapvetően ismert, az előzőekben ismertetett okok miatt szükség van javított eljárás kidolgozására az ösztradioladagolás céljára.

Találmányunk feladatául tűztük ki ösztradiolnak a bőrön át történő adagolására alkalmas hatóanyag-tartalmú tapasz kidolgozását, amely rendelkezik egy tapadóréteggel ellátott hatóanyag-tároló réteggel, amelyben a hatóanyag legalább részben oldódik. Ez a tapasz gyógyászatiilag hatásos ösztradiolmennyiséget képes leadni az orális vagy intramuszkuláris adagoláshoz képest jobb bio-hozzáférhetőséggel. A hatóanyag-tartalmú tapasz előnyös adagolási módja révén kedvező terápiát biztosít jobb elviselhetőség mellett.

A kitűzött feladatot ösztradiol hatóanyag-tartalmú tapasszal oldjuk meg oly módon, hogy a hatóanyag-tároló réteg egy polimer mátrix, amelyhez az ösztradiol

bio-hozzáférhetőségének javítása céljából egy (I) általános képletű penetrációt gyorsító anyagot adunk, ahol R jelentése CH_2OH vagy $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ képletű csoport, amely megfelel a monoizopropilidén-glicerinnak (MIPG), illetve a monoizopropilidén-diglicerinnak (MIPD).

A penetrációt gyorsító anyagnak az alkalmazása révén a hatóanyagok biohozzáférhetősége lényegesen javul és így az ismert rendszerekhez képest kisebb mennyiségű hatóanyag-mennyiség adagolása lehetséges. A találmány szerinti hatóanyag-tartalmú tapasszal a szükséges ösztradiolmennyiség transzdermális rendszerből biztosítható.

A találmány egy kiviteli módja szerint a hatóanyag-tartalmú tapasz egy vagy több további vegyületet is tartalmaz, amelyek a penetrációt javító anyagnak a hatását tovább erősítik.

Így például a penetrációt gyorsító anyag hatását elősegítő vegyületek lehetnek polietilénlikolok, glikolok és/vagy pirrolidonok és/vagy pirrolidonszármazékból képzett polimerek, például Kollidon^R 25 (BASF cég gyártmánya, N-vinil-2-pirrolidon homopolimer). Az elsőként említett csoportba tartozó vegyületek például a propilénlikol (PG), a 2-pirrolidon (2-P) és a poli-etilénlikol 400 (PEG 400).

A találmányunk egyik kiviteli alakja szerint a hatóanyag-tartalmú tárolóréteg akrilátok és/vagy metakrilátok homo- és/vagy kopolimerjét tartalmazza.

A hatóanyag-tartalmú tárolóréteg tartalmazhat legfeljebb 3 tömeg%-ig terjedő mennyiségű töltőanyagot is. Az ösztradiol mennyisége a tárolórétegben előnyösen 0,7–3,5 tömeg%.

Az ösztradiolnak a penetrációt gyorsító anyaghoz viszonyított aránya 1:3–1:15.

A találmányunk egyik kiviteli alakja szerint a hatóanyag-tartalmú tárolóréteg 5 tömeg%-ig terjedő mennyiségű vizet abszorbeáló polimert tartalmaz.

Az ösztradiol előnyösen 17β -ösztradiol.

A találmányunk értelmében a szervezetnek a bőrön át adagoljuk transzdermálisan a hatóanyagot, ez a hatóanyag ösztradiol.

A találmányunk szerint alkalmazunk egy hátsó réteget, amelyet olyan anyagból állítunk elő, amely a hatóanyag és a tárolóréteg egyéb alkotói szempontjából át nem eresztő. Ez a hátsó réteg megfelelő védő- és támasztófunkciót lát el. A hátsó réteg előállításához megfelelő anyagok a poliészterek, a poli(vinil-klorid), a poliamid, a polietilén, a polipropilén és a poliuretán, valamint ezek keverékei. Fémfóliákat, így például alumíniumfóliát is használhatunk önmagában, vagy pedig polimer anyaggal laminált formában.

A találmány szerint előállított hatóanyag-tartalmú polimer mátrix egy tapadó alaptestben eloszlott hatóanyagot tartalmaz, ahol ez az alaptest például poliakrilát, polimetakrilát, poliuretán, szilikon, poliizobutilén, polisziloxán vagy sztirol-izopren-sztirol kopolimer alapú lehet, vagy pedig lehet etilén-vinil-acetát vagy akril-savszármazék kopolimer alapú is. Így a hatóanyagoknak a bőrrel való szoros kontaktusa biztosítható.

A hatásvnövelő anyagokat alkalmazhatjuk önmagukban vagy kombinációikban. Ezeket a hatóanyagot tartalmazó tapadó mátrixon oszlatjuk el.

A tapadó mátrix megfelelő eltávolítható védőrétegre laminált. Az ilyen laminátum céljára alkalmas védőréteg ugyanolyan anyagból állhat, mint amit a hátsó rétegnél említettünk, de ezt a réteget szilikonizálással eltávolíthatóvá tesszük. További eltávolítható védőrétegek lehetnek polietilénnel laminált alumíniumfóliából, ahol a polietilénrészt visszük fel a tapadó mátrixra, ez szilikonizált. Ugyancsak állhat ez a réteg politetrafluoretilénből, előkezelt papírból, cellofánból vagy hasonló anyagból.

A rendszer előállítás

A találmányunk előnyös kialakításánál a találmány szerinti transzdermális gyógyászati rendszer hátsó rétegből, a hatóanyagot és a hatást fokozó anyagot tartalmazó tárolórétegből, és eltávolítható védőrétegből áll.

A hatóanyagot tartalmazó tárolóréteget akrilát vagy metakrilát polimerekből képezhetjük. A hatóanyagot tartalmazó tárolóréteg tartalmazhat vizet abszorbeáló polimert is, így például N-vinil-2-pirrolidon homopolimert, továbbá töltőanyagokat, például Aerosil[®]-t vagy Syloid[®]-t.

A bedolgozott töltőanyag mennyisége 1–3 tömeg%, előnyösen 1,5–2 tömeg%.

A bevitt vizet abszorbeáló polimer mennyisége 5 tömeg%-ig terjedhet.

A hatóanyagot és a hatást fokozó anyagot 1:3–1:15 arányban kombinálhatjuk egymással, és ezeket a hatóanyag-hatást fokozó anyag kombinációnak a poliakrilát-oldatban történő feloldásával vagy ebben történő finom eloszlásával képezzük.

A kapott keveréket addig keverjük, míg homogén diszperzió keletkezik. A kapott folyékony készítményt síkszerűen eloszlátjuk, majd az oldószert elpárologtatjuk, így kapjuk az oldószertmentes, hatóanyagot és hatást fokozó anyagot tartalmazó mátrixot. Az így előállított mátrix film formájú.

A találmány egy tipikus kiviteli alakja 0,7–3,5% 17 β -ösztradiolt (a film tömegére számított mennyiségben) és 8–28 tömeg% hatást fokozó anyagot tartalmaz.

A következő példákban találmányunknak mátrix típusú transzdermális rendszerénél történő alkalmazását mutatjuk be, amelynél a hatóanyag adagolása monolitikus vagy laminált mátrix rendszeren keresztül diffúziószabályozott módon történik. A találmányunk membrán típusok esetén is alkalmazható, amelyeknél a tárolórétegből a hatóanyag diffúziója membrán szabályozott módon történik. Ennek során a tárolóréteget folyékony vagy félszilárd anyaggal töltjük meg.

Példák

(A példákban szereplő ösztradiol 17 β -ösztradiol)

1–6. példa

Monolitikus mátrixrendszert állítunk elő a találmányunk szerint a következő módon: A hatást fokozó

anyag(ka)t intenzíven összekeverjük a hatóanyaggal és a szilícium-dioxid töltőanyaggal (Grace GmbH cég gyártmánya) és/vagy a vizet abszorbeáló Kollidon[®] 25 polimerrel (BASF cég gyártmánya).

5 A kapott elegyhez hozzáadjuk a poliakrilát ragasztóanyagot az oldatát (Durotak 280–2516, National Starch cég gyártmánya), ezek a polimereknél szokásos oldószereket, így rövid szénláncú alkoholokat, például etanolt vagy metanolt, rövid szénláncú alkán-észtereket, például etil-acetátot, alkánokat, például heptánt tartalmaznak. A kapott elegyet homogén masszává keverjük. Az így kapott tapadó masszát 15 percig állni hagyjuk, majd 200 μ m vastagságban szilikonozott poliészter fóliára (Hostaphan RN 100) visszük fel síkszerűen, és az oldószert 50 °C hőmérsékleten szárítószekrényben eltávolítjuk. A kapott oldószertmentes mátrixot poliészter hátsó réteggel (Hostaphan RN 15) lamináljuk. A kapott laminátumból 2,54 cm² területű tapaszokat vágunk ki, és ezeket in vitro bőrpermációs vizsgálatokban értékeljük.

20 A szilikonozott védőréteget eltávolítjuk, és a hátsó réteget a rátapadó, a hatóanyagot tartalmazó mátrixszal együtt csupasz egérnek a bőreből kivágott darabok Stratum–Corneum-oldalára visszük fel. A bőrt azután a rá rögzített rendszerrel együtt Franz-diffúziós cellába visszük. A fogadóközeget, amely 40%-os vizes polietilénglikolt tartalmaz, keverjük és állandó 37 °C hőmérsékleten tartjuk. Meghatározott időközökben mintákat veszünk, és a hiányzó térfogatot új, már előre elkészített egyensúlyi állapotba hozott fogadófoliákkal helyettesítjük. A mintákat nagynyomású folyadék-kromatográfián vizsgáljuk. A hatóanyagáramot a fel-fogó közegben létrejövő kumulált hatóanyag-mennyiségnek az idő függvényében történő csökkenéséből határozzuk meg. Az 1–6. példa vonatkozásában ezeket az értékeket az 1. táblázatban adjuk meg. Minden, az 1. táblázatban megadott rendszernek megfelelő a hatóanyagáram-értéke, a legjobb eredményt MIPD-nek önmagában történő alkalmazásával kaptuk.

7. példa

50 Monolitikus mátrixrendszert állítunk elő a találmányunk szerinti eljárással, és csupasz tengerimalacok bőrének kivágott darabjain alkalmazzuk a rendszereket. In vitro permációs kísérleteket végzünk a különböző rendszerek bioekvivalensének a meghatározására. Standardként a kereskedelemben hozzáférhető Estraderm–25 transzdermális gyógyászati rendszert alkalmazzuk. A rendszerek bioekvivalensének összehasonlítása céljából a hatóanyagáram-értékeket az alkalmazott adagolási mennyiség %-ában fejezzük ki.

Az eredményeket a 2. táblázatban adjuk meg.

55 Az eredmények azt mutatják, hogy a legjobb bioekvivalens értéket penetrációt gyorsító anyagként monolitikus MIPD-t tartalmazó mátrixrendszerrel kapjuk. Bár ez a hatást fokozó anyag az Estraderm transzdermális gyógyászati rendszerben az etanolhoz hasonlóan, azaz a hatóanyag számára oldószertként viselkedik, meglepő módon nagy hatóanyagáramot kaptunk ennél a monolitikus rendszerénél. Ezzel a transzdermális gyó-

gyászati rendszer mérete csökkenthető (mintegy 4 cm²-re), és így is gyógyászatilag hatásos ösztradiolmennyiségeket (50 µg 24 óra alatt) ad le.

8–9. példa
Az MIPD-t MIPG-vel helyettesítjük, így hasonló eredményeket kapunk.

1. táblázat
In vitro ösztradioláram csupasz egérbőrön

(Az oldószermentes mátrix tömeg%)								
A példa száma	Poliakrilát	SiO ₂	PG	Ösztradiol	MIPD-2-P		PEG 400	Hatóanyagáram (µg cm ⁻² o ⁻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

2. táblázat
In vitro ösztradioláram csupasz tengerimalacbőrön

(Az oldószermentes mátrix tömeg%)							
A példa száma	Poliakrilát	SiO ₂	PG	Ösztradiol	MIPD-2-P, illetve MIPG**	PEG 400	Hatóanyagáram (µg cm ⁻² o ⁻¹)
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 (technika állása)							4,24*

* A WO 91/05 529-ben megadott hatóanyagáramból számítva

** A 8. és 9. példában

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Hatóanyag-tartalmú tapasz ösztradiolnak a bőrön át történő leadására, amely egy hátsó rétegből, és ehhez kapcsolódó, tapadóréteggel rendelkező hatóanyag-tároló rétegből áll, amelyben a hatóanyag legalább részben oldódik, valamint egy, a tapadó filmet beborító eltávolítható védőrétegből áll, *azzal jellemezve*, hogy a hatóanyag-tároló réteg egy polimer mátrix, amely az ösztradiol bio-hozzáférhetőségének javítása céljából egy (I) általános képletű penetrációt gyorsító anyagot, ahol

R jelentése –CH₂OH vagy –CH₂–O–CH₂–CHOH–CH₂OH, tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti hatóanyag-tartalmú tapasz, *azzal jellemezve*, hogy egy vagy több, a penetrációt gyorsító anyag hatását erősítő vegyületet tartalmaz.

3. A 2. igénypont szerinti hatóanyag-tartalmú tapasz, *azzal jellemezve*, hogy a penetrációt elősegítő vegyületek polietilén-glikolok, glikolok és/vagy pirrolido-

40 nok és/vagy pirrolidonszármazékokból álló polimerek, előnyösen Kollidon^R 25.

4. Az 1. igénypont szerinti hatóanyag-tartalmú tapasz, *azzal jellemezve*, hogy a hatóanyag-tartalmú tárolórét akrilátok és/vagy metakrilátok mono- és/vagy 45 kopolimerjét tartalmazza.

5. Az 1. igénypont szerinti hatóanyag-tartalmú tapasz, *azzal jellemezve*, hogy a hatóanyag-tartalmú tárolórét legfeljebb 3 tömeg% hatóanyagot tartalmaz.

6. Az 1. igénypont szerinti hatóanyag-tartalmú tapasz, *azzal jellemezve*, hogy a tárolórétében az ösztradiol koncentrációja 0,7–3,5 tömeg%.

7. Az 1. igénypont szerinti hatóanyag-tartalmú tapasz, *azzal jellemezve*, hogy az ösztradiolnak és a penetrációt gyorsító anyagnak a tömegaránya 1:3–1:15.

8. Az 1. igénypont szerinti hatóanyag-tartalmú tapasz, *azzal jellemezve*, hogy a hatóanyag-tartalmú tárolórét legfeljebb 5 tömeg%, vizet abszorbeáló polimer tartalmaz.

9. Az 1. igénypont szerinti hatóanyag-tartalmú tapasz, *azzal jellemezve*, hogy az ösztradiol 17β-ösztradiol.

