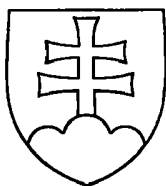


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU**

- (22) Dátum podania: 25.04.94
(31) Číslo prioritnej prihlášky: P 43 14 976.6
(32) Dátum priority: 06.05.93
(33) Krajina priority: DE
(43) Dátum zverejnenia: 05.06.1996
(86) Číslo PCT: PCT/EP94/01280, 25.04.94

(21) Číslo dokumentu:

1380-95

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶ :

A 61K 31/40,
A 61K 9/70

(71) Prihlasovateľ: LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH and CO.KG, Neuwied, DE;

(72) Pôvodca vynálezu: List Harald, Neuwied, DE;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Transdermálny terapeutický systém podávania agonistov serotonínu**

(57) Anotácia:
Transdermálny terapeutický systém na systémové podávanie účinných látok, ktorý je charakteristický tým, že minimálne jedna z účinných látok je agonista serotonínu zo skupiny indolových derivátov, napr. SUMATRIP-TAN.

Transdermálny terapeutický systém podávania agonistov serotonínu

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka transdermálnych terapeutických systémov (TTS) pre systémové podávanie účinných látok, spôsobu jeho prípravy a použitie týchto systémov v liečbe chorôb.

Doterajší stav techniky

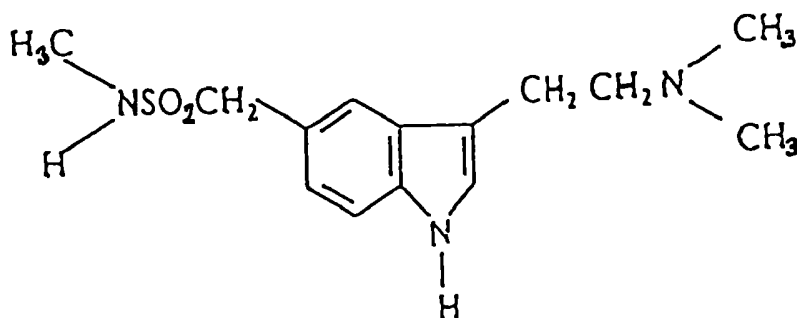
Veľké množstvo ľudí trpí migrénovými bolesťami hlavy, ktorých patofyziológia nie je doteraz úplne objasnená. Za príčiny sa pokladajú jednak silné rozťahnutie mozgových krvných ciev, tak aj perivaskulárny aseptický zápal v oblasti artérií mozgových plien. Kľúčová úloha pri regulácii tonusu ciev sa pripisuje neuroprenášačovi serotonínu (5-hydroxytryptamín, 5-HT).

Migréna je často sprevádzaná nevoľnosťou a zvracaním, precitlivosťou voči svetlu a hluku. U opakujúcich sa bolestí hlavy sa jedná o veľmi intenzívnu, v časových odstupoch sa vyskytujúcu jednostrannú bolesť hlavy.

Terapia týchto obtiaží spočíva v podávaní medikamentov utišujúcich bolesť (analgetiká ako napr. ASS /acetylsalicylová kyselina/ alebo paracetamol) a/alebo látok upravujúcich tonus ciev (dihydroergotamín), v prípade nevoľností a zvracania prednostne vo forme injekcií alebo rektálnych aplikácií, ale tiež vo forme dávkovaného aerosolu. Efekt týchto liečebných postupov je však často nedostatočný - tak napr. konstriktorický účinok látky ergotamínu na cievy nie je selektívne ohraničený na mozgové cievy a vedie k nežiadúcim vedľajším účinkom. Pre potlačenie množstva migrénových záchvatov boli použité s rozdielnym úspechom profylakticky betaretardéry, antagonisti vápnika a tiež antagonisti 5-HT₂.

Použitie serotonínu samotného, ktoré sa na prvý pohľad ponúka, k liečeniu migrény nie je terapeuticky zmysluplné vzhľadom k tomu, že 5-HT pôsobí na rôzne systémy orgánov a objavujú sa početné nežiadúce sprievodné efekty. Serotonín získal svoj názov na základe silného vazokonstrikčného účinku. Nedostatok serotonínu vedie k rozťahovaniu ciev, ktoré spôsobuje migrénovú bolesť hlavy. Nastúpenie účinku prebieha cez 5-HT₁-receptory v oblasti cievnej steny mozgových artérií.

V posledných rokoch bola chemická štruktúra serotonínu mnohonásobne modifikovaná, čím sa získali pozmenené farmakologické vlastnosti. Tak boli syntetizované indolové deriváty, ktoré spôsobujú selektívnu tonizáciu (kontrakciu) mozgových ciev, spojenú s rýchlym zlepšením symptómov. Pritom sa tu jedná o takzvaných agonistov serotonínu so zvláštnou afinitou k 5-HT₁-receptorom. V tejto súvislosti je jednou z účinných látok zavedených do praktickej liečby SUMATRIPTAN (INN), majúci štruktúrny vzorec



3-(2-(dimethylamino)ethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid.
Syntéza prebieha podľa britského patentu 2 162 522.

Farmakologické poznatky týkajúce sa SUMATRIPTANu boli medzitým publikované v celom rade patentov, v ktorých bolo popísané orálne, parenterálne, intranazálne rovnako ako rektálne použitie (napr. DE 35 27 648, EP 503 440 a EP 500 086). Použitie účinných látok v transdermálnych terapeutických systémoch v nich nebolo uvedené.

Nevýhody pri použití SUMATRIPTANu spočívajú vo farmakokinetike : počas rozpadu SUMATRIPTANu po podkožnej a orálnej aplikácii činí len asi 2 hodiny. Biologická využiteľnosť pri orálnej aplikácii činí na základe presystémového metabolizmu iba 14 %, zatiaľčo pri injekčnej podkožnej aplikácii dosahuje 96 %. Vzhľadom ku krátkemu času rozpadu SUMATRIPTANu sa môžu symptómy migrény objaviť zavčasom znova, čím je vyvolaná nutnosť ďalšej aplikácie.

Ako vedľajšie účinky sa môžu pri injekčnej aplikácii vyskytnúť pálenie a sčervenanie v mieste vpichu, pri orálnom podaní sa dá horká chuť odstrániť potiahnutím tabliet. Všeobecne boli pozorované po aplikácii SUMATRIPTANu krátkodobé pocity tepla, tlaku, úzkosti alebo ťažkosti. Pri injekčnej podkožnej aplikácii sa môže taktiež vyskytnúť konstriktoria systémových artérií, čomu je treba venovať pozornosť u pacientov s vysokým krvným tlakom alebo koronárnym ochorením srdca.

Podstata vynálezu

Základom vynálezu je úloha nájdania takej formy podania účinných látok, ktorá potláča popísané nevýhody a zvyšuje efektivitu účinnej látky.

Vyššie vytýčená úloha bola vyriešená transdermálnym terapeutickým systémom podľa nároku 1, spôsobom jeho prípravy podľa nároku 13 a použitím tohto systému podľa nároku 14. Vedľajšie nároky sa týkajú výhodných spôsobov vyhotovenia vynálezu.

Podstatu vynálezu tvorí transdermálny terapeutický systém pre systémové podávanie účinných látok, vyznačujúci sa tým, že najmenej jedna z účinných látok je agonistom serotonínu zo skupiny derivátov indolu a/alebo ich farmaceuticky prijateľných solí. Vo zvlášť výhodnom spôsobe vyhotovenia sa ako účinná látka používa SUMATRIPTAN

(3 - (2 - (dimethylamino) ethyl) - N - methyl - 1H-indol - 5 - methansulfonamid) alebo niektorý z jeho derivátov.

Podstatu vynálezu tvorí ďalej spôsob prípravy transdermálneho terapeutického systému pre systémové podávanie účinných látok, pričom účinné množstvo najmenej jednej účinnej látky je do systému zapracované v pevnej fáze, vo forme mikrokapslí, v roztoku alebo v disperzii.

Vo vynáleze ustanovený transdermálny terapeutický systém sa na základe transdermálnej absorpcie vyznačuje systémovým účinkom.

Terapeutický systém je definovaný tak, že sa jedná o zariadenie obsahujúce liečivo, resp. formu podávania, ktoré odovzdáva jedno alebo viac liečiv v dopredu určenom množstve kontinuálne počas dopredu stanovený časový úsek na dopredu určené miesto aplikácie (citované podľa Heilmanna "Terapeutické systémy", Ferdinand-Enke-Verlag, Stuttgart 1984).

Výhody transdermálneho terapeutického systému spočívajú v kontinuálnom uvoľňovaní účinnej látky, zlepšenej farmakodynamike látky s krátkym polčasom rozpadu, zvýšenej efektívite dosiahnutej obídením "first-pass"-efektu pečene, vylúčení zaťaženia a rizík intravenózneho aplikácie, vylúčení vedľajších účinkov v oblasti gastrointestinálneho traktu pri orálnej aplikácii a dobrej znášanlivosti u pacientov. Je taktiež dosiahnuté zamedzenie špičkových hodnôt rezorpcie spojenými s nebezpečenstvom systémových vedľajších účinkov. V porovnaní s inak niekedy viacnásobne nevyhnutnou aplikáciou je v tomto prípade možné zníženie celkovej dávky.

Nevoľnosť a zvracanie, ktoré sa pri migréne typicky vyskytujú, nepripúšťajú orálnu aplikáciu účinnej látky. Taktiež z tohto pohľadu predstavuje preto podávanie prostredníctvom transdermálneho terapeutického systému veľké prednosti. Pritom sú možné rôzne usporiadania TTS, ktoré zodpovedajú dnešnému stavu techniky.

Technická realizácia transdermálnych terapeutických systémov je možná na základe nasledujúcich principiálnych riešení, ktoré taktiež viedli k zodpovedajúcim produktom na trhu :

1. membránovo riadené systémy
2. matricovo riadené systémy.

Úlohou systémov je zaručenie kontrolovaného, všeobecne konštantného uvoľňovania účinnej látky počas určitej definovanej doby.

Pre príklad náplasti ako membránovo riadeného systému je možné napríklad poukázať na patenty USA 3 742 951, 3 797 494, 3 996 934 a 3 031 894.

Tieto náplaste sa skladajú zásadne zo zadnej vrstvy, ktorá predstavuje jeden povrch systému, adhezívnej lepiacej vrstvy prestupnej pre účinnú látku, predstavujúcej druhý povrch systému, a nakoniec z rezervoára, ktorý obsahuje účinnú látku medzi obidvomi vrstvami tvoriacimi povrchy systému.

Alternatívne môže byť účinná látka obsiahnutá tiež vo veľkom počte mikrokapslí, ktoré sú rozložené vo vnútri adhezívnej lepiacej vrstvy prestupnej pre účinnú látku. V tomto prípade môže materiál kapslí pôsobiť taktiež ako riadiaca membrána.

Náplast ako matricovo kontrolovaný systém (teda s matricovo-difúznym riadením) je napríklad popísaná v DE-PS 33 15 272. Pozostáva z nepriepustnej zadnej vrstvy, zo zvláštne usporiadaného rezervoára z polymérnej matrice, spojeného s touto vrstvou, ktorý v danom prípade obsahuje účinnú látku v koncentrácii presahujúcej koncentráciu pri nasýtení, z adhezívnej lepiacej vrstvy prestupnej pre účinnú látku, ktorá je spojená s rezervoárom, pričom môže ešte existovať ďalšia, pred použitím odstrániteľná ochranná vrstva, ktorá pokrýva adhezívnu lepiacu vrstvu. V prípade, že je rezervoárová matrica ako taká už samolepiaca, je možné dodatočnú adhezívnu lepiacu vrstvu vypustiť.

Podľa výhodného vyhotovenia obsahuje TTS ako matricovo kontrolovaný systém vo forme náplasti zadnú vrstvu, s ňou spojený rezervoár účinnej látky s polymérnou matricou riadiacou odovzdávanie účinných látok a adhezívnu lepiacu vrstvu prestupnú pre účinné látky, slúžiacu k upevneniu systému na kožu.

Ako TTS, hodiaci sa výborne k vyriešeniu stanoveného problému vynálezu, sa obzvlášť osvedčil systém, ktorý obsahuje vo svojom rezervoári účinných látok tieto účinné látky v koncentrácii vyššej ako je koncentrácia pri nasýtení.

Vo zvlášť výhodnom spôsobe vyhotovenia vynálezu môže transdermálny terapeutický systém pre systémové podávanie účinných látok obsahovať ako účinnú látku SUMATRIPTAN

3 - (2 - (dimethylamino)ethyl) - N - methyl - 1H - indol - 5 - methansulfonamid alebo jeden z jeho derivátov.

Výhodne je možné použiť TTS, ktorý obsahuje ochrannú vrstvu, odstraniteľnú od adhezívnej lepiacej vrstvy. Ako zvlášť vhodný sa ukázal TTS podľa vynálezu vo forme náplasti pri použití nepriepustnej zadnej vrstvy.

Dávkovanie SUMATRIPTANu, resp. iného farmakologicky prijateľného derivátu indolu je treba voliť tak, aby bola v priebehu dopredu stanoveného časového obdobia použitia dosiahnutá efektívna hladina v sére. Pre SUMATRIPTAN ležia tieto hladiny v rozmedzí 50 až 70 mikrogramov na liter.

Tieto transdermálne terapeutické systémy sa používajú pre prípravu liečiva hotového k spotrebe. K tomu je potrebné stanovenie takých parametrov ako je napr. voľba účinnej látky, dávkovanie, riadenie uvoľňovania a miera uvoľňovania účinnej látky, zloženie rezervoára a prísady pomocných látok.

Z pomocných látok môže byť zmysluplné pridávať najmenej jednu prísadu z rozsiahlej skupiny látok zahŕňajúcej prostriedky podporujúce prestupnosť účinných látok, prostriedky proti stárnutiu, stabilizátory, nosiče, prostriedky podporujúce prekrvenie a plnidlá. Z látok podporujúcich prestupnosť prichádzajú do úvahy karboxylové kyseliny ako kyselina oktánová, stearová, olejová apod. Použitie vyššie uvedených prísad, ktoré okrem iného závisia na druhu účinnej látky, je odborníkovi v odbore známe.

Pre zlepšenie prestupnosti účinných látok cez kožu je možné použiť taktiež ďalší princíp - aplikáciu elektrického prúdu (iónoforézy). Účinné látky je možné do TTS zapracovať v najrôznejšej forme (ako pevné látky, v roztoku,

v disperzii), použit' je možné taktiež formu mikrokapslí. Obsah SUMATRIPTANu v podávacom systéme tohto typu sa výhodne pohybuje v rozmedzí od 10 do 200 miligramov.

Pritom sa ukazuje, že TTS podľa vynálezu pre systémové podávanie účinných látok je obzvlášť vhodný pre prípravu liečivého prostriedku k liečeniu migrény a clusterových bolestí hlavy.

Konečne môže byť výhodné kombinovať agonistov serotonínu s ďalšími účinnými látkami (napr. analgetikami, antimimetikami, psychofarmakami alebo sedatívami) za účelom umocnenia účinku, prípadne taktiež zníženia jednotlivých dávok.

Priemyselná využiteľnosť

Transdermálne terapeutické systémy podľa vynálezu pre systémové podávania účinných látok sa používajú pre prípravu liečivého prostriedku k liečbe migrény a clusterových bolestí hlavy.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Transdermálny terapeutický systém pre systémové podávanie účinných látok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že minimálne jedna z účinných látok je agonista serotonínu zo skupiny indolových derivátov a/alebo jeho farmaceuticky prijateľných solí.
2. Transdermálny terapeutický systém pre systémové podávanie účinných látok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že účinnou látkou je SUMATRIPTAN (3-(2-(dimethylamino) ethyl) - N - methyl - 1H-indol- 5 - - methansulfonamid) alebo niektorý z jeho derivátov.
3. Transdermálny terapeutický systém podľa nároku 1 alebo 2, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že agonisti serotonínu a/alebo ich farmaceuticky prijateľné soli sú kombinované s ďalšími účinnými látkami.
4. Transdermálny terapeutický systém podľa jedného alebo viacerých nárokov 1 až 3, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že existuje vo forme náplastí a obsahuje zadnú vrstvu, s ňou spojený rezervoár účinnej látky, v prípade neprítomnosti iného riadiaceho mechanizmu membránu riadiacu prenášanie účinnej látky a adhezívne lepiace zariadenie pre upevnenie systému na kožu.
5. Transdermálny terapeutický systém pre systémové podávanie účinných látok podľa jedného z nárokov 1 až 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že minimálne jedna z účinných látok sa vyskytuje vo forme mikrokapslí.
6. Transdermálny terapeutický systém pre systémové podávanie účinných látok podľa nároku 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že stena kapslí alebo materiál kapslí má funkciu membrány.

7. Transdermálny terapeutický systém pre systémové podávanie účinných látok podľa jedného z nárokov 1 až 6, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že jedna z adhezívnych lepiacich vrstiev obsahuje odstraniteľnú ochrannú vrstvu.
8. Transdermálny terapeutický systém pre systémové podávanie účinných látok podľa jedného z nárokov 1 až 7, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zadná vrstva je nepriepustná pre zložky rezervoára.
9. Transdermálny terapeutický systém pre systémové podávanie účinných látok podľa jedného z nárokov 1 až 8, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že rezervoár účinných látok obsahuje účinné látky v koncentrácii vyššej ako je koncentrácia pri nasýtení.
10. Transdermálny terapeutický systém pre systémové podávanie účinných látok podľa jedného z nárokov 1 až 9, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje 10 až 200 mg SUMATRIPTANu.
11. Transdermálny terapeutický systém pre systémové podávanie účinných látok podľa jedného z nárokov 1 až 10, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje minimálne jednu pomocnú látku z rozsiahlej skupiny prostriedkov podporujúcich prestupnosť, prostriedkov proti stárnutiu, stabilizátorov, nosičov, prostriedkov podporujúcich prekrvenie a plnidiel.
12. Transdermálny terapeutický systém pre systémové podávanie účinných látok podľa nároku 11, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že ako prostriedok podporujúci prestupnosť sa používa elektrický prúd.

13. Spôsob prípravy transdermálneho terapeutického systému pre systémové podávanie účinných látok podľa jedného z nárokov 1 až 12, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že účinné množstvo minimálne jednej účinnej látky je do systému zapracované v pevnej forme, vo forme mikrokapslí, v roztoku alebo v disperzii.

14. Použitie transdermálneho terapeutického systému pre systémové podávanie účinných látok podľa jedného z nárokov 1 až 13 pre prípravu liečivého prostriedku k liečbe migrény a clusterových bolestí hlavy.