

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

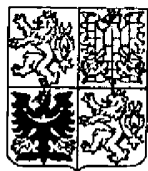
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1711-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **04. 12. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **09.12.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/19546024**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16. 09. 98**
(Věstník č. 9/98)

(86) PCT číslo: **PCT/EP96/05411**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/21430**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 9/70

(71) Přihlášovatel:

**LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME
GMBH, Neuwied, DE;**

(72) Původce:

**Horstmann Michael, Neuwied, DE;
Laux Wolfgang, Dietz, DE;**

(74) Zástupce:

**Jírotková Ivana Ing., Nad Štolou 12, Praha
7, 17000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Plošně stabilizovaný farmaceutický
přípravek k použití na pokožku**

(57) Anotace:

Účinnou látku obsahující trandermální farmaceutický přípravek, s předem danou velikostí příkladací plochy, sestávající z nelepivé, pro účinnou látku průchodné vnější rubové vrstvy a k pokožce lnoucí lepidlo vrstvy, kde rubová vrstva obsahuje nejméně jednu třetinu z celkového množství účinné látky obsaženého v přípravku.

CZ 1711-98 A3

Plošně stabilisovaný farmaceutický přípravek k použití na pokožku

Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutického přípravku pro předávání účinných látek pokožkou do lidského těla.

Dosavadní stav techniky

Již od středověku je známo, že farmaceuticky účinné látky procházejí lidskou kůží a tak příkládáním nebo natíráním odpovídajících přípravků farmaceuticky účinných látek na pokožku mohou být vyvolány léčivé účinky. Tyto účinky nejsou omezeny jen na kůži a pod ní ležící tkáň, ale v případě vhodných látek se mohou rozšířit do vzdálených orgánů, protože účinné látky jsou po vstřebání rozváděny krevním oběhem. Na trhu se na příklad nalézají masti a krémy obsahující hormony. Dále jsou také v obchodě k mání antirheumaticky působící pototuhé přípravky, které po natření na kůži vyvolávají lokálními nebo systemickými efekty terapeutické účinky. Míru vstřebání při tom neurčuje pouze koncentrace účinné látky, ale mezi jiným také těžko kontrolovatelná velikost ošetřované kožní plochy. Také tloušťka vrstvy nanášeného přípravku, která spoluurčuje úspěch terapie, může být používatelem sotva přesně nastavena. Proto jsou terapeutické prostředky takových forem zatíženy netolerovatelnými nedostatky.

Transdermální terapeutické systémy (TTS), které mezi jiným vedle koncentrace účinné látky přesně definují i aplikační plochu, tento nedostatek nevykazují. Do této doby známé TTS mají několik základních společných znaků:

1. Pro ochranu před nežádoucím únikem těkavých podílů

TTS do vnějšku, dále také k ochraně před nevýhodnými důsledky kontaktu s jinými plochami a v neposlední řadě pro zaručení mechanické stability TTS, se používá nepropustná, nelepivá rubová vrstva.

2. Protože TTS při těsném kontaktu mají na kůži držet, opatřuje se ke kůži přiléhající vrstva alespoň částečně samolepícím úsekem.

3. Vzhledem k těmto samolepícím vlastnostem je pro skladování před použitím připojena dehesivně upravená, oddělitelná ochranná vrstva.

Rubová vrstva je zpravidla tvořena vhodnými materiály jako jsou plastové folie, avšak v úvahu přicházejí i papíry, rouna nebo textilie.

Shora jmenované TTS mohou navzdory dosaženému pokroku vykazovat některé nedostatky. Tak na příklad plošně stabilisující, pro účinnou látku nepropustná, rubová vrstva může u pacienta způsobovat omezené pohodlí při nošení. Tuhost použitých folií může vést k nežádoucím plošným omezením. Protože pro řadu farmaceuticky účinných látek může být plochou ohraničený stupeň transportu přes kůži relativně malý, je ale větší systémová plocha žádoucí, aby i pro takto účinné látky mohly být k použití dostatečně účinné TTS.

Vyskytly se sice pokusy zlepšit pohodlí při nošení tím, že pro rubovou vrstvu byly použity elastické materiály (např. US 5,246,705), omezovaly se však výslovně na materiály, které byly pro léčivo nepropustné.

Další nevýhoda současnému stavu techniky odpovídajících TTS je případně jejich tloušťka, subjektivně pociťovaná pacientem rušivě. Protože podle konvenční struktury jsou využívány jako zásoba a k předávání účinné látky v podstatě jemom matrice, lepidlá vrstva nebo eventuálně k dispozici jsou zásobníkové vrstvy, nemá podle definice pro účinnou látku nepropustná rubová vrstva z tohoto hlediska žádnou

funkci.

Podstata vynálezu

Úkolem vynálezu je poskytnout na kůži držící farmaceutický přípravek s předem danou velikostí příkládané plochy, který má nelepivou rubovou vrstvu a zásobník účinné látky tvořený z lepivé vrstvy držící na kůži, a který nevykazuje nevýhody současného stavu techniky.

Podle předloženého vynálezu se tento úkol řeší tím, že rubová vrstva obsahuje nejméně třetinu množství účinné látky v přípravku celkem obsažené. Výhoda zapojení vnější rubové vrstvy do difusního procesu je v tom, že rubová vrstva v systému podle předkládaného vynálezu má dvojí funkci: na jedné straně tvoří část zásobníku účinné látky a na straně druhé je rubovou vrstvou, která zabraňuje přilepení náplasti na textilie a jiné předměty. Při tom se překvapivě ukázalo, že nevyhnutelná propustnost účinné látky zpravidla přesto nepředstavuje žádnou nevýhodu, protože jenom v případech tekavých a/nebo pomocných látek dochází k pozorovatelné ztrátě přes rubovou vrstvu do okolí.

Jako příklady pro takové farmaceuticky účinné látky lze jmenovat nikotin nebo nitroglycerin. Ethanol, propandiol a jiné nízkomolekulární alkoholy, menthol, eukalyptol, limonen a mnohé další terpeny, nízkomolekulární mastné kyseliny jako např. kyselinu kaprinovou, dimethylsulfoxid je možné exemplárně jmenovat jako typické přísady takových přípravků, které více nebo méně silně pronikají rubovou vrstvou přípravku. Neočekávaným způsobem se však v zásadě jako neopodstatněná ukazuje často se vyskytující výhrada proti účinnou látku propouštějící rubové vrstvě (např. EP 0 366 240, str. 3, ř. 24, nebo EP 0 402 407, str. 5, ř. 4), protože z rubové vrstvy přes lepivou vrstvu ke kůži putuje

více účinné látky než navenek.

Vzhledem k malé tloušťce, stejně jako k možnosti používat jako základní materiál rubové vrstvy velice flexibilní materiály, jsou přípravky podle předkládaného vynálezu vedle jiné funkce zřetelně odlišné od jiných TTS klasické koncepce také z hlediska vzhledu. Protože se po přípravku se vytvářejí na kůži jemné záhyby, vzniká na kůži, na rozdíl od tuhých lepidivých folií, dojem tenké vrstvy. Potud zaujímá předmět vynálezu alternativní způsob mezi TTS a mastí nanášenou na kožní oblast. Postupem při zhotovení, při kterém se podstatný podíl účinné látky vnáší do rubové vrstvy již při výrobě, se zabráňuje pochodům, které za určitých okolností bobtnáním vedou ke tvoření záhybů.

Pro takovou rubovou vrstvu se hodí mnohé materiály. Polyvinylalkohol, blokové kopolymery styren-dien, polyurethany, polyvinylchlorid, polymethakryláty a v zásadě se hodí i mnohé jiné látky, aby byly vyjmenovány alespoň některé příklady.

Při jednom z preferovaných způsobů provedení je rubová vrstva po celé ploše překryta pevně na ní držící a po aplikaci odejmutelnou, dehesivně upravenou ochrannou vrstvou.

Jako farmaceuticky účinné látky lze s výhodou nasazovat steroidní hormony, látky s účinky na centrální nervový systém nebo Alzheimerovu chorobu, antirheumatika, nebo acetylsalicylovou kyselinu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

A) 10 g kopolymeru styren-isopren-styren (Cariflex^R TR 1107) se úplně rozpustí ve 20 g benzínu s rozmezím bodu varu mezi 80 a 100 °C. Přidá se 100 mg 17- β -estradiolu

rozpuštěného v 5 g ethylacetátu a hmota se po zhomogenisování navrství ve sloupci o výšce circa 150 μm na dehesivně upravenou polyesterovou folii tak, že po čtyřhodinovém sušení při 35 °C vznikne rovnoměrná vrstva s plošnou hmotností 30 g/m^2 .

B) Odděleně se připraví roztok 20 g pryskyřice hydrogenovaného esteru kalafuny a glycerolu (Staybelite Ester^R 5E) a 8 g kopolymeru styren-isopren-styren (Cariflex^R TR 1107) v 10 g ethylacetátu a 10 g benzínu s rozmezím bodu varu mezi 80 a 100 °C, do kterého se vnese 0,12 g 17- β -estradiolu a při teplotě místnosti se úplně rozpustí. Hmota se navrství ve sloupci o výšce circa 100 μm na dehesivně upravenou polyesterovou folii tak, že po půlhodinovém sušení při 35 °C a po patnáctiminutovém dosušení při 60 °C vznikne rovnoměrná vrstva s plošnou hmotností 23 g/m^2 .

Takto zhotovené vrstvy z fáze A (rubová vrstva) a fáze B (zásobník) se kaširováním navzájem překryjí a samovolně drží ve spojení, které nelze manuálně rozpojit. Z dehesivně upravené polyesterové folie z fáze B a lepivé vrstvy jakož i rubové vrstvy se odborníkovi známým postupem vysekává obrys geometrické formy přípravku. Konečná forma léčivého přípravku se jednotlivě balí do zatavených sáčků.

Uživatel vyjme léčivý přípravek ze sáčku, odstraní ochrannou vrstvu (release liner) z lepivé vrstvy, nalepí léčivý přípravek na příslušné místo na kůži a posléze odstraní z rubové vrstvy dehesivně upravenou polyesterovou folii používanou jako podpůrnou vrstvu.

Struktura přípravku podle předkládaného vynálezu je v dalším blíže objasněna na příkladech provedení podle obrázků 1 až 3.

Přehled obrázků na výkresech

Obrázek 1 ukazuje v řezu základní strukturu transdermální náplasti s rubovou vrstvou 2, obsahující a propouštějící účinnou látku a s lepidivou vrstvou 3 tvořící zásobník účinné látky.

Obrázek 2 ukazuje náplast podle obrázku 1, avšak s na rubové vnější vrstvě 2 zcela povlečenou podpůrnou vrstvou 1.

Obrázek 3 ukazuje náplast podle obrázku 1 a obrázku 2, avšak s úplným pokrytím lepidivé vrstvy 3 pomocí lepidlo odpuzující a odnímatelné podpůrné vrstvy 4 (release liner) pro lepidivou vrstvu 3.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Účinnou látku obsahující transdermální farmaceutický přípravek, s předem danou velikostí přikládané plochy, zahrnující účinnou látku propouštějící nelepivou vnější rubovou vrstvu a k pokožce lnoucí lepidivou vrstvu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že rubová vrstva obsahuje nejméně jednu třetinu z celkového množství účinné látky obsažené v přípravku.
2. Farmaceutický přípravek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že rubová vrstva je pokryta po celé ploše na ní držící a dehesivně upravenou podpůrnou vrstvou, po aplikaci odejmutelnou.
3. Farmaceutický přípravek podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že lepidivá vrstva je pokryta po celé ploše na ní držící, lepidlo odpuzující ochrannou vrstvou, před aplikací na pokožku odejmutelnou.
4. Farmaceutický přípravek podle jednoho nebo více z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že lepidivá vrstva a rubová vrstva dohromady mají tloušťku méně než 80 μm , přednostně pak méně než 40 μm .
5. Farmaceutický přípravek podle jednoho nebo více z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jako farmaceuticky účinnou látku obsahuje steroidní hormon.
6. Farmaceutický přípravek podle jednoho nebo více z nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jako farmaceuticky účinnou látku obsahuje takovou, která

má účinek na centrální nervový systém.

7. Farmaceutický přípravek podle jednoho nebo více z nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e jako farmaceuticky účinnou látku obsahuje takovou, která má účinek na Alzheimerovu chorobu.

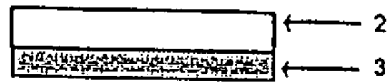
8. Farmaceutický přípravek podle jednoho nebo více z nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e jako farmaceuticky účinnou látku obsahuje antirheumatikum.

9. Farmaceutický přípravek podle jednoho nebo více z nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e jako farmaceuticky účinnou látku obsahuje kyselinu acetylsalicylovou.

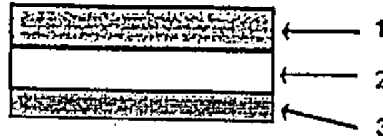
10. Způsob přípravy transdermálního farmaceutického přípravku podle předchozích nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e v prvním pracovním kroku polymer, který se používá jako základní materiál, se přídavkem rozpouštědel uvede do roztoku, anebo se z něj připraví zahřátím tavenina a do toho se vnese nejméně jedna třetina předpokládaného množství účinné látky, homogenně promísí a směs se v rovnoměrné vrstvě navrství na dehesivně upravenou podpůrnou folii, vysuší se a natíratelná lepivá hmota, obsahující zbytek účinné látky, která se připraví v odděleném pracovním kroku, se rovněž navrství na dehesivně upravenou ochrannou folii a vysuší a takto připravené vrstvy se na sebe nalaminují a formovacími raznicemi se vytvoří náplasti.

1/1

Obr. 1



Obr. 2



Obr. 3

