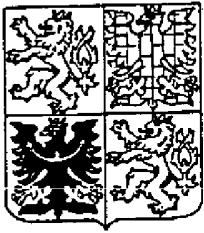


ČESKÁ  
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

# ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 2053-96

(13) A3

6(51)

A 61 K 9/70

(22) 05.01.95

(32) 13.01.94

(31) 94/4400770

(33) DE

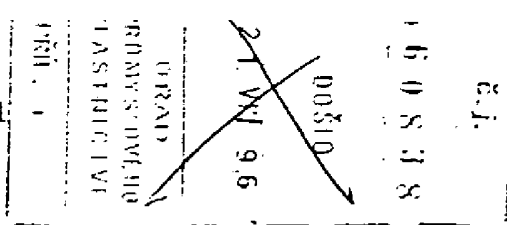
(40) 16.10.96

(71) LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH,  
Neuwied, DE;

(72) Meconi Reinhold, Neuwied, DE;  
Seibertz Frank, Bag Hönningen/Ariendorf, DE;

(54) Náplast s řízeným uvolňováním estradiolu

(57) Náplast s řízeným uvolňováním estradiolu nebo jeho farmaceuticky nezávadných derivátů samotného nebo v kombinaci s gestageny je tvořena spodní vrstvou a s ní spojeným zásobníkem účinné látky, který je vyrobitelný za použití lepidel a nejméně jednoho činidla zesilujícího penetraci na bázi karboxylových kyselin, a opětovně snímatelnou ochrannou vrstvou.



## Náplast s řízeným uvolňováním estradiolu

### Oblast techniky

Vynález se týká náplasti obsahující účinnou látku k řízenému podávání estradiolu nebo jeho fyziologicky vhodných derivátů popřípadě ve směsi s gestageny prostřednictvím lidské nebo zvířecí pokožky za použití lepidel a nejméně jednoho činidla podporujícího penetraci a týká se také použití náplasti a způsobu její výroby.

### Dosavadní stav techniky

Náplasti obsahující estrogen jsou známé. Mají však ten nedostatek, že obsahují buď ethanol nebo vykazují potenciální nebezpečí, že účinná látka během doby rekrystaluje, nebo že neuvolňují estradiol v množství postačujícím pro terapii.

Z německé zveřejněné přihlášky vynálezu číslo DE-OS 32-05 a z evropského patentového spisu EP O 285 563 je známo podávání estradiolu a ethanolu současně z jedné náplasti. Výroba takové náplasti je však velmi nákladná a vzhledem k chybějící pružnosti je po aplikaci nošení takové náplasti nepohodlné.

V patentovém spise číslo EP O 285 563 je popsán transdermální terapeutický systém pro kombinovanou aplikaci estrogenu a gestagenů. Zásobník obsahuje formulaci účinné látky, popřípadě membránu jakož i ethanol jako perkutánní prostředek zlepšující absorpci. Uvolňování účinné látky při tom řídí hlavně membrána. Lepidlo má u popisované náplasti pouze funkci připevnění na pokožku. Jeho hlavním úkolem není možnost přispívat k regulaci uvolňování účinné látky, nýbrž je to pouze - možná dokonce nežádoucí - vedlejší efekt. Jde při tom o tak zvané "sáčkové náplasti" jelikož je prostředek s účinnou látkou v sáčku sestávajícím z nepropustné zadní vrstvy a membrány s vrstvou lepidla. Vzhledem ke složité konstrukci je výroba náplasti velmi nákladná, jelikož se musejí jednotlivé složky vyrábět odděleně a potom se musejí

v další operaci sestávat dohromady.

V patentovém spise číslo EP O 275 716 se popisuje dvouvrst-  
vový transdermální systém k současnému podávání jednoho nebo ně-  
kolika estrogenů, které jsou rozpuštěny nebo mikrodispergovány ve  
vrstvě polymeru. Vrstva lepidla obsahuje při tom kromě účinných  
látek také substance, které zlepšují transdermální absorpci.  
Vrstva polymeru a lepidla může sestávat z polyakrylátů, ze sili-  
konů nebo z polyisobutylenů.

V patentovém spise číslo EP O 072 251 je popsána ohebná lé-  
čivová bandáž absorbující kapaliny. Substrát, upevněný na ohebné  
zadní vrstvě, sestává z hydrofilní matrice na bázi hydrofilních  
vysokomolekulárních polysacharidů a/nebo polyakrylové kyseliny,  
polyakrylamidu, ethylenvinylacetátových kopolymerů a jiných poly-  
merů, jakož i z tekuté fáze na bázi roztoku nebo emulze z uhlo-  
hydrátů, z proteinů a z vícemocných alkoholů i z různých účinných  
látek, kromě jiného i z hormonů. Podstatným význakem je lepidlo  
absorbující vlhkost.

Patentový spis číslo EP O 328 806 popisuje bezmembránový,  
transdermální terapeutický systém, jehož matrice sestává z poly-  
akrylátového lepidla, rozpouštědla, polyoxyethylenesteru jako či-  
nidla zlepšujícího penetraci a estrogenu, jeho derivátů a jejich  
kombinací.

V patentovém spise číslo WO 87/07 138 je popsána estradiolo-  
vá náplast na bázi zadní vrstvy, matrice obsahující účinnou látku  
a lepidla, která je překryta opětovně oddělitelnou ochrannou vrs-  
tvou. Výroba matrice a lepidla probíhá v technologicky velmi ná-  
ročných operacích homogenizace, odplynění, povrstvení, sušení  
a rozjednocování. U jednoho provedení musí být zadní vrstva do-  
konce povlečena lepidlem, které podmiňuje další operaci. Sestavo-  
vání jednotlivých dílů probíhá v oddělené operaci. Výroba náplas-  
ti je tedy celkem velmi nákladná a složitá.

V patentovém spise číslo WO 92/07 589 je popsána estrogeno-  
vá náplast obsahující ST-1435 a činidlo zesilující permeaci. Ta-  
kovým činidlem je s výhodou glycerolmonooleát, glycerolmonolino-  
leát nebo glycerolmonolaurát. Kromě toho se přidávají jakožto

činidla zesilující permeaci alkoholy, jako ethanol a isopropanol. Avšak nevýhody alkoholů v takových prostředcích jsou již známy.

Z amerického patentového spisu číslo 4 624665 jsou známy systémy, které obsahují účinnou látku v zásobníku v mikroskopicky zakapslované formě. Zásobník je včleněn mezi zadní vrstvu a membránu. Vnější okraj systému je opatřen lepidlem. Montáž a výroba tohoto systému je velmi složitá, jelikož účinná látka je obsažena v mikrokapslích a musí být homogenně rozdělena v tekuté fázi, která pak v dalších operacích je včleněna mezi zadní vrstvu a membránu. Kromě toho musí být systém opatřen lepivým okrajem a překryt ochrannou vrstvou.

Dále je z patentového spisu číslo EP O 186 019 známa náplast s účinnou látkou, u které se přidávají ke kaučukové lepivé hmotě ve vodě bobtnající polymery, z nichž se estradiol může uvolňovat. Ukázalo se však, že uvolňování estradiolu z těchto náplastí s účinnou hmotou je příliš nepatrné a neodpovídá terapeutickým požadavkům.

Z patentového spisu číslo EP O 364211 je znám perkutánní farmaceutický prostředek obsahující estradiol a/nebo jeho ester popřípadě farmaceuticky vhodnou sůl s akcelerátorem perkutánní absorpce. Takovým akcelerátorem je například ester vyšší mastné kyseliny spolu s alkoholem. Je však obecně známo, že přítomnost alkoholu s 1 až 20 atomy uhlíku podstatně snižuje přilnavost základního materiálu a tím je taková přítomnost v lepidlové bázi velmi nepříznivá.

Z patentového spisu číslo EP O 483370 je znám perkutánní farmaceutický prostředek, která má zásobník z kopolymerů s estradiolem jako účinnou látkou, s Crotamitonem jakožto činidlem zesilujícím penetraci a superabsorpční polymer. Výroba takového prostředku je však velmi komplikovaná a proto nákladná.

V německé zveřejněné přihlášce vynálezu číslo DE-OS 20 06 696 je popsána náplast nebo přilnavý obvaz se systémovým působením, u kterého jsou do lepidlové složky nebo do lepivého filmu zapracovány látky bránící přijímání. Lepivý film může sestávat z akrylátu.

V německé zveřejněné přihlášce vynálezu číslo DE-OS 39 33 460 se popisuje estrogen obsahující náplast na bázi homopolymerů a/nebo kopolymerů s alespoň jedním derivátem kyseliny akrylové nebo metakrylové v kombinaci s látkami bobtnajícími ve vodě.

V patentovém spise číslo EP O 430 491 je popsán transdermální terapeutický systém, který obsahuje součásti zesilující penetraci estradiolu. K těm patří nenasycené mastné kyseliny, jejich alkylestery a glycerin, popřípadě alkandioly, jako například propandiol. Nedostatkem této formulace však je, že nenasycené mastné kyseliny jsou citlivé na oxidaci a podléhají tak chemickým změnám a kromě toho se propandiol v průběhu sušení nekontrolovatelně vypařuje, a proto není možno náplast s účinnou látkou s požadovaným konstantním složením vyrobit.

Také transdermální systém popsáný v patentovém spise číslo EP O 371 496 má ten nedostatek, že obsahuje jako zesilovač penetrace kyselinu olejovou, která je citlivá na oxidaci a neumožňuje tudíž vyrobit tímto způsobem stabilní systém, jehož vlastnosti se skladováním nemění.

Patentový spis číslo EP O 569 338 popisuje náplast k transdermálnímu předávání estradiolu za použití zesilovačů penetrace. K těm patří nasycené a nenasycené mastné kyseliny i propylenglykol. Nedostatkem nenasycených mastných kyselin je, že jsou citlivé na oxidaci a propylenglykol se v průběhu sušení nekontrolovatelně vypařuje. Proto není možno vyrobit estradiol obsahující náplast s požadovaným konstantním složením, které se nemění ani při skladování.

Kromě toho se ukázalo, že lepidlo transdermální terapeutické matriční systémy, které obsahují účinnou látku částečně nebo plně rozpuštěnou, neuvolňují estradiol v množství, které je pro terapii potřebné. Snahou bylo odstranit tento nedostatek tím, že se zvětšovala plocha náplasti s účinnou látkou. Důsledkem toho však je, že se náplasti během doby aplikace částečně uvolňují. Tím není zaručen pro terapii nutný úplný kontakt s pokožkou a množství účinné látky pronikající do pokožky nepřipustně kolísá. Terapii s konstantním předáváním účinné látky tak není možno zajistit.

Úkolem vynálezu tedy je vyloučit shora uvedené nedostatky a poskytnout náplast obsahující estrogen, která uvolňuje účinnou látku v postačujícím množství a odstraňuje nedostatek nepřijatelné velikosti náplasti.

#### Podstata vynálezu

Náplast s obsahem účinné látky k řízenému předávání estradiolu nebo jeho farmaceuticky nezávadných derivátů popřípadě v kombinaci s gestageny, kterou tvoří spodní vrstva, s ní spojený zásobník účinné látky, vyrobitelný za použití lepidel a nejméně jednoho činidla zesilujícího penetraci a opětovně snímatelná ochranná vrstva, spočívá podle vynálezu v tom, že činidlo zesilující penetraci je voleno ze souboru zahrnujícího karboxylové kyseliny, jako je kyselina glykolová, jablečná, mléčná, vinná, citronová, mandlová, 2-hydroxyskořicová, 3-hydroxyskořicová, trans-4-methoxyskořicová, 2-hydroxyoktanová, tropanová, gallusová, kyselina shikimi, kyselina benzilová, benzen-1,2,4-trikarboxylová, dimethyl-3-oxoglutarová, 3-methyl-2-oxo-valerová, 4-methyl-2-oxovalerová, 2-oxoglutarová, pyrohroznová, 4-aminomáselná, 6-aminohexanová, 11-aminoundekanová, asparagová, 2-aminobenzoová, 3-aminobenzoová, 4-aminobenzoová, 4-amino-2-hydroxybenzoová, 3-fenylpropionová, 2-fenylomáselná, 4-fenylomáselná, jantarová, glutarová, 3,3-dimethylglutarová, adipová, pimelová, azelainová, sebaková, trans-2-dodecendikyselina, tridekandikyselina, tetradekandikyselina, pentadekandikyselina, kyselina diglykolová, piperidin-4-karboxylová, pyrazin-2-karboxylová, pyrazin-2,3-dikarboxylová, pyridin-2-karboxylová a nikotinová, monomethylester pimelové kyseliny, diamid malonové kyseliny, diamid kyseliny adipové, amid kyseliny pyrazin-2-karboxylové a diamid kyseliny jantarové.

S překvapením se totiž zjistilo, že úlohu, kterou má vynález vyřešit řeší účinnou látku obsahující náplast k řízenému předávání estradiolu nebo jeho farmaceuticky vhodných derivátů samotného nebo ve směsi s gestageny, kterou tvoří spodní vrstva, s ní spojený zásobník, který je vyráběn za použití lepidel a opět-

tovně snímatelná ochranná vrstva, přičemž lepidlo obsahuje nejméně jedno činidlo zesilující penetraci ze skupiny látek na bázi kyselin karboxylových.

Jak shora uvedeno, jsou použitelnými karboxylovými kyselinami pro účely vynálezu kyselina glykolová, jablečná, mléčná, vinná, citronová, mandlová, 2-hydroxyskořicová, 3-hydroxyskořicová, trans-4-methoxyskořicová, 2-hydroxyoktanová, tropanová, gallusová, kyselina shikimi, kyselina benzilová, benzen-1,2,4-trikarboxylová, dimethyl-3-oxoglutarová, 3-methyl-2-oxo-valerová, 4-methyl-2-oxovalerová, 2-oxoglutarová, pyrohroznová, 4-aminomáselná, 6-aminohexanová, 11-aminoundekanová, asparagová, 2-aminobenzoová, 3-aminobenzoová, 4-aminobenzoová, 4-amino-2-hydroxybenzoová, 3-fenylpropionová, 2-fenylmáselná, 4-fenylmáselná, jantarová, glutarová, 3,3-dimethylglutarová, adipová, pimelová, azelainová, sebaková, trans-2-dodecendikyselina, tridekandikyselina, tetradekandikyselina, pentadekandikyselina, kyselina diglykolová, piperidin-4-karboxylová, pyrazin-2-karboxylová, pyrazin-2,3-dikarboxylová, pyridin-2-karboxylová a nikotinová a dále monomethylester pimelové kyseliny, diamid malonové kyseliny, diamid kyseliny adipové, amid kyseliny pyrazin-2-karboxylové a diamid kyseliny jantarové.

Podíl zesilovačů penetrace na bázi karboxylových kyselin je hmotnostně 0,01 až 20 %.

V náplasti provedení podle vynálezu mohou být součástmi estradiol obsahujícího lepidla polymery, volené ze souboru zahrnujícího blokované polymery styren-butadien-styren, styren-isopren-styren, styren-ethylen-butyleen-styren, polyisobutyleen, kopolymery ethylen-vinylacetát, polyvinylpyrrolidon, deriváty celulózy, polykaprolaktamy, polykaprolaktony, kopolymer ethylen-ethylakrylát, polyvinylether, polyvinylacetal, polyvinylacetáty, butylkaučuky, kopolymery akrylnitril-butadien, polyethylenglykoly a polymery na bázi kyseliny akrylové a deriváty kyseliny methakrylové. Tyto polymery jsou ve hmotě lepidla obsaženy ve hmotnostním množství alespoň 6 %.

Náplast s účinnou látkou může obsahovat lepidivé pryskyřice

ve hmotnostním množství 5 až 94 %. Tyto pryskyřice jsou pracovníkům v oboru známé a jsou popsány v americkém patentovém spise číslo 5 126144.

V zásobníku obsahuje náplast s účinnou látkou estradiol nebo jeho farmaceuticky vhodné deriváty samotný nebo v kombinaci s gestageny v celkovém hmotnostním množství 2 až 15 %, a v molárním poměru estradiolu nebo jeho farmaceuticky vhodných derivátů k gestagenům 1:1 až 1:10.

Zásobník obsahující estradiol může obsahovat alespoň jednu pomocnou látku ze souboru zahrnujícího barviva, plnidla, činidla proti stárnutí, změkčovadla a antioxidanty. Tyto pomocné látky jsou pracovníkům v oboru známé a jsou popsány například v patentovém spise číslo DE 37 43 946. Hmotnostní množství pomocných látek v zásobníku obsahujícím estradiol je zpravidla až 5 %.

Náplast s účinnou látkou může sestávat z jediné vrstvy nebo z několika vrstev. Tloušťka zásobníku, obsahujícího účinnou látku, může být 0,02 až 1,0 mm.

Materiály nepropustné zadní vrstvy jsou rovněž pracovníkům v oboru známé (například z patentového spisu číslo DE 38 43 239).

Zásobník, obsahující estradiol, může být vyroben z roztoku, disperse nebo z taveniny a může sestávat z většího počtu vrstev.

V případě, že nemá zásobník postačující vlastní lepivost na pokožku, může být opatřen lepivou vrstvou nebo lepivým okrajem. Tím je zaručeno, že transdermální náplast ulpívá na pokožce po celou dobu aplikace.

Obzvláště výhodnou konstrukcí transdermální náplasti obsahující estradiol je matricový systém, při němž jak známo přebírá matrice řízení pro uvolňování účinné látky podle Higuchiho zákona  $\sqrt{t}$ . To však neznámá, že ve zvláštních případech není použito membránového systému. U něj je mezi zásobník a lepivou vrstvou vložena membrána řídící uvolňování účinné látky.

Vynález blíže objasňují, nijak však neomezují následující příklady praktického provedení.



Příklady provedení vynálezu

Příklad 1:

Mícháním se homogenizuje při teplotě 165 °C po dobu jeden a půl hodiny

66,7 g triethylenglykolesteru hydrogenované kalafuny (Staybelite ester 3E/Fa, Hercules)

8,9 g glycerinesteru hydrogenované kalafuny (Staybelite ester 10E/Fa, Hercules)

8,9 g ethylcelulózy a

1,0 g butylhydroxyanisolu.

Pak se přidá

10,0 g kyseliny DL-jablečné a míchá se po dobu přibližně dvou hodin a přidá se

2,5 g estradiolu a znovu se míchá po dobu dvou hodin při teplotě 165 °C.

Takto získaná lepivá hmota obsahující účinnou látku se nanesou na snímatelnou ochrannou vrstvu (Hostaphan RN 100 povlečený na jedné straně silikonem firmy Kale) v povlékací jednotce Hotmelt (tryskový nanášecí systém) tak, že výsledkem je zásobník obsahující účinnou látku za plošné měrné hmotnosti 80 g/m<sup>2</sup>. Na tento zásobník se položí nepropustná zadní vrstva (polyesterová fólie o tloušťce 15 μm). Nakonec se vyrazí náplasti s účinnou látkou o ploše 16 cm<sup>2</sup>.

Analytika

- Uvolňování účinné látky z transdermální náplasti o velikosti 16 cm<sup>2</sup> se stanoví metodou "Rotating bottle" popsanou USP XXII v 0,9% roztoku kuchyňské soli při teplotě 37 °C.
- K měření penetrace do myší pokožky se upne kůže chlupů zbavených myší do Franzova přípravku. Na kůži se nalepí náplast obsahující estradiol o ploše 2,54 cm<sup>2</sup> a měří se uvolňování účinné látky při teplotě 37 °C (akceptorové medium je 0,9% roztok kuchyňské soli). (Literatura: Umesh V. Banakar Pharmaceutical dissolution Testing - 1. vydání 1991).

Výsledky jsou uvedeny v tabulce I.

Tabulka I  
Výsledky analýz

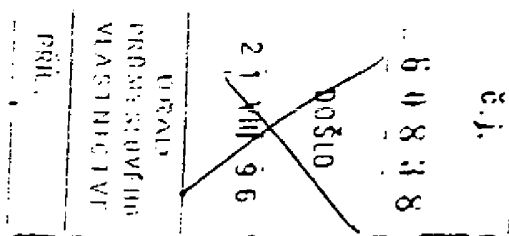
Příklad	Obsah estradiolu $\mu\text{g}/16 \text{ cm}^2$	Uvolnění in vitro $\mu\text{g}/16 \text{ cm}^2$ . 4 hod	Penetrace do kůže morčete $\mu\text{g}/16 \text{ cm}^2$ . 24 hod
1	2120	367	114
podle DE 39 33 450	3200	1080	96

\* 48-hodinová hodnota - 24-hodinová hodnota

Jak z tabulky vyplývá, dosáhne se zřetelně lepší penetrace myší kůží jako v porovnávacím příkladě, který DE 39 33 450 udává jako důkaz.

#### Technická využitelnost

Konstrukce náplasti obsahující účinnou látku k řízenému uvolňování estradiolu nebo jeho vhodných derivátů samotného nebo ve směsi s gestageny lidské nebo zvířecí pokožce za použití lepidel a nejméně jednoho činidla podporujícího penetraci na bázi karboxylových kyselin.



## P A T E N T O V É N Á R O K Y .

1. Náplast s řízeným uvolňováním estradiolu nebo jeho farmaceuticky nezávadných derivátů popřípadě ve směsi s gestageny, tvořená spodní vrstvou, s ní spojeným zásobníkem účinné látky, vyrobitelným za použití lepidel a alespoň jednoho činidla zesilujícího penetraci a opětovně snímatelnou ochrannou vrstvou, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že činidlo zesilující penetraci je voleno ze souboru zahrnujícího karboxylové kyseliny, jako je kyselina glykolová, jablečná, mléčná, vinná, citronová, mandlová, 2-hydroxyskořicová, 3-hydroxyskořicová, trans-4-methoxyskořicová, 2-hydroxyoktanová, tropanová, gallusová, kyselina shikimi, kyselina benzilová, benzen-1,2,4-trikarboxylová, dimethyl-3-oxoglutarová, 3-methyl-2-oxo-valerová, 4-methyl-2-oxovalerová, 2-oxoglutarová, pyrohroznová, 4-aminomáselná, 6-aminohexanová, 11-aminoundekánová, asparagová, 2-aminobenzoová, 3-aminobenzoová, 4-aminobenzoová, 4-amino-2-hydroxybenzoová, 3-fenylpropionová, 2-fenylomáselná, 4-fenylomáselná, jantarová, glutarová, 3,3-dimethylglutarová, adipová, pimelová, azelainová, sebaková, trans-2-dodecendikyselina, tridekandikyselina, tetradekandikyselina, pentadekandikyselina, kyselina diglykolová, piperidin-4-karboxylová, pyrazin-2-karboxylová, pyrazin-2,3-dikarboxylová, pyridin-2-karboxylová a nikotinová, monomethylester pimelové kyseliny, diamid malonové kyseliny, diamid kyseliny adipové, amid kyseliny pyrazin-2-karboxylové a diamid kyseliny jantarové.

2. Náplast s řízeným uvolňováním estradiolu podle nároku 1, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že zásobník obsahuje činidlo zesilující penetraci ve hmotnostním množství 0,01 až 20 %.

3. Náplast s řízeným uvolňováním estradiolu podle nároku 1 a 2, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že lepidlo obsahuje polymery ve hmotnostním množství alespoň 6 %.

4. Náplast s řízeným uvolňováním estradiolu podle nároku 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že lepidlo obsahuje le-  
pivé pryskyřice ve hmotnostním množství 5 až 94%.
5. Náplast s řízeným uvolňováním estradiolu podle nároku 1 až  
4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zásobník obsahuje ú-  
činnou látku ve hmotnostním množství 2 až 15%.
6. Náplast s řízeným uvolňováním estradiolu nároku 5 , v y -  
z n a č u j í c í s e t í m , že při kombinovaném předávání je  
molární poměr estradiolu nebo jeho farmaceuticky nezávadných de-  
rivátů ke gestagenům 1:1 až 1:10.
7. Náplast s řízeným uvolňováním estradiolu podle nároku 1 až  
6, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zásobník obsahuje až  
do hmotnostního množství 5 % pomocné látky ze souboru zahrnující-  
ho barviva, plnidla, ochranné prostředky proti stárnutí, změkčo-  
vadla s antioxidanty.
8. Náplast s řízeným uvolňováním estradiolu podle nároku 1 až  
8, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zásobník je vytvořen  
z několika vrstev.
9. Náplast s řízeným uvolňováním estradiolu podle nároku 1 až  
8, v y z n a č u j í c í s e t í m , že tloušťka zásobníku  
je 0,02 až 1,0 mm.
10. Náplast s řízeným uvolňováním estradiolu podle nároku 1 až  
9, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zásobník je v případě  
nedostatečné lepivosti k pokožce opatřen přídatnou lepidlovou vrst-  
vou nebo lepidlým okrajem.
11. Způsob výroby náplasti s řízeným uvolňováním estradiolu  
s účinnou látkou podle nároku 1 až 10, v y z n a č u j í -  
c í s e t í m , že zásobník je vytvořen z roztoku, disperse

nebo taveniny.

12. Použití náplasti s řízeným uvolňováním estradiolu podle nároku I až II k výrobě léčivého prostředku pro terapeutické účely v humánní a veterinární medicíně.