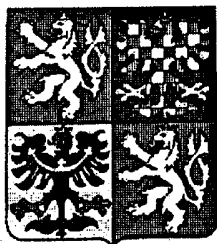


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 14.05.91

(40) 13.1.93

(21) 1408-91.M

(13) A3

(51) A 61 M 37/00
A 61 K 9/00

(71) Univerzita Komenského- Farmaceutická
fakulta, Bratislava, CS;

(72) Kučera Jozef RNDr. CSc., Bratislava, CS;
Ducková Katarína RNDr. CSc., Bratislava, CS;

(54) Matrica pre perkutánnu aplikáciu
glyceroltrinitrátu transdermálnym
terapeutickým systémom

(57) Matrica pre perkutánnu aplikáciu glyceroltrinitrátu
transdermálnym terapeutickým systémom zložená z nosiča
a samotného glyceroltrinitrátu má podľa riešenia glyce-
roltrinitrát adsorbovaný na laktózu, pozostávajúci z mikro-
paliet o strednej veľkosti častíc od 100 do 900 µm obalených
disperziou kopolymérov esterov kyseliny akrylovej a me-
takrylovej v množstve 10 až 50 % hmot.

PR. A. OBLJEVY	URAD	28 1 92	004587
PRIL.			

Matrica pre perkutánnu aplikáciu glyceroltrinitrátu trans-
dermálnym terapeutickým systémom

Oblasť techniky

Vynález sa týka matrice pre perkutánnu aplikáciu glycerol-
trimetrátu transdermálnym terapeutickým systémom.

Doterajší stav techniky

Na liečenie rôznych foriem ischemickej choroby srdca sa ako
jedny z najdlhšie používaných liečiv používajú organické nitráty
polyhydričských alkoholov, z nich predovšetkým glyceroltrinitrát.
Glyceroltrinitrát sa po perorálnom podaní z gastrointestinálneho
traktu rýchlo absorbuje, ale pre jeho značne aktívny metabolizmus
je jeho biologická dostupnosť veľmi nízka (Cossum, P.A., Roberts,
M.S.: Eur.J.Clin.Pharmacol. 29, 169/1985).
Niektoré nevýhody perorálneho podania glyceroltrinitrátu, predo-
všetkým jeho "first -pass effect", je možné odstrániť jeho perku-
tánnou aplikáciou, preičom sa dosiahne tiež predĺženého účinku
liečiva. Na transdermálne podanie glyceroltrinitrátu sa používajú
masť a krémy (Fung, H.L.: Z.Kardiol. 74 Suppl. 4,4 /1985). Neza-
ručujú však rovnomerné uvoľňovanie liečiva, problematické je tiež
vymedzenie plochy, na ktorú sa aplikujú a tiež hrúbka vrstvy na-
nesená na kožu môže značne kolísať. Preto sa na transdermálnu
aplikáciu glyceroltrinitrátu vyvinuli transdermálne terapeutické
systémy umožňujúce kontinuálnu perkutánnu aplikáciu liečiva, kto-
ré sa z nich uvoľňuje stanovenou rýchlosťou a absorbuje v krvnom
obeh (Good,W.R.: Drug Dev. Ind.Pharm. 9, 674 /1983/, Berner,B.:
J.Pharm. Sci. 74, 718 /1985/). Dlhodobý účinok liečiva umožňuje
znížiť potrebnú frekvenciu aplikácie prípravku, čo má priamy vzťah
k tzv. patient's compliance (Heolman, K.: Dtsch. Apoth. Ztg. 123,
1145 /1983/). Výhodou je tiež skutočnosť, že transdermálne tera-
peutické systémy sú schopné uvoľňovať liečivo stálou rýchlosťou
podľa kinetiky nultého poriadku (Pirottr, B., Jaminet, F.:J.Pharm.

autor'ské opatrenie i./

Belg. 39, 125 /1984/ ; ČS 261 105). Preto sa transdermálna aplikácia glyceroltrinitrátu pomocou transdermálnych terapeutických systémov sa zaradila medzi mimoriadne cenný spôsob podania tohto liečiva.

Je známy celý rad patentových spisov týkajúcich sa transdermálnych terapeutických systémov, ktoré môžu byť rozličného typu (Eur. Pat. Appl. EP. 113,562; Eur. Pat. Appl. EP 250, 125; Ger. Offen. DE 3,319,469; Ger. Offen DE 3,629.304; Eur. Pat. Appl. EP 328.806). V klinickej praxi sa používa viacero hromadne vyrábaných transdermálnych terapeutických systémov, zaručujúcich riadené uvoľňovanie glyceroltrinitrátu v priebehu 24 hod.

Bežne sa transdermálne terapeutické systémy delia do skupiny systémov membránových, matricových, prípadne zmiešaných (Lippold, B.H.: Pharm. Ind. 49, 1295/1987/; Banakar, U.V.: Pharmazie 45, 121 /1990/). Súčasná tendencia však uprednostňuje matricové transdermálne terapeutické systémy, ktorých prípravu je možné lepšie štandardizovať (Belg. Pat. 899.444).

US patentový spis 3,742.951 popisuje trojvrstevný matricový systém pre transdermálne podanie vazodilatačných látok. Skladá sa z ochrannnej vrstvy, matrice, ktorá riadi uvoľňovanie liečiva a z lepivej vrstvy, ktorou sa transdermálny terapeutický systém upevní na kožu .

Matrica pre transdermálny terapeutický systém je tvorená biokompatibilným polymérom, ktorý má vyhovujúce mechanické vlastnosti a dostatočnú tvarovacu schopnosť. Samotná matrica však nie je schopná riadiť uvoľňovanie glyceroltrinitrátu. Riadeného uvoľňovania je možné dosiahnuť modifikovaním jej zloženia, napríklad použitím pomocných látok ako kompozitných súčastí matrice.

Podstata vynálezu

Matrica pre perkutálnu aplikáciu glyceroltrinitrátu transdermálnym terapeutickým systémom podľa vynálezu pozostáva z nosiča a samotného glyceroltrinitrátu a jej podstata spočíva v tom, že

glyceroltrinitrát absorbovaný na laktózu pozostáva z mikropeliet o strednej veľkosti častíc od 100 do 900 μm obalených disperziou kopolymérov esterov kyseliny akrylovej a metakrylovej v množstve 10 až 50 % hmot.

Stredná veľkosť častíc mikropeliet sa pohybuje od 100 μm do 900 μm .

Mikropelety sa s výhodou pripravujú fluidnou technológiou umožňujúcou prípravu peliet s homogénnou disperziou (Baluch, J., Rak, J., Ducková, K.: Farm.obzor. 55, 539 (1986)).

V priebehu uvoľňovania dochádza pri styku matrice s hydrofílnym akceptorovým médiom k napučiavaniu polymérneho filmu mikropeliet, k úprave procesu uvoľňovania, výsledkom čoho je riadené uvoľňovanie liečiva. Potvrdili to výsledky skúšok uvoľňovania glyceroltrinitrátu z matric podľa vynálezu, zistenej in vitro metódou za použitia modifikovaného prístroja podľa Keshary a spol. (Keshary, P.R., Huang, Y.C., Chien, Y.W.: Drug.Develop.Ind.Pharm. 11, 1213 (1985)). Množstvo liečiva uvoľneného do fosforečnanového tlmivého roztoku s pH 7,4 sa v intervaloch 1 až 24 hod. stanovilo spektrofotometricky. Výsledky uvoľňovania liečiva sa hodnotili pomocou Tornquistovej hyperbolickej funkcie (Kučera, J., Heinrich, J., Ducková, K.: Pharmazie 45, 635 (1990)), najmä na základe regresného parametra T (~~h_{0.5}~~) (čas, za ktorý sa uvoľní polovica z kumulatívneho množstva liečiva v čase $t = \infty$).

Na základe získaných výsledkov sa skutočne ukázalo, že k riadenému uvoľňovaniu liečiva dochádza vtedy, ak sa použije glyceroltrinitrát vo forme mikropeliet obalených makromolekulovou látkou zo skupiny derivátov kyseliny metakrylovej.

Výhodou matric podľa vynálezu je skutočnosť, že rýchlosť uvoľňovania možno riadiť množstvom filmotvornej látky použitej pri fluidnom obaľovaní, teda úpravou hrúbky obalu mikropeliet. So stúpajúcou hmotnosťou obalu sa rýchlosť uvoľňovania liečiva ustáli a jeho uvoľňovací profil sa blíži kinetike nultého poriadku. Svedčia o tom vypočítané hodnoty regresného parametra T , ktoré sa pohybovali od 3,48 (h) do 7,5 (h). Množstvo liečiva uvoľneného z matric sa pohybovalo od $418 \mu\text{g}/\text{cm}^2/24 \text{ h}$ do $915 \mu\text{g}/\text{cm}^2/24 \text{ h}$ v závislosti od koncentrácie liečiva a hrúbky obalu mikropeliet, čo sú množstvá prijateľné i z hľadiska terapeutického. Predstavuje

to od 47 % do 70 % uvoľneného liečiva, čo je koncentrácia dostatočná k tomu, aby v matrici ostalo množstvo liečiva postačujúce k zachovaniu koncentračného spádu potrebného na stále rovnomerné uvoľňovanie liečiva.

Z dosiahnutých výsledkov uvoľňovania teda vyplýva, že matrica podľa vynálezu, ktorá obsahuje liečivo vo forme mikropeliet je schopná ho uvoľňovať stálou rýchlosťou. Matricu tak možno využiť na formuláciu transdermálneho terapeutického systému umožňujúceho kontinuálnu perkutánnu aplikáciu liečiva s jeho absorpciou v krvnom obehú. Výhodou v porovnaní s dosiaľ používanými transdermálnymi terapeutickými systémami je veľmi jednoduchá príprava matrice vzhľadom na použité suroviny aj výrobné zariadenia. Rozhodujúcim momentom je pri tom možnosť riadenia rýchlosti uvoľňovania jednoduchou technologickou úpravou liečiva - zmenou hmotnosti obalu mikropeliet. Celkové množstvo aplikovaného liečiva je teda štruktúrou matrice, ale najmä technologickou úpravou samotného liečiva. Výhodou je aj skutočnosť, že matrica obsahuje iba mikropelieť liečiva a žiadne pomocné látky.

Príklady uskutočňovania vynálezu

Príklad 1

Matrica sa pripraví vulkanizáciou nosiča, ktorým je α, ω - dihydroxypolydimetylsiloxan-silikónový kaučuk typu Lukoprén N, viskozity 2.000 mPa.s približnej molekulovej hmotnosti 40.000g/mol po zmiešaní s mikropelletami liečiva (glyceroltrinitrát adsorbovaný na laktózu) o strednej veľkosti častíc 100 μm , ktorých obal je tvorený 20 % hmot.filmotvornej látky, ktorou je kopolymér esterov kyseliny akrylovej a metakrylovej. Mikropelieť sa pridávajú v takom množstve, aby celkový obsah glyceroltrinitrátu v matrici bol 5 mg. Disperzia Lukoprénu N s mikropelletami liečiva po pridaní sieťovadla 3 % hmot. dekaetoxytetrasiloxanu a katalyzátora 1 % hmot. dibutylcín dilaoranu sa naleje do formy, kde sa v prie-

behu 24 hodín zosieťuje. Zložený vulkanizát sa pripraví vo forme asi 0,6 mm tenkých doštičiek, z ktorých sa vykrojí matrica. Z matrice sa uvoľnilo $915 \mu\text{g}/\text{cm}^2/24 \text{ h}$ liečiva.

Príklad 2

Postup prípravy matrice ako v príklade 1, použijú sa však mikropolety, ktorých obal je tvorený 30 % hmot. filmotvornej látky (kopolymér esterov kyseliny akrylovej a metakrylovej). Z matrice sa uvoľnilo $852 \mu\text{g}/\text{cm}^2/24 \text{ h}$ liečiva.

Príklad 3

Postup prípravy matrice ako v príklade 1, použijú sa však mikropolety, ktorých obal je tvorený 40 % hmot. filmotvornej látky (kopolymér esterov kyseliny akrylovej a metakrylovej). Z matrice sa uvoľnilo $655 \mu\text{g}/\text{cm}^2/24 \text{ h}$ liečiva.

Príklad 4

Postup prípravy matrice ako v príklade 1, použijú sa však mikropolety, ktorých obal je tvorený 50 % hmot. filmotvornej látky (kopolymér esterov kyseliny akrylovej a metakrylovej). Z matrice sa uvoľnilo $615 \mu\text{g}/\text{cm}^2/24 \text{ h}$ liečiva.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

Matrica pre perkutánnu aplikáciu glyceroltrinitrátu transdermálnym terapeutickým systémom zložená z nosiča , ktorým je biokompatibilný polymér a samotného glycerotrinitrátu, vyznačujúca sa tým, že glyceroltrinitrát adsorbovaný na laktózu pozostáva z mikropeliet o strednej veľkosti častíc od 100 do 900 μ m obalených disperziou kopolymérov esterov kyseliny akrylovej a metakrylovej v množstve 10 až 50 % hmot.

