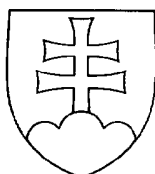


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **1468-94**
(22) Dátum podania: **07.07.93**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **P 42 23 360.7**
(32) Dátum priority: **16.07.92**
(33) Krajina priority: **DE**
(40) Dátum zverejnenia: **10.01.96**
(45) Dátum zverejnenia udelenia vo Vestníku: **12.07.99**
(86) Číslo PCT: **PCT/EP93/01754, 07.07.93**

(11) Číslo dokumentu:

280 081

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61K 31/565
A 61K 9/70

(73) Majiteľ patentu: **LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co. KG, Neuwied, DE;**

(72) Pôvodca vynálezu: **Horstmann Michael, Neuwied, DE;**
Kursawe Marion, Andernach, DE;
Dzekan Horst, Kleinmaischeid, DE;

(54) Názov vynálezu: **Transdermálny terapeutický systém a spôsob jeho výroby**

(57) Anotácia:

Je opísaný transdermálny terapeutický systém, obsahujúci ako účinnú látku 17- β -estradiol vrstvomito usporiadaný na zadnej vrstve, ktorá v podstate neprepúšťa účinnú látku a vlhkosť, jednej alebo viacerých matricových vrstiev a prípadne vrstvy lepivej, kde aspoň jedna matricová vrstva alebo lepivá vrstva obsahuje bezvodý 17- β -estradiol v kryštalickej forme. Spôsob výroby transdermálneho terapeutického systému spočíva v tom, že sa najprv pripraví suspenzia semihydrátu 17- β -estradiolu v roztoku, disperzii alebo tavenine matricového základného materiálu a táto sa formou vrstvy naniesie na fóliu základného materiálu, vrstva sa vysuší a potom sa takto získaný potiahnutý podklad zahreje na 90 až 175 °C, pričom sa semihydrát 17- β -estradiolu premení na bezvodý 17- β -estradiol a jeho časť presahujúca rozpustnosť je v kryštalickej forme.

Oblasť techniky

Vynález sa týka transdermálneho terapeutického systému a spôsobu jeho výroby, ktorý ako účinnú látku obsahuje 17- β -estradiol v bezvodnej forme.

Doterajší stav techniky

Transdermálne terapeutické systémy (TTS) sú v liekovej terapii už uvedené na trh pre celý rad chorôb. Tiež TTS s účinnou látkou 17- β -estradiolom sú dosiaľ známe ako terapeutikum pri ťažkostiach spojených s prechodom a najnovšie tiež proti osteoporóze a sú v terapii hodnotené ako úspešné.

Nevýhodou systémov podľa stavu techniky je nedostatočná permeačná schopnosť účinnej látky kožou, ktorá sa nezvyšuje ani použitím mnohých galenických TTS-dezénov (použitie viacvrstvových systémov, použitie odrušovacích membrán, zmeny koncentrácie účinnej látky, modifikácia základných polymérov atď.) cez tzv. "nasýtený tok". Toto konštatovanie, že transdermálny tok účinnej látky z tuhej, jemne rozdelenej fázy v zásade nie je možné zvýšiť ani použitím silnejšieho vehikula, možno nájsť už v prácach Higuchiho napr. T. Higuchi: Physical Chemical Analysis of percutaneous absorption process from creams and ointments, J. Soc. Cosmetic Chem. 11, str. 85 - 97 (1960).

V EP 042 1454 opísané systémy obsahujú 17- β -estradiol v akrylátovom polymére s pridaním "kryštalizáciu znižujúcich činidiel" a živíc, ktoré spôsobujú lepivosť. Napúšťavé látky sú obsiahnuté na zabránenie predčasnej straty lepivosti. Väčšinou existuje pre mnoho účinných látok možnosť vložiť pri výrobe do TTS takzvaný enhancer (látku, ktorá zvyšuje penetráciu). V takomto prípade ide zvyčajne o prídavné látky, ktoré zlepšujú nesorpčné vlastnosti ľudskej kože a tým umožňujú prijímanie účinnej látky z dostatočne malých TTS plôch. Špeciálne ľahko prechavý enhancer, ako je napríklad pre účinnú látku 17- β -estradiol používaný etanol, zabraňuje problému nadmerného zmäkčenia lepivých vrstiev TTS a spôsobuje potrebu ďalších objemných zložiek v systéme, ktoré robia TTS neprijateľne hustými. Napokon každá ďalšia nepolymérna prísada prináša tiež nebezpečie neznášanlivosti pokožkou a podľa okolností aj senzibilizáciu. Pridaním určitých menej prechavých, väčšinou ale aj málo účinných enhancerov (glycerínesteru, cyklických amidov, eukalyptového oleja) je možná výroba takých matricových systémov, ktoré obsahujú účinnú látku a zložky, ktoré zvyšujú resorpciu v jednej alebo vo viacerých monolitických vrstvách.

US patentový spis č. 4863738 uvádza príklad aplikácie účinnej látky (medzi inými), napr. 17- β -estradiolu, spolu s určitým enhancerom (tu glycerínmono oleátom) v ľubovoľnej TTS-matrici a v ľubovoľnej koncentrácii. Bohužiaľ, podľa stavu techniky, nie je tiež s takými TTS možná uspokojivá terapia, pretože zvolené enhancery sú buď zle znášateľné pokožkou, alebo systémy majú neprijateľne veľkú veľkosť pre stále ešte malý tok pokožkou.

Iná (teoretická) možnosť ako zvýšiť tok účinnej látky pokožkou spočíva v tom, že sa molekulárne disperguje väčšie množstvo účinnej látky v TTS, než ako zodpovedá nasýtenej rozpustnosti. S mierou nasýtenia tiež narastá v tomto systéme rovnakým spôsobom permeačná rýchlosť pokožkou. Také fyzikálne stavy sú však termodynamicky nestabilné a takéto liekové formy nie sú schopné skladovania, lebo počas mesiacov, najneskôr rokov, prichádza k spontánnemu, nepredvídateľnému vylučovaniu čiastočiek účinnej látky, takže prietok pokožkou neustále klesá na

hodnotu nasýteného toku a tým dochádza k strate väčšej časti na začiatku prítomnej aktivity.

Úlohou predloženého vynálezu je príprava transdermálneho terapeutického systému s účinnou látkou 17- β -estradiol, ktorý má väčší tok účinnej látky na kožu než systémy podľa známeho stavu techniky a ktorý je chránený počas času skladovania (čas použiteľnosti alebo čas upotrebenia) pred stratami účinnosti rekryštalizáciou (vylučovanie účinnej látky). Ďalej je úlohou nájsť vhodný spôsob tejto prípravy.

Podstata vynálezu

Úloha podľa vynálezu je riešená transdermálnym terapeutickým systémom, obsahujúcim ako účinnú látku 17- β -estradiol vrstvomito usporiadaný na zadnej vrstve, ktorá v podstate neprepúšťa účinnú látku a vlhkosť, jednej alebo viacerých matricových vrstiev a prípadne vrstvy lepivej, kde aspoň jedna matricová vrstva alebo lepivá vrstva obsahuje bezvodý 17- β -estradiol v kryštalickej forme.

Transdermálny terapeutický systém pozostáva z jednej matricovej vrstvy a vrstvy lepivej na prílepenie na kožu, pričom matricová vrstva obsahuje bezvodý 17- β -estradiol v kryštalickej a bezvodnej forme a lepivá vrstva je naopak bez kryštalického 17- β -estradiolu. Základným materiálom lepivej vrstvy je kopolymér esteru kyseliny akrylovej, základným materiálom aspoň jednej matricovej vrstvy je kopolymér esteru kyseliny akrylovej. Kopolymér esteru kyseliny akrylovej má rozpustnosť pre účinnú látku 17- β -estradiol bezvodý 0,4 až 3,0 % hmotn.

Transdermálny terapeutický systém obsahujúci účinnú látku 17- β -estradiol v kryštalickej forme je umiestnený v plynatesnom zatavenom obale spolu s činidlom, ktoré odpuďzuje, prípadne odníma vodu.

Podstatou riešenia je aj spôsob výroby transdermálneho terapeutického systému, kde sa najprv pripraví suspenzia semihydrátu 17- β -estradiolu v roztoku, disperzii alebo tavenine matricového základného materiálu a táto sa formou vrstvy nanesie na fóliu základného materiálu, vrstva sa vysuší a potom sa takto získaný potiahnutý podklad zahreje na 90 až 175 °C, pričom sa semihydrát 17- β -estradiolu premení na bezvodý 17- β -estradiol a jeho časť presahujúca rozpustnosť je v kryštalickej forme.

Spôsob zahŕňa prípravu suspenzie semihydrátu 17- β -estradiolu v roztoku, disperzii alebo tavenine základného materiálu matricovej, prípadne lepivej vrstvy, a táto sa formou vrstvy nanesie na fóliu tvoriacu výhodne s adhezívom, základný materiál a vrstva sa prípadne suší, vloží na v podstate pre účinnú látku a vlhkosť neprepúšťajúcu zadnú vrstvu a rozdelí sa obrysovou raznicou a rozstrihaním fólie a zabalí sa plynatesným zataviteľným obalovým materiálom s prídavkom látok absorbujúcich vodu, na dosiahnutie počas predĺženej časovej periódy premeny semihydrátu 17- β -estradiolu na bezvodú formu, pričom jeho časť presahujúca rozpustnosť je v kryštalickej forme, pričom táto premena semihydrátu 17- β -estradiolu na bezvodú formu sa uskutočňuje v čase najmenej jedného mesiaca počas skladovania.

17- β -Estradiol sa nevyskytuje pri teplote miestnosti a obvyklej relatívnej vlhkosti vzduchu (20 až 60 % relatívnej vlhkosti) ani v jednej z oboch známych modifikácií bez vody (I a II), ale ako semihydrát (Busetti a Hospital Acta Cryst. 1972, B28,560). Cez vrstvomitu, vodíkovými mostíkmi stabilizovanú štruktúru a difúziu hustotu kryštálovej väzby je možné hydrát krátko bez rozkladu zohrievať až na

teplotu asi 170 °C (Kunhardt-Brandstätter a Winkler (1976) Scientia Pharmaceutica 44 (3), 177-190). Mikronizáciou môže však byť 17- β -estradiol cestou zväčšenia kryštálového povrchu už pri asi 120 °C kvantitatívne premenený do bezvodovej formy. Podľa pozorovania vynálezcov dochádza pri pomalom zohrievaní (0,2 až 1 K/min.) predovšetkým jemného výrobku k premene už pri asi 90 °C.

Na druhej strane má 17- β -estradiol s nepatrným parciálnym tlakom vodnej pary vyššie rozpustnosti v niektorých polyméroch, špeciálne v polyakrylátach (príklad 1). Pretože pri vyššej koncentrácii pri takmer rovnakých podmienkach narastá difúzny tok kožou podľa Fickschenovho zákona, je takéto zvýšenie koncentrácie pri transdermálnych terapeutických systémoch veľmi žiaduce. Bohužiaľ voda zavedená už so semihydrátom 17- β -estradiolu, vyvoláva stále nové a nové vylučovanie kryštálov vo forme 17- β -estradiolu z roztoku (Kunhardt-Brandstätter a Winkler (1976) Scientia Pharmaceutica 44 (3), 190). Po vykryštalizovaní, bohužiaľ so zníženou koncentráciou, tiež veľmi klesá podiel toku zo systému na kožu. Podľa vynálezu sa preto starostlivým sušením vyrabia zložky tvoriace vrstvité podiely transdermálnych terapeutických systémov, ako aj na vodu chudobné matrice, ako aj tiež napr. premenou z estradiol - semihydrátu sa získa alebo vyrobí termodynamicky stabilizovaná fáza bezvodého 17- β -estradiolu. Pretože je táto forma pri izbovej teplote energeticky nestabilná, má významne vyššiu rozpustnosť ako semihydrát, vzniká tiež nasýtený roztok so spodkovými telieskami s významne zvýšenou koncentráciou voľného 17- β -estradiolu oproti systémom vyrobeným pri vzdušnej vlhkosti.

Samozrejme sú na stabilizáciu týchto vlastností nutné podmienky absolútne suchého skladovania. Tieto možno dosiahnuť obalom neprepúšťajúcim plyn a vlhkosť alebo vložením jedného alebo viacerých teliesok absorbujúcich vlhkosť do obalu.

Opísané použitie bezvodého estradiolu v kryštalickej forme podľa vynálezu môže byť realizované rôznym spôsobom v jednom TTS: najjednoduchšou formou je jednovrstvový maticový systém, matrica ktorého má súčasne lepiú funkciu a tým je lepiú vrstva nadbytočná. Kryštálmi obsiahnutými v matrici sa požadovaná vysoká koncentrácia voľného estradiolu udržiava v rovnováhe s kryštalickým anhydrátom. Poskytovanie účinnej látky pomalým vylúhovaním kryštálov umožňuje rovnomerné podávanie účinnej látky na základe konštantnej termodynamickej aktivity.

Pokiaľ by malo byť zabránené priamemu dotyku častíc účinnej látky s kožou, pripraví sa matrica (oddelená od kože) s kryštálmi 17- β -estradiol-anhydrátu a kaširovaním sa naniesie lepiú vrstva, ktorá je bez estradiolových častíc.

Ak je medzi takúto matricu a lepiú vrstvu vložená membrána, ktorá ťažko prepúšťa estradiol, dosiahne sa silnejšie podávanie účinnej látky z náplasti než je prijímané kožou.

Pretože zavedenie suspendovaného, mikronizovaného estradiolu do zmesi rozpúšťadiel obvyklých pre kopolyméry esterov akrylovej kyseliny (etanol, etylacetát, metyletylketón atď.) znamená vďaka vysokej rozpustnosti veľkú spotrebu substancie, môže byť tiež mimoriadne výhodné použitie kopolymérov rozpustných v benzíne ako je polyizobutylén.

Charakteristická pre transdermálny terapeutický systém podľa vynálezu je v každom prípade prítomnosť kryštalickeho, tiež v časticovej forme prítomného estradiol-anhydrátu. Prítom je presný podiel tejto pseudopolymorfnej formy existencie estradiolu v systéme bezvýznamný. Zdá sa, že pre túto funkciu je dôležitá prítomnosť aspoň dvoch kryštálov na štvorcový milimeter, čím je systém v rovno-

váhe s bezvodým kryštalickým estradiolom a má výhodu zvýšeného podávania účinnej látky.

Identifikácia TTS podľa vynálezu je oproti systémom podľa stavu techniky ľahko uskutočniteľná stanovením estradiolových kryštálov v TTS polarizačným mikroskopom a súčasne po namočení do vody alebo roztoku pufru aspoň časom vzniknutým presýtením okolitého média estradiolom.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Obr. 1: Systém podľa predloženého vynálezu

- 1 zadná vrstva z polyesteru
- 2 estradiol-anhydrát (bezvodý 17- β -estradiol)
- 3 matrica z kopolyméru styren (izopren) styren a živica s rozpustenou účinnou látkou
- 4 silikonizovaná polyesterová fólia ako ochranná vrstva

Obr. 2: Systém podľa predloženého vynálezu

- 1 zadná vrstva z polyesteru
- 2 estradiol-anhydrát (bezvodý 17- β -estradiol)
- 3 kopolymér esteru kyseliny akrylovej s rozpusteným podielom účinnej látky
- 4 silikonizovaná polyesterová fólia ako ochranná fólia

Obr. 3: Systém podľa vynálezu

- 1 zadná strana z polyesteru
- 2 estradiol-anhydrát (bezvodý 17- β -estradiol)
- 3 kopolymér esteru kyseliny akrylovej s podielom rozpustenej účinnej látky
- 4 silikonizovaná polyesterová fólia ako ochranná fólia
- 5 EVA-kopolymérová fólia
- 6 kopolymér esteru kyseliny akrylovej ako lepiú vrstva

Obr. 4: Systém podľa vynálezu

- 1 zadná vrstva z polyesteru
 - 2 estradiol-anhydrát (bezvodý 17- β -estradiol)
 - 3 kopolymér esteru kyseliny akrylovej s rozpusteným podielom účinnej látky
 - 4 silikonizovaná polyesterová fólia ako ochranná fólia
 - 5 polyizobutylén s rozpusteným podielom účinnej látky
 - 6 kopolymér esteru kyseliny akrylovej ako lepiú vrstva
- Vynález bude bližšie vysvetlený nasledujúcimi príkladmi.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Na stanovenie ovplyvňovania rozpustnosti 17- β -estradiolu rôznymi vlhkosťami vodnej pary boli najprv vyrobené nasledujúce lepiú vrstvy jednoduchej účinnej látky. (Hrúbka vrstvy predstavuje približne 80 mikrometrov)

- A. akrylátový polymér 1 bez prísady
- B. akrylátový polymér 1 s 12 % (hmotn./hmotn.) kyseliny olejovej
- C. akrylátový polymér 1 s 5 % etyllaurátu
- D. akrylátový polymér 2 bez prísady
- E. akrylátový polymér 3 bez prísady
- F. akrylátový polymér 4
- G. akrylátový polymér 4 s 10 % izopropylpalmitátu
- H. akrylátový polymér 5
- I. zmes 3 hmotn. dielov blokového kopolyméru styren(izopren)styren a 7 hmotn. dielov živice na báze esteru kolofónie s teplotou tavenia 85 °C

Na testovanie slúži skúšobná fólia zo silikónového kaučuku, obsahujúca 8 hmotn. mikronizovaného 17- β -estradiolu (hrúbka 50 mikrometrov).

Položí sa výsek (krížového tvaru, 5 cm²) uvedenej plastovej fólie na každých 10 cm² výseku silikónového nosiča suspenzie bez vzduchových bublín tak, že 17- β -estradiol môže prechádzať do lepivej matrice. Podiel 17- β -estradiolu, ktorý difundoval počas asi dvoch týždňov do položennej fólie, je v podstate ešte určený rozpustnosťou nasýtenia v testovanom polymére.

Toto sa mení nasledujúcim spôsobom podľa experimentálnych podmienok:

vzorky sa uzavrujú so zariadením potrebným na reguláciu vlhkosti (pozri ďalej) do obalu (papier, hliník, etylénvinylacetát) a uchovávajú sa pri 21 °C/60 % najmenej 10 dní.

Regulátory vlhkosti:

1. 95 % rel. vlhkosť: vložené prúžky rúna, zvlhčené roztokom hydrogenuhlíkatu sodného, nasýteného
2. 65 % rel. vlhkosť: vložené prúžky rúna, zvlhčené roztokom dusitanu sodného, nasýteného
3. 0 % rel. vlhkosť: 10 zrníek blaugelu, asi 1 g

Vznikne tak 10 x 3 jednotlivých vzoriek.

Bezprostredne pred meraním sa silikónový nosič odstráni zo vzoriek A až I

Meranie

Všetkých 27 vzoriek sa vloží do 100 ml 0,9 % roztoku kuchynskej soli vo fľaške so skrutkovacím uzáverom a po celkovom čase 5 hodín sa pokus vybratím vzoriek ukončí.

Obsah estradiolu vo vzorke sa stanoví pomocou HPLC detekciou UV a boli získané nasledujúce množstvá estradiolu eulovaného z kúskov matrice

rel. vlhkosť	0 %	65 %	95 %
	obsah estradiolu		
A	0,41 %	0,24 %	0,25 %
B	0,38 %	0,23 %	0,19 %
C	0,38 %	0,20 %	0,18 %
D	0,42 %	0,26 %	0,26 %
E	0,39 %	0,30 %	0,34 %
F	0,30 %	0,22 %	0,20 %
G	0,28 %	0,15 %	0,16 %
H	0,54 %	0,27 %	0,32 %
I	0,06 %	0,03 %	0,05 %

Namerané hodnoty majú prevládajúcu, významne zvýšenú rozpustnosť pri suchom skladovaní. Pretože skladovanie trvalo relatívne krátky čas a nebol použitý žiaden bezvodý estradiol, ale jeho semihydrát, je z tejto skutočnosti zrejme, že by mohol byť nárast rozpustnosti pri suchých podmienkach ďalej zvyšovaný.

Príklad 2: Výroba systému podľa vynálezu

2,0 g 17-(3-estradiol-semihydrát, mikronizovaný
60,0 g Cariflex[®] TR 1107 (blokový kopolymér styren-izopren-styren)
138,0 g Foral[®] 85 (termoplastická esterová živica z kolofónových derivátov)

200,0 g benzín (rozsah teplôt varu 80 až 100 °C)
sa pri izbovej teplote mieša až do dosiahnutia rovnomernej suspenzie vo valcovitej sklenenej nádobe a potom sa navrstvuje v kontinuálne pracujúcom navrstvovacom zariadení na 100 mikrometrov hrubú, silikonizovanú polyesterovú fóliu tak, že vznikne vrstva hrúbky 100 g/cm² (vzťahnuté na podiel bez rozpúšťadla). Náter sa suší vždy 2,4 minúty pri 40 °C, 60 °C, 80 °C a 120 °C. Na suchú vrstvu sa okam-

žite navalcuje 15 mikrometrov hrubá polyesterová fólia tak, aby nevznikli žiadne vzduchové bubliny.

Vylisovaním na dierkovacom stroji sa získajú transdermálne systémy veľkosti 16 cm², ktoré sa skúšajú podľa príkladu 5.

Príklad 3: Výroba systému podľa stavu techniky

2,0 g 17- β -estradiol-semihydrát, mikronizovaný
60,0 g Cariflex[®] TR 1107 (blokový kopolymér styren-izopren-styren)
138,0 g Foral[®] (termoplastické esterová živica z derivátov kolofónie)

200,0 g benzín (rozsah teplôt varu 80 až 100 °C)
sa mieša pri izbovej teplote vo valcovitej sklenenej nádobe až do dosiahnutia rovnomernej a potom sa navrstvuje v zariadení na navrstvovanie na 100 mikrometrov hrubú, silikonizovanú polyesterovú fóliu tak, že vznikne vrstva hrúbky 100 g/cm² (vzťahnuté na podiel bez rozpúšťadla). Náter sa vždy suší 3,6 minút pri 40 °C a pri 70 °C 7,2 minúty. Na usušenú vrstvu sa ihneď navalcuje 15 mikrometrov hrubá polyesterová fólia tak, aby nevznikli vzduchové bubliny (prikaširuje sa). Vylisovaním raznicou s otvormi sa získajú transdermálne systémy veľkosti 16 cm², ktoré sa balia do materiálu zloženého z papiera (hliníkovej fólie) za horúca uzavierateľnej vrstvy. O viac ako dva týždne neskôr sa skúšajú spôsobom podľa príkladu 5.

Príklad 4: Skúška uvoľňovania in vitro

Uvoľňovanie z transdermálneho terapeutického systému sa stanoví metódou "paddle-over-disc" podľa US liekopisu (USP). Pri tomto stanovení sa merané TTS (16 cm²) pri 37 °C prevrství 500 ml tlmivého roztoku (pufer) (pH 7,4).

Počas merania sa pohybuje list miešača v systéme rýchlosťou 150 min⁻¹. Po 3,8 a 24 hodinách sa vzorky roztoku pufru odoberú a stanoví sa v nich obsah estradiolu pomocou HPLC (vzťahnuté na estradiol-semihydrát). Boli zistené nasledujúce výsledky:

TTS č. Systém podľa príkladu 2	uvoľnené množstvá estradiolu /mg/		
	3h	8h	24h
1	0,106	0,178	0,338
2	0,117	0,208	0,324
3	0,109	0,190	0,328
4	0,114	0,187	0,331

Systém podľa príkladu 3 (porovnávací príklad podľa stavu techniky)

	3h	8h	24h
1	0,077	0,119	0,179
2	0,076	0,128	0,183
3	0,079	0,135	0,202
4	0,072	0,122	0,183

Príklad 5: Skúška permeácie in vitro zvieracou kožou

V sklenenej banke na permeáciu koží termostatovanej na 37 °C s 20 ml objemu akceptoru a s 2,54 cm² voľnej difúznej plochy sa napne dostatočne veľký kus vyrezanej kože z holej myši, na ktorej spodnú stranu pristupuje akceptorové médium (pufer pH 7,4) a ktorej horná strana (pokožka) bola predtým prilepená na skúšaný TTS.

Po 24 hodinách sa médium vymení a stanovia sa v ňom pomocou HPLC obsah estradiolu.

Viac ako dva týždne sa pred meraním každý TTS uchováva v zatavenom vrecku spolu s asi 1 g predsušeného silikagélu z dôvodu vylúčenia vplyvu vzdušnej vlhkosti počas skladovania.

Boli získané nasledujúce hodnoty (uvoľnený estradiol v mikrogramoch na cm²):

TTS podľa:	čas		skladovanie
	8h	24h	
príkladu 2	1,7	4,3	bez
príkladu 3	1,2	2,4	bez
/ porovnávacie /			
príkladu 2	1,8	4,8	so
príkladu 3	0,7	3,1	so sušivom

TTS obsahujúce účinnú látku 17- β -estradiol v kryštalickej forme sa líšia od systémov, ktoré obsahujú rovnakú účinnú látku vo forme semihydrátu aj tým, že pri skladovaní sa uchovávajú pred použitím v plynatesnom obale spolu s činidlom, ktoré odoberá, prípadne odpudzuje vodu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Transdermálny terapeutický systém obsahujúci ako účinnú látku 17- β -estradiol vrstvomito usporiadaný na zadnej vrstve, ktorá v podstate neprepúšťa účinnú látku a vlhkosť, jednej alebo viacerých matricových vrstiev a prípadne vrstvy lepivej, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že aspoň jedna matricová vrstva alebo lepivá vrstva obsahuje bezvodý 17- β -estradiol v kryštalickej forme.

2. Transdermálny terapeutický systém podľa nároku 1, pozostávajúci z jednej matricovej vrstvy a vrstvy lepivej na prilepenie na kožu, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že matricová vrstva obsahuje bezvodý 17- β -estradiol v kryštalickej a bezvodovej forme a lepivá vrstva je naopak bez kryštalickeho 17- β -estradiolu.

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 základným materiálom lepivej vrstvy je kopolymér esteru kyseliny akrylovej.

4. 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 základným materiálom aspoň jednej matricovej vrstvy je polyizobutylén.

5. 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 základným materiálom aspoň jednej matricovej vrstvy je kopolymér esteru kyseliny akrylovej.

6. Transdermálny terapeutický systém podľa nároku 3 alebo 5, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že kopolymér esteru kyseliny akrylovej má rozpustnosť pre účinnú látku 17- β -estradiol bezvodý 0,4 až 3,0 % hmotn. vzťahnuté na kopolymér esteru kyseliny akrylovej.

7. Transdermálny terapeutický systém podľa jedného alebo viacerých nárokov 1 až 6, obsahujúci účinnú látku 17- β -estradiol v kryštalickej forme, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že je umiestnený v plynatesnom zatavenom obale spolu s činidlom, ktoré odpudzuje, prípadne odníma vodu.

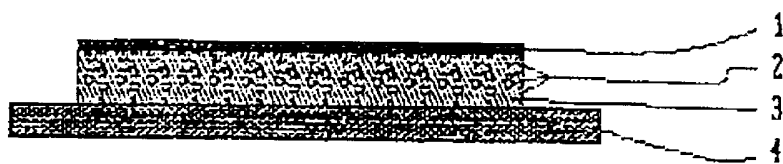
8. Spôsob výroby transdermálneho terapeutického systému podľa jedného alebo viacerých nárokov 1 až 7, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa najprv pripraví suspenzia semihydrátu 17- β -estradiolu v roztoku, disperzii

alebo tavenine matricového základného materiálu a táto sa formou vrstvy naniesie na fóliu základného materiálu, vrstva sa vysuší a potom sa takto získaný potiahnutý podklad zahreje na 90 až 175 °C, pričom sa semihydrát 17- β -estradiolu premení na bezvodý 17- β -estradiol a jeho časť, presahujúca rozpustnosť je v kryštalickej forme.

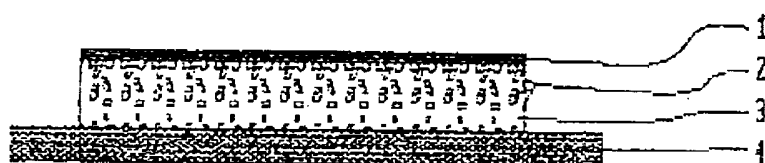
9. Spôsob výroby transdermálneho terapeutického systému podľa jedného alebo viacerých nárokov 1 až 7, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa najprv pripraví suspenzia semihydrátu 17- β -estradiolu v roztoku, disperzii alebo tavenine základného materiálu matricovej, prípadne lepivej vrstvy a táto sa formou vrstvy naniesie na fóliu tvoriacu, výhodne s adhezívom, základný materiál a vrstva sa prípadne suší, vloží na v podstate pre účinnú látku a vlhkosť neprepúšťajúcu zadnú vrstvu a rozdelí sa obrysouvo raznicou a rozstrihaním fólie a zabalí sa plynatesným zataviteľným obalovým materiálom s prídavkom látok absorbujúcich vodu, na dosiahnutie počas predĺženej časovej periódy premeny semihydrátu 17- β -estradiolu na bezvodú formu, pričom jeho časť presahujúca rozpustnosť je v kryštalickej forme.

10. Spôsob výroby transdermálneho terapeutického systému podľa nároku 9, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že premena semihydrátu 17- β -estradiolu na bezvodú formu v čase najmenej jedného mesiaca počas skladovania.

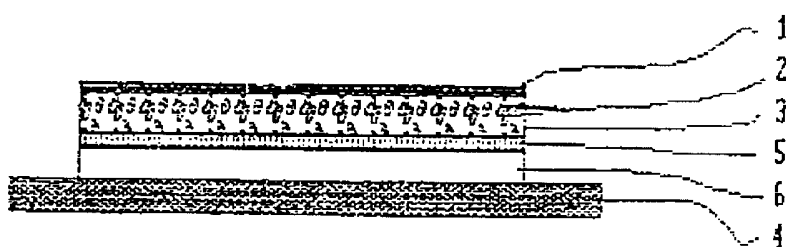
1 výkres



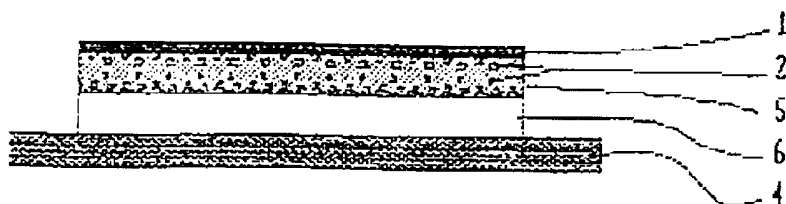
Obr. 1



Obr. 2



Obr. 3



Obr. 4