

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLového
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2001-4514**
(22) Přihlášeno: **20.06.2000**
(30) Právo přednosti: **02.07.1999 DE 19930340**
04.12.1999 DE 19958554
(40) Zveřejněno: **13.03.2002**
(Věstník č. 3/2002)
(47) Uděleno: **23.04.2010**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **02.06.2010**
(Věstník č. 22/2010)
(86) PCT číslo: **PCT/EP2000/005658**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2001/001967**

(11) Číslo dokumentu:

301 726

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
A61K 9/70 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
WO 87/07138; WO 94/06383.

(73) Majitel patentu:
LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG,
Andernach, DE

(72) Původce:
Müller Walter, Neuwied, DE

(74) Zástupce:
JUDr. Miloš Všecká, Hálkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název vynálezu:
**Mikrorezervoárový systém na bázi polysiloxanů
a ambifilních rozpouštědel**

(57) Anotace:
Řešení se týká transdermálního terapeutického systému, obsahujícího zadní vrstvu nepropustnou pro účinnou látku, nejméně jednu polymerní vrstvu s mikrorezervoáry v ní obsaženými a nejméně jednu účinnou látku a jednu ochrannou vrstvu, která se před použitím odstraní, přičemž podíl polymerů v polymerní vrstvě sestává nejméně ze 70 % hmotnostních z polysiloxanů, mikrorezervoáry obsahující účinnou látku v rozpuštěné formě, rozpouštědlo pro účinnou látku obsahuje nejméně 50 % hmotnostních ambifilního, obzvláště dipolárního rozpouštědla a ambifilní rozpouštědlo není v polysiloxanech rozpustné více jak z 20 % hmotnostních a s výhodou je mísitelné s vodou nejméně ve hmotnostním poměru jeden díl rozpouštědla ke třem dílům vody. Dále se týká způsob výroby filmů z polysiloxanů napojených mikrorezervoáry, obsahujícími účinnou látku.

CZ 301726 B6

Mikrorezervoárový systém na bázi polysiloxanů a ambifilních rozpouštědel

Oblast techniky

Vynález se týká transdermálního terapeutického systému, obsahujícího zadní vrstvu nepropustnou pro účinnou látku, nejméně jednu polymerní vrstvu s mikrorezervoáry v ní obsaženými a nejméně jednu účinnou látku a jednu ochrannou vrstvu, která se před použitím odstraní. Dále se týká způsobu výroby filmů z polysiloxanů s mikrorezervoáry obsahujícími účinnou látku.

Dosavadní stav techniky

Transdermální terapeutické systémy (TTS) se mohou při odhlédnutí od méně běžných zvláštních forem rozdělit do dvou základních typů, tak zvaných matricových systémů a tak zvaných rezervoárových systémů.

U tak zvaných matricových systémů je v nejjednodušším případě účinná látka rozpuštěna v samolepicí vrstvě případně částečně také jen suspendována nebo dispergována ve formě krys-
talů.

Rezervoárové systémy odlišné od matricových systémů představují druh sáčku z inertní zadní vrstvy a membrány propustné pro účinnou látku, přičemž se účinná látka nachází v tomto sáčku v kapalném přípravku. Většinou je membrána opatřena lepidlovou vrstvou, která slouží k přichycení systému na pokožku.

Systémy s kapalinovými mikrorezervoáry se mohou určitým způsobem považovat za mezistupeň mezi oběma základními formami. Ani zde se účinná látka z větší části nenachází v polymerních komponentách systému, nýbrž v kapalinových rezervoárech, které jsou ukotveny v polymerních vrstvách. V nejjednodušším případě jsou kapalinové mikrorezervoáry zakotveny v samolepicí polymerní vrstvě, přičemž lepidlo samotné může být pojato jako určitý druh membrány. Takto vytvořený systém se čistě z vnějšího pohledu neodlišuje od obvyklého matricového systému. Teprve při mikroskopickém pozorování je možné rozeznat mikrorezervoáry a tím i heterogenní strukturu lepidlového filmu. Takový systém v nejjednodušším provedení je zobrazen na obrázku 1.

Pokud však vrstva napojená účinnou látkou není lepidlová nebo je lepidlová jen nedostatečně, může se nanést další vhodná samolepicí vrstva, která slouží k přichycení systému na kůži. Stejné opatření potom může být nutné k lepšímu upevnění zadní vrstvy systému na vrstvu napojenou účinnou látkou. Takový systém se dvěma dodatečnými lepidlovými vrstvami je znázorněn na obrázku 2. Přirozeně existuje také u takových systémů možnost opatřit vrstvu napojenou účinnou látkou řídicí membránou na straně ke kůži a potom případně tuto membránu na straně ke kůži vybavit lepidlovou vrstvou. Také tato lepidlová vrstva na kůži potom může být k uvolnění iniciační dávky opatřena mikrorezervoáry.

Výhodnými polymery pro mikrorezervoárové systémy jsou polysiloxany. Polysiloxany mají jen nepatrnou schopnost rozpouštět účinné látky. To znamená, že účinné látky v polysiloxanech bez přísad jsou z větší části pouze dispergovány a nejsou v polymeru rozpuštěny.

Použitím mikrorezervoárů s fyziologicky přijatelnými rozpouštědly pro zpracování účinné látky se může naplnění rozpuštěnými účinnými látkami podstatně zlepšit.

Systémy pro podávání účinných látek s mikrorezervoáry se popisují v patentových spisech US 3 946 106 a US 4 053 580, podle kterých se jako báze pro velmi hydrofilní kapalinové rezervoáry použije polyethylenglykol, propylenglykol nebo 1,3-butandiol ve směsi s vodou a jako polymer speciální dvousložkový polysiloxan zesíťovatelný in-situ. Systémy popisované v obou

těchto patentových spisech však nejsou používány pro transdermální aplikace a nejsou k tomu ani vhodné.

V patentovém spise US 4 814 184 se popisuje transdermální systém na bázi polysiloxanu, emulgátoru na bázi polyoxyethylované organopolysiloxanové sloučeniny a polární hydrofilní účinné látky, rozpuštěné v hydrofilní kapalině. Jako rozpouštědlo pro hydrofilní polární účinnou látku lze obzvláště uvést polyethylenglykoly o molekulové hmotnosti mezi 200 a 2000. Nevýhodou tohoto systému je, že je potřebný emulgátor, a že polární hydrofilní rozpouštědlo v dostatečné míře rozpouští jen hydrofilní polární účinnou látku. Tím tedy nejsou vhodné pro účinné látky se střední polaritou, které právě pro tuto jejich vlastnost jsou obzvláště vhodné pro transdermální podávání.

V patentovém spise US 5 145 682 se popisuje systém pro estradiol a estradiolové deriváty, případně v kombinaci s nějakým gestagenem, ve kterém jsou ve vodě nerozpustné případně nemísitelné prostředky podporující permeaci –zvláště je uveden n-dodecylalkohol– zapracovány ve formě mikrozervuárů do samolepicí polymerní vrstvy. Také takové velmi lipofilní substance jako jsou alkoholy se středně dlouhými a dlouhými řetězci nejsou dobrými rozpouštědly pro účinné látky se střední polaritou a tím také ne pro estradiol, který je v tomto patentovém spise výslovně uveden. Jejich úkolem proto není rozpouštět účinnou látku, nýbrž působit pouze jako prostředek k podpoře permeace a redukovat obrannou funkci Stratum Corneums.

Úkolem předloženého vynálezu proto je použitím vhodných fyziologicky přijatelných rozpouštědel zlepšit naplnění silikonových lepidel rozpuštěnými účinnými látkami střední polarity a rozšířit tím oblast použití silikonových lepidel a mikrozervuárových systémů.

Podstata vynálezu

Uvedený úkol se podle vynálezu podařilo vyřešit tak, že se ke tvorbě mikrozervuárů používají ambifilní, s výhodou při teplotě místnosti kapalná dipolární organická rozpouštědla, která na základě svých fyzikálně-chemických vlastností vykazují jenom omezenou mísitelnost se silikonovými polymery a navíc jsou až do určitého stupně, s výhodou nejméně ve hmotnostním poměru 1 dílu rozpouštědla a 3 díly vody, příkladně 1 : 1, mísitelné s vodou.

Pojem „ambifilní rozpouštědla“ naznačuje, co představuje první poloha slova „ambi“, že totiž tyto látky vykazují dvojí „filii“, totiž jak určitou hydrofilii tak i určitou lipofilii. Jedná se přitom v první řadě o dipolární organická rozpouštědla. Mísitelnost se silikonovými polymery přitom s výhodou nepřesahuje 20 % hmotnostních.

Ambifilní rozpouštědla stojí z hlediska jejich vlastností mezi velmi polárními rozpouštědly jako je voda a mezi velmi lipofilními rozpouštědly jako jsou alkany, nižší mastné alkoholy (se 6 až 12 uhlíkovými atomy) a diethyletherem. To znamená, že jsou do určitého stupně mísitelné s organickými kapalinami jako je ethylacetát a hydrofilními rozpouštědly jako je methanol nebo voda a tak mají dobrou schopnost rozpouštět nepříliš lipofilní a nepříliš hydrofilní substance, tedy účinné látky se středí polaritou.

Mikrozervuárové systémy, které se ve smyslu tohoto vynálezu vyrábějí za použití takových ambifilních, obzvláště dipolárních organických rozpouštědel, se mohou obecně charakterizovat následovně:

Transdermální terapeutický systém, obsahující zadní vrstvu nepropustnou pro účinnou látku, nejméně jednu polymerní vrstvu s mikrozervuáry v ní obsaženými, to znamená dispergovanými a nejméně jednu účinnou látku a jednu ochrannou vrstvu, která se před použitím odstraní, se vyznačuje tím, že

- podíl polymerů v polymerní vrstvě sestává nejméně ze 70, s výhodou nejméně z 80 % hmotnostních z polysiloxanů,
- mikrozervoaře obsahují účinnou látku v rozpuštěné formě,
- rozpouštědlo pro účinnou látku obsahuje nejméně 50, s výhodou nejméně 80 % hmotnostních ambifilního rozpouštědla,
- ambifilní rozpouštědlo není v polysiloxanech rozpustné více jak z 20 % hmotnostních.

S výhodou je ambifilní rozpouštědlo mísitelné s vodou nejméně ve hmotnostním poměru jeden díl rozpouštědla ke třem dílům vody.

Omezená mísitelnost s polysiloxany spočívá v polárních vlastnostech ambifilních, obzvláště dipolárních rozpouštědel a je důležitým kritériem, protože na jedné straně umožňuje tvorbu mikrozervoařů a na druhé straně zabraňuje, aby v důsledku velké mísitelnosti nebyla neakceptovatelným způsobem narušena soudržnost filmů vytvořených z polysiloxanů. Mísitelnost s vodou nejméně asi 25 % hmotnostních, příkladně 1 : 1, je rovněž výrazem charakteru těchto rozpouštědel. Tím jsou schopné v nutné koncentraci rozpouštět účinné látky se střední polaritou, které reprezentují většinu účinných látek vhodných k transdermální aplikaci.

Vhodná rozpouštědla pro účinnou látku se mohou nalézt mezi sloučeninami, které jsou charakterizovány tím, že mají k dispozici nejméně jednu volnou hydroxylovou skupinu a nejméně jeden další etherický kyslík nebo nejméně dvě volné hydroxylové skupiny.

Omezená rozpustnost v polysiloxanech (nejvýše 20 % hmotnostních) se může experimentálně stanovit následovně: k roztoku polysiloxanu se přidá, vztaženo na pevnou látku, asi 20 % hmotnostních testovaného rozpouštědla, směs se rychle zamíchá a následně se vytvoří vrstva na transparentní fólii. Rozpouštědlo polysiloxanu se nyní odstraní při teplotě nepřesahující 40 °C. Výsledný film se následně vyšetří pod mikroskopem na kapičky použitého rozpouštědla. Pokud jsou kapičky rozpoznatelné, je tím zajištěno, že rozpustnost je nižší než 20 % hmotnostních.

Příklady takových rozpouštědel jsou různé butandioly, obzvláště 1,3-butandiol, dipropylenglykol, tetrahydrofurfurylalkohol, diethylenglykoldimethylether, diethylenglykolmonoethylether, diethylenglykolmonobutylether, propylenglykol, dipropylenglykol, estery tri- a diethylenglykolu s karboxylovými kyselinami, polyoxyethylované mastné alkoholy se 6 až 18 uhlíkovými atomy.

K dosažení ideální rozpustnosti do nasycení pro každou účinnou látku se tato rozpouštědla mohou používat také ve směších. V ideálním případě jsou mikrozervoaře až na stopy vody v nich obsažené a přijetí vody, kterému nelze během výroby zabránit, prosté vody. Přesto může být v jednotlivých případech výhodné přidat k rozpouštědlům vodu v určitém množství ke snížení nebo zvýšení rozpustnosti účinných látek.

Obecně mají tato rozpouštědla teplotu varu přesahující 80 °C, obzvláště přesahující 110 °C za normálních podmínek. Toto není striktním omezením, zjednodušuje ale relativně selektivní odstranění rozpouštědla polysiloxanu během procesu výroby, aniž by s sebou rozpouštědlo odtahovalo v nepřijatelné míře mikrozervoaře.

K ambifilním rozpouštědlům se mohou přimísit menší podíly přísad jako jsou triglyceridy a parciální glyceridy středních a vyšších mastných alkoholů a mastných kyselin (12 až 22 uhlíkových atomů) a rovněž dále níže uvedené pomocné látky (kromě plniv).

Při výrobě systémů se účinná látka rozpustí v rozpouštědle pro ní vhodném, případně ve směsi rozpouštědel a tento roztok se přidá k roztoku polysiloxanu. Vedle ambifilních a v systému zůstávajících rozpouštědel se přitom mohou navíc použít nízkovroucí rozpouštědla jako je ethanol, které se později odstraní spolu s rozpouštědly polysiloxanu. Rychlým mícháním se potom roztok účinné látky disperguje v roztoku polymeru. Výsledná disperze se potom navrství na abhezivně

(dehezivně) ošetřenou fólii, napříkladně špachtlí Erichsen v požadované síle a rozpouštědlo polymeru se odstraní při teplotě 25 až 100 °C, s výhodou při teplotě mezi 30 a 80 °C. Přirozeně by měla v každém případě teplota varu ambifilního rozpouštědla přesahovat teplotu varu rozpouštědla polysiloxanu, účelně nejméně o 10 °C, s výhodou nejméně o 30 °C. Následně se vysušený film kaširuje fólií sloužící jako zadní strana. Potom se systémy vystříhnou. Pokud není
5 výsledný film lepidivý nebo je nedostatečně lepidivý, může se standardním způsobem opatřit dodatečnou vrstvou k přilepení na kůži a kotvící vrstvou na zadní vrstvě.

Samozřejmě se mohou do systému zapracovat, pokud je to výhodné, další pomocné látky jako
10 látky podporující permeaci, plniva, sloučeniny ovlivňující viskozitu, inhibitory krystalizace nebo substance upravující pH–hodnotu.

Látky podporující permeaci slouží k tomu, aby ovlivnily bariérové vlastnosti Stratum Corneums ve smyslu zvýšení propustnosti účinné látky. Takové substance jsou odborníkům známé a pro
15 danou účinnou látku – pokud je to nutné – se musí nalézt studii permeace vhodné látky.

Plniva jako silikagel, oxid titaničitý a oxid zinečnatý se mohou použít spolu s polymerem a ovlivnit tak některé fyzikální parametry jako je koheze a síla přilnavosti požadovaným způsobem.

Substance zvyšující viskozitu se s výhodou použijí ve spojení s roztokem účinné látky. Bylo
20 nalezeno, že se dispergování roztoku účinné látky v roztoku polymeru poněkud zvýšenou viskozitou roztoku účinné látky usnadňuje a navíc disperze získává na stabilitě. Vhodnými substancemi ke zvýšení viskozity roztoku účinné látky jsou napříkladně deriváty celulózy jako je ethylcelulóza, hydroxypropylcelulóza a vysokomolekulární kyseliny polyakrylové případně jejich
25 soli a/nebo deriváty jako jsou estery.

Výhodná velikost mikrozervoarů dosahuje 5 až 50 µm a v podstatě závisí na síle vrstvy obsahující tyto mikrozervoaře. Obecně je možné říci, že maximální velikost mikrozervoarů by
neměla překročit 80 % síly polymerní vrstvy. Obzvláště výhodně je velikost mezi 5 až 30 µm, zvláště mezi 10 až 25 µm, neboť tato velikost odpovídá obvyklé síle filmů napojených účinnou
30 látkou.

Substance regulující pH hodnotu se používají často ve spojení s účinnou látkou, neboť účinné
látky s kyselými nebo bazickými skupinami mají rozpustnost a míru permeace lidskou pokožkou
35 silně závislou na hodnotě pH. Hodnotou pH se proto může řídit míra uvolňování za podmínek in-vivo.

Protože prakticky všechna ambifilní rozpouštědla ve smyslu tohoto vynálezu mají při teplotě
místnosti ne zcela zanedbatelný tlak par, je důležité, aby systémy během skladování neztrácely
40 žádná rozpouštědla. Proto je důležité, aby primární obalový prostředek byl vůči rozpouštědlům účinné látky velmi těsný a aby vnitřní vrstvy obalového materiálu toto rozpouštědlo přijímaly jen velmi omezeně. Jako primární obalové prostředky pro transdermální terapeutické systémy se ve většině případů používají za horka svařitelné kompozitní fólie. Obzvláště vhodné pro tyto speciální systémy jsou kompozitní fólie, které obsahují uzavírací hliníkovou fólii a jejichž vnitřní za
45 horka svařitelná vrstva je velmi tenká, případně je z Barexu.

Barexové pryskyřice jsou podle M. Th. Schuler „Kunststoffe Plastics“ 9/1974, strany 13 až
20 termoplasticky zpracovatelné bariérové plastické hmoty na bázi akrylonitrilu, které se vyrábí kopolymerací akrylonitrilu s vybranými monomery a vyznačují se obzvláštní chemickou odolností. Tyto plastické hmoty vykazují velmi dobrou těsnost vůči různým plynům jako je kyslík,
50 oxid uhličitý, dusík a rovněž dalším chemickým reagensům jako jsou kyseliny, alkálie a rozpouštědla. Speciálně Barex je kopolymer akrylonitrilmethylakrylát modifikovaný elastomerem butadien–akrylonitril. Významné produkty z Barexu se vyrábějí roubovací polymerací 73 až 77 hmotnostních dílů akrylonitrilu a 23 až 27 hmotnostních dílů methylakrylátu v přítomnosti 8 až

10 hmotnostních dílů kopolymeru butadien–akrylonitril s obsahem butadienu asi 70 % hmotnostních.

5 Vhodné silikonové polymery dodávají různí výrobci. Jako obzvláště vhodné se ukázaly být polydimethylsiloxany firmy Dow Corning, které jsou dodávány i ve variantě rezistentní vůči aminům. Varianta rezistentní vůči aminům nemá žádné volné silanolové skupiny, které by v případě přítomnosti bazických účinných látek podléhaly další kondenzační reakci.

10 Polysiloxany se dodávají jako roztok v různých rozpouštědlech. Jako obzvláště vhodné se ukázaly roztoky v nízkovroucích alkanech, obzvláště v n–hexanu a n–heptanu. Obzvláštní výhodou těchto rozpouštědel je, že jsou jako velmi lipofilní nepolární rozpouštědla jen velmi omezeně mísitelná s ambifilními obzvláště dipolárními rozpouštědly, které tvoří mikrozervoaře a mají dostatečně vysoký tlak par, který umožňuje odstranit je při mírné teplotě, takže ambifilní rozpouštědlo pro účinnou látku zůstává v systému v dostatečném množství. Omezenou mísitelností 15 ambifilních rozpouštědel s n–hexanem a n–heptanem nedochází při odstraňování těchto rozpouštědel k žádnému oddělování fází a rozdělení velikostí kapek ambifilního rozpouštědla napojeného účinnou látkou, nalezené v dosud nevysušené hmotě, připravené k nanášení, je přibližně stejné jako ve vysušeném filmu.

20 Polysiloxany mají určitý sklon k tak zvanému tečení za studena. Tím je míněno, že se takové polymery mohou chovat jako velmi viskózní kapalina a vystupují z hranic systému. Toto tečení za studena se může úspěšně potlačovat plnivý jako je příkladně silikagel.

25 Polysiloxany mohou být samolepicí. Jsou pouze omezeně mísitelné s lepivými přísadami. Přesto může být v jednotlivých případech výhodné zlepšit lepivost přísadou malých množství lepidel (tackifier) jako jsou polyterpeny, deriváty kolofonia nebo silikové oleje.

30 Jako materiál pro zadní vrstvu přicházejí v úvahu fólie, jako příkladně fólie sestávající z polyethylenu, polypropylenu, polyesterů jako je polyethylentereftalát, kopolymerů z ethylenu a vinylacetátu (EVA) a polyvinylchloridu. Takové fólie mohou sestávat také z laminátů různých polymerů a navíc mohou obsahovat barevné vrstvy a/nebo barevné pigmenty. Takové fólie jsou odborníkům dobře známé a bez problémů lze pro každý určitý případ nalézt vhodnou fólii.

35 Jako materiál pro odstranitelnou ochrannou fólii přicházejí v úvahu především polyethylentereftalátové fólie ošetřené adhezivně pro silikonová lepidla.

40 Systémy ve smyslu tohoto vynálezu se vyznačují velmi dobrým uvolňováním účinné látky při aplikaci na pokožku. To vyplývá z toho, že ambifilní rozpouštědlo během aplikace odebírá z pokožky vodu a tuto vodu na základě velmi lipofilní povahy polysiloxanů shromažďuje v mikrozervoařech. Tímto přijímáním vody se snižuje rozpustnost účinné látky při nasycení v mikrozervoařech, což vede ke zvýšené případně přes odevzdávání účinné látky relativně konstantní termodynamickou aktivitu účinné látky.

45 Dalším faktorem, který vede k vysoké případně konstantní termodynamické aktivitě účinné látky během doby aplikace je skutečnost, že se ambifilní rozpouštědlo ve smyslu tohoto vynálezu samo transdermálně resorbuje. Tím se množství rozpouštědla nacházejícího se ještě v systému během aplikace snižuje, a tím se odpovídajícím způsobem zvyšuje termodynamická aktivita účinné látky, případně se přes odevzdávání účinné látky udržuje na vysoké úrovni.

50 Z hlediska druhu účinné látky je vlastně pouze jedno omezení, a to aby se z hlediska množství nutného k dosažení dávky a zamýšlené doby použití nechala zpracovat do polysiloxanové vrstvy transdermálního terapeutického systému vybavené mikrozervoaři.

55 Příkladně lze uvést: hormony jako estradiol a jeho deriváty, gestageny jako norethisteronacetát a levonorgestrel, androgeny jako testosteron a jeho deriváty, β –blokátory jako bupranolol a

cervedilol, antagonisty vápníku jako nimodipin, nifedipin a lacidipin, inhibitory ACE jako captoril, antiemetika jako skopolamin, psychofarmaka jako haloperidol fluoxetin, mianserin, amitriptylin, clomipramin a paroxetin, prostředky proti bolesti jako buprenorphin a fentanyl, antiastmatika jako salbutamol a tolubuterol, antiparkinsonika jako biperiden a selegilin, svalová relaxancia jako tizanidin, antihistaminika jako dimethinden, doxylamin, alimemazin a carbinoxamin.

Souhrnně lze říci, že systémy podle tohoto vynálezu jsou s výhodou vhodné pro transdermální podávání účinných látek se střední polaritou a denní dávkou nepřesahující asi 10 mg.

V následujících příkladech se popisuje výroba některých typických systémů. S některými systémy, vyrobenými způsobem, jaký se popisuje v příkladech 2 a 4, byly provedeny permeační studie in-vitro za použití odborníkům známých difúzních cel Franz a lidské epidermis. Výsledky těchto studií jsou graficky znázorněny na obrázcích 3 a 4.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

1,0 g estradiol hemihydrátu se rozpustí v 10,0 g diethylenglykolmonoethylesteru. Tento roztok se rychlým mícháním disperguje v 55,0 g aminerezistentního polydimethylsiloxanu (BIO-PSA 4201 firmy Dow Corning, 73 % obsahu pevné látky). Tato hmota se navrství Erichsenovou špachtlí na abhezivně ošetřenou polyethylentereftalátovou fólii (Scotchpak 1022 firmy 3M) v síle 400 μm a rozpouštědlo se odstraní 20 minutovým sušením při teplotě asi 45 °C.

Vysušený film se laminuje zadní vrstvou (Scotchpak 1220 firmy 3M). Z něj se pak vyřezou náplasti a zavaří se do primárního obalu.

Příklad 2

0,05 g estradiol hemihydrátu a 0,5 g norethisteronacetátu se rozpustí v 4,5 g diethylenglykolmonoethylesteru. Tento roztok se rychlým mícháním disperguje v 20,5 g aminerezistentního polydimethylsiloxanu (BIO-PSA 4301 firmy Dow Corning, 73 % obsahu pevné látky). Tato hmota se navrství Erichsenovou špachtlí na abhezivně ošetřenou polyethylentereftalátovou fólii (Scotchpak 1022 firmy 3M) v síle 400 μm a rozpouštědlo se odstraní 20 minutovým sušením při teplotě asi 45 °C. Vysušený film se laminuje zadní vrstvou (Scotchpak 1220 firmy 3M).

BIO-PSA 4301 se v síle 50 μm navrství na abhezivně ošetřenou fólii (Scotchpak 1022) a rozpouštědlo se odstraní 20–ti minutovým sušením při teplotě asi 45 °C. Nyní se z prvního vyrobeného filmu napojeného účinnou látkou odstraní ochranná fólie (Scotchpak 122) a film se ve druhém kroku laminuje vyrobenou lepicí vrstvou na kůži. Z výsledného laminátu se potom vysekaají náplasti a zavaří se do sáčků primárního obalu.

Příklad 3

1,0 g bupranololu se rozpustí v 3,0 g tetrahydrofurfurylalkoholu. Tento roztok se rychlým mícháním disperguje v 21,9 g roztoku BIO-PSA 4301 (73 % obsahu pevné látky). Tato hmota se navrství Erichsenovou špachtlí na abhezivně ošetřenou fólii (Scotchpak 1022 firmy 3M) v síle 400 μg a rozpouštědlo se odstraní 20 minutovým sušením při teplotě asi 45 °C. Vysušený film se laminuje zadní vrstvou (Scotchpak 1220). Z něj se potom vysekaají náplasti a zavaří se do sáčků primárního obalu.

Příklad 4

1,0 g testosteronu, 1,0 g amidu kyseliny nikotinové 0,4 g kyseliny olejové se rozpustí v 6,2 g diethylen glykolmonoethyletheru a 6,2 g 1,3-butandiolu. Tento roztok se rychlým mícháním disperguje v 60 g roztoku BIO-PSA 4301 (73 % obsahu pevné látky). Tato hmota se navrství Erichsenovou špachtlí na abhezivně ošetřenou fólii (Scotchpak 1022 firmy 3M) v síle 400 µg a rozpouštědlo se pak odstraní 20-ti minutovým sušením při teplotě asi 45 °C. Vysušený film se laminuje zadní vrstvou (Scotchpak 1220).

BIO-PSA 4301 se v síle 50 µm navrství na abhezivně ošetřenou fólii (Scotchpak 1022) a rozpouštědlo se odstraní 20-ti minutovým sušením při teplotě asi 45 °C. Nyní se z prvního vyrobeného filmu napojeného účinnou látkou odstraní ochranná fólie (Scotchpak 1022) a film se laminuje na lepicí vrstvu na kůži vyrobenou ve druhém kroku. Z výsledného laminátu se potom vysekají náplastí a zavaří se do sáčků primárního obalu.

Na obrázcích 1 až 4 mají číslice následující významy:

- (1) zadní vrstva
- (2) polymerní vrstva
- (3) mikrozervoaary obsahující účinnou látku
- (4) kotvicí vrstva
- (5) vrstva k přilepení na pokožku
- (6) ochranná vrstva

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Transdermální terapeutický systém, obsahující zadní vrstvu nepropustnou pro účinnou látku, nejméně jednu polymerní vrstvu s mikrozervoaary v ní obsaženými a nejméně jednu v ní rozpouštěnou účinnou látku a jednu ochrannou vrstvu, která se před použitím odstraní, **v y z n a - č u j í c í s e t í m , ž e**

- polymerní podíl v polymerní vrstvě sestává nejméně ze 70, s výhodou nejméně z 80 % hmotnostních z rozpustných polysiloxanů,
- rozpouštědlo pro účinnou látku obsahuje nejméně 50, s výhodou nejméně 80 % hmotnostních ambifilního, zejména dipolárního organického rozpouštědla a
- ambifilní rozpouštědlo není v polysiloxanech rozpustné více než z 20 % hmotnostních a s výhodou je mísitelné s vodou nejméně v hmotnostním poměru 1 : 3.

2. Transdermální terapeutický systém podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e** polysiloxan je aminrezistentní.

3. Transdermální terapeutický systém podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e** mikrozervoaary jsou po výrobě v podstatě bezvodé.

4. Transdermální terapeutický systém podle jednoho nebo několika nároků 1 až 3, **v y z n a - č u j í c í s e t í m , ž e** polysiloxan je samolepicí a neobsahuje plnivo nebo obsahuje alespoň jedno plnivo.

5. Transdermální terapeutický systém podle jednoho nebo několika nároků 1 až 4, **v y z n a - č u j í c í s e t í m , ž e** vrstva obsahující mikrozervoaary je opatřena nejméně jednou samolepi-

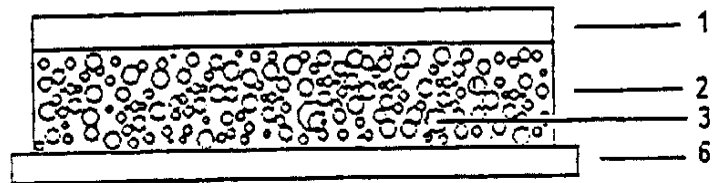
cí vrstvou neobsahující mikrozervoařky k upevnění na pokožku a/nebo je k upevnění opatřena zadní vrstvou.

- 5 6. Transdermální terapeutický systém podle jednoho nebo několika nároků 1 až 5, **v y z n a -**
č u j í c í s e t í m, že ambifilní rozpouštědlo je za teploty místnosti kapalné, účelně má teplotu
 varu za normálních podmínek nad 80 °C, s výhodou nad 110 °C a je s výhodou alkohol,
 diethylenglykoldimethylether, diethylenglykolmonoethylether, některý z butandiolů, dipropylen-
 glykol, tetrahydrofurfurylalkohol, propylenglykol nebo jejich směs a účelně není rozpustné z více
 jak 20 % hmotnostních v n-hexanu nebo n-heptanu.
- 10 7. Transdermální terapeutický systém podle jednoho nebo několika nároků 1 až 6, **v y z n a -**
č u j í c í s e t í m, že teplota varu ambifilního rozpouštědla leží nad teplotou varu rozpouš-
 tědla pro polysiloxan, účelně nejméně 10 °C, s výhodou 30 °C.
- 15 8. Transdermální terapeutický systém podle jednoho nebo několika nároků 1 až 7, **v y z n a -**
č u j í c í s e t í m, že maximální velikost mikrozervoařů nepřekračuje 80 % tloušťky poly-
 merní vrstvy, přičemž mikrozervoařky mají průměr průměrně 5 až 50 μm, s výhodou 5 až
 25 μm.
- 20 9. Transdermální terapeutický systém podle jednoho nebo několika nároků 1 až 8, **v y z n a -**
č u j í c í s e t í m, že mikrozervoařky obsahují kromě účinné látky a ambifilního rozpouštědla
 inhibitor krystalizace, prostředek ke zvýšení viskozity a/nebo substanci k regulaci hodnoty pH.
- 25 10. Způsob výroby vrstev z polysiloxanů, vhodných pro transdermální terapeutické systémy
 podle alespoň jednoho z nároků 1 až 9, napojených mikrozervoařky obsahujícími účinnou látku,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že účinná látka je rozpuštěna v ambifilním rozpouštědle, které
 sestává nejméně z 50 % z ambifilních organických rozpouštědel, tento roztok se disperguje
 v roztoku polysiloxanu, výsledná disperze se navrství na vhodnou fólii a rozpouštědlo poly-
 siloxanu se odstraní při teplotách mezi 25 a 100 °C, s výhodou mezi 30 a 80 °C.

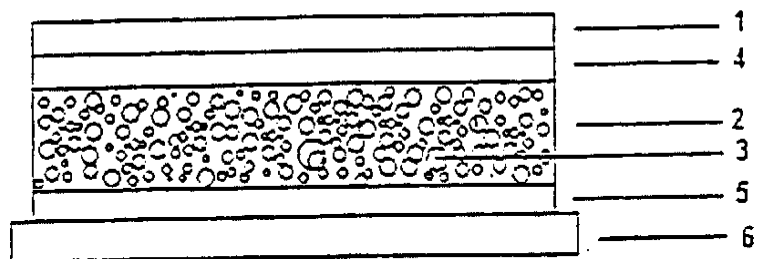
30

3 výkresy

obr. 1

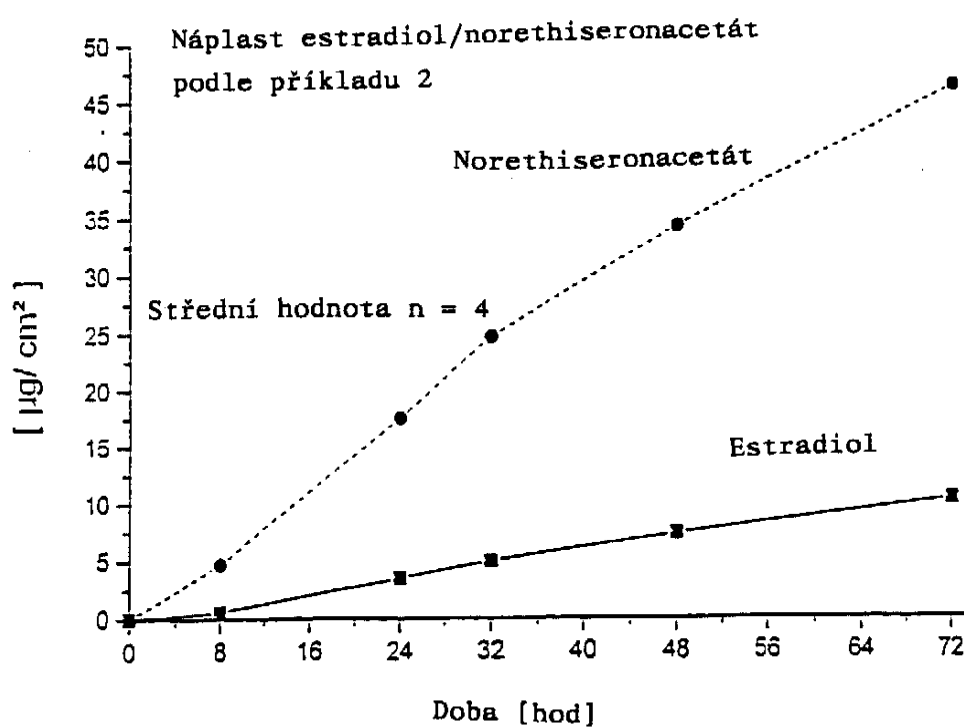


obr. 2



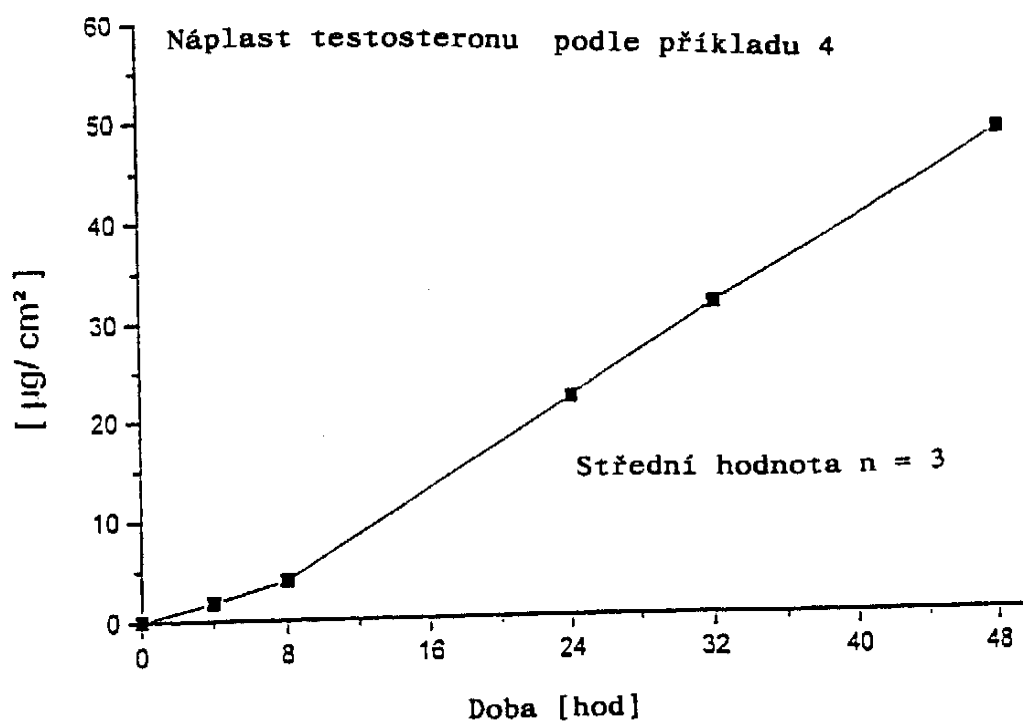
obr. 3

Výsledky studie permeace náplasti estradiol/norethiseronacetát podle příkladu 2



obr. 4

Výsledky studie permeace náplasti testosteronu podle
příkladu 4



Konec dokumentu
