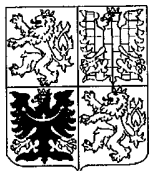


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **18.03.1999**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **30.03.1998**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/19814084**
(33) Země priority: **DE**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.05.2001**
(Věstník č. 5/2001)
(86) PCT číslo: **PCT/EP99/01795**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/49852**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 3581

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 9/70
A 61 K 31/381
A 61 P 25/16

(71) Přihlašovatel:
LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG,
Andernach, DE;
DISCOVERY THERAPEUTICS, INC., Richmond, VA,
US;

(72) Původce:
Müller Walter, Neuwied, DE;
Peck James V., Richmond, VA, US;

(74) Zástupce:
Jirotková Ivana Ing., Nad Štolou 12, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Transdermální terapeutický systém pro
ošetřování Parkinsonova syndromu obsahující
D2-agonistu a způsob jeho výroby**

(57) Anotace:

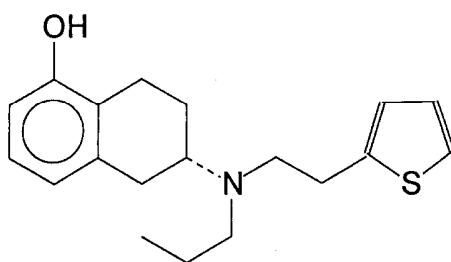
Transdermální terapeutický systém s rubovou vrstvou inertní vůči látkám obsaženým v matrici, se samolepivou vrstvou matrice vykazující v účinném množství (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-ípropyl-[2-(2-thienyl)ethyl]amino-1-naftol a s ochrannou folií, která se před použitím odstraňuje. Matrice je na bázi nevodného lepivého polymerního systému na akrylátovém nebo silikonovém základě s rozpustností ≥ 5 % hm. pro (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-ípropyl-[2-(2-thienyl)ethyl]amino-1-naftol, a je v podstatě prostá anorganických silikátových částic.

CZ 2000 - 3581 A3

Transdermální terapeutický systém pro ošetřování Parkinsonova syndromu obsahující D2-agonistu a způsob jeho výroby

Oblast techniky

Vynález se týká transdermálního terapeutického systému pro ošetřování Parkinsonova syndromu, s rubovou vrstvou inertní vůči látkám obsaženým v matrici, se samolepivou vrstvou matrice vykazující v účinném množství (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-{propyl-[2-(2-thienyl)ethyl]amino}-1-naftol následujícího vzorce



a s ochrannou folií, která se před použitím odstraňuje.

Dosavadní stav techniky

Na celém světě trpí asi 2,5-3 % obyvatelstva tak zvaným Parkinsonovým syndromem, který propuká hlavně ve stáří mezi 58 a 62 roky. Symptomy této choroby se projevují motorickými poruchami jako třesem a ztuhnutím svalů, vegetativními poruchami jako zesíleným tokem slin a slz, porušenou tepelnou regulací, sníženým krevním tlakem a poruchami funkce měchýře a střev, stejně jako psychickými poruchami jako neschopností rozhodování a depresivním rozladěním.

Parkinsonův syndrom je způsoben degenerací dopaminergických neuronů v Substantia nigra. Tím jsou ochuzovány o dopamin určité partie mozku, zejména mozkové kmenové ganglie. Za symptomy nemoci je přitom nakonec zodpovědná z toho pocházející porušená rovnováha neurotransmiterů acetylcholinu a dopaminu. Převaha acetylcholinu je při tom zodpovědná za tak zvané plus symptomy a nedostatek dopaminu za tak zvané minus symptomy.

Proto se ošetřování Parkinsonova syndromu může provádět pomocí anticholinergik nebo levodopa. Anticholinergika brzdí cholinergickou neurotransmisí

a levodopa prochází jako předstupeň dopaminu uzávěrou krve do mozku a v mozku se mění na dopamin.

Jiná cesta terapie Parkinsonova syndromu je ošetřování agonisty receptorů dopaminu. Agonisté dopaminu jsou látky, které se vážou na tytéž receptory a způsobují s dopaminem srovnatelný účinek, třebaže jsou strukturně od dopaminu rozdílné. Agonisté receptorů dopaminu mají při tom na základě svojí molekulární struktury vlastnosti, které jim umožňují překonat uzávěru krve do mozku. Je proto vzhledem ke zmenšeným vedlejším účinkům výhodné, když se substance selektivně vážou na podskupinu receptorů dopaminu, D2 receptory. Jako zvlášť účinný selektivní D2 agonista se projevil (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-{propyl-[2-(2-thienyl)ethyl]amino}-1-naftol se shora uvedenou strukturou.

Na základě svého krátkého poločasu rozpadu a svého vysokého efektu při počátečním podání, je orální aplikace této substance velmi problematická. Krátký poločas rozpadu by při tom vyvolával nutnost častého brání substance a vysoký efekt při prvním průchodu játry (first-pass-effect)) vysoké dávkování. Zatímco frekvenci orálního podávání je možné překonat vhodnou formulací, lze problém first-pass efektu principiálně řešit pouze jiným než orálním dodáváním účinné látky.

Transdermální terapeutický systém, který určen pro podávání D2 agonisty nahoře uvedeného vzorce se popisuje již v WO 94-07468. Tento systém obsahuje účinnou látku jako hydrochlorid v matrici ze dvou fází, která je v podstatě vytvořena jako průchodná fáze představující hydrofobní polymerní materiál s uvnitř dispergovaným hydratovaným silikátem pro přijmutí hydrofilní soli léčiva a navíc může obsahovat nebo obsahuje hydrofobní rozpouštědlo podporující permeaci a dispergační prostředek.

Nevýhodou tohoto systému je, že účinná látka musí být ve vodném roztoku smísená se silikátem a je zapotřebí emulgátor, aby emulgoval tento vodný roztok spolu s lipofilním polymerem, např. silikonovým adhesivem, rozpuštěným v organickém rozpouštědle, obvykle hexanu, heptanu nebo ethylacetátu. Vzhledem k problémům při nanášení je při používání této emulze podstatně obtížnější transdermální systémy vyrábět. Navíc může být pro takové systémy použita pouze sůl, protože jenom sůl je dost hydrofilní, aby byla ve vodě dostatečně rozpustná.

Podstata vynálezu

Proto bylo úkolem vynálezu vyvinout pro (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-{propyl-[2-(2-thienyl)ethyl]amino}-1-naftol systémy, které by se vyvarovaly nevýhod systému popsaného ve WO 94-07468. V zorném poli byla zejména optimalizace pohlcování účinné látky v systému a transfer kůži.

Podle toho se podle vynálezu vyvinutý transdermální terapeutický systém úvodem zmíněného druhu v podstatě vyznačuje matricí na basi nevodného systému polymerního adhesiva na akrylátovém nebo silikonovém základě s rozpustností ≥ 5 % váhových pro volnou basi D2 agonisty, (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-{propyl-[2-(2-thienyl)ethyl]amino}-1-naftol. Stanovení rozpustnosti se provádí při teplotě místnosti. Transdermální systém obsahuje podle volby méně než 0,5 %-hm., větší přednost se dává méně než 0,05 %-hm. anorganických částic silikátu, anebo je matrice transdermálního systému anorganických částic silikátu v podstatě prostá.

Matricové systémy ve svém nejjednodušším provedení představují jednofázovou matrici. Sestávají z rubové vrstvy, účinnou látku obsahující samolepivé matrice a ochranné folie, která se před použitím odstraňuje. Komplikovanější provedení obsahují vícevrstvé matrice, které mohou obsahovat i nelepivé vrstvy a regulační membrány. Pro zlepšení kohese může matrice obsahovat i inertní plniva.

Polyakryláty se vyrábějí radikálovou polymerisací derivátů kyseliny akrylové resp. methakrylové, při čemž ovšem mohou být jako dodatečné monomery použity i jiné vhodné sloučeniny, např. vinylacetát. Volbou odpovídajících monomerů mohou být výsledným adhesivům při tom pak být propůjčeny specifické vlastnosti. Obvykle, aby se zlepšily resp. vyžadovaným požadavkům přizpůsobily fyzikální vlastnosti adhesiv, se polyakryláty příčně síťují vícemocnými kovovými ionty. Kovové ionty se při tom nejčastěji aplikují ve formě kovových chelátů rozpustných v organických rozpouštědlech. Vhodnými sloučeninami jsou při tom zvláště aluminium-acetylacetonát nebo titanacetylacetonát.

Silikonová adhesiva ve většině případů představují polydimethylsiloxany, principiálně ovšem mohou být místo methylskupin přítomny i jiné organické zbytky jako např. ethyl- nebo fenylskupiny. Taková silikonová adhesiva jako jednosložková lepidla existují ve dvou variantách, jako tak zvaná aminresistentní a jako aminneresistentní. Vzhledem k zásadité povaze (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-{propyl-[2-(2-thienyl)ethyl]amino}-1-naftolu se pro silikonové adhesivum obsahující tuto účinnou

látku používají aminresistentní lepidla. Taková aminresistentní silikonová lepidla se vyznačují tím, že neobsahují žádné volné silanolové funkce. Při speciálním postupu se při tom Si-OH skupiny opatřují alkylovým zbytkem. Taková lepidla a jejich výroba jsou zevrubně popsány v EP 0 180 377.

Pro vývoj matricových systémů je důležitým parametrem rozpouštěcí schopnost lepidla pro účinnou látku, právě tak jako pohyblivost účinné látky v matrici a její přenos přes plochu kontaktu ven na kůži, který je podstatně určován odpovídajícími rozdělovacími koeficienty a resorpcí pokožky. Vyskytuje se tak relativně komplikovaná skladba vlivů, na něž je třeba brát ohled.

V systémech, v nichž je účinná látka jenom zčásti rozpuštěna, rovná se koncentrace rozpuštěné účinné látky koncentraci nasycení a má tak za těchto podmínek maximální termodynamickou aktivitu. Pro rozpouštěcí schopnost polyakrylátového adhesiva jsou obecně důležité především typ a množství volných funkčních skupin v lepidle. U (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-{propyl-[2-(2-thienyl)ethyl]amino}-1-naftolu bylo však zjištěno, že rozpustnost volné base je od toho dalekosáhle nezávislá a leží v rozsahu 15-35 %-hm. Proto musí takový systém obsahovat účinnou látku v koncentraci nejméně 10 %-hm., aby byl blízko maximální termodynamické aktivitě. Pro hydrochlorid (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-{propyl-[2-(2-thienyl)ethyl]amino}-1-naftolu leží rozpustnost v polyakrylátech s 5-10 %-hm. podstatně níže, takže v takových systémech je účinná látka rozpuštěná jen částečně.

Protože hydrochlorid vzhledem ke svému hydrofilním vlastnostem může jen špatně procházet lipofilní bariérou strata cornea, je v tomto případě nutné použití lipofilních monokarboxylových kyselin jako např. kyseliny olejové, která v matrici náplasti převede hydrochlorid částečně na lipofilní oleát a takto nakonec obecně účinkuje v pokožce jako prostředek pro zvýšení permeace.

Polymerní lepidlo na akrylátové basi obsahuje s výhodou dva z následujících monomerů: akrylová kyselina, akrylamid, hexylakrylát, 2-ethylhexyl-akrylát, hydroxyethyl-akrylát, oktylakrylát, butylakrylát, methylakrylát, glycidylakrylát, methakrylová kyselina, methakrylamid, hexylmethakrylát, 2-ethylhexyl-methakrylát, oktylmethakrylát, methylmethakrylát, glycidylmethakrylát, vinylacetát, vinylpyrrolidon.

Silikonová lepidla mají pro většinu účinných látek srovnatelně nižší rozpouštěcí schopnost. Koncentrace nasycení pro basi (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-{propyl-[2-(2-thienyl)ethyl]amino}-1-naftolu resp. pro hydrochlorid leží asi při 5 %-hm., zatímco odpovídající soli jsou v nich prakticky nerozpustné. Proto ve spojení se

silikonovými adhesivy přichází v úvahu pouze volná base účinné látky. Jestliže se do silikonového lepidla přimísí vhodná látka, která má pro účinnou sloučeninu zvýšenou rozpouštěcí schopnost, může být pak rozpustnost volné base v takových matricích zvednuta až na 40 %-hm., aniž by tím utrpěly fyzikální vlastnosti matrice. Vhodnými látkami jsou např. rozpustný polyvinylpyrrolidon, kopolymery vinylpyrrolidonu a vinylacetátu, polyethylenglykol, polypropylenglykol, glycerol resp. estery glycerolu s mastnými kyselinami nebo kopolymery z ethyleny a vinylacetátu, při čemž se polyvinylpyrrolidon se ukázal jako zvláště dobře vhodný.

Asi 1,5-5 %-hm. polyvinylpyrrolidonu v aminresistentním silikonovém adhesivu zvyšuje rozpustnost (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-{propyl-[2-(2-thienyl)ethyl]amino}-1-naftolu asi na 10-15 %-hm. To je dostačující, aby se v 20 cm² velké náplasti s 50 g/m² hmotností nanesení v matrici, rozpustilo 10 mg účinné látky. Protože se u transdermálních systémů náplastí musí vždy vycházet z toho, že pouze 50 % nanesené účinné látky je k dispozici v době aplikace, lze při denní dávce v rozsahu 1-10 mg účinné látky vycházet z toho, že náplast ve velikosti mezi 2 a 40 cm² je dostačující, aby se dosáhla terapeutická hladina v plasmě.

Polyvinylpyrrolidon dispergovaný v silikonovém lepidle má navíc tu výhodu, že snižuje u silikonových lepidel známý, tak zvaný studený tok. Pod studeným tokem se při tom rozumí, že se matrice chová jako velice viskosní kapalina a příslušně k tomu má sklon roztéci se do větší plochy. Následkem toho matrice po určité době zaujímá větší plochu než rubová vrstva a náplast má sklon slepit se s původním obalovým materiálem. Tato přednost polyvinylpyrrolidonu je zmíněna již v EP 0 524 776.

Pro výrobu náplastí ve smyslu tohoto vynálezu se (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-{propyl-[2-(2-thienyl)ethyl]amino}-1-naftol resp. jeho hydrochlorid rozpustí nebo suspenduje v ethanolu nebo jiném vhodném organickém rozpouštědle a potom se za míchání přidá roztok lepidla. Pokud je lepidlo ve vhodném systému rozpouštědel, může být účinná látka přidána do roztoku rozpouštědla přidána přímo. Dodatečné pomocné látky mohou být přidávány buď k roztoku lepidla, k roztoku účinné látky nebo k roztoku lepidla obsahujícímu účinnou látku. Pomocnou látkou, kterou je výhodné přidávat přímo do roztoku účinné látky je např. alkalicky reagující substance, která se hodí k přeměně hydrochloridu účinné látky na volnou basi účinné látky. Jako přidávaná alkalická substance má přednost hydroxid alkalického kovu jako hydroxid sodný nebo draselný anebo silikát alkalického kovu jako trisilikát nebo metasilikát sodný nebo draselný. Po přeměně může být roztok případně sfiltrován, při

čemž se s výjimkou base účinné látky, produkty reakce prakticky kvantitativně odstraní. Při použití hydroxidu sodného resp. draselného jsou těmito produkty chlorid sodný resp. draselný a při použití silikátů sodných resp. draselných chlorid sodný resp. draselný a polymerní oxid křemičitý. Před filtrací může být dodatečně roztok účinné látky smísen s pufovacími látkami, aby se neutralisovaly případné přebytky pomocných basí. Vzniklý roztok adhesiva obsahující účinnou látku se nanese na vhodnou folii a rozpouštědla se odstraní v procesu sušení. Potom se nalaminuje rubová vrstva náplasti na vrstvu matrice z největší části zbavenou rozpouštědla a z celkového laminátu se vykrajují náplasti.

Permeační vlastnosti se výhodně zlepšují prostředky zvyšujícími permeaci, které mohou být voleny ze skupiny mastných alkoholů, mastných kyselin, esterů mastných kyselin, amidů mastných kyselin, glycerolu a jeho esterů s mastnými kyselinami, N-methylpyrrolidonu, terpenů jako je limonen, α -pinen, α -terpineol, karvon, karveol, limonenoxid, pinenoxid, 1,8-eukalyptol.

Podrobnosti o přípravě a rychlosti permeace dosažené s hotovými náplastmi mohou být nalezeny v příkladech provedení a permeačních studiích. V příkladech 1-3 uvedená polyakrylátová lepidla je při tom třeba považovat za příklady a je možné je bez problémů nahradit jinými akrylátovými lepidly, vhodnými pro medicínské použití.

S hotovými náplastmi byly za použití Franz-ových difusních cel a lidského epidermu uskutečněny studie permeace. Výsledky jsou znázorněny na obrázku 1. Ukazuje se, že všechny náplasti jsou s to systemicky skrze pokožku poskytovat dostačující množství účinné látky. Předkládaný vynález ukazuje, že předávání účinné látky je zřetelně lepší s volnými basemi než při použití solí. Ukazuje se také, že náplasti na basi silikonových adhesiv při podstatně menším obsahu účinné látky poskytují skrze pokožku zhruba stejné množství účinné látky jako systémy na basi polyakrylátových adhesiv.

Se systémy podle vynálezu je také možné potřebnou denní dávku agonisty dopaminu uvedené struktury transdermálně podávat pokožkou s náplastí o velikosti kolem 20 cm². Protože se náplasti dají jednoduše vyrobit, účinnou látku předávají na kůži po své celkové ploše matrice a jsou vhodné jak pro soli účinné látky tak pro base účinné látky, představují podstatné zlepšení proti známým systémům jak jsou popsány ve WO 94/07468.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Polyakrylátový systém s (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-{propyl-[2-(2-thienyl)ethyl]-amino}-1-naftolem

K 264 g roztoku polyakrylátového lepidla s 50 % obsahem tuhé látky se přidá 66 g 50 %-ního roztoku Eudragitu E100 a po přidavku 36 g oleylalkoholu se masa homogenisuje mícháním.

Potom se 89,65 g (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-{propyl-[2-(2-thienyl)ethyl]amino}-1-naftolu rozpustí ve 200 ml methylethylketonu a za míchání se přidá k hořejší mase. Potom, když se hmota zhomogenisovala, se vhodnou stěrkou nanese na silikonisovanou polyesterovou folii. Tloušťka vlhkého filmu se vyměří tak, aby po odstranění rozpouštědla třicetiminutovým sušením při 50°C vznikla hmotnost nanesení o 60 g/m².

Usušený film matrice se nyní nakaširuje s polyesterovou folií o tloušťce 13 μm. Ze vzniklého laminátu pro náplasti se nyní vysekají hotové náplasti v požadované velikosti a zabalí do sáčku z obalového materiálu.

Koncentrace (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-{propyl-[2-(2-thienyl)ethyl]amino}-1-naftolu v matrici náplasti je 30,8 %. Vhodnými polyakrylátovými lepidly jsou např. Durotak 387-2051, Durotak 387-2287, Durotak 387-2353, Durotak 387-2516, všechny od National Starch & Chemical.

Permeační rychlosti lidským epidermem, docílené za podmínek in vitro, jsou uvedeny na obr. 1.

Příklad 2

Silikonový systém s (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-{propyl-[2-(2-thienyl)ethyl]-amino}-1-naftolem

Ke 24 g 25 %-ního roztoku Kollidonu 90F se přidá 18 g (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-{propyl-[2-(2-thienyl)ethyl]amino}-1-naftolu rozpuštěného ve 40 g ethanolu a masa se homogenisuje. K této mase se poté přidá 251 g roztoku

aminresistentního silikonového lepidla se 70 % obsahem tuhé látky a masa se dalším mícháním homogenisuje.

Na to se masa vhodnou stěrkou nanese na nelepivě opatřenou polyesterovou folii (Scotchpak 1022) v takové tloušťce, aby po odstranění rozpouštědla třicetiminutovým sušením při 50°C vznikla hmotnost nanesení o 50 g/m².

Usušený film matrice se nyní nakaštruje s polyesterovou folií o tloušťce 13 μm. Ze vzniklého laminátu pro náplasti se nyní vysekají hotové náplasti v požadované velikosti a zabalí do sáčku z obalového materiálu.

Koncentrace base (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-{propyl-[2-(2-thienyl)ethyl]-amino}-1-naftolu v matrici náplasti je 9 %. Vhodnými aminresistentními silikonovými lepidly jsou např. BIO-PSA Q7-4301 a BIO-PSA Q4-4201, obě od Dow Corning.

Permeační rychlosti lidským epidermem, docílené za podmínek in vitro, jsou uvedeny na obr. 1.

Příklad 3

Polyakrylátový systém s hydrochloridem (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-{propyl-[2-(2-thienyl)ethyl]-amino}-1-naftolu

10 g hydrochloridu se zapracuje do 70 g polyakrylátového lepidla (Durotak 387-2287, obsah tuhé látky 50 %, National Starch & Chemical) a potom se přidají 4 g kyseliny olejové. Masa se nyní nanese na silikonovanou polyesterovou folii v takové tloušťce, aby po odstranění rozpouštědla vznikla hmotnost nanesení o 60 g/m². Rozpouštědla se odstraní 15-20 minutovým sušením při teplotě mezi 40 a 80°C. Potom se vysušená vrstva matrice laminuje 12-30 μm tlustou folií polyesteru a vyseknou se náplasti.

Příklad 4

20 g hydrochloridu (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-{propyl-[2-(2-thienyl)ethyl]-amino}-1-naftolu se spolu s 8,0 g metasilikátu sodného nebo 9,1 g silikátu sodného ve 35 ml ethanolu 48 hodin při teplotě místnosti míchá. Nyní se případně roztok materiálů sfiltruje a přidá se 6,0 g polyvinylpyrrolidonu (Kollidon F90, fa Bayer) ve formě 25 %-ního (%-hm.) roztoku v ethanolu a 25 g 70 %-ního roztoku aminresistentního

silikonového lepidla (Q7-4301, fa. Dow Corning) v heptanu a masa se potom za mechanického míchání homogenisuje.

Na to se masa pro zhotovení matrice náplasti nanese na vhodnou nelepivě opatřenou folii a rozpouštědla se odstraní dvacetiminutovým sušením při 50°C. Hmotnost nanesení vysušeného filmu matrice leží kolem 50 g/m².

Usušený film matrice se nakaširuje s polyesterovou folií o tloušťce 23 μm. Z celkového laminátu se vysekají jednotlivé náplasti. Pokud se roztok účinné látky filtruje odpovídá hotová náplast složení náplasti podle příkladu 2.

Příklad 5

25 g hydrochloridu (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-{propyl-[2-(2-thienyl)ethyl]-amino}-1-naftolu se spolu s 14,7 g metasilikátu sodného nebo 16,8 g trisilikátu sodného ve 40 ml ethanolu 48 hodin při teplotě místnosti míchá. Roztok materiálů se nyní případně sfiltruje a přidá se 9,2 g oleylalkoholu, 63,2 g 52 %-ního roztoku polyakrylátového lepidla (Durotak 387-2287, fa National Starch & Chemical) a 22,8 g 40 %-ního (%-hm.) roztoku Eudragitu E100 (Röhm-Pharma) a masa se potom za mechanického míchání homogenisuje.

Na to se hmota pro zhotovení matrice náplasti nanese na vhodnou nelepivě opatřenou folii a rozpouštědla se odstraní dvacetiminutovým sušením při 50°C. Hmotnost nanesení vysušeného filmu matrice leží kolem 80 g/m².

Usušený film matrice se nakaširuje s polyesterovou folií o tloušťce 23 μm. Z celkového laminátu se vysekají jednotlivé náplasti.

Příklad 6

20 g hydrochloridu (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-{propyl-[2-(2-thienyl)ethyl]-amino}-1-naftolu se vloží do ethanolického roztoku NaOH nebo KOH, který obsahuje ekvimolekulární množství base (2,27 g NaOH resp. 3,19 g KOH). Přednostně má roztok koncentraci 1,5 mol/l. Přeměna soli účinné látky proběhne během minut, při čemž největší podíl vzniklého NaCl se vyloučí a base účinné látky se kompletně rozpustí. Nyní se případně roztok účinné látky smísí s roztokem pufru, aby se odstranily případné přebytky zásady. Právě tak může být případně roztok účinné látky nyní sfiltrován; přidá se 6,0 g polyvinylpyrrolidonu (Kollidon F90, fa Bayer) ve

formě 25 %-ního (%-hm.) roztoku v ethanolu a 250 g 70 %-ního roztoku aminresistentního silikonového lepidla (Q7-4301, fa. Dow Corning) v heptanu a masa se potom za mechanického míchání homogenisuje.

Na to se masa pro zhotovení matrice náplasti nanese na vhodnou nelepivě opatřenou folii a rozpouštědla se odstraní dvacetiminutovým sušením při 50°C. Hmotnost nanesení vysušeného filmu matrice leží kolem 50 g/m².

Usušený film matrice se nakaširuje s polyesterovou folií o tloušťce 23 μm; z celkového laminátu se vysekají jednotlivé náplasti. Pokud se roztok účinné látky filtruje odpovídá hotová náplast složení náplasti podle příkladu 2.

Příklad 7

Analogicky jako v příkladu 6 se 25 g hydrochloridu (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-{propyl-[2-(2-thienyl)ethyl]-amino}-1-naftolu smísí s 2,84 g NaOH resp. 3,99 g KOH v ethanolickém roztoku. Roztok účinné látky se jako v příkladu 6 případně smísí s pufrem resp. sfiltruje a na to se přidá 9,2 g oleylalkoholu, 63,2 g 52 %-ního roztoku polyakrylátového lepidla (Durotak 387-2287, fa. National Starch & Chemical) a 22,8 g 40 %-ního (%-hm.) roztoku Eudragitu E100 (Röhm-Pharma) a masa se potom za mechanického míchání homogenisuje.

Na to se masa pro zhotovení matrice náplasti nanese na vhodnou nelepivě opatřenou folii a rozpouštědla se odstraní dvacetiminutovým sušením při 50°C. Hmotnost nanesení vysušeného filmu matrice leží kolem 80 g/m².

Usušený film matrice se nakaširuje s polyesterovou folií o tloušťce 23 μm. Z celkového laminátu se vysekají jednotlivé náplasti.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Transdermální terapeutický systém s rubovou vrstvou inertní vůči látkám obsaženým v matrici, se samolepivou vrstvou matrice vykazující v účinném množství (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-{propyl-[2-(2-thienyl)ethyl]amino}-1-naftol a s ochrannou folií, která se před použitím odstraňuje, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že má matrici na basi nevodného lepidivého polymerního systému na akrylátovém nebo silikonovém základě s rozpustností ≥ 5 % hm. pro volnou basi D2-agonisty, (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-{propyl-[2-(2-thienyl)ethyl]amino}-1-naftol.

2. Transdermální terapeutický systém podle nároku 1 **v y z n a č e n ý t í m**, že obsahuje $< 0,5$ % hm. anorganických silikátových částic.

3. Transdermální terapeutický systém podle nároku 1 **v y z n a č e n ý t í m**, že obsahuje $< 0,05$ % hm. anorganických silikátových částic.

4. Transdermální systém podle nároku 1 **v y z n a č e n ý t í m**, že v něm polymerní lepidlo na basi akrylátů obsahuje nejméně dva z následujících monomerů: akrylová kyselina, akrylamid, hexylakrylát, 2-ethylhexyl-akrylát, hydroxyethyl-akrylát, oktylakrylát, butylakrylát, methylakrylát, glycidylakrylát, methakrylová kyselina, methakrylamid, hexylmethakrylát, 2-ethylhexyl-methakrylát, oktylmethakrylát, methylmethakrylát, glycidylmethakrylát, vinylacetát nebo vinylpyrrolidon.

5. Transdermální systém podle nároku 1 **v y z n a č e n ý t í m**, že v něm polymerní lepidlo na basi silikonů ke zlepšení rozpustnosti (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-{propyl-[2-(2-thienyl)ethyl]amino}-1-naftolu obsahuje přídatné látky ve formě hydrofilních polymerů nebo glycerolu anebo derivátů glycerolu.

6. Transdermální systém podle nároku 4 nebo 5 **v y z n a č e n ý t í m**, že v něm (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-{propyl-[2-(2-thienyl)ethyl]amino}-1-naftol v polymerním lepidle na basi akrylátů je obsažen v koncentraci od 10 do 35 % hm. nebo v polymerním lepidle na basi silikonů v koncentraci od 5 do 40 % hm.

7. Transdermální systém podle nároku 6 **v y z n a ě n ý t í m, ž e** obsahuje substance, které zlepšují permeaci (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-{propyl-[2-(2-thienyl)ethyl]amino}-1-naftolu lidskou pokožkou.

8. Transdermální systém podle nároku 7 **v y z n a ě n ý t í m, ž e** permeaci podporující substance v něm je volena ze skupiny mastných alkoholů, mastných kyselin, esterů mastných kyselin, amidů mastných kyselin, glycerolu nebo jeho derivátů, N-methylpyrrolidonu, terpenů nebo terpenových derivátů.

9. Transdermální systém podle nároku 8 **v y z n a ě n ý t í m, ž e** permeaci podporující substancí v něm je olejová kyselina nebo oleylalkohol.

10. Transdermální systém podle nároku 5 **v y z n a ě n ý t í m, ž e** hydrofilním polymerem v něm je polyvinylpyrrolidon, kopolymer vinylpyrrolidonu a vinylacetátu, polyethylenglykol, polypropylenglykol, nebo kopolymer ethylenu a vinylacetátu.

11. Transdermální systém podle nároku 10 **v y z n a ě n ý t í m, ž e** hydrofilním polymerem v něm je rozpustný polyvinylpyrrolidon a ve vrstvě matrice obsahující účinnou látku je v koncentraci 1,5-5 % hm.

12. Transdermální systém podle nároku 1 **v y z n a ě n ý t í m, ž e** matrice ke zlepšení kohese obsahuje inertní plniva.

13. Způsob výroby transdermálního terapeutického systému **v y z n a ě n ý t í m, ž e** se skládá z následujících procesních kroků:

- I) míchání suspence hydrochloridu (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-{propyl-[2-(2-thienyl)ethyl]amino}-1-naftolu v ethanolu s alkalickou sloučeninou v ethanolu pro převedení hydrochloridu na volnou basi,
- II) případného sfilrování vzniklé suspence,
- III) přidání polyvinylpyrrolidonu a roztoku lepidla a
- IV) vysušení produktu.

14. Způsob výroby podle nároku 13 **v y z n a ě n ý t í m, ž e** se jako alkalická sloučenina použije hydroxid sodný nebo draselný.

15. Způsob výroby podle nároku 13 **v y z n a ě n ý t í m, ž e** se jako alkalická sloučenina použije metasilikát nebo trisilikát sodný anebo draselný.

16. Způsob výroby podle nároku 13 **v y z n a ě n ý t í m, ž e** se před sušením produktu směs nanese na inertní rubovou vrstvu nebo ochrannou folii tak, aby vznikl jednotný film.

17. Produkt vyrobený postupem podle některého z nároků 13 až 16.

21.11.00

PV 2000 - 3581

1/1

Obr. 1

