

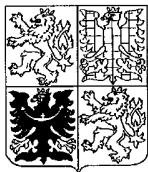
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 4033

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **25.03.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **01.05.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/071667**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.02.2001**
(Věstník č. 2/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/US99/06577**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/56782**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 47/30

A 61 K 47/06

B 32 B 5/16

A 61 K 47/28

A 61 K 9/70

(71) Přihlašovatel:

MINNESOTA MINING AND MANUFACTURING
COMPANY, Saint Paul, MN, US;

(72) Původce:

Cantor Adam S., Saint Paul, MN, US;
Choi Hye-Ok, Saint Paul, MN, US;
Delgado Joaquin, Saint Paul, MN, US;
Ko Chan U., Saint Paul, MN, US;
Tran Thu-Van, Saint Paul, MN, US;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Adhezivní mikrokuličkový preparát určený pro
transport léků**

(57) Anotace:

Preparáty pro transdermální transport léků zahrnující na tlak citlivé adhezivní mikrokuličky, které obsahují změkčující látku a/nebo lék. Mikrokuličky obsahují typicky alespoň 10 hmotnostních % změkčující látky. Lék a/nebo změkčující látka mohou být inkorporovány do mikrokuliček během nebo po jejich přípravě.

CZ 2000 - 4033 A3

Adhezivní mikrokuličkový preparát určený pro transport lékůOblast techniky

Vynález se týká preparátů pro transdermální transport léků, které obsahují na tlak citlivé mikrokuličky obsahující změkčující a/nebo terapeutickou látku. Vynález se navíc týká in-situ způsobu přípravy na tlak citlivých mikrokuliček, které obsahují změkčující a/nebo terapeutickou látku.

Dosavadní stav techniky

Je známo v oboru, že ulpívající, na tlak citlivé adhezivní mikrokuličky jsou užitečné v na tlak citlivých adhezivních aplikacích a existuje celá řada odkazů diskutujících přípravu a/nebo použití ulpívajících, adhezivních, elastomerických polymerních mikrokuliček. Na tlak citlivé adhezivní mikrokuličky mohou být v pevné formě, nebo mohou být duté, jsou obecně zesíťovány v rozsahu, který umožňuje udržet adhezivní charakter během zpracování a použití. Na tlak citlivé adhezivní mikrokuličky jsou připraveny pomocí polymerace suspenze jednoho nebo více monomerů polymerizovatelných volnými radikály v přítomnosti surfaktantu a/nebo stabilizátorů suspenze. Volba surfaktantů a/nebo stabilizátorů suspenze a jejich specifické kombinace se specifickými monomery mohou určovat stabilitu suspenze, požadovanou morfologii částic, charakteristiky účinnosti, a podobně.

K monomerům polymerizovatelným volnými radikály, stabilizátorům suspenze a/nebo surfaktantům byly přidávány rozličné kopolymerovatelné monomerní komponenty za účelem modifikace adhezivních vlastností těchto suspenzí polymerizovaných mikrokuliček. Například byly přidány k akrylátové suspenzi polymerizačních směsí neobsahující kyselinu polární monomery obsahující dusík za účelem tvorby adhezivních mikrokuliček obsahujících mnohočetné vnitřní prázdné dutiny. Polární komonomery bez nedisociovatelných protonů mohou být, pokud jsou použity spolu s konkrétní kombinací surfaktantu a stabilizátoru

polymeru, přidány k suspenzi polymerovatelných preparátů za účelem vzniku adhezivních mikrokuliček se zvýšenými adhezivními vlastnostmi při udržení jejich vlastností týkajících se změny polohy a samoočišťovacích vlastností vůči celé řadě povrchů.

Kopolymerovatelné nebo jinak inkorporované oligomerní a polymerní aditiva byly také používány v suspenzi polymerizujících adhezivních mikrokuliček za účelem narušení jejich adhezivních vlastností a i dalších jejich charakteristik. Hydrofilní oligomery a polymery byly začleněny do suspenzí polymerovatelných adhezivních mikrokuliček za účelem zajištění zlepšení jejich stability, a v některých případech k zjištění tvorby disperze ve vodě. Ve vodě nerozpustné polymerní komponenty byly také začleněny do adhezivních mikrokuliček polymerizací suspenze alkyl(met)akrylátů a dalších komonomerů v přítomnosti takových polymerních komponent. Tento způsob inkorporace umožňuje začlenění ve vodě rozpustných polymerních komponent do adhezivních mikrokuliček, které nemohou být typicky začleněny za standardních volně radikálních podmínek polymerace suspenze. Další výhodou této inkorporace ve vodě nerozpustného polymeru je modifikace fyzikálních a adhezivních mikrokuliček. Konečně krystalické polymery krystalizovatelných monomerů byly také přidány během polymerace suspenze za účelem zajištění adhezivních mikrokuliček s termálně kontrolovatelným tvarem.

Léky a další terapeuticky aktivní látky mohou být podávány transdermálně nebo perkutánně za použití celé řady způsobů a zařízení. Jedním ze známých způsobů je inkorporace léku do kontinuální adhezivní matrice, buďto samotného nebo v kombinaci s jednou nebo více excipientních látek, které zvyšují transport léku přes kůži. Příklady takových systémů jsou například uvedeny v dokumentech Nelson et al., U.S. Patent 5223261, a Peterson, U.S. Patent 5494680.

V dosavadním stavu techniky existovaly pokusy vyvinout systémy pro transdermální transport léků, které využívají na tlak senzitivní adhezivní částice na místo kontinuální adhezivní matrice. Například v dokumentu JP 58-12255 je popsán adhezivní pásek nebo náplast vytvořené z částic akrylátového polymeru, které obsahují lék, jako například steroidní lék. V dokumentu EP 793972 je popsáno zařízení pro transdermální transport léku, které obsahuje dobře pulverizované akrylátové adhezivní částice v kombinaci s lékem.

Popis vynálezu

Preparát k transdermálnímu transportu léku, který je předmětem předkládaného vynálezu, obsahuje na tlak citlivé adhezivní mikrokuličky obsahující a) alespoň 10 váhových procent změkčující látky inkorporované do mikrokuliček a volitelně obsahující b) terapeuticky účinné množství léku.

Použití polymerních mikrokuliček, jak je popsáno zde, poskytuje vysokou míru flexibility v přípravě preparátů pro transdermální transport léku. V preparátech pro transdermální přenos léku, které jsou předmětem vynálezu může být zejména tolerováno použití relativně velkého množství změkčující látky bez nepatřičné ztráty kohezivní síly. Tato tolerance pro změkčující a excipientní látky umožňuje dosáhnout vynikajícího transportu léku kůží bez obětování adhezivních vlastností.

Tento vynález také poskytuje zařízení pro transdermální transport léku obsahující preparát na bázi na tlak citlivých adhezivních mikrokuliček obsahujících a) alespoň 10 váhových procent změkčující látky inkorporované do mikrokuliček a volitelně obsahující b) terapeuticky účinné množství léku ve spojení s podpurným materiálem.

Další aspekt vynálezu poskytuje způsob přípravy preparátu pro transdermální transport léku obsahující následující kroky:

- a) tvorbu olejové fáze obsahující jeden nebo více esterů kyseliny akrylové, ester kyseliny metakrylové, nebo monomery vinyl esteru samotné nebo v jakékoli kombinaci; nereaktivní v oleji rozpustnou změkčující látku a/nebo lék; a v oleji rozpustný iniciátor na bázi volného radikálu ve vodní fázi obsahující vodné médium obsahující alespoň jeden stabilizátor suspenze nebo surfaktant a
- b) zahájení polymerace olejové fáze ve vodné fázi, čímž dochází k vytváření preparátu na bázi adhezivních kuliček určeného k transdermálnímu transportu léku.

Pokud není jinak vyznačeno, vycházejí všechna váhová procenta z celkové váhy preparátu pro transdermální transport léku.

Detailní popis vynálezu

Preparát k transdermálnímu transportu léku, který je předmětem vynálezu, může být vytvořen "post-adičním" způsobem, kde komponenta polymerizovaných kuliček je smíšena se změkčující látkou a/nebo lékem za takových podmínek, které způsobují inkorporaci změkčující látky a/nebo léku do mikrokuliček. Tento post-adiční způsob přípravy preparátu pro transdermální transport léku, který je předmětem vynálezu zahrnuje kroky:

- a) zajištění polymerní mikrokuličkové komponenty;
- b) smísení polymerní mikrokuličkové komponenty se změkčující látkou a/nebo lékem a, volitelně rozpouštědlem schopným rozpustit změkčující látku a/nebo lék, a/nebo schopným nabobtnání polymerní mikrokuličkové komponenty; a
- c) odstranění rozpouštědla.

Polymerní mikrokuličková komponenta v preparátech, které jsou předmětem předkládaného vynálezu, mohou být připraveny suspenzními, disperzními, přímými emulzními a modifikovanými emulzními technikami. Polymerní mikrokuličková komponenta je přednostně připravena podle suspenzních polymeračních způsobů popsaných například v patentech US Patent čísla 3691140, 4166152, 4495318, 4786696, 4988467, 5045569, 5508313 a 5571617

a PCT patentové přihlášky WO 96/01280, WO 97/46633 a WO 97/46634, které jsou tímto začleněny do vynálezu jako reference. Přednostní polymerní mikrokuličkové komponenty zahrnují mikrokuličky na bázi akrylátových nebo vinylových mikrokuliček.

V přednostních suspenzních polymeračních způsobech mohou být mikrokuličky na bázi akrylátových nebo vinylových esterů typicky připraveny vytvořením olejové fáze obsahující ester (met)akrylátové kyseliny a/nebo monomery vinyl esteru, volitelně také obsahující polární komonomery polymerizovatelné volnými radikály, a v oleji rozpustný iniciátor na bázi volného radikálu ve vodné fázi obsahující vodné médium s alespoň jedním stabilizátorem suspenze nebo surfaktantem. V závislosti na typech a množstvích monomerů, komonomerů, zesítujících látek, oligomerních, nebo polymerních aditiv, stabilizátorů, surfaktantů, reakčních podmínek a dalších složek a použitých alternativních způsobů, mohou být tyto mikrokuličky duté (tj. s alespoň jednou vnitřní dutinou), nebo pevné (tj. bez vnitřních dutin), schopné tvořit disperze ve vodě nebo v rozpouštědle, mírně nebo vysoce zesítované, mající celý rozsah průměrů (od zhruba 0,5 do zhruba 300 mikronů a polymerní morfologie).

Monomery esteru (met)akrylátové kyseliny použité v akrylátových mikrokuličkách jsou monofunkční nenasycené (met) akrylátové estery neterciárních alkylových alkoholů. Alkylové skupiny těchto alkoholů obsahují přednostně od 4 do 14 (přednostněji 4 až 10) uhlíkových atomů. Příklady užitečných monomerů zahrnují sec-butyl akrylát, n-butyl akrylát, izoamyl akrylát, 2-metylbutyl akrylát, 4-metyl-2-pentyl akrylát, 2-etylhexyl akrylát, izooktyl akrylát, izononyl akrylát, izodecyl metakrylát, izodecyl akrylát, tetradecyl akrylát a jejich směsi. Obzvláště preferovány jsou n-butyl akrylát, sec-butyl akrylát, izoamyl akrylát, 2-etylhexyl akrylát, izooktyl akrylát, izononyl akrylát, izodecyl akrylát a jejich směsi.

Z těchto látek je nejpřednostnější izooktyl akrylát a 2-ethylhexyl akrylát.

Monomery vinyl esteru užitečné pro zajištění mikrokuliček vinyl esteru jsou nenasycené vinyl estery odvozené od lineárních nebo větvených karboxylových kyselin majících 1 až 14, přednostně 7 až 12 uhlíkových atomů (nepočítaje uhlíkový atom karboxylu). Vhodné monomery vinyl esteru zhrnují vinyl propionát, vinyl pelargonát, vinyl hexanoát, vinyl kaprát, vinyl 2-ethylhexanoát, vinyl oktanoát, vinyl dekanoát, vinyl laurát a jejich směsi. Obzvláště preferovány jsou vinyl kaprát, vinyl 2-ethylhexanoát, vinyl laurát a jejich směsi.

Monomery (met)akrylátového esteru nebo jiných vinylových monomerů, které jako homopolymery mají skelné přechodné teploty vyšší než zhruba -20 až 0°C , například etyl akrylát, tert-butyl akrylát, izobornyl akrylát, butyl metakrylát, vinyl acetát, akrylonitril, jejich směsi, a podobně, mohou být použity ve spojení s jedním nebo více monomerů (met)akrylátových a vinylových esterů za předpokladu, že skelná přechodná teplota výsledných mikrokuliček je zhruba pod 0°C .

Mikrokuličky na bázi akrylátových nebo vinylových esterů, které jsou užitečné v předkládaném vynálezu, mohou dále obsahovat polární komonomer polymerizovatelný volnými radikály, který může být kopolymerizován s monomerem (met)akrylátového nebo vinylového esteru. Polární komonomery polymerizovatelné volnými radikály mohou být přidány za účelem zlepšení nebo modifikace kohezivní síly, skladovací stability a skelné přechodné teploty mikrokuliček. Polární monomer je přednostně přítomen v množství ne větším než zhruba 1 až 20 váhových dílů z celkové váhy monomerů.

Navíc k jejich kopolymerizovatelnosti s monomerem (met)akrylátového nebo vinylového esteru jsou polární komonomery polymerizovatelné volnými radikály rozpustné jak

v oleji, tak i ve vodě a zahrnují jeden z následujících polárních substituentů: amidové, nitrilové a hydroxylové skupiny a karboxylovou kyselinu (včetně její soli). Vhodné třídy polárních monomerů zahrnují monoolefinické monokarboxylové kyseliny, monoolefinické dikarboxylové kyseliny, jejich soli, akrylamidy, N-substituované akrylamidy, N-vinyl laktamy a jejich směsi. Reprezentativní příklady těchto tříd užitečných polárních monomerů zahrnují kyselinu akrylovou, kyselinu metakrylovou, kyselinu itakonovou, kyselinu krotonovou, kyselinu maleinovou, kyselinu fumarovou, sulfoetyl metakrylát, N-vinyl pyrrolidon, N-vinyl pyrrolidon, N-vinyl kaprolaktam, akrylamid, t-butyl akrylamid, dimetylamino etyl akrylamid, N-oktyl akrylamid, hydroxy etyl akrylát, a hydroxy etyl metakrylát. Iontové monomery, jako jsou například metakrylát sodný, akrylát amonný, akrylát sodný, trimetylamín p-vinyl benzimid, N,N-dimetyl-N-(beta-metoxi-etyl) amonium propionát betain, trimetylamín metakrylamid, 1,1-dimetyl-1-(2,3-dihydroxypropyl) amin metakrylamid a jejich směsi, jsou také užitečné. Obzvláště preferované polární komonomery jsou kyselina akrylová, akrylát sodný, N-vinyl pyrrolidon a jejich směsi.

Polymerní kuličky užitečné ve vynálezu mohou obsahovat také multifunkční zesítující látku polymerizovatelnou volnými radikály. Takové zesítující látky mohou zvyšovat kohezivní sílu a nerozpustných jednotlivých kuliček v rozpouštědle prostřednictvím jejich vnitřního zesíťování. Pojem "multifunkční" se týká zesítujících látek, které vlastní dvě nebo více olefinicky nenasycené skupiny polymerizovatelné volnými radikály. Užitečné multifunkční zesítující látky zahrnují (met)akrylové estery diolů (například butandiol), trioly (například glycerol), a tetrolly (například pentaerytrol), polymerní multifunkční (met)akryláty (například poly(etylen oxid) diakrylát a poly(etylen oxid) dimetakrylát), polyvinylové sloučeniny (například substituovaný a

nesubstituovaný divinylbenzen), difunkční uretanové akryláty a jejich směsi.

Pokud je použita zesíťující látka, je typicky použita v množství do 0,15 ekvivalentního váhového procenta. V množství nad zhruba 0,15 ekvivalentního váhového procenta mají mikrokuličky tendenci ztratit svoje na tlak citlivé adhezivní vlastnosti a stávají se nepřilnavé na dotek při pokojové teplotě. Nepřilnavé a přilnavé mikrokuličky jsou užitečné v tomto vynálezu. Koncentrace zesíťujících látek ovlivňuje schopnost bobtnání částic, čím vyšší je stupeň zesíťování, tím nižší je stupeň bobtnání částic. K zajištění vysokého stupně bobtnání částic a k dosažení požadovaných reologických vlastností jsou nezbytné nízké koncentrace zesíťujících látek.

"Ekvivalentní váhové procento" dané sloučeniny je definováno jako počet ekvivalentů této sloučeniny vydělené celkovým počtem ekvivalentů monomerů polymerizovatelných volnými radikály v celém polymerizovatelném preparátu. Ekvivalent je počet gramů vydělený ekvivalentní váhou. Ekvivalentní váha je definována jako molekulová váha vydělená počtem polymerizovatelných skupin v monomeru. V případě těchto monomerů s pouze jednou polymerizovatelnou skupinou je ekvivalentní váha rovná molekulové váze.

Zesíťování mikrokuliček může být také kontrolováno za použití řetězujících transferových látek. Užitečné řetězující transferové látky jsou takové, které jsou normálně vhodné pro polymeraci akrylátů volnými radikály. Řetězující transferové látky užitečné v praxi zahrnují podle vynálezu, ale nejsou omezeny na karbon tetrabromid, n-dodecyl merkaptan, izooktylthiolglykolát a jejich směsi. Pokud je řetězující transferová látka(y) použita, je přítomna v množství okolo 0,01 až 1 váhové procento z celkového polymerizovatelného preparátu.

Užitečné v oleji rozpustné iniciátory na bázi volných radikálů jsou takové iniciátory, které jsou normálně vhodné pro polymeraci akrylátu nebo monomerů vinyl esteru volnými radikály a které jsou rozpustné v oleji a mají velmi nízkou rozpustnost ve vodě, typicky méně než 1g/100 g vody při 20°C. Příklady takových iniciátorů zahrnují azosloučeniny, hydroperoxydy, peroxydy, a podobně, a fotoiniciátory, jako jsou například benzofenon, benzoin etyl éter, 2,2-dimetoxy-2-fenyl acetfenon. Iniciátor je obecně použit v množství v rozmezí od 0,01 váhového procenta do zhruba 10 váhových procent z celkového polymerizovatelného preparátu, přednostně do zhruba 5 procent.

Použití významně ve vodě rozpustného polymeračního iniciátoru, jako jsou například iniciátory obecně používané v polymeracích emulzí, způsobuje tvorbu významného množství latexu. Během polymerace suspenze je každá významnější tvorba latexu nežádoucí kvůli extrémně malým částicím.

Surfaktanty budou typicky přítomny v reakční směsi, přednostně v množství ne větším než zhruba 10 váhových dílů na 100 váhových dílů polymerizovatelného monomeru, přednostněji ne více než 5 váhových dílů a nejpřednostněji v rozmezí 0,5 až 3 váhové díly na 100 váhových dílů polymerizovatelného monomeru.

Užitečné surfaktanty (známé také jako emulzifikační látky) zahrnují anionické, kationické, nebo neionické surfaktanty a zahrnují, ale nejsou omezeny na anionické surfaktanty, jako jsou například alkylaryléter sulfáty a sulfonáty, jako jsou například alkylaryléter sulfát sodný, například TritonTM X200, které jsou k dispozici od společnosti Rohn a Haas, alkylarylpolyéter sulfáty a sulfonáty, jako jsou například alkylarylpoly(etylén oxid) sulfáty a sulfonáty, přednostně ty, které mají do zhruba 4 etylenoxy opakujících se jednotek, a alkyl sulfáty a sulfonáty, jako jsou například lauryl sulfát sodný, lauryl sulfát amonný, trietanolamin lauryl sulfát a hexadecylsulfát sodný, alkyl éter sulfáty a sulfonáty, jako

jsou například lauryl éter sulfát amonný, a alkylpolyéter sulfát a sulfonáty, jako jsou například alkyl poly(etylén oxid) sulfáty a sulfonáty, přednostně ty, které mají do 4 etylenoxy jednotek. Alkylsulfáty, alkyl étersulfáty, a alkylarylétersulfáty jsou preferovány. Dodatečné anionické surfaktanty mohou zahrnovat například alkylaryl sulfáty a sulfonáty, například dodecylbenzen sulfát sodný a dodecylbenzen sulfonát sodný, sodné a amonné soli alkyl sulfátů, například lauryl sulfát sodný a lauryl sulfát amonný, neionické surfaktanty, jako jsou například etoxylovaný oleoyl alkohol a polyoxyetylén oktylfenyl éter, a kationické surfaktanty, jako je například směs alkyl dimethylbenzyl amonium chloridů, kde alkyl řetězec obsahuje od 10 do 18 uhlíkových atomů. Amfoterické surfaktanty jsou také užitečné v předkládaném vynálezu a zahrnují například sulfobetainy, N-alkylaminopropionové kyseliny a N-alkylbetainy.

Volitelně může být použit stabilizátor polymerace a pokud je použit, jeho koncentrace je v rozmezí 0,05 až 3 váhové díly na 100 váhových dílů mikrokuliček, přednostně od 0,1 do 1,5 váhových dílů na 100 váhových dílů mikrokuliček. Výhodou je, že přítomnost stabilizátoru umožňuje použití relativně malých množství surfaktantu při zachování mikrokuliček.

Jakýkoli stabilizátor polymerace, který účinně zajišťuje stabilizaci finálních polymerizovaných kapek a zabraňuje aglomeraci v průběhu procesu polymerace suspenze, je v užitečný v předkládaném vynálezu.

Exemplární stabilizátory polymerace zahrnují soli polyakrylových kyselin o molekulové váze v průměru větší než 5000 (například amonné, sodné, lithné a draselné soli), dále polyvinyl alkohol, karboxy modifikované polyakrylamidy (například CyanamerTM A-370 od společnosti American Cyanamid), kopolymery kyseliny akrylové a dimethylaminoethylmetakrylát, a podobně, polymerní kvartérní aminy (například General Analine a

Film's Gafquat™ 755, kopolymer kvarternizovaného polyvinylpyrolidonu, nebo celulóza substituovaná kvarternizovaným aminem "JR-400" od společnosti Union Carbide), celulóza a karboxymodifikované celulózy (například Hercules' Natrosol™ CMC typ 7L, karboxymethylcelulóza sodná).

Mikrokuličky mají tendenci být ve tvaru kuličky nebo perly, ačkoli mohou být i více sférické. Typicky mají před nabobtnáním objemový průměr od zhruba 0,5 až zhruba 300 mikronů (přednostněji od zhruba 1 do zhruba 100 mikronů). Mikrokuličky mohou být pevné, duté, nebo směsi těchto forem, a jsou přednostně elastomerní. Jak je použito zde, znamená termín "elastomerní" amorfní nebo nekystalický materiál, který může být natažen, a u kterého dochází po uvolnění síly k rychlé významné retrakci k původním rozměrům. Duté mikrokuličky obsahují jednu nebo více dutin, tj. jednu nebo více prostor kompletně ve stěnách polymerizované mikrokuličky. Dutá část má typicky méně než 100 mikronů v průměru.

Mikrokuličkové komponenty zahrnující duté mikrokuličky jsou preferovány v některých aplikacích, protože dutiny v mikrokuličkách a zesíťovaná mikrokuličková matrice mohou být naplněny změkčující látkou a/nebo lékem. Pokud jsou požadovány duté mikrokuličky, mohou být získány například "dvou-krokovým" procesem, jak popsáno v patentu U.S. Patent č. 4968562, nebo "jedno-krokovým" procesem, jak popsáno v patentu U.S. Patent č. 5053436, které jsou tímto začleněny jako reference.

Pevné mikrokuličky mohou být připraveny technikami polymerace suspenze, které využívají iontové i neiontové emulzifikační látky v množství, které je dostatečné pro vytvoření nezbytné částice, a které je obecně blízké kritické micelární koncentraci.

Každý způsob polymerace suspenze (pro přípravu dutých i pevných mikrokuliček) může být modifikován nepřidáním všech, nebo

některých polárních komonomerů polymerizovatelných volnými radikály, nebo dalších reaktivních komponent až do zahájení polymerace olejové fáze esteru (met)akrylové kyseliny nebo monomeru vinyl esteru. V tomto případě však musí být tyto částice přidány k polymerační směsi před 100% konverzí monomerů kuliček na polymer. Přednostně je přidána zesítující látka před iniciací procesu.

Po polymeraci je získána při pokojové teplotě stabilní vodná suspenze mikrokuliček. Suspenze může obsahovat netěkavé pevné látky od zhruba 10 do zhruba 60 váhových procent. Po prolongovaném stání se suspenze typicky rozděluje do dvou fází, jedné vodné bez přítomnosti polymeru a další fáze tvořené vodnou suspenzí polymerních mikrokuliček, což je na mikrokuličky bohatá fáze. Separace na mikrokuličky bohaté fáze poskytuje vodnou suspenzi obsahující netěkavé pevné látky. Mikrokuličky mohou být, pokud je to vyžadováno, alternativně izolovány v organickém rozpouštědle za vzniku disperze rozpouštědla před smíšením se změkčující látkou a/nebo lékem.

Po přípravě mikrokuličkové komponenty, buďto čisté ve vodné suspenzi, nebo jako disperze rozpouštědla, je tato komponenta smíšena se změkčující látkou a/nebo lékem.

Jak je užíváno zde, znamená termín "terapeuticky účinné množství" množství umožňující preparátu dopravení dostatečného množství léku jedinci k dosažení požadovaného terapeutického výsledku v léčbě daného onemocnění. Toto množství se bude lišit podle typu používaného léku, typu onemocnění, času, po který je preparát v kontaktu s kůží jedince a v závislosti na dalších faktorech známých pracovníkům znalým oboru. Množství léku přítomného v v preparátu pro transdermální přenos léku podle vynálezu bude od zhruba 0,01 až do 40 váhových procent, přednostně od zhruba 0,5 do 10 váhových procent z celkové váhy preparátu.

V preparátu pro transdermální transport léku, který je předmětem vynálezu, může být použit jakýkoli lék vhodný pro transdermální transport. Příklady užitečných léků zahrnují, ale nejsou omezeny na protizánětlivé léky steroidní (například hydrokortizon, prednizolon, tramcinolon) i nesteroidní (například naproxen, piroxikam), bakteriostatické látky (například chlorhexidin, hexylresorcinol), antibakteriální látky (například penicilíny, jako například penicilin V, cefalosporiny, jako například cefalexin, erytromycin, tetracyklin, gentamycin, sulfathiazol, nitrofurantoin a chinolony, jako jsou například norfloxacin, flumechin a ibafloxacin), antiprotozoální látky (například metronidazol), antifungální látky (například nystatin), koronární vazodilatátory (například nitroglycerin), blokátory kalciových kanálů (například nifedipin, diltiazem), bronchodilatátory (například teofylin, pirbuterol, salmeterol, izoproterenol), enzymové inhibitory, jako jsou například inhibitory kolagenázy, inhibitory proteáz, inhibitory elastázy, inhibitory lipooxygenázy (například zileuton) a inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (například kaptopril, lisinopril), další antihypertenziva (například propranolol), antagonisté leukotrienů, antiulcerózní látky, jako jsou například H₂ antagonisté, steroidní hormony (například progesteron, testosteron, estradiol), antivirové látky a/nebo imunomodulační látky (například 1-izobutyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin, 1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin a další sloučeniny uvedené v Patentu US Patent č. 4689338 začleněným tímto jako reference, acyklovir), lokální anestetika (například benzokain, propofol), kardiotonika (například digitális, digoxin), antitusika (například kodein, dextromorfan), antihistaminika (např. difenhydramin, chlorfeniramin, terfenadin), narkotická analgetika (například morfin, fentanyl), peptidové hormony (například lidské nebo zvířecí růstové hormony, LHRH), pohlavní hormony (například estrogeny, testosteron, progestiny, jako je například levonorgestrel, noretindron, gestoden), kardioaktivní látky,

jako jsou například atriopetidy, proteinové produkty (například inzulin), enzymy (například protidestičkové enzymy, lysozym, dextransáza), látky proti nauze (například skopolamin), antikonvulziva (například karbamazin), imunosupresiva (například cyklosporin), psychoterapeutika (například diazepam), sedativa (například fenobarbital), antikoagulancia (například heparin), analgetika (například acetaminofen), antimigrénové látky (například ergotamin, melatonin, sumatripan), antiarytmika (například flekainid), antiemetika (například metoklopramid, ondansetron), protinádorové léky (například metotrexát), neurologické léky, jako například anxiolytika, hemostatika, léky proti obezitě, a podobně, stejně tak jako jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery. Preferované léky zahrnují testosteron, levonorgestrel, estradiol a gestoden.

Vhodné změkčující látky (změkčovadla) zahrnují určité farmaceuticky přijatelné materiály, které jsou používány jako látky zvyšující penetraci kůží, nebo jako solubilizační látky v transdermálních systémech pro transport léků. Exemplární materiály zahrnují C_8 - C_{36} mastné kyseliny, jako jsou například izostearová kyselina, kyselina oktanová a olejová; C_8 - C_{36} mastné alkoholy, jako jsou například oleyl alkohol a lauryl alkohol; nižší alkylové estery C_8 - C_{36} mastných kyselin, jako jsou například etyl oleát, izopropyl myristát, butyl stearát a metyl laurát; di(nižší) alkyl estery C_6 - C_8 dikyselin, jako je například diizopropyl dipát; monoglyceridy C_8 - C_{36} mastných kyselin, jako je například glyceryl monolaurát; tetrahydrofurfuryl alkohol polyetylen glykol éter; C_6 - C_{36} alkyl pyrrolidon karboxyláty; polyetylen glykol; propylen glykol; 2-(2-etoxyetoxy)etanol; dietylen glykol monometyl éter; N,N-dimetyldodecylamin-N-oxid a jejich kombinace. Alkylaryl étery polyetylen oxidu, polyetylen oxid monometyl étery a polyetylen oxid dimetyl étery jsou také vhodné, protože fungují jako solubilizační látky, jako například glycerol a N-metyl pyrrolidon. Terpeny jsou další užitečnou skupinou změkčujících

látek zahrnující pinen, d-limonen, karef, terpineol, terpinen-4-ol, karveol, karvon, pulegon, piperiton, meton, mentol, neomentol, thymol, kamfor, borneol, citral, ionon a cineol, a to samotné i v jakékoli kombinaci. Z terpenů je preferován terpineol, obzvláště α -terpineol.

Určité lékové substance fungují jako změkčující látky, což umožňuje nepřidávat k léku navíc změkčující látku. Takové změkčující léky zahrnují nikotin, nitroglycerin, chlorfeniramin, benzyl ester kyseliny nikotinové, orfenadrin, skopolamin a kyselinu valproovou. Pokud je změkčující lék jedinou změkčující látkou přítomnou v preparátu, je přítomen v množství alespoň 10 váhových procent z celkové váhy preparátu pro transdermální transport léku. Pokud jsou přítomny další změkčující látky navíc k změkčujícímu léku, poté je celkové množství změkčující látky alespoň 10 váhových procent. Je rozuměno, že může být použita jakákoli požadovaná kombinace změkčujících látek a/nebo změkčujících léků.

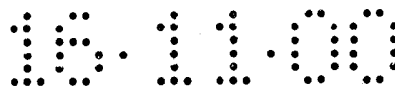
Přednostní změkčující látky zahrnují glyceryl monolaurát, terpineol, lauryl alkohol, diizopropyl adipát, propylen glykol, izopropyl myristát, etyl oleát, metyl laurát, 2-(2-etoxyetoxy)etanol a oleyl alkohol.

Zatímco mnoho z výše jmenovaných změkčujících látek ovlivňuje stupeň penetrace kůží, ovlivňují některé změkčující látky navíc ke stupni penetrace kůží i jiné vlastnosti. Například mohou být užitečné při změkčování nebo zvyšování stupně poddajnosti a/nebo snižování přechodové teploty sklovatění jinak nepoddajných (a tedy na tlak necitlivých adhezív) polymerů, což je činí vhodné pro použití jako na tlak citlivých kožních adhezív. Zatímco o těchto změkčujících látkách je známo, že nežádoucím způsobem ovlivňují vlastnosti transdermální matrice, například takovým změkčením, při kterém dochází ke kohezivnímu selhání (kde významné polymerní reziduum je ponecháno na kůži

po odstranění zařízení obsahující polymer z kůže), nebo oddělením z kontinuální fáze preparátu, umožňují mikrokuličky podle vynálezu použití relativně velkého množství změkčující látky bez vzniku těchto nežádoucích účinků.

Žádoucí vlastnosti preparátu pro transdermální transport léku jsou dobře známé osobám znalým oboru. Je například nezbytné, aby preparát zůstal v intimním kontaktu s kůží, aby došlo k rovnoměrnému přenosu léku. Je žádoucí, aby měl preparát dostatečně nízký studený průtok, což umožňuje stabilitu při skladování. Je také preferováno, aby preparát adheroval ke kůži a čistě se z ní uvolňoval. Za účelem dosažení kontaktu s kůží, čistého uvolnění, preferovaného stupně adheze a rezistence vůči studenému průtoku jsou množství a struktura monomerů v polymerních mikrokuličkách, a množství a struktura změkčující látky zvoleny tak, že preparát má hodnotu poddajnosti (měřeno podle metody popsané detailně níže) v rozmezí okolo 3×10^{-6} cm^2/dyn do zhruba 1×10^{-3} cm^2/dyn , přednostně v rozmezí okolo 1×10^{-5} cm^2/dyn do zhruba 5×10^{-4} cm^2/dyn , ještě přednostněji v rozmezí okolo 1×10^{-5} cm^2/dyn do zhruba 5×10^{-5} cm^2/dyn . Někdy jsou u preparátů, které jsou vhodné k použití jako na tlak citlivé adhezivní preparáty pro transdermální transport léku, získány hodnoty poddajnosti mimo široké rozmezí uvedené výše. Avšak preparáty s významně nižšími hodnotami poddajnosti jsou obecně relativně tuhé a mají méně optimální kontakt a adhezi ke kůži. Preparáty s významně vyššími hodnotami poddajnosti mají suboptimální studený průtok a mohou zanechávat významná rezidua po odstranění z kůže.

Změkčující látka je přítomna v množství alespoň 10 váhových procent z celkové váhy preparátu pro transdermální transport léku za účelem zvýšení transportu léku a udržení přijatelných adhezivních vlastností. Změkčující látka je přítomna v množství od zhruba 15 do zhruba 50 váhových procent a přednostněji od zhruba 25 do zhruba 50 váhových procent.



Změkčující látka a volitelně lék jsou typicky kombinovány s rozpouštědlem a začleněny do mikrokuličkové komponenty preparátu způsobem popsáním výše. Vhodné preparáty však mohou být také připraveny separátně začleněním léku a změkčující látky do mikrokuliček s následným zkombinováním směsí léku/mikrokuliček a změkčující látky/mikrokuliček za účelem získání finálního preparátu. Mikrokuličky obsahující změkčující látku mohou být za účelem získání finálního preparátu alternativně smíšeny s lékem a konvenčním (tj. ne-mikrokuličkovým) adhezivem.

V dalším aspektu vynálezu může být připraven preparát pro transdermální transport léku modifikací výše popsaných postupů polymerace suspenze pomocí přidání všech nebo některých částí změkčující látky a/nebo léku k suspenzní směsi polymerizovatelné volnými radikály. Aby byly změkčující látka a lék, pokud jsou použity, užitečné v tomto způsobu, měly by být dostatečně rozpustné v oleji, aby byly mísitelné v olejové fázi suspenzní polymerační směsi a také nereaktivní za podmínek polymerace volnými radikály i za jiných reaktivních podmínek. Termínem "nereaktivní" se míní, že změkčující látka nebo lék neobsahují etylenické nenasycení nebo funkční vlastnosti, které by mohly spolu reagovat, nebo jinak interferovat s polymerací suspenzní směsi reaktivní s volnými radikály, a/nebo, že účinnost změkčující látky nebo léku není za reakčních podmínek významněji degradována.

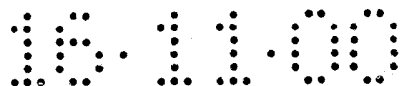
In situ způsob přípravy preparátu pro transdermální transport léku, který je předmětem předkládaného vynálezu je tvořen kroky:

- a) tvorbou olejové fáze obsahující ester (met)akrylové kyseliny a/nebo monomery vinyl esteru, a nereaktivní, v oleji rozpustnou změkčující látku a/nebo lék, a v oleji rozpustný iniciátor na bázi volných radikálů ve vodné fázi, která obsahuje vodné médium mající alespoň jeden stabilizátor suspenze nebo surfaktant;

- b) zahájením polymerace olejové fáze ve vodné fázi;
- c) volitelně přidáním další nereaktivní, v oleji rozpustné změkčující látky a/nebo léku k in situ polymerizovaným adhezivním mikrokuličkám preparátu pro transdermální transport léku.

Podpůrné materiály používané jako substráty v zařízeních pro transdermální transport léku, které jsou potažené preparátem pro transdermální transport léku, který je předmětem předkládaného vynálezu, mohou být materiály, které jsou konvenčně používány jako páskové podpůrné materiály, nebo mohou být z jiných flexibilních materiálů, které jsou významně inertní vůči složkám preparátu pro transdermální transport léku. Tyto podpůrné materiály ale nejsou omezeny pouze na podpůrné materiály vyrobené z materiálů vybraných ze skupiny obsahující poly(propylen), poly(etylen), poly(vinylchlorid), polyester (například poly(etylen tereftalát), jak jsou například dostupné pod obchodním označením "Scotch" film 8050 od společnosti 3M), polyamidové filmy dostupné od společnosti DuPont Co., Wilmington, DE pod obchodním označením "KAPTON", celulóza acetát a etyl celulóza. Podpůrný materiál může být také tkanina ze syntetických nebo přírodních vláken, jako je například bavlna, nylon, umělé hedvábí, skleněný nebo keramický materiál, nebo mohou být z netkaných materiálů, jako je například tkanivo z přirozených nebo syntetických vláken, nebo jejich směsi. Podpůrný materiál může být navíc tvořen materiály vybranými ze skupiny obsahující kovy, metalizovaný polymerní film a keramický materiál.

Přednostní materiály zahrnují, ale nejsou omezeny na plasty, jako je například polyetylen, polypropylén, polyester, celulóza acetát, poly(vinyl chlorid) a poly(vinylidín fluorid), stejně tak jako papír nebo jiné substráty potažené nebo laminované takovými plasty. Tyto potažené papíry nebo termofilní filmy jsou často silikonizované nebo jinak upravované za účelem zlepšení charakteristik uvolňování. Jedna nebo obě strany



podpůrných materiálů nebo vložek by mohly mít takové charakteristiky uvolňování.

Zařízení, které je předmětem vynálezu může mít celou řadu konfigurací. Preparát může být přítomen v jedné vrstvě, kde je tvořen mikrokuličkami obsahujícími změkčujícími látku a/nebo lék; směsí mikrokuliček obsahujících změkčující látku a mikrokuliček obsahujících lék, nebo mikrokuliček obsahujících změkčující látku a konvenční adhezivum. Je také možné používat preparáty, které jsou předmětem vynálezu v mnohočetných vrstvách. Například vrstva mikrokuliček obsahující změkčující látku může být laminována k vrstvě léku v konvenčním adhezivu, nebo k vrstvě mikrokuliček obsahujících lék. Tyto vrstvy mohou mít jednotnou tloušťku, nebo mohou být uspořádány do jednoho nebo více gradientů. Mohou být přítomny i jiné vrstvy, jako například membrány a podobně. Všechny odkazy na mikrokuličky obsahující změkčující látku zahrnují také mikrokuličky obsahující změkčující látku a lék.

K přípravě adhezivních částic podle předkládaného vynálezu mohou být použity typické způsoby potažení, které zahrnují potažení rozpouštědlem i potažení na vodní bázi, a také techniky běžně známé osobám znalým oboru.

Cíle a výhody tohoto vynálezu jsou dále ilustrovány následujícími příklady. Konkrétní materiály a množství uváděná v těchto příkladech, stejně tak jako další podmínky a detaily by neměly být chápány jako omezující tento vynález. Všechny materiály jsou komerčně dostupné, pokud není uvedeno jinak, nebo pokud to není jinak zřejmé.

Test poddajnosti

Hodnoty poddajnosti uvedené v příkladech níže byly získány pomocí modifikované verze postupu Creep Compliance Procedure popsaného v patentu U.S. Patent č. 4737559 (Kellen). Uvolňující vložka je odstraněna ze vzorku testovaného materiálu.

Exponovaný povrch je přitisknut zpět na sebe v podélném směru, takže vytváří "sendvičové" uspořádání, tj. podpurný materiál/adhezivní látka/podpurná látka. Tento "sendvič" je protlačen přes laminátor, poté jsou vyříznuty dva testované vzorky o stejném povrchu za použití pravoúhlého razidla. Jeden testovaný vzorek je umístěn na stacionární destičku tlakově-deformačního reometru s dlouhou osou testovaného vzorku centrovanou na krátkou osu destičky. Malá, nestacionární destička tlakově-deformačního reometru je centrována přes první vzorek na stacionární destičce takovým způsobem, že háček je obrácen směrem k čelu reometru. Druhý testovaný vzorek je centrován na horní povrch malé, nestacionární destičky mající axiální orientaci prvního vzorku. Velká, nestacionární destička je umístěna přes druhý testovaný vzorek a celá sestava je uchycena svorkami na místě. Druhý konec malé, nestacionární destičky, než na kterém je umístěn háček, je připojen k záznamovému zařízení. K háčku malé, nestacionární destičky je připojena šňůra, která je prodloužena přes kladku reometru. K volnému konci šňůry je připojeno závaží (např. 500 g). Je zapnuto záznamové zařízení a ve stejném okamžiku je závaží rychle uvolněno, takže volně visí. Závaží je odstraněno přesně po uplynutí 3 minut. Poddajnost je poté vypočítána ze vzorce:

$$J = 2 AX/hf$$

kde A je plocha jedné strany testovaného vzorku, h je tloušťka adhezivní hmoty (tj. dvojnásobná tloušťka adhezivní vrstvy testovaného vzorku), X je posunutí a f je síla způsobená hmotou připojenou na šňůru. A je vyjádřeno v cm^2 , h je v cm, X je v cm, a f je v dynech, hodnota poddajnosti je vyjádřena v cm^2/dyn .



In vitro způsob penetrace kůží

Údaje penetrace kůží uvedená v příkladech níže byla získána za použití následujícího způsobu. Je použita difúzní cela s kůží myši zbavené srsti.

Pokud je hodnoceno zařízení k transdermálnímu transportu, je uvolňovací vložka odstraněna z 20 cm² políčka a toto políčko je aplikováno na kůži a přitlačeno tak, aby došlo k plnému kontaktu s kůží. Výsledná políčková/kožní vrstva je umístěna políčkem nahoru přes otvor spodní části difúzní cely. Difúzní cela je sestavena a spodní část je naplněna 10 ml teplé (32^o) receptorové tekutiny, tak že tato tekutina je v kontaktu s kůží. Receptorová tekutina je promíchávána magnetickým míchadlem. Pokud není používán, je otvor pro vzorek uzavřen.

Cela je poté umístěna do komory s konstantní teplotou (32±2^oC) a vlhkostí (50±10% relativní vlhkost). Receptorová tekutina je důkladně po celý experiment promíchávána magnetickým míchadlem k zajištění rovnoměrnosti vzorku a snížení difúzní bariéry na dermální straně kůže. Celý objem receptorové tekutiny je poté odebrán ve specifikovaných časových intervalech a okamžitě nahrazen čerstvou tekutinou. Odebraná tekutina je zfiltrována přes 0,45 uM filtr a poté analyzována na obsah léku za použití vysoko účinné kapalinové chromatografie. Je vypočítáno kumulativní množství léku penetrujícího kůží a stupeň proudění.

Způsob na určení uvolňování léku

Údaje týkající se uvolňování léku, které jsou uváděny v příkladech popsaných níže, byly získány za použití následujícího testovacího způsobu.

Mikrokuličky obsahující lék jsou potaženy na 2 mil (51 uM) polyesterový podpurný materiál, poté vysoušeny v peci při teplotě 185^oF (85^oC) po dobu 20 minut a při teplotě 210^oF (99^oC) po dobu 20 minut. Z vysušeného tkaniva je vyříznuto políčko (5

cm²). Políčko je připevněno k ocelové destičce za použití dvojité adhezivní pásky tak, že adhezivní vrstva mikrokuliček obsahující lék je vystavena uvolňovacímu médiu. Ocelová destička je ponořena do vodného uvolňovacího média s 30% etanolem. Médium je udržováno při 32°C a promícháváno magnetickým míchadlem při mírných otáčkách (75 ot/minutu) v průběhu celého experimentu. Ve specifických časových intervalech je odebírána 2 ml část uvolňovacího média, která je okamžitě nahrazena čerstvým médiem. Odebrané médium je zfiltrováno přes 0,22 µm filtr za účelem odstranění všech částic a poté je provedeno stanovení obsahu léku za použití vysoce účinné kapalinové chromatografie. Je vypočteno kumulativní množství uvolněného léku.

Testovací způsob na určení adhezivních vlastností

Hodnoty adheze uváděné v příkladech popsaných níže byly získány za použití přístroje Polyken Probe Tack Tester, Model 80-02-01 (Testing Machines, Inc., Amityville, NY). Nastavení přístroje bylo následující: rychlost: 0,5 cm/sekundu, zdržení: 2 sekundy, způsob: pik. Byla použita sonda z nerezivějící ocele. Výsledkem testu je síla vyžadovaná k překonání vazby mezi sondou a povrchem testovaného vzorku. Síla je měřena v "gramech adheze".

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1:

Průtoková reakční láhev o objemu jeden litr, vybavená mechanickým míchadlem, kondenzátorem a vstupy a výstupy pro vakuum a argon byla naplněna 450 gramy deionizované vody a 6,0 gramy amonium lauryl sulfátu (Standpol™ A od společnosti Henkel AG). Reaktor byl odvzdušněn a poté znovu naplněn argonem. Promíchávání bylo nastaveno na 400 ot/minutu a reaktor byl zahříván na teplotu 68°C. V nádobě byla připravena směs obsahující 141 g izooktyl akrylátu, 9 g kyseliny akrylové a

0,71 g benzoyl peroxidu (Lucidol-70 od společnosti Elf Atochem). Po rozpuštění iniciátoru byla směs přenesena do reaktoru o teplotě 68°C. Teplota reaktoru byla poté snížena na 65°C na dobu 22 hodin. Během polymerace bylo udržováno přečišťování argonem. Po 22 hodinách byla suspenze ochlazena na okolní teplotu. Reaktor byl poté vyprázdněn, suspenze byla koagulována cetyl trimetyl amonium chloridem a poté sebrána. Výsledné mikrokuličky (94:6 izoktyl akrylát: kyselina akrylová) měly dutý tvar a velikost částic 45,5 um. Mikrokuličky byly promyty izopropanolem a před použitím znovu převedeny do disperze.

Tyto mikrokuličky byly použity k přípravě systému pro transport adhezivních mikrokuliček obsahujících levonorgestrel a izopropyl myristát za použití následujícího způsobu. Roztok levonorgestrelu v metanolu byl připraven rozpuštěním 0,0252 g levonorgestrelu v 1,0 g metanolu. V třepačce byly zkombinovány a po dobu minimálně 16 hodin promíchávány izopropyl myristát (0,5549 g), 5,0 g mikrokuliček (14,75 g disperze v izopropanolu při 33,9% pevných látek) a 35,0 g etylacetátu. Část výsledné směsi o hmotnosti 25,15 g byla zkombinována s roztokem levonorgestrelu a obě složky byly smíšeny v třepačce při promíchávání po dobu minimálně 16 hodin. Výsledný preparát byl nožem s 27 mil (686 um) razicí mezerou potažen na silikonovou uvolňovací vrstvu a vysoušen při teplotě 110°F (43°C) po dobu 20 minut. Výsledný adhezivní potah obsahoval 1% levonogestrelu, 10% izopropyl myristátu a 89% adhezivního materiálu. Potah byl stejnoměrný a mikroskopické vyšetření prokázalo, že neobsahuje krystaly léku. Potažená vrstva byla laminována k polyesterovému podpůrnému materiálu.

Příklady 2-5

Za použití obecného způsobu z Příkladu 1 a stejného mikrokuličkového adhezivního materiálu byla připravena série transportních systémů, v kterých se lišilo množství izopropyl myristátu. Ve všech případech obsahoval adhezivní potah váhově

1 procento levonorgestrelu a adhezívum bylo 94:6 IOA:AA dutých mikrokuliček. Procentuální váha izopropyl myristátu je uvedena v Tabulkách 1 a 2 níže.

Adheze a poddajnost byly určeny pro transportní systémy z Příkladů 1-5 za použití testovacích způsobů popsaných výše. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 1 níže, kde každá z hodnot adheze je průměrem z 5 nezávislých stanovení a každá hodnota poddajnosti je průměrem z 3 nezávislých stanovení.

Příklad číslo	Izopropyl myristát	Adheze (g)	Poddajnost (cm ² /dyny)
1	10	294	0,92 x 10 ⁻⁵
2	20	235	1,23 x 10 ⁻⁵
3	30	227	3,42 x 10 ⁻⁵
4	40	141	3,97 x 10 ⁻⁵
5	50	112	6,36 x 10 ⁻⁵

Penetrace levonogestrelu přes kůži myši zbavenou srsti byla stanovena u transportních systémů z Příkladů 1-5 za použití způsobu popsaného výše. Receptorový roztok byl váhově 30% m-pyrolu ve vodě. Vzorke byly uloženy do chladničky před provedením analýzy obsahu, skladování netrvalo déle než dva dny. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 2, kde každá hodnota průtoku je průměrem ze 3 nezávislých stanovení. Hodnota 0-24 hodin je průměrem z celého 24-hodinového období.

Tabulka 2

Příklad číslo	Izopropyl myristát Váhové procento	Průtok (ug levonogestrelu/cm ² /hodinu)		
		0-8 hod	8-24 hod	0-24 hod
1	10	0,27	0,30	0,29
2	20	0,32	0,37	0,36
3	30	0,22	0,32	0,28
4	40	0,31	0,40	0,37
5	50	0,42	0,43	0,43

Příklad 6

Průtoková reakční láhev o objemu jeden litr, vybavená mechanickým míchadlem, kondenzátorem a vstupy a výstupy pro vakuum a argon byla naplněna 450 gramy deionizované vody a 6,0 gramy amonium lauryl sulfátu (Standpol™ A). Reaktor byl odvzdušněn a poté znovu naplněn argonem. Promíchávání bylo nastaveno na 400 ot/minutu a reaktor byl zahříván na teplotu 68°C. V nádobě byla připravena směs obsahující 141 g izooktyl akrylátu, 9 g kyseliny akrylové a 0,71 g benzoyl peroxidu (Lucidol-70). Po rozpuštění iniciátoru byla směs přenesena do reaktoru o teplotě 68°C. Teplota reaktoru byla poté snížena na 65°C na dobu 22 hodin. Během polymerace bylo udržováno přečišťování argonem. Po 22 hodinách byla suspenze ochlazená na okolní teplotu. Reaktor byl poté vyprázdněn, suspenze byla koagulována cetyl trimetyl amonium chloridem a poté sebrána. Výsledné mikrokuličky (94:6 izooktyl akrylát: kyselina akrylová) měly mnohočetně dutý tvar a velikost částic 64,4 um. Mikrokuličky byly promyty izopropanolem a před použitím znovu převedeny do disperze.

Tyto mikrokuličky byly použity k přípravě systému pro transport adhezivních mikrokuliček obsahujících testosteron za použití následujícího způsobu. Směs 4% w/w testosteronu v mikrokuličkovém adhezním materiálu byla připravena smíšením 0,977 g testosteronu s 23,445 g mikrokuliček (85,63 g disperze

v izopropanolu při 27,38% pevných látek s následným promícháváním a po dobu minimálně 16 hodin. Část směsi (7,38 g) byla zkombinována s 15,0 g etyl acetátu. Výsledný preparát byl nožem s 27 mil (686 μM) razicí mezerou potažen na silikonovou uvolňovací výstelku a vysoušen při teplotě 110⁰F (43⁰C) po dobu 20 minut. Výsledný adhezivní potah obsahoval 4% testosteronu a 96% adhezivního materiálu. Potah byl stejnoměrný a mikroskopické vyšetření prokázalo, že neobsahuje krystaly léku. Potažená vrstva byla laminována k polyesterovému podpůrnému materiálu.

Příklad 7

Adhezivní mikrokuličkový transportní systém obsahující testosteron a terpineol byl připraven následujícím způsobem. 15,2 w/w procentní zásobní roztok testosteronu v terpineolu byl připraven rozpuštěním 8,0261 g testosteronu v 44,9667 g terpineolu. Část (0,598 g) tohoto roztoku byla zkombinována s 7,497 g 4% w/w testosteronové mikrokuličkové směsi připravené v Příkladu 6, a 21,6 g etyl acetátu a poté promíchávána na třepačce po dobu minimálně 16 hodin. Výsledný preparát byl nožem s 27 mil (686 μM) razicí mezerou potažen na silikonovou uvolňovací výstelku a vysoušen při teplotě 110⁰F (43⁰C) po dobu 20 minut. Výsledný adhezivní potah obsahoval 6,45 váhových procent testosteronu, 20 váhových procent terpineolu a 73,55 váhových procent adhezivního materiálu. Potah byl stejnoměrný a mikroskopické vyšetření prokázalo, že neobsahuje krystaly léku. Potažená vrstva byla laminována k polyesterovému podpůrnému materiálu.

Příklady 8-10

Za použití obecného způsobu z Příkladu 7 byla připravena série transportních systémů, v kterých se lišilo množství testosteronu a terpineolu. Ve všech případech byl použit mikrokuličkový adhezivní preparát připravený v Příkladu 6. Váhová procenta testosteronu a terpineolu jsou uvedena Tabulce 3 níže.

Penetrace testosteronu přes kůži myši zbavenou srsti byla stanovena u transportních systémů z Příkladů 6-10 za použití testovacích způsobů popsaných výše. Receptorový roztok byl váhově 30% m-pyrolu ve vodě. Vzorky byly uloženy do chladničky před provedením analýzy obsahu, skladování netrvalo déle než dva dny. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 3 níže, kde každá hodnota průtoku je průměrem ze 3 nezávislých stanovení. Hodnota 0-24 hodin je průměrem z celého 24-hodinového období.

Příklad číslo	Testosteron Váhové procento	Průtok (ug testosteronu/cm ² /hodinu)			
		0-4 hod	4-8 hod	8-24hod	0-24hod
6	4	0,8	2,0	2,1	1,9
7	6,45	2,0	4,2	3,5	3,3
8	7,68	1,5	2,2	1,9	1,9
9	8,76	1,6	2,8	2,6	2,4
10	9,93	2,4	9,1	5,8	5,8

Příklad 11

Adhezivní mikrokuličkový transportní systém obsahující terpineol byl připraven následujícím způsobem. Terpineol (2,50 g), 10,0 g 94:6 IOA:AA mikrokuliček (36,52 g disperze v izopropanolu při 27,38% pevných látek, Příklad 6) a 26,52 g etyl acetátu bylo zkombinováno a poté promícháváno na třepače po dobu minimálně 16 hodin. Výsledný preparát byl nožem s 20 mil (508 μ m) razicí mezerou potažen na silikonovou uvolňovací výstelku a vysoušen při teplotě 110^oF (43^oC) po dobu 20 minut. Výsledný adhezivní potah obsahoval 20 procent terpineolu a 80 procent adhezivního materiálu. Potah byl stejnoměrný. Potažená vrstva byla laminována k polyesterovému podpůrnému materiálu.

Příklady 12-14

Za použití obecného způsobu z Příkladu 11 byla připravena série transportních systémů, v kterých se lišilo množství terpineolu. Ve všech případech byly použity adhezivní mikrokuličky připravené v Příkladu 6. Váhové procento terpineolu je uvedeno v Tabulce 4 níže.

Adheze a poddajnost byly určeny pro transportní systémy z Příkladů 11-14 za použití testovacích způsobů popsaných výše. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 4 níže, kde každá z hodnot adheze je průměrem z 5 nezávislých stanovení a každá hodnota poddajnosti je průměrem z 3 nezávislých stanovení.

Příklad číslo	Terpineol (váhové procento)	Adheze (g)	Poddajnost (cm ² /dyny)
11	20	399	0,82 x 10 ⁻⁵
12	30	354	1,94 x 10 ⁻⁵
13	40	274	3,44 x 10 ⁻⁵
14	50	171	5,56 x 10 ⁻⁵

Příklad 15

Průtoková reakční láhev o objemu jeden litr, vybavená mechanickým míchadlem, kondenzátorem a vstupy a výstupy pro vakuum a argon byla naplněna 390 gramy deionizované vody a 6,0 gramy amonium lauryl sulfátu (Standpol™ A). Reaktor byl odvzdušněn a poté znovu naplněn argonem. Promíchávání bylo nastaveno na 425 ot/minutu a reaktor byl zahříván na teplotu 68°C. V nádobě byla připravena směs obsahující 210 g izooktyl akrylátu a 0,69 g 2,2'-azobis(2-metylbutannitrilu). Po rozpuštění iniciátoru byla směs přenesena do reaktoru o teplotě 68°C. Teplota reaktoru byla poté snížena na 60°C na dobu 22 hodin. Během polymerace bylo udržováno přečišťování argonem. Po 22 hodinách byla suspenze ochlazena na okolní teplotu. Reaktor

byl poté vyprázdněn, suspenze byla koagulována izopropanolem a poté sebrána. Výsledné mikrokuličky měly dutý tvar a velikost částic do 50 um. Mikrokuličky byly před použitím znovu převedeny do disperze v 11/89 izopropanol/etyl acetátu.

Mikrokuličky byly použity k přípravě systému pro transport adhezivních mikrokuliček obsahujících testosteron za použití následujícího způsobu. Směs 4% w/w testosteronu v mikrokuličkovém adhezivním materiálu byla připravena smíšením 0,8358 g testosteronu s 20,0 g mikrokuliček (181,88 g disperze v izopropanolu/etyl acetátu 11/89 w/w při 11% pevných látek) s následným promícháváním a po dobu minimálně 16 hodin. Část výsledného preparátu byla nožem s 26 mil (660 um) razicí mezerou potažena na fluoropolymerovou uvolňovací vrstvu a vysušena při teplotě 110⁰F (43⁰C) po dobu 20 minut. Výsledný adhezivní potah obsahoval 4% testosteronu a 96% adhezivního materiálu. Potah byl stejnoměrný a mikroskopické vyšetření prokázalo, že neobsahuje krystaly léku. Potažená vrstva byla laminována k polyesterovému podpůrnému materiálu. Vzorby byly skladovány v zapečetěných, fólií potažených polyesterových sáčcích. Po týdenním skladování prokázalo mikroskopické vyšetření tvorbu četných krystalů.

Příklad 16

Adhezivní mikrokuličkový transportní systém obsahující testosteron a terpineol byl připraven následujícím způsobem. 14,0 w/w procentní zásobní roztok testosteronu v terpineolu byl připraven zkombinováním 7,347 g testosteronu s 41,64 g terpineolu, promícháváním na třepačce po dobu 3 dnů a následnou filtrací za účelem odstranění nerozpuštěného testosteronu. Roztoky připravené tímto způsobem analyzovány vysoko účinnou kapalinovou chromatografií naředěné v metanolu v poměru 1:100 a bylo prokázáno, že obsahují 14,0 váhových procent testosteronu. Část (0,35 g) tohoto roztoku byla zkombinována s částí (29,05 g) preparátu připraveného v Příkladu 15 a poté promíchávána na třepačce po dobu minimálně 16 hodin. Výsledný preparát byl

nožem s 26 mil (660 uM) razicí mezerou potažen na fluoropolymerovou uvolňovací vrstvu a poté vysoušen při teplotě 110°F (43°C) po dobu 20 minut. Výsledný adhezivní potah obsahoval 4,8 váhových procent testosteronu, 8,2 váhových procent terpineolu a 87,0 váhových procent adhezivního materiálu. Potah byl stejnoměrný a mikroskopické vyšetření prokázalo, že neobsahuje krystaly léku. Potažená vrstva byla laminována k polyesterovému podpůrnému materiálu. Vzorky byly skladovány v zapečetěných, fólií potažených polyesterových sáčcích. Po týdenním skladování prokázalo mikroskopické vyšetření tvorbu četných krystalů.

Příklad 17-19

Za použití obecného způsobu z Příkladu 16 byla připravena série transportních systémů, v kterých se lišilo množství testosteronu a terpineolu. Ve všech případech byly adhezivní látkou IOA duté mikrokuličky. Váhová procenta testosteronu a terpineolu jsou uvedena v Tabulce 5 níže. Ve všech třech příkladech byl potah stejnoměrný, avšak po týdenním skladování bylo mikroskopicky prokázáno, že došlo k tvorbě četných krystalů ve všech třech vzorcích.

Příklad 20

Za použití obecného způsobu z Příkladu 16 byl připraven systém obsahující 8,8% testosteronu, 42,3% terpineolu a 48,9% IOA mikrokuličkového adhezivního materiálu. Potah byl stejnoměrný a mikroskopické vyšetření prokázalo, že neobsahuje krystaly léku ani na začátku, ani po 5 týdnech skladování.

Penetrace testosteronu přes kůži myši zbavenou srsti byla stanovena u transportních systémů z Příkladů 16-20 za použití testovacích způsobů popsaných výše. Penetrační test byl proveden s výchozími vzorky. Receptorový roztok byl váhově 30% m-pyrolu ve vodě. Vzorky byly uloženy do chladničky před provedením analýzy obsahu, skladování netrvalo déle než dva dny. Výsledky jsou uvedeny v Tabulce 5 níže, kde každá hodnota

průtoku je průměrem ze 3 nezávislých stanovení. Hodnota 0-24 hodin je průměrem z celého 24-hodinového období.

Tabulka 5

Příklad číslo	Testosteron (Váhové procento)	Terpineol (Váhové procento)	Průtok (ug testosteronu/cm ² /hodinu)			
			0-4 h	4-8 h	8-24 h	24-28 h
			15	4	0	1,9
16	4,8	8,2	2,9	4,1	3,6	3,5
17	5,8	16,6	3,8	4,9	3,9	3,8
18	6,8	25,1	2,9	6,2	4,3	3,5
19	7,8	33,8	3,3	7,4	5,6	4,0
20	8,8	42,3	9,3	31,4	18,5	10,4

Příklad 21

Průtoková reakční láhev o objemu 0,5 litru, vybavená mechanickým míchadlem, kondenzátorem a vstupy a výstupy pro vakuum a argon byla naplněna 112,5 gramy deionizované vody a 1,5 gramy amonium lauryl sulfátu (Standpol™ A). Reaktor byl odvzdušněn a poté znovu naplněn argonem. Promíchávání bylo nastaveno na 300 ot/minutu a reaktor byl zahříván na teplotu 68°C. V nádobě byl zkombinován izooktyl akrylát (36,75 g) a 0,75 g β-estradiol-3-benzoát s následným zahříváním (okolo 50°C) až do kompletního rozpuštění monomeru. Do nádoby byl přidán benzoyl peroxid (0,18 g Lucidolu-70). Po rozpuštění iniciátoru byla směs přenesena do reaktoru o teplotě 68°C. Teplota reaktoru byla poté snížena na 65°C na dobu 22 hodin. Během polymerace bylo udržováno přečišťování argonem. Po 22 hodinách byla suspenze ochlazená na okolní teplotu. Mikrokuličky byly ve vodné fázi stabilní. Reaktor byl poté vyprázdněn a suspenze byla zfiltrována za účelem odstranění aglomerátů. Optickou mikroskopií výsledných mikrokuliček bylo zjištěno, že se jedná o směs mikrokuliček několika tvarů: duté, pevné, mnohočetné diskrétní s dutinami a mnohočetné řetězové s

dutinami. Velikost částic byla určena za použití analýzy Particle Image Analysis jako 24,90 μm . Vzorek byl potažen na 2 mil (51 μm) polyesterový podpůrný materiál a poté vysoušen při teplotě 185⁰F (85⁰C po dobu 20 minut a 210⁰F (99⁰C) po dobu 20 minut. Poddajnost byla měřena za použití testovacího způsobu popsaného výše a bylo zjištěno, že dosahuje hodnot 0,1 x 10⁻⁵ cm²/dyn.

Příklad 22

Průtoková reakční láhev o objemu 0,5 litru, vybavená mechanickým míchadlem, kondenzátorem a vstupy a výstupy pro vakuum a argon byla naplněna 112,5 gramy deionizované vody a 1,5 gramy amonium lauryl sulfátu (Standpol[™] A). Reaktor byl odvzdušněn a poté znovu naplněn argonem. Promíchávání bylo nastaveno na 300 ot/minutu a reaktor byl zahříván na teplotu 68⁰C. V nádobě byl zkombinován izooktyl akrylát (34,9 g), 1,85 N-vinyl pyrolidonu, 0,094 g 1,6-hexandiol akrylátu a 0,75 g β -estradiol-3-benzoátu s následným zahříváním (okolo 50⁰C) až do kompletního rozpuštění směsi monomeru. Do nádoby byl přidán benzoyl peroxid (0,36 g Lucidolu-70). Po rozpuštění iniciátoru byla směs přenesena do reaktoru o teplotě 68⁰C. Teplota reaktoru byla poté snížena na 65⁰C na dobu 22 hodin. Během polymerace bylo udržováno přečišťování argonem. Po 22 hodinách byla suspenze ochlazená na okolní teplotu. Mikrokuličky byly ve vodné fázi stabilní. Reaktor byl poté vyprázdněn a suspenze byla zfiltrována za účelem odstranění aglomerátů. Optickou mikroskopií výsledných mikrokuliček bylo zjištěno, že se jedná o směs dutých a pevných mikrokuliček. Velikost částic byla určena za použití analýzy Particle Image Analysis jako 29,1 μm . Vzorek byl potažen na 2 mil (51 μm) polyesterový podpůrný materiál a poté vysoušen při teplotě 185⁰F (85⁰C po dobu 20 minut a 210⁰F (99⁰C) po dobu 20 minut. Poddajnost byla měřena za použití testovacího způsobu popsaného výše a bylo zjištěno, že dosahuje hodnot více než 6,0 x 10⁻⁵ cm²/dyn.

Příklad 23

Vodná fáze byla připravena neutralizací směsi 0,75 g kyseliny akrylové v 56,25 g deionizované vody za pomoci hydroxidu amonného na pH přibližně 7. 40 gramová část vodné fáze a 0,25 g amonium lauryl sulfátu (Standpol™ A) byly přidány do průtokové reakční láhve o objemu 1 litr vybavené mechanickým míchadlem, kondenzátorem a vstupními a výstupními linkami pro argon a vakuum. Směs byla promíchávána při 350 ot/minutu při přečišťování argonem a zahřátí na 68°C. Olejová fáze byla připravena rozpuštěním 0,12 g benzoeryl peroxidu (Lucidol 70) a 0,56 g β -estradiol-3-benzoátu v 18 g izooktyl akrylátu. Zbývající část vodné fáze byla zkombinována s 0,38 g sorbitan monooleátu, HLB = 4,3 (Arlacel 80 od společnosti ICI Specialities); výsledná směs byla homogenizována za vzniku pěny. Olejová fáze byla přidána přimícháním do pěny za vzniku olejové emulze ve vodě. Emulze byla poté přenesena do reaktoru za vzniku vodné/olejové/vodné emulze pro polymeraci. Reaktor byl odvzdušněn a teplota byla udržována na 65°C po dobu 22 hodin. Během polymerace bylo udržováno přečišťování argonem. Po 22 hodinách byl reaktor ochlazen na okolní teplotu. Mikrokuličky byly ve vodné fázi stabilní. Reaktor byl poté vyprázdněn a suspenze byla zfiltrována za účelem odstranění aglomerátů. Optickou mikroskopií výsledných mikrokuliček bylo zjištěno, že se jedná o mikrokuličky a mnohočetnými dutinami. Velikost částic byla určena za použití analýzy Particle Image Analysis jako 55 μm . Vzorek byl potažen na 2 mil (51 μm) polyesterový podpurný materiál a poté vysoušen při teplotě 185°F (85°C po dobu 20 minut a 210°F (99°C) po dobu 20 minut. Poddajnost byla měřena za použití testovacího způsobu popsaného výše a bylo zjištěno, že dosahuje hodnot $0,3 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{dyn}$.

Příklad 24

Postup z příkladu 23 byl zopakován za použití β -estradiol diacetátu místo β -estradiol-3-benzoátu. Mikrokuličky měly

mnohočetné dutiny a velikost částic byla 70 μm . Poddajnost byla více než $6,0 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{dyn}$.

Schopnost preparátů z Příkladů 21-24 uvolňovat lék byla měřena za použití testovacího způsobu popsaného výše. Hodnoty jsou uvedeny v Tabulce 6 níže, kde každá hodnota je průměrem ze tří nezávislých stanovení a čísla v závorkách jsou standardní chybou průměru.

Číslo příkladu	Kumulativní množství uvolněného estradiolu (μg)			
	0 minut	10 minut	45 minut	180 minut
21	0	28,1 (0,4)	50,3 (9,1)	145,8 (13,3)
22	0	5,1 (0,1)	24,2 (1,2)	46,9 (1,5)
23	0	20,7 (1,1)	82,0 (8,7)	236,3 (17,4)
24	0	46,7 (13,7)	314,2 (58,1)	581,7 (36,3)

Příklad 25

Průtoková reakční láhev o objemu jeden litr, vybavená mechanickým míchadlem, kondenzátorem a vstupy a výstupy pro vakuum a argon byla naplněna 180 gramy deionizované vody a 4,8 gramy amonium lauryl sulfátu (Standpol™ A). Reaktor byl odvzdušněn a poté znovu naplněn argonem. Promíchávání bylo nastaveno na 550 ot/minutu a reaktor byl zahříván na teplotu 68°C . V nádobě byl zkombinován izooktyl akrylát (117,6 g), 2,4 g esteru poly(etylén oxid)akrylátu (AM-90G, od společnosti Shin-Nakamura), 24 g izopropyl myristátu, 0,03 g 1,6-hexandiol diakrylátu 0,57 g benzoyl peroxidu (Lucidol-70). Po rozpuštění iniciátoru byla směs přenesena do reaktoru o teplotě 68°C . Teplota reaktoru byla poté snížena na 65°C na dobu 22 hodin. Během polymerace bylo udržováno přečišťování argonem. Po 22 hodinách byla suspenze ochlazena na okolní teplotu. Reaktor byl poté vyprázdněn a suspenze byla zfiltrována za účelem odstranění aglomerátů. Bylo zjištěno, že výsledné mikrokuličky

obsahují mnohočetné jemné dutiny a velikost jejich objemu je v průměru 58,4 um. Vzorek byl zahuštěn akrylátovým latexem (1 pph UCAR® polyphobe-104 od společnosti Union Carbide) a potažen na chemicky upravenou polyesterovou vrstvu s následným vysušením za vzniku vysušeného potahu o tloušťce 4,4 mil (112 um). Bylo zjištěno, že poddajnost dosahuje hodnot $7,87 \times 10^{-5}$ cm²/dyn.

Příklad 26

Postup z Příkladu 25 byl zopakován s výjimkou, že promíchávání bylo nastaveno na 450 otáček/minutu. Bylo zjištěno, že výsledné mikrokuličky obsahují mnohočetné jemné dutiny a jejich velikost objemu je v průměru 45,4 um. Vzorek byl zahuštěn akrylátovým latexem (1 pph UCAR® polyphobe-104 od společnosti Union Carbide) a potažen na chemicky upravenou polyesterovou vrstvu s následným vysušením za vzniku vysušeného potahu o tloušťce 3,8 mil (96,5 um). Bylo zjištěno, že poddajnost dosahuje hodnot $7,87 \times 10^{-5}$ cm²/dyn.

Předkládaný vynález byl popsán s odkazem na některé jeho formy. Předcházející detailní popis a příklady byly poskytnuty pouze pro jasnost a porozumění a nevyplývají z nich žádná omezení. Osobám znalým oboru bude zřejmé, že mohou být učiněny mnohé změny popsaných forem vynálezu bez odchýlení od podstaty a rozsahu vynálezu. Proto rozsah vynálezu by neměl být omezen na přesné detaily preparátů a struktur zde popsaných, ale spíše jazykem patentových nároků, které následují.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Preparát pro transdermální transport léku obsahující na tlak citlivé adhezivní mikrokuličky obsahující a) alespoň 10 ^{hmotn. %} ~~váhových~~ procent změkčující látky začleněné do mikrokuliček a volitelně b) terapeuticky účinné množství léku.
2. Preparát podle patentového nároku 1, kde mikrokuličky jsou duté.
3. Preparát podle patentového nároku 1, kde mikrokuličky jsou v pevné formě.
4. Preparát podle patentového nároku 1, kde preparát má hodnotu poddajnosti od zhruba $3 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{dyn}$ až $1 \times 10^{-3} \text{ cm}^2/\text{dyn}$.
5. Preparát podle patentového nároku 1, kde mikrokuličky jsou tvořeny polymerem akrylátu.
6. Preparát podle patentového nároku 5, kde polymer akrylátu zahrnuje kopolymer alespoň jednoho esteru kyseliny akrylové a metakrylové a alespoň jeden komonomer polymerizovatelný volnými radikály.
7. Preparát podle patentového nároku 6, kde alespoň jeden ester kyseliny akrylové nebo metakrylové zahrnuje monofunkční nenasycený ester kyseliny akrylové a metakrylové neterciárního alkoholu, kde alkylová skupina řečeného alkoholu obsahuje od 4 do 10 uhlíkových atomů.
8. Preparát podle patentového nároku 6, kde alespoň jeden ester kyseliny akrylové nebo metakrylové zahrnuje sec-butyl-akrylát, n-butyl-akrylát, tert. butyl-akrylát, butyl-metakrylát, izoamyl-akrylát, 2-metylbutyl-akrylát, 4-metyl-

2-pentyl-akrylát, 2-etylhexyl-akrylát, izooktyl-akrylát, izononyl-akrylát, izodecyl-metakrylát, izodecyl-akrylát, dodecyl-akrylát, tetradecyl-akrylát, etyl-akrylát, izobornyl-akrylát, nebo jakoukoli jejich směs.

9. Preparát podle patentového nároku 6, kde alespoň jeden ester kyseliny akrylové nebo metakrylové zahrnuje izooktyl akrylát nebo 2-etylhexyl-akrylát.
10. Preparát podle patentového nároku 6, kde polární komonomer polymerizovatelný volnými radikály zahrnuje monoolefinickou monokarboxylovou kyselinu nebo její sůl; monoolefinickou dikarboxylovou kyselinu nebo její sůl; akrylamid; N-substituovaný akrylamid; N-vinyl laktam nebo jakoukoli jejich směs.
11. Preparát podle patentového nároku 6, kde polární komonomer polymerizovatelný volnými radikály zahrnuje kyselinu akrylovou, kyselinu metakrylovou, kyselinu itakonovou, kyselinu maleinovou, kyselinu fumarovou, vinyl-acetát, sulfoetyl - metakrylát, N-vinyl - pyrrolidon, N-vinyl kaprolaktam, akrylamid, t-butyl akrylamid, dimetylamino etyl akrylamid, N-oktyl akrylamid, hydroxyethyl-akrylát, hydroxyethyl-metakrylát, metakrylát sodný, akrylát amonný, akrylát sodný, trimetylamín p-vinyl benzimid, N,N-dimetyl-N-(beta-metoxi-etyl) amonium propionát betain, trimetylamín metakrylamid, 1,1-dimetyl-1-(2,3-dihydroxypropyl)amin metakrylamid nebo jakoukoli jejich směs.
12. Preparát podle patentového nároku 6, kde polární komonomer polymerizovatelný volnými radikály zahrnuje kyselinu akrylovou
13. Preparát podle patentového nároku 5, kde akrylátový polymer zahrnuje kopolymer izooktyl-akrylátu a kyselinu akrylovou.

14. Preparát podle patentového nároku 1, kde změkčující látka zahrnuje terpen; alkohol obsahující od 8 do 36 uhlíkových atomů; mastnou kyselinu, ester mastné kyseliny, nebo amid mastné kyseliny mající 8 až 36 uhlíkových atomů; glycerid mastné kyseliny mající od 8 do 36 uhlíkových atomů; alkylpyrolidon karboxylát, kde alkylová skupina obsahuje od 6 do 36 uhlíkových atomů, nebo jakoukoli jejich směs.
15. Preparát podle patentového nároku 1, kde změkčující látka zahrnuje terpineol, izopropyl-myristát nebo jejich směs.
16. Preparát podle patentového nároku 1, kde lék je začleněn do mikrokuliček.
17. Preparát podle patentového nároku 1, kde lék obsahuje steroid.
18. Preparát podle patentového nároku 1, kde lék obsahuje kombinaci steroidů.
19. Preparát podle patentového nároku 18, kde lék obsahuje kombinaci estrogeneru a progestinu.
20. Preparát podle patentového nároku 1, kde lék obsahuje testosteron nebo levonorgestrel.
21. Zařízení pro transdermální transport léku obsahující preparát pro transdermální transport léku podle patentového nároku 1 ve spojení s podpurným materiálem.
22. Způsob přípravy preparátu pro transdermální transport léku zahrnující kroky:
 - a) tvorbu olejové fáze obsahující jeden nebo více esterů kyseliny akrylové, ester kyseliny metakrylové, nebo monomery vinyl esteru samotné nebo v jakékoli kombinaci; nereaktivní v oleji rozpustnou změkčující látku a/nebo lék; a v oleji

rozpustný iniciátor na bázi volného radikálu ve vodné fázi obsahující vodné médium obsahující alespoň jeden stabilizátor suspenze nebo surfaktant a

- b) zahájení polymerace olejové fáze ve vodné fázi, čímž dochází k vytváření preparátu na bázi adhezivních mikrokuliček určeného k transdermálnímu tranportu léku.