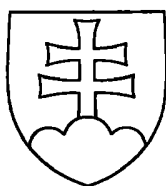


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 05.09.1998
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 197 42 296.9, 198 34 005.2
(32) Dátum priority: 25.09.1997, 29.07.1998
(33) Krajina priority: DE, DE
(40) Dátum zverejnenia: 09.10.2000
(86) Číslo PCT: PCT/EP98/05652, 05.09.1998

(21) Číslo dokumentu:

432-2000

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7:

C 07D 489/04
A 61K 31/485

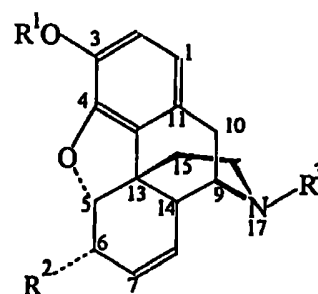
(71) Prihlasovateľ: LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, Andernach, DE;

(72) Pôvodca vynálezu: Hoffmann Rainer, Neuwied, DE;
Asmussen Bodo, Bendorf, DE;
Koch Andreas, Melsbach, DE;
Hille Thomas, Neuwied, DE;
Adam Bernd, Treysa, DE;
Matusch Rudolf, Marburg, DE;

(74) Zástupca: Rott, Růžička, Guttman, v. o. s., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Transdermálny alebo transmukozálny prostriedok na podávanie morfinových alkaloidov, jeho použitie, zodpovedajúce zlúčeniny a spôsob ich výroby**

(57) Anotácia:
Sú opísané adičné soli morfinového alkaloidu a organickej kyseliny, pričom morfinový alkaloid má vzorec (I), v ktorom význam substituentov R^1 , R^2 a R^3 je uvedený v opisnej časti. Organická kyselina je volená z monoesterov C_3 až C_{16} dikarboxylových kyselín s jednomocnými C_1 až C_4 alkoholmi; C_2 až C_{16} sulfo-kyselín; substituovaných benzoových kyselín volených zo skupiny halogén-, hydroxy-, alkyl-, hydroxyalkyl-, alkoxyalkyl- a/alebo alkoxy-substituovaných benzoových kyselín, ako aj aminosubstituovaných benzoových kyselín, prípadne alkylovaných na N-atóme; päťčlenných alebo šesťčlenných heterocyklov s najmenej jedným N- alebo S-atómom a jednou karboxylovou funkciou; nasýtených alebo nenasýtených, prípadne substituovaných oxokarboxylových kyselín s 5 až 10 C-atómami; fenyl- alebo fenoxysubstituovaných nasýtených C_2 až C_4 karboxylových kyselín; alifatických, aromatických alebo heterocyklických C_2 až C_{12} aminokyselín, v ktorých je jedna aminoskupina substituovaná prípadne substituovanou C_2 -až C_6 alkanoyl skupinou alebo prípadne substituovanou benzoylskupinou.

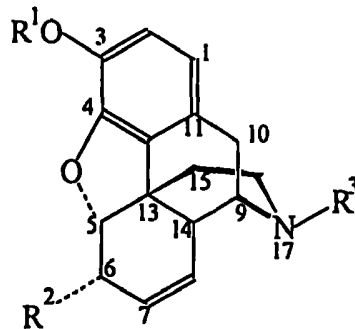


(I)

Transdermálny alebo transmukozálny prostriedok na podávanie morfinových alkaloidov, jeho použitie, zodpovedajúce zlúčeniny a spôsob ich výroby

Oblasť techniky

Vynález sa týka látok, ktoré sú v podstate tvorené adičnými soľami morfinového alkaloidu s organickou kyselinou, pričom morfinový alkaloid má nasledujúci vzorec (I):



(I)

pričom R^1 je volené zo skupiny, ktorú tvorí H, alkylové zvyšky C_1 až C_6 , prednostne metyl, etyl, propyl, izopropyl, $C(O)CH_3$, R^2 je volené zo skupiny, ktorú tvorí H, OH, $OC(O)CH_3$, =O, = CH_2 , R^3 je volené zo skupiny, ktorú tvorí - CH_3 , cyklopropyl-, cyklobutyl- a alyl-, ako aj väzba na C7/C8 môže byť nasýtená alebo na N_{17} môže byť nitroxylová skupina.

Doterajší stav techniky

Morfinové alkaloidy, najmä morfin, patria do skupiny silných analgetik; ich terapeutické použitie spočíva medzi iným v oblasti ošetrovania silných a najsilnejších bolestivých stavov, ku ktorým dochádza napr. vo finálnom štádiu rakovinových ochorení alebo tiež po úrazoch.

Doterajšie aplikačné možnosti (orálne, parenterálne) týchto látok sú neuspokojivé. Existuje pri nich nebezpečenstvo kyslo katalyzovaných zmien v žalúdku. Okrem toho dochádza k silnému kolísaniu hladiny v plazme; toto sa pozoruje najmä pri parenterálnej aplikácii (injekcii). Následkom toho dochá-

dza kvôli prekročovaniu alebo nedosahovaniu terapeuticky požadovaných koncentrácií v plazme k účinkom vyvolávajúcim návyk.

Z patentu US-A 4,626,539 sú známe farmaceutické kompozície, ktoré obsahujú opiát, ako napríklad morfín alebo jeho farmaceuticky prijateľné soli. Ako farmaceuticky prijateľné soli sú v tomto patentovom spise opisované acetáty, napsyláty, tosyláty, sukcináty, hydrochloridy, palmitáty, stearáty, oleáty, parmoáty, lauráty, valeráty, hydrobromidy, sulfáty, metánsulfonáty, tartaráty, citráty a maleináty.

Z patentu US-A 5,374,645 sú známe kompozície na transdermálne obo-
hacovanie iónových farmaceuticky aktívnych činidiel, pričom k látkam pri tom spomínaných, patria tiež morfín a jeho farmaceuticky prijateľné soli. Ako soli sú dodatočne k už vyššie uvedeným morfinovým soliam spomínané oxaláty, pyruváty, cinnamáty, acetáty, trifluóracetáty, ako aj salicyláty a niektoré ďalšie.

Patent US-A 4,879,297 opisuje farmaceutické kompozície, ktoré obsahujú opiáty a ich farmaceuticky prijateľné soli, pričom ako soli sú opisované najmä soli určitých masných kyselín ako palmitáty, stearáty, oleáty, parmoáty.

V ďalšom sú v patente US-A 4,908,389 opisované kompozície na topic-
kú aplikáciu obsahujúce účinnú látku, ktoré obsahujú účinné látky vo forme adičných solí ako sú hydrochloridy, hydrobromidy, ortofosfáty, benzoáty, maleináty, tartaráty, sukcináty, citráty, salicyláty, sulfáty alebo acetáty.

V dermálnych alebo topických aplikáciách, niektoré z vyššie menovaných adičných solí morfinových alkaloidov majú tú výhodu, že permeabilita menovaných solí pokožkou je veľmi malá. Táto nevýhoda sa v známych kompozíciách pokusne kompenzuje tým, že sa do aplikačných foriem pridáva tzv. enhancer (prostriedok na zosilnenie penetrácie).

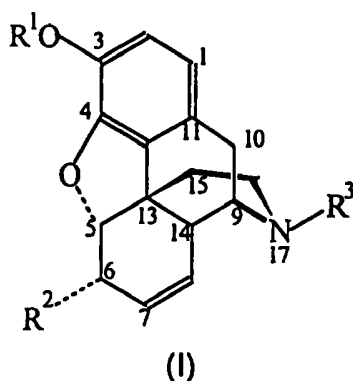
Aj keď to z časti prináša želaný účinok, tak je z farmaceutických alebo terapeutických hľadísk aj z hľadiska oprávnenej aplikácie dávaná prednosť morfinovým alkaloidom, ktoré sami o sebe vykazujú vyššiu permabilitu cez

pokožku, takže je potrebné len málo ďalšej substancie, alebo žiadna. Je tomu tak najmä preto, že použitie menovaných enhancerov môže tiež viesť k nevýhodám, ako je napríklad podráždenie kože alebo k neželaným farmakodynamickým vedľajším účinkom následkom príliš veľkej toxicity.

Podstata vynálezu

Preto je úlohou vynálezu poskytnúť adičné soli morfinových alkaloidov vyššie uvedeného vzorca I s kyselinami, ktoré oproti známym soliam vykazujú zlepšené vlastnosti. Najmä má byť zvýšená ich permeabilita cez pokožku.

Táto úloha je riešená tak, že bude k dispozícii poskytnutá látka, ktorá sa v hlavnej miere skladá z adičnej soli morfinového alkaloidu s kyselinou a organickej kyseliny a morfinový alkaloid pri tom má nasledujúci vzorec I:



pričom R^1 je volené zo skupiny, ktorú tvorí H, alkylové zvyšky C_1 až C_6 , prednostne metyl, etyl, propyl, izopropyl, $C(O)CH_3$, R^2 je volené zo skupiny, ktorú tvoria jednoväzbové zvyšky H, OH, $OC(O)CH_3$, pričom v tomto prípade štvrtá väzba atómu C6 je obsadená H, alebo dvojitým väzbovým zvyškom $=O$, $=CH_2$, R^3 je volené zo skupiny, ktorú tvorí $-CH_3$, cyklopropyl-, cyklobutyl- a alyl-, ako aj

- väzba na C7/C8 môže byť nasýtená alebo na N₁₇ môže byť nitroxylová skupina

a organická kyselina je volená z:

- monoesterov C₃- až C₁₆-dikarboxylových kyselín s jednomocnými C₁- až C₄-alkoholmi, zvlášť metanolom,
- C₂- až C₁₆-sulfokyselín,
- substituovaných benzoových kyselín volených zo skupiny halogén-, hydroxy-, alkyl-, hydroxyalkyl-, alkoxyalkyl- a/alebo alkoxy-substituovaných benzoových kyselín, ako aj aminosubstituovaných benzoových kyselín prípadne alkylovaných na N-atóme,
- substituovaných alebo nesubstituovaných päťčlenných alebo šesťčlenných heterocyklov s najmenej jedným N- alebo S- atómom a jednou karboxylovou funkciou, zvlášť karboxy-, karboxymetyl-, karboxyetyl- alebo prípadne rozvetvenými karboxypropyl- alebo karboxybutyl-skupinami ako substituentami,
- nasýtených alebo nenasýtených, prípadne substituovaných oxokarboxylových kyselín s 5 až 10 C-atómami,
- fenylné alebo fenoxysubstituovaných nasýtených C₂- až C₄-karboxylových kyselín,
- alifatických, aromatických alebo heterocyklických C₂- až C₁₂-aminokyselín, v ktorých je jedna aminoskupina substituovaná prípadne substituovanou C₂- až C₆-alkanoyl skupinou alebo prípadne substituovanou benzoylskupinou.

Vhodné spôsoby uskutočnenia sú predmetom závislých patentových nárokov.

Látka podľa vynálezu pozostáva v podstate z adičnej soli morfinového alkaloidu vyššie uvedeného vzorca I s kyselinou a ďalšej organickej kyseliny. Výraz „v podstate pozostávajúca“ znamená, že nečistoty sú obsiahnuté len v obvyklom rozsahu. Látka podľa vynálezu resp. substancia podľa vynálezu môže byť pripravená pomocou obvyklých metód preparatívnej organickej

chémie a vyčistená, takže vyčistená látka môže byť k dispozícii tiež v čistote p. a. alebo p. p. a. Kyselinou je najmä farmaceuticky prijateľná kyselina. Tiež tá môže byť pripravená pomocou obvyklých metód, pokiaľ ju už nie je možno získať komerčne.

U morfinového alkaloidu vyššie uvedeného vzorca I je R^1 volené zo skupiny, ktorú tvorí H, alkylové zvyšky C_1 až C_6 , $C(O)CH_3$. U alkylových zvyškov C_1 až C_6 ide predovšetkým o metylové, etylové, propylové alebo izopropylové zvyšky. U zvyšku R^2 ide o jednoväzbové zvyšky zo skupiny H, OH, $OC(O)CH_3$, pričom potom štvrtá väzba atómu C_6 je obsadená H. K tomu alternatívne môže R^2 byť niektorý z dvojväzbových zvyškov $=O$, $=CH_2$. R^3 je volené zo skupiny, ktorú tvorí $-CH_3$, cyklopropyl-, cyklobutyl- a alyl-. Ďalej môže byť väzba medzi C_7/C_8 nasýtená. Okrem toho na N_{17} môže byť nitroxylová skupina. U vyššie vymenovaných organických zvyškov znamená $C(O)$ karbonylovú funkciu.

Kyslý komponent adičnej soli s kyselinou je volená z monoesterov C_3 - až C_{16} -dikarboxylových kyselín s jednomocnými C_1 - až C_4 -alkoholmi, zo C_2 - až C_{16} -sulfokyselín, zo substituovaných benzoových kyselín volených zo skupiny halogén-, hydroxy-, alkyl-, hydroxyalkyl-, alkoxyalkylsubstituovaných benzoových kyselín a/alebo prípadne tiež aminosubstituovaných benzoových kyselín alkylovaných na N-atóme, zo substituovaných alebo nesubstituovaných nasýtených alebo nenasýtených päťčlenných alebo šesťčlenných heterocyklov s najmenej jedným N- alebo S- atómom a jednou z už spomínaných karboxylových funkcií ako substituentami, zvlášť potom je preferovaná ako substituent karboxylová skupina, z nasýtených alebo nenasýtených, prípadne substituovaných oxokarboxylových kyselín s 5 až 10 C-atómami, alebo z fenyln- alebo fenoxysubstituovaných nasýtených C_2 - až C_4 -karboxylových kyselín, najmä kyseliny octovej. Pod C_3 - až C_{16} -dikarboxylovými kyselinami sa tu prirodzene rozumejú karboxylové kyseliny s celkovým počtom 5 až 18 C-atómov.

U alkyl-, hydroxyalkyl- alebo alkoxyalkylsubstituovaných benzoových kyselín ide najmä o také, u ktorých alkylový zvyšok alebo tiež alkoxylový zvyšok na jadre benzoovej kyseliny má 1 až 12 C-atómov. Tieto alkylové resp. alkoxylové zvyšky môžu byť tiež rozvetvené. Príklady na ne sú zvyšky ako izo-

propyl-, 2-metylpropyl-, terc.butyl-, 2-metylbutyl-, resp. zodpovedajúce alkoxylové zvyšky. Jadrá benzoovej kyseliny môžu byť substituované tiež viackrát a prirodzene tiež s rôznymi so spomínaných alkylových alebo alkoxylových zvyškov.

U benzoových kyselín s alkoxylovými zvyškami, pokiaľ sa týka alkylovej alebo alkoxylovej časti alkoxyalkylového zvyšku, platí s hľadiska počtu uhlíkových atómov alebo rozvetvenia to isté ako bolo opísané vyššie u alkyl- resp. alkoxy- zvyškov na jadre alkyl- alebo alkoxy-substituovaných benzoových kyselín.

Ako alkoxy- substituenty v preferovaných alkoxy-substituovaných benzoových kyselín prichádzajú do úvahy prednostne C₁- až C₆- alkoxyskupiny, najmä metyloxy-, etyloxy- alebo propyloxy-. Tieto alkyloxyskupiny sú éterifikované C₁- až C₄-hydroxyalkylmi, zvlášť hydroxymetyl-, hydroxyetyl- alebo hydroxypropyl-skupinami.

Menované aminosubstituované benzoové kyseliny môžu byť prípadne na aminoskupine takisto alkylované, najmä C₁- až C₄-alkylovými zvyškami.

U substituovaných benzoových kyselín ide prednostne o halogén-, C₁- až C₆-alkyl-, hydroxy-(C₁- až C₆)-alkyl-, aminosubstituované alebo hydroxy-substituované benzoové kyseliny. Aminosubstituované benzoové kyseliny môžu byť opäť substituované na aminoskupine, ako je už v predchádzajúcom spomínané. Ak ide o kyselinu aminobenzoovú, potom je pri preferovaných formách uskutočnenia aminoskupina buď nesubstituovaná alebo mono- či di-substituovaná C₁- až C₄-alkylskupinami. Ako zvlášť preferované alkyly-substituované benzoové kyseliny prichádzajú do úvahy raz alebo viackrát C₁- až C₄-alkylsubstituované benzoové kyseliny, prednostne C₁- až C₄-trialkyly-substituované benzoové kyseliny, pričom alkylové zvyšky môžu byť i rozdielne.

Príklady na preferované hydroxyalkylsubstituované benzoové kyseliny sú hydroxymetylované, hydroxyetylované, hydroxypropylované alebo hydroxybutylované benzoové kyseliny.

Z hydroxysubstituovaných benzoových kyselín spomínaných v predchádzajúcom, sú najmä najviac preferované p- alebo m-hydroxysubstituované benzoové kyseliny.

Najviac preferovanými medzi substituovanými benzoovými kyselinami pre kyslý komponent adičných solí morfinových alkaloidov vyššie uvedeného vzorca I podľa vynálezu sú kyselina p-hydroxybenzoová, kyselina p-aminobenzoová alebo kyselina trimetylbenzoová, najmä potom 2,4,6-trimetylbenzoová kyselina.

U substituovaných alebo nesubstituovaných päťčlenných alebo šesťčlenných heterocyklov, používaných podľa vynálezu ako kyslý komponent pre adičné soli morfinových alkaloidov s kyselinami, ide o cyklické päť- alebo šesťčlenné systémy, ktoré vykazujú najmenej jeden dusíkový alebo S-atóm, ako sú najmä cyklické systémy pyridínu, piperidínu, pyrimidínu alebo analogicky pyrolu alebo tiofénu. Tieto kruhové systémy nesú okrem atómu v kruhu karboxylovú skupinu. Heterocyklický systém môže byť prirodzene i nasýtený, ako to je zrejmé v prípade piperidínového kruhu.

U šesťčlenných heterocyklických kruhov prednostne ide o substituovanú alebo nesubstituovanú pyridínkarboxylovú kyselinu, najmä kyselinu nikotínovú. K preferovaným päťčlenným kruhovým systémom s najmenej jedným S-atómom patrí kyselina lipónová.

Ako už bolo spomínané, môžu byť adičné soli morfinových alkaloidov s kyselinami podľa vynálezu, z hľadiska kyslého komponentu tvorené tiež C₂- až C₁₆- sulfónovými kyselinami. Medzi týmito sulfónovými kyselinami sú preferované C₄- až C₈- sulfónové kyseliny, najmä potom kyselina hexánsulfónová.

U monoesterov C₃- až C₁₆- dikarboxylových kyselín s jednomocnými C₁- až C₄- alkoholmi, zvlášť metanolom, používaných v adičných soliach morfinových alkaloidov s kyselinami podľa vynálezu, sú preferované monoestery C₅- až C₁₀- dikarboxylových kyselín s alkoholmi uvedenými v predchádzajúcom. Pri tom ako kyseliny majú zvlášť prednosť kyselina korková, ky-

selina azelaová alebo kyselina sebaková. Medzi vyššie menovanými monoesterami dikarboxylových kyselín je najviac preferovaný monometylsebakát.

Ak je podľa vynálezu ako kyslý komponent adičných solí morfinových alkaloidov s kyselinami použitá nasýtená alebo nenasýtená, napríklad olefinicky nenasýtená, prípadne substituovaná oxokarboxylová kyselina s 5 až 10 C-atómami, ide pri tom prednostne o prípadne olefinicky nenasýtenú 2-, 4-, 5- alebo 9-oxokarboxylovú kyselinu. Najvýhodnejšími medzi týmito karboxylovými kyselinami sú kyselina 5-oxopyrolidín-2-karboxylová (kyselina pyroglutámová), kyselina levulová alebo kyselina oxo-2-decénová.

Ak je pre kyslý komponent adičných solí morfinových alkaloidov podľa vynálezu použitá fenyl- alebo fenoxysubstituovaná nasýtená C₂- až C₄-karboxylová kyselina, potom prednostne ide o fenyl- alebo fenoxy-substituovanú kyselinu octovú, propiónovú alebo maslovú.

Pri použití alifatických, aromatických alebo heterocyklických C₂- až C₁₂-aminokyselín podľa vynálezu prednostne ide o monoaminomonokarboxylové kyseliny, v ktorých je aminoskupina substituovaná C₂- až C₆-alkanoyl skupinou, ktorá môže byť jedenkrát alebo viackrát substituovaná hydroxylom, C₁- až C₄-alkoxylom alebo C₁- až C₄-hydroxyalkylom, alebo v ktorých je aminoskupina substituovaná benzoylovým zvyškom, ktorý môže byť jedenkrát alebo viackrát substituovaný C₁- až C₄-alkylom, C₁- až C₄-alkoxylom, C₁- až C₄-hydroxyalkylom, halogénom, aminoskupinou alebo hydroxylom.

U aromatických aminokyselín môže napr. ísť o fenylaminokyseliny, prednostne fenylalanín a tyrozín, u heterocyklických aminokyselín prednostne ide o prolín, hydroxyprolín a tryptofán. Zvlášť preferované sú však alifatické C₂- až C₆-monoaminomonokarboxylové kyseliny, v ktorých je aminoskupina substituovaná ako je uvedené vyššie, avšak najmä zvlášť preferované sú substituované acetylovou alebo benzoylovou skupinou.

U alkaloidovej zložky adičných solí morfinových alkaloidov s kyselinami podľa vynálezu ide predovšetkým o morfinové alkaloidy morfin, kodeín, heroín, etylmorfin, levorfanol alebo hydromorfón. Medzi menovanými adičnými soľami s kyselinami podľa vynálezu sú všeobecne preferované najmä ta-

ké, ktorých molekulová hmotnosť (MG) leží pod 800, vhodnejšie pod 600 a najlepšie medzi 400 a 600.

Podľa vynálezu sú poskytované k dispozícii tiež zmesi vyššie uvede-
ných látok, pričom teda buď ten istý morfinový alkaloid reaguje s rôznymi
kyslými komponentmi alebo ten istý kyslý komponent sa kombinuje s rôznymi
morfinovými alkaloidmi. Kompozícia tohto druhu môže obsahovať prirodzene
aj kombináciu týchto obidvoch vyššie spomínaných variant. Pri jednej z pre-
ferovaných foriem u kompozície ide roztok alebo suspenziu adičných solí s
kyselinami podľa vynálezu v glycerole, etylénglykole, olejovej kyseline, di-
metylizosorbide a/alebo dimetylsulfoxide a roztok alebo suspenzia tohto dru-
hu môže obsahovať ešte ďalšie podiely, ako napríklad prostriedky na zosilňo-
vanie penetrácie.

Medzi prostriedkami na zosilňovanie penetrácie majú zvlášť prednosť polyo-
xyetylén-sorbitanové estery mastných kyselín ako treba Tween 20, alebo poly-
oxyetylénalkoholy ako napr. produkty polymerizácie až do 10 molekúl etylé-
noxidu s jednou molekulou oktanolu, dekanolu alebo dodekanolu, alebo zmesi
týchto polymérnych produktov.

Adičné soli morfinových alkaloidov s kyselinami podľa vynálezu sa
pripravujú známymi výrobnými postupmi. Takýto výrobný spôsob zahŕňa
kroky, kedy sa predloží roztok bázičného alkaloidu, v ďalšom kroku sa s
týmto roztokom nechá reagovať ekvimolárne množstvo organickej kyseliny v
roztoku alebo priamo, pokiaľ je kyselina kvapalná, a takto získaná adičná soľ
sa obvyklými postupmi izoluje.

Podľa vynálezu sa vyššie opísané substancie resp. látky alebo kompozí-
cie používajú do prostriedkov na transdermálnu alebo transmukozálnu apliká-
ciu. Aplikujú sa najmä pri potieraní bolesti alebo pri odvykacej terapii drogo-
vo závislých. U takýchto prostriedkov na transdermálne alebo transmukozálne
aplikácie napríklad ide o pleťovú voľu, masť, krém, gél alebo sprej, transmū-
kozálny terapeutický systém, transdermálny terapeutický systém (TTS) alebo
iónoforézne zariadenie. Takéto transdermálne alebo transmukozálne systémy
sú odborníkovi v zásade známe a sú napríklad opísané v „Therapeutische

Systeme“ [Klaus Heilmann, 4. vydanie, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart (1984)].

Ak ide o prostriedok na transdermálnu aplikáciu, o TTS, potom obsahuje rubovú vrstvu, najlepšie pre účinnú látku nepriepustnú a rezervoárovú vrstvu. Rezervoárová vrstva obsahuje najvhodnejšie 40 - 80 hm.% polymérneho materiálu. Tento polymérny materiál je prednostne vyberaný zo skupiny polyakrylátov, silikónov alebo polystyrénov. V ďalšom rezervoárová vrstva obsahuje najmä 0,1 - 30 hm. % zmäkčovadla, ako aj adičné soli morfinových alkaloidov s kyselinami v množstve od 0,1 do 30 hm. %.

Rubová vrstva môže byť zhotovená z flexibilného alebo neflexibilného materiálu. Materiály, ktoré sa na jej zhotovenie používajú, sú napríklad polymérne fólie alebo kovové fólie ako alumíniová fólia, ktoré môžu byť použité buď samotné alebo vo forme pokrytej polymérnym substrátom. Môžu byť použité aj textilné plošné útvary, pokiaľ zložky rezervoára na základe svojej fyzikálnej povahy nimi nemôžu preniknúť.

U jedného obľúbeného uskutočnenia je rubová vrstva laminátom s hliníkom naparovanou vrstvou.

Ako už bolo vyššie uvedené, obsahuje rezervoárová vrstva polymérne matrice a účinnú látku, pričom polymérna matrica dáva systému súdržnosť. Obsahuje základný polymér a prípadne ďalšie obvyklé prímеси. Voľba základných polymérov sa riadi podľa chemických a fyzikálnych vlastností solí podľa vynálezu. Ako príklad polymérov sú kaučuk, kaučukovité syntetické homopolyméry, kopolyméry alebo blokové polyméry, estery polyakrylovej kyseliny a ich kopolyméry, polyuretány a silikóny. V zásade prichádzajú do úvahy všetky polyméry, ktoré môžu byť nasadzované i pri zhotovovaní adhezívnych lepidiel, a ktoré nie sú fyziologicky problematické. Zvlášť sú obľúbené tie na báze blokových polymérov styrénu a 1,3-diérov, polyizobutylénov, silikónov, polymérov na báze akrylátov a/alebo metakrylátov.

Druh obvyklých prísad závisí na použitých polyméroch: podľa svojich funkcií sa dajú rozdeliť napríklad na lepidivosť tvoriace činidlá, stabilizátory,

nosiče a plnidlá. Fyziologicky neproblematické substancie prichádzajúce preto do úvahy, sú odborníkovi známe.

Rezervoárová vrstva má mať takú vlastnú lepivosť, aby bol zaistený trvalý styk s kožou. Môže mať tiež viacvrstvovú konštrukciu.

Voľba zmäkčovadla, ktoré môže súčasne slúžiť ako rozpúšťadlo, sa riadi podľa účinnej látky v polyméry.

Odobratá ochranná vrstva, ktorá je v dotyku s rezervoárovou vrstvou a pred použitím sa odstraňuje, môže byť tvorená rovnakými materiálmi aké sa používajú na zhotovenie rubovej vrstvy; predpokladom je, aby tieto materiály boli usposobené na odobratie ako napr. pomocou opracovania silikónom. Inými odoberateľnými ochrannými vrstvami sú napr. polytetrafluóretylén, upravený papier, celofán, polyvinylchlorid apod.

TTS je spravidla v predstupni k dispozícii ako laminát. Ak je laminát pred nanesením ochrannej vrstvy delený kvôli terapii na zodpovedajúce formáty (náplasti), potom na ne prikladané tvary ochranných vrstiev môžu mať presahujúci koniec, s ktorého pomocou je možno ich ľahšie z náplasti stiahnuť.

V prípade transmukozálnej aplikácie solí podľa vynálezu je dávaná prednosť mukoadhezívnej prísade na rýchlejšiu resorpciu sliznicou.

Takými prísadami sú napríklad polyakrylová kyselina-karboxymetylcelulóza a iné derivatizované polysacharidy, zvlášť acetylovaný škrob alebo hydroxyetylovaný škrob alebo ich kombinácia.

Transdermálny systém môže byť zhotovený tak, že sa homogénne, prípadne v roztoku, účinná látka zmieša s ostatnými zložkami adhezívnej lepivej rezervoárovej vrstvy a naniesie na rubovú vrstvu, pre účinnú látku eventuálne nepriepustnú, načo sa rozpúšťadlo(a) odstráni. Následne sa potom lepivá vrstva vybaví príslušnou ochrannou vrstvou.

Bližšie je vynález objasnený na nasledujúcich obrázkoch a príkladoch.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Obrázky znázorňujú:

Obr 1 znázorňuje $^1\text{H-NMR}$ spektrum morfinovej bázy v CDCl_3 pri 400 MHz.

Obr. 2 znázorňuje $^1\text{H-NMR}$ spektrum morfinium trimetylbenzoátu v CDCl_3 pri 400 MHz.

Obr. 3 je:

Tabuľka, ktorá uvádza priradenie jednotlivých protónových signálov v $^1\text{H-NMR}$ spektre morfinovej bázy ako aj morfinium trimetylbenzoátu podľa ich príslušných chemických posunov (charakterizácia ako morfiniová soľ).

Pomocou NMR spektroskopie je možné zaznamenať protonizáciu alkaloidovej funkcie v morfinovej molekule. Vplyvom tvorby soli dochádza k ovplyvneniu rozloženia elektrónovej hustoty v piperidínovej časti. Posun rezonančných signálov protónov z oblasti bázeickej funkcie do nízkeho poľa ukazuje, že protóny tam boli tvorbou soli odtienené. To je možné na jednej strane odvodzovať z väzby kyslého protónu trimetylbenzoovej kyseliny na voľný elektrónový pár na bázeický dusík a z inej strany z vplyvu zvyšku trimetylbenzoovej kyseliny.

Obr. 4 je:

Tabuľka, ktorá uvádza výsledky meraní penetračného správania rôznych morfinových solí podľa vynálezu spolu s porovnávacími substanciami. Prípravky sme pripravili a identifikovali pomocou IR-ATR- a H-NMR spektier.

Obr. 5 je:

Graf, ktorý ukazuje permeačné správanie morfinium monometylsebakátu v porovnaní s morfinovou bazou práve z TTS, ako je opísané v príklade aplikácie 1. Rýchlosť penetrácie soli leží o faktor 1,8 vyššie než u bázy. Za-

pracované množstvo soli zodpovedá 10 hm. % morfinovej bázy a je teda s referenčným TTS morfinovej bázy ekvimolárne.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad preparácie 1

1g (3,5 mmol) bezvodnej morfinovej bázy bol počas zahrievania rozpustený v 100 ml metanolu. Potom, keď sa báza v metanole úplne rozpustila, bol pridaný roztok 756 mg (3,5 mmol) monometylésteru kyseliny sebakovej v 20 ml metanolu. Spojené roztoky boli zahustené na rotačnej odparke. Po asi 48 hodinách pri 5 °C vykryštalizoval morfinium monometylsebakát. Zvyšky rozpúšťadla boli odstránené vo vákuu. Kryštály mali teplotu topenia 146 °C.

Príklad preparácie 2

Príklad preparácie 1 bol opakovaný s tým rozdielom, že miesto monometylésteru kyseliny sebakovej bolo nasadené ekvimolárne množstvo kyseliny p-hydroxybenzoovej.

Príklad preparácie 3

Príklad preparácie 1 bol opakovaný s tým rozdielom, že miesto monometylésteru kyseliny sebakovej bolo nasadené ekvimolárne množstvo kyseliny oxoprolínkarboxylovej.

Príklad preparácie 4

Príklad preparácie 1 bol opakovaný s tým rozdielom, že miesto monometylésteru kyseliny sebakovej bolo nasadené ekvimolárne množstvo kyseliny hexánsulfónovej.

Príklad preparácie 5

Príklad preparácie 1 bol opakovaný s tým rozdielom, že miesto monometylesteru kyseliny sebakovej bolo nasadené ekvimolárne množstvo kyseliny nikotínovej.

Príklad preparácie 6

Príklad preparácie 1 bol opakovaný s tým rozdielom, že miesto monometylesteru kyseliny sebakovej bolo nasadené ekvimolárne množstvo kyseliny p-aminobenzoovej.

Príklad preparácie 7

Príklad preparácie 1 bol opakovaný s tým rozdielom, že miesto monometylesteru kyseliny sebakovej bolo nasadené ekvimolárne množstvo kyseliny 2,4,6-trimetylbenzoovej.

Príklad preparácie 8

Príklad preparácie 1 bol opakovaný s tým rozdielom, že miesto monometylesteru kyseliny sebakovej bolo nasadené ekvimolárne množstvo kyseliny lipónovej.

Príklad preparácie 9

Príklad preparácie 1 bol opakovaný s tým rozdielom, že miesto monometylesteru kyseliny sebakovej bolo nasadené ekvimolárne množstvo acetyl-glycínu.

Príklad preparácie 10

Príklad preparácie 1 bol opakovaný s tým rozdielom, že miesto monometylesteru kyseliny sebakovej bolo nasadené ekvimolárne množstvo kyseliny hippurovej.

Porovnávací príklad 1

Príklad preparácie 1 bol opakovaný s tým rozdielom, že miesto soli monometylesteru kyseliny sebakovej a morfinu bolo nasadené len ekvimolárne množstvo morfinovej bázy.

Porovnávací príklad 2

Príklad preparácie 1 bol opakovaný s tým rozdielom, že miesto monometylesteru kyseliny sebakovej bolo nasadené len ekvimolárne množstvo kyseliny propiónovej.

Porovnávací príklad 3

Príklad preparácie 1 bol opakovaný s tým rozdielom, že miesto monometylesteru kyseliny sebakovej bolo nasadená len ekvimolárne množstvo kyseliny mravčej.

Príklad použitia 1

1,654 g morfinium monometylsebakátu (zodpovedajúce 10 hm. % morfinovej bázy) bolo vnesené do 2,346 g kyseliny olejovej a následne bolo miešané až do úplného rozpustenia tuhej látky (asi 15 minút, kontrola vizuálna). Tento roztok bol potom opäť za miešania po častiach vmiešaný do 12,3 g samozosieťovacieho akrylátového polyméru z 2-etylhexyl-akrylátu, vinylace-

tátu a akrylovej kyseliny (48,8 % hmotn., v zmesi rozpúšťadiel etylacetát . heptán: etanol : 2-propanol 39 : 13 : 22 : 26). Ďalej bol miešaný asi 2 h pri teplote miestnosti. Strata odparením bola vyrovnaná etylacetátom. Vzniklo 10 g 48,8 %-ného (hmotnostné %) lepivého roztoku obsahujúceho účinnu látku, ktorý bol 350 μm stierkou natrený na alumíniovanú a silikonizovanú polyetylénovú fóliu. Po odstránení rozpúšťadiel 30 minútovým sušením do 50 °C, bol lepivý film prekrytý 15 μm silnou polyesterovou fóliou. Príslušnými rezačiami nástrojmi boli vyrazené predpokladané aplikačné plochy a okraje odstránené od mrežovaním.

Príklad použitia 2

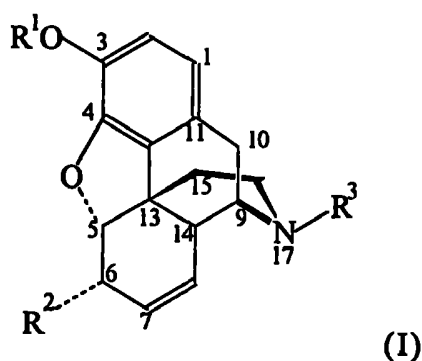
30 mg morfinium p-hydroxybenzoátu bolo suspendovaných v 1,47 g olivového oleja. Takto získaná 2% hmotn. suspenzia bola pomocou aplikačného zariadenia nanosená na kožu mŕtveho nahého morčat'a, ktorá bola znovu napanutá v FRANZ-ovej difúznej banke temperovanej na 37 °C. Ako roztok akceptoru slúžil 0,9 %-ný roztok kuchynskej soli, ktorý bol udržiavaný za stáleho miešania na 37 °C a podľa vopred daného výmenného režimu bol úplne vymieňaný za nový roztok akceptoru. Výsledky množstiev penetrujúcich z donorovej časti boli stanovené HLPC a sú zobrazené na obr. 4.

Príklady použitia 3 až 14

Príklad použitia 2 bol opakovaný s tým rozdielom, že miesto morfinium p-hydroxybenzoátu boli do suspenzie morfiniových solí príkladov uskutočnení 3 až resp.10 nasadené látky z porovnávacích pokusov 1 až 3. Výsledky sú takisto zobrazené na obr. 4.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Transdermálny alebo transmukozálny prostriedok na podávanie morfinových alkaloidov nasledujúceho vzorca I



pričom R^1 je volené zo skupiny, ktorú tvorí H, alkylové zvyšky C_1 až C_6 , prednostne metyl, etyl, propyl, izopropyl, $C(O)CH_3$, R^2 je volené zo skupiny, ktorú tvoria jednoväzbové zvyšky H, OH, $OC(O)CH_3$, pričom v tomto prípade štvrtá väzba atómu C6 je obsadená H, alebo dvojitá väzbové zvyšky =O, =CH₂, R^3 je volené zo skupiny, ktorú tvorí -CH₃, cyklopropyl-, cyklobutyl- a alyl-, ako aj väzba medzi C7/C8 môže byť nasýtená alebo na N₁₇ môže byť nitroxylá skupina,

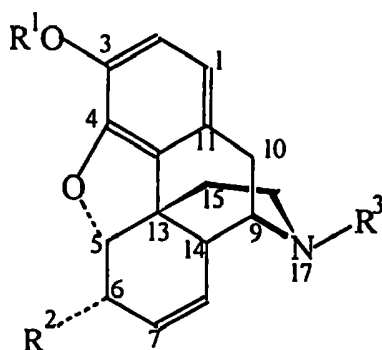
vyznačujúci sa tým, že morfinový alkaloid je v ňom ako adičná soľ s organickou kyselinou, ktorá je volená z:

- monoesterov C_3 - až C_{16} -dikarboxylových kyselín s jednomocnými C_1 - až C_4 - alkoholmi, zvlášť metanolom,
- C_2 - až C_{16} -sulfokyselín,
- substituovaných benzoových kyselín volených zo skupiny halogén-, hydroxy-, alkyl-, hydroxyalkyl-, alkoxyalkyl- a/alebo alkoxy-substituovaných

benzoových kyselín, ako aj aminosubstituovaných benzoových kyselín prípadne alkylovaných na N-atóme,

- substituovaných alebo nesubstituovaných päťčlenných alebo šesťčlenných heterocyklov s najmenej jedným N- alebo S- atómom a jednou karboxylovou funkciou, zvlášť karboxy-, karboxymetyl-, karboxyetyl- alebo prípadne rozvetvenými karboxypropyl- alebo karboxybutyl- skupinami ako substituentmi,
- nasýtených alebo nenasýtených, prípadne substituovaných oxokarboxylových kyselín s 5 až 10 C-atómami,
- fenyľ- alebo fenoxysubstituovaných nasýtených C₂- až C₄-karboxylových kyselín,
- alifatických, aromatických alebo heterocyklických C₂- až C₁₂-aminokyselín, u ktorých je jedna aminoskupina substituovaná prípadne substituovanou C₂- až C₆-alkanoyl skupinou alebo prípadne substituovanou benzoylskupinou.

2. Transdermálny alebo transmukozálny prostriedok na podávanie morfinových alkaloidov nasledujúceho vzorca I



(I)

pričom R^1 je volené zo skupiny, ktorú tvorí H, alkylové zvyšky C_1 až C_6 , prednostne metyl, etyl, propyl, izopropyl, $C(O)CH_3$, R^2 je volené zo skupiny, ktorú tvoria jednoväzbové zvyšky H, OH, $OC(O)CH_3$, pričom v tomto prípade štvrtá väzba atómu C6 je obsadená H, alebo dvojjväzbové zvyšky $=O$, $=CH_2$, R^3 je volené zo skupiny, ktorú tvorí $-CH_3$, cyklopropyl-, cyklobutyl- a alyl-, ako aj väzba medzi C7/C8 môže byť nasýtená alebo na N_{17} môže byť nitroxylóvá skupina,

vyznačujúci sa tým, že morfinový alkaloid je v ňom ako adičná soľ s organickou kyselinou, ktorá je volená z:

- monoesterov C_3 - až C_{16} -dikarboxylových kyselín s jednomocnými C_1 - až C_4 - alkoholmi, zvlášť metanolom,
- C_2 - až C_{16} -sulfokyselín,
- substituovaných benzoových kyselín volených zo skupiny halogén-, hydroxy-, alkyl-, hydroxyalkyl-, alkoxyalkyl- a/alebo alkoxy-substituovaných benzoových kyselín, ako aj aminosubstituovaných benzoových kyselín prípadne alkylovaných na N-atóme,
- substituovaných alebo nesubstituovaných päťčlenných alebo šesťčlenných heterocyklov s najmenej jedným N- alebo S- atómom a jednou karboxylovou funkciou, zvlášť karboxy-, karboxymetyl-, karboxyetyl- alebo prípadne rozvetvenými karboxypropyl- alebo karboxybutyl- skupinami ako substituentami,
- nasýtených alebo nenasýtených, prípadne substituovaných oxokarboxylových kyselín s 5 až 10 C-atómami,
- fenyl- alebo fenoxysubstituovaných nasýtených C_2 - až C_4 -karboxylových kyselín.

3. Prostriedok podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že organická kyselina je volená z alifatických monoaminomonokarboxylových kyselín, v kto-

rých je aminoskupina substituovaná C₂- až C₆-alkanoyl-skupinou, ktorá môže byť jedenkrát alebo viackrát substituovaná hydroxylom, C₁- až C₄-alkoxylom alebo C₁- až C₄-hydroxyalkylom, alebo v ktorých je aminoskupina substituovaná benzoylovým zvyškom, ktorý môže byť jedenkrát alebo viackrát substituovaný C₁- až C₄-alkylom, C₁- až C₄-alkoxylom, C₁- až C₄-hydroxyalkylom, halogénom, aminoskupinou alebo hydroxylom.

4. Prostriedok podľa nároku 3, vyznačujúci sa tým, že organická kyselina je volená z alifatických C₂- až C₆-monoaminomonokarboxylových kyselín, v ktorých je aminoskupina substituovaná acetylovou alebo benzoylovou skupinou.

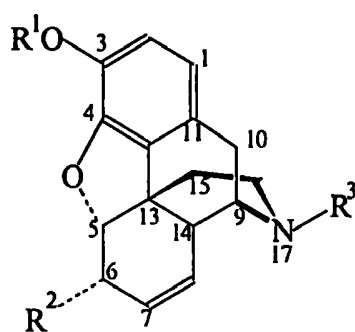
5. Prostriedok podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že organická kyselina je volená z:
 - hydroxy(C₁- až C₄-)alkyl, C₁- až C₆-alkoxy(C₁- až C₄-)alkyl alebo p- alebo m-hydroxysubstituovaných benzoových kyselín,
 - monoesterov C₅- až C₁₀-dikarboxylových kyselín, najmä kyseliny korkovej, kyseliny azelaovej a kyseliny sebakovej,
 - C₄- až C₈-sulfokyselín, najmä kyseliny hexánsulfónovej.

6. Prostriedok podľa nároku 2, vyznačujúci sa tým, že organická kyselina je volená z:
 - hydroxy(C₁- až C₄-)alkyl, C₁- až C₆-alkoxy(C₁- až C₄-)alkyl alebo p- alebo m-hydroxysubstituovaných benzoových kyselín,

- monoesterov C₅- až C₁₀-dikarboxylových kyselín, najmä kyseliny korkovej, kyseliny azelaovej a kyseliny sebakovej,
 - C₄- až C₈-sulfokyselín, najmä kyseliny hexánsulfónovej.
7. Prostriedok podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že kyselina je volená z C₁- až C₄-alkylsubstituovaných benzoových kyselín, prednostne C₁- až C₄-trialkylsubstituovaných benzoových kyselín.
 8. Prostriedok podľa nároku 2 vyznačujúci sa tým, že kyselina je volená z C₁- až C₄-alkylsubstituovaných benzoových kyselín, prednostne C₁- až C₄-trialkylsubstituovaných benzoových kyselín.
 9. Prostriedok podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že organická kyselina je kyselina hexánsulfónová, kyselina aminobenzoová alebo kyselina trimetylbenzoová.
 10. Prostriedok podľa nároku 2, vyznačujúci sa tým, že organická kyselina je kyselina hexánsulfónová, kyselina aminobenzoová alebo kyselina trimetylbenzoová.
 11. Prostriedok podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že päťčlenný alebo šesťčlenný heterocyklus je kyselina pyridínkarboxylová, prednostne potom kyselina nikotínová alebo kyselina lipónová.

12. Prostriedok podľa nároku 2, vyznačujúci sa tým, že päťčlenný alebo šesťčlenný heterocyklus je kyselina pyridínkarboxylová, prednostne potom kyselina nikotínová alebo kyselina lipónová.
13. Prostriedok podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že u kyseliny oxokarboxylovej ide o prípadne nenasýtenú 2-, 4-, 5- alebo 9-oxokarboxylovú kyselinu.
14. Prostriedok podľa nároku 2, vyznačujúci sa tým, že u kyseliny oxokarboxylovej ide o prípadne nenasýtenú 2-, 4-, 5- alebo 9-oxokarboxylovú kyselinu.
15. Prostriedok podľa nároku 13, vyznačujúci sa tým, že kyselinou oxokarboxylovou je kyselina 5-oxopyrolidín-2-karboxylová, kyselina levulová alebo kyselina oxo-2-decénová.
16. Prostriedok podľa nároku 14, vyznačujúci sa tým, že kyselinou oxokarboxylovou je kyselina 5-oxopyrolidín-2-karboxylová, kyselina levulová alebo kyselina oxo-2-decénová.
17. Prostriedok podľa nároku 4, vyznačujúci sa tým, že organická kyselina je acetylglycín alebo kyselina hippúrová.
18. Prostriedok podľa nároku 1, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 alebo 17, vyznačujúci sa tým, že morfinovým alkaloidom je morfin, kodeín, heroín, etylmorfin, levorfanol alebo hydromorfón.

19. Prostriedok podľa nároku 2, 6, 8, 10, 12, 14 alebo 16, vyznačujúci sa tým, že morfinovým alkaloidom je morfín, kodeín, heroín, etylmorfín, levorfanol alebo hydromorfón.
20. Prostriedok podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že obsahuje roztok alebo suspenziu adičnej soli s kyselinou v glycerole, etylénglykole, dimetylizosorbide, olejovej kyseline a/alebo dimetylsulfoxide.
21. Prostriedok podľa nároku 2, vyznačujúci sa tým, že obsahuje roztok alebo suspenziu adičnej soli s kyselinou v glycerole, etylénglykole, dimetylizosorbide, olejovej kyseline a/alebo dimetylsulfoxide.
22. Adičné soli morfinového alkaloidu a organickej kyseliny, pričom morfinový alkaloid má nasledujúci vzorec I:



(I)

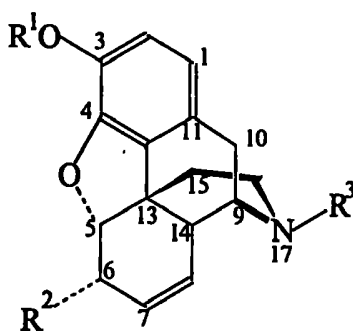
pričom R^1 je volené zo skupiny, ktorú tvorí H, alkylové zvyšky C_1 až C_6 , prednostne metyl, etyl, propyl, izopropyl, $C(O)CH_3$, R^2 je volené zo skupiny, ktorú tvoria jednoväzbové zvyšky H, OH, $OC(O)CH_3$, pričom v tomto prípade štvrtá väzba atómu C6 je obsadená H, alebo dvojitá väzbové

zvyšky =O, =CH₂, R³ je volené zo skupiny, ktorú tvorí -CH₃, cyklopropyl-, cyklobutyl- a alyl-, ako aj väzba medzi C7/C8 môže byť nasýtená alebo na N₁₇ môže byť nitroxylová skupina,

kde organická kyselina je volená:

- z monoesterov C₃- až C₁₆-dikarboxylových kyselín s jednomocnými C₁- až C₄- alkoholmi, zvlášť metanolom,
- z C₂- až C₆- a C₈- až C₁₆-sulfokyselín,
- zo skupiny halogén-, p- a m-hydroxy-, alkyl-, hydroxyalkyl-, alkoxyalkyl- a/alebo alkoxy substituovaných benzoových kyselín, ako aj amino-substituovaných benzoových kyselín prípadne alkylovaných na N-atóme,
- zo substituovaných alebo nesubstituovaných päťčlenných alebo šesťčlenných heterocyklov s najmenej jedným N- alebo S- atómom a jednou karboxylovou funkciou, zvlášť karboxy-, karboxymetyl-, karboxyetyl- alebo prípadne rozvetvenými karboxypropyl- alebo karboxybutyl- skupinami ako substituentami,
- z nasýtených alebo nenasýtených, prípadne substituovaných oxokarboxylových kyselín s 5 až 10 C-atómami,
- z fenoxysubstituovaných nasýtených C₂- až C₄-karboxylových kyselín,
- z alifatických, aromatických alebo heterocyklických C₂- až C₁₂-aminokyselín, v ktorých je jedna aminoskupina substituovaná prípadne substituovanou C₂- až C₆-alkanoyl skupinou alebo prípadne substituovanou benzoylskupinou.

23. Adičné soli morfínového alkaloidu a organickej kyseliny, pričom morfínový alkaloid má nasledujúci vzorec I:



(I)

pričom R^1 je volené zo skupiny, ktorú tvorí H, alkylové zvyšky C_1 až C_6 , prednostne metyl, etyl, propyl, izopropyl, $C(O)CH_3$, R^2 je volené zo skupiny, ktorú tvoria jednoväzbové zvyšky H, OH, $OC(O)CH_3$, pričom v tomto prípade štvrtá väzba atómu C6 je obsadená H, alebo dvojitá väzbové zvyšky =O, =CH₂, R^3 je volené zo skupiny, ktorú tvorí -CH₃, cyklopropyl-, cyklobutyl- a alyl-, ako aj väzba medzi C7/C8 môže byť nasýtená alebo na N₁₇ môže byť nitroxylová skupina,

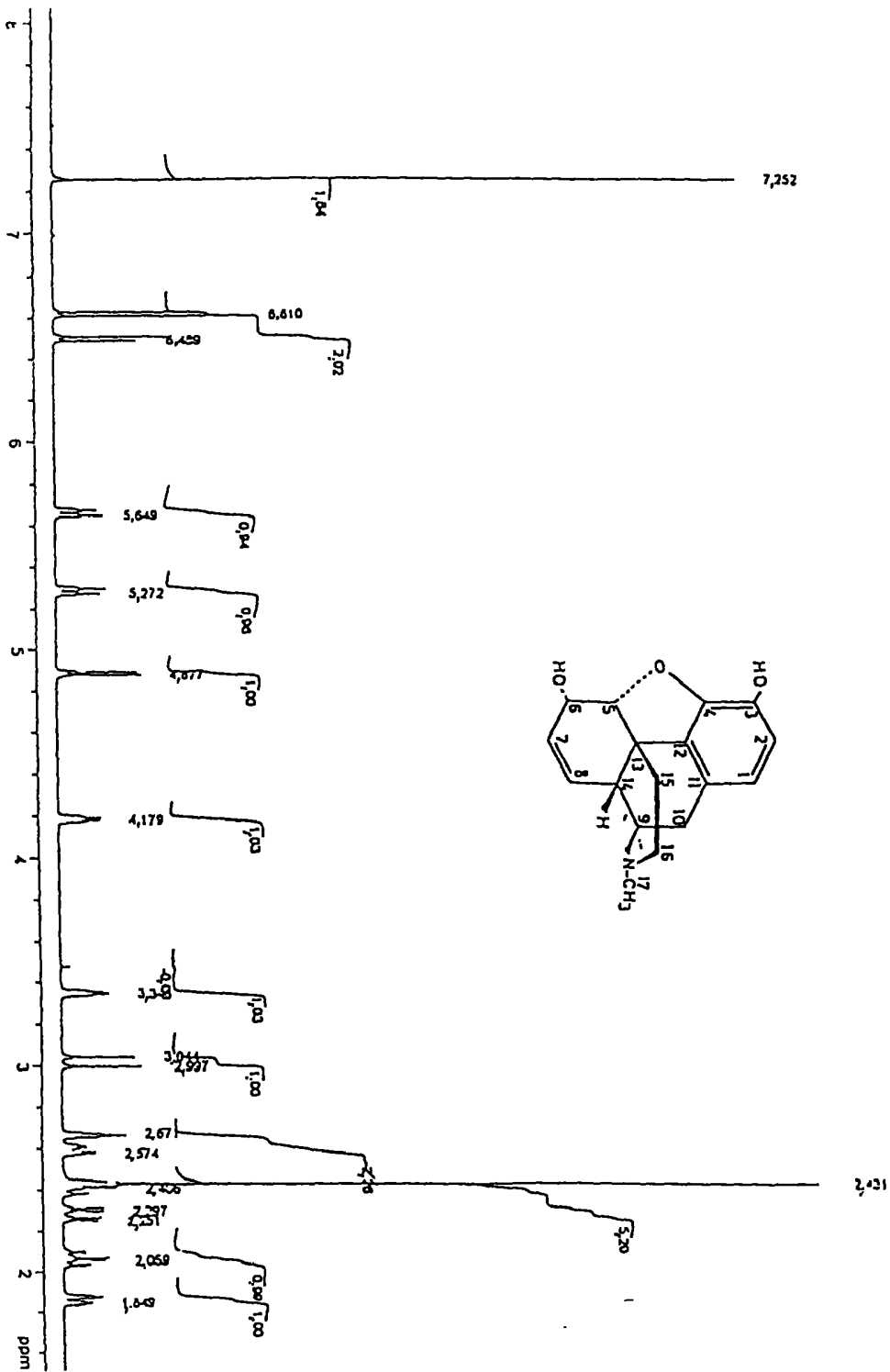
kde organická kyselina je volená:

- z monoesterov C_3 - až C_{16} -dikarboxylových kyselín s jednomocnými C_1 - až C_4 - alkoholmi, zvlášť metanolom,
- z C_2 - až C_6 - a C_8 - až C_{16} -sulfokyselín,
- zo skupiny halogén-, p- a m-hydroxy-, alkyl-, hydroxyalkyl-, alkoxyalkyl- a/alebo alkoxy substituovaných benzoových kyselín, ako aj amino-substituovaných benzoových kyselín prípadne alkylovaných na N-atóme,
- zo substituovaných alebo nesubstituovaných päťčlenných alebo šesťčlenných heterocyklov s najmenej jedným N- alebo S- atómom a jednou karboxylovou funkciou, zvlášť karboxy-, karboxymetyl-, karboxyetyl- alebo prípadne rozvetvenými karboxypropyl- alebo karboxybutyl- skupinami ako substituentami,

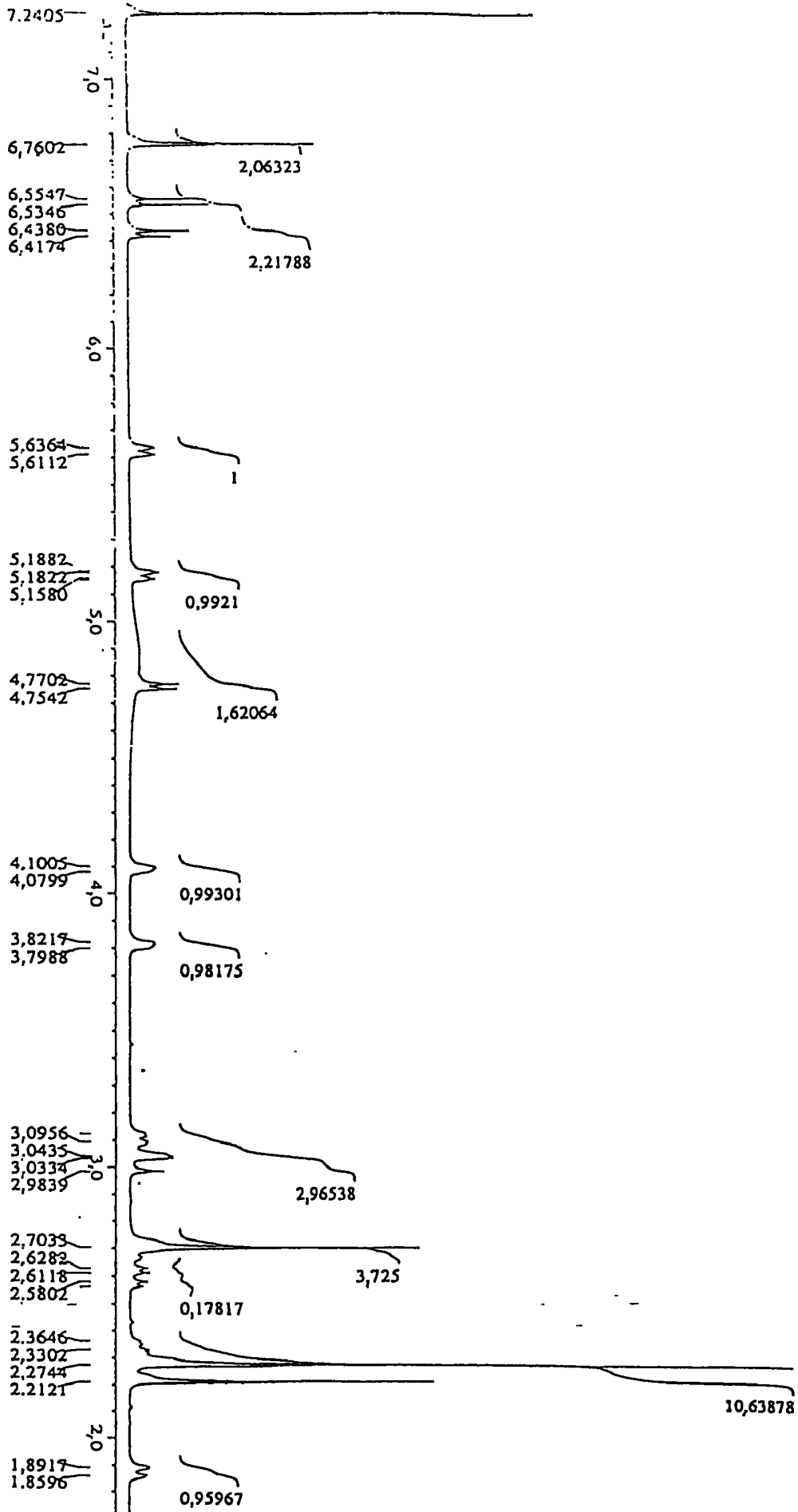
- z nasýtených alebo nenasýtených, prípadne substituovaných oxokarboxylových kyselín s 5 až 10 C-atómami,
 - z fenoxysubstituovaných nasýtených C₂- až C₄-karboxylových kyselín.
24. Spôsob výroby adičných solí s kyselinami podľa nároku 22, vyznačujúci sa tým, že sa predloží roztok morfinového alkaloidu, v ďalšom kroku sa nechá zreagovať s ekvimolárnymi množstvami roztoku organickej kyseliny a získaná adičná soľ sa izoluje.
25. Spôsob výroby adičných solí s kyselinami podľa nároku 23, vyznačujúci sa tým, že sa predloží roztok morfinového alkaloidu, v ďalšom kroku sa nechá zreagovať s ekvimolárnymi množstvami roztoku organickej kyseliny a získaná adičná soľ sa izoluje.
26. Použitie prostriedku podľa nároku 1 na formuláciu prípravkov na potieranie bolesti alebo na odvykaciu terapiu drogovu závislých.
27. Použitie prostriedku podľa nároku 2 na formuláciu prípravkov na potieranie bolesti alebo na odvykaciu terapiu drogovu závislých.
28. Prostriedok podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že sa jedná o lotion, masť, krém, gél alebo sprej, iónoforézne zariadenie, transmukozálny terapeutický systém alebo transdermálny terapeutický systém (TTS) obsahujúci prípadne pre účinnú látku nepriepustnú rubovú vrstvu a rezervoárovú vrstvu.

29. Prostriedok podľa nároku 2, vyznačujúci sa tým, že sa jedná o lotion, masť, krém, gél alebo sprej, iónoforézne zariadenie, transmukozálny terapeutický systém alebo transdermálny terapeutický systém (TTS) obsahujúci prípadne pre účinnú látku nepriepustnú rubovou vrstvou a rezervoárovú vrstvou.

OBR. 1



OBR. 2



Chemický posun protónových signálov v ¹ H spektre morfinovej bázy a morfinium 2,4,6-trimetylbenzoátu		
Protón na uhlíku č.	Signál (chemický posun v ppm)	
	Morfinová báza	Morfinium trimetylbenzoát
15 (ekvatoriálny)	1,85	1,88
15 (axiálny)	2,06	2,33
10 (cis poloha k protónu na C9)	2,24	2,61
16 (axiálny)	2,41	2,7
Protóny metylskupín na C17	2,43	2,71
16 (ekvatoriálny)	2,59	3,11
14	2,66	3,05
10 (trans poloha k protónu na C9)	3,02	3,02
9	3,35	3,81
6	4,18	4,18
5	4,88	4,77
8	5,28	5,17
7	5,67	5,63
1	6,5	6,43
2	6,62	6,55
Protóny metylskupiny v polohe 4 kyseliny 2,4,6-trimetylbenzoovej		2,22
Protóny metylskupín v polohe 2, 6 kyseliny 2,4,6-trimetylbenzoovej		2,28
Protóny v polohe 3,5 aromatického kruhu kyseliny 2,4,6-trimetylbenzoovej		6,77

Signál pri 7,25 ppm - signál rozpúšťadla CDCl₃

Signály protónov v susedstve aminoskej funkcie doznávajú protonizáciu dusíku najsilnejší posun do nízkeho poľa napr.:

protón na C15 (axiálny):	+0,27 ppm
protón na C10 (cis poloha k protónu na C9):	+0,37 ppm
protón na C16 (axiálny):	+0,29 ppm
protóny metylskupiny na C17:	+0,29 ppm
protón na C16 (ekvatoriálny):	+0,52 ppm
protón na C9 :	+0,46 ppm

Porovnanie permeácie rôznych morfinových solí pokožkou
--

Typ pokožky: nahé morča (chrbát); č. 20/05-0455/00-95

Akceptor: 0,9 % NaCl roztok + 0,1 % NaN₃

Teplota vystavenia: 37 °C

Vehikulum vystavenia: olivový olej

Vloženie donoru: 2 hm.%; vztiahnuté na morfinovú soľ

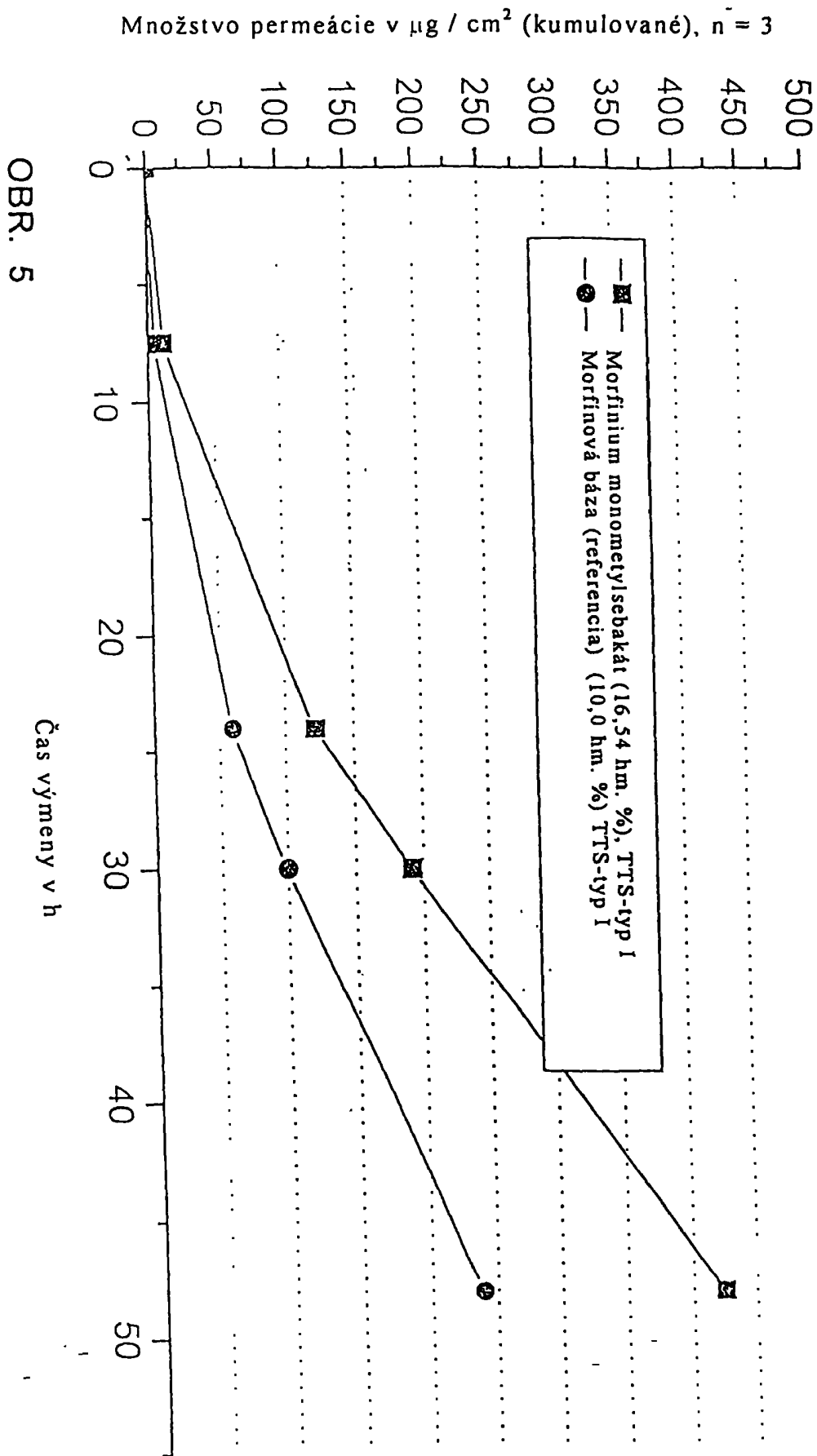
Vloženie morfinová soľ / cm² pokožky: 787,4 µg

Jednotka výpočtu: µg / cm² (priemer z n = 3)

• Tok: súčet 48 h (kumulované) - súčet 24 h (kumulované) / 24

Jednotka výpočtu: µg / cm² x h

Morfinová soľ		Diferenčné hodnoty permeácie				Celkom	Tok
		7,5	24 h	30 h	48 h		
Príklad 1	Monometylsebakát	3,31	12,3	7,47	24,6	47,7	1,34
Príklad 2	p-Hydroxybenzoát	24,2	172	82	196	474	11,6
Príklad 3	Oxo-prolinát	9,82	71,2	47,4	172	301	9,16
Príklad 4	Hexánsulfonát	2,7	18,7	14,4	63,6	99,4	3,25
Príklad 5	Nikotinát	22,2	99,9	55,4	167	345	9,29
Príklad 6	p-Aminobenzoát	8,56	23,6	10,5	45,6	88,3	2,34
Príklad 7	Trimetylbenzoát	3,7	33,6	24	102	166	5,25
Príklad 8	Liponát	1,23	12,0	8,52	19,9	41,6	1,18
Príklad 9	Acetylglycinát	38,1	180,0	62,4	110	390	7,17
Príklad 10	Hippurát	22,9	83,4	41,3	109	256	6,25
Porovnávací príklad 1	[Báza]	3,54	3,2	2,48	8,3	17,5	0,45
Porovnávací príklad 2	Propionát	1,55	4,74	2,66	8,54	17,5	0,47
Porovnávací príklad 3	Formiát	0,342	6,46	2,54	8,6	17,9	0,46



Porovnanie permeácie morfinovej bázy a morfinium monometylsebakátu pokožkou (nahé morča) z TTS rovnakej receptúry (uvoľňovanie v 0,9% roztoku NaCl + 0,1% NaN_3 pri 37°C)