(19) **RU** (11) **2 140 784** (13) **C1**

(51) МПК[6] **A 61 K 9/70, 31/565**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 95122633/14, 25.04.1994

(24) Дата начала действия патента: 25.04.1994

(30) Приоритет: 06.05.1993 DE P 43 14 970.7
27.10.1993 DE P 43 36 557.4

(46) Дата публикации: 10.11.1999

(56) Ссылки: DE 42233SO C, 08.04.93. EP 0337358 A, 18.10.89. SU 1760968 A3, 07.09.92.

(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу: 06.12.95

(86) Заявка PCT:
EP 94/01279 (25.04.94)

(87) Публикация PCT:
WO 94/26257 (24.11.94)

(98) Адрес для переписки:
129010, Москва, ул.Б.Спасская, д.25, стр.3,
Союзпатент Патентному поверенному
Лебедевой Н.Г.

(71) Заявитель:
ЛТС Ломанн Терапи-Зюстеме ГмбХ унд Ко. КГ (DE),
Мерк Патент ГмбХ (DE)

(72) Изобретатель: **Райнхолд Мекони (DE), Франк Зайбертц (DE), Михаэль Хорстманн (DE), Райнер Лихтенбергер (DE)**

(73) Патентообладатель:
ЛТС Ломанн Терапи-Зюстеме ГмбХ унд Ко. КГ (DE),
Мерк Патент ГмбХ (DE)

(54) СОДЕРЖАЩАЯ ЭСТРАДИОЛ ТРАНСДЕРМАЛЬНАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

(57) Реферат:

Содержащая биологически активное вещество трансдермальная терапевтическая система для контролируемого введения эстрадиола или его фармацевтически приемлемых производных индивидуально или в комбинации с гестагенами, состоящая из подложки, связанного с ней, содержащего биологически активное вещество слоя-резервуара, который получают при применении контактного клея, содержащего сложные эфиры канифоли, и отслаивающегося защитного слоя. Использование предложенного клея не только повышает клейкость веществ, но и придает превосходные биофармацевтические свойства - хорошую совместимость с кожей и способность к проницаемости, и позволяет избежать рекристаллизации биологически активных веществ. 2 с. и 21 з.п. ф-лы, 2 табл.

RU 2140784 C1

RU 2140784 C1

(19) **RU** (11) **2 140 784** (13) **C1**

(51) Int. Cl.[6] **A 61 K 9/70, 31/565**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 95122633/14, 25.04.1994

(24) Effective date for property rights: 25.04.1994

(30) Priority: 06.05.1993 DE P 43 14 970.7
27.10.1993 DE P 43 36 557.4

(46) Date of publication: 10.11.1999

(85) Commencement of national phase: 06.12.95

(86) PCT application:
EP 94/01279 (25.04.94)

(87) PCT publication:
WO 94/26257 (24.11.94)

(98) Mail address:
129010, Moskva, ul.B.Spasskaja, d.25, str.3,
Sojuzpatent Patentnomu poverennomu Lebedevoj N.G.

(71) Applicant:
LTS Lomann Terapi-Zjusteme GmbKh und Ko. KG (DE),
Merk Patent GmbKh (DE)

(72) Inventor: Rajnkhold Mekoni (DE),
Frank Zajbertts (DE), Mikhaehl' Khorstmann (DE) , Rajner Likhtenberger (DE)

(73) Proprietor:
LTS Lomann Terapi-Zjusteme GmbKh und Ko. KG (DE),
Merk Patent GmbKh (DE)

(54) ESTRADIOL-CONTAINING TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmacy. SUBSTANCE: invention relates to the transdermal therapeutic system containing the biologically active substance used for the controlled administration of estradiol or its pharmaceutically acceptable derivatives individually or in combination with gestagens. The system consists of a backing and a layer-container with the biologically active substance and associated with the backing. The container is obtained using the contact glue containing colophony esters and the peeling off protective layer. The use of proposed glue both enhances stickiness of substances and makes an excellent biopharmaceutical properties - good compatibility with skin and capability to permeability, ensures to avoid recrystallization of biologically active substances. EFFECT: improved quality and properties of the system. 23 cl, 2 tbl, 11 ex

RU 2140784 C1

RU 2140784 C1

Изобретение относится к трансдермальной терапевтической системе для контролируемого введения эстрадиола или его фармацевтически приемлемых производных индивидуально или в комбинации с гестагенами, как левоноргестрел, в кожу человека или животного, ее применению и способу ее получения.

Трансдермальные терапевтические системы (TTS) для лечения ряда заболеваний уже имеются в продаже. Также трансдермальные терапевтические системы с эстрогенным биологически активным веществом - 17-β-эстрадиолом - имеются в продаже и успешно используются в терапии в качестве терапевтического средства против недугов климактерического периода и в последнее время также против остеопороза.

Левоноргестрел представляет собой синтетическое гестагенное производное, которое в комбинации с орально эффективными эстрогенами до сих пор использовали прежде всего в контрацептивных средствах. Гестагены, следовательно, также левоноргестрел, в таких препаратах выполняют функцию за счет соответствующей трофической подготовки матки по возможности кратковременного, быстрого и "физиологического" нежелательного кровотечения. Имеется также указание на защитное действие добавки гестагенов от опасности эндометриальных опухолей.

Поэтому рационально также для индикации постменопаузальных затруднений (недугов) прибегать к циклическому способу лечения (обработки), т.е. к эпизодически применяемой твердой комбинации лекарственных средств из эстрогенов (например, как эстрадиол) и гестагенов (например, как левоноргестрел). Особенно привлекательна такая комбинация обоих биологически активных веществ в совместной, монолитной трансдермальной терапевтической системе, которую нужно применять только один раз в день или даже только один-два раза в неделю. На основании своей высокой эффективности и способности проницания через кожу левоноргестрел исключительно пригоден для такой системы.

В литературе описываются экспериментальные системы для трансдермального ввода левоноргестрела (Friend и др. , J. Controlled Release, 7, 243-250 /1988/). Кроме того, согласно этой оценке для успешной трансдермальной терапии с достаточно маленькой системной поверхностью необходимы улучшающие проницание средства (усилители), например, сложные алкиловые эфиры короткоцепочечных жирных кислот (Friend и др. J. Controlled Release, 9, 33-40 /1989/).

Для трансдермального применения эстрогенов и гестагенов уже известен ряд приспособлений. При применении блоксополимера стирола с изопреном, абсорбирующих влагу полимерных доменов и усилителя (и агента, способствующего прекращению раздражения в виде зуда) Кротамитона Nakagawa и др. (европейский патент EP-A 0483 370), удалось получить трансдермальную матричную терапевтическую систему для одного эстрадиола. Другая концепция заключается в одновременном применении эстрадиола и усилителя (этанола) в управляемой мембраной резервуар-системе (Campbell и др., патент США 4 379 454), которая также применима в комбинированной лекарственной форме с гестагеном - норэтистеронацетатом (Fank hauser и Schenkel, патент ФРГ 3 810 896).

Трансдермальные терапевтические системы для введения эстрадиола и/или гестагенов, однако, обладают недостатками, заключающимися в том, что либо они содержат этанол, либо имеется потенциальная опасность рекристаллизации биологически активного вещества с течением времени.

Из выложенного описания изобретения к неакцептованной заявке на патент ФРГ 32 05 258 и европейского патента EP-0 285 563 известно введение эстрадиола и этанола одновременно в лекарственной форме в виде пластыря. Изготовление этого пластыря, однако, очень дорогостояще и малокомфортно при применении вследствие отсутствия гибкости.

В европейском патенте EP-0 285 563 описывается трансдермальная терапевтическая система для комбинированного применения эстрогенов и гестагенов. Резервуар содержит препарат биологически активного вещества, в случае необходимости мембрану, а также этанол в качестве улучшающего абсорбцию чрескожную средства. Так как высвобождение биологически активного вещества регулируется главным образом мембраной, эта трансдермальная терапевтическая система принципиально отличается от содержащего биологически активное вещество пластыря согласно настоящему изобретению. Клей в случае описанного там пластыря выполняет лишь функцию укрепления пластыря на коже. То, что он может способствовать регулированию высвобождения биологически активного вещества, - это не его основная задача, а лишь, пожалуй, даже нежелательный побочный эффект. При этом речь идет о так называемом "мешочном пластыре", так как композиция биологически активного вещества находится в мешке, состоящем из непроницаемой подложки и мембраны со слоем клея. Вследствие его сложного строения приготовление пластыря очень дорогостояще, так как отдельные компоненты нужно получать отдельно и затем в следующем рабочем процессе соединять вместе в пластырь.

В европейском патенте EP-0 275 716 описывается, в противоположность предлагаемой согласно изобретению однослойной системе, двухслойная трансдермальная система для одновременного введения одного или нескольких эстрогенов, которые растворены или микродиспергированы в полимерном слое. Липкий слой при этом содержит, кроме биологически активных веществ, вещества, которые усиливают трансдермальную абсорбцию. Полимерный слой и липкий слой могут состоять из полиакрилатов, силиконов или полиизобутиленов.

В европейском патенте EP-0 072 251 описывается гибкий абсорбирующий жидкость лекарственный бинт. Закрепленный на гибкой

RU 2140784 C1

RU 2140784 C1

подложке субстрат состоит из гидрофильной матрицы на основе гидрофильных высокомолекулярных полисахаридов и/или полиакриловой системы, полиакриламида, сополимеров этилена с винилацетатом и других полимеров, а также жидкой фазы на основе раствора или эмульсии из углерода, протеинов и многоатомных спиртов и различных биологически активных веществ, между прочим, также гормонов. Существенным отличительным признаком этого изобретения является абсорбирующий влагу клей.

В европейском патенте EP-0 328 806 описывается не содержащая мембраны трансдермальная терапевтическая система, матрица которой состоит из полиакрилатного клея, растворителя, усилителя пенетрации и эстрогенов, их производных и их комбинаций.

В ВОИС 87/07 138 описывается эстрадиольный пластырь, состоящий из подложки, содержащей биологически активное вещество матрицы и контактного клея, который покрыт отслаивающимся защитным слоем. Приготовление матрицы и контактного клея осуществляют в технологически очень дорогостоящих рабочих процессах путем гомогенизации, дегазации, нанесения покрытия, высушивания и сортировки. В одном варианте осуществления подложку нужно даже покрывать контактным клеем, что обусловливает дальнейший рабочий процесс. Соединение отдельных частей осуществляют в отдельном рабочем процессе. Получение пластыря, таким образом, в целом очень дорогостояще и сложно.

Из патента США 4 624 665 известны системы, которые содержат в резервуаре биологически активное вещество в микрокапсулированной форме. Резервуар помещен между подложкой и мембраной. Наружный край системы снабжен контактным клеем. Конструкция и приготовление этой системы очень сложны, так как биологически активное вещество должно быть микрокапсулировано и равномерно распределено в жидкой фазе, которую затем в дальнейшем рабочем процессе размещают между подложкой и мембраной. Дополнительно систему затем нужно снабжать клеящим краем и покрывать защитным слоем.

Далее из европейского патента EP-0 186 019 известны содержащие биологически активное вещество пластыри, в случае которых к массе на основе каучука /клеевой смолы добавляют способные набухать в воде полимеры и из которых может высвобождаться эстрадиол. Однако, оказалось, что высвобождение эстрадиола из этих, содержащих биологически активное вещество, пластырей слишком незначительно и не соответствует терапевтическим требованиям.

В выложенном описании изобретения к неакцептованной заявке на патент ФРГ 20 06 969 описывается пластырь или липкий бинт с системным действием, в который введены контрацептивные вещества в клеевую компоненту или в клеевую пленку. Из этого описания можно сделать вывод, что клеем может быть акрилат.

В выложенном описании изобретения к неакцептованной заявке на патент ФРГ 39 33 460 описывается содержащий эстроген пластырь с биологически активным веществом на основе гомо- и/или сополимеров по меньшей мере с одним производным акриловой или метакриловой кислоты в комбинации со способными набухать в воде веществами.

Однако оказалось, что в случае прилипающих трансдермальных терапевтических, содержащих матрицу систем, которые содержат биологически активное вещество частично или полностью растворенным, существует потенциальная опасность, заключающаяся в том, что биологически активное вещество с течением времени рекристаллизуется. Вследствие этого снижается высвобождение биологически активного вещества, и содержащий эстроген пластырь более не соответствует терапевтическим требованиям.

Другим недостатком соответствующей уровню техники системы является использование усилителя, который сам оказывает в принципе нежелательное дополнительное влияние на кожу с опасностью вызвать раздражение. Другие недостатки заключаются в дорогостоящей конструкции таких систем (использование нескольких содержащих биологически активное вещество слоев, применение регулирующих мембран), которые, как правило, делают готовый продукт неприемлемым для потребителя.

Таким образом, задачей изобретения является устранение вышеуказанных недостатков и технологически простое получение стабильного, т.е. без рекристаллизации, содержащего эстроген пластыря, соответственно трансдермальной терапевтической системы, высвобождение действующего начала из которой не изменяется при хранении, причем конструкция этой системы должна быть выполнена по возможности тонкой, и при ее терапевтическом использовании кожа обрабатывается биологически активными веществами - эстрадиолом и гестагеном - без влияющих на кожу веществ (усилителей).

Неожиданно оказалось, что задача решается благодаря тому, что содержащий эстроген контактный клей состоит преобладающе из сложных эфиров канифоли.

Преимуществом при этом является дополнительное применение блоксополимера стирола с изопреном и гидрированных смоляных кислот или их производных и в активном слое, который, например, содержит терапевтически необходимое количество биологически активных веществ - эстрадиола и левоноргестрела.

Комбинация обоих вспомогательных веществ, а именно блоксополимера стирола с изопреном, который служит в качестве когезивных компонентов и гидрированных смоляных кислот или их производных, которые выступают в качестве повышающих клейкость веществ, дает не только хорошо клейкий и когезивный каучуковый (резиновый) клей, но и сверх того придает превосходные биофармацевтические свойства, в особенности хорошую совместимость с кожей и способность к проницаемости, а также позволяет избегать рекристаллизации биологически активных веществ.

Таким образом, изобретение относится к

RU 2140784 C1

RU 2140784 C1

трансдермальной терапевтической системе для контролируемого введения эстрадиола или его фармацевтически приемлемых производных индивидуально или в комбинации с гестагенами, состоящей из подложки, связанного с ней, содержащего биологически активное вещество слоя-резервуара, который получен при применении контактного клея, и отслаивающегося защитного слоя, причем контактный клей содержит сложные эфиры канифоли и вспомогательные вещества.

К сложным эфирам канифоли относятся, например, сложные метиловые эфиры, сложные эфиры глицерина, сложные эфиры пентаэритрита, модифицированные малеиновой кислотой сложные эфиры пентаэритрита, модифицированные малеиновой кислотой сложные эфиры глицерина и сложные эфиры триэтиленгликоля. Доля сложных эфиров канифоли в содержащем эстрадиол контактном клее составляет 55-92 мас. %, предпочтительно 60-90 мас.% и особенно предпочтительно 70-88 мас. %. Далее контактный клей может содержать сложные эфиры гидрированной канифоли.

Особенно предпочтительными сложными эфирами канифоли являются сложные эфиры триэтиленгликоля, сложные эфиры глицерина и сложные эфиры пентаэритрита гидрированной канифоли.

В другом варианте осуществления другими составными частями содержащего эстрадиол контактного клея могут быть полимеры, которые выбирают из группы, состоящей из блоксополимеров стирол-бутадиен-стирол, блоксополимеров стирол-изопрен-стирол, блоксополимеров стирол-этилен-бутилен-стирол, сополимеров этилена с винилацетатом, поливинилпирролидона, производных целлюлозы и полимеров на основе производных акриловой кислоты и метакриловой кислоты. Эти полимеры содержатся в содержащей эстрадиол клеевой массе с концентрацией 6-25 мас.%.

Не подвергающийся рекристаллизации, содержащий эстрадиол пластырь содержит в резервуаре эстрадиол и его фармацевтически приемлемые производные индивидуально или в комбинации с гестагенами в концентрации в целом 2-15 мас.%, а именно в молярном соотношении 1:1 - 1:10.

Содержащий эстрадиол резервуар может содержать по меньшей мере один компонент из группы, которая включает противостаритель, мягчитель, антиоксиданты и усилители абсорбции. Пригодные мягчители (пластификаторы) известны специалисту и описаны, например, в патенте ФРГ 37 43 949. Содержащий эстрадиол резервуар содержит обычно мягчитель в количестве 0-5 мас.%.

Далее в содержащий биологически активное вещество слой-резервуар включены также противостарители в концентрации 0-1 мас.%. Они известны специалисту и описаны, например, в патенте ФРГ 3743946.

Содержащий эстрадиол слой-резервуар может быть изготовлен из раствора и из расплава.

В том случае когда резервуар не обладает никакой достаточной собственной приклеиваемостью к коже, его можно снабжать слоем контактного клея или контактно приклеивающимся краем. Таким образом, обеспечивается то, что трансдермальный пластырь прилипает к коже весь период применения.

Особенно предпочтительна конструкция трансдермального содержащего эстрадиол пластыря - это матричная система, в случае которой, как известно, матрица выполняет роль регулирования высвобождения биологически активного вещества, и она следует Vt-закону Higuchi. Это, однако, не означает, что система с мембраной также не показана в особых случаях. При этом между слоем-резервуаром и слоем контактного клея помещается регулирующая высвобождение биологически активного вещества мембрана.

Толщина трансдермального пластыря выбирается в зависимости от терапевтических требований и соответствующим образом может быть подогнана. Обычно она находится в пределах 0,03-0,4 мм.

Предпочтительная используемая форма далее представляет собой монолитную трансдермальную терапевтическую систему с матрицей, которая состоит из по существу непроницаемой для биологически активного вещества подложки, собственно активного матричного слоя (который содержит предлагаемые согласно изобретению биологически активные и вспомогательные вещества), а также отслаивающегося защитного слоя.

Как показано в примерах, такие системы при упрощенной по сравнению с уровнем техники конструкции и более незначительных затратах на изготовление обладают улучшенными, также более равномерными характеристиками проницаемости обоих биологически активных веществ.

Неожиданно оказалось, что такая состоящая преобладающе из липофильных, а также сравнительно слабо диффундирующих полимеров и смол рецептура приводит к уровням биологически активных веществ в крови человека, которых нельзя достигать с помощью систем уровня техники при сравнимом незначительном расходе.

Каучуковые (резиновые) клеи до сих пор считались менее пригодными для введения эстрадиола в кожу. Так, по поводу описанных в европейском патенте EP-0 186 019 соображений о применении каучуковых клеев (здесь при добавке способных набухать в воде веществ) возражают в европейском патенте EP-0 421 454 (с. 2, строка 54 и далее): достаточного высвобождения эстрадиола в случае этих незначительных диффундирующих и только слабо растворяющих полимеров не происходит.

Оба существенных согласно изобретению используемых вещества, а именно блоксополимер стирола с изопреном и гидрированные смоляные кислоты, соответственно их производные, уже давно успешно применяются в качестве классических основ липких пластырей. Под термином "гидрированные смоляные кислоты" понимают соединения, происходящие от природного продукта "канифоль". Канифоль в качестве смеси природных смоляных кислот, прежде всего в химически модифицированной форме, находит широкое применение в предметах первой необходимости, косметике, упаковках пищевых продуктов, жевательных

RU 2140784 C1

RU 2140784 C1

резинках и т.д. При этом речь идет о смолистом остатке после отгонки скипидара из сырой живичной смолы, которая происходит от различных видов сосен из преобладающе субстропически-средиземноморских климатических зон.

Сырье представляет собой хрупкую, смолообразную, размягчающуюся примерно при 78-80°С с плотностью около 1,07 г/мл. Модификацией канифоли для цели применения в трансдермальных системах служит стабилизация против влияния кислорода путем гидрирования, а также улучшение устойчивости к щелочам путем этерификации до сложных эфиров. Путем гидрирования и в случае необходимости дериватизации вещество становится пригодным для предусматриваемой цели. Важными используемыми для цели изобретения сложными эфирами являются, например, сложные эфиры глицерина, сложные эфиры пентаэритрита, сложные метиловые эфиры, а также другие переносимые кожей производные гидрированной канифоли.

Синтетические каучуковые полимеры играют значительную роль при приготовлении трансдермальных терапевтических систем, как и в пластырях для ран. Их преимущество состоит в значительном улучшении механических свойств трансдермальной терапевтической системы. В этом отношении особенно пригодными оказываются блоксополимеры стирол-изопрен-стирол. За счет того что полимерная цепь содержит средний блок из еще подвижных длинноцепочечных полиизопреновых звеньев и оба полистирольных конца в качестве "анкерных точек", в матрице образуется трехмерная сетка, которая обеспечивает далее постоянную геометрию также во время хранения. При этом в особенности не являются лимитирующими молекулярная масса или фактическое соотношение между долей стирольных участков и полиизопреновых участков. Напротив, важно установление корректной клейкости и когезии. Например, повышенная доля смолы вызывает улучшенную приклеиваемость к коже, однако также более мягкую консистенцию матрицы. Как правило, принимают, что приблизительно треть блоксополимера, остающийся после добавки биологически активных веществ остаток составляют биосовместимые производные смолы.

Также, хотя однослойная конструкция трансдермальной терапевтической системы обладает преимуществами из-за простоты функции, сразу можно снабжать такую матричную систему согласно изобретению, например, тонким дополнительным клеевым слоем для кожи. Также для лучшего прикрепления к подложке наносят тонкий липкий слой. Такие дополнительные слои могут состоять из смеси каучука со смолой или, однако, также, например, из содержащих сложные эфиры акриловой кислоты сополимеров. Их также можно применять тогда, когда на них перед ламинированием не наносили биологически активные вещества, так как при кратковременном промежуточном хранении всего ламината имеет место выравнивание диффузии.

Пример 1. 73,1 г сложных эфиров триэтиленгликоля гидрированной канифоли (Staybelite Ester 3E/ фирмы Hercules) и 9,8 г сложных эфиров глицерина гидрированной канифоли (Staybelite Ester 10E/фирмы Hercules) при 100°С в течение 5 мин смешивают путем перемешивания. Затем добавляют 2,5 г эстрадиола. Перемешивают в течение 30 мин. После нагревания до 140°С порциями добавляют 14,6 г этилцеллюлозы N50 NF (фирма Hercules) и после этого разминают еще 2,5 ч. Покрытие из таким образом полученной содержащей биологически активное вещество липкой массы с помощью устройства для нанесения покрытия Hotmelt (система нанесения с помощью распылителя) наносят на отслаивающийся защитный слой (Hostaphan RN 100, с одной стороны покрытый силиконом - фирма Kalle) так, чтобы содержащий биологически активное вещество слой-резервуар в результате имел вес единицы площади материала 80 г/м^2. Этот слой-резервуар каландрованием дублируют непроницаемой подложкой (пленка из сложного полиэфира толщиной 15 мкм). Затем штампуют пластыри с биологически активным веществом размером 16 см^2.

Пример 2. Приготовление осуществляют как описано в примере 1, причем мягчитель (пластификатор) разминают вместе с обоими Staybelite Ester - 3E и 10E.

Примеры 3-9. Приготовление осуществляют как описано в примере 1, однако с указанными в табл. 1 (формула приготовления) сырьем и количествами.

Аналитическая часть.

Высвобождение биологически активного вещества из трансдермального пластыря размером 16 см^2 определяют по описанному в USP XXII методу Rotating bottle (вращающейся бутылки) в 0,9%-ном растворе хлорида натрия при 37°С.

Для измерения основной проницаемости на мышах кожу лишенных волос мышей закрепляют в Franx-ячейке. На кожу наклеивают содержащий эстрадиол пластырь площадью 2,54 см^2 и измеряют высвобождение биологически активного вещества при 37°С (акцепторная среда: 0,9%-ный раствор хлорида натрия) (литература: Umesh V. Banakar. Pharmaceutical dissolution testing. /1-е издание - 1991 г. /)

Испытание на явление рекристаллизации осуществляют визуально в контровом свете.

Результаты представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, по изобретению достигают отчетливо лучшей пенетрации через кожу мыши, чем обнаружено в сравнительном примере согласно патенту ФРГ 39 33 460. Параллельно этому можно установить, что в примере согласно изобретению рекристаллизация полностью отсутствует.

Пример 10.

1,0 г 17 -β-Эстрадиола,

1,3 г левоноргестрела,

60,3 г Cariflex® TR 1107 (блоксополимер стирол-изопрен-стирол),

138.0 г Foral®

85 г (термопластичная сложноэфирная смола из производных канифоли),

200,0 г бензина (пределы выкипания

RU 2140784 C1

RU 2140784 C1

80-100°C)

при комнатной температуре в цилиндрическом стеклянном сосуде перемешивают вплоть до достижения равномерной суспензии, которую затем на непрерывно работающей установке для покрытия наносят на силиконизированную пленку из сложного полиэфира толщиной 100 мкм так, что в результате получают слой с плотностью 110 г/м^2 (в расчете на не содержащую растворителя долю). Покрытие сушат каждый раз в течение 3 мин при 40, 60, 75 и 125°C. На свежевысушенный слой наносят толщиной 12 мкм пленку из сложного полиэфира без пузырьков воздуха при давлении вальцов. Путем штампования с помощью штампа фирмы Henke 1 получают трансдермальные системы площадью 20 см^2.

Пример 11. Приготовление предлагаемой согласно изобретению системы.

1,5 г 17 -β-Эстрадиола,

1,5 г левоноргестрела,

70,0 г блоксополимера стирол-изопрен-стирол,

150,0 г термопластичной сложноэфирной смолы из производных канифоли

в обогреваемом смесителе при 150°C в атмосфере азота расплавляют в течение 24 ч и все вместе перемешивают. На непрерывно работающей установке для нанесения покрытия на пленку из сложного полиэфира толщиной 19 мкм наносят расплав слоем толщиной 100 мкм. Это можно осуществлять при 140°C в устройстве для нанесения расплава или также примерно при 80-100°C с помощью экструдера. После этого силиконизированную пленку из сложного полиэфира толщиной 150 мкм, предварительно покрытую слоем сополимера на основе сложного акрилового эфира (Durotak® 280-2516) с плотностью 204 м^2, без пузырьков воздуха под давлением вальцов наносят на высушенный слой (кашируют). Путем штампованиям с помощью штампа фирмы Henke 1 получают трансдермальные системы площадью 20 см^2.

Формула изобретения:

1. Трансдермальная терапевтическая система, содержащая эстрадиол, в которой не происходит процесс рекристаллизации, содержащая биологически активное вещество, для контролируемого введения эстрадиола или фармацевтически приемлемых производных эстрадиола, состоящей из подложки и связанного с ним, содержащего биологически активное вещество резервуара, выполненного из контактного клея, содержащего сложные эфиры канифоли, и отслаивающего защитного слоя, отличающаяся тем, что клей содержит сложные эфиры канифоли в количестве 55-92 мас.%.

2. Трансдермальная терапевтическая система по п.1, отличающаяся тем, что контактный клей содержит сложные эфиры канифоли в количестве 60-90 мас.%.

3. Трансдермальная терапевтическая система по п.1, отличающаяся тем, что контактный клей содержит сложные эфиры канифоли в количестве 70-88 мас.%.

4. Трансдермальная терапевтическая система по п.1, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит биологически активное вещество левоноргестрел, а активный слой системы наряду с биологически активными веществами содержит блоксополимер стирола с изопреном и гидрированные смоляные кислоты или их производные.

5. Трансдермальная терапевтическая система по пп. 1 - 4, отличающаяся тем, что сложные эфиры канифоли выбирают из группы, состоящей из сложных метиловых эфиров, сложных эфиров глицерина, сложных эфиров пентаэритрита, модифицированных малеиновой кислотой сложных эфиров пентаэритрита, модифицированных малеиновой кислотой сложных эфиров глицерина и сложных эфиров триэтиленгликоля.

6. Трансдермальная терапевтическая система по пп. 1 и 2, отличающаяся тем, что концентрация эстрадиола в активном слое составляет 0,2-2,0 мас.ч, предпочтительно 0,7-1,4 мас.ч.

7. Трансдермальная терапевтическая система по п. 1 и 4, отличающаяся тем, что концентрация левоноргестрела в активном слое составляет 0,1-1,6 мас.ч.

8. Трансдермальная терапевтическая система по любому из пп. 1-7, отличающаяся тем, что толщина активного слоя составляет 30-300 мкм, предпочтительно 70-120 мкм.

9. Трансдермальная терапевтическая система по любому из пп.1-8, отличающаяся тем, что доля блоксополимера стирола с изопреном в активном слое составляет 10-45 мас.%, предпочтительно 15-33 мас.%.

10. Трансдермальная терапевтическая система по любому из пп. 1-9, отличающаяся тем, что содержит она одну или обе компоненты комбинации - левоноргестрел или эстрадиол - частично в суспензии.

11. Трансдермальная терапевтическая система по любому из пп. 1-10, отличающаяся тем, что эстрадиол частично находится в форме кристаллов эстрадиола в трансдермальной терапевтической системе, причем кристаллы эстрадиола состоят по существу из осажденного ангидрата (Anhydrat) эстрадиола.

12. Трансдермальная терапевтическая система по любому из пп. 1-11, отличающаяся тем, что контактный клей содержит сложные эфиры гидрированной канифоли.

13. Трансдермальная терапевтическая система по любому из пп. 1-12, отличающаяся тем, что контактный клей содержит полимеры.

14. Трансдермальная терапевтическая система по любому из пп. 1-13, отличающаяся тем, что контактный клей содержит полимеры в концентрации 6-25 мас. % и их выбирают из группы, состоящей из блоксополимеров стиролбутадиен - стирол, блоксополимеров стиролизопрен-стирол, блоксополимеров стирол-этилен-бутилен-стирол, сополимеров этилена с винилацетатом, поливинилпирролидона и производных целлюлозы и полимеров на основе производных акриловой кислоты и метакриловой кислоты.

15. Трансдермальная терапевтическая система по любому из пп. 1-14, отличающаяся тем, что слой резервуар содержит эстрадиол или его фармацевтически приемлемые производные индивидуально или в комбинации с гестагенами в концентрации в целом 2-15 мас.%, а именно в молярном соотношении 1:1 - 1:10.

RU 2140784 C1

RU 2140784 C1

16. Трансдермальная терапевтическая система по любому из пп. 1-15, отличающаяся тем, что слой резервуар содержит по меньшей мере один компонент из группы, состоящей из противостарителей, мягчителей (пластификаторов), антиоксидантов и усилителей абсорбции, причем мягчитель содержится в концентрации 0-5 мас.% и противостаритель - в концентрации 0,1 мас.%.

17. Трансдермальная терапевтическая система по любому из пп. 1-16, отличающаяся тем, что контактным клеем является растворяемый контактный клей.

18. Трансдермальная терапевтическая система по любому из пп. 1-17, отличающаяся тем, что контактным клеем является плавкий контактный клей.

19. Трансдермальная терапевтическая система по любому из пп. 1-18, отличающаяся тем, что слой резервуар состоит из нескольких слоев.

20. Трансдермальная терапевтическая система по любому из пп. 1-19, отличающаяся тем, что слой резервуар снабжен дополнительным контактно приклеивающимся слоем, соответственно, контактно приклеивающимся краем.

21. Трансдермальная терапевтическая система по любому из пп. 1-20, отличающаяся тем, что между слоем резервуаром и слоем контактного клея расположена мембрана, регулирующая выделение биологически активного вещества.

22. Способ приготовления трансдермальной терапевтической системы, включающий размешивание смеси из сложных эфиров канифоли при повышенной температуре до гомогенизации, введение биологически активного вещества и по меньшей мере одного полимера при температуре растворения после гомогенизации, нанесение на отслаивающий защитный слой, содержащий биологически активное вещество в клеевой массе, и дублирование на каландрах с подложкой, отличающийся тем, что клей содержит сложные эфиры канифоли в количестве 55-92 мас.%.

23. Способ приготовления трансдермальной терапевтической системы по п. 22, отличающийся тем, что трансдермальная система выполнена в виде пластыря и используется в терапевтических целях в медицине человека и ветеринарии.

Приоритет по пунктам

Заявка P 4336557.4 с приоритетом 27.10.93 - Заявка P 4314970.7 с приоритетом 06.05.93

1 соответствует - 1
3 - 2
4 - 3
5 - 4
6 - 6
13 - 7
14 - 8
15 - 9, 10
16 - 11
17 - 12, 13, 14,
18 - 15
19 - 16
20 - 17
21 - 18, 20
22 - 19
23 - 22
24 - 23

пункты формулы измененной заявки PCT/EP 94/01279 - пункты формулы заявки P 4314970.7 с приоритетом 06.05.93

1 соответствует - 1, 2
2 - 3
3 - 4
5 - 6
12 - 7
13 - 8
14 - 9, 10
15 - 11
16 - 12, 13, 14
17 - 15
18 - 16
19 - 17
20 - 18, 20
21 - 19
22 - 22
23 - 23

RU 2140784 C1

RU 2140784 C1

Таблица I

Рецептура состава (данные в г.)

Пример	Этилцеллюлоза N 50NP	Staybelite Ester 3E	Staybelite Ester 10E	Мягчитель Myglyol 812	Эстрадиол	Антиоксиданты
I	I4,6	73,I	9,8	-	2,5	
2	I4,3	7I,6	9,6	2,0	2,5	
3	I0,I	75,4	I0,0	2,0	2,5	
4	7,7	77,5	I0,3	2,0	2,5	
5	I4,3	7I,6	9,5	2,0	2,5	0,I BHT
6	I4,3	7I,6	9,5	2,0	2,5	0,I BHA
7	I4,3	7I,6	9,5	2,0	2,5	0,I BHT : BHA= I:I
8	I4,I	7I,6	9,6	2,0 изопропилпальмитат	2,5	
9	I4,3	7I,6	9,5	2,0	2,5	

BHT = бутилгидрокситолуол ; BHA = бутилгидроксианизол ;

(X) = Foral I05 (сложный эфир пентаэритрита гидрированной канифоли)

RU 2140784 C1

RU 2140784 C1

Таблица 2

Результаты анализа

Пример	Содержание эстрадиола, мкг/ 16 см^2	Ин витро высвобождение мкг/ 16 см^2 ; 24 часа	пенетрация в кожу мыши мкг / 16 см^2 24 часа	рекристаллизация
1	3200	614	225	никакой
2	3200	1240	300	"
3	3200	722	235	"
4	3200	713	268	"
5	3200	624	228	"
6	3200	624	249	"
7	3200	620	205	"
8	3200	636	232	"
9 согласно патенту ФРГ 3933460	3200	2400	125	значительная

RU 2140784 C1

RU 2140784 C1