

2283/90



PATENT

62.565/ZE

FELDANY

Szexualsteroidokat tartalmazó transzdermális terápiás
rendszerek

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Berlin, DE

A bejelentés napja: 1995. 02. 09. (PCT/EP95/00483)

Elsőbbsége: 1994. 02. 18. (P 44 05 898.5) DE

A nemzetközi közzététel napja: ^{szöveg} 1995. 08. 24. (WO 95/22322)

Warenzeichen bejelentés napja: PCT/EP 95/00 483

K I V O N A T

A találmány olyan szexualsteroidokat és adott esetben penetrációjavítókat és kristályosodási inhibitorokat tartalmazó transzdermális terápiás rendszerekre vonatkozik, amelyek dimetil-izoszorbidot tartalmaznak, olyan rendszerek kivételével, amelyek hatóanyagot tartalmazó, nem folyósodó gélfázisúak vagy amelyek 3-keto-dezogesztrelt tartalmaznak.

Handwritten signature and date: 2002.02.02

2283/96



A

62.565/ZE

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

~~Feltalálói~~
PELDANY

Szexuáliszteroidokat tartalmazó transzdermális terápiás
rendszerek

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Berlin, DE

Feltalálók: LIPP, Ralph, Berlin,
 GÜNTHER, Clemens, Berlin,
 RIEDL, Jutta, Berlin,
 TÄUBER, Ulrich, Berlin, DE

A bejelentés napja: 1995. 02. 09. (PCT/EP95/00483)

Elsőbbsége: 1994. 02. 18. (P 44 05 898.5) DE

A nemzetközi közzététel napja: 1995. 08. 24. (WO 95/22322)

Nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP95/00483

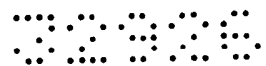
A találmány olyan szexuáliszteroidokat és adott esetben penetrációjavítókat és kristályosodási inhibitorokat tartalmazó transzdermális terápiás rendszerekre vonatkozik, amelyek dimetil-izoszorbidot tartalmaznak, olyan rendszerek kivételével, amelyek hatóanyagot tartalmazó, nem folyósodó gélfázisúak vagy amelyek 3-keto-dezogesztrelt tartalmaznak.

A találmány szerinti szexuáliszteroidokon előnyösen gesztagéneket és/vagy ösztrogéneket kell érteni, bár a találmány szerinti szerek előállítására alkalmasak egyéb szexuáliszteroidok, így az androgének, antiösztrogének vagy antigesztagének is.

A találmány szerinti szer céljára alkalmas gesztagének például a gesztodén, a levonorgesztrel, a dezogesztrel, a noretiszteron és a noretiszteron-acetát. A találmány szerinti szer előállítása céljára alkalmas a 3-keto-dezogesztrel is, amely a jelen találmány elsőbbségi időpontjában még nem publikált PCT/EP93/02224 bejelentésből ismerhető meg.

A találmány szerinti szer céljára alkalmas ösztrogének például az ösztradiol, az ösztriol, az etinil-ösztradiol, a mesztranol, a $14\alpha,17\alpha$ -etanoösztro-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diol (WO 88/001275), a $14\alpha,17\alpha$ -etanoösztro-1,3,5(10)-trién-3 β ,16 α ,17 α -triol (WO 91/08219) és ezek észterei (EP-A 163 596), mint az ösztradiol dipropionát, az ösztradiol-dihexanoát és az ösztradiol didekanoát. A találmány szerinti kombinációs készítmények legalább egy gesztagén mellett előnyösen 1-3, különösen előnyösen 1-2 ösztrogént tartalmaznak.

A nem folyósodó gélfázisba beágyazott hatóanyagot tartalmazó transzdermális terápiás rendszerekre vonatkozó EP-B



137 278 számú szabadalmi iratban olyan általános utalás található, hogy azokban oldószerként dimetil-izoszorbidot lehetne alkalmazni. Az iratból azonban nem derül ki, hogy ennek az oldószernek a transzdermális terápiás rendszerben különösebb haszna lenne.

Ismert, hogy a transzdermálisan alkalmazandó terápiás rendszerek azzal az előnnyel rendelkeznek, hogy hosszabb ideig teszik lehetővé a hatóanyag egyenletes mértékű felszabadulását, mint az a más módon - például per orálisan - alkalmazandó szereknél lehetséges. Ezeket a tulajdonságokat előnyösen alkalmazzák az endokrin megbetegedések egész soránál. Rendszerint azonban nagy problémát okoz a vízben nehezen oldódó szteroidhormonokra, mint például a gesztagénekre olyan transzdermális rendszert kidolgozni, amely kielégítően biztosítja, hogy a gyógyításhoz elegendő mennyiségű hatóanyag a bőrön keresztül behatoljon.

Azt tapasztaltuk, hogy a találmány szerinti készítmény segítségével, amely a szexuálszteroid(ok) mellett dimetil-izoszorbidot tartalmaz, meglepő módon mód van arra, hogy a szteroid hormonok terápiásan kielégítő, nagyon egyenletes behatolási sebességét érjük el a bőrön keresztül, miközben az ismert szteroid hormonokat tartalmazó transzdermálisan alkalmazandó szerek esetében ez csak feltételekhez kötötten lehetséges (EP-A 137 278 és EP-A 275 716), ami viszonylag nagy rendszerek alkalmazását teszi szükségessé.

Ismert, hogy az (I) képletű dimetil-izoszorbid a szerves vegyületek jó oldóképességgel rendelkező oldószere (H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und



angrenzende Gebiete, Editio Cantor Aulendorf, 1989). Ezt például az US 4082881 számú szabadalmi iratban hasznosítják annak érdekében, hogy különböző helyileg alkalmazható készítményekben, de nem transzdermális rendszerekben, a szerves gyógyszereket nagy koncentrációban oldatban tartsák. Az US 4814173 számú szabadalmi iratban dimetil-izoszorbidot alkalmaznak különböző gyógyszerek, de nem szexuáliszteroidok oldószerként oldatokban, emulziókban, valamint szilikon bázisú adhéziós bőrtapaszk összetetten felépített transzdermális terápiás rendszereiben.

Megállapítottuk, hogy a dimetil-izoszorbid figyelemre-méltó mértékben oldja a szexuáliszteroidok egész sorát. Ezen szteroidok közül mutatunk be néhányat az 1. táblázatban. Elsősorban, a legtöbb transzdermális alkalmazásra szolgáló standard oldószerben csak kis mértékben oldódó levonorgesztrél oldható jelentősen nagyobb koncentrációban a dimetil-izoszorbidban.

1. táblázat

Szexuálisztteroidok oldhatósága transzdermális alkalmazásra
szolgáló oldószerekben

Szexuál- szteroid	Oldószer				
	dimetil- izoszorbid	paraffin	izopropil- mirisztát	Tween 80	1,2-pro- pán-diol
Levonor- gesztrél	9,0	0,006	0,42	3,2	1,0
Gesztodán	74	0,022	2,2	18,7	13,4
Ösztradiol	55	0,008	1,5	34	84,4

Emellett a dimetil-izoszorbid kiegyenlíti a gesztagén és az ösztrogén oldhatóságát. Ez további nagy előnyt jelent különösen a kombinációs transzdermális rendszerek fejlesztésében, mert ezáltal először van lehetőség arra, hogy gesztagének és ösztrogének nagy koncentrációjú biner elegyét előnyösen kb. 5:1-1:5 betölthetőségi arányban molekuláris diszperzitással lehessen egy mátrixban eloszlatni. Ezáltal biztosítható, hogy mindkét hatóanyag egyidejűleg nagy termodinamikus aktivitással legyen jelen a rendszerben.

A DD-A 217989 számú szabadalmi irat szerint a dimetil-izoszorbid megfelelő mértékben elegyíthető transzdermális rendszerek előállítására alkalmas szokásos bőrhöz tapadó

ragasztókkal.

Azt tapasztaltuk, hogy bőrhöz tapadó ragasztókból és dimetil-izoszorbidból álló bizonyos keverék-rendszerek a szexuálszteroidokat kifejezetten jobban oldják, mint a dimetil-izoszorbid nélküli rendszerek. Ezek az új rendszerek, amelyek felépítését az 1. ábra mutatja, szemben az EP-A 137287 számú szabadalmi iratban említett szexuálszteroid-tartalmú sziloprén-rendszerekkel egyfázisúak és jellemzőjük, hogy a bőrön öntapadóak. Egyszerű felépítésük miatt különböznek a WO 89/04179 számú szabadalmi iratban ismertetett helyi kezelésre alkalmas készítményektől is, elsősorban az ott említett hatóanyagot tartalmazó tapasztól. Ezeket egyszerűbben lehet előállítani, mint az előbb említett transzdermális rendszereket és vékony, flexibilis felépítésük miatt előnyösebben viselhetők.

A dimetil-izoszorbid a szerves molekulákkal kapcsolatos jó oldási tulajdonsága mellett penetrációt növelő tulajdonsággal is rendelkezik. In vitro végzett penetráció vizsgálatok meglepő módon azt mutatták, hogy a dimetil-izoszorbid oldószer erős penetráció növelő hatást fejt ki a szexuálszteroidokra (lásd 2. táblázat).

A találmány szerinti készítményekben a teljes hatóanyagfázisra vonatkoztatva normál esetben 1-40 tömeg %, előnyösen 5-25 tömeg % dimetil-izoszorbidot alkalmazunk.



2. táblázat

Penetráció-növelőt nem tartalmazó szexuálszteroidok perkután
reszorpciója ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$) szőrtelen egér bőréen keresztül

Szteroid	Formálás	Közepes behatolás		Maximális behatolás
		1. nap	2. nap	
0,2 mg LN	PG	0,18±0,06	0,53±0,07	0,74±0,14
0,2 mg LN	PGML	0,25±0,06	0,42±0,03	0,64±0,06
0,2 mg LN	DMI	0,31±0,14	0,66±0,10	1,23±0,32
1 mg LN	DMI	0,62±0,20	1,02±0,40	1,62±0,61
0,2 mg LN	IPM	0,13	0,11	0,16
0,2 mg E ₂	DMI	0,51±0,17	0,79±0,48	0,97±0,57
1 mg E ₂	DMI	2,63±1,21	3,10±1,99	4,17±1,57
0,2 mg E ₂	PG	0,92±0,26	0,25±0,01	1,34±0,24
0,2 mg E ₂	IPM	0,47	0,29	0,69

DMI: dimetil-izoszorbid

IPM: izopropil-mirisztát

PG: propilén-glikol

PGML: propilén-glikol-monolaurát

LN: levonorgesztrél

E₂: ösztradiol

A dimetil-izoszorbid egyéb ismert penetráció növelőkkel képzett alkalmas kombinációi in vitro még tovább növelik a szexuálszteroidok transzdermális behatolását (lásd 3. táblázat).

3. táblázat

Penetráció-növelőt tartalmazó szexuálszteroidok perkután reszorpciója ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$) szőrtelen egér bőrén keresztül

Szteroid	Formálás	Közepes behatolás		Maximális behatolás
		1. nap	2. nap	
0,2 mg LN	DMI+10%LA	1,70±0,18	0,91±0,16	3,62±0,76
0,2 mg LN	DMI+10%LS	1,95±0,81	1,27±0,62	3,28±1,40
0,2 mg LN	PG+10%LA	0,67±0,04	0,64±0,11	1,32±0,05
0,2 mg LN	PG+5%Azone	0,71±0,22	0,75±0,16	1,13±0,43
0,2 mg E ₂	DMI+10%LA	7,35±1,15	4,86±1,97	11,57±1,72
0,2 mg E ₂	DMI+10%LS	9,06±0,50	7,55±0,33	15,29±0,61
0,2 mg E ₂	PG+5%Azone	1,92±0,18	0,90±0,10	5,15±0,84

LA: lauril-alkohol

LS: laurinsav

A találmány szerinti szer segítségével elő lehet állítani molekuláris diszperzitású szexuálszteroidok oldatát nagy koncentrációban tartalmazó transzdermális terápiás rendszereket. Ennek az új rendszereknek alkalmazásával különösen hatékony koncentráció-gradienst érünk el a gyógyszer és a bőr között. A dimetil-izoszorbid, illetve a dimetil-izoszorbid — penetrációnövelő-kombinációk nagy koncentráció-gradiense és erős penetrációt növelő hatása együttesen a feldolgozott szteroidhormonok nagy transzdermális áthatolását eredményezik.

Egyes esetekben, ha az előbb említett rendszerekhez kristályosodási inhibítorokat adunk (lásd WO 93/08795 sz. szabadalmi iratban leírtakat) javítható a találmány szerinti transzdermális rendszerek tárolási stabilitása.

Nagyon egyenletes alkalmazás érhető el a hatóanyag vagy a hatóanyagkeverék beállított dóziséval, ha a hatóanyagot vagy a keveréket transzdermális terápiás rendszerbe (TTR), ez esetben mátrix-rendszerbe visszük be. Alkalmas mátrix-rendszerek azok a rendszerek, amelyeket hatóanyagok szokásos perkután alkalmazására használnak (Yie W. Chien: "Transdermal Controlled Systemic Medications", Marcel Dekker, Inc., New York and Basel, 1987, Dr. Richard Baker: "Analysis of Transdermal Drug Delivery Patents 1934 to 1984" és "Analysis of Recent Transdermal Delivery Patents, 1984-1986 and Enhancers" Membrane Technology & Research 1030 Hamilton Court Menlo Park CA 94025 (415) 328-2228).



Igy például alkalmazhatunk olyan transzdermális terápiás rendszert, amely

a) egy átnemeresztő fedőrétegből,
egy-három, a fedőrétegre tapadó, a gesztagént és/vagy az ösztrogént és a dimetil-izoszorbidot és kívánt esetben penetrációt növelő szereket és egy vagy több kristályosodási inhibítort tartalmazó, ezen komponensek számára áteresztő, öntapadó vagy kívánt esetben penetrációt növelő szert tartalmazó, bőrhöz tapadó ragasztóval befedett vagy körülvevő mátrixréteg(ek)ből, egy lehúzható védőrétegből, vagy

b) egy adott esetben penetrációt növelő szert tartalmazó ragasztóval ellátott lefedő rétegből,

egy vagy két, a ragasztószegélyt fedetlenül hagyó, lefedés útján a ragasztóra erősített, a gesztagént és/vagy az ösztrogént és a dimetil-izoszorbidot és adott esetben penetrációt növelő szereket és kristályosodási inhibitorokat tartalmazó mátrixréteg(ek)ből és egy lehúzható védőrétegből állnak.

Az a) variáns szerinti transzdermális terápiás rendszer egyszerű mátrixrendszert képez. Ez lehet kerek, ovális vagy szögletes formájú és az alábbiak szerint állítható elő.

Legfeljebb 25 tömeg % hatóanyagot vagy hatóanyagkeveréket tartalmazó oldatot, 1-40 tömeg % dimetil-izoszorbidot vagy dimetil-izoszorbidból és egyéb penetrációt növelő szerből álló elegyet, 30-70 tömeg % gyógyászatilag szokásos ragasztót feltöltünk 100 tömeg %-ra megfelelő illékony oldószerrel és átnemeresztő fedőrétegre kenjük fel. Száradás után erre a

rétegre egy második és kívánt esetben később még egy harmadik, adott esetben hatóanyagot, penetrációt növelő szereket és ragasztót tartalmazó réteget vihetünk fel, majd megszáritjuk. Ezután a mátrixrendszert lehúzható védőréteggel látjuk el.

Amennyiben olyan, gyógyászatilag szokásos mátrixképzőt alkalmazunk, amely a rendszer megszáradása után nem kielégítő mértékben tapad a bőrhöz, akkor a lehúzható réteg felvitele előtt a rendszert még pótlólag bőrhöz tapadó ragasztóval boríthatjuk vagy vehetjük körül.

Alkalmas illékony oldószerek például a kevés szénatomszámú alkoholok, ketonok vagy kevés szénatomszámú karbonsav-észterek, így etanol, izopropanol, aceton vagy etil-acetát, poláros éterek, így terahidrofurán, kevés szénatomszámú szénhidrogének, így ciklohexán, vagy benzin, vagy halogénezett szénhidrogének is, így diklór-metán, triklór-metán, triklór-trifluor-etán és triklór-fluor-etán. Természetesen ezeknek az oldószereknek az elegyei is alkalmazhatók.

Alkalmas penetrációt növelő szerek például az egy- és többértékű alkoholok, így etanol, 1,2-propán-diol vagy benzil-alkohol, 8-18 szénatomos telített vagy telítetlen zsíralkoholok, így lauril-alkohol vagy cetil-alkohol, szénhidrogének, így ásványi olajok, 8-18 szénatomos telített vagy telítetlen zsírsavak, így sztearinsav vagy olajsav, legfeljebb 24 szénatomos zsírsav-észterek vagy legfeljebb 24 szénatomos dikarbonsav-diészterek.

Gyógyászatiag szokásos ragasztókként alkalmasak például a poliakrilátok, szilikonok, poliuretánok, blokkpolimerek,

sztírol-butadién-kopolimerek, valamint a természetes vagy szintetikus kaucsukok, mint például a poliizobutilének és főként a poliakrilátok. További mátrixképzőkként szóba jönnek a cellulóz-éterek, polivinil-vegyületek vagy szilikátok. A tapadókéesség növelésére a kapott mátrixhoz a szokásos adalékokat, így például ragasztókéességet biztosító gyantákat és olajokat adunk.

A találmány szerinti készítményben alkalmazható zsírsav-észterek például az ecetsav, kapronsav, laurinsav, mirisztinsav, sztearinsav és palmitinsav észterei, így például metilésztere, etilésztere, propilésztere, izopropilésztere, butilésztere, szek-butil-észtere, terc-butil-észtere, izobutil-észtere vagy monoglicerinsavésztere. Különösen előnyös észterek a mirisztinsav vagy az olajsav észterei, így ezek metilésztere és főként izopropilészterei. Alkalmas dikarbonsav-diészterek például a diizopropil-adipát, diizobutil-adipát és diizopropil-szebacát.

További penetrációt növelő szerek a foszfátszármazékok, így a lecitin, a terpének, amidok, ketonok, a karbamid és származékai vagy éterek, így például a dimetil-izoszorbid és a dietilén-glikol-monoetil-éter. Nem kíván közelebbi magyarázatot, hogy ezen penetrációt növelő szereknek a keverékei is alkalmasak a találmány szerinti készítmények előállítására.

A találmány szerinti rendszerek tárolási stabilitásának egyes esetekben történő javítására kristályosodási inhibítorokként alkalmasak például a nagydiszperzitású szilícium-dioxid vagy a makromolekulájú anyagok, így polivinil-pirrolidon (például a BASF Kollidon 12PF, Kollidon

17PF, Kollidon 25 és Kollidon 30 terméke), vinil-pirrolidon—
—vinil-acetát-kopolimer (például a BASF Kollidon VA 64
terméke), térhálósított polivinil-pirrolidon, polivinil-
-alkohol, hidroxipropil-cellulóz, etil-cellulóz, zselatin,
keményítő (származékok) és dextrán.

Védőréteggént alkalmas minden fólia, amelyet
transzdermális terápiás rendszereknél alkalmaznak. Ilyen
fóliák például a szilikonozott vagy fluorpolimerrel rétegezett
fóliák.

Fedőréteggént ebben a rendszerben alkalmazhatunk például
10-100 μm vastagságú polietilén vagy poliészter fóliákat
tetszés szerint pigmentált vagy fémmel bevont formában. Az
erre felvitt gyógyszerreteg vastagsága előnyösen 20-500 μm . A
hatóanyag leadása 1-100 cm^2 , előnyösen 5-100 cm^2 felületről
történik.

A többrétegű mátrixrendszerek esetében például az
átnemeresztő fedőrétegre felvitt mátrixokba a gesztagént, a
dimetil-izoszorbidot és adott esetben a penetrációt növelő
szereket vihetjük be, miközben az alatta található réteg vagy
rétegek az ösztrogén mellett dimetil-izoszorbidot és adott
esetben ugyancsak penetráció növelő szereket tartalmaznak.
Másképp mód van azonban arra is, hogy egy ilyen
transzdermális rendszerben egymás mellett több, hatóanyagot
tartalmazó mátrixrendszert helyezünk el.

A b) variáns szerinti transzdermális terápiás mátrixrend-
szer lehet például ugyancsak kerek, ovális vagy szögletes és
az alábbiak szerint állíthatjuk elő.

Egy fedőréteget bőrhöz tapadó ragasztóval vonunk be.

Azután erre az elő-TTR-re egy vagy két, átnemeresztő réteggel ellátott, a gesztagént, a dimetil-izoszorbidot és adott esetben az ösztrogént vagy az ösztrogén(ek)e)t és adott esetben a penetrációt növelő szereket tartalmazó mátrixrétegből kivágott felületeket ragasztunk fel úgy, hogy a fedőréteg a bőrön való rögzítéshez megfelelő peremmel rendelkezzen és több felület esetén elegendő köztes terület is maradjon, majd lehúzható védőréteggel látjuk el a rendszert. Az ebben a mátrixrendszerben alkalmazott anyagok lehetnek ugyanazok, mint az a) variánsnál.

Ebben a rendszerben a dimetil-izoszorbid mellett alkalmazhatók a fent említett penetrációt növelő szerek. Áteresztő polimerréteggént például 20-200 μm vastagságú cellulózeszterek, cellulózéterek, szilikonok vagy poliolefin fóliákat alkalmazunk. Ezen polimerréteg változtatásával a hatóanyag vagy hatóanyagkeverék diffúziósebessége széles határok között variálható.

Ragasztó és védőréteggént alkalmasak ugyanazok az anyagok, amelyeket az a) variáns szerinti transzdermális terápiás rendszernél leírtunk.

Két egymás mellett lévő, hatóanyagtartalmú mátrixréteggel vagy gyógyszer tartállyal rendelkező transzdermális terápiás rendszer előállításakor gyakran célszerű az egyikbe a gesztagént és a másikba az ösztrogént bevinni. Ilyen esetekben a hatóanyagot tartalmazó mátrixrendszerek vagy gyógyszer tartályok nemcsak különböző hatóanyagokat, hanem ráadásul még különböző penetrációt növelő szereket is tartalmazhatnak.

Az a) és b) variáns szerinti mátrixrendszer esetében gondoskodnunk kell a felületek közötti megfelelő távolságról, hogy a hatóanyagnak a másik felületbe való diffúzióját mindig megakadályozzuk.

A találmány szerinti transzdermális rendszer további ismertetőjegyeit a csatolt, nem mérethelyes rajzok alapján mutatjuk be.

Az 1. ábra az a) variáns szerinti egyszerű, kerek mátrixrendszer keresztmetszetét ábrázolja lehúzható védőréteg nélkül. Ez átnemeresztő 1 fedőrétegből és a gyógyszert tartalmazó 2 mátrixrétegből áll.

A 2. ábra a b) variáns szerinti mátrixrendszer keresztmetszetét ábrázolja a lehúzható védőréteg nélkül.

A 3. ábra ennek a rendszernek a hosszmetsetét mutatja be. A rendszer 4 tapadó ragasztóréteggel ellátott 3 fedőréteggel rendelkezik. Ezen a ragasztórétegen van rögzítve az 5 és 7 átnemeresztő fedőréteg segítségével a 6 és 8 gyógyszert tartalmazó mátrixréteg.

A transzdermális felhasználásra alkalmas, találmány szerinti gesztagén-készítmények ugyanazon betegségek kezelésére alkalmazhatók, mint a korábban ismert, például orálisan alkalmazandó nagyhatékonyságú gesztagéneket tartalmazó készítmények. Ezenkívül a találmány szerinti, adott esetben ösztrogéntartalmú preparátumok fogamzásgátlásra és menopauza utáni állapotban szubsztitúciós terápiaként is alkalmazhatók. Különleges előnyökkel rendelkeznek a találmány szerinti készítmények olyan betegségek kezelése esetén, amelyek hosszú időtartamú kezelést igényelnek a hatóanyag viszonylag magas dózis-

ával. Itt a kezelés gyakorisága lényegesen csökkenthető és lényegében egyenletes vérplazmaszint érhető el. További előny, hogy nem kell számítanunk gasztrointesztinális mellékhatásokra és az ösztrogéntartalmú kombinációs készítmények esetében az első májkapu elkerülhető és az ösztrogén dózisa csökkenthető.

Ezen előnyöknek köszönhetően a találmány szerinti gesztagéntartalmú monoterapeutikumok különösen alkalmasnak tűnnek például az endometriosis, a gesztagénfüggő tumorok, a jóindulatú mellbetegségek vagy a premenstruációs szindróma kezelésére.

Az ösztrogének transzdermális alkalmazása a gesztagénnel adott esetben szekvenciális vagy folyamatos kombinációkban különösen előnyösek például a klimaxos panaszok kezelésére, a csontritkulás megelőzésére, ciklusszabályozásra és ciklusstabilizálásra.

A következő példák a találmány jobb megvilágítására szolgálnak. Ezekben az alábbi kereskedelmi termékeket alkalmazzuk: 0,074 mm vastag poliészterfólia (Skotchpak^R 1009), gyártó 3M; polipropilénfólia (Celgard^R 2500) gyártó Celanese; Linerfólia (Skotchpak^R 1022 és 1360), gyártó 3M; Transferkleber 9871, gyártó 3M; Sichello^R J 6610-21 típusú poliakril-észter ragasztó, gyártó Henkel KG; X-7-2960 típusú szilikon ragasztó, gyártó Dow Corning és Klucel^R HXF típusú hidroxipropil-cellulóz, gyártó Hercules; Oppanol^R B 15 SF típusú poliizobutilén, gyártó BASF AG; Arlasolve^R DMI típusú dimetil-izoszorbid, gyártó ICI Surfactions; Kollidon 12 PF típusú polivinil-pirrolidon valamint Kollidon VA 64 típusú vinil-acetát — vinil-pirrolidon-kopolimer, gyártó BASF AG.

1. példa

62,4 g szilikonragasztó benzinnel készített 50 %-os oldatába keverés közben egymás után

0,8 g dezogesztrélt és

8,0 g dimetil-izoszorbidot

viszünk be. A kiindulási keverék gáztalanítása után a keveréket rétegező-berendezés segítségével poliészterfóliára visszük fel oly módon, hogy az illékony oldószer eltávolítása után 40 g/m^2 szilárd anyagot tartalmazó egyenletes film keletkezzék. Ezt követően fluorpolimerrel rétegezett poliészter védőfóliával (Liner) kasírozzuk. Az így kapott laminátumot kivágóberendezés segítségével 10 cm^2 alapterületű kerek tapaszokra osztjuk és alufóliába csomagoljuk. Az 1. ábra egy ilyen tapasz keresztmetszetét ábrázolja poliészter védőfólia nélkül. A tapasz a védőfólia lehúzása után a bőrhöz tapad.

A hatóanyagtartalom meghatározás a készítményben $0,08 \text{ mg/cm}^2$ egyenletes hatóanyag eloszlást mutat.

2. példa

170 g poliakril-észter ragasztó acetonnal és benzinnel készített 50 %-os oldatában keverés közben egymás után

5,0 g gesztodént és

10,0 g dimetil-izoszorbidot

feloldunk. A kiindulási keverék gáztalanítása után az oldatot rétegező-berendezés segítségével poliészterfóliára visszük fel oly módon, hogy az illékony oldószer eltávolítása után 100

g/m^2 szilárd anyagot tartalmazó egyenletes film keletkezzék. Ezt követően szilikonozott, hatóanyagmentes védőfóliával kasírozzuk. Az így kapott laminátumot kivágóberendezés segítségével 10 cm^2 alapterületű tapaszokra osztjuk és alufóliába csomagoljuk. A tapasz a védőfólia lehúzása után a bőrhöz tapad.

A gesztodén tartalom a készítményben $0,5 \text{ mg/cm}^2$.

3. példa

112 g poliakril-észter ragasztó acetonnal és benzinnel készített 50 %-os oldatában keverés közben egymás után

3,5 g ösztradiolt

3,5 g levonorgesztrélt és

7,0 g dimetil-izoszorbidot 10 % laurinsavval

feloldunk illetve szuszpendálunk. A kiindulási keverék gáztalanítása után a keveréket rétegező-berendezés segítségével poliészterfóliára visszük fel oly módon, hogy az illékony oldószer eltávolítása után 70 g/m^2 szilárd anyagot tartalmazó egyenletes film keletkezzék. Ezt követően szilikonozott, hatóanyagmentes védőfóliával kasírozzuk. Az így kapott laminátumot kivágóberendezés segítségével 10 cm^2 alapterületű tapaszokra osztjuk és alufóliába csomagoljuk. A tapasz a védőfólia lehúzása után a bőrhöz tapad.

Az ösztradiol és a levonorgesztrél tartalom egyaránt $0,35 \text{ mg/cm}^2$.

4. példa

Az 1. példával analóg módon két különböző mátrixrendszert állítunk elő, amelyek a 2. és 3. ábrán bemutatott formájúak. Az (I) mátrixrendszer 7 poliészterfóliával ellátott 8 mátrixrétegből áll, amely az alábbi összetételű:

1,0 mg noretiszteron-acetát
5,0 mg dimetil-izoszorbid és
44 mg akrilát ragasztóanyag,
és a felülete 5 cm².

A (II) mátrixrendszer 5 poliészterfóliával ellátott 6 mátrixrétegből áll, amely az alábbi összetételű:

2,0 mg etinil-ösztadiol
10,0 mg dimetil-izoszorbid és
88 mg akrilát ragasztóanyag,
és a felülete 10 cm².

Mindkét mátrixrendszert bőrre tapadó ragasztóval ellátott lenvászatra ragasztjuk, amint azt a 3. rajz ábrázolja. Kasírozás és kivágás után a 2. és 3. ábrán bemutatott típusú tapaszok keletkeznek.

5. példa

112 g poliizobutilén-műanyag (Oppanol^R B 15 SF, gyártó BASF AG) acetonnal és benzinnel készített 50 %-os oldatába keverés közben egymás után

3,5 g etinil-ösztadiolt
3,5 g dezogesztrelt és

7,0 g izopropil-mirisztátot
dolgozunk be és a 3. példában leírtak szerint feldolgozzuk.

6. példa

100 g poliakril-észter ragasztó etil-acetáttal és izopropanollal készített 50 %-os oldatában keverés közben egymás után

1,0 g gesztodént

8,0 g dimetil-izoszorbidot és

9,0 g Kollidon 12 PF-et

feloldunk. A kiindulási keverék gáztalanítása után a keveréket rétegezõ-berendezés segítségével poliészterfóliára visszük fel oly módon, hogy az illékony oldószer eltávolítása után 80 g/m^2 szilárd anyagot tartalmazó egyenletes film keletkezzék. Ezt követõen szilikonozott, hatóanyagmentes védõfóliával kasírozzuk. Az így kapott laminátumot kivágóberendezés segítségével 15 cm^2 alapterületű tapaszokra osztjuk és alufóliába csomagoljuk. A tapasz a védõfólia lehúzása után a bõrhez tapad.

7. példa

100 g poliakril-észter ragasztó etil-acetáttal és izopropanollal készített 50 %-os oldatában keverés közben egymás után

1,0 g gesztodént

2,0 g ösztradiolt

8,0 g dimetil-izoszorbidot és

9,0 g Kollidon 12 PF-et

feloldunk. A kiindulási keverék gáztalanítása után a keveréket rétegező-berendezés segítségével poliészterfóliára visszük fel oly módon, hogy az illékony oldószer eltávolítása után 80 g/m^2 szilárd anyagot tartalmazó egyenletes film keletkezzék. Ezt követően szilikonozott, hatóanyagmentes védőfóliával kasírozzuk. Az így kapott laminátumot kivágóberendezés segítségével 15 cm^2 alapterületű tapaszokra osztjuk és alufóliába csomagoljuk. A tapasz a védőfólia lehúzása után a bőrhöz tapad.

8. példa

100 g poliakril-észter ragasztó etil-acetáttal és izopropanollal készített 50 %-os oldatában keverés közben egymás után

1,0 g levonorgesztrélt

8,0 g dimetil-izoszorbidot és

9,0 g Kollidon 12 PF-et

feloldunk. A kiindulási keverék gáztalanítása után a keveréket rétegező-berendezés segítségével poliészterfóliára visszük fel oly módon, hogy az illékony oldószer eltávolítása után 80 g/m^2 szilárd anyagot tartalmazó egyenletes film keletkezzék. Ezt követően szilikonozott, hatóanyagmentes védőfóliával kasírozzuk. Az így kapott laminátumot kivágóberendezés segítségével 20 cm^2 alapterületű tapaszokra osztjuk és alufóliába csomagoljuk. A tapasz a védőfólia lehúzása után a

bőrhöz tapad.

9. példa

100 g poliakril-észter ragasztó etil-acetáttal és izopropanollal készített 50 %-os oldatában keverés közben egymás után

1,0 g levonorgesztrélt

1,0 g ösztradiolt

8,0 g dimetil-izoszorbidot és

9,0 g Kollidon 12 PF-et

feloldunk. A kiindulási keverék gáztalanítása után a keveréket rétegező-berendezés segítségével poliészterfóliára visszük fel oly módon, hogy az illékony oldószer eltávolítása után 80 g/m^2 szilárd anyagot tartalmazó egyenletes film keletkezzék. Ezt követően szilikonozott, hatóanyagmentes védőfóliával kasírozzuk. Az így kapott laminátumot kivágóberendezés segítségével 20 cm^2 alapterületű tapaszokra osztjuk és alufóliába csomagoljuk. A tapasz a védőfólia lehúzása után a bőrhöz tapad.

10. példa

100 g poliakril-észter ragasztó etil-acetáttal és izopropanollal készített 50 %-os oldatában keverés közben egymás után

2,0 g ösztradiolt

8,0 g dimetil-izoszorbidot és

9,0 g Kollidon VA 64-et

feloldunk. A kiindulási keverék gáztalanítása után a keveréket rétegező-berendezés segítségével poliészterfóliára visszük fel oly módon, hogy az illékony oldószer eltávolítása után 80 g/m^2 szilárd anyagot tartalmazó egyenletes film keletkezzék. Ezt követően szilikonozott, hatóanyagmentes védőfóliával kasírozzuk. Az így kapott laminátumot kivágóberendezés segítségével 15 cm^2 alapterületű tapaszokra osztjuk és alufóliába csomagoljuk. A tapasz a védőfólia lehúzása után a bőrhöz tapad.

11. példa

170 g poliakril-észter ragasztó etil-acetáttal és izopropanollal készített 38 %-os oldatában keverés közben egymás után

0,9 g levonorgesztrélt

1,8 g ösztradiolt

19,0 g dimetil-izoszorbidot

4,5 g laurinsavat és

13,5 g Kollidon VA 64-et

feloldunk. A kiindulási keverék gáztalanítása után a keveréket rétegező-berendezés segítségével poliészterfóliára visszük fel oly módon, hogy az illékony oldószer eltávolítása után 100 g/m^2 szilárd anyagot tartalmazó egyenletes film keletkezzék. Ezt követően szilikonozott, hatóanyagmentes védőfóliával kasírozzuk. Az így kapott laminátumot kivágóberendezés segítségével 20 cm^2 alapterületű tapaszokra osztjuk és

alufóliába csomagoljuk. A tapasz a védőfólia lehúzása után a bőrhöz tapad.

12. példa

170 g poliakril-észter ragasztó etil-acetáttal és izopropanollal készített 38 %-os oldatában keverés közben egymás után

0,9 g levonorgesztrélt

19,0 g dimetil-izoszorbidot

4,5 g laurinsavat és

13,5 g Kollidon VA 64-et

feloldunk. A kiindulási keverék gáztalanítása után a keveréket rétegező-berendezés segítségével poliészterfóliára visszük fel oly módon, hogy az illékony oldószer eltávolítása után 100 g/m^2 szilárd anyagot tartalmazó egyenletes film keletkezzék. Ezt követően szilikonozott, hatóanyagmentes védőfóliával kasírozzuk. Az így kapott laminátumot kivágóberendezés segítségével 20 cm^2 alapterületű tapaszokra osztjuk és alufóliába csomagoljuk. A tapasz a védőfólia lehúzása után a bőrhöz tapad.

13. példa

170 g poliakril-észter ragasztó etil-acetáttal és izopropanollal készített 38 %-os oldatában keverés közben egymás után

0,9 g geszodént

1,8 g ösztadiolt
 19,0 g dimetil-izoszorbidot
 4,5 g laurinsavat és
 13,5 g Kollidon VA 64-et

feloldunk. A kiindulási keverék gáztalanítása után a keveréket rétegező-berendezés segítségével poliészterfóliára visszük fel oly módon, hogy az illékony oldószer eltávolítása után 100 g/m^2

szilárd anyagot tartalmazó egyenletes film keletkezzék. Ezt követően szilikonozott, hatóanyagmentes védőfóliával kasírozzuk. Az így kapott laminátumot kivágóberendezés segítségével 20 cm^2 alapterületű tapaszokra osztjuk és alufóliába csomagoljuk. A tapasz a védőfólia lehúzása után a bőrhöz tapad.

14. példa

170 g poliakril-észter ragasztó etil-acetáttal és izopropanollal készített 38 %-os oldatában keverés közben egymás után

0,9 g gesztodént
 19,0 g dimetil-izoszorbidot
 4,5 g laurinsavat és
 13,5 g Kollidon VA 64-et

feloldunk. A kiindulási keverék gáztalanítása után a keveréket rétegező-berendezés segítségével poliészterfóliára visszük fel oly módon, hogy az illékony oldószer eltávolítása után 100 g/m^2 szilárd anyagot tartalmazó egyenletes film keletkezzék. Ezt

követően szilikonozott, hatóanyagmentes védőfóliával kasírozzuk. Az így kapott laminátumot kivágóberendezés segítségével 20 cm^2 alapterületű tapaszokra osztjuk és alufóliába csomagoljuk. A tapasz a védőfólia lehúzása után a bőrhöz tapad.

15. példa

170 g poliakril-észter ragasztó etil-acetáttal és izopropanollal készített 38 %-os oldatában keverés közben egymás után

0,9 g levonorgesztrélt

1,8 g ösztradiolt

19,0 g dimetil-izoszorbidot

4,5 g laurinsavat és

13,5 g Kollidon 12 PF-et

feloldunk. A kiindulási keverék gáztalanítása után a keveréket rétegező-berendezés segítségével poliészterfóliára visszük fel oly módon, hogy az illékony oldószer eltávolítása után 100 g/m^2 szilárd anyagot tartalmazó egyenletes film keletkezzék. Ezt követően szilikonozott, hatóanyagmentes védőfóliával kasírozzuk. Az így kapott laminátumot kivágóberendezés segítségével 20 cm^2 alapterületű tapaszokra osztjuk és alufóliába csomagoljuk. A tapasz a védőfólia lehúzása után a bőrhöz tapad.

16. példa

170 g poliakril-észter ragasztó etil-acetáttal és

izopropanollal készített 38 %-os oldatában keverés közben egymás után

0,9 g levonorgesztrélt

19,0 g dimetil-izoszorbidot

4,5 g laurinsavat és

13,5 g Kollidon 12 PF-et

feloldunk. A kiindulási keverék gáztalanítása után a keveréket rétegező-berendezés segítségével poliészterfóliára visszük fel oly módon, hogy az illékony oldószer eltávolítása után 100 g/m^2 szilárd anyagot tartalmazó egyenletes film keletkezzék. Ezt követően szilikonozott, hatóanyagmentes védőfóliával kasírozzuk. Az így kapott laminátumot kivágóberendezés segítségével 20 cm^2 alapterületű tapaszokra osztjuk és alufóliába csomagoljuk. A tapasz a védőfólia lehúzása után a bőrhöz tapad.

17. példa

170 g poliakril-észter ragasztó etil-acetáttal és izopropanollal készített 38 %-os oldatában keverés közben egymás után

0,9 g gesztodént

1,8 g ösztradiolt

19,0 g dimetil-izoszorbidot

4,5 g laurinsavat és

13,5 g Kollidon 12 PF-et

feloldunk. A kiindulási keverék gáztalanítása után a keveréket rétegező-berendezés segítségével poliészterfóliára visszük fel

oly módon, hogy az illékony oldószer eltávolítása után 100 g/m^2 szilárd anyagot tartalmazó egyenletes film keletkezzék. Ezt követően szilikonozott, hatóanyagmentes védőfóliával kasírozzuk. Az így kapott laminátumot kivágóberendezés segítségével 20 cm^2 alapterületű tapaszokra osztjuk és alufóliába csomagoljuk. A tapasz a védőfólia lehúzása után a bőrhöz tapad.

18. példa

170 g poliakril-észter ragasztó etil-acetáttal és izopropanollal készített 38 %-os oldatában keverés közben egymás után

0,9 g gesztodént

19,0 g dimetil-izoszorbidot

4,5 g laurinsavat és

13,5 g Kollidon 12 PF-et

feloldunk. A kiindulási keverék gáztalanítása után a keveréket rétegező-berendezés segítségével poliészterfóliára visszük fel oly módon, hogy az illékony oldószer eltávolítása után 100 g/m^2 szilárd anyagot tartalmazó egyenletes film keletkezzék. Ezt követően szilikonozott, hatóanyagmentes védőfóliával kasírozzuk. Az így kapott laminátumot kivágóberendezés segítségével 20 cm^2 alapterületű tapaszokra osztjuk és alufóliába csomagoljuk. A tapasz a védőfólia lehúzása után a bőrhöz tapad.

S Z A B A D A L M I I G É N Y P O N T O K

1. Szexuáliszteroidokat és adott esetben penetráció növelőket és kristályosodási inhibítorokat tartalmazó transzdermális terápiás rendszerek, azzal jellemezve, hogy dimetil-izoszorbidot tartalmaznak, olyan rendszerek kivételével, amelyek hatóanyagot tartalmazó, nem folyósodó gélfázisúak vagy amelyek 3-keto-dezogesztrélt tartalmaznak.

2. Az 1. igénypont szerinti transzdermális terápiás rendszerek, azzal jellemezve, hogy szexuáliszteroidként egy gesztagént és/vagy egy ösztrogént tartalmaznak.

3. Az 2. igénypont szerinti transzdermális terápiás rendszerek, azzal jellemezve, hogy gesztagénként gesztodént, levonorgesztrélt, dezogesztrélt, noretiszteront vagy noretiszteron-acetátot tartalmaznak.

4. Az 2. igénypont szerinti transzdermális terápiás rendszerek, azzal jellemezve, hogy ösztrogén(ek)ként ösztradiolt, ösztriolt, 17 α -etinil-ösztradiolt, mesztranolt, 14 α ,17 α -etanoösztro-1,3,5(10)-trién-3,17 β -diolt, 14 α ,17 α -etanoösztro-1,3,5(10)-trién-3,16 α ,17 β -triolt vagy ezeknek a vegyületeknek az észtereit tartalmazzák.

5. Az 1-5. igénypont szerinti transzdermális terápiás rendszerek, azzal jellemezve, hogy a teljes hatóanyagfázisra vonatkoztatva 1-40 tömeg % dimetil-izoszorbidot tartalmaznak.

6. Az 1-5. igénypont szerinti transzdermális terápiás rendszerek, azzal jellemezve, hogy

a) egy átnemeresztő fedőrétegből,
egy-három, a fedőrétegre tapadó, a gesztagént és/vagy az ösztrogént és a dimetil-izoszorbidot és kívánt esetben penetrációt növelő szereket és kristályosodási inhibítorokat tartalmazó, ezen komponensek számára áteresztő, öntapadó vagy kívánt esetben penetrációt növelő szert tartalmazó, bőrhöz tapadó ragasztóval befedett vagy körülvelt mátrixréteg(ek)ből, egy lehúzható védőrétegből,
vagy

b) egy adott esetben penetrációt növelő szert tartalmazó ragasztóval ellátott lefedő rétegből,

egy vagy két, a ragasztószegélyt fedetlenül hagyó, átnemeresztő lefedés útján a ragasztóra erősített a gesztagént és/vagy az ösztrogént és a dimetil-izoszorbidot és adott esetben penetrációt növelő szereket és kristályosodási inhibítorokat tartalmazó mátrixréteg(ek)ből és egy lehúzható védőrétegből állnak.

7. A 6. igénypont szerinti transzdermális felhasználásra alkalmas készítmény, azzal jellemezve, hogy egy hatóanyagot tartalmazó mátrixréteget tartalmaz.

8. A 6. igénypont szerinti transzdermális felhasználásra alkalmas készítmény, azzal jellemezve, hogy egy vagy két hatóanyagot tartalmazó mátrixréteget tartalmaz.

9. A 8. igénypont szerinti transzdermális felhasználásra alkalmas készítmény, azzal jellemezve, hogy a hatóanyagot tartalmazó mátrixrétegek különböző hatóanyagokat tartalmaznak.

10. Az 1-9. igénypont szerinti transzdermális felhasználásra alkalmas ösztrogénmentes készítmények alkalmazása transzdermális fogamzásgátlásra, az endometriosis, gesztagénfüggő tumorok és a premenstruációs szindróma kezelésére.

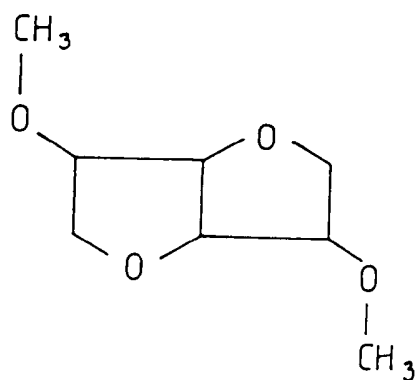
11. Az 1-9. igénypont szerinti transzdermális felhasználásra alkalmas készítmények alkalmazása adott esetben ösztrogén tartalmú szerekkel kombinációban klimaxos panaszok kezelésére, csontritkulás megelőzésére, ciklusszabályozásra, ciklusstabilizálásra és transzdermális fogamzásgátlásra.

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

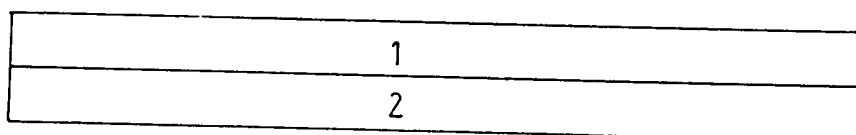
A meghatalmazott

[Handwritten signature]
 Kóvacs László
 ügyvezető igazgató
 az SZÉCHÉNYI ÉRTÉKPAPÍR
 SZÁMÁRA
 H-1026 Budapest, József u. 113.
 Telefon: 46-2230, Telefax: 46-2233

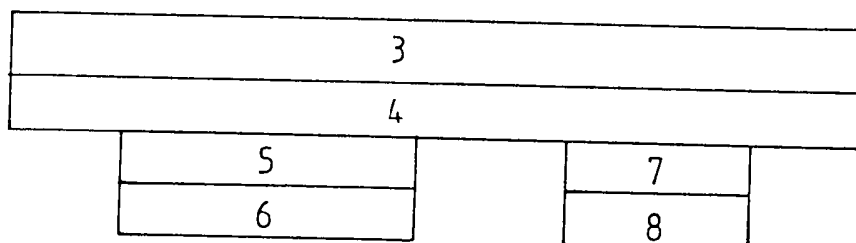


FÖRÖGÖZÖDÖZ
FELDANY

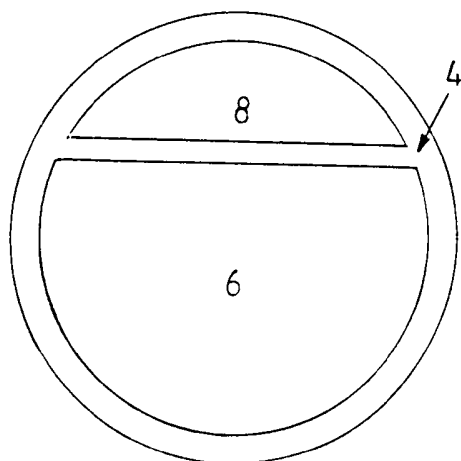
(1.)



1. ábra



2. ábra



3. ábra

Dr. Zsolt Zerny
113
113