



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2002102869/15, 20.06.2000

(24) Дата начала действия патента: 20.06.2000

(30) Приоритет: 02.07.1999 DE 19930340.1
 04.12.1999 DE 19958554.7

(43) Дата публикации заявки: 10.10.2003

(45) Опубликовано: 10.11.2005 Бюл. № 31

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 8707138 A1, 03.12.1987. WO 9406383 A1, 31.03.1994. WO 9010425 A1, 20.09.1990. RU 95122633 A, 10.02.1998. RU 2044541 C1, 27.09.1995.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 04.02.2002

(86) Заявка РСТ:
 EP 00/05658 (20.06.2000)

(87) Публикация РСТ:
 WO 01/01967 (11.01.2001)

Адрес для переписки:
 103064, Москва, ул. Казакова, 16, НИИР
 Канцелярия "Патентные поверенные Квашнин,
 Сапельников и партнеры", В.П.Квашнину

(72) Автор(ы):
 МЮЛЛЕР Вальтер (DE)

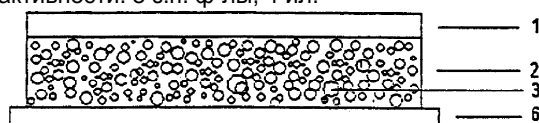
(73) Патентообладатель(ли):
 ЛТС Ломанн Терапи-Системе АГ (DE)

(54) МИКРОРЕЗЕРВУАРНАЯ СИСТЕМА НА ОСНОВЕ ПОЛИСИЛОКСАНОВ И АМБИФИЛЬНЫХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ

(57) Реферат:

Трансдермальная терапевтическая система включает непроницаемый для активных веществ внешний слой, полимерный слой с диспергированными в нем микрорезервуарами с растворенным активным веществом и удаляемый перед использованием защитный слой. Полимерная часть полимерного слоя состоит из полидиметилсилоксанов. Амбифильный растворитель для активного вещества представляет собой диполярный органический растворитель, обладающий ограниченной смешиваемостью с полидиметилсилоксанами. Указанный амбифильный растворитель

смешивается с водой в массовом соотношении 1:3. Активные вещества, пригодные для трансдермального применения, характеризуются средней полярностью. Трансдермальные системы настоящего изобретения при использовании на коже характеризуются удовлетворительной отдачей активного вещества при сохранении относительно постоянной термодинамической активности. 8 з.п. ф-лы, 4 ил.



Фиг. 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2002102869/15, 20.06.2000**

(24) Effective date for property rights: **20.06.2000**

(30) Priority: **02.07.1999 DE 19930340.1**
04.12.1999 DE 19958554.7

(43) Application published: **10.10.2003**

(45) Date of publication: **10.11.2005 Bull. 31**

(85) Commencement of national phase: **04.02.2002**

(86) PCT application:
EP 00/05658 (20.06.2000)

(87) PCT publication:
WO 01/01967 (11.01.2001)

Mail address:

103064, Moskva, ul. Kazakova, 16, NIIR
Kantsel'jarija "Patentnye poverennye
Kvashnin, Sapel'nikov i partnery", V.P.Kvashninu

(72) Inventor(s):

MJuLLER Val'ter (DE)

(73) Proprietor(s):

LTS Lomann Terapi-Systeme AG (DE)

(54) MICRORESERVOIR SYSTEM BASED ON POLYSILOXANES AND AMBIPHILIC SOLVENTS

(57) Abstract:

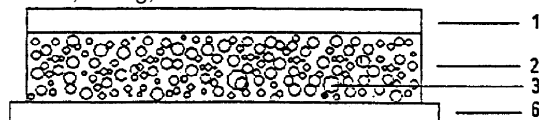
FIELD: polymers, medicine.

SUBSTANCE: transdermal therapeutic system comprises externally layer impermeable for active substance, polymeric layer with microreservoirs dispersed in it and containing dissolved active substance and protective layer removing before using. Polymeric part of polymeric layer consists of polydimethylsiloxanes. Ambiphilic solvent for active substance represents dipolar organic solvent possessing limited mixing capacity with polydimethylsiloxanes. Indicated ambiphilic solvent is mixed with water in the mass ratio 1:

3. Active substances useful for transdermal applying are characterized by mean polarity. In applying on skin transdermal systems are characterized by satisfied release of active substance and retaining relatively constant thermodynamic activity.

EFFECT: valuable properties of system.

9 cl, 4 dwg, 4 ex



Фиг. 1

Трансдермальные терапевтические системы (ТТС), если не принимать во внимание редко употребляемые особые формы, можно подразделить на два основных типа, так называемые матричные системы и так называемые резервуарные системы.

В так называемых матричных системах в самом простом случае биологически активное
5 вещество растворено в самоклеющемся слое или отчасти лишь суспендировано или диспергировано в нем в форме кристаллов.

Резервуарные системы, в отличие от матричных систем, представляют собой своего рода карманы из одного инертного внешнего слоя и одной проницаемой для активного вещества мембраны, причем активное вещество находится в кармане в жидкой
10 препаративной форме. В большинстве случаев мембрана снабжена клейким слоем, обеспечивающим закрепление системы на коже.

Системы с жидкими микрорезервуарами до некоторой степени могут рассматриваться как смешанный тип двух указанных основных форм. Активное вещество в таких системах большей частью находится не в полимерных элементах системы, а в жидких
15 микрорезервуарах, введенных в полимерные слои. В простейшем случае жидкие микрорезервуары введены в самоклеющийся полимерный слой, причем само клеящее вещество в этом случае может рассматриваться как своего рода мембрана. Образованная таким образом система чисто внешне не отличается от обычной матричной системы. Только при микроскопическом рассмотрении можно различить микрорезервуары и
20 соответственно гетерогенную структуру клеевого слоя. Такая система в наиболее простом исполнении представлена на фиг.1.

Однако если такой нагруженный активным веществом слой не самоклеющийся или недостаточно самоклеющийся, то может быть введен еще другой подходящий самоклеющийся слой, обеспечивающий закрепление системы на коже. Подобная мера
25 может быть необходимой и для того, чтобы лучше прикрепить внешний слой системы к нагруженному активным веществом слою. Такая система с двумя дополнительными клеевыми прослойками представлена на фиг.2. Само собой разумеется, что и в таких системах имеется возможность слой, нагруженный активным веществом, со стороны кожи снабдить регулирующей мембраной и затем, при необходимости, эту мембрану со стороны
30 кожи снабдить клеящимся к коже слоем. Этот клеящийся к коже слой может быть также снабжен микрорезервуарами для подачи начальной дозы,

Предпочтительными полимерами для микрорезервуарных систем являются полисилоксаны. Полисилоксаны обладают незначительной растворяющей способностью в отношении активных веществ. Это означает, что активные вещества без использования
35 добавок большей частью лишь диспергированы в полисилоксанах и не растворены в полимере.

Используя микрорезервуары с физиологически приемлемыми растворителями для вводимого активного вещества, можно существенно улучшить наполнение растворенным активным веществом.

Системы подачи активного вещества с использованием микрорезервуаров описаны в американских патентах US 3946106 и US 4053580, в которых в качестве основы для
40 наиболее гидрофильных жидких резервуаров используют полиэтиленгликоль, пропиленгликоль или 1,3-бутандиол в смеси с водой и в качестве полимера используют специальный сшитый in situ двухкомпонентный полисилоксан. Однако системы, описанные
45 в этих патентах, не предусмотрены и не являются подходящими для трансдермального применения.

В американском патенте US 4814184 описана трансдермальная система на основе полисилоксана, эмульгатора на основе полиоксиэтилированного органополисилоксанового соединения и полярного гидрофильного активного вещества, растворенного в
50 гидрофильной жидкости. В качестве растворителей для гидрофильного полярного вещества специально указаны полиэтиленгликоли с молекулярной массой от 200 до 2000. Недостатком этой системы является необходимость использования эмульгатора, а также использование полярных гидрофильных растворителей, которые способны растворять в

достаточном количестве только лишь гидрофильные полярные активные вещества. Таким образом, они непригодны для активных веществ со средней полярностью, которые благодаря именно этим свойствам наиболее пригодны для трансдермального применения.

В американском патенте US 5145682 описана система для эстрадиола и производных эстрадиола, при необходимости, в комбинации с гестагеном, в которой нерастворимые в воде или не смешиваемые с водой ускоряющие проницаемость средства - специально указан n-додециловый спирт - в форме микрорезервуаров введены в самоклеющийся полимерный слой. Такие очень липофильные вещества, как спирты со средней и длинной цепью, не являются хорошими растворителями для активных веществ со средней полярностью, в том числе и для упомянутого именно в этом патенте эстрадиола. Поэтому их задача состоит не в том, чтобы растворить активное вещество, а действовать в качестве средства, ускоряющего проницаемость и ослабить сдерживающую функцию рогового слоя кожи.

Задача настоящего изобретения состоит в том, чтобы посредством использования пригодных, физиологически приемлемых растворителей улучшить наполнение силиконового клеящего вещества растворенными активными веществами средней полярности и тем самым расширить диапазон применения силиконового клея и микрорезервуарных систем.

В соответствии с данным изобретением это достигается использованием для образования микрорезервуаров амбифильных, предпочтительно жидких при комнатной температуре диполярных органических растворителей, которые в силу своих физико-химических свойств обладают ограниченной способностью к смешиванию с силиконовыми полимерами и дополнительно, до определенной степени, по меньшей мере, при массовом соотношении одной части растворителя и 3 частей воды, смешиваются с водой, например, 1:1.

Значение термина «амбифильные растворители» раскрывается частью слова «амби», а именно, что эти вещества обладают двойственной способностью взаимодействовать с жидкой средой, то есть проявляют как определенную гидрофильность, так и определенную липофильность. Речь идет при этом, в первую очередь, о диполярных органических растворителях. Целесообразно, чтобы смешиваемость с силиконовыми полимерами составляла не более 20% мас.

Амбифильные растворители по своим свойствам находятся между очень полярными растворителями, такими как вода, и очень липофильными растворителями, такими как алканы, низшие жирные спирты (с 6-12 атомами углерода) и диэтиловый эфир. Это значит, что они в некоторой степени смешиваются с органическими жидкостями, такими как этилацетат, и гидрофильными растворителями, такими как метанол или вода, и тем самым обладают хорошей растворяющей способностью для не очень липофильных и не очень гидрофильных веществ, то есть активных веществ со средней полярностью.

Микрорезервуарные системы, получаемые посредством использования таких амбифильных, в особенности диполярных органических растворителей, согласно данному изобретению можно в общих чертах охарактеризовать следующим образом.

Трансдермальная терапевтическая система, включающая не проницаемый для активных веществ внешний слой, по меньшей мере, один полимерный слой с содержащимися в нем, то есть диспергированными, микрорезервуарами с, по меньшей мере, одним активным веществом, и удаляемый перед использованием защитный слой, отличается тем, что

- полимерная часть полимерного слоя, по меньшей мере, на 70, преимущественно, по меньшей мере, на 80% мас. состоит из полисилоксанов,
- микрорезервуары содержат активное вещество в растворенной форме,
- растворитель для активного вещества содержит не менее 50, преимущественно не менее 80% мас. амбифильного растворителя,
- амбифильный растворитель растворяется в полисилоксанах не более чем около 20% мас.

Преимущественно амбифильный растворитель является смешиваемым с водой в

массовом соотношении, по меньшей мере, 1 часть растворителя к 3 частям воды.

Ограниченная смешиваемость с полисилоксанами основывается на полярных свойствах амбифильных, особенно диполярных растворителей и является важным критерием, так как, с одной стороны, она способствует образованию только микрорезервуаров и, с

5 другой стороны, препятствует тому, чтобы из-за более высокой смешиваемости неприемлемым образом ухудшалась сцепляемость полисилоксановых пленок. Выражением характеристики указанных растворителей является также их смешиваемость с водой не менее 25% мас., например, 1:1. Благодаря этому они способны растворять в

10 необходимой концентрации активные вещества со средней полярностью, которые составляют большинство активных веществ, пригодных для трансдермального применения.

Пригодные для активного вещества растворители могут быть выбраны среди соединений, которые имеют не менее одной свободной гидроксильной группы и не менее

15 одного кислорода простой эфирной группы или, по меньшей мере, две свободные гидроксильные группы.

Ограниченная растворимость в полисилоксанах (максимально 20% мас.) может быть определена экспериментально следующим образом: к раствору полисилоксана добавляют

20 около 20% мас. тестируемого растворителя (в пересчете на твердое вещество); смесь быстро перемешивают и затем наносят слой на прозрачную пленку. Растворитель полисилоксана удаляют при температуре, не превышающей 40°C. Затем полученную пленку исследуют под микроскопом на наличие капелек тестируемого растворителя. Если

Примерами таких растворителей являются различные бутандиолы, в особенности 1,3-бутандиол, дипропиленгликоль, тетрагидрофурфуриловый спирт, диметиловый эфир

25 диэтиленгликоля, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, монобутиловый эфир диэтиленгликоля, пропиленгликоль, дипропиленгликоль, эфир карбоновой кислоты и три- и диэтиленгликоля, полиоксиэтилированные жирные спирты с 6-18 атомами углерода.

Для достижения идеальной насыщенной растворимости для каждого активного вещества указанные растворители можно использовать в виде их смесей. В идеальном случае

30 микрорезервуары не содержат воды, за исключением содержащихся в них следов воды и неизбежного попадания воды во время процесса получения. Несмотря на это, в некоторых случаях, с целью снижения или повышения степени растворимости активных веществ, может оказаться целесообразным добавление к растворителю воды в определенных количествах.

Указанные растворители в основном имеют температуру кипения при комнатной температуре и атмосферном давлении выше 80°C, в особенности выше 110°C. Последнее

35 не является строгим ограничением, однако это делает простым относительно селективное удаление растворителя полисилоксана в процессе изготовления, не выводя при этом растворитель для микрорезервуаров в недопустимых количествах.

К амбифильным растворителям можно примешивать небольшое количество добавок, таких как, например: три- и неполные глицериды средних и более высших жирных спиртов

40 и жирных кислот с 12-22 атомами углерода, а также указанные ниже вспомогательные средства (кроме наполнителей).

Для получения микрорезервуарных систем активное вещество растворяют в пригодном

45 для него растворителе или смеси растворителей и этот раствор добавляют к раствору полисилоксана. Наряду с амбифильным и находящимся в системе растворителем можно при этом дополнительно использовать низкокипящие растворители, такие как этанол, которые удаляются позже вместе с растворителями полисилоксана. Путем быстрого перемешивания раствор активного вещества диспергируют в растворе полимера.

Образующуюся в результате этого дисперсию наносят с желаемой толщиной на абгезивную (дегезивную) пленку, например с использованием ракли Эриксона, и

50 растворитель полимера удаляют при температуре 25-100°C, предпочтительно 30-80°C. При этом в любом случае является целесообразным, чтобы точка кипения амбифильного

растворителя была выше точки кипения растворителя полисилоксана, не менее чем на 10, предпочтительно не менее чем на 30°C. Затем высушенную пленку кашируют пленкой, используемой в качестве внешней пленки. После этого систему штампуют. Если полученная пленка не клейкая или недостаточно клейкая, то на нее обычным методом можно дополнительно нанести приклеивающийся к коже слой и закрепительный слой в качестве внешнего слоя.

Само собой разумеется, если это полезно, то в систему можно вводить другие вспомогательные вещества: такие как вещества, способствующие проницаемости, наполнители, влияющие на вязкость вещества, ингибиторы кристаллизации или pH-регулирующие вещества.

Вещества, способствующие проницаемости, служат для того, чтобы оказывать влияние на барьерные свойства рогового слоя кожи с целью повышения проницаемости через нее активного вещества. Такие вещества хорошо известны специалистам и, если это необходимо, путем исследования проницаемости следует найти вещество, подходящее для каждого активного вещества.

Для того чтобы желаемым образом и в желаемом направлении оказывать влияние на некоторые физические параметры, такие как когезия и клеящая способность, в соединении с полимером можно использовать наполнители, такие как силикагель, диоксид титана и оксид цинка.

Вещества, повышающие вязкость, используют предпочтительно в соединении с раствором активного вещества. Так, было обнаружено, что при незначительном повышении вязкости раствора активного вещества легче получить дисперсию раствора активного вещества в растворе полимера и дисперсия при этом дополнительно стабилизируется. Веществами, пригодными для повышения вязкости раствора активного вещества, являются производные целлюлозы, такие как, например, этилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и высокомолекулярные полиакриловые кислоты или их соли и/или их производные, такие как эфиры.

Предпочтительная величина микрорезервуаров от 5 до 50 мкм и зависит, в основном, от толщины слоя, содержащего микрорезервуары. В общем, максимальная величина микрорезервуаров не должна превышать 80% толщины полимерного слоя. Наиболее предпочтительная величина от 5 до 30, особенно от 10 до 25 мкм, так как эта величина соотносится с обычной толщиной пленок с активным веществом.

Вещества, регулирующие величину pH, используют часто в соединении с раствором активных веществ, поскольку активные вещества с кислыми или основными группами имеют сильно pH-зависимую растворимость и проницаемость через кожу человека. Поэтому величиной pH можно в условиях *in vivo* регулировать степень отдачи активного вещества.

Поскольку почти все амбифильные растворители согласно данному изобретению имеют при комнатной температуре давление пара, которым нельзя пренебречь, является важным, чтобы системы во время хранения не теряли растворитель. Поэтому важно, чтобы первичное упаковочное средство было герметичным по отношению к растворителю активного вещества, и внутренние слои первичного упаковочного материала лишь ограниченно поглощали этот растворитель. В качестве первичного упаковочного материала для трансдермальных терапевтических систем в большинстве случаев используют термосклеенные многослойные пленки. В качестве наиболее пригодных для этих специальных систем являются многослойные пленки, имеющие сплошную алюминиевую фольгу и внутренний термосклеивающийся слой которых является очень тонким и состоит из барекса.

Барекс-смолы, согласно M.Th. Schuler «Kunststoffe-Plastics» 9/1974, Seiten 13-20, представляют собой термопластично перерабатываемые защитные полимеры на основе акрилонитрила, полученные путем сополимеризации акрилонитрила с соответствующими мономерами, и отличающиеся особой химической стойкостью. Рассматриваемые полимеры обладают очень хорошей стойкостью к воздействию различных газов, таких как

кислород, двуокись углерода, азот, а также многих химических агентов, таких как кислоты, щелочи и растворители. Особо подходящим является барекс, представляющий собой модифицированный бутадиенакрилонитриловым эластомером акрилонитрилметилакрилатный сополимер. К важным барекс-продуктам относятся продукты, полученные путем прививочной сополимеризации 73-77 массовых частей акрилонитрила и 23-27 массовых частей метилакрилата в присутствии 8-10 массовых частей сополимера бутадиен-акрилонитрила с содержанием 70% мас. бутадиена.

Пригодные силиконовые полимеры поставляются различными изготовителями.

Наиболее пригодными оказались полидиметилсилоксаны фирмы Dow Corning, которые поставляются также в аминоустойчивом варианте. Аминоустойчивый вариант не содержит свободных силанольных групп, которые в присутствии основных по химической природе активных веществ могут привести к дальнейшим реакциям конденсации.

Полисилоксаны поставляются в виде растворов в различных растворителях. Наиболее пригодными оказались растворы в низкокипящих алканах, особенно в н-гексане и н-гептане.

Главное преимущество этих растворителей состоит в том, что они, как очень липофильные неполярные растворители, лишь ограниченно смешиваются с амбифильными, особенно с ди-полярными, растворителями, образующими микрорезервуары, и имеют довольно высокое давление паров, позволяющее удалять их при пониженных температурах, так что амбифильный растворитель для биологически активного вещества в достаточном количестве сохраняется в системе. Благодаря ограниченной смешиваемости амбифильных растворителей с н-гексаном и н-гептаном при удалении этих растворителей не наблюдается разделения фаз и соотношение размеров нагруженных активным веществом капелек амбифильного растворителя сохраняется в сухой пленке почти такой же величины, как и установленное в еще не высушенной массе для нанесения.

Полисилоксаны обладают определенной склонностью к так называемой хладотекукости. Под этим подразумевается, что такие полимеры могут вести себя как очень вязкие жидкости и выходят за рамки рассматриваемых систем. Эту хладотекукость можно успешно уменьшить, используя наполнители, такие как силикагель.

Полисилоксаны могут быть самоклеющимися. Их лишь частично смешивают с добавками, повышающими клеящую способность. Несмотря на это в отдельных случаях может быть целесообразным улучшить клейкость добавкой незначительных количеств веществ, повышающих клеящую способность (усилитель клейкости), таких как политерпены, производные канифоли или силиконовые масла.

В качестве материала для внешнего слоя подходящими являются пленки, состоящие, например, из полиэтилена, полипропилена, полиэфиров такие как полиэтилентерефталат, сополимер этилена и винилацетата (EVA) и поливинилхлорид. Такие пленки могут также представлять собой ламинат из различных полимеров и дополнительно содержать красящие слои и/или красящие пигменты. Такие пленки хорошо известны специалистам, и без каких-либо проблем можно найти пленку, самую подходящую для поставленной цели.

В качестве материала для удаляемой в последующем защитной пленки подходят, прежде всего для силиконовых клеев, абгезивно оснащенные полиэтилентерефталатные пленки.

Системы рассматриваемого изобретения отличаются хорошей отдачей активного вещества при использовании на коже. Это объясняется тем, что амбифильные растворители в процессе носки поглощают воду из кожи и эта вода вследствие очень липофильной природы полисилоксанов накапливается в микрорезервуарах. Вследствие этого поглощения воды снижается насыщенная растворимость активного вещества в микрорезервуарах, что приводит к повышенной или, несмотря на отдачу активного вещества, относительно постоянной термодинамической активности активного вещества.

Другим фактором, ведущим к высокой или постоянной термодинамической активности активного вещества в процессе использования, является тот факт, что амбифильный растворитель согласно рассматриваемому изобретению сам трансдермально

резорбируется. Вследствие этого количество растворителя, находящегося в системе в период носки, уменьшается, и термодинамическая активность активного вещества соответственно повышается или, несмотря на отдачу активного вещества, сохраняется на высоком уровне.

5 Относительно вида активного вещества имеется лишь то ограничение, что оно вводится в содержащий микрорезервуары полисилоксановый слой трансдермальной терапевтической системы с учетом необходимого количества дозировки и предусмотренного срока использования. Предельно допустимая суточная доза, исходя из практических результатов, составляет около 10 мг.

10 В качестве примера активных веществ можно назвать гормоны, такие как эстрадиол и его производные, гестагены, такие как норетистеронацетат и левоноргестрел, андрогены, такие как тестостерон и его производные, β -блокаторы, такие как бупранолол и карведилол, антагонисты кальция, такие как нимодипин, нифедипин и лацидипин, АСЕ-блокаторы, такие как каптоприл, противорвотные средства, такие как скополамин, 15 психотропные средства, такие как галоперидол, флуоксетин, миансерин, амитриптилин, кломипрамин и пароксетин, болеутоляющие средства, такие как бупренорфин и фентанил, антиастматические средства, такие как сальбутамол и толбутерол, средства для лечения болезни Паркинсона, такие как бипериден и селегилин, мышечные релаксанты, такие как тизанидин, антигистамины, такие как диметинден, доксиламин, алимемазин и 20 карбиноксаметин.

Обобщая, можно сказать, что системы в соответствии с данным изобретением успешно можно использовать для трансдермального применения активных веществ со средней полярностью при суточной дозе, не превышающей 10 мг.

В нижеприведенных примерах наглядно описано получение некоторых типичных систем.

25 С некоторыми системами, полученными в соответствии с примерами 2 и 4, проведено исследование проницаемости *in vitro* с использованием известных специалистам диффузионных клеток Франца и эпидермиса человека. Результаты этих исследований графически представлены на фиг.3-4.

Пример 1

30 1,0 г Эстрадиол-полугидрата растворяют в 10,0 г моноэтилового эфира диэтиленгликоля. Этот раствор диспергируют путем быстрого перемешивания в 55,0 г аминоустойчивого полидиметилсилоксана (BIO-PSA 4201 фирмы Dow Corning; 73% содержание сухого вещества). Эту массу наносят слоем толщиной 400 мкм посредством 35 ракля Эриксона на абгезивную полиэтилентерефталатную пленку (Scotchpak 1022 Fa. 3M) и растворитель удаляют 20-минутной сушкой при температуре 45°C.

Высушенную пленку ламинируют внешним слоем (Scotchpak 1220 Fa. 3M).

Из полученной пленки штампуют пластыри и запечатывают в мешки из первичного упаковочного материала.

Пример 2

40 0,05 г Эстрадиол-полугидрата и 0,5 г норетистеронацетата растворяют в 4,5 г моноэтилового эфира диэтиленгликоля. Этот раствор диспергируют путем быстрого перемешивания в 20,5 г аминоустойчивого полидиметилсилоксана (BIO-PSA 4301 фирмы Dow Corning; 73% содержание сухого вещества). Эту массу посредством ракля Эриксона наносят слоем толщиной 400 мкм на абгезивную пленку (Scotchpak 1022) и удаляют 45 растворитель 20-минутной сушкой при температуре 45°C. Затем высушенную пленку ламинируют внешним слоем (Scotchpak 1220).

BIO-PSA 4301 толщиной 50 мкм наносят на абгезивную пленку (Scotchpak 1022) и растворитель удаляют 20-минутной сушкой при температуре 45°C. С первоначально 50 изготовленной пленки, содержащей активные вещества, удаляют защитную пленку (Scotchpak 1022) и пленку ламинируют с полученным на втором этапе прилипающим к коже слоем. Из полученного общего ламината штампуют пластыри и запечатывают в мешки из первичного упаковочного материала.

Пример 3

1,0 г Бупранолола растворяют в 3,0 г тетрагидрофурурилового спирта. Этот раствор диспергируют путем быстрого перемешивания в 21,9 г раствора BIO-PSA 4301 (73% содержание сухого вещества). Эту массу наносят слоем толщиной 400 мкм на абгезивную пленку (Scotchpak 1022) с помощью ракли Эриксона и удаляют растворитель 20-минутной сушкой при температуре 45°C. Затем высушенную пленку ламинируют внешним слоем (Scotchpak 1220). Из полученного ламината штампуют пластыри и запечатывают в мешки из первичного упаковочного материала.

Пример 4

1,0 г Тестостерона, 1,0 г амида никотиновой кислоты и 0,4 г масляной кислоты растворяют в 6,2 г моноэтилового эфира диэтиленгликоля и 6,2 г 1,3-бутандиола. Этот раствор диспергируют путем быстрого перемешивания в 60 г раствора BIO-PSA 4201 (73% содержание сухого вещества). Эту массу посредством ракли Эриксона наносят слоем толщиной 400 мкм на абгезивную пленку (Scotchpak 1022) и удаляют растворитель 20-минутной сушкой при температуре 45°C. Высушенную пленку затем ламинируют внешним слоем (Scotchpak 1220).

BIO-PSA 4301 толщиной 50 мкм наносят на абгезивную пленку (Scotchpak 1022) и растворитель удаляют 20-минутной сушкой при температуре 45°C. С первоначально изготовленной пленки с активными веществами удаляют защитную пленку (Scotchpak 1022) и пленку ламинируют на полученный на втором этапе прилипающий к коже слой. Из полученного общего ламината штампуют пластыри и запечатывают в мешки из первичного упаковочного материала.

На фиг.1-4 цифры имеют следующие значения:

- (1) = тыльный слой;
- (2) = полимерный слой;
- (3) = микрорезервуары, содержащие активные вещества;
- (4) = закрепляющий слой;
- (5) = прилипающий к коже слой;
- (6) = защитный слой.

Формула изобретения

1. Трансдермальная терапевтическая система, включающая непроницаемый для активных веществ внешний слой, по меньшей мере, один полимерный слой с содержащимися в нем микрорезервуарами с, по меньшей мере, одним растворенным активным веществом, а также удаляемый перед использованием защитный слой, отличающаяся тем, что

а) полимерная часть полимерного слоя не менее чем на 70, предпочтительно не менее чем на 80 мас.% состоит из растворимых полидиметилсилоксанов,

б) растворитель для активного вещества, имеющего среднюю полярность, по меньшей мере, на 50, предпочтительно на 80 мас.% состоит из амбифильного растворителя, представляющего собой диполярный органический растворитель, и

с) указанный амбифильный растворитель не более чем на 20 мас.% растворяется в полидиметилсилоксане и смешивается с водой, по меньшей мере, в массовом соотношении 1:3.

2. Трансдермальная терапевтическая система по п.1, отличающаяся тем, что полидиметилсилоксан является аминоктоустойчивым.

3. Трансдермальная терапевтическая система по п.1, отличающаяся тем, что микрорезервуары после получения в основном не содержат воду.

4. Трансдермальная терапевтическая система по п.1, отличающаяся тем, что полидиметилсилоксан является самоклеющимся и, при необходимости, содержит не менее одного наполнителя.

5. Трансдермальная терапевтическая система по п.1, отличающаяся тем, что слой, содержащий микрорезервуары, снабжен еще, по меньшей мере, одним другим, не содержащим микрорезервуары, самоклеющимся слоем для закрепления на коже и /или для

закрепления с тыльным слоем.

6. Трансдермальная терапевтическая система по п.1, отличающаяся тем, что указанный амбифильный растворитель при комнатной температуре является жидким, имеет температуру кипения при нормальных условиях целесообразно выше 80°C, особенно выше 110°C, и предпочтительно представляет собой моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, диметиловый эфир диэтиленгликоля, один из бутандиолов, тетрагидрофурфуриловый спирт, дипропиленгликоль, пропиленгликоль или их смесь и целесообразно не более чем на 20 мас.%, растворим в н-гексане или н-гептане.

7. Трансдермальная терапевтическая система по п.1, отличающаяся тем, что температура кипения амбифильного растворителя превышает температуру кипения растворителя полидиметилсилоксана целесообразно не менее чем на 10, предпочтительно не менее чем на 30°C.

8. Трансдермальная терапевтическая система по п.1, отличающаяся тем, что максимальные размеры микрорезервуаров не превышают 80% толщины полимерного слоя, причем диаметр микрорезервуаров в среднем составляет 5-50, предпочтительно от 5-25 мкм.

9. Трансдермальная терапевтическая система по п.1, отличающаяся тем, что микрорезервуары наряду с активным веществом и амбифильным растворителем содержат ингибитор кристаллизации, средство, повышающее вязкость, и/или вещество, регулирующее величину pH.

Приоритет по пунктам и признакам:

02.07.1999 по пп.2, 3, 5, 9;

по п.4 в части самоклеящегося полидиметилсилоксана;

по п.6 за исключением точки кипения амбифильного растворителя, составляющей особенно свыше 110°C;

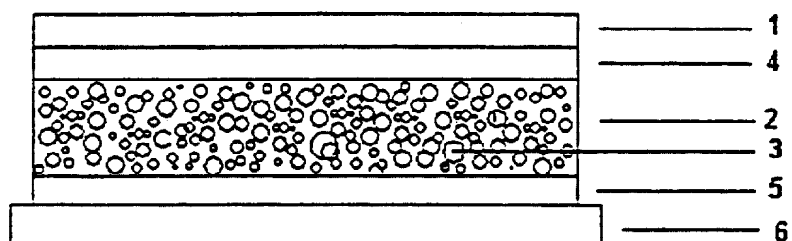
по п.8 в части диаметра микрорезервуаров, составляющего в среднем 5-50, предпочтительно 5-25 мкм;

04.12.1999 по пп.1, 7;

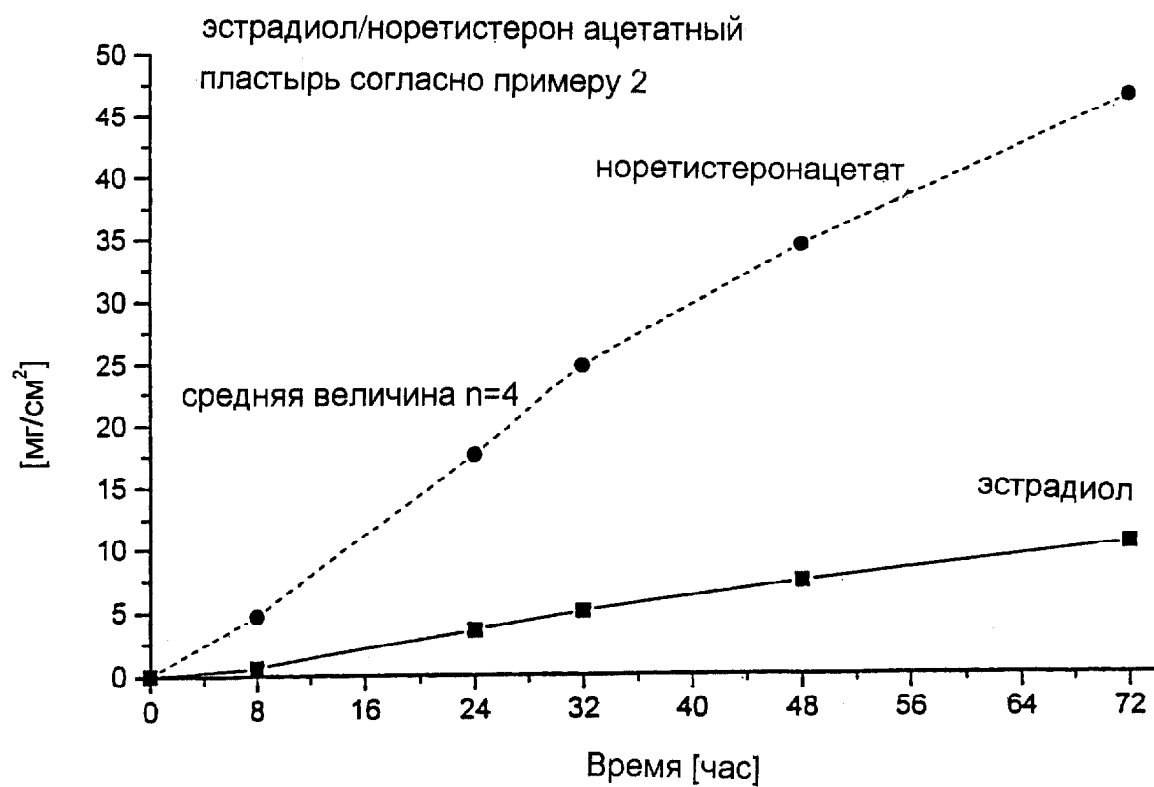
по п.4 в части возможного содержания наполнителя;

по п.6 в части точки кипения амбифильного растворителя, составляющей особенно выше 110°C;

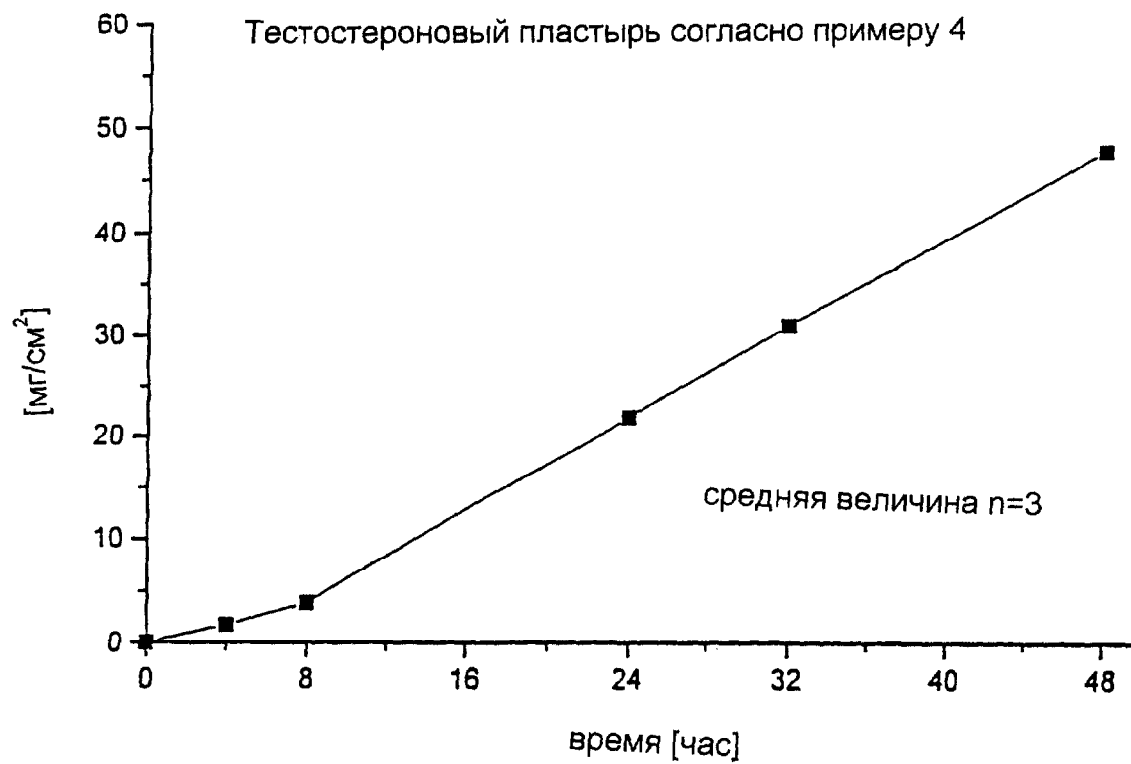
по п.8 в части максимального размера микрорезервуаров, не превышающего 80% толщины полимерного слоя.



Фиг. 2



Фиг.3



Фиг.4