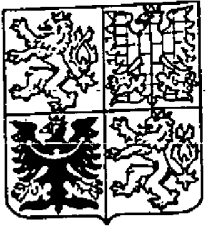


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 27.03.95
(32) 28.03.94
(31) 94/9403599
(33) FR
(40) 18.10.95

(21) 767-95

(13) A3

6(51)

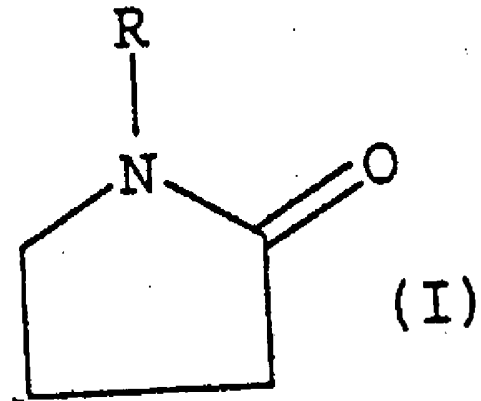
A 61 K 9/70
A 61 K 31/565
A 61 K 47/32
A 61 K 31/40
A 61 K 31/165

(71) LABORATOIRES D HYGIENE ET DE DIETETIQUE,
Paris, FR;

(72) Mikler Claude, Dijon, FR;
Liorzou Laurent, Toulouse, FR;
Dhuique Mayer Daniel, Dijon, FR;

(54) Transdermální matricový systém podávání
estrogenu a/nebo progestogenu na bázi
kopolymeru styren-isopren-styren a způsob
jeho přípravy

(57) Řešení se týká transdermálního matricového systému pro
perkutánní podávání hormonu, obsahující podklad a samo-
lepící matrici, přičemž matrice zahrnuje (a) 20 až 42
hmotnostních dílů trojblokového kopolymeru poly(styren-
isopren-styren), (b) 35 až 55 hmotnostních dílů lepidla
pryskyřice, (c) 5 až 25 hmotnostních dílů změkčovadla vy-
braného ze skupiny zahrnující oleylalkohol, peglikol-5-
oleát, propylenglykollaurát a polypropoxylovaný
ethercetylalkohol, (d) 5 až 15 hmotnostních dílů alespoň
jedné sloučeniny vybrané ze skupiny zahrnující - krotami-
ton a -N-substituované 2-pyrrolidony vzorce I, kde R
představuje C₁-C₁₅alkylo-vou skupinu, cyklohexylovou
skupinu nebo 2-hydroxyethylovou skupinu, (e) 0,01 až 1
hmotnostní díl stabilizačního prostředku a (f) 0,1 až 5
hmotnostních dílů hormonu vybraného ze skupiny zahrnující
estrogenové komponenty, progestogenové komponenty a
jejich směsi a způsob přípravy tohoto systému.



Transdermální matricový systém podávání estrogenu a/nebo progestogenu na bázi kopolymeru styren-isopren-styren a způsob jeho přípravy.

Oblast techniky

Vynález se týká nového zařízení nebo transdermálního matricového systému pro prodloužené uvolňování estrogenové komponenty a/nebo progestogenové komponenty, tvořeného nosičem a samolepicí maticí, která je složena z trojblokového kopolymeru typu A-B-A poly(styren-isopren-styren) [zkráceně SIS], v němž je rozpuštěna uvedená estrogenová komponenta a/nebo progestogenová komponenta, ve spojení s kombinací změkčovadla/promotory. Vynález se rovněž týká způsobu přípravy uvedeného matricového systému.

Dosavadní stav techniky

Je známo, že již byly navrženy četné transdermální systémy pro uvolňování estrogenové komponenty a/nebo progestogenové komponenty. Mezi nimi lze dnes nalézt systémy nazývané "zásobníky", v nichž je účinná složka rozpuštěna v rozpouštědle sloužícím jako transportní vektor skrze mikroporézní membránu do kůže. To je případ zařízení na bázi (i) 17- β -estradiolu a (ii) 17- β -estradiolu ve spojení s norethisteronacetátem, prodávaných společností CIBA-GEIGY pod názvem ESTRADERM^RTTS, resp. ESTRAGEST^RTTS.

Současně existují systémy, nazývané matricové, v nichž jsou účinné složky rozpuštěny nebo dispergovány v adhesivní maticí na bázi polymerů, jako jsou kopolymery EVA, akryláty, poly(styren-isopren-styren) atd.

Všechny tyto systémy, požaduje-li se získání therapeutic-

ÚŘAD
PRŮM. VĚSTNÍK
VLASTNÍ

0245	Čl.
25. IV 9	Došlo

ky účinného konečného produktu, musejí nutně dosahovat po prodlouženou dobu dostatečně vysoké hladiny podávání účinných složek, umožňující dosažení hladin v plasmě, přizpůsobených terapeutickým potřebám. Pro dobré přijímání pacientem musejí dále mít relativně malé rozměry a optimální adhesní a kohesní vlastnosti, umožňující pohodlné používání bez poškození oděvu při deformaci hmoty matrice během používání.

Odborníkům je však známo, že estrogenové komponenty a progesteronové komponenty jsou produkty, (i) které jsou málo rozpustné v polynerech, používaných v transdermálních systémech, a (ii) které obtížně procházejí kutánní bariérou.

Proto jsou množství, uvolňovaná těmito účinnými složkami za účelem dosažení požadovaného terapeutického efektu, obecně nízká oproti počátečním množství, přítomným v transdermálních zařízeních, což má za následek dosahování nízkých výtěžků. To vyžaduje používání silně přebytečného množství hormonů ve vztahu k množství účinně spotřebovanému.

V tomto případě se těžko nalézá kompromis mezi účinnou terapeutickou dávkou jednoho nebo několika hormonů na jedné straně a dobrými fyzikálními a ergonomickými vlastnostmi systémů na straně druhé.

Přestože jsou známy četné formulace na bázi trojblokového kopolymeru SIS z EP-A-0 439 180, EP-A-0 285 131 nebo EP-A-0 483 370, žádná z těchto publikací neuvěřuje ani ne navrhuje konkrétní formulace podle vynálezu.

Cíle vynálezu

V oblasti podávání estrogenové komponenty a/nebo proges-

trogenové komponenty by bylo žádoucí mít k dispozici nové technické řešení, používající matricový systém, v němž by matrice obsahovala trojblokový kopolymer SIS, umožňující realizovat hledaný kompromis bez uvedených nevýhod a navíc s příznivými výtěžky.

Podle prvního aspektu vynálezu se navrhuje matricový transdermální systém, v němž matrice zahrnuje materiál SIS, pro podávání estrogenové komponenty a/nebo progestogenové komponenty.

Podle druhého aspektu se navrhuje způsob přípravy takového systému.

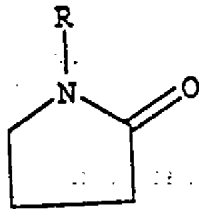
Podstata vynálezu

Uvedených cílů se dosahuje díky novému technickému řešení, podle něhož je matrice matricového systému, který obsahuje estrogenovou komponentu a/nebo progestogenovou komponentu, v podstatě tvořena materiálem SIS a kombinací změkčovadla/promotor.

Vynález se na prvním místě vztahuje jako na nový průmyslový produkt na transdermální matricový systém pro perkutánní podávání hormonu, jehož podstata spočívá v tom, že uvedená matrice zahrnuje

- (a) 20 až 42 hmotnostní díly trojblokového kopolymeru poly(styren-isopren-styrén),
- (b) 35 až 55 hmotnostních dílů lepivé pryskyřice,
- (c) 5 až 25 hmotnostních dílů změkčovadla vybraného ze skupiny zahrnující oleylalkohol, peglikol-5-oleát, propylenglykollaurát a polypropoxylovaný ether cetylalkoholu,

- (d) 5 až 15 hmotnostních dílů alespoň jedné sloučeniny vybrané ze skupiny zahrnující
- krotamiton a
 - N-substituované 2-pyrrolidony vzorce I



- kde R představuje C₁-C₁₅alkylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu nebo 2-hydroxyethylovou skupinu.
- (e) 0,01 až 1 hmotnostní díl stabilizačního prostředku a
- (f) 0,1 až 5 hmotnostních dílů hormonu vybraného ze skupiny zahrnující estrogenové komponenty, progestogenové komponenty a jejich směsi.

Na druhém místě se vynález vztahuje na způsob přípravy uvedeného transdermálního matricového systému, jehož podstatou je, že zahrnuje stupně spočívající buď v

- (a) smísení polymeru SIS, stabilizačního prostředku a lepidivé pryskyřice při teplotě vyšší než 110 °C a homogenizaci vzniklé směsi,
- (b) zahrnutí pronotoru nebo promotorů a zněkčovačla do získané homogenní směsi při teplotě mezi 80 a 110 °C a homogenizaci vzniklé směsi,
- (c) zahrnutí hormonu vybraného ze skupiny zahrnující estrogenové komponenty, progestogenové komponenty a jejich směsi do získané homogenní směsi a homogenizaci vzniklé směsi,
- (d) nanášení získané homogenní směsi při teplotě mezi

80 a 130 °C na dočasný antiadhesní podklad za účelem vytvoření nánosu 50 až 300 g/m² na tomto podkladu a

(e) přenesení uvedeného nánosu na konečný podklad;

nebo

- (a) mísení polymeru SIS, stabilizačního prostředku a lepidla pryskyřice v rozpouštědle uvedeného polymeru SIS při teplotě nižší než teplota varu uvedeného rozpouštědla a homogenizaci vzniklé směsi,
- (b) zahrnutí promotoru nebo promotorů a změkčovačů do získané směsi a homogenizaci vzniklé směsi,
- (c) zahrnutí hormonu vybraného ze skupiny zahrnující estrogenové komponenty, progestogenové komponenty a jejich směsi do získané homogenní směsi a homogenizaci vzniklé směsi,
- (d) nanášení získané homogenní směsi při teplotě místnosti na dočasný antiadhesní podklad za účelem vytvoření nánosu 50 až 300 g/m² na tomto podkladu a
- (e) odpaření rozpouštědla zahříváním uvedeného nánosu na teplotu vyšší než teplota varu uvedeného rozpouštědla a přenesení uvedeného nánosu na konečný podklad.

Přehled obrázků na výkresech

Na připojených výkresech znázorňují obr. 1 a 5 množství (Q), vyjádřené v µg/cm², 17-β-estradiolu, uvolněného v závislosti na čase (t), vyjádřeném v hodinách; obr. 2 až 4 a 6 znázorňují výtěžek (R) 17-β-estradiolu nebo NETA (norethisteronacetátu), vyjádřený v %, jako funkci času (t), vyjádřeného v hodinách.

Přesněji řečeno,

- obr. 1 umožňuje porovnat (v systému Q/t) křivky 4 a A, vztahující se k uvolňování 17- β -estradiolu a získané u produktu příkladu 4 podle vynálezu, resp. srovnávacího produktu CP4;

- obr. 2 umožňuje porovnat (v systému R/t) křivky 10, 11, 12 a E₂, vztahující se na výtěžek uvolňování 17- β -estradiolu a získané u produktů příkladů 10, 11 a 12 podle vynálezu a transdermálního produktu známého pod označením ESTRAGEST[®] a prodávaného společností CIBA-GEIGY;

- obr. 3 umožňuje porovnat (v systému R/t) křivky 10, 11, 12 a E₃, vztahující se na výtěžek uvolňování NETA a získané u produktů příkladů 10, 11 a 12 podle vynálezu a uvedeného ESTRAGESTu[®];

- obr. 4 umožňuje porovnat (v systému R/t) křivky 5 a E₄, vztahující se na výtěžek uvolňování 17- β -estradiolu a získané u produktu příkladu 5 podle vynálezu, resp. uvedeného ESTRAGESTu[®];

- obr. 5 umožňuje porovnat (v systému Q/t) křivky 8, 9 a E₅, vztahující se na uvolňování 17- β -estradiolu a získané u produktů příkladů 8 a 9 podle vynálezu a uvedeného ESTRAGESTu[®];

- obr. 6 umožňuje porovnat (v systému R/t) křivky 8, 9 a E₆, vztahující se na výtěžek uvolňování NETA a získané u produktů příkladů 8 a 9 podle vynálezu a uvedeného ESTRAGESTu[®];

Podrobný popis vynálezu

Trojblokovým kopolymerem poly(A-B-A) typu poly(styren-isopren-styren) se zde rozumí hmotnost SIS s obsahem styrenu v rozmezí 14 až 50 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost uvedeného SIS. Výhodně se používá SIS obsahující 17 až 47 % hmotnostních styrenu. Je rovněž možno používat směsi těchto

SIS.

Jako lepidlo pryskyřice, vhodné k použití podle vynálezu, je možno uvést pryskyřice, obvykle používané odborníky v oblasti lepidel, jako jsou terpenické nebo modifikované terpenické pryskyřice, pryskyřice-hydrogenované kalafuny, polymerovaná kalafuna, pryskyřice esterů kalafuny atd.

Zvláště výhodné jsou zejména uhlovodíkové pryskyřice, například výrobek společnosti EXXON CHEMICAL pod označením ESCOREZ[®]-385. Tyto pryskyřice totiž umožňují ve spojení s vhodnými pryskyřicemi SIS podle vynálezu dosáhnout optimálních lepidivých vlastností.

"Účinnou složkou" nebo "hormonem" se zde rozumí jakákoli estrogenová komponenta, jakákoli progestogenová komponenta nebo jakákoli směs estrogenové komponenty a progestogenové komponenty, aplikovatelná transdermální cestou.

Jako estrogenové komponenty, vhodné podle vynálezu, je možno jmenovat zejména 17- β -estradiol, deriváty estradiolu, zejména mono- a di-estery estradiolu, jako je například estradiol-17-acetát, estradiol-3,17-diacetát, estradiol-3-benzoát, estradiol-17-undekanoát, deriváty estradiolu, alkylované v poloze 17, jako je ethinylestradiol, ethinylestradiol-3-isopropylsulfonát, nethylestradiol, chinestrol, nestranol a popřípadě jejich směsi.

Jako progestogenové komponenty, vhodné podle vynálezu, je možno uvést zejména progesteron, medrogesteron a jejich deriváty (zejména acetát 17-hydroxyprogesteronu, acetát norethisteronu), norethisteron a jeho deriváty, zejména acetát 17-norethisteronu.

Podle vynálezu se výhodně jako estrogenová komponenta použije 17- β -estradiol a jako progestogenová komponenta acetat norethisteronu (NETA). Podle jedné varianty provedení může matricový transdermální systém podle vynálezu obsahovat současně estrogenovou komponentu a progestogenovou komponentu.

Jako stabilizátory, používané podle vynálezu, je možno uvést antioxidantní prostředky, běžně používané odborníky, jako jsou například výrobky společnosti CIBA-GEIGY s označením IRGANOX[®] 565 nebo IRGANOX[®] B215.

Promotor podle odstavce (d) může být zvolen ze skupiny zahrnující krotaniton, N-alkyl-2-pyrrolidony, kde alkylová skupina je C₁-C₁₅, N-(2-hydroxyethyl)-2-pyrrolidon, N-cyklohexyl-2-pyrrolidon a jejich směsi.

Z N-alkyl-2-pyrrolidonů, používaných podle vynálezu, kde alkylová skupina je C₁-C₁₅, se dává přednost N-methyl-2-pyrrolidonu, N-ethyl-2-pyrrolidonu, N-oktyl-2-pyrrolidonu, N-decyl-2-pyrrolidonu, prodávaným společností GAF CORPORATION pod označením NMP[®], NEP[®], SURFADON[®] LP 100, resp. SURFADON[®] LP 300, a jejich směsím.

Je-li změkčovadlem polypropoxylovaný ether cetylalkoholu, dává se přednost sloučenině obsahující zejména 10 mol propylenoxidu na 1 mol cetylalkoholu, jako je například produkt společnosti CRODA FRANCE S.A. pod označením PROCETYL[®]10.

Podkladem nesoucí matrici může být jakýkoli podklad, obecně užívaný v okluzivních nebo neokluzivních transdermálních systémech, různé tloušťky, který je nepropustný pro

složky matrice. Přednost se dává například podkladu ve formě filmu z polyethylenu, polypropylenu, polyesteru, komplexu (nebo kompozitu) tvořeného polyethylenem a kopolymerem vinylacetátu a ethylenu, nebo pěnám.

V praxi může být povrch matrice, který není spojen s podkladem, pokryt ochrannou vrstvou, odstranitelnou před použitím zařízení; zařízení samo může být baleno v nepropustném obalu, například na bázi komplexů polyethylen-hliník.

Díky specifickému složení formulací, které mohou tvořit matricí, má samotný matricový systém podle vynálezu četné výhody, které zde nyní budou vyloženy.

Bylo zjištěno, že pouze výše uvedená kompozice, obsahující (1) kombinaci změkčovadlo/promotor, kde (i) změkčovadlo představuje oleylalkohol, peglikol-5-oleát, propylenglykol-laurát nebo polypropoxylovaný ether cetylalkoholu a (ii) promotor je alespoň jedna sloučenina vybraná ze skupiny zahrnující N-substitucované 2-pyrrolidony vzorce I a krotamiton, a (2) materiál SIS, umožňuje dosáhnout současně pozoruhodných výtěžků a požadovaných adhesních a kohezních vlastností.

S matricí na bázi jiného typu kopolymeru, jako je například kopolymer ethylenu a vinylacetátu (EVA), ve spojení s uvedenou kombinací změkčovadlo/promotor se shodných výsledků nedosáhne.

Tuto skutečnost lze nepochybně vysvětlit (i) synergickým efektem zejména nezi charakterem trojblokových kopolymerů poly(styren-isopren-styren), které mají tendenci "vypuzovat" přítomný hormon nebo hormony, které v nich jsou nerozpustné, a (ii) rolí konkrétních změkčovadel, která oddalují polymerní

řetězce SIS a umožňují jim větší pohyb, a tak snižují tuhost makromolekulární sítě, což celkově usnadňuje cirkulaci hormonů nebo hormonů.

Tato změkčovadla, což jsou deriváty tuků, však mohou, jsou-li použita ve velkém množství, měnit adhesní a/nebo kohezní vlastnosti matrice. Je proto nezbytné, aby byla kombinována s jedním nebo více promotory kutánní propustnosti odlišného charakteru, jako je krotaniton nebo N-substituované 2-pyrrolidony vzorce I, za účelem dosažení požadovaných aplikačních dávek a lepšího výtěžku bez ztráty adheze nebo koheze.

Uvedený krotaniton a N-substituované 2-pyrrolidony vzorce I dále umožňují zlepšit rozpustnost používaných hormonů v matrici.

Tyto specifické formulace vedou k samolepicím transdermálním systémům s dobrou kohezí, dobrou adhesí a s výtěžky po 24 h nebo 48 h u estrogenové komponenty řádu 10 až 84 % a u progestogenové komponenty řádu 3,5 až 32 %.

Možnost používat méně estrogenové komponenty a/nebo progestogenové komponenty se současným dosahováním významnějších podávaných množství usnadňuje používání formulací tvořících matrici zařízení.

Minimalizují nebo odstraňují se tak problémy s rozpustností hormonů v kopolymerech SIS, stejně jako rizika fyzikální inkompatibility s ostatními složkami matrice. To se týká i problémů s krystalizací hormonů a nestabilitou zařízení v průběhu času, které jsou nepřijatelné z hlediska zhodnocení a komercializace produktů, určených k terapeutickému použití.

jako jsou transdermální systémy.

Poslední nezanedbatelnou výhodou je výše nákladů, která je díky použití malého množství hormonu, jehož cena je vysoká, podstatně nižší oproti známým zařízením.

Matricové transdermální systémy podle vynálezu se realizují metodami, obecně používanými odborníky: buď nanášením (v rozpouštědlové fázi) nebo technikou zvanou "hot-melt" (tj. v nepřítomnosti rozpouštědla).

V obou těchto případech se v měřítku průmyslové výroby povlékají velké povrchy, které se pak řežou na zařízení, jejichž velikost je v závislosti na množství hormonu přítomného na jednotku povrchu přizpůsobena zvolené dávce účinné složky, podávané po stanovenou dobu.

V případě techniky v rozpouštědlové fázi připadá pro přípravu samolepicího matricového transdermálního systému podle vynálezu v úvahu postup zahrnující stupně:

- (1) do termostatovaného reaktoru obsahujícího rozpouštědlo polymeru se za zahřívání na teplotu nižší než teplota varu rozpouštědla (například 60 °C v případě ethylacetátu) uvádí kopolymer SIS, stabilizátor a lepivá pryskyřice a směs se míchá do úplné homogenizace;
- (2) stále za míchání a zahřívání na stejnou teplotu se přidávají všechny kapalné složky, tj. promotor nebo promotory a změkčovadlo, a směs se homogenizuje;
- (3) účinná složka nebo složky, buď přímo v prášku nebo v rozpouštědle estrogenové komponenty a/nebo progestogenové komponenty, jako je například tetra-

- hydrofuran, se přidávají stále za míchání a za zahřívání na stejnou teplotu do úplné homogenizace do směsi získané ve stupni (2);
- (4) homogenní směs, takto získaná ve stupni (3), se nanáší při teplotě místnosti na neadhesivní dočasný podklad, například na film silikonovaného polyesteru, v množství 50 až 300 g/m²;
- (5) nános se zahřívá k odpaření rozpouštědla při teplotě, která je funkcí jeho teploty varu, v rozmezí 40 až 110 °C, přednostně při teplotě 60 až 80 °C,
- a
- (6) vzniklá suchá matrice se přenesse na zvolený konečný podklad.

V případě techniky "hot-melt" připadá v úvahu postup zahrnující tyto stupně:

- (1a) v míchačce se do sestavy polymer SIS/stabilizátor při teplotě vyšší než 110 °C, přednostně při teplotě 130 °C, přidává postupně po částech 10 %, 30 % a 60 % lepicí pryskyřice tak, že po přidávku každé části se směs dokonale zhomogenizuje;
- (2a) do směsi, získané ve stupni (1a), se postupně stále za míchání přidávají kapalnější produkty formulace, tj. zneččovačlo a promotor nebo promotory, při teplotách obecně nižších než ve stupni (1a), určených stabilitou těchto produktů, načež se směs znovu míchá do úplné homogenizace;
- (3a) účinná složka nebo složky se přidávají do homogenní směsi, získané ve stupni (2a), při teplotě řádově 100 °C, načež se směs míchá do úplné homogenizace;
- (4a) takto získaná homogenní směs se nanáší při teplotě 80 až 130 °C na dočasný neadhesivní podklad, ze-

jména film silikonovaného polyesteru, k dosažení
nánosu 50 až 300 g/m², a

(5a) matrice získaná ve stupni (4a) se přenesse na zvolený konečný podklad.

Transdermální systémy podle vynálezu jsou vhodné zejména pro ošetřování symptomů menopausy a kardiovaskulárních rizik, která z ní vyplývají, osteoporosy a pro veškerou terapii s použitím perkutánní cesty, vyžadující podávání estrogenů a/nebo progestogenů.

Nejlepší provedení

Nejlepší provedení vynálezu spočívá v použití matricového transdermálního systému, jehož matrice obsahuje na 100 hmotnostních dílů

- (a) 37,3 hmotnostního dílu trojblokového kopolymeru poly(styren-isopren-styren),
- (b) 38 hmotnostních dílů lepidla pryskyřice,
- (c) 15 hmotnostních dílů propylenglykollaurátu,
- (d) 7 hmotnostních dílů N-oktyl-2-pyrrolidonu,
- (e) 0,2 hmotnostního dílu stabilizačního prostředku,
- (f) 0,5 hmotnostního dílu 17- β -estradiolu,
- (g) 2 hmotnostní díly norethisteronacetátu.

Příklady provedení vynálezu

Další výhody a charakteristiky vynálezu jsou osvětleny na příkladech provedení a pomocí srovnávacích příkladů. Tyto příklady samozřejmě nijak neomezují rozsah vynálezu a jsou uváděny pouze pro ilustraci.

Pro pohodlnost jsou použity tyto zkratky:

NETA	norethisteronacetát
SIS	trojblokový kopolymer poly(styren-isopren-styren)
EVA	kopolymer ethylenu a vinylacetátu.

Příklad 1

Do 250 ml kádinky se přidá 13,9 g VECTOR^R 4211D (kopolymer SIS, dodávaný společností EXXON CHEMICAL), 23 g ECR^R 385 (lepivá pryskyřice dodávaná společností EXXON CHEMICAL), 9 g PROCETYL^R 10 (polypropoxylovaný ether cetylalkoholu, dodávaný společností CRODA FRANCE SA), 3 g SURFADON^R LP 100 (N-oktyl-2-pyrrolidon, dodávaný společností GAF CORPORATION), 0,1 g IRGANOX^R 565 (antioxidant dodávaný společností CIBA-GEIGY) a 19,65 g ethylacetátu. Tato směs se míchá za zahřívání na 60 °C do úplného rozpuštění složek. Pak se přidá roztok 1 g NETA, předem rozpuštěného v 5 g tetrahydrofuranu. Získaná směs se míchá po dobu asi 30 min do úplné homogenizace. Pak se nechá v klidu vychladnout a odplynit do úplného vynízení bublin. Vzniklá směs se nanáší při teplotě místnosti (15 až 20 °C) na film silikonovaného polyesteru v množství (110 ± 10) g/m². Takto získaný nános se zahřívá alespoň 30 min na 50 °C a pak se přenesse na podklad z nesilikonovaného polyethylenu. Poté se vyseknou tvary požadovaných rozměrů, které se kondicionují v sáčcích.

Získá se systém, jehož počáteční množství NETA je 231 µg/cm².

Příklad 2

Postupuje se stejně jako v příkladu 1, avšak s použitím 13,4 g VECTOR^R 4211D, 0,1 g IRGANOX^R 565, 26,5 g ECR^R 385, 5 g oleylalkoholu, 4,5 g krotanitonu [N-ethyl-N(2-methylfenyl)-

-2-butenamid, dodávaný společností BOEHRINGER INGELHEIM), 20 g ethylacetátu a 0,5 g 17- β -estradiolu, rozpuštěného ve 2,5 g tetrahydrofuranu. Nanáší se v množství (100 ± 10) g/m².

Získá se systém, jehož počáteční množství 17- β -estradiolu je 94,5 μ g/cm².

Příklad 3

Postupuje se stejně jako v příkladu 1, avšak s použitím 13,9 g VECTOR^R 4211D, 0,1 g IRGANOX^R 565, 27,5 g ECR^R 385, 5 g oleylalkoholu, 3 g SURFADON^R LP 300, 20,8 g ethylacetátu a 0,5 g 17- β -estradiolu, rozpuštěného ve 2,5 g tetrahydrofuranu. Nanáší se v množství (100 ± 10) g/m².

Získá se systém, jehož počáteční množství 17- β -estradiolu je 91 μ g/cm².

Příklad 4

Postupuje se stejně jako v příkladu 1, avšak s použitím 7,25 g VECTOR^R 4211D, 0,07 g IRGANOX^R 565, 11 g ECR^R 385, 3,75 g LABRAFIL^R 1944Cs (peglikol-5-oleát dodávaný společností GATTEFOSSE), 2,5 g krotanitonu, 10 g ethylacetátu a 0,5 g 17- β -estradiolu, rozpuštěného ve 2,5 g tetrahydrofuranu. Nanáší se v množství (90 ± 10) g/m².

Získá se systém, jehož počáteční množství 17- β -estradiolu je 181,7 μ g/cm².

Příklad 5

Postupuje se analogicky jako v příkladu 4, avšak s pou-

žitím 12,9 g VECTOR^R 4211D, 0,1 g IRGANOX^R 565, 26 g ECR^R 385, 8 g LABRAFIL^R 1944Cs, 2,5 g SURFADONER^R LP 300, 19,4 g ethylacetátu a 0,5 g 17- β -estradiolu, rozpuštěného ve 2,5 g tetrahydrofuranu. Nanáší se v množství (100 ± 10) g/m².

Získá se systém, jehož počáteční množství 17- β -estradiolu je 87,1 μ g/cm².

Příklad 6

Postupuje se analogicky jako v příkladu 2, avšak s použitím 13,16 g VECTOR^R 4211D, 0,1 g IRGANOX^R 565, 26,5 g ECR^R 385, 5,08 g oleylalkoholu, 4,53 g krotamitonu, 19,8 ethylacetátu a 0,75 g 17- β -estradiolu, rozpuštěného v 3,75 g tetrahydrofuranu. Nanáší se v množství (100 ± 10) g/m².

Získá se systém, jehož počáteční množství 17- β -estradiolu je 159 μ g/cm².

Příklad 7

Postupuje se analogicky jako v příkladu 3 s použitím 0,75 g 17- β -estradiolu rozpuštěného v 3,75 g tetrahydrofuranu, 13,64 g VECTOR^R 4211D, 0,1 g IRGANOX^R 565, 27,51 g ECR^R 385, 5 g oleylalkoholu, 3 g SURFADONER^R LP 300 a 20,5 ethylacetátu. Nanáší se v množství (100 ± 10) g/m².

Získá se systém, jehož počáteční množství 17- β -estradiolu je 162,3 μ g/cm².

Příklad 8

Postupuje se analogicky jako v příkladu 1, avšak s použi-

tím 13,9 g VECTOR^R 4211D, 0,1 g IRGANOX^R 565, 24 g ECR^R 385, 3,5 g SURFADONE^R LP 300, 7,5 g LAUROGLYCOL^R (směs mono- a di-esteru propylenglykolu a kyseliny laurové, dodávaná společností GATTEFOSSE) místo PROCETYL^R 10, 19,9 g ethylacetátu, 0,25 g 17- β -estradiolu a 0,75 g NETA, rozpuštěných v 5 g tetrahydrofuranu. Nanáší se v množství (100 ± 10) g/m².

Získá se systém, jehož počáteční množství 17- β -estradiolu je 48,6 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a počáteční množství NETA je 145,3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

Příklad 9

Postupuje se stejně jako v příkladu 8, avšak s použitím 15,9 g VECTOR^R 4211D, 0,1 g IRGANOX^R 565, 21 g ECR^R 385, 7,5 g LAUROGLYCOL^R, 4,5 g krotamitonu (místo SURFADONE^R LP 300), 21,15 g ethylacetátu, 0,25 g 17- β -estradiolu a 0,75 g NETA, rozpuštěných v 5 g tetrahydrofuranu. Nanáší se v množství (70 ± 10) g/m².

Získá se systém, jehož počáteční množství 17- β -estradiolu je 33,1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a počáteční množství NETA je 99,4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

Příklad 10

Postupuje se stejně jako v příkladu 1, avšak s použitím 14,9 g VECTOR^R 4211D, 0,11 g IRGANOX^R 565, 23,25 g ECR^R 385, 7 g PROCETYL^R 10, 3,56 g SURFADONE^R LP 100, 20,7 g ethylacetátu, 0,25 g 17- β -estradiolu a 1 g NETA, rozpuštěných v 6,25 g tetrahydrofuranu. Nanáší se v množství (100 ± 10) g/m².

Získá se systém, jehož počáteční množství 17- β -estradiolu je 51 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ a počáteční množství NETA je 207,1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

Příklad 11

Postupuje se stejně jako v příkladu 10, avšak SURFADONER[®] LP 100 se nahradí 3,5 g SURFADONER[®] LP 300. Nanáší se v množství (120 ± 10) g/m².

Získá se systém, jehož počáteční množství 17- β -estradiolu je 60,5 μ g/cm² a počáteční množství NETA je 242 μ g/cm².

Příklad 12

Postupuje se stejně jako v příkladu 10, avšak s použitím 14,65 g VECTOR[®] 4211D, 0,1 g IRGANOX[®] 565, 21,75 g ECR[®] 385, 7 g PROCETYL[®] 10, 5 g krotamitonu, 20,1 g ethylacetátu, 0,25 g 17- β -estradiolu a 1 g NETA, rozpuštěných v 6,25 g tetrahydrofuranu. Nanáší se v množství (120 ± 10) g/m².

Získá se systém, jehož počáteční množství 17- β -estradiolu je 60,5 μ g/cm² a počáteční množství NETA je 235,4 μ g/cm².

Příklad 13

Postupuje se analogicky jako v příkladu 9, avšak s použitím 18,65 g VECTOR[®] 4211D, 0,1 g IRGANOX[®] 565, 19 g ECR[®] 385, 3,5 g SURFADONER[®] LP 100, 7,5 g LAUROGLYCOL[®], 23 g ethylacetátu a 0,25 g 17- β -estradiolu a 0,75 g NETA, rozpuštěných v 5 g tetrahydrofuranu. Nanáší se v množství (100 ± 10) g/m².

Získá se systém, jehož počáteční množství 17- β -estradiolu je 47,3 μ g/cm² a počáteční množství NETA je 190 μ g/cm².

Pro srovnání byly realizovány následující matrice na bázi EVA.

Srovnávací produkt CP1

Do 250 ml kádinky se přidá 29 g LEVAPREN[®] 450P (EVA dodávaný společností BAYER), 15,5 g PROCETYL[®] 10, 3,5 g SURFADON[®] LP 100 a 67,7 g ethylacetátu. Směs se zahřívá za míchání 5 h do úplného rozpuštění EVA.

Pak se přidá 2 g NETA, předem rozpuštěného v 10 g tetrahydrofuranu. Takto získaná směs se míchá za zahřívání po dobu asi 30 min do úplné homogenizace. Takto získaná směs se nechá v klidu vychladnout a odplynit do úplného vymizení bublin. Při teplotě místnosti se vzniklá hmota nanáší na silikonovaný papír v množství (120 ± 10) g/m². Takto vytvořený nános se zahřívá na 70 °C po dobu alespoň 30 min a pak se přenesse na konečný podklad z nesilikonovaného polyethylenu. Poté se vyseknou tvary požadovaných rozměrů, které se kondicionují v sáčcích.

Získá se systém, jehož počáteční množství NETA je 488 µg/cm².

Srovnávací produkt CP2

Postupuje se analogicky jako u CP1, avšak s použitím 29 g LEVAPREN[®] 450P, 16,5 g oleylalkoholu, 3,5 g krotamitonu, 67,6 g ethylacetátu a 1 g 17-β-estradiolu, rozpuštěného v 5 g tetrahydrofuranu. Nanáší se v množství (80 ± 10) g/m².

Získá se systém, jehož počáteční množství 17-β-estradiolu je 157 µg/cm².

Srovnávací produkt CP3

Postupuje se analogicky jako u CP2, avšak s použitím 1 g 17- β -estradiolu, rozpuštěného v 5 g tetrahydrofuranu, 29 g LEVAPREN^R 450P, 16.25 g oleylalkoholu, 67.6 g ethylacetátu a 3.75 g SURFADON^R LP 300. Nanáší se v množství (80 \pm 10) g/m².

Získá se systém, jehož počáteční množství 17- β -estradiolu je 169,6 μ g/cm².

Srovnávací produkt CP4

Zde se použije formulace na bázi EVA stejného typu, jaký je popsán v citované zveřejněné patentové přihlášce FR-A-2 612 785.

Do kádinky se přidá 21,97 g LEVAPREN^R 450P, 12,54 g EUTANOL^R G (2-oktyldodekanol, dodávaný společností HENKEL). Směs se zahřívá na 130 °C a míchá a přidá se 6,03 g ETHOCEL^R 20 (ethylcelulosa dodávaná společností DCV CHEMICAL), pak 6,46 g EUTANOL^R G. Směs se míchá do dosažení homogenity bez zrn a nechá vychladnout. Pak se hmota zahřeje na 80 °C a přidá se roztok 1,5 g dipropylenglykolu a 1,5 g 17- β -estradiolu, předem rozpuštěných při 70 °C ve 12 g bezvodého ethanolu. Směs se míchá po dobu alespoň 1 h do úplné homogenizace. Tato hmota se nanáší na podklad ze silikonovaného papíru při teplotě 70 °C v množství (150 \pm 10) g/m². Vysuší se při 80 °C k odpaření ethanolu a pak se takto získaná matrice přenesne na konečný podklad z polyethylenu. Poté se vyseknou tvary požadovaných rozměrů, které se kondicionují v sáčcích.

Získá se systém, jehož počáteční množství 17- β -estradiolu

lu je 463.6 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

Testy

Některé z výsledků, získaných v rámci porovnávacích testů, jsou shrnuty na obr. 1 až 6.

S použitím zařízení, popsaných ve výše uvedených příkladech, byla provedena měření množství hormonů, uvolněných za 24 h, *ex vivo* na různých modelech kůže a byly vypočteny odpovídající výtěžky. Porovnání s jinými systémy, již známými, jasně ilustruje výhody zařízení podle vynálezu.

Za tím účelem byly provedeny testy propustnosti *ex vivo* na abdominální kůži samičích "nahých" myši podle následujícího protokolu.

Měření množství hormonů, uvolněného transdermálním zařízením o povrchu 2.54 cm^2 , předem vyseknutým a uloženým na koutě abdominální kůže samičí "nahé" myši o velikosti 3.14 cm^2 , se provádí ve statické skleněné cele, termostátované na 37 °C a nařící vstupní oddělení o objemu 11.5 ml, které obsahuje jako přijímací fázi směs fyziologického roztoku a PEG400 75:25 (v/v).

Odběry z přijímacího roztoku se provádějí po 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20 a 24 h a vzorky se podrobí kapalinové chromatografii.

S ohledem na variabilitu výsledků v důsledku vlastní propustnosti vzorků kůže se každý test propustnosti pro vzorek transdermálního zařízení provádí na minimálně 3 až 5 vzorcích kůže.

Výsledek, který je uveden, je pro každé zařízení průměrem, získaným z těchto testů.

Poměr mezi touto průměrnou hodnotou množství hormonů, uvolněného na konci kinetiky 24 h, a počátečním množstvím hormonů, obsaženým v zařízení, umožňuje zhodnotit výtěžek transdermálních systémů podle vynálezu za 24 h.

Získané výsledky jsou shrnuty v tabulce I.

Bylo rovněž zjišťováno množství uvolněné za 24 h oproti zařízením popsáným ve známém stavu. Tak byly podle stejného protokolu provedeny testy kutánní propustnosti *ex vivo* na abdominální kůži samčích "nahé" myši u různých zařízení podle vynálezu obsahujících 17- β -estradiol a u samolepicího matricového systému (srovnávací produkt CP4) stejného typu, jaký je popsán v patentové přihlášce FR-A-2 612 785.

Množství uvolněná za 24 h a vypočtené výsledky jsou shrnuty v tabulce II.

Nakonec byla provedena srovnávací měření vůči jedinému známému produktu, který je v současnosti obchodně k dispozici a obsahuje současně estrogen a progestogen, tj. produktu EST-RAGESTR[®] společnosti CIBA-GEIGY. Tento produkt je také v současnosti jediný z komerčně dostupných, který obsahuje progestogen, i když tento je v kombinaci se 17- β -estradiolem. K provedení testů kutánní propustnosti *ex vivo* na abdominální kůži samčích "nahých" myši se použije stejný protokol. Měří se opět množství uvolněné za 24 h a výtěžky se vypočtou podle stejného principu.

V případě produktu ESTRAGESTR^R je zařízení tvořeno dvěma slepenými zásobníky, obsahujícími celkem 10 mg 17- β -estradiolu a 30 mg NETA, přičemž každý zásobník obsahuje směs 5 mg 17- β -estradiolu a 15 mg NETA.

Měření kutánní propustnosti se provádějí podle stejného protokolu na jednom z obou zásobníků, uloženým na vzorku kůže o velikosti 3,14 cm².

Počáteční množství každého hormonu, obsažená v zásobníku, se převedou na počáteční množství hormonů na jednotku povrchu, vyjádřené v $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

V zásobníku se nachází v průměru počáteční hodnota hormonu na jednotku povrchu (1590 ± 30) $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ v případě 17- β -estradiolu a (4770 ± 30) $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ v případě NETA.

Poměr mezi (i) průměrnou hodnotou množství 17- β -estradiolu nebo NETA, uvolněných za 24 h, a (ii) počátečním množstvím, obsaženým v zásobníku, umožňuje rovněž získat výtěžky 17- β -estradiolu nebo NETA za 24 h.

V prvním stadiu byly porovnány matricové systémy podle vynálezu, obsahující 17- β -estradiol a NETA, s citovaným známým transdermálním systémem ESTRAGESTR^R. Získané výsledky byly shrnuty do tabulky III.

Ve druhém stupni byla rovněž provedena srovnávací měření *ex vivo* na jiném modelu kůže, a sice na kůži prasečího ucha, která dává obecně výsledky *ex vivo* bližší výsledkům, získaným při testech propustnosti *ex vivo* na lidské kůži.

Pracovní protokol těchto měření je stejný jako při měře-

ní *ex vivo* na abdominální kůži "nahé" myši. V tomto případě je k dispozici kotouč kůže prasečího ucha o velikosti 3.14 cm². Příjímací fází je stále směs fyziologického roztoku a PEG₄₀₀ 75:25 (v/v). Odběry se zde však provádějí po dobu 48 h.

Získaný výsledek je vždy průměrem získaným pro každé testované zařízení na minimálním počtu 3 až 5 vzorků kůže.

Poměr mezi (i) touto průměrnou hodnotou a množstvím hormonů, uvolněných na konci kinetiky 48 h, a (ii) počáteční hodnotou hormonu, obsaženého v zařízení, umožňuje zhodnotit výtěžek transdermálních systémů za 48 h.

Odpovídající výsledky byly shrnuty do tabulek IV a V.

V rámci studií, týkajících se tabulky I, byla stanovena množství, uvolněná za 24 h, mezi 2 matricovými zařízeními, jejichž matrice obsahuje stejnou kombinaci změkčovač/promotor, avšak kopolymer rozdílného charakteru. V příkladech 1 až 3 je to SIS a v příkladech CP1 až CP3 EVA.

Analýza tabulky I ukazuje, že v případě NETA při srovnání produktu příkladu 1 s CP1 se dosáhne v případě SIS 2,5krát vyšších výtěžků oproti EVA se stejnou kombinací změkčovač/promotor, tj. s dvojicí PROCETYL[®] 10/SUREADDNER[®] LP 100. Uvolněné množství NETA je vyšší i u produktu příkladu 1.

Podobných výsledků se dosahuje i v případě 17- β -estradiolu při porovnání produktu příkladu 2 s CP2, kde kombinaci změkčovač/promotor představuje dvojice oleylalkohol/krotamiton. V tomto případě je výtěžek rovněž 1,7krát vyšší ve prospěch SIS.

Stejně z analýzy výsledků, získaných srovnáním produktu příkladu 3 s CP3, v nichž se účastní dvojice oleylalkohol/-SURFADONER LP 300, se získá výtěžek 17- β -estradiolu 4krát vyšší v případě SIS (příklad 3) oproti EVA (CP3). V tomto případě je uvolněné množství 17- β -estradiolu 2,2krát vyšší. Transdermální maticový systém v případě SIS tedy umožňuje lepší uvolňování než v případě EVA, i když se jedná o spojení se stejnou dvojicí změkčovadlo/promotor.

Sestava výsledků v tabulce I tedy ukazuje, že výtěžky u zařízení podle vynálezu jsou lepší díky specifickému spojení hmoty SIS a dvojice změkčovadlo/promotor podle vynálezu, a stejně tak stejná nebo vyšší uvolněná množství.

V rámci studií, týkajících se tabulky II, byla porovnávána zařízení podle vynálezu vůči zařízení stejnému, jaká jsou popsána v patentové přihlášce FR-A-2 612 785.

Analýza této tabulky ukazuje, že ve všech případech jsou uvolněná množství 17- β -estradiolu vyšší než u zařízení CP4 podle zveřejněné přihlášky vynálezu FR 2 612 785. Tento výsledek je dokonale ilustrován na obr. 1, který porovnává produkty příkladu 4 a CP4.

Na úrovni výtěžků je nutno konstatovat, že oproti zařízení CP4 se dosahuje

- v příkladu 2 7krát vyšší výtěžek,
- v příkladu 3 13krát vyšší výtěžek,
- v příkladu 6 7krát vyšší výtěžek,
- v příkladu 7 10krát vyšší výtěžek,
- v příkladu 4 6krát vyšší výtěžek.

Z toho vyplývá závěr, že ve všech případech, bez ohledu na použitou kombinaci změkčovadlo/promotor, kterou je u produktů příkladů 2 a 6 oleylalkohol/krotamiton, u produktů příkladů 3 a 7 oleylalkohol/SURFADONE[®] LP 300 nebo u produktu příkladu 4 LABRAFIL[®] 1944 Cs/krotamiton, se dosahuje mnohem (řádově 6 až 13krát) významnějších výtěžků než u CP4.

Uvolněná množství jsou téměř vždy asi 2,5krát vyšší než u odpovídající matrice EVA.

V rámci studií, vztahujících se k tabulce III, byly porovnávány maticové systémy podle vynálezu obsahující dva hormony - 17- β -estradiol a NETA - s produktem ESTRAGEST[®]. Výsledky tabulky III ukazují, že ve všech případech je (i) množství 17- β -estradiolu uvolněné za 24 h asi 2 až 3krát vyšší než u produktu ESTRAGEST[®] a (ii) množství NETA uvolněné za 24 h ekvivalentní srovnávanému produktu ESTRAGEST[®] nebo vyšší.

Stejně výtěžky pro 17- β -estradiol i pro NETA jsou vždy mnohem vyšší než u systému ESTRAGEST[®]. Konkrétně bylo zjištěno, že vůči tomuto systému se pro 17- β -estradiol dosahuje

v příkladu 10 90krát vyššího výtěžku,

v příkladu 11 72krát vyššího výtěžku,

v příkladu 12 47krát vyššího výtěžku,

a pro NETA se dosahuje

v příkladu 10 25krát vyššího výtěžku,

v příkladu 11 20krát vyššího výtěžku,

v příkladu 12 19krát vyššího výtěžku.

Tyto významné rozdíly prokazují výhody transdermálních maticových systémů podle vynálezu oproti jedinému kombinovanému transdermálnímu systému v současnosti na trhu.

Tyto výsledky jsou potvrzeny obr. 2 a 3, které znázorňují výtěžek 17- β -estradiolu v % v závislosti na čase (křivka 11) a výtěžek NETA v % v závislosti na čase (křivka 12).

Bylo rovněž zjištěno, že bez ohledu na to, který promotor je kombinován se změkčovadlem (zde PROCETYL[®] 10), dosáhne se jak s krotamitonem, tak s některým N-alkyl-2-pyrrolidonem (SURFADON[®] LP 300 nebo SURFADON[®] LP 100) významných výsledků.

V rámci studií, uskutečněných na prasečí kůži (viz tabulka IV a V), byla srovnávána zařízení podle vynálezu s produktem ESTRAGESTR[®].

Tabulka IV, týkající se uvolňování a výtěžku 17- β -estradiolu, ukazuje, že u tohoto modelu kůže je množství 17- β -estradiolu uvolněné za 48 h a výtěžek mnohem vyšší než u zařízení ESTRAGESTR[®], pokud se týká produktu příkladu 5 podle vynálezu. Tak uvolněné množství je 3krát vyšší oproti produktu ESTRAGESTR[®].

Tento výsledek ilustruje rovněž obr. 4, který znázorňuje výtěžek (v %) 17- β -estradiolu v závislosti na čase pro produkt příkladu 5 a uvedený ESTRAGESTR[®].

Výsledek tabulky IV prokazuje, že oproti zařízení ESTRAGESTR[®] je výtěžek v příkladu 5 57krát vyšší.

Tyto stále stejně vysoké hodnoty tedy potvrzují výsledky, již získané v testech kutánní propustnosti *ex vivo* na abdominální myší kůži, i pro tento nový model prasečí kůže.

Výsledky, které byly získány, demonstrují opět výhody

kombinace zněkčovadlo/promotor, kde zněkčovadlem je oleát peglikolu (LABRAFIL 1944, Cs) a promotorem SURFADONE[®] LP 300, ve spojení se SIS.

V tabulce V byla na kůži prasečího ucha porovnána zařízení obsahující oba hormony - 17- β -estradiol a NETA - podle vynálezu (produkty příkladů 8, 9 a 13) vůči produktu ESTRAGEST[®].

Na tomto modelu kůže byly u matricového transdermálního systému podle vynálezu pro 17- β -estradiol zjištěny mnohem vyšší výtěžky než u zařízení ESTRAGEST[®].

Stejný jev, pokud jde o množství 17- β -estradiolu uvolněné za 48 h, ilustruje obr. 5.

Tabulka V ukazuje zejména, že oproti produktu ESTRAGEST[®] má produkt příkladu 9 138krát vyšší výtěžek, produkt příkladu 8 72krát vyšší výtěžek a produkt příkladu 13 107krát vyšší výtěžek.

Rovněž v případě NETA se na tomto modelu kůže dosahuje mnohem vyšších výtěžků než u zařízení ESTRAGEST[®].

Tato skutečnost je dokonale ilustrována na obr. 6, který znázorňuje výtěžek (v %) v závislosti na čase, i když je tento jev méně výrazný než u 17- β -estradiolu, poněvadž je známo, že NETA prochází obtížnější kůžní bariérou.

Výsledky z tabulky V ukazují, že oproti zařízení ESTRAGEST[®] má produkt příkladu 8 21krát vyšší výtěžek, produkt příkladu 9 35krát vyšší výtěžek a produkt příkladu 13 25krát vyšší výtěžek.

Je-li v kombinaci změkčovačlo/promotor změkčovačlem LAU-ROGLYCOL[®] a promotorem krotamiton (příklad 9) nebo některý N-alkyl-2-pyrrolidon (SURFADONE[®] LP 300 v příkladu 8 nebo SURFADONE[®] LP 100 v příkladu 13), jejich spojení s materiálem SIS opět umožňuje dosažení ještě pozoruhodnějších výsledků.

Z uvedeného vyplývá závěr, že výše uvedené výsledky demonstují neodiskutovatelné výhody transdermálního matricového systému podle vynálezu na různých modelech kůže při testech *ex vivo* vůči jedinému komerčně dostupnému produktu, obsahujícímu estrogen a progestogen, a dalším sanolepicím matricovým systémům, popsaným ve známém stavu.

Ukazují zejména, že ve spojení s kopolymerem SIS umožňuje kombinace změkčovačlo/promotor podle vynálezu dosáhnout vyšších výtěžků, které jsou v některých případech výjimečné.

Tabulka I

příklad		Q ₀	Q ₂₄	R
1	NETA	231	12,7±3	5,5
CP1	NETA	488	10±1,5	2,05
2	Es	94,5	16,4±1,8	17,3
CP2	Es	157	15,8±5	10
3	Es	91	29±3,2	32
CP3	Es	169,6	13,4±2	7,9

Q₀: počáteční množství 17-β-estradiolu nebo NETA vyjádřené v μg/cm²

Q₂₄: množství 17-β-estradiolu nebo NETA uvolněné za 24 h. vyjádřené v μg/cm²

R: výtěžek, vyjádřený v procentech (R = 100 · Q₂₄/Q₀)

Tabulka II

příklad	Q ₀	Q ₂₄	R
2	94.5	16.4±1.8	17.3
3	91	29±3.2	32
4	181.7	26.1±1.5	14.4
6	159	27±1.3	17
7	162.3	42.2±3.7	26
CP4	463.6	11.22±1	2.42

Q₀: počáteční množství 17-β-estradiolu vyjádřené v μg/cm²

Q₂₄: množství 17-β-estradiolu uvolněné za 24 h. vyjádřené v μg/cm²

R: výtěžek, vyjádřený v procentech, tj. 100.Q₂₄/Q₀

Tabulka III

příklad	Q ₀	Q ₂₄	Es		NETA	
			R	Q ₀	Q ₂₄	R
10	51	8.95±0.9	17.56	207.1	9.05±1.4	4.37
11	60.5	8.74±0.16	14.4	242	10.11±0.6	4.18
12	60.5	5.76±0.6	9.52	235.4	7.65±0.4	3.25
ESTRA-						
GESTR ^R	1565	3.13±0.21	0.2	4820	3.2±1	0.17

Es: 17-β-estradiol

NETA: acetát norethisteronu

Q₀: počáteční množství Es nebo NETA vyjádřené v μg/cm²

Q₂₄: množství Es nebo NETA uvolněné za 24 h. vyjádřené v μg/cm²

R: výtěžek, vyjádřený v procentech, tj. 100.Q₂₄/Q₀

Tabulka IV

příklad	Q ₀	Q ₄₈	R
5	87.1	30,5±7	35
ESTRAGESTR ^R	1584	9,66±0.9	0,61

Q₀: počáteční množství 17-β-estradiolu vyjádřené v μg/cm²

Q₄₈: množství 17-β-estradiolu uvolněné za 48 h, vyjádřené v μg/cm²

R: výtěžek, vyjádřený v procentech, tj. 100.Q₄₈/Q₀

Tabulka V

příklad	Es			NETA		
	Q ₀	Q ₄₈	R	Q ₀	Q ₄₈	R
8	48.6	21,4±2	44	145,3	27,6±7	19
9	33.4	27,8±3	84	99,4	31,7±8	31,9
13	47,3	12±2	65	190	41,8	22
ESTRA- GESTR ^R	1584	9,66±0.9	0,61	4740	42,6±7	0,9

Q₀: počáteční množství Es nebo NETA vyjádřené v μg/cm²

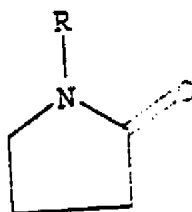
Q₄₈: množství Es nebo NETA uvolněné za 48 h, vyjádřené v μg/cm²

R: výtěžek, vyjádřený v procentech, tj. 100.Q₄₈/Q₀

P A T E N T O V É N Á R O K Y

Samolepicí transdermální matricový systém pro podávání hormonu perkutánní cestou, obsahující podklad a samolepicí matrici, vyznačující se tím, že uvedená matrice zahrnuje

- (a) 20 až 42 hmotnostní díly trojblokového kopolymeru poly(styren-isopren-styren),
- (b) 35 až 55 hmotnostních dílů lepidla pryskyřice,
- (c) 5 až 25 hmotnostních dílů změkčovadla vybraného ze skupiny zahrnující oleylalkohol, peglikol-5-oleát, propylenglykollaurát a polypropoxylovaný ether cetylalkoholu,
- (d) 5 až 15 hmotnostních dílů alespoň jedné sloučeniny vybrané ze skupiny zahrnující
 - krotaniton a
 - N-substituované 2-pyrrolidony vzorce I



- kde R představuje C₁-C₁₅alkylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu nebo 2-hydroxyethylovou skupinu,
- (e) 0,01 až 1 hmotnostní díl stabilizačního prostředku a
 - (f) 0,1 až 5 hmotnostních dílů hormonu vybraného ze skupiny zahrnující estrogenové komponenty, progesteronové komponenty a jejich směsi.

2. Systém podle nároku 1, vyznačující se tím, že změkčo-

vadlem je oleylakohol.

3. Systém podle nároku 1, vyznačující se tím, že změkčova-
vadlem je peglikol-5-oleát.

4. Systém podle nároku 1, vyznačující se tím, že změkčova-
vadlem je propylenglykollaurát.

5. Systém podle nároku 1, vyznačující se tím, že změkčova-
vadlem je polypropoxylovaný ether cetylalkoholu, který může
obsahovat zejména 10 mol propylenoxidu na 1 mol cetylalkoho-
lu.

6. Systém podle nároku 1, vyznačující se tím, že promo-
torem kutánní propustnosti je sloučenina vybraná ze skupiny
zahrnující krotamiton a N-substituované 2-pyrrolidony vzorce
I, kde skupina R představuje C₁-C₁₅alkylovou skupinu, cyklo-
hexylovou skupinu nebo 2-hydroxyethylovou skupinu.

7. Systém podle nároku 1, vyznačující se tím, že troj-
blokový kopolymer poly(styren-isopren-styren) má obsah styre-
nu v rozmezí 14 až 50 a výhodně 17 až 47 % hmotnostních,
vztaženo na hmotnost uvedeného kopolymeru.

~~8. Systém podle nároku 1, vyznačující se tím, že estro-
genem je 17-β-estradiol.~~

~~9. Systém podle nároku 1, vyznačující se tím, že proges-
togenem je norethisteronacetát.~~

10. Systém podle nároku 1, vyznačující se tím, že matri-
ce obsahuje na 100 hmotnostních dílů

(a) 37,3 hmotnostního dílu trojblokového kopolymeru

- poly(styren-isopren-styren).
- (b) 38 hmotnostních dílů lepidla pryskyřice.
 - (c) 15 hmotnostních dílů propylenglykollaurátu.
 - (d) 7 hmotnostních dílů N-oktyl-2-pyrrolidonu.
 - (e) 0,2 hmotnostního dílu stabilizačního prostředku.
 - (f) 0,5 hmotnostního dílu 17- β -estradiolu a
 - (g) 2 hmotnostní díly norethisteronacetátu.

11. Způsob přípravy transdermálního matricového systému podle kteréhokoli z nároků 1 až 10, vyznačující se tím, že zahrnuje stupně spočívající v

- (a) mísení polymeru SIS, stabilizačního prostředku a lepidla pryskyřice při teplotě vyšší než 110 °C a homogenizaci vzniklé směsi.
- (b) zahrnutí promotoru nebo promotorů a zněkčovadla do získané homogenní směsi při teplotě mezi 80 a 110 °C a homogenizaci vzniklé směsi.
- (c) zahrnutí hormonu vybraného ze skupiny zahrnující estrogenové komponenty, progestogenové komponenty a jejich směsi do získané homogenní směsi a homogenizaci vzniklé směsi.
- (d) nanášení získané homogenní směsi při teplotě mezi 80 a 130 °C na dočasný antiadhesní podklad k vytvoření nánosu 50 až 300 g/m² na tomto podkladu a
- (e) přenesení uvedeného nánosu na konečný podklad.

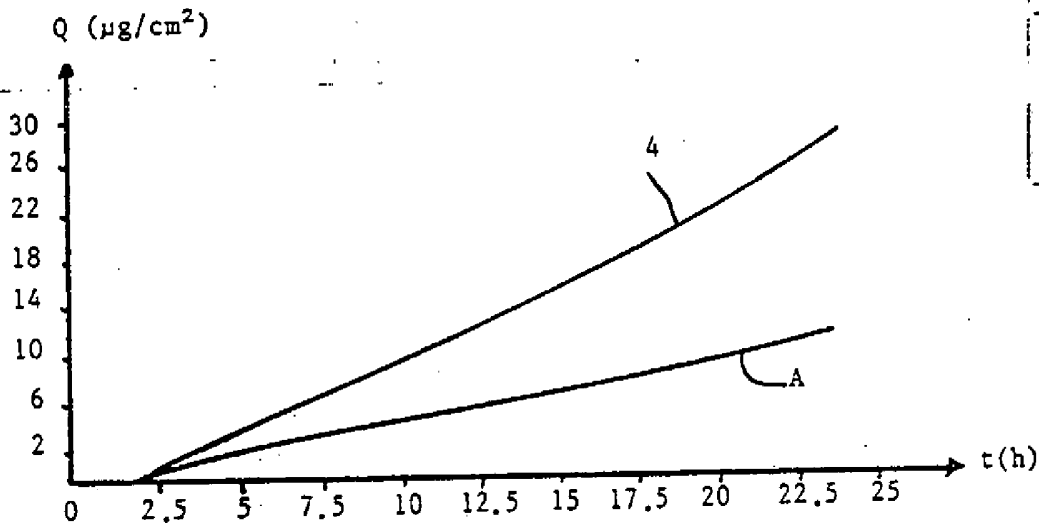
12. Způsob přípravy transdermálního matricového systému podle kteréhokoli z nároků 1 až 10, vyznačující se tím, že zahrnuje stupně spočívající v

- (a) mísení polymeru SIS, stabilizačního prostředku a lepidla pryskyřice v rozpouštědle uvedeného polymeru SIS při teplotě nižší než teplota varu uvedeného rozpouštědla a homogenizaci vzniklé směsi.

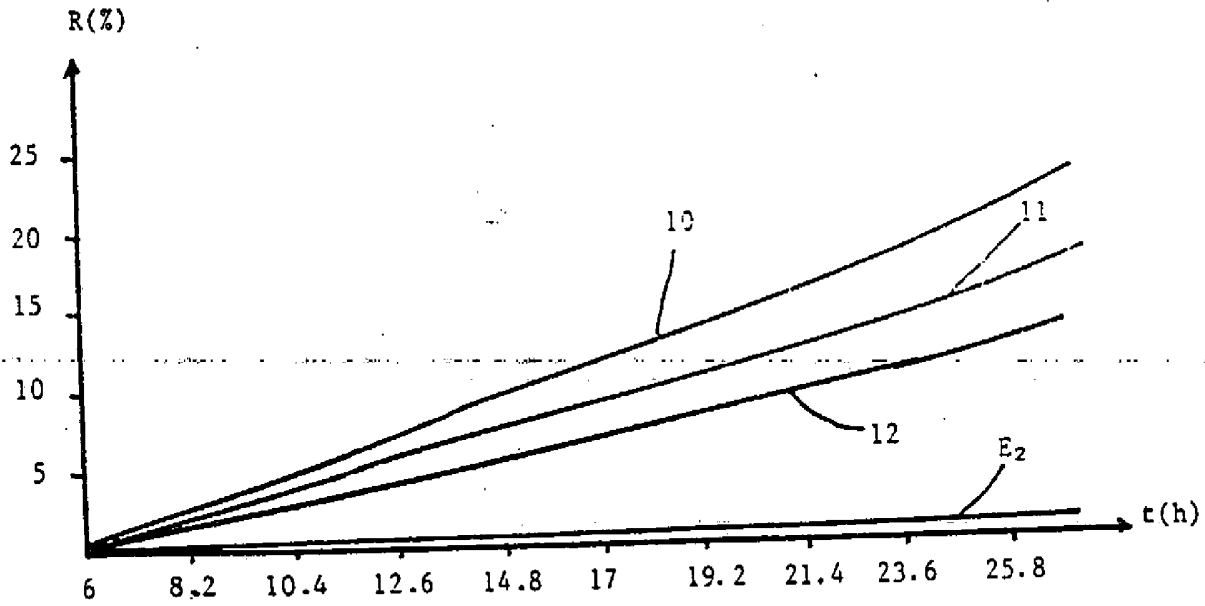
- (b) zahrnutí promotoru nebo promotorů a zněkčovadla do získané směsi a homogenizaci vzniklé směsi,
- (c) zahrnutí hormonu vybraného ze skupiny zahrnující estrogenové komponenty, progestogenové komponenty a jejich směsi do získané homogenní směsi a homogenizaci vzniklé směsi,
- (d) nanášení získané homogenní směsi při teplotě místnosti na dočasný antiadhesní podklad k vytvoření nánosu 50 až 300 g/m² na tomto podkladu a
- (e) odpaření rozpouštědla zahříváním uvedeného nánosu na teplotu vyšší než teplota varu uvedeného rozpouštědla a přenesení uvedeného nánosu na konečný podklad.

CLASSIFICATION
RESEARCH CENTER
DATE

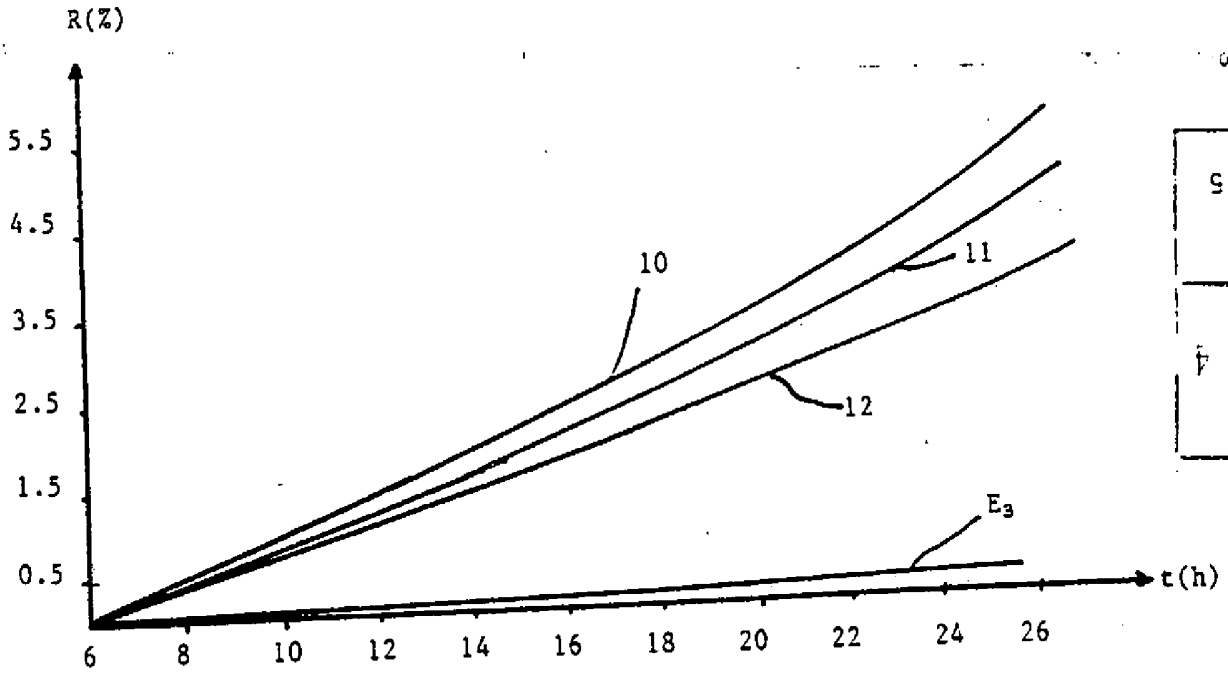
25 11 95
DOŠIO
01 02 03 04 05 06 07 08 09 10



Obz. FIG. 1



Obz. FIG. 2



96 M 9 2
 0510
 4 9 5 4 0
 10

FIG. 3

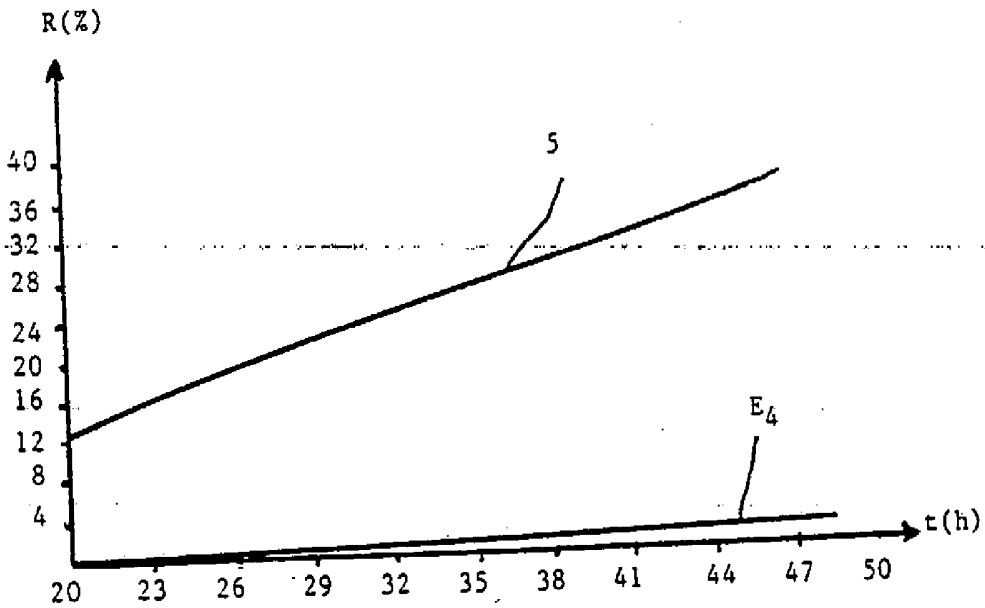
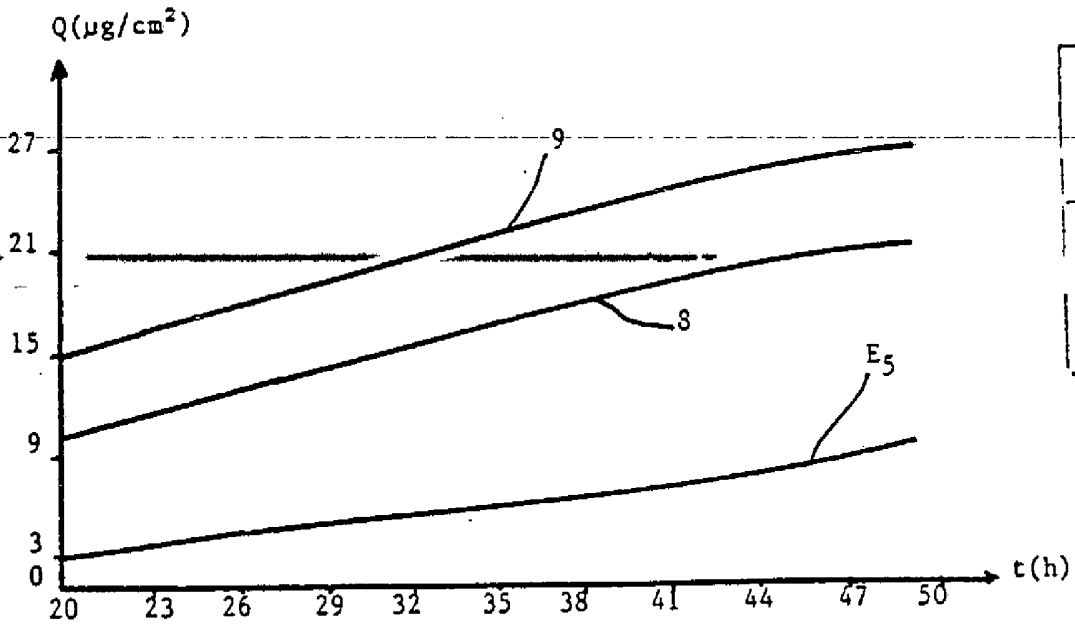


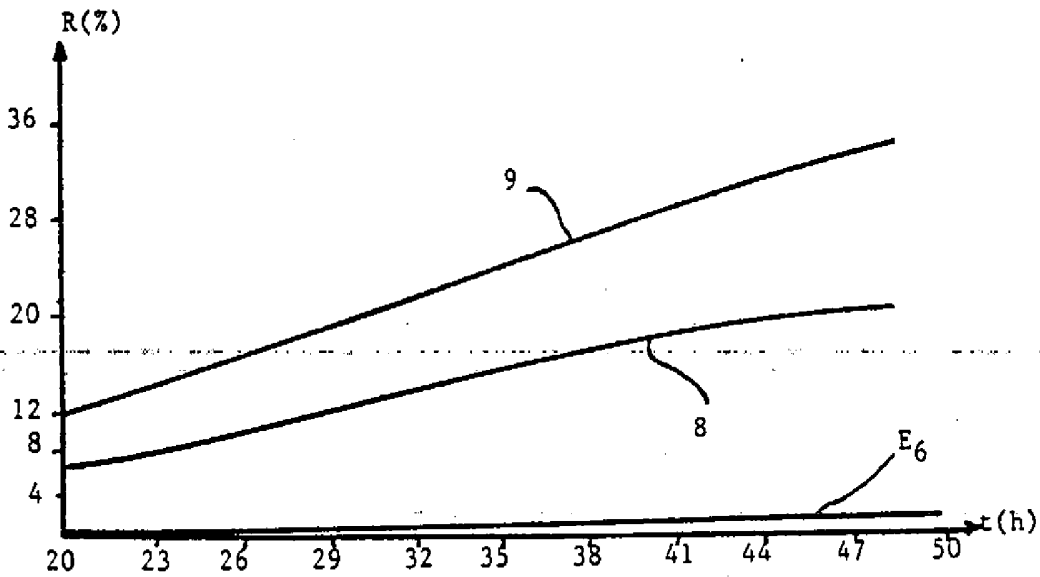
FIG. 4

DEAD
FROM: JENH
CLASSIFIED



25 IV 95
Dosic
4 7 5 4 11
10

Ob2 FIG. 5



Ob2 FIG. 6