

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 3763

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **07.04.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **22.04.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/19918106**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.02.2002**
(Věstník č. 2/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/EP00/03112**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/64418**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 9/70

(71) Přihlašovatel:

LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG,
Andernach, DE;

(72) Původce:

Bracht Stefan, Ochtendung, DE;

(74) Zástupce:

Jírotková Ivana Ing., Nad Štolou 12, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Transdermální terapeutický systém s
neutralizovaným akrylátovým adhezivním
lepidlem**

(57) Anotace:

Transdermální terapeutický systém v provedení jako matrice nebo jako rezervoárový systém vyznačující se tím, že obsahuje nejméně jednu zásaditě nebo neutrálně reagující farmaceutickou účinnou látku, obsahuje adhezivně lepivý polymer, který jako součást řetězce vykazuje jednotky akrylové nebo methakrylové kyseliny, přičemž obsah karboxylových skupin vztaženo na průměrnou hmotnost polymeru obnáší 0,5 až 10,0 % hmotnostních a karboxylové skupiny existují stechiometricky z 5 až 100 %, zejména z 10 až 50 % ve formě alkalických solí nebo solí alkalických zemin. Ke snížení citlivosti vůči vlhkosti mohou být rovněž obsaženy vodu vázající přísady.

Transdermální terapeutický systém s neutralizovaným akrylátovým adhezivním lepidlem

Oblast techniky

Vynález se týká chemické neutralizace adhezivních polymerů nebo kopolymerů, které mají ve svém polymerním řetězci zabudovánu kyselinu akrylovou nebo kyselinu methakrylovou.

Dosavadní stav techniky

Polymery na basi akrylové resp. methakrylové kyseliny a jejich estery zauímají mezi adhezivními lepidly zvláště významnou pozici, protože nejenže vytvářejí kostru a často jsou hlavní složkou adhezivně lepivé formulace, ale samy mají lepivé vlastnosti. V tom se fundamentálně liší např. od směsí z přírodního a syntetických kaučuků (tvoří kostru) s přírodními nebo syntetickými pryskyřicemi (tak zvané lepivé složky).

K adhezivním lepidlům na basi polyakrylátů se nemusí přidávat žádné nízkomolekulární složky, protože samy mají adhesivní vlastnosti. Vedle mnohostranných možností technické aplikace činí naposled jmenovaná vlastnost polyakrylátová adheziva zvláště atraktivní pro medicínské použití u člověka nebo zvířete. Nízkomolekulární složky, většinou pryskyřice, které jsou pro kaučuky jako lepivost tvořící přísady nezbytné, mohou při aplikaci vyvolat na kůži podráždění a ba i alergické reakce. Toto riziko u polyakrylátů zcela odpadá, a proto jsou při medicínské aplikaci také označovány jako "hypoalergeny".

Polyakrylátová adhezivní lepidla nalézají dnes široké použití při výrobě medicínských náplastí pro ošetřování poranění nebo pro fixaci při lékařských zásazích (heslo "náplast jako sponka"). Vedle toho představují dále důležitou skupinu adheziv, která se využívají pro výrobu transdermálních terapeutických systémů (TTS).

Odhlížeje od dobré snášenlivosti na kůži, je to podmíněno následujícími vlastnostmi:

polyakryláty mohou být vytvářeny mnohostranným způsobem z velikého výběru monomerů. Touto cestou mohou být adhezivní vlastnosti polymerů a jejich

afinita k nalepovaným plochám, např. lidské kůži, upravovány v širokém rozsahu. Rozhodující úlohu při tom hraje zvláště chemická povaha postranních řetězců na páteři polyakrylátu. Ty určují nejen rovnováhu mezi hydrofilitou a lipofilitou uvnitř polymeru a s tím i např. možnost přijímání vlhkosti. Vhodnými postranními řetězci a jejich mísením se dá snižovat zejména krystalinita polymeru. Snížení krystalinity a tím teploty skelného přechodu se pozitivně projevuje na adhezivní vlastnosti polymeru tak, že je příznivě ovlivněna schopnost toku a tím i rychlé smáčení povrchů.

Při medicinském použití pro TTS hraje nízká teplota skelného přechodu zvláštní roli: polymer resp. jeho postranní řetězce jsou v nekystalickém stavu zvlášť prostupné pro obsažené farmaceutické účinné a pomocné látky. To je podstatné pro rychlé uvolňování na místě aplikace.

Polyakryláty vykazují pro většinu farmaceutických účinných látek vysokou rozpustnost. Ta je typickým způsobem vyšší než u jiných, pro výrobu TTS vhodných adhezivních lepidel, jako např. směsí přírodní kaučuk - pryskyřice nebo také silikonových adheziv. Často mohou být vyžadovaná množství účinné látky pouze jen rozpuštěna v polyakrylátech a takto zapracována do TTS ve formě nejlépe se hodící pro uvolňování.

Při zapolymerování neesterifikované kyseliny akrylové nebo methakrylové mohou polyakryláty na svém řetězci nést volné karboxylové skupiny. Tyto karboxylové skupiny jsou nad to vhodné pro dodatečné vzájemné spojování více polymerních řetězců. Typické a v odborné veřejnosti známé reagenty jsou organokovové komplexy jako např. aluminium acetylacetonát nebo titanylacetylacetonát. Ty do polymeru přinášejí vícemocné kationty, které se pak současně slučují s větším počtem karboxylových skupin na různých polymerních řetězcích. Tímto způsobem mohou být lineární polymerní řetězce trojdimenzionálně zesíťovány. Typickým způsobem k tomu dochází v průběhu zpracování na konečný produkt při zahřívání a sušení odpovídajícího roztoku polymeru. Další možnosti příčného zesíťování poskytuje ozařování energeticky bohatými světelnými kvanty, např. UV - záření ve spojení s vhodnými zesíťujícími reagenty. Příčné zesíťování brání schopnosti polymerní hmoty téci za zachování jisté, v podstatě jen ještě elastické tvárivosti. Při vzdání se příčného zesíťování typicky dochází k nežádoucímu, pomalému tečení adheziva při působení jakékoliv síly, v nejjednodušším případě tíhy, známému jako "studený tok". Při aplikaci na kůži může

studený tok vést k nežádoucím způsobem hlubokému vniknutí do kožních pórů a tak znesnadňovat opětne odloupení resp. způsobovat bolest. Také zde poskytuje příčné zesíťování příslušné výhody. Stává se tím jednou z nejdůležitějších vlastností polyakrylátů.

Polyakryláty se získávají polymerizací vinylového zbytku akrylové resp. methakrylové kyseliny. Tento mechanismus velice jednoduše dovoluje vestavbu jiných monomerů (nikoliv [meth]akrylátů), které obsahují rovněž ethylenicky nenasycenou část molekuly. To jsou např. ethylen, vinylacetát nebo jiný ester vinylalkoholu a zejména různé vinylpyrrolidony, stejně jako styren a Crotamiton (N-ethyl-o-krotontoluidid). Mezi medicinskými adhezivními lepidly se nalézají četné směsné polymery s vinylpyrrolidony. Dají se tak upravit mezi jiným vyšší rozpustnosti určitých účinných substancí nebo také vyšší příjem vlhkosti resp. tolerance vůči vlhkosti v aplikačním místě na kůži.

Celkem vzato představují tedy polyakryláty nepominutelnou skupinu adhezivních lepidel nejen v oblasti technických aplikací. Vzhledem ke svým pozitivním vlastnostem v kombinaci s cenově výhodnou dostupností zaujímají vynikající postavení zejména v medicinském použití.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká chemické modifikace kyselých polyakrylátových adhezivních lepidel. Pod kyselými polyakrylátovými adhezivními lepidly se rozumí polymery s následujícími vlastnostmi:

- polymer má adhezivně lepidivé vlastnosti při teplotě místnosti;
- vztaženo na průměrnou hmotnost polymeru jedná se při tom nejméně u 50 hmotn. % z toho o monomer ze skupiny kyseliny akrylové nebo methakrylové nebo jejich esterových derivátů;
- vztaženo na hmotnost polymeru se při tom jedná nejméně u 0,5 hmotn. %, ale nejvýše u 10 hmotn. % z toho o neesterifikovanou kyselinu akrylovou nebo methakrylovou.

Základním úkolem vynálezu obecně bylo zvýšit schopnost přijímání vlhkosti, právě tak jako toleranci kyselých polyakrylátových adheziv vůči vlhkosti. Je to

žádoucí speciálně pro medicinské používání u lidí a zvířat, protože adhezivum je na kůži vystaveno stálému vylučování vodní páry přes kůži, stejně tak jako vlhkosti, když se člověk potí. Adhezivní vlastnosti jsou za těchto podmínek často závažně zhoršeny, takže se medicinská náplast předčasně z kůže odlupuje. U obvyklých kyselých polyakrylátových adheziv může docházet k problémům už při nalepování lékařských náplastí na vlhkou pokožku. Zlepšení schopnosti přijímání vlhkosti je žádoucí i v další souvislosti: u transdermálních terapeutických systémů je farmaceuticky účinná látka typicky obsažena ve vrstvě adheziva. Takové účinné látky jsou převážně lipofilními substancemi, jež bývají často v polyakrylátech velmi dobře rozpustné. Dobrá rozpustnost v matrici lepidla je však pro uvolňování účinné látky závadná. Příjem vlhkosti (vodní pára, pot) na místě aplikace do adhezivum obsahující matrice, může rozpustnost lipofilních účinných látek v ní snižovat. Zvýšená schopnost přijímání vlhkosti tudíž na uvolňování mnoha lipofilních účinných látek z polyakrylátového adhezivního lepidla působí pozitivně.

Dalším základním úkolem vynálezu bylo zlepšit uvolňování zásaditých účinných látek z kyselých adhezivních lepidel z akrylátových kopolymerů. Uvolňování basických účinných látek z takových polymerů bývá častokrát podstatně snižováno resp. zpomalováno chemickou interakcí mezi kyselinou a zásadou, takže pro vývoj TTS, který má poskytovat co možná vysoký stupeň předávání účinné látky na kůži, je tato kombinace prakticky málo smysluplná.

Stanovený úkol je podle vynálezu řešen tím, že karboxylové skupiny obsažené v kyselých adhezivních lepidlech z akrylátových kopolymerů jsou zčásti nebo zcela neutralizovány tak, že jsou přeměněny na soli alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin. Jako reagent slouží alkalické sloučeniny alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, nejlépe jejich hydroxidy jako hydroxid sodný nebo draselný. Vznikající soli polymerů mají podle povahy všech iontově nabitých molekul nebo částí molekul vysokou schopnost vázat vodu ve formě hydrátových obalů. Bohatě vázat vodu tímto způsobem mají schopnost zejména protiionty sodíku a draslíku.

Neutralizování nebo neutralizace znamená převádět reakci se zásadou existující, kyselé reagující karboxylové skupiny na jejich soli. Neutralizace znamená úplné převedení všech kyselých skupin na soli tímto způsobem. Neutralizační stupeň v procentech vyjadřuje, nakolik je veliký podíl převedení na sůl vzhledem k teoreticky možné úplné přeměně. Neutralizačnímu stupni většímu než 100 % by se mělo vyvarovat, protože systém alkalický karboxylát a přebytečná alkalie netvoří žádný

pufr, nýbrž může vytvářet silně alkalické a tím chemicky rozkládající prostředí. Neutralizační stupeň větší než 100 % může mít smysl, když v receptuře jsou obsaženy jiné kyselé složky jako např. nízkomolekulární karboxylové kyseliny, sulfonové kyseliny nebo mastné kyseliny. Takové látky se nalézají mezi změkčovadly, lepivotvornými a urychlujícími látkami.

Řešení úkolu umožnilo, když namísto nejčastěji používaných vodných roztoků hydroxidu sodného nebo draselného, byly použity odpovídající alkoholické, nejlépe methanolické nebo ethanolické, případně malé množství vody obsahující roztoky. Za těchto okolností může být reakce provedena v prostředí, ve kterém nahoře uvedená kyselá, adhezivní polyakrylátová lepidla z roztoku nevypadávají a produkty zůstávají rovněž stabilně rozpuštěny. Je možné i nasazování alkalických alkoholátů, např. ethanolátu sodného nebo methanolátu draselného. Tyto alkalické reagenty umožňují zřeknout se při neutralizační reakci vody zcela a jako produkt také žádná voda nevzniká. Malý obsah vody v souvislosti s alkoholickými roztoky znamená, že objemový podíl vody v roztoku reagentu neobnáší zvláště ne více než 20 % a zejména ne více než 10 %. V ideálním případě se používají roztoky bezvodé.

Podle současného stavu techniky se používání alkalicky zneutralizovaných, nebo alespoň v alkalickém prostředí neutralizovatelných, adhezivních polyakrylátových lepidel typicky uplatňuje v oboru přípravků dispergovatelných ve vodě. Při dostatečně vysokém počtu karboxylových skupin v polymeru se dá neutralizováním zvýšit hydrofilita natolik, že produkt může být zpracováván dispergovaný ve vodě. Při dále vystupňovaném obsahu karboxylových skupin v polymeru může být dokonce dosaženo rozpustnosti v alkalickém vodném prostředí.

Na rozdíl od toho, obsahují zde popisované polyakryláty jenom malý podíl karboxylových skupin. Ten nestačuje, aby se neutralizovaný produkt stal ve vodě rozpustný nebo ve vodě dispergovatelný. Taková rozpustnost nebo dispergovatelnost ve vodě je pro aplikaci na kůži rovněž nežádoucí, a to vzhledem k tomu, že může dojít k odloupení již při pocení kůže.

V oboru technických a medicínských adheziv jsou dále popisovány polyakryláty, které mají rovněž jen malý obsah, od 0,05 hm. % do 8,0 hm. % monomerů, obsahujících karboxylové skupiny, které existují zcela nebo částečně jako alkalické soli. Výhody byly shledány ve vysoké kohezi, dobré odolnosti proti počasí a stárnutí, právě tak jako při nošení na potíci se kůži. Pozorování k případné

modifikaci předávání farmaceuticky účinných látek z takových matric zde ale k dispozici nejsou.

Docela podobný obsah má patent JP 52-059636 A, který u adhezivního polyakrylátového lepidla s malým obsahem karboxylových skupin rovněž uvažuje obsah alkalicky reagujících sloučenin alkalických kovů. Navíc je pamatováno na iontové příčné zesíťování. Pozorování k případné modifikaci předávání farmaceuticky účinných látek z takových matric ani zde k dispozici nejsou.

Technika neutralizování adhezivních polyakrylátových lepidel byla aplikována také ve spojení s farmaceuticky účinnými látkami obsahujícími karboxylové skupiny. Tam bylo dosaženo zvýšení koheze dodáním větších množství změkčujících pomocných látek a u náplasti s ibuprofenem jako účinnou látkou byla zvýšena zejména snášenlivost s kůží. Posledně uvedené je uváděno do souvislosti s nastavováním hodnoty pH až k fyziologickým hodnotám kožního povrchu. Jinak by náplasti s farmaceuticky účinnou látkou obsahující karboxylové skupiny mohly reagovat silně kyselé a tím působit dráždivě.

Uvnitř skupiny možných farmaceuticky účinných látek se však výhradně přistupuje k takovým, co v molekule obsahují karboxylové skupiny a tím mohou chemicky kyselé reagovat.

Stupňování koheze, zlepšení lepivých vlastností a stálosti vůči vlhkosti, zvyšování naplnitelnosti změkčujícími pomocnými látkami, stejně tak jako dráždění snižující působení ve sloučenině s kyselými farmaceuticky účinnými látkami, byly souhrnně jako účinky neutralizování kyselých polyakrylátových adheziv známy.

V rámci předkládaného vynálezu bylo nyní překvapivě objeveno, že zejména používání zásaditých, farmaceuticky účinných látek v kombinaci s neutralizovanými polyakrylátovými adhezivy, poskytuje částečně vyjimečné stoupnutí rychlosti odevzdávání farmaceuticky účinné látky. Dále dochází ke zcela neočekávatelné možnosti řídit rychlost odevzdávání zásadité farmaceuticky účinné látky nad stupněm neutralizace kyselého polyakrylátového adheziva. Jak vylíčeno shora, výhody takové kombinace, které vyplývají na poli transdermálních terapeutických systémů, zřetelně překonávají již dosud poznané přednosti. Dále bylo zcela neočekávaně zjištěno i zlepšení odevzdávání farmaceutických účinných látek, chemicky reagujících neutrálně.

U zásaditých farmaceuticky účinných substancí se dá principiálně očekávat znesnadnění uvolňování z kyselého polyakrylátového adheziva tím, že dochází k

reversibilní vazbě na polymer reakcí mezi kyselinou a zásadou. Neutralizací lze sice očekávat uvolnění této vazby, avšak rozsah efektu a zejména jeho pozorovaná, prakticky lineární ovladatelnost široce překonává očekávání odborníka.

U chemicky neutrálně reagujících farmaceuticky účinných látek se nedá vůbec očekávat nějaká interakce s kyselými polyakrylátovými adhezivy ve smyslu reakce mezi kyselinou a zásadou. Překvapivě přesto pozorované zlepšení chování při uvolňování, může být možná v souvislosti se změnami prostorové struktury polymeru a rozpustnosti pro nízkomolekulární účinné látky v něm zakotvené.

K již známým pozitivním účinkům neutralizování kyselých polyakrylátových adheziv, mezi nimž největší roli hraje zvýšení koheze a tím zlepšení rezistence na změkčovadla, přistupuje tímto pro zásadité a neutrální farmaceuticky účinné látky až dosud neznámý pozitivní efekt. Takto jsou jako předmět předkládaného vynálezu poskytovány zejména nové transdermální terapeutické systémy pro podávání zásaditých nebo neutrálních farmaceuticky účinných látek na bázi neutralizovaného polyakrylátového adhezivního lepidla.

Mezi zásaditými farmaceuticky účinnými látkami je třeba rozumět takové, které ve struktuře své molekuly vykazují alespoň skupinu, která může chemicky reagovat jako Lewisova báze. Takovými skupinami jsou nejvhodněji primární, sekundární nebo terciární alifatické nebo aromatické aminy. Může se ale také jednat o bazicky reagující amidy nebo guanidinové struktury. Příklady jsou nikotin, tulobuterol nebo rivastigmin.

Jako na neutrální farmaceuticky účinné látky je třeba nahlížet na ty, které nemohou být převedeny na farmaceuticky přijatelnou sůl ani zásadami ani kyselinami. To jsou na příklad steroidní účinné látky jako testosteron, norethisteronacetát nebo estradiol, stejně jako estery kyseliny dusičné, speciálně nitroglycerin a isosorbid-mononitrát nebo -dinitrát.

Vzhledem k vysoké kohesi neutralizovaných polyakrylátových adheziv jsou takové formulace zvláště vhodné pro zapracování kapalných účinných nebo pomocných látek, zvláště urychlovačů ve větších množstvích od 10 do 80 hm. %, zejména 10 až 50 hm. %, vztaženo na matici lepidla.

Při vysoké kohezi a malé tekutosti neutralizovaných filmů adheziv, může ovšem spontánní lepidivost na kůži povolit tak, že takové filmy nevykazují vždy optimální lepidivé vlastnosti. V takových případech může být žádoucí opatřit stranu ke kůži, oddělenou vrstvou adhezivního lepidla, která slepení systému s kůží zlepšuje.

Tato vrstva může být vytvořena principiálně ze všech adheziv vhodných pro použití v medicíně. Neměla by zejména zmníkyhodným způsobem snižovat uvolňování farmaceuticky účinné látky z vrstvy neutralizované polyakrylátové matrice. V tomto smyslu by v každém případě měla být vytvořena tak tenká jak jen možno. Polymery, hodící se na vytváření této lepidlové vrstvy na straně ke kůži, pocházejí ze skupiny, kterou tvoří polyakryláty, silikonový kaučuk, polyisobutylem, polyisopren, právě tak jako blokové kopolymery styren-isopren-styren a blokové kopolymery styren-butadien-styren.

Adhezivní lepidivé filmy z neutralizovaných akrylátových kopolymerů, zejména ty s vysokým podílem nezesterifikované kyseliny akrylové nebo methakrylové v polymeru (3-10 hm. % vztaženo na průměrnou hmotnost polymeru) a s vysokým stupněm neutralizace (70 až 100 %), se ukázaly při delším nošení na kůži jako příliš citlivé na vlhkost. To se může projevit v předčasném ochabnutí lepidivé síly nebo v předčasném odloupení z kožního povrchu při srovnávání s formou téhož adheziva, jež neutralizována nebyla. Vede to k nežádoucí náchylnosti TTS na kožní pot ve spojení se zmenšenou vhodností pro dlouhodobé používání, pro např. 16 h. To může být nevýhodné zejména u TTS pro dlouhodobé používání (pro 24 h nebo u tzv. dvoudenních nebo třídnenních náplastí).

Problematicke citlivosti vůči vlhkosti by se dalo čelit přimísením vodu silně vázajících přísad. Jako přísady, které mohou ve velké míře adsorbovat vodu, aniž by se v ní rozpustily, mohou přicházet v úvahu farmaceuticky přijatelné bobtnavé látky, zvláště sodné nebo vápenaté soli příčně zesíťované karboxymethylcelulosa (Croscarmellose), sodné nebo vápenaté soli příčně zesíťované kyseliny polyakrylové nebo příčně zesíťovaný polyvinylpyrrolidon (Crospovidon). Dalšími příklady jsou produkty jako galaktomannany, celulosové produkty, tragant, polyglykosidy, jemně rozprášované polyamidy, ve vodě rozpustný polyakrylamid, karboxyvinylpolymerisáty z methylvinyletheru a anhydridu kyseliny maleinové, guarová guma, hydroxypropylguarová guma nebo guarová moučka, arabská guma, dextrin a dextran, mikrobiologicky získávaná polysacharidová guma jako je polysacharid B 1459 nebo dobře ve vodě rozpustný Type Ketrol resp. synteticky získávané polysacharidy jako produkt Ficoll, deriváty methylglukosy, hydroxymethylpropylcelulosa, deriváty kyseliny polygalakturonové jako pektin nebo amidovaný produkt pectinamid. Z toho jsou zvláště preferovány galaktomannany a mikrokrystalinická celulosa.

Stupeň bobtnání takových látek, stanovený podle "Europäisches Arzneibuch 1997" by měl mít hodnotu nejméně 2, zejména však větší než 4. Velikost částic by měla obnášet 1 až 50 μm , avšak zejména 5 až 25 μm . Tím je zaručeno, že kapalně roztoky lepidel, které takový prostředek obsahují, mohou být bez problémů nanášeny i ve vrstvách o slabých tloušťkách většinou 100 až 1000 μm .

Přidané množství prostředku vázajícího vodu by mělo být udržováno tak malé jak je zapotřebí, protože objem zaujímaný tímto prostředkem v TTS, je zpravidla ztracen pro náplň účinné látky. Obecně pro tento účel u takového vodu vázajícího přídatku dostačují množství od 0,1 do 5 hm.% (vztaženo na celkovou hmotnost adhezivního filmu polymeru obsahujícího účinnou látku).

V následujícím je vynález objasňován pomocí příkladů provedení vynálezu.

Přehled obrázků na výkresech

Obrázky 1 až 3 ukazují pro tři zkoumané zásadité účinné látky z příkladů 1 až 16 extrémní nárůst uvolňování z adhezivně lepidivé matrice, když je k dispozici neutralizovaný polyakrylát. Dále lze rozeznat jednoznačnou výhodu při použití hydroxidu draselného proti hydroxidu sodnému.

Obrázek 4 ukazuje příkladně silnou závislost účinku neutralizačního stupně pro účinnou látku rivastigmin.

Obrázek 5 ukazuje tatáž data jako obrázek 4, avšak při přímém vynesení permeovaných množství účinné látky proti neutralizačnímu stupni (pozn. neutralizační stupně od 0 až 100 % odpovídají formulacím 4, 10, 11, 12, 13, 5 v tomto pořadí). Zde lze velmi překvapivě vidět, že prakticky v celém rozsahu od 0 až do 100% má neutralizační stupeň lineární závislost. Znázorňují to vykreslené čárkované regresní přímky. Následkem toho je možné v čase regulovat uvolňované množství účinné látky pomocí neutralizačního stupně.

Obrázek 6 ukazuje účinek neutralizace adheziva na odevzdávání neutrální účinné látky. Také zde je viditelné zřetelné zvyšování odevzdávaných dávek neutralizováním. Na rozdíl od zkoumaných zásaditých účinných látek není patrná žádná lineární závislost schopnosti uvolňování na stupni neutralizace.

Příklady provedení vynálezu**Studie termodynamiky na modelu permeace folie z kopolymeru
ethylvinylacetátu (EVA)**

Pro tři zásadité farmaceutické účinné látky bylo zkoumáno chování při uvolňování z filmu kyselého polyakrylátového adhezivního lepidla v závislosti na neutralizaci lepidla a k tomu použité reagenty. Všechny pokusy na EVA membráně byly provedeny s $n = 3$ vzorky.

K tomu byly účinnou látku obsahující filmy adheziva nalepeny na EVA folii jako nosnou membránu a v čase bylo vhodnými HLPC metodami kvantifikováno množství účinné látky skrze tuto membránu odevzdané do vodného, na pH 5,5 pufrovaného media, ležícího na protější straně.

Proti biologickým membránám jako je kůže, má EVA folie výhodu standardizovatelnosti, takže jsou možná srovnávací měření s výpovědí nejvyšší síly. U permeační aparatury se jednalo o modifikovanou permeační buňku podle Franze, jak je obecně známá na poli vývoje TTS. Používání EVA folie jako membrány dovoluje v tomto uspořádání pokusu izolované pozorování termodynamické aktivity účinné látky v adhezivní matrici. Protože účinná látka v příkladech provedení tvoří jedinou nízkomolekulární a putování schopnou komponentu, je pouze u ní zachycována snaha vystupovat z polymerní matrice adhezivního lepidla a putovat skrze EVA membránu do přijímacího media.

Nezávisle na vlastnostech lidské kůže pro prostup takové účinné látky, je zde změřené usilování systému o odevzdávání vůči účinné látce nejpodstatnější hnací silou pro transdermální terapii pomocí takového systému.

Testované TTS byly všechny tvořeny účinnou látku obsahující vrstvou adheziva s plošnou hmotností 80 g/m^2 . V případě tulobuterolu, rivastigminu a xanomelinu obnášel obsah účinné látky 5 hm.%, u testosteronu obnášel 2,5 hm.%. Ke zhotovení byl komerčně získaný roztok adheziva Durotak® 387-2051 (fa National Starch) případně s 10 %-ním (hm.%) methanolickým roztokem alkalického hydroxidu smísen v množství, které odpovídá pro polyakrylát neutralizačnímu stupni 100 %. Teprve potom byla účinná látka přidána a v hmotě rozpuštěna. Tento roztok byl navrstven na silikonisovanou nosnou folii z polyethylentereftalátu (PET) a po 10 minut byl v sušárně při 80°C vysušen na film. Vysušený film byl překryt $15 \mu\text{m}$ tlustou

PET folií. Z tohoto laminátu byly odebrány vhodné vzorky vyražením a nosná folie byla odstraněna dříve, než byl účinnou látku obsahující film nalepen na EVA nosnou folii.

Tabulka 1
Formulace pro EVA - permeace

Příklad číslo	Účinná látka	Neutralizační činidlo	Neutralizační stupeň %
1	Tulobuterol	---	0
2	Tulobuterol	KOH	100
3	Tulobuterol	NaOH	100
4	Rivastigmin	---	0
5	Rivastigmin	KOH	100
6	Rivastigmin	NaOH	100
7	Xanomelin	---	0
8	Xanomelin	KOH	100
9	Xanomelin	NaOH	100
10	Rivastigmin	KOH	20
11	Rivastigmin	KOH	40
12	Rivastigmin	KOH	60
13	Rivastigmin	KOH	80
14	Testosteron	KOH	0
15	Testosteron	KOH	50
16	Testosteron	KOH	100

NaOH = hydroxid sodný; KOH = hydroxid draselný

Příklad 17

Nikotin jako účinná látka

Tento příklad ukazuje dvouvrstvou matici TTS se zásaditou účinnou látkou, nikotinem. V neutralizované vrstvě adhezivního lepidla akrylátového kopolymeru je obsažena vodu vázající přísada (tzv. hydroadsorbens, ve speciálním případě: Croscarmellose-natrium, tj. sodná sůl příčně zesíťované karboxymethylcelulosity). Hotový TTS bez problémů lepil během nošení 24 hodin, aniž by se odlupoval.

Roztok polymeru pro první vrstvu matrice vykazuje složení podle Tabulky 2. Tento roztok se navrství pomocí nanášecího zařízení na folii z polyethyltereftalátu (19 μm PET) v plošné hmotnosti 54 g/m^2 . Takto navrstvený produkt se vzápětí ihned nakaštruje s vrstvou adheziva se složením podle Tabulky 3 a tloušťkou vrstvy 144 g/m^2 . Tento nakaštrovaný výrobek se předtím než dojde k navinutí do role, zahřívá

10 minut při 60°C. Role produktu se hned, nebo i po meziskladování, zpracuje dále na TTS obvyklým nařezáním po délce a ražením.

Tabulka 2

Označení	Množství (%)	Funkce
Nikotin	32,41	Zásaditá účinná látka
Eudragit® EPO	27,00	Zahušťující polymer
Miglyol® 812	40,23	Rozpouštědlo
Vitamin E	0,36	Antioxidant

Tabulka 3

Označení	Množství (%)	Funkce
Durotak 387-2051	95,18	Adhezivum z akrylátového kopolymeru
KOH	0,77	Neutralizační činidlo
Acetylacetonát hlinitý	40,23	Síťovací činidlo pro akrylátový kopolymer Durotak
Croscarmellose, Na-sůl	4,00	Hydroadsorbens

Zhotovování lepidla podle Tabulky 3 probíhá konvenčním nanášečím procesem obsahujícím rozpouštědlo s následným sušením. Rozpouštědly jsou ethylacetát, methanol a acetylaceton. Uvedená množství podílů se vztahují na jejich obsah ve vysušené vrstvě.

Difuzí putují kapalné složky první matrice (jako např. účinná látka a rozpouštědlo) nejdříve do druhé matrice účinné látky prosté. Po několika dnech je však tento proces ukončen a hotový TTS je připraven k použití.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Transdermální terapeutický systém v provedení jako matrice nebo jako rezervoárový systém **v y z n a č u j í c í s e**

- obsahem nejméně jedné zásaditě nebo neutrálně reagující farmaceutické účinné látky
- polyakrylátovým adhezivním lepidlem, které jako součást řetězce vykazuje jednotky akrylové nebo methakrylové kyseliny, přičemž obsah karboxylových skupin vztaženo na průměrnou hmotnost polymeru obnáší 0,5 až 10,0 % hmotnostních a karboxylové skupiny existují stechiometricky z 5-100 %, zejména z 10-50 %, ve formě alkalických solí nebo solí alkalických zemin.

2. Transdermální terapeutický systém podle nároku 1 **v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e** se jedná o matricový systém sestávající z nelepivé rubové vrstvy, jedné až tří, nejlépe jedné nebo dvou adhezivně lepivých vrstev a jedné dehezivně upravené, odnímatelné ochranné vrstvy.

3. Transdermální terapeutický systém podle některého z předcházejících nároků **v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e** se u alkalické soli jedná o sodnou nebo draselnou sůl.

4. Transdermální terapeutický systém podle některého z předcházejících nároků **v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e** se u soli alkalických zemin jedná o sůl hořečnatou nebo vápenatou.

5. Transdermální terapeutický systém podle některého z předcházejících nároků **v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e** farmaceutická účinná látka existuje při 20°C jako kapalina.

6. Transdermální terapeutický systém podle nároku 5 **v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e** farmaceutická účinná látka je obsažena v množství od 2 do 50 % hmotnostních, zejména pak od 5 do 25 % hmotnostních, vztaženo na účinnou látku obsahující matrici.

7. Transdermální terapeutický systém podle některého z předcházejících nároků **v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e** zásaditá farmaceutická účinná látka je obsažena ve formě farmaceuticky přijatelné soli, zejména jako acetát, citrát, fumarát, hydrochlorid, laktát, maleát, mesylát, sulfát nebo tartarát.

8. Transdermální terapeutický systém podle některého z předcházejících nároků **v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e** označený, karboxylové skupiny obsahující polymer je příčně zesíťovaný s ionty hliníku v koncentraci od 0,005 až 0,5 % hmotnostních, nejvhodněji 0,01 až 0,1 % hmotnostních počítaných jako hliník vztaženo na hmotnost polymeru.

9. Transdermální terapeutický systém podle nároku 8 **v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e** činidlo použité k zesíťování je aluminiumacetylacetonát.

10. Transdermální terapeutický systém podle některého z předcházejících nároků **v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e** účinnou látku obsahující matrice vykazuje obsah nejméně jednoho urychlovače ze skupiny mastných alkoholů s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obecného vzorce $C_xH_yCH_2OH$ s $x = 9$ až 17 a $y = 19$ až 33 , zejména dekanol, dodekanol, 2-hexyldekanol, 2-oktyldekanol nebo oleylalkohol.

11. Transdermální terapeutický systém podle některého z předcházejících nároků **v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e** účinnou látku obsahující matrice vykazuje obsah nejméně jednoho urychlovače ze skupiny nasycených nebo nenasycených mastných kyselin, obecného vzorce C_xH_yCOOH s $x = 9$ až 17 a $y = 19$ až 33 , zejména kyselinu undecylenovou, kyselinu laurovou, kyselinu myristovou nebo kyselinu olejovou.

12. Transdermální terapeutický systém podle některého z předcházejících nároků **v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e** účinnou látku obsahující matrice vykazuje obsah nejméně jednoho urychlovače ze skupiny sorbitanových esterů mastných kyselin nebo jejich ethoxylací získatelných derivátů, zejména sorbitan monolaurát a sorbitan monooleát, které při tom mohou být etherifikovány s 5 až 20 molekulami ethylenoxidu.

13. Transdermální terapeutický systém podle některého z předcházejících nároků **v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e** účinnou látku obsahující matrice vykazuje obsah nejméně jednoho urychlovače ze skupiny ethoxylátů mastných alkoholů, zejména produkty reakce dodekanolu nebo oleylalkoholu s 1-5 jednotkami ethylenoxidu.

14. Transdermální terapeutický systém podle některého z předcházejících nároků **v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e** účinnou látku obsahující matrice vykazuje obsah nejméně jednoho urychlovače ze skupiny esterů mastných kyselin s methanolem, ethanolem nebo isopropylalkoholem, zejména methyl-laurát, ethyl-oleát, isopropyl-myristát nebo isopropyl-palmitát.

15. Transdermální terapeutický systém podle některého z předcházejících nároků **v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e** účinnou látku obsahující matrice vykazuje obsah nejméně jednoho urychlovače ze skupiny esterů mastných alkoholů s kyselinou octovou nebo mléčnou, zejména lauryl-laktát nebo oleyl-acetát.

16. Transdermální terapeutický systém podle některého z předcházejících nároků **v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e** účinnou látku obsahující matrice vykazuje obsah nejméně jednoho s vodou mísitelného urychlovače ze skupiny vícemocných alifatických alkoholů nebo polyethylenglykolů, zejména 1,2-propylenglykol, glycerol, 1,3-butandiol, dipropylenglykol stejně jako polyethylenglykoly se středními molekulovými hmotnostmi od 200 do 600 Da.

17. Transdermální terapeutický systém podle nároku 8 **v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e** urychlovač je v matrici dispergován ve formě emulze, přičemž urychlovačem je zejména glycerol.

18. Transdermální terapeutický systém podle některého z předcházejících nároků **v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e** účinnou látku obsahující matrice vykazuje obsah nejméně jednoho změkčovadla ze skupiny esterů citronové kyseliny nebo nasycených triglyceridů, zejména triethyl-citrát, acetyltributylcitrát, triacetin

nebo triglyceridy o středním řetězci s mastnými kyselinami s délkou řetězce 8 až 12 uhlíkových atomů.

19 . Transdermální terapeutický systém podle některého z předcházejících nároků **v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e** urychlovač nebo směs řečených urychlovačů anebo směs řečených s neřečenými urychlovači tvoří 10 až 80 %, zejména pak 10-50 % hmotnostních účinnou látku obsahující matrice.

20 . Transdermální terapeutický systém podle některého z předcházejících nároků **v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e** v systému je v suchém stavu obsažen voda adsorbující nebo absorbující pevný prostředek, zejména sodné nebo vápenaté soli karboxymethylcelulosity, příčně zesíťovaný polyvinylpyrrolidon, sodné nebo vápenaté soli příčně zesíťované kyseliny polyakrylové nebo polymethakrylové, právě tak jako sodné nebo vápenaté soli karboxymethylovaného škrobu.

21 . Transdermální terapeutický systém podle některého z předcházejících nároků **v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e** je opatřen separátní, na straně ke kůži lepidlovou vrstvou sestávající z akrylátového adhezivního lepidla, obsahujícího karboxylové skupiny, avšak jeho karboxylové skupiny nejsou ve formě solí, a které zejména je příčně zesíťováno ionty hliníku.

22 . Transdermální terapeutický systém podle některého z předcházejících nároků **v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e** je opatřen separátní, na straně ke kůži lepidlovou vrstvou sestávající z akrylátového adhezivního lepidla, prostého karboxylových skupin a obsahujícího skupiny hydroxylové, které je zejména příčně zesíťováno ionty hliníku nebo ionty titanu.

23 . Transdermální terapeutický systém podle některého z předcházejících nároků **v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e** obsahuje separátní, na straně ke kůži lepidlovou vrstvu na bázi silikonu.

24 . Transdermální terapeutický systém podle některého z předcházejících nároků **v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e** je opatřen separátní, na straně ke

kůži lepidlovou vrstvou sestávající z adhezivního lepidla na bázi směsi polyisobutylenu s nejméně dvěma různými průměrnými molekulovými hmotnostmi.

25. Transdermální terapeutický systém podle nároku 21 až 24 **v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e** na straně ke kůži lepidlá vrstva vykazuje plošnou hmotnost od 10 do 100 g/m², zejména pak 20 až 50 g/m².

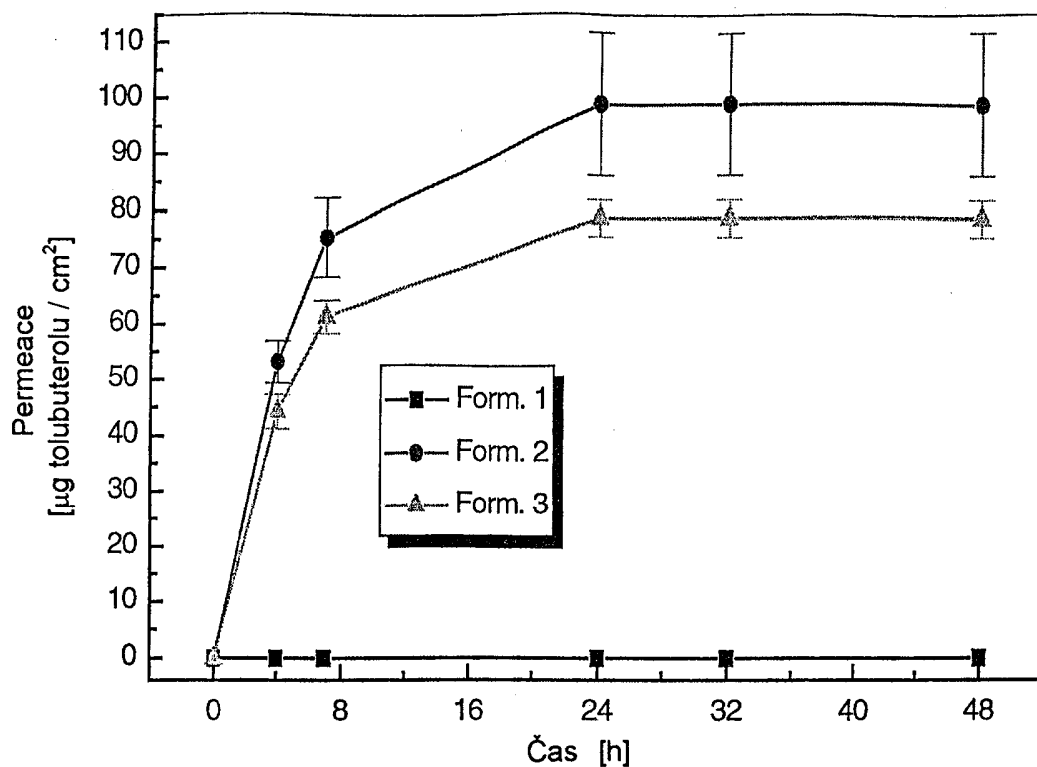
26. Transdermální terapeutický systém podle některého z předcházejících nároků **v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e** farmaceutickou účinnou látkou je nikotin, xanomelin nebo rivastigmin.

27. Transdermální terapeutický systém podle některého z předcházejících nároků **v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e** farmaceutickou účinnou látkou je steroidní hormon, zejména estradiol, levonorgestrel, norethisteronacetát, gestoden nebo testosteron.

28. Transdermální terapeutický systém podle některého z předcházejících nároků **v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e** farmaceutickou účinnou látkou je organický ester kyseliny dusičné, zejména nitroglycerin, isosorbid mononitrát nebo isosorbid dinitrát.

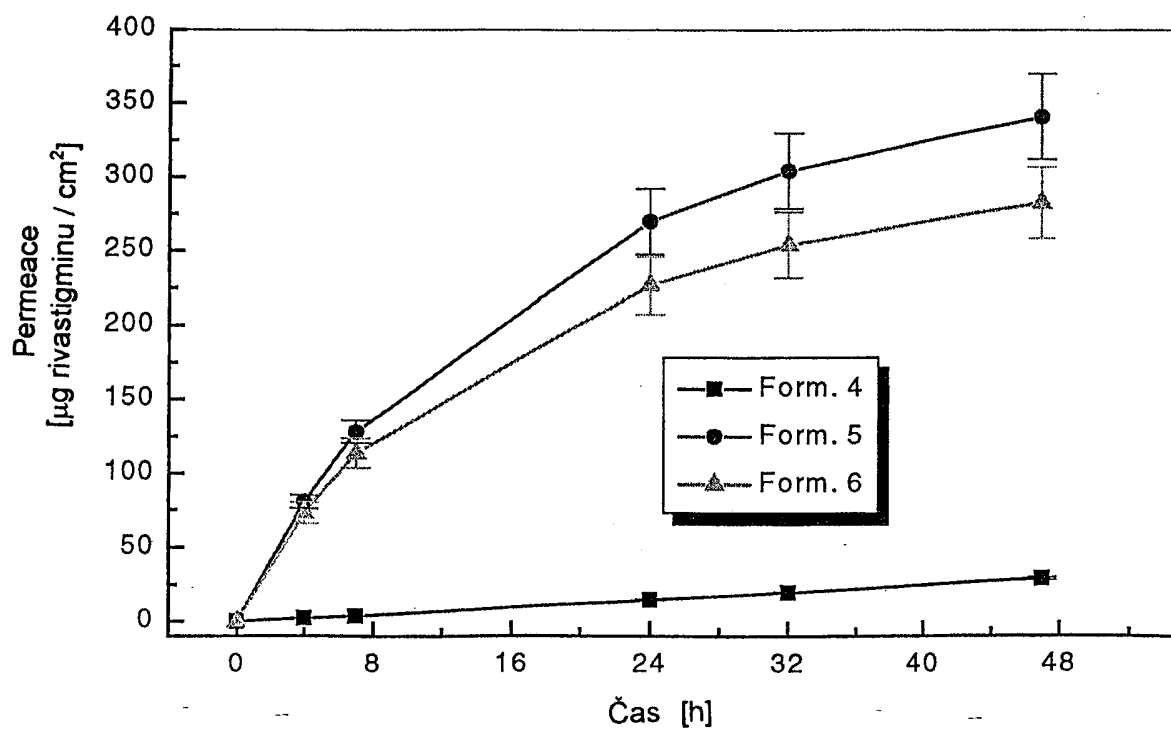
Obr. 1

Permeace tulobuterolu EVA membránou



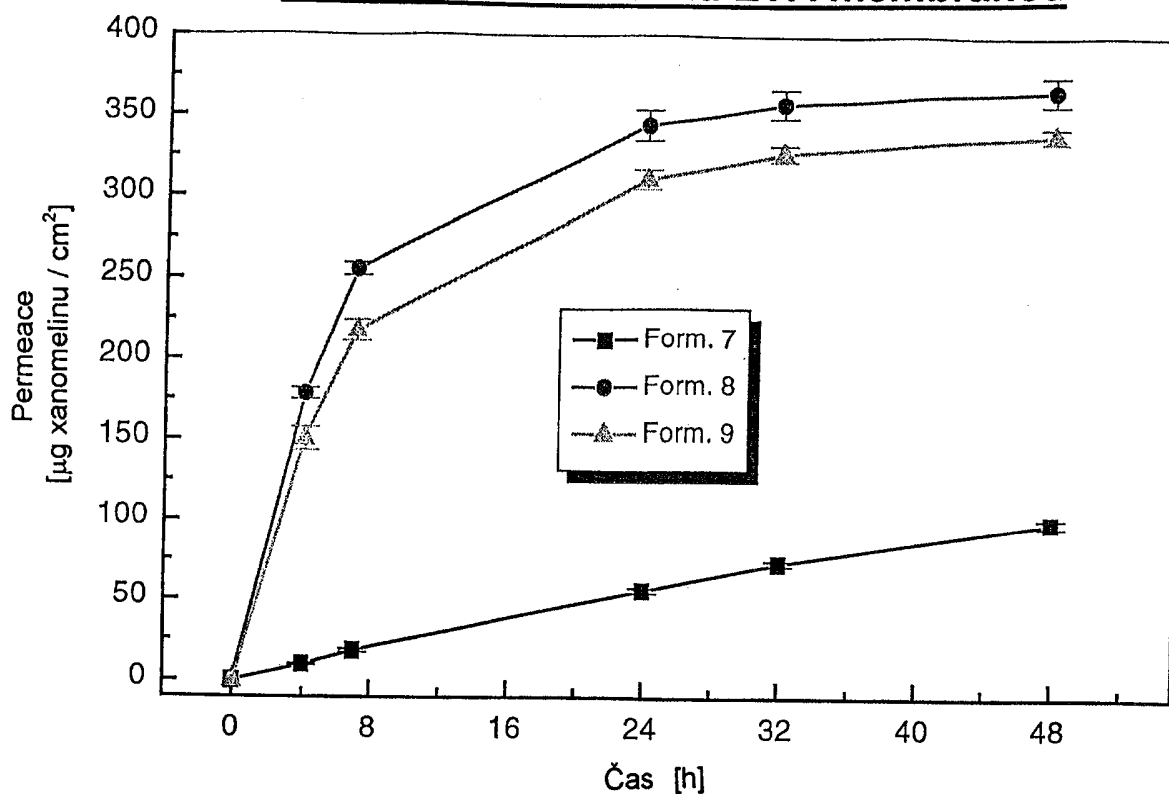
Obr. 2

Permeace rivastigminu EVA membránou



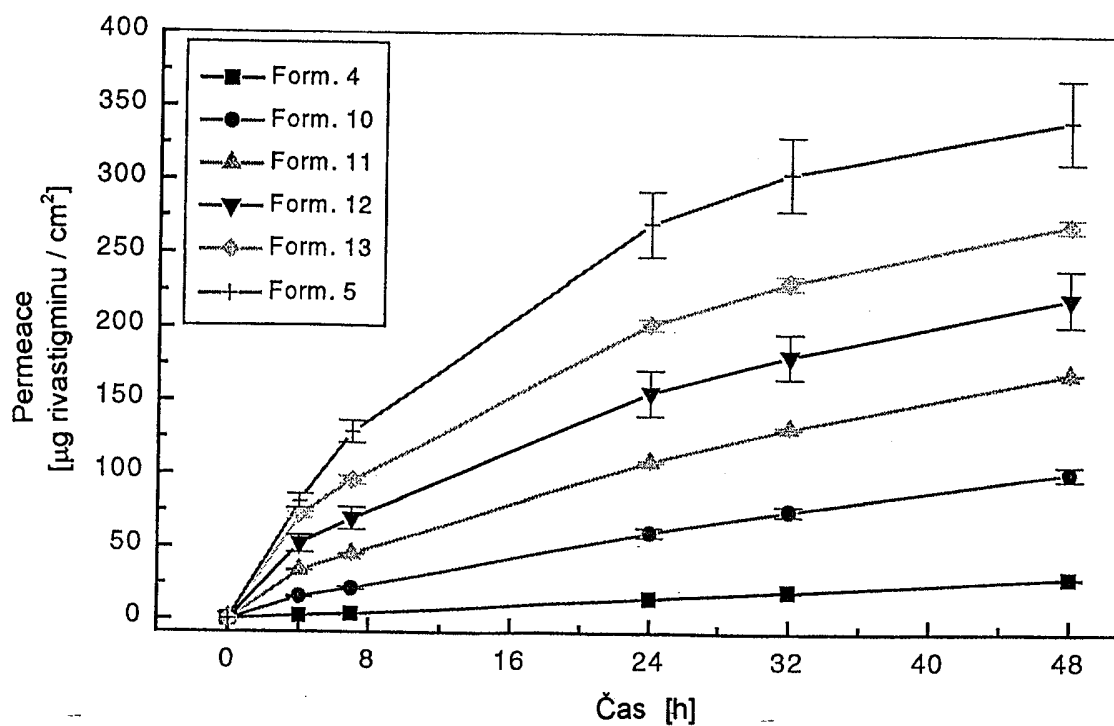
Obr. 3

Permeace xanomelinu EVA membránou



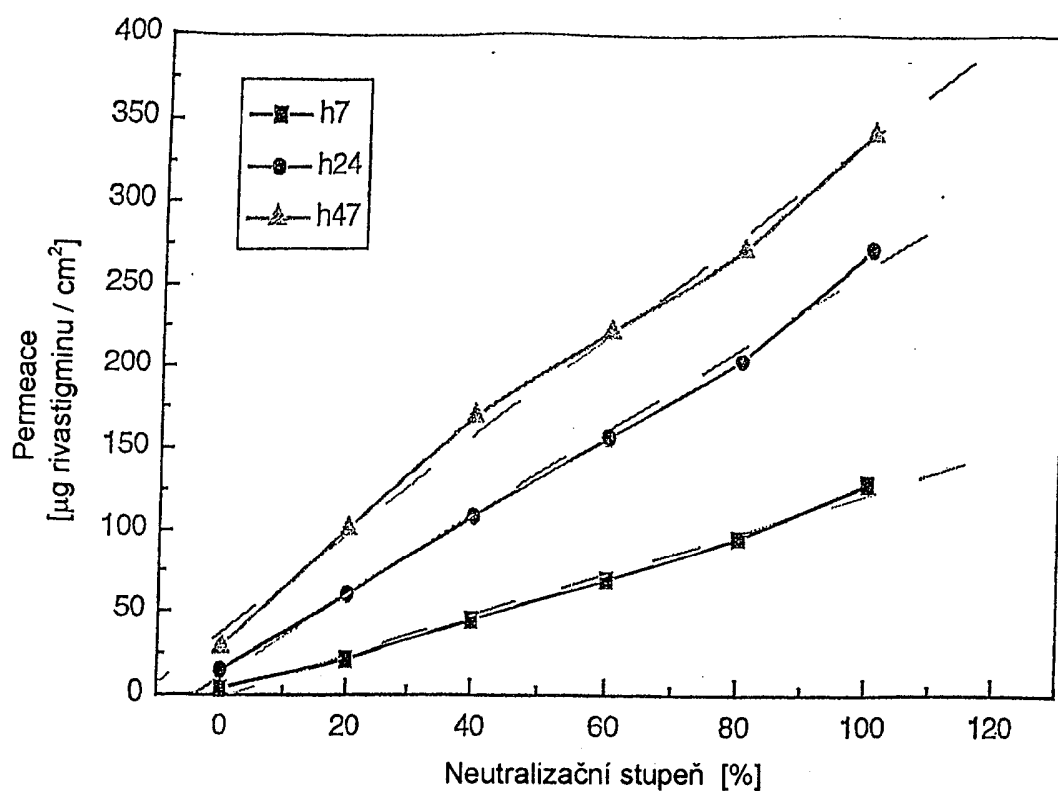
Obr. 4

Permeace rivastigminu EVA membránou



18.10.01

Obr. 5 Permeace rivastigminu EVA membránou



Obr. 6 Permeace testosteronu EVA membránou

