

(19)



(10) **LT 3753 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: **3753**

(51) Int. Cl.⁵: **A61M 37/00**
A61K 31/41

(21) Paraiškos numeris: **IP1773**

(22) Paraiškos padavimo data: **1994 01 13**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 07 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 03 25**

(60) SU duomenys: **PCT/US 90/04575, 1990 08 14**

(31, 32, 33) Prioritetas: **395717, 1989 08 18, US**

(72) Išradėjas:

Kenneth J. Colley, US
Donald R. Wilson, US
Gary W. Cleary, US
Risto Arvo Sakari Lammintausta, FI
Harry Jalonon, FI

(73) Patent savininkas:

Cygnus Therapeutic System, 400 Penobscot Drive, Redwood City,
California 94063, US

ORION CORPORATION, Orionintie 1, SF-02200 Espoo, FI

(74) Patentinis patikėtinis:

Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

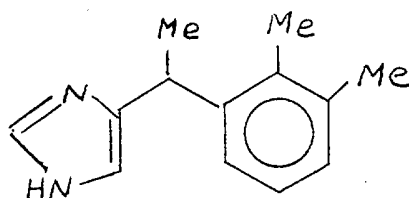
Transderminė terapinė sistema deksmedetomidino pagrindu

(57) Referatas:

Aprašoma transderminė terapinė sistema deksmedetomidino pagrindu. Sistema realizuojama kaip antdėklis, kurį sudaro laminuotas kompozitas iš išvirkščiojo sluoksnio, tvirtinančio adhezinio sluoksnio, kontaktinio adhezinio sluoksnio ir vieno arba kelių papildomų sluoksnių.

Šis išradimas pagrindinai naudotinas, skiriant deksmedetomidiną nuraminimui, hipotenzijai, nuskausminimui, trankvilizavimui ir, konkrečiau, susijęs su būdu ir transdermine terapine sistema, skirta vaisto įvedimui per odą.

Medetomidinas arba 4(5)-alfa-metil-2,3-dimetilbenzilimidazolas, kurio formulė



yra palyginti naujas vaistas, žinomas kaip potenciali ir selektyvi medžiaga, pasižyminti giminingumui receptoriui alfa-2. Ji buvo identifikuota kaip antihipotenzinis agentas (EP 72615), kaip veterinarinė ramianti priemonė (EP 187471) ir kaip trankvilizatorius (JAV patentas Nr. 4 783 477). Medetomidinas, kaip galima spręsti iš jo struktūros, yra optinių izomerų mišinys; aprašytas dešiniojo bei kairiojo sukimo izomerų gavimas, atskyrimas ir valymas (EP 300652). Taip pat nustatyta, kad dešiniojo sukimo izomeras - deksmedetotomidinas - yra aktyvus izomeras, tuo tarpu l-izomeras yra žymiai mažesnio aktyvumo.

Papildant tai, kas jau pasakyta, pateikiamos šios nuorodos, kurios susietos su medetomidino, jo druskų ir izomerinių komponentų chemija ir farmakologija:

- A. Karlajainen, Acta Chem. Scand. (1988), 42: 537-545;
- E. MacDonald ir kt., Eur. J. Pharmacol. (1988), 158: 119-127;
- E. MacDonald ir kt., Ann. Clin. Res. (1988), 20: 298-310;
- R. Virtanen ir kt., Eur. J. Pharmacol. (1988), 150: 9-14;
- R.G. Vickery ir kt., Anaesth. Analg. (1988), 67: 611-615;
- D. Stonberg ir kt., J. Vet. Pharmacol. Ther. (1987), 10: 319-323;
- M. Scheinin ir kt., Br. J. Clin. Pharmacol. (1987), 24: 433-451.

Šis išradimas iš dalies susietas su deksmedetomidino įvedimu per odą. Buvo sukurta ir panaudota daug sistemų, skirtų transderminiam vaistinių preparatų

įvedimui. Vaistų įvedimas per odą turi daug privalumų. Pirmiausia, toks įvedimo būdas yra švelnus, patogus ir netraumuojantis. Šiuo atveju išvengiama kintamo adsorbcijos ir medžiagų apykaitos greičio, kuris yra charakteringas oraliniam priėmimui, o taip pat išvengiama kitų neatskiriamų nepatogumų, pavyzdžiui, skrandžio ir žarnyno trakto erzinimo ir pan. Transderminis vaisto pateikimas leidžia gerai kontroliuoti bet kokios atskiros vaistinės medžiagos koncentraciją kraujyje. Charakteringi patentai, kuriuose aprašomos terapinės sistemos, skirtos transderminiam vaistų įvedimui, yra šie JAV patentai Nr.Nr.: 3 598 122; 3 598 123; 3 731 583; 3 797 494; 3 854 480; 3 923 939; 3 926 188; 3 964 482 ir 4 717 568.

Tačiau nei vienoje iš aukščiau cituotų nuorodų ar kokių nors kitų žinomų pareiškėjams šaltinių nėra aprašoma transderminė terapinė sistema, kurioje panaudojamas deksmedetomidinas. Nei viename iš žinomų darbų nepateikiami duomenys apie odos pralaidumą deksmedetomidino atžvilgiu arba jo terapinio priėmimo normos. Taigi, kiek žinoma pareiškėjams, transderminis deksmedetomidino įvedimas yra nežinomas ir nepatentuotas.

Pagrindinis išradimo tikslas yra sukurti deksmedetomidino transderminio įvedimo būdą ir terapinę sistemą.

Kitas išradimo tikslas - sukurti paciento nuraminimo būdą, kuris apimtų deksmedetomidino įvedimo per iš anksto nustatytą nepakenktos odos plotą per tam tikrą laiką ir panaudojant priėmimo normą tokią, kad būtų pasiektas raminantis efektas.

Dar vienas išradimo tikslas yra deksmedetomidino, kartu su odos pralaidumo genu-stiprintuvu, transderminio įvedimo būdo sukūrimas.

Kitas išradimo tikslas taip pat yra transderminės deksmedetomidino įvedimo sistemos, kurią sudaro daugiasluoksnis kompozitas, susidedantis iš nešančiojo sluoksnio, viršutinio, nebūtinai tvirtinančio adhezinio sluoksnio, apatinio kontaktinio adhezinio sluoksnio, kuriame iš pradžių yra vaistinė medžiaga, ir labai korėto struktūrinio tarpinio sluoksnio, esančio tarp dviejų adheziinių sluoksnių, sukūrimas.

Be to, toliau aprašyme bus pateikti ir kiti išradimo objektai, kurie specialistui bus aiškūs dalinai iš toliau duoto bandymų aprašymo arba taps aiškūs, praktiškai panaudojant išradimą.

Iš vienos pusės, išradime yra siūlomas būdas paveikti pacientą sedatyvine priemone, panaudojant transderminį deksmedetomidino įvedimą, t.y. priimant pacientui vaistą per iš anksto nustatytą odos plotą, - būdas, kuriam sukurti

pasitarnavo atradimas, kad deksmedetomidinas tikrai gali būti įvedamas per odą, pasiekiant bendrų pageidaujamų poveikių organizmui. Siūlomame įgyvendinimo variante kartu su vaistine medžiaga panaudojamas odos pralaidumą veikiantis genas-stiprintuvas, kuris padidina odos pralaidumą ir pagerina vaisto perdavimą. Kadangi deksmedetomidino pašalinimas iš organizmo vyksta pakankamai greitai, siūloma jo priėmimą vykdyti tol, kol pasiekiamas sedatyvinis poveikis.

Reikia pažymėti, kad nors pateikiamas išradimas ir skirtas deksmedetomidino, kaip sedatyvinės priemonės, panaudojimui, išradime panaudotas terminas "sedatyvinės priemonės poveikis" apima visus jo potencialius panaudojimus, susijusius su aktyvumu medžiagos, pasižyminčios giminingumu alfa-2 receptoriui, pavyzdžiui, jo, kaip hipotenzinio agento, trankvilizatoriaus, nuskausmintojo ir t.t., panaudojimą.

Kitas išradimo aspektas numato deksmedetomidino transderminio įvedimo terapinės sistemos sukūrimą, panaudojant odos antdėklus. Odos antdėklis - tai daugiasluoksnis kompozitas, turintis viršutinį išvirkščiąjį sluoksnį ir du atskirtus adhezinis sluoksnius; apatinis "kontaktinis" adhezinis sluoksnis iš karto gaminamas taip, kad jame būtų vaistinis preparatas. Taip pat laikoma, kad daugiasluoksnis kompozitas turi turėti labai porėtą tarpinį sluoksnį tarp dviejų adhezinų sluoksnių, pavyzdžiui, iš neaustinės arba panašios medžiagos. Šis tarpinis sluoksnis dėl esančių porų pilnai užsipildo vaistine medžiaga ir bet koku tirpikliu arba solvatuojančiu agentu, esančiu sistemos viduje, ir tarnauja pirmiausia kaip struktūrinis stiprinantis sluoksnis, o ne kaip sluoksnis, apsprendžiantis vaisto išsiskyrimo greitį.

1 pav. rodo išradimo sistemos skersinį pjūvį tuoj po komponentinių sluoksnių laminavimo.

2 pav. vaizduoja sistemos, parodytos 1 pav., skersinį pjūvį po to, kai sluoksniams tam tikrą laiką buvo leista įsiskverbti vienas į kitą.

3 pav. grafiškai iliustruoja eksperimento, aprašyto 2 pavyzdyje, rezultatus.

Taigi, išradimas yra tiesioginis pareiškėjų atradimo rezultatas, kad deksmedetomidiną galima įvesti per odą, pasiekiant reikalingą bendrą šio vaistinio preparato efektą be kokių nors pašalinių poveikių ir komplikacijų, kurie dažnai pasireiškia, kai sistemingam vartojimui naudojamas oralinis arba kitokie būdai. Išradimo būdas apima ir transderminį deksmedetomidino priėmimą pacientui nuraminti, t.y. panaudojant jį, kaip veikliąją sedatyvinę priemonę, kaip antihipotenzinę, nuskausminančią, trankvilizuojančią priemonę ir pan. Kaip

aukščiau minėta, visi šie panaudojimo variantai išplaukia iš to, kad deksmedetomidinas veikia alfa-adrenergetinę stimuliaciją.

Būdas apima deksmedetomidino panaudojimą per preliminariai nustatytą odos plotą per tam tikrą laiką ir esant priėmimo normai, duodančiai sedatyvinį poveikį. Kadangi organizmo apsivalymo nuo deksmedetomidino greitis yra gana didelis, siūloma, kad vaisto priėmimas tęstųsi tol, kol pasiekiamas sedatyvinis poveikis. Norint pasiekti efektyvų vaisto kiekį kraujyje lengvam sedatyviniam poveikiui gauti, siūloma priėmimo norma yra tarp 0,10 ir 200 $\mu\text{g}/\text{val}$, geriau nuo 10 iki 75 $\mu\text{g}/\text{val}$ per odos plotą nuo 2,0 iki 90 cm^2 , geriau nuo 10 iki 30 cm^2 . Patenkantį per odą vaisto kiekį galima reguliuoti eile faktorių, tokių kaip antdėklis dydis, pradžioje įdėtos vaistinės medžiagos kiekis, odos pralaidumo geno-stiprintuvo panaudojimas, įvairių medžiagų panaudojimas vaisto padavimo sistemose ir pan.

Kai kuriais atvejais tikslinga gana greitai pasiekti didelę deksmedetomidino koncentraciją plazmoje. To galima pasiekti, panaudojant antrą, greitai išsenkančią transderminę sistemą, papildomai prie šio išradimo pagrindinės sistemos. Ši papildoma sistema paduoda didelį pirminį deksmedetomidino kiekį, kad subjektas gautų efektyvią jo koncentraciją, o po to jo kiekis eksponentiškai krinta iki nulio per 0,5 - 2 val. Tokiu būdu, bendras poveikis gaunamas nuo pirminės didelės koncentracijos, kuri palaipsniui mažėja iki pastovaus padavimo lygio, kuris pasiekiamas šio išradimo pagrindine padavimo sistema. Papildoma sistema dažniausiai naudojama pasižyminčioje aukštu pralaidumu odos vietoje, tokioje kaip kaktas. Tokią sistemą ypač tikslinga panaudoti chirurginėje anestezijoje, kurioje papildoma sistema, kartu su pagrindine, duoda pakankamą paciento anestezijai deksmedetomidino kiekį; po to eina žemesnio pooperacinio sedatyvinio poveikio periodas, kuris pasiekiamas vien tik pagrindine sistema.

Tinkamiausia cheminė forma transderminiam deksmedetomidino įvedimui yra laisva bazė, nes oda pralaidesnė šarminiai vaisto formai, negu naudojant druskas. Tačiau, esant reikalui, transderminiam įvedimui gali būti panaudojamos ir adityvinių rūgščių druskų vaistų formos, kai panaudojami soliubilizuojantys agentai arba, dar geriau, odos pralaidumo stiprintuvai. Tokios adityvinės rūgštinės druskos gali būti pagaminamos, pavyzdžiui, su neorganinėmis rūgštimis, tokiomis kaip druskos rūgštis, sieros rūgštis, azoto rūgštis, fosforo rūgštis ir pan. Gali būti panaudotos ir organinės rūgštys, tokios kaip acto, propiono, glikolio, pirovynuogių, oksalo, obuolių, malono, vyno, citrinos, benzoinė, cinamono, migdolų, metansulfoninė, etansulfoninė, p-toluolsulfoninė, salicilo ir pan.

Nors transderminiam vaisto įvedimui nesvarbu, kokioje formoje (bazės ar druskos) jis yra panaudojamas, tačiau tikslinga kartu su juo panaudoti ir odos pralaidumo geną-stiprintuvą. Šiam tikslui gali būti panaudoti kai kurie iš žinomų odos pralaidumo genų-stiprintuvų. Tinkamų genų-stiprintuvų pavyzdžiais gali būti dimetilsulfoksidas (DMSO), dimetilformamidas (DMF), N,N-dimetilacetamidas (DMA), decilmetilsulfoksidas (C₁₀MSO), polietilenglikolio monolauratas (PEGML), glicerinmonolauratas, etanolis, eukalipto alkoholis, lecitinas, 1-n-dodecilciklazacikloheptan-2-onai (žinomi Azon prekybiniu pavadinimu - Centr. Amerika, Irvinas, kompanija Nelson Research and Development) ir propilenglikolio monolauratas (PGML).

Ypač gerais odos pralaidumo genais-stiprintuvais, panaudojant juos kartu su deksmedetomidinu transderminiam priėmimui, yra esteriai, kurių bendra formulė $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{COO}]_n\text{R}$, kur m - sveikas skaičius nuo 8 iki 16, n - lygus 1 arba 2, o R - žemesniųjų alkilų (C₁-C₃) liekana, t.y. nepakeistas arba pakeistas viena arba dviem hidroksilo grupėmis esteris. Šio išradimo geriausiame variante esterio komponentas yra žemesnio alkilo (C₁-C₃) lauratas (t.y. m lygus 10, o n lygus 1), o pačiu geriausiu atveju tai bus PGML. Šios srities specialistui aišku, kad komercinis produktas, parduodamas kaip "PGML", susideda iš tipiško mišinio paties propilenglikolio monolaurato su propilenglikolio dilauratu ir arba su propilenglikoliu ir metilauratu arba su abiem. Tokiu būdu, čia naudojamas terminas "PGML" arba "propilenglikolio monolauratas" apima tiek švarų junginį, tiek ir technologiškai gaunamą mišinį. Čia naudojamas odos pralaidumo geno-stiprintuvo "efektyvus" kiekis reiškia kiekį, kuris užtikrina reikalingą odos pralaidumo padidėjimą ir, atitinkamai, reikalingą įsiskverbimo gylį, priėmimo normą ir paduodamo vaisto kiekį.

Paprastai, deksmedetomidino receptūroje, kartu su odos pralaidumo genu-stiprintuvu būna ir nešėjai arba rišikliai. Kadangi deksmedetomidino bazė yra kieta medžiaga, transderminiam vaisto panaudojimui reikalingas koks nors soliubilizuojantis agentas. Tai gali būti pasirinktas odos pralaidumo genas-stiprintuvas, arba, be odos pralaidumo geno-stiprintuvo, gali būti vienas arba keli soliubilizuojantys agentai. Taip pat gali būti kiti nešėjai ar rišikliai; šis terminas apima medžiagas-nešėjas, kurios paprastai naudojamos transderminiam vaistų įvedimui ir kurios nėra toksiškos ir nereaguoja su kitais kompozicijos komponentais, ardydami juos. Čia naudojamų tinkamų nešėjų ir rišiklių pavyzdžiais gali būti vanduo, mineralinė alyva, silikonai, skystieji cukrūs, vašakai, vazelinai ir kitos alyvos bei polimerinės medžiagos.

Terapinė sistema transderminiam deksmedetomidino įvedimui, sutinkamai su išradime siūlomu būdu, sudaro daugiasluoksnį kompozitą, parodytą 1 ir 2 pav. Sistema (1) turi: (a) - išvirkščiąjį sluoksnį, kuris sudaro dirbinio viršutinį sluoksnį (10); (b) - nebūtinai sutvirtinantį adhezinį sluoksnį (11), prigludusį prie išvirkščiojo sluoksnio; ir (c) - kontaktinį adhezinį sluoksnį (12), kuris sudaro pagrindinį sistemos paviršių ir kuris, naudojant sistemą, kontaktuoja ir tvirtinasi prie odos, Geriau, kad kompozitas turėtų (d) (nebūtinai) porėtą tarpinį sluoksnį (13) tarp tvirtinančio ir kontaktinio adhezinio sluoksnio, kur įtaisytas tvirtinantis sluoksnis; šis tarpinis sluoksnis paprastai gaminamas iš adsorbentinės neaustinės medžiagos. Po laminavimo, tvirtinantis adhezyvas ir kontaktinis adhezyvas prasisunkia į tarpinį sluoksnį, susidarant kompoziciniam sluoksniui (14), kurio viršutinė dalis (15) turi tarpinį sluoksnį ir kontaktinį adhezyvą. Supakuotoje būklėje, iki panaudojimo pageidautina, kad sistema turėtų laisvą įklodę (17), prisiglaudžiančią prie išorinio kontaktinio paviršiaus sluoksnio.

Išvirkščiasis sluoksnis atlieka sistemos pagrindinio struktūrinio elemento funkciją, suteikia sistemai didesnę lankstumą, suteikiantį geresnę galimybę priglusti ir, jeigu reikia, - okliuzyviškumą. Išvirkščiasis sluoksnis taipogi gali atlikti ir apsauginio dengiančiojo sluoksnio vaidmenį, apsaugant vaisto ir/arba nešėjo nuostolius, pereinant per viršutinį sistemos paviršių. Išvirkščiasis sluoksnis gali būti panaudotas, suteikiant sistemai tam tikrą okliuzyviškumą, nes pridėdamas prie odos, apimamas odos plotas tampa hidratuotu. Išvirkščiasis sluoksnis gaminamas geriausiai iš lanksčios elastinės medžiagos (lapo arba juostos), per kurią nežymiai prasiskverbia deksmedetomidinas. Tinkamiausias sluoksnio storis yra nuo 0,0005x2,54 cm iki 0,03x2,54 cm ir gali (bet nebūtinai) būti pigmentuotas arba metalizuotas, arba jo paviršius gali būti padarytas matiniu, kad būtų galima užrašyti. Geriausia sluoksnį pagaminti iš tokios medžiagos, kuri leistų sistemai priglusti pagal odos kontūrą, būtų patogiai nešioti, kad odos vietose, kurias paprastai veikia mechaninės įtampos (sąnariai arba kitos lenkimų vietos), sistemos atšokimo nuo odos tikimybė (dėl nedidelio lankstumo ir elastingumo skirtumo tarp sistemos ir odos) būtų minimali. Elastinių polimerų pavyzdžiais, tinkamais išvirkščiojo sluoksnio gamybai, yra polietilenamido blokpolimerai, tokie kaip PEBAX polimerai, polietilenmetilmetakrilato blokpolimerai (EMA), tokie kaip NUKREZZ polimerai, poliuretanai, tokie kaip PELLATHANE - arba ESTANE polimerai, silikoniniai elastomerai, poliesteriniai blokpolimerai, susidedantys iš minkštų segmentų (pvz., HVTREZ polimerai), į gumą panašus poliizobutilenas, stirolo ir stirolobutadieniniai ir stirolizopreniniai kopolimerai. Lankstūs polimerai yra polietilenas,

polipropilenas, poliesteriai (pvz., tereftalio rūgšties poliesteris, "PET") ir pan., kurie gali būti panaudoti tiek plėvelių, tiek ir laminatų pavidalu. Konkretaus polimero panaudojimas išvirkščiajam sluoksniui priklauso nuo esančios sistemoje medžiagos, įskaitant nešėją, stabilizuojantį agentą, pralaidumo geną-stiprintuvą ir t.t.

Tinkamiausia siūloma lanksti medžiaga išvirkščiajam sluoksniui yra 0,0254 mm poliesterinė plėvelė su matiniu paviršiumi, tinkamu užrašymui, kurią gamina Du Pont (Mylar) ir ICI Americas Inc. (Melinex) firma. Kita tinkama medžiaga yra metalizuotas poliesteris (ZM Nr.1109). Siūloma medžiaga išvirkščiajam sluoksniui gali būti ir skaidrus poliesteris (ZM Nr.139).

Tvirtinantis sluoksnis nebūtinai sukimba su išvirkščiuoju ir kontaktiniu sluoksniu. Atskiru atveju, gaminant sistemos tvirtinantį sluoksnį, panaudojami pralaidumo stiprintuvai, ir stiprintuvai skatina išvirkščiojo ir kontaktinio adhezių sluoksnių atsiskyrimą. Tvirtinantis adhezyvas turi būti suderinamas su deksmedetomidinu ir su naudojamu nešėju. Reikia, kad deksmedetomidinas būtų mažai tirpus tvirtinančiame sluoksnyje ir ypač svarbu, kad jis žymiai nepereitų iš kontaktinio į tvirtinantį sluoksnį. Taigi, konkretus adhezyvas, parinktas tvirtinančiam sluoksniui, dalinai priklausys nuo kompozicijos kontaktinio sluoksnio ir medžiagos, parinktos išvirkščiajam sluoksniui, ir dalinai nuo santykinio pasidalijimo koeficiento tarp kontaktinio ir tvirtinančio sluoksnių. Tinkamais adhezyvais tvirtinančiam sluoksniui yra polisiloksanai, poliizobutilenai, poliakrilatai, poliuretanai, plastifikuoti etilen-vinilacetatiniai kopolimerai, žemos molekulinės masės poliesterių amidų blokpolimerai (pvz., PEBAX), lipnūs kaučiukai (tokie, kaip poliizobutileniniai), polistirolizopreniniai kopolimerai, polistirolbutadieniniai kopolimerai ir jų mišiniai. Čia siūlomi stiprinantieji adhezyvai yra poliizobutilenai, akrilatai ir silikonai, ypač poliizobutilenai. Tvirtinantis sluoksnis paprastai būna nuo 10 iki 75 μm (0.001 - 0,075 mm) storio, geriausiai apie 50 μm (2x0,0254 mm). Paprastai jis turi būti plonesnis negu kontaktinis adhezinis sluoksnis: tai leidžia iki minimumo sumažinti vaisto, perėjusio į tvirtinantį sluoksnį, kiekį.

Kontaktinį adhezyvą sudaro jautrus slėgiui adhezyvas, tinkamas ilgalaikiam kontaktui su oda. Jis taipogi turi būti fiziškai ir chemiškai suderintas su deksmedetomidinu ir panaudotais nešėjais ir rišikliais. Be to, vaistas turi būti šiek tiek tirpus adhezyve, kad jis nepereitų į tvirtinantį sluoksnį (nepasišalintų nuo odos), o prasiskverbtų į odą. Medžiaga taip pat turi turėti didelį deksmedetomidino difuzijos koeficientą. Kontaktinio sluoksnio storis paprastai būna nuo 10 iki 100 μm (0,01-0,1 mm), geriausiai apie 75 μm (0,075 mm). Tinkamais adhezyvais yra polisiloksanai, poliizobutilenai, poliakrilatai, poliuretanai, plastifikuoti

etilenvinilacetatiniai kopolimerai, žemos molekulinės masės poliesterių amidų blokpolimerai (pvz., PEBAX), lipnūs kaučiukai (tokie kaip poliizobutilenas), polistirolizopreniniai kopolimerai ir jų mišiniai. Geriausiais kontaktiniais adhezyvais dabar yra laikomi akrilatai, silikonai ir poliuretanai.

Tarpinį sluoksnį sudaro plonas lankstus adsorbentinis sluoksnis, kuris tarnauja imobilizuojant kaip tvirtinantį, taip ir kontaktinį sluoksnį, saugant surinktą sistemą nuo susiraukšlėjimo, išsidalijimo ir ištekėjimo. Patartina, nors ir nebūtina, į sistemą įjungti tarpinį sluoksnį. Jis būna tik tose sistemose, kurios turi tvirtinantį sluoksnį. Gaminant sistemą, tvirtinantis ir kontaktinis adhezyvai migruoja į tarpinį sluoksnį ir ten susijungia. Tarpinis sluoksnis turi būti pilnai pralaidus visiems sistemos komponentams ir todėl neturi būti ribojančia greitį membrana. Sluoksnį geriausia gaminti iš neaustinės medžiagos, tokios kaip poliesteris, polietilenas, polipropilenas, poliamidai, viskozė arba medvilnė, ypač 100 %-nis neaustas poliesteris. Gali būti panaudojami ir austi dirbiniai, tačiau jie mažiau tinkami. Tarpinio sluoksnio storis paprastai būna nuo 0,0254 iki 0,254 mm.

Laisvas tarpiklis (įklodė) - tai pašalinamas elementas, kuris apsaugo sistemą iki jos uždėjimo (panaudojimo). Paprastai jis gaminamas iš medžiagos, kuri nepraleidžia vaisto, nešėjo ir adhezyvų, ji lengvai nusiima nuo kontaktinio adhezyvo. Laisvi tarpikliai paprastai apdorojami silikonu arba fluorintais angliavandeniliais. Pastaruoju metu tinkamiausia naudoti silikonu padengtą poliesterį.

Paprastai, išradimo sistema gaminama, panaudojant metodus, kurie šioje srityje yra standartiniai - plėvelės liejimu išgarinant tirpiklį, laminariniu plonos plėvelės paruošimu ir štampuojant iškirtimu. Čia siūlomas išradimas įgyvendinamas taip:

Gaminamas dvigubo polimero vinilacetatakrilato tirpalas etilacetate, toluole (arba izopropanolyje) ir etanolyje, atsveriant kiekvieną tirpalą polimeras/tirpiklis atitinkamame inde, toliau juos maišant iki homogeninės būsenos, susidarant tirpalui, kuris reikalingas kontaktiniam sluoksniui. Jeigu reikia, galima akrilato vandeninės emulsijos pagrindu gautą adhezyvą pakeisti tirpalu, turinčiu tirpiklio. Pridedamas reikalingas deksmedetomidino kiekis ir viskas kruopščiai sumaišoma. Šiame etape pridedamas (nebūtinai) genas-stiprintuvas (pvz., PGML). Po to gaminamas poliizobutileno ir polibutileno polimerų tirpalas heksane: polimerai ir heksanas sveriami atitinkamame inde ir maišomi iki homogeninės būsenos, susidarant tirpalui, kuris naudojamas išliejant tvirtinantį sluoksnį. Po to tvirtinančio adhezyvo tirpalu apdorojama laisvo tarpiklio neapdorota pusė, panaudojant tokias technologijas: ekstruzinį presavimą, dangos sudarymą panaudojant bruktuvą arba velenėlį. Tirpiklis (heksanas) pašalinamas, praleidžiant dangą per džiovinimo

krosnį. Po to, lapo pavidalo išvirkščiasis sluoksnis pritvirtinamas prie išdžiovinto tvirtinančio adhezyvo, palaikant vienodą velenėlio spaudimą. Toliau, laisvas tarpiklis (juostelė) nuimamas ir jos vietoje pritvirtinama plėvelė iš neaustinio pluošto (esant vienodam veleno spaudimui). Gautas laminatas suvyniojamas ant ritės.

Toliau tirpalas - vaistas/kontaktinis adhezyvas - užpilamas ant laisvo tarpiklio, o tarpiklis pašalinamas, praleidžiant sluoksnį per džiovinimo krosnį. Po to, esant pastoviam volelio slėgiui, išdžiovintas kontaktinis sluoksnis pritvirtinamas prie pluoštinio laminato paviršiaus: išvirkščiasis sluoksnis/tvirtinantis sluoksnis/pluošti-

nis sluoksnis, leidžiant tvirtinančiam ir kontaktiniam adhezyvams pertekėti į tarpinį pluoštinį sluoksnį. Galų gale, laminatas iškertamas šablonu į atskirus gaminius, gaminiai patikrinami ir supakuojami į paketus, kurie užlydomi kaitinant.

Pavyzdžiai

Žemiau pateikiami pavyzdžiai parodo specialistams tolimesnes panaudojimo galimybes šioje srityje, ir jokių būdu neriboja išradimo apimtį.

1 pavyzdys

Sistema gaminama taip:

Kontaktinis adhezinis sluoksnis buvo pagamintas, sumaišant dvigubą polimerą vinilacetatakrilatą (18,84 % Gelva 737 ir 75,36 % Gelva 788) su propilenglikolio monolauratu (PGML, 4,96 %, gautu iš Gattefesse) ir deksmedetomidinu (0,84 %, laisvos bazės būklėje, gautu iš Farnos) ir 24 val. maišant juos vibruojančiais valcais iš nerūdijančio plieno, kol pasiekama vienalytė būsena ir homogeniškumas.

Galutinis tirpalas išliejamas ant 3x0,0254 mm laisvo tarpiklio iš silikoninto poliesterio (Polyslik, ILPSmith). Išlietam tirpalui suteikiamas tikslus storis 10x0,0254 mm (storis prieš džiovinimą), panaudojant dangos sudarymui rankinį bruktuvą Gardner. Po to, tarpiklis pašalinamas, 20 min džiovinant išlietą plėvelę džiovinimo krosnyje 65 °C temperatūroje.

Tvirtinantis adhezinis sluoksnis buvo gaminamas, maišant polibutileną/poliizobutilenus (4,50 % Vistanex L-100 PJB ir 22,50 % Vistanex LM-MS-SC PLB, gautus iš EXXON) su polibutileno klijais (9,00 % Indopol H 1900PB,

gautais iš AMECO) ir heksanu (64 %). Mišinys maišomas 60 val iki vienalytės homogeninės būsenos.

Gautas tirpalas išliejamas ant (3x0,0254 mm) laisvo silikonizuoto poliesterio tarpiklio (Polyslik, ILPSmith). Išlietam tirpalui suteikiamas tiksliai 5 colių (5x0,254 mm) storis (kuris yra prieš džiovinimą), panaudojant dangos sudarymui rankinį bruktuvą Gardner, o tirpikliai pašalinami, 20 min. džiovinant išlietą plėvelę džiovinimo krosnyje 65 °C temperatūroje.

Po to, išvirkščiasis sluoksnis laminuojamas ant išdžiovinto tvirtinančio adhezinio sluoksnio, laisvasis tarpiklis pašalinamas ir pridedamas tarpinis pluoštinis sluoksnis (Reemay 2250). Gaunamas produktas uždedamas ant kontaktinio adhezinio sluoksnio, ranka spaudžiant volelį tokiu slėgiu, kad tvirtinantis adhezyvas ir kontaktinis adhezyvas susisiektų struktūrinio sluoksnio ribose, susidarant galutiniam laminatui. Po to, laminatas supjaustomas 20 cm² stačiakampiais su apvaliais kampais, markiruojama ir užlydoma maišeliuose iš plėvelės.

2 pavyzdys (Išsiskyrimo nustatymas in vitro)

Dermatuotas derma/epidermis (paimti odos transplantacijai) buvo gautas iš nudegimų klinikos. Pavyzdžiai buvo gauti atšaldyti arba užšaldyti (laikomi skystame azote). Visi pavyzdžiai iki panaudojimo buvo atšaldomi iki -20 °C. Epidermis buvo nuimamas nuo dermos rankiniu būdu, 2 min. pašildžius vandenyje iki 60 °C. Epidermis buvo laikomas vandens paviršiuje, po to išimamas ir patalpinamas tarp dviejų celiuliozės acetato plėvelės sluoksnių. Šie preparatai buvo naudojami tuoj pat, arba buvo užšaldomi vėlesniam panaudojimui.

Tiriamieji antdėkliai buvo gaminami pagal tokias receptūras:

A: Silikoninis kontaktinis adhezyvas: Dow Corning 2920; deksmedetomidino bazė: 1,8-2,2 % (sausos įkrovos intervalas - 0,5-3 %); PGLM: 8 %; poliesterio neaustinis sluoksnis: Reemay 2250; tvirtinantis sluoksnis: poliizobutileno mišinys; išvirkščioji pusė: 0,5x0,0254 mm skaidrus poliesteris (ZM Nr.139).

B: Akrilinis kontaktinis adhezyvas: mišinys Monsanto Gelva 737 ir 788; deksmedetomidino bazė: 1,8-2,2 %; PGLM: 8 %; poliesterio neaustinis sluoksnis: Reemay 2250; tvirtinantis sluoksnis: poliizobutilenas; išvirkščioji pusė: 0,5 colio 0,5x0,00254 mm poliesteris.

C: Akrilinis kontaktinis sluoksnis: mišinys Gelva 737 ir 788; deksmedetomidino bazė: 1,8-2,2 %; PGLM: 12 %; poliesterio neaustinis sluoksnis: Reemay 2250;

tvirtinantis sluoksnis: poliizobutilenas; išvirkščioji pusė: 0,5x0,0254 mm skaidrus poliesteris (ZM Nr.139).

D: Silikoninis kontaktinis adhezyvas: Dow Corning 2920; deksmedetomidino bazė: 1,8-2,2 %; PGLM: 8 %; nėra tarpinio sluoksnio; tvirtinantis sluoksnis: poliizobutilenų mišinys; išvirkščioji pusė: 0,5x0,0254 mm poliesteris (ZM Nr.139).

E: Akrilinis kontaktinis adhezyvas: gelvā 737 ir 788 mišinys; deksmedetomidino bazė: 1,8-2,2 %; PGLM: 12 %; nėra tarpinio sluoksnio; tvirtinantis sluoksnis: poliizobutilenų mišinys; išvirkščioji pusė: 0,5x0,0254 mm poliesteris (ZM Nr.139).

Iš epiderminių preparatų, panaudojant štapą Arch, išpjaunami odos skrituliukai, patalpinami vandens paviršiuje, džiovinami ant celiuliozės acetato plėvelės ir tikrinamas prasiskverbimas. Iš antdėklių, kurių paruošimas aprašytas aukščiau, buvo išpjaunami tokio paties dydžio skrituliukai ir susluoksniuojami su odos preparatais (kiekvienai receptūrai po tris). Po to kiekvienas laminatas patalpinamas į viršutinę dalį paruošto rankiniu būdu difuzinio narvelio angą - pagal difuzinio narvelio Franz tipą (horizontali odos plokštuma) ir sutvirtinama. Šio narvelio rezervuaro tūris 7,5 ml, difuzinis plotas 0,689 cm², ir jis buvo šildomas termostate 32 °C temperatūroje. Tirpalu rezervuare buvo izotoninis druskų tirpalas, buferuotas fosfatiniu buferiu, kurio pH = 5,0 ir turintis 0,1 % heptamicino. Pavyzdžių tūris buvo 1,0 ml, ir minėtose sąlygose jie buvo laikomi 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 4,5; 17,0; 21,0 ir 26,5 val. Deksmetomicino koncentracija buvo nustatoma aukšto efektyvumo skysčių chromatografija.

3 pav. parodytas kumuliatyvinis deksmedetomicino kiekis (µg/cm²), perėjęs per odos pavyzdžius, naudojant įvairias receptūras (kvadratai su tašku - A, tamsūs rombai - B, šviesūs kvadratai - C, šviesūs rombai -D, tamsūs kvadratai - E). Paskaičiuoti išsiskyrimai pateikti 1 lentelėje.

Receptūra	Išsiskyrimas (µg/cm ² /val.)	Latentinis periodas (val.)
A	3,9	1,0
B	3,5	1,7
C	4,4	0,9
D	3,4	1,1
E	4,6	1,9

Pateikti rezultatai rodo, kad išradimo sistemos in vitro bandymuose sugeba terapiniu požiūriu efektyviai praleisti atitinkamus deksmedetomidino kiekius per žmogaus odą.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Deksmetomidinas, skirtas panaudoti gamybai transdermiškos daugiasluoksnės terapinės sistemos, apimančios deksmetomidino šaltinio sąlytį su iš anksto nustatytu sveikos odos plotu, trunkantį tam tikrą laiką, ne mažesnę kaip 1 val., kurio metu deksmetomidino perėjimas per odą vyksta maždaug nuo 0,1 iki 200 $\mu\text{g}/\text{val.}$ greičiu.

2. Deksmetomidino transderminio įvedimo per iš anksto nustatytą sveikos odos plotą, kontaktuojantį su deksmetomidino šaltiniu, daugiasluoksnė terapinė sistema, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina:

(a) išvirkščiasis sluoksnis, apsprendžiantis gaminio išorinį paviršių;

(b) jautrus slėgiui, farmaciškai priimtinas kontaktinis adhezinis sluoksnis, turintis plotą, iš esmės lygų iš anksto numatytam sveikos odos plotui; į sluoksnį įeina medžiaga, pralaidi deksmetomidinui, sluoksnis yra pagrindinis transderminės terapinės sistemos paviršius, kontaktujantis su oda ir pritvirtinamas prie jos, naudojant sistemą, kurioje deksmetomidinas, nusistovėjęs pusiausvyrai minėtame gaminyje, prasiskverbia per minėtą adhezinį sluoksnį.

3. Sistema pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad, be to, į ją įeina (c) - tvirtinantis adhezinis sluoksnis, esantis tarp kontaktinio adhezinio sluoksnio ir išvirkščiojo sluoksnio, laminuotas su jais.

4. Sistema pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad, be to, į ją įeina (d) - porėtas tarpinis sluoksnis tarp minėtų tvirtinančio adhezinio sluoksnio ir kontaktinio adhezinio sluoksnio, kuris yra pralaidus deksmetomidinui.

5. Sistema pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad porėtame tarpiniame sluoksnyje yra neaustinė medžiaga.

6. Sistema pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad jos minėtas kontaktinis adhezinis sluoksnis, be to, turi odos pralaidumo geną-stiprintuvą.

7. Sistema pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad odos pralaidumo genas-stiprintuvas turi esterį, kurio bendra formulė $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{COO}]_n\text{R}$, kur m - sveikas skaičius nuo 8 iki 16, n - lygus 1 arba 2, o R - žemesniojo alkilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$) liekana, t.y. nepakeistą, arba pakeistą viena arba dviem hidroksilo grupėmis esterį.

8. Sistema pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas odos pralaidumo genas-stiprintuvas turi propilenglikolio monolauratą arba propilenglikolio monolaurato mišinį su propilenglikolio dilauratu.

9. Sistema pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas kontaktinio adhezyvo plotas yra nuo 2 iki 90 cm^2 ir sistema pritaikyta tiekti deksmedetomidiną, esant įsiskverbimo greičiui nuo 0,10 iki 200 $\mu\text{g}/\text{val}$.

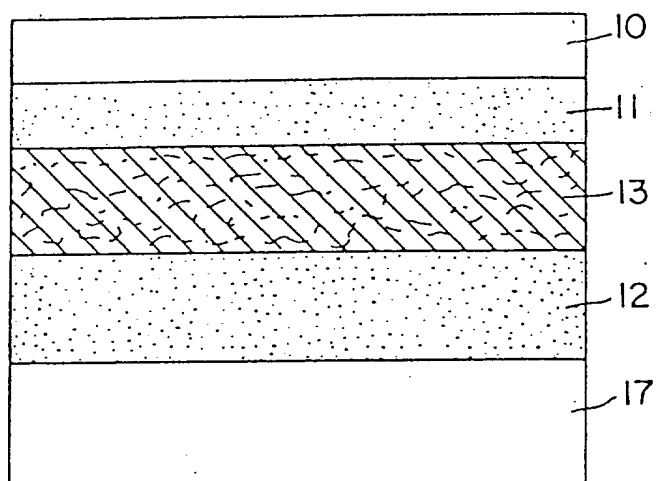
10. Sistema pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad tvirtinantis adhezinis sluoksnis turi poliizobutileno.

11. Sistema pagal 2 ir 10 punktus, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad kontaktinis adhezinis sluoksnis turi akrilato.

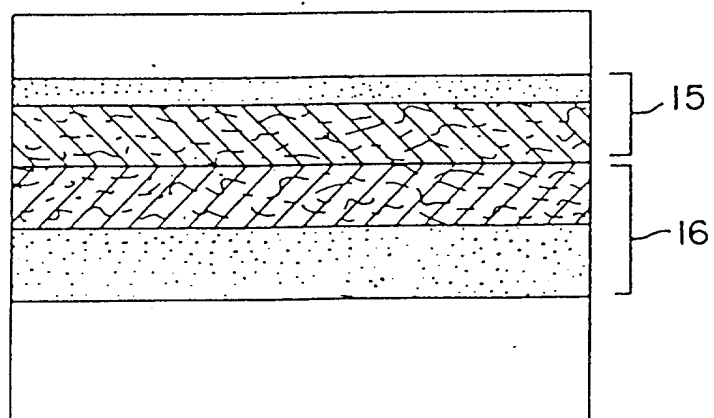
12. Sistema pagal vieną iš 2, 6, 10 arba 11 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad deksmedetomidinas yra bazės formoje.

13. Deksmēdetomidinas, skirtas panaudoti sedatyvinio poveikio gavimui per transderminį sveikos odos plotą per apibrēžtą laiką, pasiekiant dozę, reikalingą raminančiam poveikiui pasiekti.

1 pav.



2 pav.



3 pav.

