

Настоящее изобретение относится к новой, стойкой к УФ-излучению трансдермальной терапевтической системе (ТТС), которая состоит из тыльного слоя, по меньшей мере одной содержащей действующее вещество матрицы и необязательной удаляемой пленки, а также содержит УФ-поглотитель и в которой между тыльным слоем и наиболее удаленной от поверхности кожи содержащей действующее вещество матрицей предусмотрен содержащий по меньшей мере один УФ-поглотитель липкий слой, а между содержащим УФ-поглотитель липким слоем и наиболее удаленной от поверхности кожи содержащей действующее вещество матрицей имеется по меньшей мере один разделительный слой, не проницаемый для действующего вещества и УФ-поглотителя.

Из публикации Briscart & Plaizier-Vercammen (Proc. 2<sup>nd</sup> World Meeting on Pharmaceuticals, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, APGI/APV, 1998, сс. 1231-1232) известны попытки использования светочувствительных действующих веществ, поглощающих УФ-лучи спектра А и спектра В, в составе солнцезащитных кремов. Известна далее возможность защиты содержащих светочувствительные действующие вещества ТТС имеющими привлекательный внешний вид алюминизированными или лакированными покровными пленками, используемыми в качестве тыльного слоя подобных ТТС. В DE 19912623 A1 описан способ защиты терапевтических лекарственных форм, систем или их компонентов, который должен обеспечивать специфическую в каждом случае защиту от деструкции под вредным воздействием таких факторов, как кислород воздуха, влага и/или свет. В этих целях предлагается использовать поглощающие, соответственно отражающие электромагнитные волны светозащитные вещества, в качестве которых применяют поглотители, соответственно отражатели, в спектр поглощения, соответственно отражения которых попадает тот диапазон длин волн, под воздействием лежащего в котором излучения светочувствительное вещество, соответственно его компоненты утрачивают стабильность. В качестве покровных пленок предлагается, помимо прочего, использовать окрашенные полимерные пленки, возможность применения которых проиллюстрирована на примере действующего вещества лацидипина, представляющего собой производное 1,4-дигидропиридина. Однако окрашивание обладающих высокой гибкостью полимерных пленок является сложной задачей и не обеспечивает надежную защиту от света из-за нередко происходящего растрескивания красочного слоя на полимерной пленке.

Помимо этого из DE 10053375 C1 известна трансдермальная терапевтическая система (ТТС), состоящая из содержащей действующее вещество полимерной матрицы и тыльного слоя, которые прочно соединены между собой, соответственно образуют многослойный материал и которые содержат поглощающее излучение УФ-области спектра бесцветное вещество, не обладающее собственным фармакологическим действием. Недостатки такого технического решения состоят в том, что

происходящее в некоторых случаях в полимерной матрице взаимодействие между поглощающим излучение УФ-области спектра бесцветным веществом и действующим веществом оказывает нежелательное влияние на стабильность ТТС;

прочное соединение полимерной матрицы с проницаемым для действующего вещества тыльным слоем может послужить причиной недопустимо высокой диффузии действующего вещества из полимерной матрицы в тыльный слой, что относится прежде всего к тыльным слоям из полипропилена, полиэтилена или полиуретана, и в конечном итоге может привести к проступанию или выкристаллизовыванию действующего вещества на наружной поверхности тыльного слоя/защитной пленки;

непосредственный контакт кожи с поглощающими излучение УФ-области спектра веществами, присутствующими в тыльном слое/защитной пленке, может вызвать раздражение кожи.

Исходя из вышеизложенного, в основу настоящего изобретения была положена задача предложить снабженную светочувствительным действующим веществом лекарственную форму для трансдермального применения, которая обладала бы высокой стабильностью или стойкостью и не имела бы указанных выше недостатков.

Указанная задача решается согласно изобретению с помощью предлагаемой в нем трансдермальной терапевтической системы, которая состоит из тыльного слоя, по меньшей мере одной содержащей действующее вещество матрицы и необязательной удаляемой пленки, а также содержит УФ-поглотитель и в которой между тыльным слоем и наиболее удаленной от поверхности кожи содержащей действующее вещество матрицей предусмотрен содержащий по меньшей мере один УФ-поглотитель липкий слой, а между содержащим УФ-поглотитель липким слоем и наиболее удаленной от поверхности кожи содержащей действующее вещество матрицей имеется по меньшей мере один разделительный слой, не проницаемый для действующего вещества и УФ-поглотителя.

Отдельные слои в предлагаемой в изобретении ТТС могут располагаться в следующей последовательности, считая от дальней от кожи стороны: тыльный слой, содержащий УФ-поглотитель липкий слой, разделительный слой и содержащая действующее вещество одно- или двухслойная матрица, приклеиваемая к коже поверхность которой закрыта удаляемой защитной пленкой.

Помимо этого разделительный слой предлагаемой в изобретении ТТС может иметь толщину в пределах от 4 до 23 мкм, предпочтительно от 4 до 10 мкм, и может быть образован барьерным полимером. В качестве таких барьерных полимеров можно использовать полиэтилентерефталат, полиакрилонитрил, поливинилхлорид, поливинилиденхлорид или их сополимеры либо состоящие из них многослойные пленки. Матрица предлагаемой в изобретении ТТС может быть выполнена самоклеящейся и может не

иметь регулирующей высвобождение действующего вещества мембраны, а также может быть выполнена, в основном, из полимеров, выбранных из группы, включающей полиизобутилен, полибутен, полиакрилат, полидиметилсилоксан, блок-сополимер стирола и изопрена и полиизопрен. Отнесенная к единице площади масса матрицы может согласно изобретению составлять от 30 до 150 г/м<sup>2</sup>, предпочтительно от 50 до 120 г/м<sup>2</sup>, особенно предпочтительно примерно 100 г/м<sup>2</sup>.

Тыльный слой в предлагаемой в изобретении ТТС может быть образован прозрачной пленкой из полимера, выбранного из группы, включающей полипропилен, полиэтилен, полиуретан, сложный полиэфир, сополимер этилена и винилацетата, полиэтилентерефталат и их смеси, и может быть проницаемым для действующего вещества.

Помимо этого в предлагаемой в изобретении ТТС УФ-поглотитель может содержаться в растворенном виде в липком слое в концентрации в пределах от 0,5 до 10 мас.%, предпочтительно от 1,0 до 5,0 мас.%, наиболее предпочтительно от 2,0 до 4,0 мас.%, а сам липкий слой может быть самоклеящимся и может быть выполнен, в основном, из полимеров, выбранных из группы, включающей полиизобутилен, полибутен, полиакрилат, полидиметилсилоксан, блок-сополимер стирола и изопрена и полиизопрен. Отнесенная к единице площади масса липкого слоя может составлять от 5 до 50 г/м<sup>2</sup>, предпочтительно от 20 до 30 г/м<sup>2</sup>.

Кроме того, в предлагаемой в изобретении ТТС УФ-поглотитель(-и) может(-гут) присутствовать только в липком слое и может(-гут) быть бесцветным(-и) или иметь желтоватую окраску.

Помимо этого в предлагаемой в изобретении ТТС УФ-поглотитель, содержащийся в липком слое, может представлять собой смесь двух или более поглощающих излучение УФ-области спектра веществ и может быть выбран из группы, включающей п-аминобензойную кислоту, производное аминобензойной кислоты, предпочтительно 2-этилгексильный эфир 4-диметиламинобензойной кислоты и/или полиэтоксильный эфир 4-бис-(полиэтоксил)аминобензойной кислоты, коричную кислоту, производные коричной кислоты, предпочтительно изоамиловый эфир 4-метоксикоричной кислоты и/или 2-этилгексильный эфир 4-метоксикоричной кислоты, 3-бензилиденборнан-2-он, производные бензилиденборнан-2-она, предпочтительно 3-(4'-метилбензилиденборнан-2-он, 3-(4-сульфон)бензилиденборнан-2-он и/или метилсульфат 3-(4'-триметиламмоний)бензилиденборнан-2-она, производное салициловой кислоты, предпочтительно 4-изопропилбензилсалицилат, 2-этилгексильный эфир салициловой кислоты и/или 3,3,5-триметилциклогексилсалицилат, бензотриазолы, предпочтительно 2-(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-6-(1,1-диметилэтил)-4-метилфенол, 2,4,6'-трианилин-п-(карбо-2'-этилгексил-1'-окси)-1,3,5-триазин, 3-имидазол-4-илакриловую кислоту, эфир 3-имидазол-4-илакриловой кислоты, 2-фениленбензимидазол-5-сульфоновую кислоту и/или ее калиевые, натриевые и триэтаноламиновые соли, 2-циан-3,3-дифенилакриловую кислоту, терефталоилидендикамфорсульфоновую кислоту, бутилметоксидибензоилметан, бензофенон и/или его производные, предпочтительно бензофенон-3 и/или бензофенон-4. УФ-поглотитель(-и) может(-гут) быть бесцветным(-и) или иметь желтоватую окраску.

Предлагаемая в изобретении ТТС может быть, кроме того, прозрачной или слегка полупрозрачной.

В качестве фармацевтического действующего вещества в предлагаемой в изобретении ТТС может использоваться по меньшей мере один гормон, который может представлять собой гестаген(-ы), предпочтительно гестоден или левоноргестрел.

Предлагаемая в изобретении ТТС обладает следующими преимуществами перед традиционными ТТС со светочувствительными действующими веществами:

варьирование толщины содержащего УФ-поглотитель слоя или концентрации содержащегося в нем УФ-поглотителя позволяет точно отрегулировать степень защиты от УФ-излучения на требуемую. В этом состоит особое преимущество перед традиционными ТТС с заделанной в них защитой от УФ-излучения;

исключается контакт УФ-поглотителя с действующим веществом, соответственно с действующими веществами в содержащей его(их) матрице, а тем самым исключается и возможность реакции между УФ-поглотителем, соответственно продуктами его разложения, которые могут образоваться под действием света, с действующим веществом, соответственно действующими веществами;

при использовании проницаемой для действующих веществ покровной пленки диффузия действующего вещества при хранении ТТС может достигать недопустимо высокого уровня, вследствие чего действующее вещество может проступать или выкристаллизоваться на наружной поверхности покровной пленки. Подобный эффект можно наблюдать, например, при использовании покровных пленок из полипропилена, полиэтилена или полиуретана. Предусмотренный же согласно изобретению разделительный слой между содержащим УФ-поглотитель слоем и содержащим действующее веществом слоем служит барьером, предотвращающим потерю действующего вещества вследствие его диффузии через покровную пленку.

Помимо этого при использовании предлагаемой в изобретении ТТС удается избежать контакта кожи с УФ-поглотителями, а тем самым и возможного раздражения кожи.

Ниже настоящее изобретение и его преимущества более подробно рассмотрены на примерах.

Пример 1.

В этом примере изготавливали две лекарственные формы, содержащие светочувствительное действующее вещество из группы гестагенов. Лекарственная форма I имела один липкий слой, который содержал 3 мас.% УФ-поглощающего вещества, и один разделительный слой. Лекарственная форма II не содержала ни липкого, ни разделительного слоев и служила сравнительной лекарственной формой. Обе лекарственные формы имели матрицу, содержащую в качестве действующего вещества светочувствительный гестаген, и были снабжены тыльным слоем из полиэтилена, образуя тем самым ТТС.

Лекарственная форма I имела следующий состав:

1. содержащая действующее вещество матрица, состоящая на 1,9% из гестагена и на 98,1% из клея на основе полиизобутилена,
2. липкий слой, состоящий на 3% из продукта Tinuvin® 326 и на 97% из клея на основе полиизобутилена.

Tinuvin 326 (фирма CIBA, Лампертгейм) представляет собой УФ-поглотитель из класса гидроксифенилбензотриазолов.

Для исследования светозащитного действия обе лекарственные формы на протяжении промежутка времени, достигающего 14 ч, подвергали воздействию света, захватывающего УФ-область спектра, с длиной волны в диапазоне от 300 до 800 нм. В качестве источника излучения использовали ксеноновую лампу. Между источником излучения и подвергаемыми УФ-облучению образцами помещали фильтрующую систему (тип: фильтр Suprax®), моделируя таким путем облучение, которому ТТС подвергается в реальных условиях ее применения. После этого определяли содержание в ТТС действующего вещества. При этом было установлено, что содержание действующего вещества в ТТС, соответствующей лекарственной форме I и имевшей липкий слой с УФ-поглощающим веществом и разделительный слой, после 14-часового УФ-облучения все еще составляло около 99% от первоначального количества светочувствительного действующего вещества, тогда как содержание действующего вещества в ТТС, соответствующей лекарственной форме II, уже после 7-часового ее УФ-облучения составляло лишь около 24% от первоначального количества светочувствительного действующего вещества (см. прилагаемую к описанию диаграмму). Сказанное свидетельствует о том, что предлагаемая в изобретении ТТС в реальных условиях ее применения обладает улучшенной защитой от солнечных лучей, поскольку соответствующий эффект защиты от УФ-излучения у предлагаемой в изобретении ТТС (лекарственная форма I) гораздо выше по сравнению со сравнительной ТТС (лекарственная форма II).

Пример 2.

В этом примере изготавливали лекарственную форму, содержащую светочувствительное действующее вещество из группы гестагенов и имевшую один липкий слой и один разделительный слой из полиэтилентерефталата (Hostaphan®, фирма Mitsubishi Polyester, Висбаден).

Лекарственная форма имела следующий состав:

1. содержащая действующее вещество матрица, состоящая на 1,9% из гестагена и на 98,1% из клея на основе полиизобутилена,
2. липкие слои 1 и 2, состоящие на 3% из продукта Uvinul® MC80 и на 97% из клея на основе полиакрилата.

Uvinul® MC80 (фирма BASF, Людвигсхафен) представляет собой производное метоксикоричной кислоты.

Пример 3.

В этом примере изготавливали лекарственную форму, содержащую светочувствительное действующее вещество из группы гестагенов и имевшую два липких слоя и два разделительных слоя из полиэтилентерефталата (Hostaphan®, фирма Mitsubishi Polyester, Висбаден).

Лекарственная форма имела следующий состав:

3. содержащая действующее вещество матрица, состоящая на 1,9% из гестагена и на 98,1% из клея на основе полиизобутилена,
4. липкие слои 1 и 2, состоящие на 3% из продукта Uvinul M40 и на 97% из клея на основе полиакрилата.

Uvinul® M40 (фирма BASF, Людвигсхафен) представляет собой производное бензофенона.

Примеры 4-12.

В этом примере изготавливали лекарственные формы, которые содержали светочувствительное действующее вещество из группы гестагенов и имели по меньшей мере по одному липкому слою, содержащему клей на основе полиизобутилена и имевшего указанный ниже состав, и разделительному слою и выполненную аналогично примерам 1-3 содержащую действующее вещество матрицу.

Состав липкого слоя	Пример 4	Пример 5	Пример 6	Пример 7	Пример 8	Пример 9	Пример 10	Пример 11	Пример 12
Tinuvin <sup>®</sup> 326 [%]	2	2	2	3	3	3	4	4	4
Клей на основе полиизобутилена [%]	98	98	98	97	97	97	96	96	96
Отнесенная к единице площади масса [г/м <sup>2</sup> ]	20	30	50	20	30	50	20	30	50

Примеры 13-21.

В этом примере изготавливали лекарственные формы, которые содержали светочувствительное действующее вещество из группы гестагенов и имели по меньшей мере по одному липкому слою, содержащему клей на основе полиакрилата и имевшему указанный ниже состав, и разделительному слою и выполненную аналогично примерам 1-3 содержащую действующее вещество матрицу.

Состав липкого слоя	Пример 13	Пример 14	Пример 15	Пример 16	Пример 17	Пример 18	Пример 19	Пример 20	Пример 21
Tinuvin <sup>®</sup> 326 [%]	2	2	2	3	3	3	4	4	4
Клей на основе полиакрилата [%]	98	98	98	97	97	97	96	96	96
Отнесенная к единице площади масса [г/м <sup>2</sup> ]	20	30	50	20	30	50	20	30	50

Примеры 22-30.

В этом примере изготавливали лекарственные формы, которые содержали светочувствительное действующее вещество из группы гестагенов и имели по меньшей мере по одному липкому слою, имевшему указанный ниже состав, и разделительному слою и выполненную аналогично примерам 1-3 содержащую действующее вещество матрицу.

Состав липкого слоя	Пример 22	Пример 23	Пример 24	Пример 25	Пример 26	Пример 27	Пример 28	Пример 29	Пример 30
Uvinul <sup>®</sup> MC80	2	5	8	-	-	-	-	-	-
Uvinul <sup>®</sup> M40	-	-	-	2	5	8	2	5	8
Клей на основе полиизобутилена [%]	98	95	92	98	95	92	-	-	-
Клей на основе полиакрилата [%]	-	-	-	-	-	-	98	95	92
Отнесенная к единице площади масса [г/м <sup>2</sup> ]	20	30	50	20	30	50	20	30	50

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Трансдермальная терапевтическая система, которая состоит из тыльного слоя, по меньшей мере одной содержащей действующее вещество матрицы и необязательной удаляемой пленки и которая содержит УФ-поглотитель, отличающаяся тем, что между тыльным слоем и наиболее удаленной от поверхности кожи содержащей действующее вещество матрицей расположен содержащий по меньшей мере один УФ-поглотитель липкий слой, между которым и наиболее удаленной от поверхности кожи содержащей действующее вещество матрицей имеется по меньшей мере один разделительный слой, не проницаемый для действующего вещества и УФ-поглотителя.

2. Трансдермальная терапевтическая система по п.1, отличающаяся тем, что отдельные слои располагаются в следующей последовательности, считая от дальней от кожи стороны: тыльный слой, содержащий УФ-поглотитель липкий слой, разделительный слой и содержащая действующее вещество одно- или двухслойная матрица, приклеиваемая к коже поверхность которой закрыта удаляемой защитной пленкой.

3. Трансдермальная терапевтическая система по одному из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что отнесенная к единице площади масса липкого слоя составляет от 5 до 50 г/м<sup>2</sup>, предпочтительно от 20 до 30 г/м<sup>2</sup>.

4. Трансдермальная терапевтическая система по одному из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что разделительный слой имеет толщину в пределах от 4 до 23 мкм, предпочтительно от 4 до 10 мкм.

5. Трансдермальная терапевтическая система по одному из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что разделительный слой выполнен из барьерного полимера, предпочтительно из полиэтилентерефталата, полиакрилонитрила, поливинилхлорида, поливинилиденхлорида или их сополимеров либо состоящих из них многослойных пленок.

6. Трансдермальная терапевтическая система по одному из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что матрица и/или липкий слой являются самоклеящимися и выполнены, в основном, из полимеров, выбранных из группы, включающей полиизобутилен, полибутен, полиакрилат, полидиметилсилоксан, блок-сополимер стирола и изопрена и полиизопрен.

7. Трансдермальная терапевтическая система по одному из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что отнесенная к единице площади масса матрицы составляет от 30 до 150 г/м<sup>2</sup>, предпочтительно от 50 до 120 г/м<sup>2</sup>.

8. Трансдермальная терапевтическая система по одному из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что тыльный слой проницаем для действующего вещества и предпочтительно выполнен из полипропилена, полиэтилена, полиуретана или сополимера этилена и винилацетата либо в виде многослойной структуры из комбинации этих материалов между собой или с другими материалами.

9. Трансдермальная терапевтическая система по одному из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что УФ-поглотитель находится в растворенном виде в липком слое с концентрацией в интервале от 0,5 до 10 мас.%, предпочтительно от 1,0 до 5,0 мас.%

10. Трансдермальная терапевтическая система по одному из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что УФ-поглотитель(и) содержится(атся) только в липком слое.

11. Трансдермальная терапевтическая система по одному из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что УФ-поглотитель представляет собой одно вещество или смесь веществ из группы, включающей п-аминобензойную кислоту, производное аминобензойной кислоты, предпочтительно 2-этилгексильный эфир 4-диметиламинобензойной кислоты и/или полиэтоксипропиловый эфир 4-бис(полиэтоксил)аминобензойной кислоты, коричную кислоту, производные коричной кислоты, предпочтительно изоамиловый эфир 4-метоксикоричной кислоты и/или 2-этилгексильный эфир 4-метоксикоричной кислоты, 3-бензилиденборнан-2-он, производные бензилиденборнан-2-она, предпочтительно 3-(4'-метилбензилиденборнан-2-он, 3-(4-сульфон)бензилиденборнан-2-он и/или метилсульфат 3-(4'-триметиламмоний)бензилиденборнан-2-она, производное салициловой кислоты, предпочтительно 4-изопропилбензилсалицилат, 2-этилгексильный эфир салициловой кислоты и/или 3,3,5-триметилциклогексилсалицилат, бензотриазолы, предпочтительно 2-(5-хлор-2Н-бензотриазол-2-ил)-6-(1,1-диметилэтил)-4-метилфенол, 2,4,6'-трианилин-н-(карбо-2'-этилгексил-1'-окси)-1,3,5-триазин, 3-имидазол-4-илакриловую кислоту, эфир 3-имидазол-4-илакриловой кислоты, 2-фениленбензимидазол-5-сульфоновую кислоту и/или ее калиевые, натриевые и триэтаноламиновые соли, 2-циан-3,3-дифенилакриловую кислоту, терефталоилидендикамфорсульфоновую кислоту, бутилметоксидибензоилметан, бензофенон и/или производные бензофенона, предпочтительно бензофенон-3 и/или бензофенон-4.

12. Трансдермальная терапевтическая система по одному из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что УФ-поглотитель(и) является(ются) бесцветным(и) или имеет(ют) желтоватую окраску.

13. Трансдермальная терапевтическая система по одному из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что она является прозрачной или слегка полупрозрачной.

14. Трансдермальная терапевтическая система по одному из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что действующим веществом является по меньшей мере один гормон.

15. Трансдермальная терапевтическая система по одному из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что фармацевтическим(и) действующим(и) веществом(ами) является(ются) гестаген(ы), предпочтительно гестоден или левоноргестрел.

