

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 034204

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.01.16

(21) Номер заявки
201790855

(22) Дата подачи заявки
2015.10.15

(51) Int. Cl. A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01)

(54) ДЕРМАЛЬНАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА С ВЫСОКОЙ АДГЕЗИВНОЙ СПОСОБНОСТЬЮ

(31) MI2014A001803

(32) 2014.10.17

(33) IT

(43) 2017.08.31

(86) PCT/IB2015/057913

(87) WO 2016/059583 2016.04.21

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ФИДИЯ ФАРМАЧЕУТИЧИ С.П.А.
(IT)

(72) Изобретатель:
Дженнари Джованни, Дзанеллато
Анна Мария, Санти Патриция,
Падула Кристина (IT)

(74) Представитель:
Носырева Е.Л. (RU)

(56) WO-A1-2010130468
EP-A1-1400240
WO-A1-2013010737
US-A1-2011268785
WO-A1-2009088142
WO-A1-2014012653
US-B1-7560121
WO-A1-0128531

(57) Изобретение относится к высокоадгезивной трансдермальной терапевтической системе, содержащей адгезивную полимерную матрицу с солью диклофенака.

034204 B1

034204 B1

034204

B1

Настоящее изобретение относится к высокоадгезивной дермальной терапевтической системе.

Как правило, дермальная терапевтическая система содержит полимерную матрицу, которая выступает в качестве адгезивного слоя и в качестве контейнера, из которого высвобождается действующее вещество. Кроме того, дермальные терапевтические системы (или "пластыри, содержащие лекарственное средство" в соответствии с Европейской фармакопеей) представляют собой медицинские лейкопластыри, которые применяются по отношению к коже для переноса лекарственного средства местно к области применения, где они оказывают их терапевтическое действие (локально). Действующее вещество не проникает внутрь кровотока через кожу, или только в ограниченном количестве, которое не позволяет действующему веществу оказывать его системное действие. Следовательно, введение действующего вещества через дермальную терапевтическую систему или пластырь, содержащий лекарственное средство, может быть точно определено как местное введение для локального применения.

В частности, полимерная матрица должна быть способной растворять действующее вещество в необходимых концентрациях, она не должна химически взаимодействовать с действующим веществом, разлагая его или изменяя его природу, она должна обеспечивать его высвобождение, она не должна вызывать раздражение на участке применения, она должна обладать адгезионной способностью, которая является такой, которая обеспечивает адгезию на коже в течение времени, необходимого для продолжительности лечения.

Адгезия должна фактически обеспечивать близкий контакт между дермальной терапевтической системой и наружным слоем кожи в течение времени, находящегося в диапазоне приблизительно от нескольких часов до нескольких дней, но в то же время, дермальная терапевтическая система должна быть способной к удалению в любое время без причинения болевых ощущений и/или раздражения по отношению к коже.

Адгезивные полимерные матрицы, известные из уровня техники, получены исходя из раствора на основе адгезивных полимеров, также определенных как "материал на основе чувствительного к давлению адгезива (PSA)".

В частности, известно применение акриловых или метакриловых полимеров, предпочтительно характеризующихся температурой стеклования (T_g) ниже комнатной температуры (или температуры применения), характеризующихся мягкой консистенцией и вследствие этого, как правило, не требующих присутствия пластификаторов. Полимеры, характеризующиеся $T_g < \text{комнатная } T$, производятся растворенными в органических растворителях.

Пример адгезивных полимерных матриц, содержащих акриловый или метакриловый полимеры с $T_g < \text{комнатная } T$, описан в EP1784169 и в WO 2010/130468. В данном документе, относящемся к трансдермальным полимерным матрицам, применяемые полимеры представляют собой сополимеры акриловой кислоты и ее акриловых и/или метакриловых сложных эфиров, содержащие функциональные группы кислоты вдоль полимерной цепи, где свободные карбоксильные группы образуют соль с соответствующими органическими или неорганическими основаниями. В полимерных матрицах согласно EP'169 и WO' 468 применяются сополимеры, характеризующиеся процентным содержанием свободных карбоксильных групп в диапазоне 0,1-15%, образующие соль с основаниями, выбранными из гидроксидов, из карбонатов или бикарбонатов щелочных, щелочно-земельных или переходных металлов или из аммиака, сополимеров метилакрилата аммония, этилендиамина, лизина.

Целью настоящего изобретения является обеспечение дермальной терапевтической системы, которая преодолевает недостатки известного уровня техники (такие как, например, ограниченная адгезия), в частности, дермальная терапевтическая система, характеризующаяся высокой стабильностью, как с течением времени, так и при различных значениях температуры и профилем высвобождения действующего вещества диклофенак при дермальном применении.

Дополнительной целью настоящего изобретения является обеспечение терапевтической дермальной системы, которая обеспечивает близкий контакт между дермальной терапевтической системой и наружным слоем кожи в течение времени, находящегося в диапазоне от нескольких часов до приблизительно нескольких дней, и которая в то же время, может быть удалена в любое время без причинения болевых ощущений и/или раздражения по отношению к коже. Данная система обеспечивает высвобождение на коже действующего вещества диклофенак в терапевтическом количестве в пределах 12-24 ч после ее дермального применения.

Таким образом, объект настоящего изобретения относится к дермальной терапевтической системе, которая содержит адгезивную полимерную матрицу, содержащую сополимер акрилата и винилацетата, характеризующийся T_g ниже 0°C , предпочтительно самоотверждающийся, содержащий свободные гидроксильные группы, при этом указанный сополимер акрилата и винилацетата присутствует при процентном содержании, находящемся в диапазоне от 45 до 65 вес.% в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы, и основной бутилированный метакрилатный сополимер, при этом указанный метакрилатный сополимер присутствует при процентном содержании, находящемся в диапазоне от 5 до 20 вес.% в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы, в качестве адгезивных компонентов, органическую или неорганическую кислоту при процентном содержании, находящемся в диапа-

зоне от 0,5 до 3,5 вес.% в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы, в качестве стабилизатора, соль диклофенака при процентном содержании, находящемся в диапазоне от 8 до 20 вес.% в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы, в качестве действующего вещества, дополнительную часть до 100, состоящую из фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и/или добавок, таких как, например, регуляторы адгезии.

Система согласно настоящему изобретению, таким образом, включает два различных полимера, связанных в такой пропорции, что обеспечивается получение высокоадгезивной, стабильной и терапевтически эффективной дермальной системы.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что только связывание (в соответствии с конкретными величинами) сополимера акрилата и винилацетата, содержащего гидроксильные группы, но без карбоксильных функциональных групп кислоты, с приведенным выше основным бутилированным метакрилатным сополимером в качестве адгезивных компонентов, с регуляторами адгезии и с органической или неорганической кислотой гарантирует получение высокоадгезивной и эффективной терапевтической системы с постоянным высвобождением диклофенака на уровне дермы в пределах 12-24 ч после применения по отношению к коже.

Сополимер акрилата и винилацетата, характеризующийся T_g ниже 0°C , не отверждающийся или самоотверждающийся, который содержит свободные гидроксильные группы, не имеет свободных карбоксильных групп. Указанный сополимер получают из двух или более мономеров с переменным процентным содержанием, выбранных из группы, включающей

- 2-этилгексилакрилат
- 2-метилакрилат
- 2-гидроксиэтилакрилат
- 2-оксиранилметилметакрилат титановую соль
- 1-бутанола и этенилацетат или винилацетат.

Сополимер акрилата и винилацетата адгезивной полимерной матрицы дермальной терапевтической системы согласно настоящему изобретению предпочтительно выбран из сополимера, известного под торговым названием Duro-tak® 387-2287/87-2287 (неотверждающийся PSA) (например, National Starch, Henkel) и сополимера, известного под торговым названием Duro-tak® 387-2516/87-2516 (самоотверждаемый PSA) (например, National Starch, Henkel); предпочтительным является сополимер акрилата и винилацетата Duro-tak® 387-2516/87-2516.

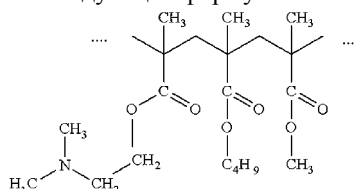
Сополимер Duro-tak® 387-2287/87-2287 представляет собой неотверждающийся сополимер акрилата и винилацетата, характеризующийся T_g ниже 0°C , содержащий свободные гидроксильные группы и не содержащий свободные карбоксильные группы, с процентным содержанием твердых веществ, равным 50,5 вес.%, и вязкостью, равной 18000 (мПа·с).

Сополимер Duro-tak® 387-2516/87-2516 представляет собой самоотверждающийся сополимер акрилата и винилацетата, характеризующийся T_g ниже 0°C , содержащий свободные гидроксильные группы и не содержащий свободные карбоксильные группы, с процентным содержанием твердых веществ, равным 41,5 вес.%, и вязкостью, равной 4350 (мПа·с).

Сополимер акрилата и винилацетата предпочтительно присутствует при процентном содержании, находящемся в диапазоне от 50 до 60%, еще более предпочтительно от 53 до 58 вес.% в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы.

Основной бутилированный метакрилатный сополимер адгезивной полимерной матрицы дермальной терапевтической системы согласно настоящему изобретению предпочтительно представляет собой сополимер, имеющий торговое название Eudragit® E100 (Rohm Pharma), обычно применяемый в качестве пленочного покрытия твердых составов для перорального применения.

Более конкретно он представляет собой катионный полимер, а именно диметиламиноэтилметакрилатный сополимер, характеризующийся следующей формулой:



Основной бутилированный метакрилатный сополимер предпочтительно присутствует при процентном содержании, находящемся в диапазоне от 6 до 16%, еще более предпочтительно от 9 до 13 вес.% в пересчете на общий вес адгезивной полимерной матрицы.

Действующее вещество, присутствующее в полимерной матрице дермальной терапевтической системы согласно настоящему изобретению, представляет собой соль диклофенака, выбранную из солей щелочных металлов, например, натриевую или калиевую соль, или диклофенак образует соль с гидроксиэтилпирролидином, или она представляет собой диэтиламмониевую соль.

Соль диклофенака предпочтительно представляет собой натриевую соль или диэтиламмониевую

соль, предпочтительно при процентном содержании, находящемся в диапазоне от 10 до 20%, еще более предпочтительно от 12 до 16 вес.% в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы.

Полимерная матрица дермальной терапевтической системы согласно настоящему изобретению дополнительно включает органические или неорганические кислоты в качестве стабилизаторов матрицы.

Неорганическая кислота предпочтительно представляет собой хлористоводородную кислоту, при этом органическая кислота выбрана из моно-, ди- или трехосновных карбоновых органических кислот, и предпочтительно выбрана из лимонной кислоты, янтарной кислоты, молочной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, салициловой кислоты и уксусной кислоты, и еще более предпочтительно представляет собой моногидрат лимонной кислоты, при процентном содержании, находящемся в диапазоне от 0,5 до 3,5%, предпочтительно от 0,8 до 2,5%, еще более предпочтительно от 1 до 2 вес.% в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы.

Адгезивная полимерная матрица также может содержать успокаивающие кожу продукты, консерванты, увлажняющие средства, регуляторы адгезии и т.д. в качестве вспомогательных веществ и/или фармацевтически приемлемые добавки.

Полимерная матрица дермальной терапевтической системы согласно настоящему изобретению предпочтительно включает, в качестве регуляторов адгезии, стеарат полиэтиленгликоля (12 моль) и/или сорбитанолеат, при общем процентном содержании, находящемся в диапазоне от 10 до 30%, предпочтительно от 12 до 25%, еще более предпочтительно от 15 до 20 вес.% в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы.

Предпочтительный состав адгезивной полимерной матрицы дермальной терапевтической системы согласно настоящему изобретению состоит из 56% по весу Duro-tak 387-2516/87-2516 в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы;

11,1 вес.% Eudragit E100 в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы;

13,4 вес.% диклофенака натрия в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы;

13,4 вес.% стеарата полиэтиленгликоля (12 моль) в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы;

4,5 вес.% сорбитанолеата в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы;

1,6 вес.% моногидрата лимонной кислоты в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы. Дополнительный предпочтительный состав адгезивной полимерной матрицы дермальной терапевтической системы согласно настоящему изобретению состоит из

54,8 вес.% Duro-tak 387-2516/87-2516 в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы;

10,8 вес.% Eudragit E100 в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы;

15,3 вес.% диэтиламмониевой соли диклофенака в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы;

13,1 вес.% стеарата полиэтиленгликоля (12 моль) в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы;

4,4 вес.% сорбитанолеата в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы;

1,6 вес.% моногидрата лимонной кислоты в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы.

Слой, состоящий из адгезивной полимерной матрицы, характеризуется толщиной, находящейся в диапазоне от 50 до 500 мкм, предпочтительно от 100 до 350 мкм и еще более предпочтительно характеризуется толщиной 300 мкм.

Дермальная терапевтическая система согласно настоящему изобретению имеет определенное преимущество, заключающееся в наличии особенно высокой адгезионной способности, значительно более высокой, чем таковая аналогичных продуктов на рынке, которая обеспечивает оптимальный период использования/применения, стабильна с течением времени, также при различных значениях температуры.

Дермальная терапевтическая система согласно настоящему изобретению дополнительно содержит слой подложки адгезивной полимерной матрицы, который играет важную роль в отношении свойств, необходимых для применения дермальной системы, которую часто применяют в отношении областей суставов, и вследствие этого необходима высокая степень пластичности. Таким образом, можно применять различные типы материалов, такие как нетканый материал, пеноматериалы, пленки и волокна. С целью придания лучшей переносимости дермальной терапевтической системы для применяемого материала важным также является наличие хорошей проницаемости по отношению к пару. В качестве оптимального решения был обнаружен нетканый материал на основе 100% сложного полиэфира.

Дермальная терапевтическая система согласно настоящему изобретению дополнительно содержит защитный слой, который, например, может представлять собой силиконизированную пленку на основе сложного полиэфира или нетканый материал на основе сложного полиэфира, хорошо известные специалистам в данной области, или пергамин, покрытый одним слоем силикона, т.е. чрезвычайно устойчивая, гладкая и почти прозрачная каландрованная бумага из целлюлозы, покрытая одним слоем силикона.

Дермальная терапевтическая система согласно настоящему изобретению может быть получена с размерами, находящимися в диапазоне от 20 до 300 см², предпочтительно от 100 до приблизительно 150

см².

Дермальная терапевтическая система согласно настоящему изобретению предпочтительно содержит слой подложки, непроницаемый для действующего вещества, адгезивный слой, состоящий из адгезивной полимерной мембраны, содержащей действующее вещество, и удаляемый защитный слой.

В своей наиболее простой форме дермальная терапевтическая система согласно настоящему изобретению может быть обеспечена с помощью способа, известного специалистам в данной области, и конкретно посредством смешивания раствора на основе адгезивных сополимеров в растворителе с низкой температурой кипения с действующим веществом, при этом смесь равномерно наносят на удаляемый защитный слой, удаления растворителя посредством выпаривания и покрытия получаемого в результате продукта подложкой.

Более конкретно, дермальная терапевтическая система согласно настоящему изобретению предусматривает следующие стадии:

смешивание растворителей с низкой температурой кипения,

добавление основного бутилированного метакрилатного сополимера и интенсивное перемешивание до полного растворения,

добавление соли диклофенака и перемешивание, добавление воды и интенсивное перемешивание,

добавление последовательно регуляторов адгезии, стабилизаторов матрицы и возможных других вспомогательных веществ при интенсивном перемешивании, возможно после нагревания до 40°C, до полного растворения,

добавление сополимера акрилата и винилацетата и медленное перемешивание до полного растворения,

нанесение смеси равномерно на защитный слой, способный к удалению,

удаление растворителя в печи,

ламинирование полученного в результате продукта на подложке.

Таким образом, способ получения адгезивной полимерной матрицы включает образование системы на основе растворителя, к которой затем добавляют определенное количество воды. Полимерная матрица первоначально на основе растворителя соответственно трансформируется в смесь на основе растворителя/воды, в которой действующее вещество полностью растворяется.

Процентное содержание воды находится в диапазоне от 1 до 5 вес.% в пересчете на вес во влажном состоянии адгезивной полимерной матрицы.

Эксперименты, предназначенные для определения адгезионной способности дермальной терапевтической системы согласно настоящему изобретению, осуществляли в соответствии со следующей методикой с применением динамометра:

образец для тестирования получали посредством нанесения клеящей ленты на центральную часть дермальной терапевтической системы во избежание растягивания нетканого материала в ходе эксперимента по измерению адгезионной способности. Методика тестирования адгезионной способности включает следующие стадии:

нарезание образцов, например, с размерами 25 мм (ширина) × 100 мм (длина);

нанесение образца на поверхность панели, оказывая легкое давление;

создание растяжения клеящей ленты для помещения в верхний зажим динамометра;

прокатывание стального ролика в прямом и обратном направлениях на образце;

обеспечение выдерживания образца;

фиксирование панели в нижнем зажиме динамометра и фиксирование клеящей ленты в верхнем зажиме;

удаление образца из панели при определенной скорости (например, скорость 300 ± 30 мм/мин.);

выражение силы адгезии в Н/см;

повторение теста по меньшей мере на трех тестовых образцах;

конечная величина адгезионной способности представляет собой среднее значение полученных в результате измерений.

Настоящее изобретение проиллюстрировано более детально в следующем примере.

Пример 1. Получение дермальной терапевтической системы, содержащей натриевую соль диклофенака.

Смешивали 16,46 г этилацетата при механическом перемешивании с 16,70 г изопропанола. Добавляли 12,94 г (11,11 вес.% в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы) Eudragit E100 (диметиламиноэтилметакрилатного сополимера) к данной смеси растворителей и всю смесь оставляли при интенсивном перемешивании при комнатной температуре до полного растворения. Затем добавляли 15,58 г (13,37 вес.% в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы) диклофенака натрия при перемешивании и 7,99 г воды при интенсивном перемешивании в течение приблизительно 5 мин.

Смесь затем нагревали до 40°C и последовательно добавляли 15,66 г (13,44 вес.% в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы) стеарата полиэтиленгликоля (12 моль) (Cithrol 6MS)

при интенсивном перемешивании до полного растворения. Затем добавляли 5,27 г (4,52 вес.% в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы) сорбитанолеата (Span 80V) при перемешивании до полного растворения, с последующим добавлением 1,9 г (1,63 вес.% в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы) моногидрата лимонной кислоты при перемешивании до полного растворения и в конце 157,49 г (55,94 вес.% в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы) Duro-tak 387-2516/87-2516 (сополимера акрилата и винилацетата, характеризующегося T_g ниже 0°C , самоотверждающегося, содержащего свободные гидроксильные группы), характеризующегося содержанием твердых веществ 41,5% вес./вес., при медленном перемешивании, получали до приблизительно 250 г однородной массы.

Для получения слоя адгезивной полимерной матрицы смесь распределяли на покрытом силиконом пергаменте (80 г/м^2), характеризующемся толщиной 300 мкм, с помощью ручного распределителя. Растворители удаляли в печи с циркуляцией воздуха посредством нагревания до 60°C в течение 40 мин.

Затем осуществляли ламинирование с применением нетканого материала на основе 100% сложного полиэфира в качестве подложки.

Пример 2. Получение дермальной терапевтической системы, содержащей диклофенак, образовавший соль с диэтиламмонием.

Данную систему получали в соответствии с аналогичной методикой, описанной в примере 1, но добавляли 17,8 г (т.е. 15,3 вес.% в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы) диэтиламмониевой соли диклофенака вместо натриевой соли. В конце процесса получения осуществляли ламинирование с применением нетканого материала на основе 100% сложного полиэфира в качестве подложки.

Тестирование адгезионной способности in vitro

Для этой цели получали различные адгезивные матрицы (в качестве сравнения), как описано в примере 1, заменив PSA Duro-Tak 87/2516 на PSA, содержащий карбоксильные группы.

Получение адгезивной матрицы для сравнения

Адгезивную матрицу для сравнения получали в соответствии с аналогичной методикой, описанной в примере 1, заменив Duro-tak 387-2516/87-2516 на Duro-tak 87/2852, т.е. с применением 157,49 г акрилатного сополимера, характеризующегося T_g ниже 0°C , отвержденного, содержащего до 7% свободных карбоксильных групп, характеризующегося содержанием твердых веществ 33,5% вес./вес. Добавление осуществляли при медленном перемешивании, получали до приблизительно 250 г однородной массы. В конце процесса получения осуществляли ламинирование с применением нетканого материала на основе 100% сложного полиэфира в качестве подложки.

Адгезия на стальной подложке, выраженная в Н/см

Образец	Условия хранения	Адгезионная способность Время 0	Адгезионная способность 1 месяц	Адгезионная способность 3 месяца
Пример 1	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C/}$	12,02 Н/см	9,3 Н/см	7,8 Н/см
Пример 1	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C/}$	12,02 Н/см	7,4 Н/см	6,7 Н/см
Пластырь для сравнения (Duro-tak [®] 87-2852)	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C/}$	6,1 Н/см	5,8 Н/см	2,9 Н/см
Пластырь для сравнения (Duro-tak [®] 87-2852)	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C/}$	6,1 Н/см	4,9 Н/см	2,3 Н/см

Тестирование, осуществляемое в соответствии с описанной выше методикой, демонстрирует, что адгезионная способность терапевтической системы согласно настоящему изобретению приблизительно в два раза выше в сравнении с адгезионной способностью пластыря для сравнения как при 25°C , так и при 40°C .

Определенная комбинация элементов, образующих состав адгезивной полимерной матрицы терапевтической системы согласно настоящему изобретению, таким образом, обеспечивает достижение высокой адгезионной способности, которая является стабильной с течением времени, а также при различных значениях температуры.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Дермальная терапевтическая система, которая содержит адгезивную полимерную матрицу, содержащую

сополимер акрилата и винилацетата, характеризующийся T_g ниже 0°C , который содержит свободные гидроксильные группы и не содержит свободные карбоксильные группы, в количестве от 45 до 65 вес.% в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы, и основной бутилированный метакрилатный сополимер, в количестве от 5 до 20 вес.% в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы, в качестве адгезивных компонентов,

органическую кислоту, которая представляет собой моногидрат лимонной кислоты или неоргани-

ческую кислоту, которая представляет собой хлористоводородную кислоту, в количестве от 0,5 до 3,5 вес.% в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы, в качестве стабилизатора,

соль диклофенака в количестве от 8 до 20 вес.% в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы, в качестве действующего вещества и

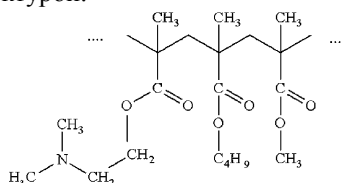
дополнительную часть до 100, состоящую из вспомогательных веществ и/или фармацевтически приемлемых добавок.

2. Дermalная терапевтическая система по п.1, где вспомогательные вещества и/или фармацевтически приемлемые добавки представляют собой регуляторы адгезии.

3. Дermalная терапевтическая система по п.1 или 2, где сополимер акрилата и винилацетата представляет собой самоотверждающийся сополимер с процентным содержанием твердых веществ 41,5 вес.% и вязкостью, равной 4350 мПа·с, или неотверждающийся сополимер с процентным содержанием твердых веществ, равным 50,5 вес.%, и вязкостью, равной 18000 мПа·с, и предпочтительно представляет собой самоотверждающийся сополимер с процентным содержанием твердых веществ 41,5 вес.% и вязкостью, равной 4350 мПа·с.

4. Дermalная терапевтическая система по любому из предыдущих пунктов, которая содержит сополимер акрилата и винилацетата в количестве от 50 до 60%, предпочтительно от 53 до 58 вес.% в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы.

5. Дermalная терапевтическая система по любому из предыдущих пунктов, где основной бутилированный метакрилатный сополимер представляет собой диметиламиноэтилметакрилатный сополимер, характеризующийся следующей структурой:



6. Дermalная терапевтическая система по любому из предыдущих пунктов, которая содержит основной бутилированный метакрилатный сополимер в количестве от 6 до 16%, предпочтительно от 9 до 13 вес.% в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы.

7. Дermalная терапевтическая система по любому из предыдущих пунктов, где соль диклофенака выбрана из солей щелочных металлов, таких как натриевая соль или калиевая соль, или диклофенак образует соль с гидроксиэтилпирролидином, или она представляет собой диэтиламмониевую соль и предпочтительно присутствует в количестве от 10 до 20%, предпочтительно от 12 до 16 вес.% в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы.

8. Дermalная терапевтическая система по любому из предыдущих пунктов, где соль диклофенака выбрана из натриевой соли или диэтиламмониевой соли, предпочтительно натриевой соли.

9. Дermalная терапевтическая система по любому из предыдущих пунктов, где полимерная матрица дополнительно содержит регуляторы адгезии, предпочтительно стеарат полиэтиленгликоля (12 моль) и/или сорбитанолеат, в количестве от 10 до 30%, предпочтительно от 12 до 25%, еще более предпочтительно от 15 до 20 вес.% в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы.

10. Дermalная терапевтическая система по любому из предыдущих пунктов, которая содержит моногидрат лимонной кислоты или хлористоводородную кислоту в количестве от 0,8 до 2,5%, еще более предпочтительно от 1 до 2 вес.% в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы.

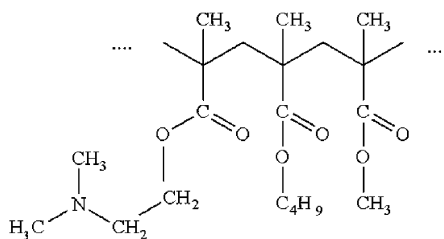
11. Дermalная терапевтическая система по любому из предыдущих пунктов, которая содержит моногидрат лимонной кислоты.

12. Дermalная терапевтическая система по любому из предыдущих пунктов, где адгезивная полимерная матрица имеет следующий состав:

56 вес.% в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы самоотверждающегося сополимера акрилата и винилацетата, который характеризуется T_g ниже 0°C, содержит свободные гидроксильные группы и не содержит свободные карбоксильные группы, с процентным содержанием твердых веществ, равным 41,5 вес.% и вязкостью, равной 4350 мПа·с;

11,1 вес.% в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы диметиламиноэтилметакрилатного сополимера,

который характеризуется следующей структурой:



13,4 вес.% диклофенака натрия в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы;
13,4 вес.% стеарата полиэтиленгликоля (12 моль) в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы;

4,5 вес.% сорбитанолеата в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы;

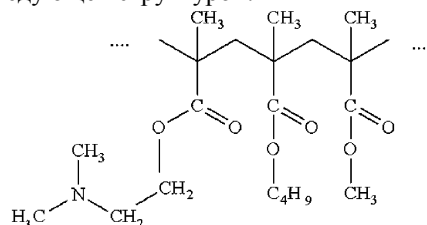
1,6 вес.% моногидрата лимонной кислоты в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы.

13. Дermalная терапевтическая система по любому из предыдущих пп.1-11, где адгезивная полимерная матрица имеет следующий состав:

54,8 вес.% в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы самоотверждающегося сополимера акрилата и винилацетата, который характеризуется T_g ниже 0°C , содержит свободные гидроксильные группы и не содержит свободные карбоксильные группы, с процентным содержанием твердых веществ, равным 41,5 вес.%, и вязкостью, равной 4350 мПа·с;

10,8 вес.% в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы диметиламиноэтилметакрилатного сополимера,

который характеризуется следующей структурой:



15,3 вес.% диэтиламмониевой соли диклофенака в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы;

13,1 вес.% стеарата полиэтиленгликоля (12 моль) в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы;

4,4 вес.% сорбитанолеата в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы;

1,6 вес.% моногидрата лимонной кислоты в пересчете на общий сухой вес адгезивной полимерной матрицы.

14. Дermalная терапевтическая система по любому из предыдущих пунктов, где адгезивная полимерная матрица имеет толщину от 50 до 500 мкм, предпочтительно от 100 до 350 мкм и еще более предпочтительно толщину, равную 300 мкм.

15. Дermalная терапевтическая система по любому из предыдущих пунктов, которая дополнительно содержит слой подложки адгезивной полимерной матрицы, предпочтительно нетканый материал на основе 100% сложного полиэфира, и защитный слой, предпочтительно выбранный из силиконизированной пленки на основе сложного полиэфира, нетканого материала на основе сложного полиэфира, пергамина, покрытого одним слоем силикона.

16. Дermalная терапевтическая система по любому из предыдущих пунктов, имеющая площадь поверхности, от 20 до 300 cm^2 , предпочтительно от 100 до 150 cm^2 .

