



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 48973

(13) C2

(51) 6 A61M37/00, A61K31/565, A61L15/00,
A61P15/18МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ТРАНСДЕРМАЛЬНИЙ ПЛАСТИР НА ОСНОВІ 17-ДЕАЦЕТИЛНОРГЕСТИМАТУ ДЛЯ ПОПЕРЕДЖЕННЯ
ОВУЛЯЦІЇ

1

2

(21) 98010009
(22) 06 06 1996
(24) 16 09 2002
(86) PCT/US96/09396, 06 06 1996
(31) 08/473 531
(32) 07 08 1995
(33) US
(31) 08/517 263
(32) 21 08 1995
(33) US
(46) 16 09 2002, Бюл. № 9, 2002 р.
(72) Джона Джанан, US, Одетт Джей, US, Сінгх Ноель, US
(73) ОРТО-МАКНЕЙЛ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ІНК, US
(56) UA, A, 5 422 119, 06 06 1995 US, A, 5 376 377, 27 12 1994
(57) 1 Трансдермальний пластир для попередження овуляції у жінок, який включає
а) основу та
б) матричний шар, що не містить акрилатів, який підстипає основу, причому матричний шар містить суміш 17-деацетилноргестимату та клею, чутливого до натискування, що містить, принаймні, один з елементів - силікон та/або поліізобутилен, та зазначений матричний шар адаптований для дифузійного зв'язку зі шкірою жінки і для трансдермального введення інгібуючої овуляцію кількості 17-деацетилноргестимату
2 Пластир за п 1, який відрізняється тим, що вказана кількість складає від 175 до 300мкг/добу

3 Пластир за п 1, який відрізняється тим, що матричний шар містить посилювач проникливості шкіри
4 Пластир за п 3, який відрізняється тим, що посилювач проникливості шкіри вибирають з групи, що складається по суті з ефіру молочної кислоти C₁₂-C₁₈ аліфатичного спирту, олеїнової кислоти та ПГМЛ
5 Пластир за п 4, який відрізняється тим, що посилювачем проникливості є лаурилпактат
6 Пластир за п 1, який відрізняється тим, що матричний шар додатково містить естроген
7 Пластир за п 6, який відрізняється тим, що естрогеном є естрадіол
8 Пластир за п 7, який відрізняється тим, що естрадіол являє собою етинілестрадіол або 17-β-естрадіол
9 Пластир за п 8, який відрізняється тим, що естрадіол являє собою етинілестрадіол
10 Пластир за п 9, який відрізняється тим, що кількість 17-деацетилноргестимату складає від 175 до 300мкг/добу і кількість етинілестрадіолу складає від 10 до 35мкг/добу
11 Пластир за п 8, який відрізняється тим, що естрадіол являє собою 17-β-естрадіол
12 Пластир за п 11, який відрізняється тим, що кількість 17-деацетилноргестимату складає від 175 до 300мкг/добу і кількість 17-β-естрадіолу складає від 30 до 150мкг/добу

Галузь техніки

Цей винахід відноситься до трансдермальної доставки лікарських препаратів. Більш конкретно, він стосується пластирів та способів і трансдермального введення 17-деацетилноргестимату або окремо, або у сполученні з естрогеном, зокрема, етинілестрадіолом.

Передумови винаходу

Поєднання норгестиману /Нгм/ та етинілестрадіола /ЕЕ/ вводяться орально жінкам у якості протизаплідного засобу Bringer J, Am J Obstet Gynecol (1992) 166 1989 - 77 McGuire, Am J

Obstet Gynecol (1990) 163 2127 - 2131 доводять, що орально введений Нгм метаболізується до 17-деацетилноргестимату /17-д-Нгм/, 3-кетоноргестиману та левоноргестріла /Лнг/ та ці метаболіти можуть брати участь у фармакологічній реакції на орально введений лікарський препарат.

Chien et al, патент США № 4908169 описує трансдермальні пластирі для спільної доставки естрогенів та прогестинів жінкам для концепції. ЕЕ згадується як один з естрогенів, котрий може вводиться з пластира та Нгм і Лнг згадуються як мо-

(13) C2

(11) 48973

(19) UA

жливі прогестини, котрі можуть вводитись

Заявникам невідомий попередній рівень техніки, що описує введення 17-д-Нгм окремо або у сполученні з лютим естрогеном трансдермальними або іншими шляхами введення

Розкриття винаходу

Цей винахід пропонує композиції та спосіб запобігання овуляції або проведення заміщувальної гормональної терапії шляхом введення жінці ефективною кількістю 17-деацетилноргестимату з одного боку, 17-деацетилноргестимат вводиться жінці спільно з інгібіруючою овуляцію кількістю естрогену. Композиції переважно вводяться трансдермально

Відповідно, з одного боку цей винахід становить собою трансдермальний пластир для запобігання овуляції у жінок, що включає захисний шар та матричний шар, що підтілює підкладочний шар, причому матричний шар містить суміш 17-д-Нгм та клею, що склеюється при натискуванні та підбраного для входження у дифузійний зв'язок з шкірою жінки та для нанесення інгібіруючої овуляцію кількості 17-д-Нгм на вказану шкіру

З другого боку, винахід заявляє собою трансдермальну терапевтичну систему для введення жінці 17-д-Нгм та естрогену, причому терапевтична система включає підкладочний шар та матричний шар, що підтілює підкладочний шар, причому матричний шар містить суміш 17-д-Нгм та клею, ефективного при натискуванні та підбраного для входження у дифузійний зв'язок з шкірою жінки і для спільного введення жінці та для нанесення інгібіруючої овуляцію кількості 17-д-Нгм естрогена через шкіру. Ці пластирі можуть також використовуватись для проведення гормональної заміщувальної терапії

Способи здійснення винаходу

Цей винахід являє собою композиції та способи запобігання овуляції у жінок, що включає введення подавляючої овуляцію кількості 17-деацетилноргестимату. Ефективна кількість може бути від приблизно 150 до приблизно 350мкг/добу та переважно від приблизно 175 до приблизно 300мкг/добу 17-деацетилноргестимату. З одного боку, 17-деацетилноргестимат вводиться спільно з подавляючою овуляцію кількістю естрогена, такого як етінілестрадіол. Ефективна кількість складає від приблизно 150 до приблизно 150мкг/добу та переважно від приблизно 175 до приблизно 300мкг/добу 17-деацетилноргестимату та від 10 до 35мкг/добу етінілестрадіола

Заявлені трансдермальні пластирі забезпечують контрацепцію у жінок. Вони також прийнятні для гормональної заміщувальної терапії

Трансдермальні пластирі призначені для постійної доставки 17-д-Нгм та, необов'язково, естрогену до шкіри на протязі тривалого періоду часу, традиційно на протязі 1 - 7 діб та переважно на протязі 7 діб

Коли пластирі носять для контрацепції, пластир звичайно розташовують на шкіру на п'ятий день менструального циклу та згідно необхідності роблять заміну до закінчення 21 доби носіння. Наприклад, у випадку застосування 7-добового пластиру для доставки препарату (препаратів) на протязі 21-добового періоду треба три пластира. За ба-

жанням, після цього можна носити пластир з плацебо до п'ятого дня наступного менструального циклу. Ця схема повторюється при кожному менструальному циклі

І 17-д-Нгм, і естрогени подавляють овуляцію, хоча і різними шляхами. 17-д-Нгм подавляє звільнення лютенізіруючого гормону (ЛГ), тоді як переважна дія естрогену проявляється у подавленні секреції фолікулопостимулюючого гормону (ФСГ). Таким чином, коли у відповідності з винаходом вводиться сполука 17-д-Нгм та естрогену, овуляція запобігається шляхом подавлення овуляторного стимулу та/або шляхом подавлення росту фолікулів. Вважається, що введення 17-д-Нгм має перевагу відносно батьківської сполуки (Нгм) або його інших метаболітів у тому, що 17-д-Нгм мало або зовсім не подавляє андрогенну активність

Ефективна доза 17-д-Нгм для подавлення овуляції звичайно знаходиться у діапазоні від приблизно 150 до приблизно 350мкг/добу та переважно від приблизно 175 до приблизно 300мкг/добу та більш переважно від приблизно 175 до приблизно 250мкг/добу. Пластирі згідно винаходу будуть мати площу основної поверхні (тобто, площу, що знаходиться у дифузійному контакті з шкірою) від 10 до 50см². Ефективна доза для подавлення овуляції буде залежати від конкретного спільного вводимого естрогену. Наприклад, коли естроген становить собою етінілестрадіол, доза буде звичайно, з меншої міри 10мкг/добу, переважно, від 10 до 35мкг/добу, та найбільш переважно - приблизно 20мкг/добу. Пластирі будуть вміщувати достатню кількість 17-д-Нгм та, у випадку присутності, естрогену для забезпечення таких щодобових доз на запропонований строк носіння пластиру. Звичайно, такі дози складають від приблизно 20мкг/добу до приблизно 200мкг/добу та переважно від приблизно 30мкг/добу до приблизно 150мкг/добу етінілестрадіола

Пластирі згідно цьому винаходу становлять собою шарові структури матричного або монолітного типу. Такі пластирі добре відомі з попереднього рівня техніки. Вони містять матричний шар лікарського препарату (препаратів), що змішаний з клеєм, що ефективний при натискуванні та підкладочний шар. Матриця служить і у якості резервуара для лікарського препарату та засобу, з допомогою котрого пластир фіксується на шкірі. Перед використанням пластир буде також включати шар непроникувальної підкладки

Шар підкладки непроникувливий для препарату та інших компонентів матриці та визначає верхню зовнішню поверхню пластиру. Він може бути виготовлений з одиничного шару або плівки полімеру, або складатись з одного або більш шарів полімеру та металічної фольги. Прикладами полімерів, що підходять для використання при виготовленні плівок підкладки є полівінілхлорид, полівініліденхлорид, поліолефіни, такі як сополімерні етиленілацетата, поліетилен, поліпропілен, поліуретан та поліефіри, такі як поліетилен терефталат

Клей, ефективний при натискуванні матриці звичайно буде становити собою розчин поліакрілата, силікон або поліізобутилен (ПІБ). Такі клеї добре відомі у техніці виготовлення трансдермальних пластирів. Див., наприклад, "The Handbook

of Pressure Sensitive Adhesive Technology, 2nd Edition (1989) Van Nostrand, Reinhold "

Клеї з розчину поліакрилату, ефективні при натискуванні, виготовляються шляхом сополімеризації одного або більш акрилатних мономерів (термін "акрилатні" охоплює і акрилати і метакрилати), одного або більш модифікуючих мономерів та одного або більш мономерів, що містить функціональну групу у органічному розчиннику. Акрилатні мономери, що використовуються для виготовлення цих полімерів, звичайно представляють собою акрилати з 4 - 17 атомів вуглецю з 2-етилгексоакрилатом, бутілакрилатом та, що є переважним ізооктілакрилатом. Модифікуючі мономери звичайно включаються для змінений Tg (температура скловання) полімера. Для цієї мети можуть використовуватись такі мономери, як вінілацетат, етилакрилат та метакрилат та метилметакрилат. Мономер, що містить функціональну групу забезпечує ділянку для поперечної зшивки. Функціональні групи цих мономерів становлять собою переважно карбоксильні, гідроксильні групи або їх сполучення. Прикладами мономерів, котрі забезпечують такі групи є акрилова кислота, метакрилова кислота і мономери, що містять гідроксильну групу, такі як гідроксиетилацетат. Поліакрилатні клеї переважно поперечно зшиті з використанням поперечнозшиваючої речовини для покращення їх фізичних властивостей (наприклад, протидія зрушенню та повзучості). Щільність поперечної зшивки повинна бути низькою, так як високі ступені поперечної зшивки можуть негативно впливати на властивості вклеювання сополімера. Поперечнозшиваючі агенти розкриті у патенті США № 5393529. Клеї з розчину поліакрилату, ефективні при натискуванні, є у продажу під торговими назвами, такими як GELVA™ та DUROTAK від 3M.

Поліізобутиленові клеї являють собою суміші високомолекулярного (ВМ) ПІБ та низькомолекулярного (НМ) ПІБ. Такі суміші описані у попередньому рівні техніки, наприклад, у PCT/US 91/02516. Молекулярна маса ВМ ПІБ буде звичайно в діапазоні від приблизно 700000 до 2000000Da, тоді як молекулярна маса НМ ПІБ буде звичайно в інтервалі від 35000 до 60000. Згадані тут молекулярні маси становлять собою середню молекулярну масу. Відношення маси ВМ ПІБ та НМ ПІБ у клею буде звичайно в інтервалі від 1 : 1 до 1 : 10. ПІБ клеї буде також звичайно включати речовину для підвищення липкості, такої як полібутенова олія та високий Tg, низькомолекулярні аліфатичні смоли, такі як смоли ESCOREZ™, що є у компанії Exochem Chemical. Поліізобутиленові полімери є у продажу під торговою назвою VISTANEX™ від компанії Exochem Chemical.

Силіконові клеї, котрі можуть використовуватись при виготовленні матриці, звичайно становлять собою високомолекулярні полідиметилсілоксани або полідиметилдіфенілсілоксани. Рецептури силіконових клеїв, котрі можуть використовуватись у трансдермальних пластирах, описані в патентах США №5232702, 4908169 та 4951622.

Естрогени, котрі можуть поєднуватись з 17-д-Нгм у матриці, включають 17-Е-етрадіол та його ефіри, такі як естрадіол валерат, етрадіол ціпінат, естрадіол ацетат, естрадіол бензоат та ЕЕ.

ЕЕ становить собою переважний естрон для використання у сполученні з 17-д-Нгм. Сполучення ЕЕ/17-д-Нгм можуть задовільно впливати на метаболічні показники, такі як підйом рівня ліпопротеїна високої щільності у сироватці та зниження відношення ліпопротеїну низької щільності до ліпопротеїну високої щільності у сироватці.

У додаток до клею, що ефективний при натискуванні, 17-д-Нгм та необов'язковому естрогену, матриця звичайно буде містити достатню кількість підсилювачів проникливості для збільшення проникності 17-д-Нгм та естрогену через шкіру та забезпечення потоків у описаних вище інтервалах.

Підсилювачі проникливості шкіри, котрі можуть бути включені у матрицю, описані у патентах США №№5059426, 4973468, 4906463 та 4906169 та включають, але не обмежуються їм, ефір молочної кислоти C₁₂ - C₁₈ аліфатичного спирту, лауриллактат, олеїнову кислоту або ПГМЛ. Кількість включених у матрицю підсилювачів проникливості буде залежати від конкретного підсилювача (підсилювачів), що використовується. У більшості випадків підсилювач буде складати від 1 до 20мас % матриці.

У залежності від конкретного клею, що використовується, матриця може містити інші добавки. Наприклад, можуть бути включені матеріали, такі як полівінілпіролідон (ПВП), котрий подавляє кристалізацію лікарського препарату, гіроскопічні агенти, котрі покращують тривалість носіння, або добавки, котрі покращують фізичні (наприклад, текучість на холоді) або адгезійні (наприклад, липкість, когезійну силу) властивості матриці.

Описані вище терапевтичні системи можуть також використовуватись для проведення гормональної заміщувальної терапії. Під час використання для проведення гормональної заміщувальної терапії матриця виготовляється таким чином, щоби забезпечити ефективну кількість 17-д-Нгм та естрогена для передбачуваної мети. Звичайно матриця, а також і пластир виготовлені для забезпечення від приблизно 150 до приблизно 350мкг/добу та переважно від приблизно 175 до приблизно 300мкг/добу 17-д-Нгм, що вводиться спільно з від приблизно 5 до приблизно 45мкг/добу та переважно від приблизно 10 до 35мкг/добу етілестрадіола. У альтернативному варіанті з допомогою пластиру буде забезпечуватись введення від приблизно 200 до приблизно 350мкг/добу та переважно від приблизно 175 до приблизно 300мкг/добу 17-д-Нгм, що вводиться спільно з від приблизно 20 до приблизно 175мкг/добу та переважно від приблизно 30 до 150мкг/добу 17-β-естрадіолу. Пластир наноситься на 7 діб та замінюється новим пластиром (на 7 діб) на протязі курсу лікування.

Пластирі згідно винаходу можуть бути виготовлені з використанням процедур, що відомі у попередньому рівні техніки для виготовлення пластирів. Процедура у цілому буде звичайно включати складання композиції матриці (тобто змішування клею, препарату (препаратів)), підсилювача проникливості та додатків (коли вони включаються), заливку матриці на підложку або підкладочний шар, що звільнюється, видалення розчинника з матриці та нанесення підложки/підкладочного ша-

ру, що звільняється, при такій самій можливій процедурі. Як зрозуміло для спеціалістів у цій області, композиція матриці, що має ефективну кількість лікарського препарату, що дисперсний у ній, може включатись у різні трандермальні конструкції і таким чином заявники не обмежуються варіантами, приклади яких наведені нижче.

Наступні приклади додатково ілюструють винахід. Ці приклади таким чином не призначені для обмеження винаходу. Коли нема інших вказівок, величини наведені у мас %.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1

Duro-Tak 87-2287 становить собою розчин поліакрилатного клею, компанії National Starch and Chemical Co. Він має таку мономерну композицію: вінілацетат, 2-етилгексилакрилат, гідроксиетилакрилат та гліцидилметилакрилат. Він не містить поперечно-зшиваючий агент. Він представлений у вигляді 50% розчину гранульованих матеріалів у етилацетаті.

Готують суміші Duro-Tak 87-2287, 0,26% поперечнозшиваючого агента алюмінійацетилацетона, 8% 17-д-Нгм, 1% ЕЕ та різних підсилювачів проникливості. Ці суміші піддають ствердженню та заливають у вигляді шару товщиною 100 мікрон /у вологому вигляді/ на захисний шар поліефіра 3М 1022 та висушують. Дослідження потоків через шкіру проводять на одержаних у результаті конструкціях у відповідності з методикою, що описана у стовб 7 патенту США 5252334. Для кількісного визначення 17-д-Нгм та ЕЕ використовують ВЕЖХ. Для виявлення 17-д-Нгм та ЕЕ використовують відповідну систему ВЕЖХ Perkin Elmer з детекторним набором Diedoarray при 245нм та 215нм. Рухом фаза складає 55% води, 45% ацетонітрила при швидкості потоку 1,0мл/хвил. Час утримання 4,5хвил та 3,0хвил для 17-д-Нгм та ЕЕ відповідно. Композиції та результати дослідження потоку наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Композиція	Потік (мкг/см- /годину)	ЕЕ
2% ТГ + 4% ОЛ	0,30 ± 0,04	0,061 ± 0,007
2% ТГ + 10%МЛ	0,39 ± 0,03	0,078 ± 0,005
2% ТГ + 10% ПГМЛ	0,29 ± 0,06	0,0571 ± 0,009
3%ТГ	0,24 ± 0,08	0,043 ± 0,011
4% ТГ + 15МЛ	0,38 ± 0,001	0,072 ± 0,002

ТГ = тригліцерин ОЛ = олеїнова кислота

МЛ = метиллаурат ПГМЛ = пропіленгліколь-монолаурат

Приклад 2

Силікон 4202 становить собою полідиметилсілоксановий клей від Dow Corning. Його змішують з 17-д-Нгм, ЕЕ, 7% ПВП /К30 від BASF, розчиненим у н-пропанолі/ та різними підсилювачами. Ці суміші заливають у вигляді верстви товщиною 100 мікрон

(у вологому вигляді) на тонкий шар підложки поліефіра 3М 1022 та висушують. Випробування потоків через шкіру проводять на одержаних у результаті конструкціях, як у прикладі 1. Композиції та результати досліджень потоку наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

%17- д-Нгм	Композиція %ЕЕ	Підсилювач	Потік (мкг/см ² /годину)	
			%17-д- Нгм	%ЕЕ
4	0,5	5% МЛ + 1% ТГ	0,65 ± 0,09	0,069 ± 0,007
6	0,5	5% МЛ + 1% ТГ	0,60 ± 0,04	0,043 ± 0,004
6	0,5	14% ПГМЛ	0,48 ± 0,05	0,070 ± 0,01
6	0,5	14% (ТГ ПГМЛ, 80 20)	0,58 ± 0,05	0,062 ± 0,01
*4	0,5	4% ТГ + 5% МЛ	0,64 ± 0,01	0,078 ± 0,01
4	0,5	2% МЛ	0,51 ± 0,08	0,074 ± 0,008
2	0,5	2% ТГ + 2% МЛ	0,71 ± 0,09	0,18 ± 0,02

*Містить 14%ПВП, а не 7% ПВП так як+транскутанол

Приклад 3

Проводять порівняльні дослідження пластирів з силіконового клею - 17-д-Нгм/ЕЕ з використанням двох типів ПВП розчинного низькомолекулярного ПВП, що позначається PVP-K30 від компанії BASF, та нерозчинного поперечнозшитого мікронізованого ПВП, що позначається PVP-CLM від компанії BASF.

PVP-K30 розчиняють у абсолютному етанолі. Готують суміші 17-д-Нгм, ЕЕ та PVP-K30, та після цього додають силікон 4202 та метиллаурат. Суміш перемішують на протязі ночі. Суміш заливають на підкладку з 3М 1022 при товщині 100мм (у вологому вигляді) та висушують при 700°C на протязі 40 хвилин.

PVP-CLM продається у вигляді мікронізованих гранул. Силікон 4202 та PVP-CLM змішують разом та потім додають метиллаурат, ЕЕ, 17-д-Нгм та етанол. Суміш перемішують на протязі ночі, заливають на підкладку з 3М 1022 та висушують як вказано вище.

Дослідження потоків через шкіру проводять на описаних вище конструкціях як у прикладі 1. Композиції та результати дослідження потоків крізь шкіру наведені у таблиці 3.

Таблиця 3

Композиція	17-д-Нгм	Потік
------------	----------	-------

		(мкг/см ² /годину) EE
0,1% EE, 1% 17-д-Нгм, 5% МЛ, 7% PVP-CLM, 86,9% силікону	0,49 ± 0,02	0,05 ± 0,002
0,1% EE, 1% 17-д-Нгм, 5% МЛ, 7% PVP-K30, 86,9% силікону	0,37 ± 0,07	0,04 ± 0,008

Приклад 4

Розчини ПІБ готують розчиненням V1STANEX L100, Vistanex LM-MS-LC та полубутена (indopool

H1900) у гексані. Готують суспензії PVP-CLM, 17-д-Нгм, EE та різних підсилювачів у етанолі/етилацетаті. Розчин ПІБ додають до суспензії лікарських препаратів та одержані у результаті суміші ретельно перемішують. Суміші заливають у вигляді шару товщиною 10мм (у пологому вигляді) на підкладки, що звільняються та висушують при 70°C на протязі 40хв. До збиральної конструкції прикладають шар підложки з Saranex 2015. Випробування потоків крізь шкіру проводять на цих конструкціях як у прикладі 1. Подробиці цих конструкцій та результати дослідження потоків крізь шкіру наведені у таблиці 4.

Таблиця 4

ПІБ*	%EE	%17-д-Нгм	%PVP-CLM	Потік % підсилювача	Потік (мкг/см ² /годину) 17-д-Нгм EE	
1 5 4	0,3	4,0	20	15, дібутилсебакат	0,23 ± 0,02	0,06 ± 0,005
1 5 4	0,2	1,0	20	5, AMI FAT	0,32 ± 0,02	0,05 ± 0,004
1 5 4	0,2	4,0	20	5, N,N-діметиламід лауринової кислоти	0,33 ± 0,02	0,04 ± 0,001
2 4 4	0,3	4,0	20	20, пропіллаурат	0,35 ± 0,09	0,06 ± 0,002
1 5 4	0,2	2,0	20	5, лаурамід)етаноламін	0,40 ± 0,05	0,06 ± 0,001
1 5 4	0,3	4,0	20	15, ізопропілпальмітат	0,44 ± 0,06	0,07 ± 0,001
1 5 4	0,3	4,0	20	15, етилолеат	0,46 ± 0,06	0,10 ± 0,001
1 5 4	0,3	4,0	20	8, ПГІС	0,48 ± 0,04	0,10 ± 0,001
1 5 4	0,2	2,0	20	3, олеїнова кислота	0,60 ± 0,01	0,06 ± 0,002
1 5 4	0,2	3,0	20	3, олеїнова кислота	0,60 ± 0,24	0,04 ± 0,002
1 5 4	0,2	2,0	20	10, ПГМЛ	0,59 ± 0,05	0,09 ± 0,001
1 5 4	0,2	3,0	20	10, ПГМЛ	0,67 ± 0,07	0,07 ± 0,001
1 5 4	0,3	4,0	20	8/3, ПГМЛ/олеїнова кислота	0,79 ± 0,04	0,14 ± 0,001
1 5 4	0,2	2,0	20	10/0,5, ПГМЛ/олеїнова кислота	0,68 ± 0,09	0,10 ± 0,001

*Відношення маси VISTANEX L100 Vistanex LM-MS-LC полібутен AMIFAT одержують з гліцерину, олеїнової кислоти та 2-пропілдон-5-карбонової кислоти, ПГІС = поліпропіленглікоізостеарат

Приклад 5

Композицію та матрицю, що прийнятна для гормональної заміщувальної терапії, готують таким чином: 2% 17β-естрадіола, 2% 17-деацетиноргетимата, 20% PVP-CLM та 76% ПІБ клею /1 5 2,5 1,5 Vistanex L 100 Vistanex LM-MS-LS Полібутен Zonester 85FG/ розчиняють у комбінації гексана, етилацетата та етанолу. Її заливають на поліефірну підкладку, що звільняється та висушують при 70°C на протязі 45 хвилин. Поліефірну підложку наносять перед дослідженням потоку. Дослідження потоку проводять як описано у прикладі 1.

Таблиця 5

Стероїд	Потік (мкг/см ² /годину)
17-д-Нгм	0,10
17β-естрадіол	0,20

Приклад 6

Трансдермальні пластири, що мають матрицю, що складені з ПІБ клею, PVP-CLM, лаурил та мірістилпактату, 17-д-Нгм та EE виготовляють таким чином:

17-д-Нгм і EE розчиняють у етилацетаті та PVP-CLM та лаурилпактаті або мірістилпактаті, що

одержаний від ISP VanDYK of Belleville, New Jersey і додають у цей розчин. Розчин ПІБ клею (1 5 4 Vistanex L 100 Vistanex LM-MS-LS indopool H900) у гексані додають у розчини стероїдів при енергичному перемішуванні. У кінцеві суміші повільно додають n-пропанол у кількості 10% від маси PVP-CLM. Суміші заливають на підкладку, що звільняється та висушують при 70°C на протязі 40 хвилин. Маса висушеної матриці складає 7,5мг/см². Конструкцію матричної підкладки, що звільняється накладають на поліефірний (Scotchak 1012) шар підложки. Іншу конструкцію накладають на неплетений поліефірний шар (Remay 2250). Підкладку, що звільняється видаляють з підложки та наносять на конструкцію неплетеного шару для одержання 5-шарового композиційного матеріалу, що складається з підложки/клея-матриці/неплетеного шару/клея-матриці/шару, що звільняється.

Дослідження потоку крізь шкіру проводились як описано у прикладі 1. Пластирі та результати дослідження потоків крізь шкіру наведені нижче у таблиці 6.

Таблиця 6

Композиція матриці	Проникливість шкіри	Потік 17-д-Нгм(мкг/см ² /годину)	Потік ЕЕ (мкг/см ² /годину)
72,85% ПІБ	Низька	0,23	0,02
20% PVP-CLM	Середня	0,45	0,05
0,15% ЕЕ	Висока	0,82	0,08
Композиція матриці	Проникливість шкіри	Потік 17-д-Нгм(мкг/см ² /годину)	Потік ЕЕ (мкг/см ² /годину)
5% луріллактат			
70,8% ПІБ	Низька	0,20	0,03
20% PVP-CLM	Середня	0,55	0,08
0,2% ЕЕ			
2% 17-д-Нгм			
7% лауріллактат			
72,8% ПІБ		0,64	0,09
20% PVP-CLM			
0,2% ЕЕ			
2% 17-д-Нгм			
5% мірітіллактат			

Передбачається, що модифікації описаних вище способів здійснення винаходу, котрі зрозумілі для спеціалістів в області трансдермальних

пластирів, знаходяться у межах об'єму прав наступної формули винаходу

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71