



## (12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :  
**MA 34581 B1**

(51) Cl. internationale :  
**A61K 9/70**

(43) Date de publication :  
**02.10.2013**

---

(21) N° Dépôt :  
**35706**

(22) Date de Dépôt :  
**04.03.2013**

(30) Données de Priorité :  
**06.09.2010 DE 102010040299.0**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :  
**PCT/EP2011/065204 02.09.2011**

(71) Demandeur(s) :  
**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH, Alfred-Nobel-Strasse 10 40789 Monheim (DE)**

(72) Inventeur(s) :  
**BRACHT, Stefan ; TEREBESI, Ildiko ; LANGGUTH, Thomas**

(74) Mandataire :  
**CABINET GHARS**

---

(54) Titre : **SYSTÈMES THÉRAPEUTIQUES TRANSDERMIQUES À FEUILLE DE PROTECTION INHIBANT LA CRISTALLISATION (RELEASE LINER)**

(57) Abrégé : L'invention concerne des formulations pharmaceutiques, en particulier des systèmes thérapeutiques transdermiques, qui sont caractérisées en ce qu'aucun principe actif n'est éliminé par cristallisation à l'interface entre feuille de protection enlevable (release liner) et matrice contenant le principe actif. En ce qui concerne le principe actif, il s'agit de gestodène ou d'un ester de gestodène dans le polymère matriciel sursaturé et/ou d'éthinylestradiol. La matrice est exempte de promoteurs de solubilité, d'inhibiteurs de cristallisation et d'agents de dispersion.

## أنظمة علاجية عبر الأدمة مع غشاء واقٍ يثبط التبلور

المخلص

يتعلق الاختراع بمستحضرات دوائية (pharmaceutical formulations)، بصفة خاصة أنظمة علاجية عبر الأدمة (transdermal therapeutic systems)، والتي تتميز بعدم تبلور المقوم النشط (active ingredient) عند السطح البيني (interface) بين الغشاء الواقي الذي يمكن إزالته (removable protective film) (بطانة الإطلاق (release liner)) ونسيج بيني محتوي على مقوم نشط (active-ingredient-containing matrix).

بسم الله الرحمن الرحيم

أنظمة علاجية عبر الأدمة مع غشاء واق يثبط التبلور

الوصف التفصيلي

### المجال التقني

يتعلق الاختراع بمستحضرات دوائية، بصفة خاصة أنظمة علاجية عبر الأدمة، والتي تتميز بعدم تبلور المقوم النشط عند السطح البيئي بين الغشاء الواقي الذي يمكن إزالته (بطانة الإطلاق) ونسيج بيئي محتوي على مقوم نشط.

### الخلفية التقنية

5 إن الأنظمة العلاجية عبر الأدمة (TTS) تشغل مكانة خاصة بين الأدوية المطبقة على الجلد لأنها لا تقوم بتطوير تأثيرها على الجلد، لكن عبر الجلد. تعمل الأنظمة العلاجية عبر الأدمة على إطلاق المقوم النشط من مستودع إلى مجرى الدم عبر الجلد، كنتيجة لذلك يتحقق تأثير عام وليس موضعي. تكمن ميزة TTS في التأثير طويل المدى ومستوى المقوم النشط الثابت المماثل للتشريب.

إن الأنظمة العلاجية عبر الأدمة (TTS) هي لصوقات متعددة الطبقات، وتتمثل المكونات الأساسية

10 في:

- طبقة تغطية غير منفذة للماء، محتات اختراق ومقومات نشطة،
- نسيج بيئي مشتمل على لاصقة حساسة لضغط الجلد، اختياريا محث اختراق واحد أو أكثر ومقوم نشط واحد على الأقل، و
- غشاء واق قابل للانفصال (بطانة إطلاق).

15 لتحقيق المستوى المرغوب من المقوم النشط في بلازما الدم، يتطلب تدفق عال للمقوم النشط خلال الجلد، والذي يمكن الوصول إليه من خلال استخدام محتات النفاذ في الأنظمة عبر الأدمة أو من خلال التركيزات العالية من المقوم النشط الذائب في النسيج البيئي للأنظمة العلاجية عبر الأدمة.

في الأدبيات العملية، هناك اختلاف أحيانا بين النفاذ (المرور عبر الجلد) والاختراق (اختراق الجلد). في نشرات أخرى، على أية حال، تستخدم أيضا هذه المصطلحات بنفس المعنى. يفهم هنا أن كل المصطلحات تشير إلى نفس المعنى بحيث يمر مقوم نشط من نظام عبر الأدمة إلى الجلد ويدخل في 20 الدم. ينطبق هذا بالمثل على مصطلحات محث النفاذ ومحث الاختراق.

إن استخدام محتات النفاذ وأيضا محتات الاختراق، التي تقلل وظيفة الحاجز لطبقة الجلد العلوية، معروف تحديدا في حالة الأنظمة عبر الأدمة المحتوية على هرمون، مثلا، لصوقات منع الحمل. على

أساس اختراق الجلد السلبي المحدود للهرمونات steroid مثل estrogen و gestagens الموجودة في اللصقات المانعة للحمل، ففي العديد من الحالات يجب إضافة محثات الاختراق

(Sitruk-Ware, Transdermal application of steroid hormones for contraception, J Steroid Biochem Molecul Biol, Volume 53, p247-251).

5 إن محثات الاختراق المستخدمة هي مثلاً أحماض دهنية، كحولات، PEG 400، منشطات سطح أو azones. إن مجموعات المادة الإضافية المستخدمة كمحثات اختراق معروفة للماهرين في الفن ومدرجة هنا فقط مقتطفات من الوصف كأمثلة انظر أيضا

Dittgen M., Transdermale Therapeutische Systeme [Transdermal therapeutic systems]. In: Müller RH, Hildebrand GE, Ed. Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen [Pharmaceutical Technology: Modern drug forms]. Stuttgart: Wiss Verl Ges. 81-104). 10  
(oleic دهنية، alkanes، polyhydric alcohols (ethanol) و mono-، Sulphoxides (DMSO)، acid)، (polyethylene glycols)، ethers، esters، amines، amides و (urea، pyrrolidone و مشتقات)، cyclodextrins و منشطات سطح.

15 هناك العديد من الأنظمة عبر الأدمة المعروفة المشتملة على estrogen و gestagens في طبقة لاصقة وأيضا محثات الاختراق إضافيا (WO 92/07590، WO 97/397443، WO 01/37770، US 5,512,292، US 5,376,377، US 90/04397، WO 6,521,250، US 5,904,931، DE 199 06 152، WO 02/45701).

على أية حال، من المعروف أيضا أن إضافة محثات النفاذ يمكنها إجهاد الكائن الحي بطريقة غير مرغوب فيها. على سبيل المثال، قد يؤدي هذا إلى تهيج الجلد أو تفاعلات حساسية.

20 تصف WO 2005/058287 نظاما عبر الأدمة له طبقة محتوية على مقوم نشط مشتملة على محتوى منخفض من الهرمونات، تحديدا gestodene و/أو gestodene ester ودعامة مكونة من polymers مثلا styrene-isoprene-styrene block، polystyrene، polyisoprene، polybutene، polyisobutylene polymers، ودعامة مكونة من polymers مثلا styrene-butadiene-styrene و خلطات من ذلك. إن الطبقة المحتوية على المقوم النشط لها قابلية ذوبان من أجل gestodene لا تزيد عن 63% بالوزن، على أساس الطبقة المحتوية على المقوم النشط. يتراوح محتوى gestodene أو gestodene ester في الطبقة 25 بين 0.5 و 3% بالوزن.

يتم الحصول على أنشطة عالية حرارية ديناميكية للمقومات النشطة الذائبة في النسيج البيئي للأنظمة العلاجية عبر الأدمة بصفة خاصة بواسطة أنظمة يطلق عليها أنظمة فائقة التشبع تسهل التدفق الكبير

المطلوب للأدوية عبر الأدمة (K. H. Ziller and H. H. Rupprecht, Pharm. Ind. 52, No. 8 (1990), 1017-1022).

5 إن المصطلح التشبع الفائق هو مصطلح يستخدم للإشارة إلى حالة فيها كمية الدواء الذائب في النسيج البيني تتجاوز قابلية الذوبان بالتشبع. إن التشبع الفائق للأنسجة البينية للصوص polymeric هو طريقة بسيطة لزيادة نفاذية الجلد دون تغيير الخواص الحاجزة في الطبقة القرنية بالجلد لأن المقوم الذي له نشاط حراري ديناميكي بين اللصوص والدم، طبقا إلى قانون Fick للانتشار (المعادلة 1)، يمثل القوة الدافعة للنفاذ. تحت تركيز التشبع، يعتمد النفاذ خطيا على درجة التشبع (إن هذا يقابل تركيز المقوم النشط)

(Davis & Hadgraft 1991, Pellett et al. 1994 & 1997, Megrab et al. 1995, Hadgraft 1999,

Schwarb et al. 1999, Raghavan et al. 2000, Iervolino et al. 2000 & 2001).

10 فوق تركيز التشبع، يزيد النشاط الحراري الديناميكي عادة حتى أكثر من التركيز الاسمي. هناك قوة دافعة أخرى لنفاذ الدواء وهي انجذاب الدواء إلى النسيج البيني polymeric وكذلك ميله للخروج من اللصوص.

تكون الأنظمة فائقة التشبع الناتجة إما شبه مستقرة أو غير مستقرة، وأثناء التخزين، يكون لها نزعة

لحدوث التبلور (Stefano et al. 1997, Variankaval et al. 1999, Lipp et al. 1999, Kim & Choi

2002)، والتي من خلالها قد يتغير امتصاص الدواء عبر الأدمة على نحو ضار. إن هذه النزعة لحدوث

15 التبلور و/أو للنمو البلوري معروفة مثلا في حالة المعلقات والمحاليل فائقة التشبع للهرمونات (M. steroid

.Kuhnert-Brandstätter et al., Sci. Pharm., 35 (1967) 4, 287-297).

إن هذه الظاهرة تؤثر أيضا في المحاليل فائقة التشبع من مواد قابلة للذوبان بطريقة النضح، مثلا،

gestodene في خلطات لاصقة تشمل polyisobutylene.

في حالة gestodene، لقد لوحظ أن المقوم النشط يتبلور على الغشاء الواقي مباشرة عند السطح البيني

20 بين الغشاء الواقي والنسيج البيني المحتوي على المقوم النشط.

على أساس عملية التبلور، تتغير نسبة المقوم النشط الذائب إلى المقوم النشط المتبلور. من المعروف

أنه في بعض الحالات أيضا يمكن أن يذكر أدناه تركيز التشبع للمقوم النشط في النظام (Jian-wei Yu et

al., Drug Development and Industrial Pharmacy 17, 1991, 1883 ff)

البلوري إلى انخفاض السطح البلوري بالنسبة إلى الحجم البلوري، وكنتيجة لهذا يقل معدل الذوبان أثناء

25 التطبيق.

عندما يؤدي هذا، بعد التخزين الطويل، إلى تقلبات كبيرة غير مرغوب فيها في محتوى المقوم النشط

في الأنظمة العلاجية عبر الأدمة، فقد جرت محاولات لمنع عمليات التبلور هذه للتمكن من الإعطاء

المستمر للجرعة المطلوبة علاجيا من المقوم النشط.

بالنسبة إلى الزمن الطويل نسبيا، من المعروف أنه، كنتيجة لإضافة مثبطات التبلور، تظل نسبة عالية من المقوم النشط ذائبة في النسيج البيني حتى بعد التخزين الممتد (WO 02/49622, WO 93/08795, WO2006/066788).

5 على أية حال، من المعروف أيضا أن إضافة مثبطات التبلور يمكنها إجهاد الكائن الحي بطريقة غير مرغوب فيها. على سبيل المثال، قد يؤدي هذا إلى تهيج الجلد أو تفاعلات الحساسية.

تصف EP1490052 أسلوبا آخر لتفادي تبلور المقوم النشط، تسمى rotigotine هنا، من النسيج البيني، بدون إضافة مثبطات من هذا النوع. تقلب هنا قاعدة rotigotine في شكلها المتبلور في محلول من silicone polymer في toluene, heptane أو ethyl acetate، يغطي الخليط على غشاء ويزال المذيب بالتجفيف عند 50° مئوية. بعد انصهار بلورات rotigotine على النسيج البيني عند درجة حرارة أعلى من درجة انصهار rotigotine، يوجد المقوم النشط في شكل قطيرات أو جسيمات غير متبلورة في شكل مطحون بدقة في النسيج البيني الذي قاعدته silicone.

10 تكون هذه الطريقة مناسبة فقط من أجل المقومات النشطة الثابتة حراريا. في حالة المقومات النشطة غير المستقرة تجاه درجات الحرارة، مثلا، الهرمونات steroid، تنشأ عادة تفاعلات مثل التفكك أو إعادة الترتيب عند درجة حرارة أعلى من درجة حرارة الانصهار.

15 إن جميع الأنظمة العلاجية عبر الأدمة المذكورة والمعروفة من الفن السابق لديها إحدى العيوب:

- الاحتواء على مثبطات التبلور (لذلك يظل كسر كبير من المقوم النشط ذائبا في النسيج البيني حتى بعد التخزين الممتد) أو
- الاحتواء على محتات الاحتراق (لذلك يتحقق المستوى المرغوب من المقوم النشط في بلازما الدم بواسطة التدفق الكبير للمقوم النشط خلال الجلد).

20 كما هو معروف، فإن مواد الإضافة المذكورة تجهد الكائن الحي إضافيا وتؤدي إلى تفاعلات ثانوية غير مرغوبة مثل تهيج الجلد أو تفاعلات حساسية أخرى.

### الكشف عن الاختراع

لهذا من أغراض الاختراع الحالي التغلب على العيوب، المعروفة من الفن السابق، التي تخص الأنظمة العلاجية التقليدية عبر الأدمة، بصفة محددة تبلور المقوم النشط من النظام.

25 يتحقق هذا الغرض بواسطة نظام علاجي صلب عبر الأدمة يحتوي على طبقة تدعيم، نسيج بيني يحتوي على مقوم نشط واحد على الأقل وغشاء واق قابل للإزالة. يتميز النظام العلاجي عبر الأدمة طبقا للاختراع بعدم تبلور أو تبلور ما لا يقل عن 2%، يفضل أقل من 1%، من مساحة اللصوق، كسر من gestodene غير ذائب في النسيج البيني polymer في شكل جسيمات غير متبلورة أو متبلورة مع متوسط

قطر 200 ميكرومتر على الأكثر، يفضل على الأكثر 100 ميكرومتر، يفضل تحديدا 50 ميكرومتر على الأكثر، عند السطح البيني بين الغشاء الواقي القابل للإزالة والنسيج البيني المحتوي على المقوم النشط أو في النسيج البيني المحتوي على المقوم النشط، ويكون النسيج البيني خاليا من محتات الذوبان، مثبتات التبلور ومواد التثبيت.

5 يتم الكشف عن بلورات المقوم النشط المذكورة بالعين أو بمساعدة الفحص المجهرى للقطبية.

إن النظام العلاجي عبر الأدمة طبقا للاختراع له، من الجانب الموجه بعيدا عن الجلد، طبقة تدعيم لترتيب الطبقات (= غشاء التغطية أ)، الطبقة اللاصقة (ب)، طبقة الإطلاق (ج) وفي النهاية النسيج البيني المحتوي على المقوم النشط فردي أو مزدوج الطبقات (هـ)، سطح اللاصقة الحساسة للضغط والذي يغطي بغشاء واق قابل للإزالة (بطانة إطلاق د) (انظر شكل 1).

10 طبقا للاختراع، لا يشتمل TTS على مثبتات تبلور أو يشتمل على نسبة تصل إلى 5% من مثبتات التبلور على الأكثر (على أساس إجمالي كتلة النسيج البيني polymer المحتوي على المقوم النشط). عند استخدام مثبتات التبلور، يستخدم الآتي: propylene، dimethyl isosorbide، isopropyl myristate، glycol، Kollidon VA 64 (متاح من BASF).

15 طبقا للاختراع الحالي، يفضل نظام علاجي عبر الأدمة له نسيج بيبي محتوي على مقوم نشط فردي الطبقة.

في النظام العلاجي عبر الأدمة طبقا للاختراع، يكون للنسيج البيني تصميم ذاتي الالتصاق. يفضل ألا يحتوي النسيج البيني ذاتي الالتصاق على أي غشاء للتحكم في إطلاق المقوم النشط. علاوة على هذا، يشتمل النسيج البيني للنظام العلاجي عبر الأدمة طبقا للاختراع على polymers منتقاة من المجموعة polyisobutylene، polybutene، polyacrylate، polydimethylsiloxane، polymer كتلة styrene-isoprene أو polyisoprene. يفضل أن يشتمل النسيج البيني على polyisobutylene.

20 يشتمل النسيج البيني على مقوم نشط واحد على الأقل والذي يفضل انتقاؤه من مجموعة الهرمونات steroid.

يفهم أن الهرمونات steroid هي estrogens، gestagens، antiestrogens، antigestagens، androgens، antiandrogens، glucocorticoids و corticoids معدنية.

25 إن المقومات النشطة المفضلة لأغراض الاختراع هي gestagens و/أو estrogens.

إن gestagens المفضلة هي gestodene ومشتقاته، مثلا، gestodene esters. إن estrogens المفضلة لأغراض الاختراع الحالي هي estradiol، ethinylestradiol، estradiol ester.

إن النسيج البيني للنظام العلاجي عبر الأدمة طبقا للاختراع يشتمل على واحد أو أكثر من المقومات النشطة. على سبيل المثال، يشتمل على gestagen مثلا gestodene أو gestodene ester.

### وسائل تنفيذ الاختراع

5 في تجسيد إضافي من الاختراع الحالي، يشتمل النسيج البيني على اتحاد من estrogens و gestagens. على سبيل المثال، يشتمل النسيج البيني للنظام العلاجي عبر الأدمة طبقا للاختراع على ethinylestradiol و gestodene أو gestodene ester.

توجد المقومات النشطة في النظام العلاجي عبر الأدمة طبقا للاختراع في النسيج البيني المحتوي على المقوم النشط بتركيز صفر-1.9% بالوزن، على أساس وزن النسيج البيني المحتوي على المقوم النشط. تتراوح النطاقات المفضلة من gestodene بين 1-2%، يفضل تحديدا 1.9%؛ ethinylestradiol من صفر-0.9%، يفضل تحديدا 0.5%، على أساس وزن النسيج البيني المحتوي على المقوم النشط. في حالة مقاس لصوق 11 سم<sup>2</sup>، تشتمل اللصوق نموذجيا على 2.1 مجم من gestodene و 0.55 مجم من EE.

تكون نسبة قابلية ذوبان GSD و GSD esters في النسيج البيني المحتوي على المقوم النشط حوالي 2%.

15 يشتمل النسيج البيني على المقوم النشط أو المقومات النشطة يفضل في شكل ذائب ويستخدم هنا نموذجيا مع غلاف وزنه 50-100 مجم/10 سم<sup>2</sup> (وزن جاف)، يفضل مع غلاف وزنه 70-100 مجم/10 سم<sup>2</sup> (وزن جاف).

20 في تجسيد إضافي للنظام العلاجي عبر الأدمة طبقا للاختراع، تشتمل اللصوق على طبقة إطلاق (ج) وفوق هذا طبقة لاصقة إضافية (ب)، فيها مادة ماصة لأشعة UV واحدة على الأقل، موجودة في شكلها الذائب بتركيز من 0.5 إلى 10% (متر/متر)، يفضل 1 إلى 5% (متر/متر)، يفضل تحديدا 2 إلى 4% (متر/متر). تستخدم هنا نموذجيا الطبقة اللاصقة المحتوية على المادة الماصة لأشعة UV بسمك طبقة 10-50 مجم/10 سم<sup>2</sup>، يفضل مع غلاف وزنه 20-40 مجم/10 سم<sup>2</sup>، يفضل تحديدا مع غلاف وزنه 30 مجم/10 سم<sup>2</sup>.

يفضل أن تكون المواد الماصة لأشعة UV هي مثلا Tinosorb S و Tinuvin.

25 يفضل أن تكون المواد الماصة لأشعة UV المستخدمة في النظام العلاجي عبر الأدمة طبقا للاختراع هي Tinosorb S و Tinuvin.

يفضل تحديدا استخدام Tinosorb.

- علاوة على هذا، توجد طبقة إطلاق واحدة على الأقل غير منفذة للمقوم النشط بين الطبقة اللاصقة والنسيج البيني المحتوي على المقوم النشط الموجه بعيدا عن سطح الجلد. إن هذا يعني أن بناء اللصوق في هذه الحالة كما يلي، من الجانب الموجه بعيدا عن الجلد: طبقة لاصقة لها اختياريًا مادة ماصة لأشعة UV، طبقة إطلاق، نسيج بيني محتوي على المقوم النشط وغشاء قابل للذوبان (بطانة إطلاق). إن طبقة الإطلاق للنظام العلاجي عبر الأدمة طبقًا للاختراع تتكون من polymer حاجز ويفضل أن يكون لها 5 سمك طبقة 4 إلى 23 ميكرومتر، يفضل من 4 إلى 10 ميكرومتر.
- إضافة لما سبق، تكون طبقة الإطلاق للنظام العلاجي عبر الأدمة غير منفذة للمواد الماصة لأشعة UV. من polymers الحاجزة المناسبة هناك polyacrylonitrile، polyethylene terephthalate، polyvinyl chloride، polyvinylidene chloride أو copolymers أو رقائق مشتركة من ذلك.
- 10 في تجسيد خاص من الاختراع، تكون طبقة الإطلاق غير منفذة للمواد الماصة لأشعة UV. إن استخدام المواد الماصة لأشعة UV يمكن من إنتاج لصوق عديم اللون، مما يؤدي إلى قبول كبير للمنتج على نحو خاص لدى مستخدميه وتحسين الإذعان له.
- بالنسبة إلى طبقة التدعيم، تستخدم المواد التي تكون إما غير منفذة أو منفذة للمقوم النشط الموجود. طبقًا للاختراع الحالي، يفضل استخدام طبقة تدعيم مصنوعة من مادة منفذة للمقوم النشط، مثلًا، 15 polypropylene، polyethylene أو polyurethane.
- إن الطبقات الواقية المناسبة القابلة للإزالة هي كل الأغشية المستخدمة عموماً في الأنظمة العلاجية عبر الأدمة. تتمثل هذه الأغشية في مثلًا أغشية siliconized أو مغطاة بواسطة fluoro-polymer.
- لتقليل أو لتفادي كلياً حدوث التبلور الموصوف أعلاه، تستخدم طبقًا للاختراع أغشية تشمل درجات الغشاء 2000 FL 75 ميكرومتر PET 1 ثانية (78CC)، 2000 FL 75 ميكرومتر PET 1 ثانية (RT149)، 2000 FL 75 ميكرومتر PET 1 ثانية (RT404)، Primeliner FL PET 2000 من نوع 78JR، Primeliner FL PET من نوع 78 GY (يكون في كل حالة متاحاً من Loparex)، Perlasic LF75 (متاح من Perlen Converting)، Scotchpak 9741، Scotchpak 9742، Scotchpak 9744، (Perlan Converting من Perlen)، (يكون في كل حالة متاحاً من 3M Drug Delivery)، Silphan S50 M030 (متاح من Siliconature)، Akrosil Release Liner (متاح من Akrosil) أو 490si (متاح من Adhesives Research)، Silex 25 PET-Folie my siliconized (متاح من Kalico Products). تتكون هذه الأغشية من غشاء قاعدة غير مغلف أصلياً. يتكون غشاء القاعدة من مثلًا (PET) polyethylene terephthalate أو polypropylene (PP). بعد الإنتاج، يتوافر غشاء القاعدة المذكور من خلال صانعي الأغشية مع غلاف silicone أو fluoro polymer.

إن بطانات الإطلاق المفضلة هي Scotchpack 9741، Loparex 78CC، Perlasic LF75، Primeliner FL PET 2000 من نوع 78JR، Primeliner FL PET من نوع 78 GY و Silex PET-Folie و my silikonisiert. من بطانات الإطلاق الأكثر تفضيلاً هناك Primeliner FL PET 2000 من نوع 78JR، Primeliner FL PET من نوع 78 GY و Silex PET-Folie my siliconized.

5 إن طبقة الدواء التي تحد الغشاء الواقي يفضل أن تكون بسمك 100-150 ميكرومتر. يفضل إطلاق المقومات النشطة فوق مساحة قدرها 5 إلى 20 سم<sup>2</sup>، يفضل 7-15، يفضل تحديداً 10-12 سم<sup>2</sup>. يفضل أن يكون النظام العلاجي عبر الأدمة طبقاً للاختراع عبارة عن لصوق. تستخدم اللصوقات من هذا النوع مثلاً لمنع الحمل في النساء وتشمل gestagen على سبيل المثال gestodene، بكمية من 0.5-3 مجم، يفضل من 1-2.5 مجم، يفضل تحديداً 2.1 مجم، في معظم الحالات يكون متحداً مع estrogen بكمية من 0.3-0.9 مجم، يفضل 0.4-0.6 مجم، يفضل تحديداً 0.55 مجم. علاوة على هذا، تستخدم لصوقات مشتملة على هرمونات مثل estrogens و/أو gestagens من أجل علاج بديل للهرمون وتشمل estrogen بكمية 1-8، يفضل 2-7.6 مجم، مثلاً في المنتج المتاح بالأسواق Climara®، أو estradiol 2-5 مجم متحداً مع gestagen مثلاً levonorgestrel 1-3 مجم، كما هو مستخدم مثلاً في المنتج المتاح بالأسواق Climara pro®. من المعتاد بالمثل استخدام لصوقات محتوية على هرمون لدواعي أمراض ورمية، مثلاً، لاستبدال estradiol في معالجة سرطانات الثدي (بكميات 0.025-8 مجم، 0.05-4 مجم، 0.1-2 مجم).

يفضل استخدام النظام العلاجي عبر الأدمة طبقاً للاختراع لمنع الحمل. بالنسبة لمنع الحمل، طبقاً للاختراع، يستخدم نظام علاجي عبر الأدمة مشتمل على إما هرمون steroid، يفضل gestodene أو gestodene ester، أو اتحاد من gestodene مع estrogens، يفضل مع ethinylestradiol 20.

تتراوح الأحجام التقليدية للصقات لمنع الحمل من 5 إلى 20 سم<sup>2</sup>. لأغراض الاختراع، يفضل لصوق مقاسه 7-15 سم<sup>2</sup>، يفضل تحديداً 10-12 سم<sup>2</sup>. فيما يتعلق بمنع الحمل، يستخدم النظام العلاجي عبر الأدمة طبقاً للاختراع لفترة 7 أيام (أسبوع). يستخدم اللصوق طبقاً للاختراع بشكل متكرر خلال فترة 7 أيام في دورة من 21 يوم (3 أسابيع)، ثم فترة 7 أيام (أسبوع واحد) بدون لصوق. يعني هذا أن اللصوق طبقاً للاختراع يستعمل على الجلد في اليوم 1، 8 و 15 خلال دورة من 28 يوم. يفضل، أن يعطى اللصوق الأول طبقاً للاختراع في اليوم الأول من الطمث. يستعمل الثاني على الجلد في اليوم 8 المحسوب من اليوم الأول من الطمث، ويستعمل الثالث على الجلد في اليوم 15 المحسوب من اليوم الأول من الطمث.

يتمثل تجسيد آخر من الاختراع في إعطاء اللصوق في اليوم الأول، الثاني، الثالث، الرابع، الخامس أو السادس بعد بداية الطمث.

طبقة لتجسيد إضافي من الاختراع، يعطى اللصوق طبقاً للاختراع خلال فترة 52 أسبوع بواسطة الإعطاء المستمر في كل حالة للصوص واحد لمدة 7 أيام بدون فترة خالية من لصوص. يستعمل اللصوق على سبيل المثال في اليوم الأول من الطمث. تستعمل بعدئذ اللصقات الأخرى في كل حالة في اليوم 5 8، 15، 22، 29، 36، 43، إلخ. طبقاً للتصريحات أعلاه، يمكن أيضاً أن يعطى اللصوق في اليوم الأول، الثاني، الثالث، الرابع، الخامس أو السادس بعد بداية الطمث. يجرى استعمال الثاني بعدئذ طبقاً لذلك في اليوم 8، 9، 10، 11، 12 أو 13 بعد بداية الطمث. يجرى بعدئذ إعطاء الثالث ولصقات إضافية عند فترة فاصلة 7 أيام محسوبة من استعمال اللصوق السابق.

10 بعد 52 أسبوع، لا يعطى على التوالي لصوص طبقاً للاختراع خلال فترة 7 أيام. يمكن أن يتم بطريقة مماثلة إعطاء مستمر للصوص طبقاً للاختراع خلال فترة أقصر، على سبيل المثال، 11، 13 أو 26 أسبوع زائد ثم في كل حالة 7 أيام بدون لصوص. يعني هذا أنه يتم إعطاء أنواع مختلفة من اللصوق طبقاً للاختراع خلال فترة من:

- 11 أسبوع يليها فترة 7 أيام بدون لصوص أو
- 13 أسبوع يليها فترة 7 أيام بدون لصوص أو
- 26 أسبوع يليها فترة 7 أيام بدون لصوص أو
- 52 أسبوع يليها فترة 7 أيام بدون لصوص.

يتم الإعطاء المذكور مسبقاً بشكل مختلف مع نظام علاجي عبر الجلد طبقاً للاختراع، الذي يشمل سواء gestodene ester أو بمفرده أو في اتحاد مع ethinylestradiol.

20 إضافة لذلك، يتعلق الاختراع بمجموعة تشتمل على 1 إلى 52، 1 إلى 26، 1 إلى 13، لصوص طبقاً لعنصر الحماية 11 للاستخدام خلال فترة من 52، 26 أو 13 أسبوع، على التوالي، زائد 7 أيام بدون لصوص.

يتعلق تجسيد مفضل بوجه خاص من الاختراع بنظام علاجي عبر الجلد مع 0.55 مجم من ethinylestradiol و 2.1 مجم من gestodene، اللذين يذابان في نسيج بيني فردي الطبقة يشتمل على polyisobutylene. 25

يشتمل هذا التجسيد إضافياً على غشاء polyester سمكه 4-6 ميكرومتر كطبقة إطلاق، طبقة لاصقة إضافية مع Tinosorb ماص لأشعة UV وطبقة تغطية سمكها 50-80 ميكرومتر مصنوعة من polyethylene (PE) (انظر شكل 1). تتحدد الطبقة اللاصقة المحتوية على مقوم نشط siliconized أو

غشاء قابل للإزالة polyester مغلف مع fluorine (بطانة إطلاق). يكون المقاس المفضل للتجسيد المذكور هو 11 سم<sup>2</sup>.

### تطبيق الاختراع صناعيا

يوصف إنتاج النظام العلاجي عبر الجلد طبقا للاختراع أدناه بواسطة الأمثلة، بدون الحد من الاختراع. 5

#### مثال 1: تحضير العينات لبحث التبلور

يجرى تحضير العينات لبحث التبلور طبقا لثلاث عمليات:

- عملية قياسية: يسحب محلول التغطية المحتوي على المقوم النشط على الغشاء القابل للإزالة ويجفف. بعد التجفيف، تُصَفح الطبقة الحازرة، اختياريا مع طبقة الالتصاق المحتوية على ماص أشعة UV الإضافية وطبقة التغطية، على طبقة الالتصاق المجففة. 10

- التغليف العكسي: تسحب طبقة الالتصاق المحتوية على المقوم النشط على طبقة الإطلاق وتجفف. يُصَفح بعدئذ الغشاء القابل للإزالة.

- عملية إعادة التصفح: تسحب طبقة الالتصاق المحتوية على المقوم النشط على بطانة الإطلاق

100 FL 2000 ميكرومتر (RT127) PET 1s طبقا للعملية القياسية وتجفف. بعد التصفح على

15 طبقة الإطلاق، يزال بطانة الإطلاق 100 FL 2000 ميكرومتر (RT127) PET 1s ويستبدل

#### مثال 2: طرق بحث العينات للتبلور

##### التقييم البصري:

يتم تقييم لصوقات فردية بصريا في ضوء الحادث.

##### تقييم النظام للتبلور بواسطة التقييم البصري:

20 صفر لا يوجد تبلور يمكن إدراكه

0.5 إشارات للتبلور (عند نقاط)

2 تبلور بصري يمكن إدراكه

نموذجيا، في حالة الفحوصات البصرية، تكتشف إشارات التبلور أعلى التبلور الذي يغطي 0.5% من

سطح اللصوق. أعلى التبلور الذي يغطي 2% من سطح اللصوق، يمكن نموذجيا أن تكشف أيضا بصريا

25 بدون شك.

##### الفحص المجهرى:

يتم بحث مقاس البلورة في اللصوقات على العينات الفردية. يقيم مقاس البلورة باستخدام ميكروسكوب

(Zeiss Axio Imager M1m, lens: W-Pi 1x/23, camera: AxioCam MRc 60 N-C 1" 1.0x)

مثال 3: بحث ملاءمة بطانات إطلاق مختلفة كغشاء قابل للإزالة

تتلخص نتائج أبحاث التبلور من العينات الناتجة على بطانات إطلاق مختلفة في جدول 1.1. يجري تقييم ملاءمة بطانة الإطلاق بواسطة تقييم بصري بواسطة جمع التقييمات الفردية طبقا للمعايير التالية:

- 5 صفر غشاء قابل للإزالة مناسب جدا نظرا لأن كل العينات المحققة خالية من البلورات
- صفر-2 غشاء قابل للإزالة مناسب نظرا لأن البلورات تلاحظ فقط في الحالات الفردية (بعد أقصى في واحدة من طرق الإنتاج الثلاثة المحققة)
- 4-2.5 غشاء قابل للإزالة غير مناسب إلى حد ما نظرا للتبلور السائد الملاحظ (في اثنين من طرق الإنتاج الثلاثة المحققة)
- 10 4.5-6 غشاء قابل للإزالة غير مناسب على الإطلاق نظرا للتبلور الملاحظ في كل العينات المحققة (في كل طرق الإنتاج الثلاثة).

لتقييم بطانات الإطلاق التي لم تتحقق ملاءمتها هنا، تنتج اللصقات بطريقة مشابهة للإجراء الموصوف هنا باستخدام اثنين على الأقل من طرق الاستعمال الموصوفة أعلاه، وتحقق فيما يتعلق بالتبلور.

جدول 1: نتائج تحقق تبلور gestodene و EE على بطانات إطلاق مختلفة

6 دقائق	6 دقائق	12 دقيقة	زمن + شروط التخزين			
			التقييم	الصانع	نوع الغشاء	
40° مئوية / 75% رطوبة نسبية	40° مئوية / 75% رطوبة نسبية	40° مئوية / 75% رطوبة نسبية	4	Loparex	100 FL 2000 ميكرومتر (RT127) 1s	A
2	صفر	صفر	2	Loparex	75 FL 2000 ميكرومتر (78CC) 1s	D
صفر	0.5	صفر	0.5	Loparex	75 FL 2000 ميكرومتر (RT149) 1s	E

2	صفر	صفر	2	Loparex	75 FL 2000 PET ميكرومتر (RT404) 1s	F
صفر	2	2	4	Perlen	Perlastic L75	G
2	صفر	صفر	2	Perlen	Perlastic LF75	H
غير مختبر	صفر	صفر	صفر	3M	Scotchpak 9744	I
صفر	صفر	صفر	صفر	3M	Scotchpak 9741	J
2	0.5	صفر	2.5	Laufenberg	P70b/PETP/b- 75μ	K
2/1	2	2	4.5	Laufenberg	54b/PETP 75 μ	L
2	2	2	6	Laufenberg	52bv/52bv- 2/PETP 50 μ	M
غير مختبر	2	غير مختبر	2	Siliconature	Silphan S50 M030	N
2	2	غير مختبر	4	Siliconature	Silflu 50 MD07	O
غير مختبر	صفر	غير مختبر	صفر	Akrosil	Akrosil Release Liner	P
صفر	صفر	غير مختبر	صفر	Adhesives Research	490si	Q

تكون خطوط الإطلاق ذات قيم على الأكثر 2 مناسبة مبدئياً للاستخدام كغشاء قابل للإزالة لتشكيل اللصوق الموصوف المحتوي على gestodene و ethinylestradiol. تكون بوجه خاص: 75 FL 2000 ميكرومتر (78CC) PET 1s، 75 FL 2000 ميكرومتر (RT149) PET 1s، 75FL 2000 ميكرومتر (RT404) 1s، Perlastic LF75، Scotchpak 9744 و Scotchpak 9741، Silphan S50 M030، Akrosil، Release Liner و 490si.

تكون Perlastic LF75، Loparex 78CC و Scotchpack 9741 جديرة بالذكر بوجه خاص نظراً لأن بطانة الإطلاق المحددة تكون خالية من البلورات تحت الشروط التجريبية المحددة أعلاه.

#### شرح مختصر للرسومات

يبين شكل 1 بناء اللصوق في مقطع مستعرض:

(أ): غشاء تغطية (= طبقة تدعيم)،

- (ب): طبقة التصاق مع ماص UV،  
(ج): طبقة إطلاق،  
(د): طبقة التصاق تحتوي على مقوم نشط،  
(هـ): غشاء قابل للإزالة مغلف مع fluorine أو siliconized (بطانة إطلاق)

عناصر الحماية

- 1- نظام علاجي صلب عبر الأدمة (Solid transdermal therapeutic system) مع نسيج بيني فردي الطبقات (single-layer matrix) واحد على الأقل محتوي على polymer نسيج بيني (matrix polymer) فائق التشبع مع gestodene ester أو gestodene و/أو ethinylestradiol، وغشاء واق قابل للإزالة (removable protective film) مجاور مباشرة للنسيج البيني المحتوي على المقوم النشط (active-ingredient-containing matrix)، يتميز بعدم تبلور أو تبلور ما لا يقل عن 2% من مساحة اللصوق، كسر من gestodene أو gestodene ester غير ذائب في النسيج البيني (matrix polymer) polymer يتبلور في شكل جسيمات غير متبلورة أو جسيمات متبلورة مع متوسط قطر 200 ميكرومتر على الأكثر عند السطح البيني بين الغشاء الواقي القابل للإزالة (removable protective film) والنسيج البيني المحتوي على المقوم النشط (active-ingredient-containing matrix) أو في النسيج البيني اللاصق المحتوي على المقوم النشط (active-ingredient-containing adhesive matrix)، ويكون النسيج البيني خاليا من محثات الذوبان (solubility promoters)، مثبتات التبلور (crystallization inhibitors) ومواد التشتيت (dispersants).
- 2- نظام علاجي صلب عبر الأدمة (Solid transdermal therapeutic system) مع نسيج بيني فردي الطبقات (single-layer matrix) واحد على الأقل محتوي على polymer نسيج بيني (matrix polymer) فائق التشبع مع gestodene ester أو gestodene و/أو ethinylestradiol، وغشاء واق قابل للإزالة (removable protective film) مجاور مباشرة للنسيج البيني المحتوي على المقوم النشط (active-ingredient-containing matrix)، يتميز بأن
- مثلا أغشية siliconized أو أغشية قابلة للإزالة (removable protective film) polyester مغطاة بواسطة fluorine (بطانة إطلاق (release liner)).
- 3- نظام علاجي صلب عبر الأدمة (Solid transdermal therapeutic system) مع نسيج بيني فردي الطبقات (single-layer matrix) واحد على الأقل محتوي على polymer نسيج بيني (matrix polymer) فائق التشبع مع gestodene ester أو gestodene و/أو

- 4 ethinylestradiol، وغشاء واق قابل للإزالة (removable protective film) مجاور للنسيج
- 5 البيني المحتوي على المقوم النشط (active-ingredient-containing matrix)، يتميز بأن
- 6 2000 FL 75 ميكرومتر PET 1 ثانية (78CC)، 2000 FL 75 ميكرومتر PET 1 ثانية
- 7 (RT149)، 2000 FL 75 ميكرومتر PET 1 ثانية (RT404)، Perlasic LF75، Scotchpak
- 8 9741، 490si Release، Akrosil Release Liner، Silphan S50 M030 Scotchpak
- 9 Liner، 2000 FL PET Primeliner من نوع 78JR، 78 GY من نوع Primeliner FL PET
- 10 أو Silex PET-Folie my siliconized يستخدم كغشاء واق (protective film).
- 1 -4 نظام علاجي صلب عبر الأدمة (Solid transdermal therapeutic system) طبقا لعنصر
- 2 الحماية 3، يتميز بأن
- 3 بطانة الإطلاق (Release Liner) تنتقى من مجموعة Perlasic LF75، Loparex 78CC،
- 4 Scotchpak 9741، Primeliner FL PET 2000 من نوع 78JR، Primeliner FL PET من
- 5 نوع 78 GY و Silex PET-Folie my siliconized.
- 1 -5 نظام علاجي صلب عبر الأدمة (Solid transdermal therapeutic system) طبقا لعنصر
- 2 الحماية 1، يتميز
- 3 بعدم تبلور أو تبلور ما لا يقل عن 1% من مساحة اللصوق، كسر من gestodene أو
- 4 gestodene ester غير ذائب في النسيج البيني polymer (matrix polymer) يتبلور في شكل
- 5 جسيمات غير متبلورة أو جسيمات متبلورة مع متوسط قطر 100 ميكرومتر على الأكثر عند
- 6 السطح البيني بين الغشاء الواقي القابل للإزالة (removable protective film) والنسيج البيني
- 7 المحتوي على المقوم النشط (active-ingredient-containing matrix) أو في النسيج البيني
- 8 المحتوي على المقوم النشط (active-ingredient-containing matrix)، ويكون النسيج البيني
- 9 خاليا من محثات الذوبان (solubility promoters)، مثبطات التبلور
- 10 (dispersants) و مواد التثتيت (crystallization inhibitors).
- 1 -6 نظام علاجي صلب عبر الأدمة (Solid transdermal therapeutic system) طبقا لأي
- 2 واحد من عناصر الحماية السابقة، يتميز بأن ترتيب الطبقات يبدأ من الطبقة البعيدة عن الجلد
- 3 مع طبقة تدعيم (backing layer)، طبقة لاصقة (adhesive layer)، طبقة إطلاق
- 4 (release layer)، النسيج البيني المحتوي على المقوم النشط (active-ingredient-containing
- 5 matrix) والطبقة الواقية القابلة للإزالة (removable protective layer).

- 7- نظام علاجي صلب عبر الأدمة (Solid transdermal therapeutic system) طبقا لأي 1  
 واحد من عناصر الحماية السابقة، يتميز بأن الطبقة اللاصقة (adhesive layer) تشتمل على 2  
 مادة ماصة لأشعة UV (UV absorber). 3
- 8- نظام علاجي صلب عبر الأدمة (Solid transdermal therapeutic system) طبقا لعنصر 1  
 الحماية 6، يتميز بأن المادة الماصة لأشعة UV (UV absorber) تكون Tinosorb. 2
- 9- نظام علاجي صلب عبر الأدمة (Solid transdermal therapeutic system) طبقا لأي 1  
 واحد من عناصر الحماية السابقة، حيث يوجد gestodene بكمية 2.1 مجم ويوجد 2  
 ethinylestradiol بكمية 0.55 مجم. 3
- 10- نظام علاجي صلب عبر الأدمة (Solid transdermal therapeutic system) طبقا 1  
 لعنصر الحماية 9 له مقاس 11 سم<sup>2</sup>. 2
- 11- نظام علاجي صلب عبر الأدمة (Solid transdermal therapeutic system) (TTS) 1  
 طبقا لأي واحد من عناصر الحماية السابقة، يتميز بأن يكون TTS عبارة عن لصوق (patch). 2
- 12- نظام علاجي صلب عبر الأدمة (Solid transdermal therapeutic system) طبقا 1  
 لعنصر الحماية 11 من أجل التطبيق المستمر لفترة زمنية مدتها 7 أيام. 2
- 13- مجموعة تشمل 1-52، 1-26، 1-13 لصوق (patch) كما هو محدد في عنصر 1  
 الحماية 11 من أجل التطبيق المستمر لفترة زمنية مدتها 52، 26 أو 13 أسبوع، على الترتيب، 2  
 في كل حالة بالإضافة إلى 7 أيام بدون استخدام اللصوق (patch). 3

1/1

شكل 1

