



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **81948** (13) **C2**  
(51) МПК (2006)  
**A61K 9/70**  
**A61K 31/403**  
**A61K 47/30**  
**A61P 13/10** (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ТРАНСДЕРМАЛЬНИЙ ПРИСТРІЙ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕТРИМАННЯ СЕЧІ, ЩО МІСТИТЬ ФЕЗОТЕРОДИН У ПОЛІМЕРНІЙ МАТРИЦІ

1

(21) а200510472  
(22) 03.04.2004  
(24) 25.02.2008  
(86) РСТ/ЕР2004/003574, 03.04.2004  
(31) 103 15 878.2  
(32) 08.04.2003  
(33) DE  
(72) БРАЙТЕНБАХ АРМІН, МЕЕЗЕ КЛАУС,  
ВОЛЬФФ ХАНС-МІХАЕЛЬ, ДРЕВС РОЛАНД  
(73) ШВАРЦ ФАРМА АГ  
(56) WO 99/58478 А, 18.11.1999  
(57) 1. Пристрій для трансдермального введення  
(R)-2-[3-(1,1-діізопропіламіно)-1-фенілпропіл]-4-  
(гідроксиметил)фенілізобутирату (фезотеродину),  
який **відрізняється** тим, що фезотеродин  
знаходиться в полімерній матриці і вивільняється  
через шкіру людини у дозі, яка становить від 0,5  
до 20 мг на добу.  
2. Пристрій за п. 1, який **відрізняється** тим, що  
його виготовляють шляхом домішування в  
полімерну матрицю фезотеродину у вигляді  
вільної основи.  
3. Пристрій за будь-яким з попередніх пунктів, який  
**відрізняється** тим, що полімерна матриця містить  
від 55 до 90 мас. % контактного клею і є такою, що  
здатна самоклеїтися.  
4. Пристрій за будь-яким з попередніх пунктів, який  
**відрізняється** тим, що полімерна матриця містить  
один або декілька контактних клеїв, вибраних із  
групи, яка включає акрилати, співполімери

2

етилену з вінілацетатом (ЕВА), силікони і  
блокспівполімери стиролу (SXS).  
5. Пристрій за будь-яким з попередніх пунктів, який  
**відрізняється** тим, що полімерна матриця на 50-  
95 мас. % складається зі здатної до утворення  
розплаву суміші із силіконового контактного клею і  
принаймні одного пластифікатора.  
6. Пристрій за будь-яким з попередніх пунктів, який  
**відрізняється** тим, що полімерна матриця на 50-  
95 мас. % складається з (а) гідрофільного  
контактного клею і/або (б) суміші гідрофобного  
контактного клею з 2-20 мас. % гідрофільного  
полімеру в перерахунку на загальну масу  
полімерної матриці, і/або (в) суміші гідрофільного і  
гідрофобного контактних клеїв.  
7. Пристрій за п. 6, у якому гідрофільний полімер  
являє собою ПЕО, ПВП або ПВАц.  
8. Пристрій за будь-яким з попередніх пунктів, який  
**відрізняється** тим, що ступінь чистоти введенного  
в полімерну матрицю фезотеродину становить  
більше 97 мас. %.

(19) **UA** (11) **81948** (13) **C2**

9. Пристрій за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що він

- (а) має площу поверхні максимум  $50\text{ см}^2$ ,
- (б) має полімерний шар, що здатний самоклеїтися, який
- (б1) має питому масу від 30 до  $300\text{ г/м}^2$ ,
- (б2) містить від 50 до 95 мас. % контактного клею,
- (б3) містить фезотеродин у концентрації від 5 до 40 мас. % у перерахунку на загальну масу полімерного шару, і
- (в) здатний вивільняти фезотеродин впродовж принаймні 24 год. з постійною швидкістю його проникнення через шкіру людини, що становить принаймні  $4\text{ мкг/см}^2/\text{год}$ .

10. Пристрій за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що площа його поверхні становить максимум  $40\text{ см}^2$ , а вміст діючої речовини в полімерній матриці, що здатна самоклеїтися, становить від 7 до 30 мас. %.

11. Пристрій за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що він здатний забезпечувати впродовж принаймні 24 год. надходження в організм фезотеродину у дозі принаймні 3 мг на добу з постійною швидкістю його проникнення через шкіру людини.

12. Пристрій за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що він має клейову матрицю (1), що містить діючу речовину, тильний шар (2), інертний **відносно** інгредієнтів клейової матриці та непроникний для них, а також захисний шар (3), що видаляється безпосередньо перед застосуванням пристрою.

13. Пристрій для трансдермального введення в організм (R)-2-[3-(1,1-діізопропіламіно)-1-фенілпропіл]-4-(гідроксиметил)фенілізобутирату (фезотеродину) у вигляді вільної основи впродовж принаймні 24 год. з постійною швидкістю його проникнення через шкіру, яка становить принаймні  $4\text{ мкг/см}^2/\text{год}$ , причому пристрій містить фезотеродин в полімерній матриці.

14. Застосування (R)-2-[3-(1,1-діізопропіламіно)-1-фенілпропіл]-4-(гідроксиметил)фенілізобутирату (фезотеродину) для одержання лікарського засобу, призначеного для трансдермального введення в організм фезотеродину для профілактики або лікування нетримання сечі, насамперед мимовільного сечовипускання, гіперактивності детрузора, полакізурії, ніктурії або імперативного позиву до сечовипускання, яке **відрізняється** тим, що фезотеродин знаходиться у лікарському засобі в полімерній матриці.

15. Застосування за п. 14, яке **відрізняється** тим, що фезотеродин додають у полімерну матрицю у вигляді вільної основи.

16. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що полімерна матриця є такою, що здатна самоклеїтися.

17. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що полімерну матрицю, яка містить діючу речовину, одержують методом її переробки в розплаві.

18. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що полімерну матрицю, яка містить діючу речовину, одержують методом її переробки в розчиннику.

19. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що фезотеродин вивільняється в дозі принаймні 3 мг на добу з постійною швидкістю його проникнення через шкіру людини впродовж принаймні 24 год.

20. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, при цьому полімерна матриця містить контактний клей із групи, яка включає поліакрилати, співполімери етилену з вінілацетатом (EBA), поліізобутилени, силікони і блокспівполімери стиролу (SXS).

21. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що полімерна матриця містить від 50 до 95 мас. % контактного клею, вибраного з групи, яка включає

(а) поліакрилати,

(б) контактні EBA-клеї,

(в) контактні силіконові клеї,

(г) контактні SXS-клеї,

(д) контактні ПІБ-клеї,

при цьому до гідрофобних контактних клеїв (в), (г) та (д) додають по 2-20 мас. % гідрофільного полімеру в перерахунку на загальну масу полімерної матриці.

22. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, при цьому пристрій

(а) має площу поверхні максимум  $50 \text{ cm}^2$ ,

(б) має полімерну матрицю, що здатна самоклеїтися, яка

(б1) має питому масу від 30 до  $300 \text{ g/m}^2$ ,

(б2) містить від 50 до 95 мас. % контактного клею,

(б3) містить фезотеродин у концентрації від 5 до 40 мас. % у перерахунку на

загальну масу полімерної матриці, і

(в) вивільняє фезотеродин впродовж принаймні 24 год. з постійною швидкістю його проникнення через шкіру людини, що становить принаймні  $4 \text{ мкг/см}^2/\text{год}$ .

23. Спосіб виготовлення пристрою за будь-яким з пп. 1-13, який **відрізняється** тим, що в полімерну матрицю вводять представлений у вигляді вільної основи фезотеродин.

24. Спосіб профілактики або лікування нетримання сечі, насамперед мимовільного сечовипускання, гіперактивності детрузора, полакізурії, ніктурії або імперативного позиву до сечовипускання, який **відрізняється** тим, що використовують пристрій за будь-яким з пп. 1-13, накладаючи його на шкіру ссавця.

---

Даний винахід стосується лікарського засобу для трансдермального введення в організм складних (R)-3,3-дифенілпропіламіномоефірів, а також їх застосування для одержання лікарського засобу, призначеного для трансдермального введення.

За останні 50 років значно зросла частка людей похилого віку в загальній масі населення. До найбільш розповсюджених захворювань людей цієї групи, пов'язаних з віковими змінами організму, відносяться розлади функції сечового міхура. Тому особливого, все більш важливого значення набуває розробка максимально

ефективної і м'якої терапії захворювань сечового міхура.

При імперативному нетриманні розлад функції сечового міхура обумовлено порушенням функції його м'язів. Причиною такого розладу у багатьох випадках є стимуляція, відповідно гіперактивність мускаринових рецепторів. Тому для терапії гіперактивності сечового міхура і пов'язаних з цим симптомів, таких як підвищений позив до сечовипускання, нетримання, полакізурія або ніктурія, бажано застосовувати антимускаринові діючі речовини толтеродин і оксibuтинін.

Оксibuтинін являє собою ефективну антимускаринову діючу речовину, застосування якої, однак, супроводжується значними побічними ефектами. При цьому мова насамперед йде про сильно виражену сухість у роті, що у багатьох пацієнтів викликає вкрай неприємні відчуття.

Перевага толтеродину полягає приблизно в тому, що на відміну від оксibuтиніну він має більш низьку частоту мускаринових побічних явищ. В організмі толтеродин деалкілується переважно під дією ізоферменту 2D6 цитохрому P-450, перетворюючись в головний активний метаболіт 2-[3-(1,1-діізопропіламіно)-1-фенілпропіл]-4-(гідроксиметил)фенол, а під дією ізоферменту 3A4 цитохрому P-450 повільно деалкілується, перетворюючись в неактивний метаболіт.

Оскільки толтеродин метаболізується винятково під дією ізоферментів цитохрому P-450, існує потенційна небезпека взаємодії толтеродину з іншими діючими речовинами, що супроводжується їх розкладанням, наприклад, з варфарином [Colucci, Annals of Pharmacotherapy 33, 1999, с.1173], із протигрибковими засобами, такими як кетоконазол [Brynn, Br. J. Clin. Pharmacol. 48, 1999, с.564], з макролідними антибіотиками або з інгібіторами протеази. Подібна небезпека існує насамперед у так названих "повільних метаболізаторів" (людей з зниженою активністю системи цитохрому P450) з дефіцитом ізоферменту 2D6, в організмі яких толтеродин метаболізується винятково під дією ізоферменту 3A4 і в плазмі яких толтеродин присутній відповідно в значно більш високій концентрації.

У [заявці WO 99/58478] описані нові похідні 3,3-дифенілпропіламіну як мускаринові діючі речовини. Пропоновані в цій публікації похідні 3,3-дифенілпропіламіну являють собою проліки 2-[3-(1,1-діізопропіламіно)-1-фенілпропіл]-4-(гідроксиметил)фенолу, які при проходженні через біологічні мембрани й у плазмі гідролізуються естеразами. Тим самим вдається уникнути залежного від ізоферменту 2D6 механізму розкладання.

Тому такі похідні 3,3-дифенілпропіламіну, наприклад, 2-[3-(1,1-діізопропіламіно)-1-фенілпропіл]-4-(гідроксиметил)фенілізобутират (МНН: фезотеродин), на відміну від толтеродину не схильні до накопичення в організмі, у тому числі й в організмі "повільних метаболізаторів", не взаємодіють з індукторами, відповідно інгібіторами цитохрому P-450 і мають кращий набір властивостей, якими визначається безпека їх застосування з погляду їх потенційної взаємодії з

іншими діючими речовинами і їх накопичення в організмі.

З урахуванням сказаного вище перевагами описаних у [WO 99/58478] похідних 3,3-дифенілпропіламіну, насамперед перевагами фезотеродину, і визначалася необхідність у їх розробці. Саме особливостями шляху метаболізму толтеродину і недоліками оксibuтиніну (сухість у роті) пояснюється потреба медицини в лікарському засобі, що не має недоліків обох вивчених речовин.

Складні 3,3-дифенілпропіламіномоноефіри можуть бути представлені у вигляді їх стабільних кристалічних солей. Як кращий їх приклад можна назвати гідрофумарат фезотеродину. Подібні солі описані в [WO 01/35957] і придатні насамперед для пероральної і парентеральної терапії гіперактивності сечового міхура.

Незважаючи на те, що пероральний прийом цих сполук є оптимальним для більшості пацієнтів, часто виникає необхідність у їх введенні в організм іншим шляхом. Така необхідність не в останню чергу обумовлена похилим віком пацієнтів, які страждають порушеннями моторики сечового міхура і пероральний прийом якими лікарських засобів може бути неможливий або неприйнятний з цілого ряду причин.

Так, зокрема, пацієнти зазначеної вікової групи часто страждають багатьма захворюваннями і тому одночасно приймають декілька різних лікарських препаратів. Щоб уникнути взаємодій з іншими лікарськими засобами при їх резорбції і/або зайвого навантаження на шлунково-кишковий тракт і печінку, обумовленого прийомом додаткових лікарських засобів, часто виникає необхідність у їх введенні в організм, обминаючи шлунково-кишковий тракт і печінку, у якій відбувається первинний метаболізм (так називаний ефект первинного проходження через печінку), і тим самим у застосуванні не пероральної лікарської форми.

Крім цього багато хворих похилого віку можуть мати труднощі при ковтанні твердих лікарських форм, тоді як в інших літніх пацієнтів може бути порушене шлунково-кишкове всмоктування, наприклад, внаслідок гострих або хронічних шлунково-кишкових захворювань або прийому антибактеріальних засобів.

Крім того, застосування лікарської форми, яка дозволяє уникнути первинного метаболізму в печінці, відповідно ефекту первинного проходження через печінку і яка до того ж має ефект уповільненого вивільнення з неї діючої речовини, дозволяє підтримувати концентрацію діючої речовини в плазмі на постійному рівні, що в цілому сприяє зниженню ризику небажаних побічних явищ, насамперед сухості в роті, при одночасному збереженні або навіть підвищенні клінічної ефективності.

Трансдермальне введення в організм складного 3,3-дифенілпропіламіномоноефіру, насамперед фезотеродину, доцільне, оскільки дозволяє уникнути, наприклад, властивого пероральному прийому діючих речовин підвищення їх концентрації в плазмі до пікових

значень і пов'язаної з цим небезпеки мускаринових побічних дій, насамперед сухості в роті.

Можливість доставки діючої речовини в систему кровообігу впродовж більш тривалого періоду часу в максимально рівномірній кількості дозволила б збільшити загальну добову дозу діючої речовини і її ефективність та одночасно з цим зменшити ймовірність виникнення небажаних побічних дій.

В основу даного винаходу була покладена задача запропонувати пристрій, відповідно лікарський засіб для трансдермального введення в організм сполуки загальної формули I, що задовольняють наступним вимогам:

1. пристрій повинен забезпечувати можливість трансдермального введення в організм складного 3,3-дифенілпропіламіномоефіру в терапевтично ефективній добовій дозі;

2. після первинного накладання лікарського засобу на шкіру діюча речовина повинна транспортуватися через неї в терапевтично ефективній кількості впродовж більш тривалого періоду часу, тобто впродовж принаймні 24 год, бажано впродовж 48 або 72 год;

3. діюча речовина повинна надходити в організм, проникаючи через шкіру, по можливості з постійною швидкістю з метою підтримання її концентрації в плазмі на приблизно постійному рівні впродовж усього передбаченого часу застосування лікарського засобу;

4. максимальна площа контактуючої із пристроєм (наприклад, пластиром) ділянки поверхні шкіри бажано повинна становити 50 см<sup>2</sup>;

5. по можливості слід уникати застосування активаторів черезшкірного всмоктування;

6. пристрій повинен мати максимально просте виконання і повинен бути економічним у виготовленні.

Придатність подібного трансдермального лікарського засобу для контролюваного, бажано багатоденного, введення в організм діючої речовини визначається, однак, великою кількістю різних параметрів і вимог та, зокрема,

- типом трансдермальної лікарської форми (мазь, гель, пластр, аерозоль),

- контролем вивільнення діючої речовини (пасивна дифузія, іонтофорез, ультразвук, електропорція),

- концентрацією діючої речовини в лікарській формі, її ємністю для діючої речовини і ступенем її насичення діючою речовиною,

- здатністю діючої речовини проникати через шкіру в умовах оклюзії, наприклад, після накладання пластиру на шкіру,

- принципом ретардування (уповільнення вивільнення діючої речовини), що використовується для забезпечення безперервного проникнення діючої речовини через шкіру в сталому режимі впродовж однієї доби або декількох діб,

- особливостями технології виготовлення лікарської форми,

- необхідною добовою дозою діючої речовини,

- використанням діючої речовини в оптимальному вигляді (основа, сіль, агрегатний стан, оптична конфігурація).

Відповідно до цього лікарський засіб для контролюваного трансдермального введення в організм діючої речовини являє собою винятково складну систему, у якій на властивості діючої речовини та її проникнення через шкіру часто непередбачено впливає велика кількість різноманітних факторів.

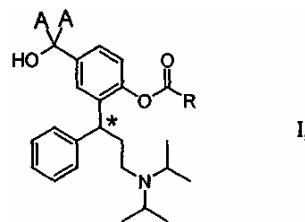
Тому незважаючи на всі багаторічні спроби, що були зроблені у фармацевтичній промисловості, на ринок дотепер не було випущено ні однієї лікарської форми для трансдермального введення в організм мускаринової діючої речовини, наприклад, оксibuтиніну або толтеродину.

Трансдермальне введення в організм 2-[3-(1,1-діізопропіламіно)-1-фенілпропіл]-4-(гідроксиметил)фенолу, що являє собою головний метаболіт толтеродину, через надзвичайно низьку швидкість його проникнення через шкіру людини також є проблемою, яка не настільки клінічно просто розв'язується (див. таблицю 1).

У [заявці WO 99/58478] вказано на принципову здатність складних 3,3-дифенілпропіламіномоефірів проникати через шкіру, якщо розчин цієї речовини випробувати за методом Thiemessen [Acta Pharm. Technol. 34, 1999, с.99]. Однак у [WO 99/58478] відсутні відомості про те, яке виконання повинен мати пристрій для трансдермального введення в організм складних 3,3-дифенілпропіламіномоефірів, щоб забезпечувати довгострокове черезшкірне надходження цих діючих речовин в організм пацієнтів по можливості з постійною швидкістю.

Крім цього за результатами серії трудомістких вимірювань трансдермальні лікарські форми, виготовлені з використанням відомих з [WO 99/58478] високочистих солей складних 3,3-дифенілпропіламіномоефірів, виявилися не придатними для терапевтичного застосування через занадто низьку швидкість проникнення цих діючих речовин через шкіру (таблиця 1).

Відповідно до винаходу несподівано було встановлено, що сполуку загальної формули I

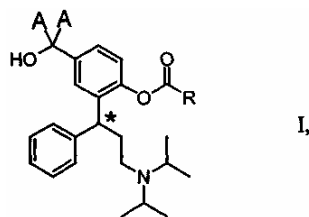


у якій A означає водень або дейтерій, а R являє собою групу, вибрану з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>диклоалкілу і фенілу, кожний з яких може бути заміщений фтором, хлором, бромом, йодом, гідроксигрупою, оксогрупою або дейтерієм, і в якій позначений символом "\*" (зірочкою) C-атом знаходиться в (R)-конфігурації, можливою транспортувати через шкіру людини з постійною швидкістю проникнення через неї в достатній для терапевтичного лікування гіперактивності сечового міхура кількості, що становить від 0,5 до 20 мг, впродовж принаймні 24 год, якщо сполука

загальної формули I у вигляді вільної основи введена в достатній кількості в полімерний шар, переважно в полімерний шар, який здатний самоклеїтися, (клейову матрицю), трансдермального пристрою.

За допомогою подібного, такого, що має просте виконання пристрою плоскої форми з максимальною площею поверхні близько 50см<sup>2</sup> несподівано виявилось можливим трансдермально вводити в організм сполуки загальної формули I у клінічно необхідному діапазоні дозувань.

Об'єктом винаходу є відповідно до цього пристрій для трансдермального введення в організм сполуки формули I



у якій А означає водень або дейтерій, а R являє собою групу, вибрану з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>діклоалкілу і фенілу, кожний з яких може бути заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкоксигрупою, фтором, хлором, бромом, йодом, нітрогрупою, аміногрупою, гідроксигрупою, оксогрупою, меркаптогрупою або дейтерієм, і в якій позначений символом "\*" (зірочкою) С-атом знаходиться в (R)-конфігурації, який відрізняється тим, що сполука загальної формули I знаходиться в розчиненому або диспергованому вигляді в полімерному шарі, що бажано здатний самоклеїтися, полімерному шарі (клейовій матриці), і вивільняється з нього з швидкістю проникнення через шкіру людини від 0,5 до 20мг на добу.

У кращому варіанті діючу речовину вводять у полімерний шар, наприклад, клейову матрицю, у вигляді вільної основи.

Поняття "вільна основа" відповідно до винаходу означає, що сполука загальної формули I представлена у вигляді солі менш ніж на 20мас.%, краще менш ніж на 10, 5 або 3мас.%, особливо краще менш ніж на 1мас.%.

Введення відомих з [WO 01/35957] високочистих солей похідних 3,3-дифенілпропіламіну, наприклад, фумарату фезотеродину, у полімерний шар не дозволяє досягти при трансдермальному їх введенні задовільної з терапевтичної точки зору швидкості їх надходження в організм. Домішування до матриці, яка містить діючу речовину, заряджених молекул, таких, наприклад, як силікати або хітозан, так само як і засобів, які інтенсифікують проникнення діючої речовини через шкіру, що називають активаторами черезшкірного всмоктування, таких як олеїнова кислота або пропіленглікольмонолаурат (ПГМЛ), також не дозволяє досягти задовільної швидкості проникнення діючої речовини через шкіру (таблиця 1).

Вивільнення основи з відповідної солі in situ за рахунок домішування силікату кальцію під час приготування клейової матриці, як це описано в [WO 94/07486], звичайно також не забезпечує необхідної швидкості проникнення діючої речовини через шкіру людини (таблиця 1). Пов'язано це з тим, що подібне перетворення солі у вільну основу in situ, як правило, не завершується повністю, внаслідок чого занадто велика частка діючої речовини присутня в матриці в протонірованому вигляді.

Тому при виготовленні пропонованих у винаході пристроїв сполуку загальної формули I слід додавати в утворюючу полімерну матрицю масу вже у вигляді вільної основи. При дотриманні цієї умови всі протестовані матриці забезпечували терапевтично необхідну швидкість проникнення діючої речовини через шкіру (таблиця 1).

Партія №	Контактний клей	Метод переробки	Вміст діючої речовини (мас.% фезотеродину)	Питома маса матриці (г/м <sup>2</sup> )
20111080 <sup>1</sup>	акрилат	в розчиннику	15	100
20302060 <sup>1</sup>	акрилат	в розчиннику	15	87
20111085 <sup>1</sup>	EBA	в розплаві	15	84
20111086 <sup>1</sup>	силікон	в розплаві	15	63
20302062 <sup>1</sup>	силікон	в розплаві	15	100
20111087 <sup>1</sup>	SXS	в розплаві	15	89
20302063 <sup>1</sup>	силікон+ПВАц <sup>6</sup>	в розплаві	15	83
20002031 <sup>2</sup>	акрилат	в розчиннику	15, фумарат	105
20104035 <sup>2,3</sup>	акрилат/ОК	в розчиннику	15, фумарат	110
20106061 <sup>4</sup>	силікон	в розчиннику	15, фумарат	60
20106043 <sup>5</sup>	силікон	в розплаві	15, DiOH <sup>5</sup>	101

Примітки:

скорочення "не визнач." означає "не визначали",

<sup>1</sup>до матриці додавали фезотеродин у вигляді вільної основи,

<sup>2</sup>порівняльний приклад, при одержанні використовували фумарат

<sup>3</sup>порівняльний приклад, при одержанні використовували фумарат

(ОК) як активатор черезшкірного всмоктування,

<sup>4</sup>порівняльний приклад, одержання шляхом вивільнення основи і

<sup>5</sup>порівняльний приклад, при одержанні використовували

діізопропіламіно)-1-фенілпропіл]-4-(гідроксиметил)фенол)фезоте

<sup>6</sup>ПВАц означає "полівінілацетат".

Відповідно до цього вміст сольового компонента сполуки загальної формули I повинен бути мінімально можливим. Звичайно на частку солі сполуки загальної формули I, що вводять в полімерну матрицю, повинно припадати менше 20мас.%, краще менше 10, 5 або 3 мас. %, особливо краще менше 1 мас. %, від усієї маси використовуваної діючої речовини.

Відповідно до винаходу сполуку загальної формули I більш ніж на 90%, краще більш ніж на 95%, особливо краще більш ніж на 99%, представлені у вигляді високочистих оптичних ізомерів (енантіомерів) з (R)-конфігурацією. Сказане означає, що на частку сполук з (S)-конфігурацією припадає менше 10%, переважно менше 3%, особливо переважно менше 1%.

В одному з кращих варіантів здійснення винаходу полімерна матриця має питому масу в межах від 30 до 300г/м<sup>2</sup> і містить від 50 до 95мас.% полімеру, краще полімеру, який здатний самоклеїтися (контактного клею), і від 5 до 40мас.% сполуки загальної формули I (у кожному випадку в перерахунку на загальну масу полімерної матриці).

В особливо кращому варіанті здійснення винаходу пропонується в ньому пристрій відрізняється тим, що він

(а) має площу поверхні максимум 50см<sup>2</sup>,

(б) має полімерний шар, який здатний самоклеїтися, що

(б1) має питому масу від 30 до 300г/м<sup>2</sup>,

(б2) містить від 50 до 95мас.% контактного клею,

(б3) містить від 5 до 40мас.% сполуки загальної формули I у перерахунку на загальну масу полімерного шару, і особливо бажано

(в) здатний вивільняти сполуку загальної формули I впродовж принаймні 24год зі швидкістю її проникнення через шкіру людини в сталому режимі, що становить принаймні 4мкг/см<sup>2</sup>/год.

В іншому кращому варіанті здійснення винаходу пропонується в ньому лікарський засіб містить сполуку загальної формули I, у якій R являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, вибраний насамперед із групи, яка включає метил, етил, 1-пропіл, ізопропіл, 1-бутил, 2-бутил, трет-бутил, ізобутан, пентил і гексил.

У найбільш кращому варіанті здійснення винаходу полімерна матриця лікарського засобу для трансдермального застосування містить як діючу речовину (R)-2-[3-(1,1-діізопропіламіно)-1-фенілпропіл]-4-(гідроксиметил)фенілізобутират(фезотеродин).

Під поняттям "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл" згідно з даним винаходом мається на увазі вуглеводневу групу, яка містить від 1 до 6 C-атомів з прямим або розгалуженим ланцюгом.

Під поняттям "C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкіл" мається на увазі циклічна вуглеводнева група, яка містить від 3 до 10 атомів вуглецю.

У поняття "полімер" відповідно до винаходу включені також співполімери.

Під поняттям "полімерна матриця" (або просто "матриця") мається на увазі полімервмісний шар, полімервмісний прошарок або полімервмісна маса. Якщо полімерна матриця є такою, що здатна самоклеїтися, то її називають також "клеювою матрицею".

Під поняттям "загальна маса полімерної матриці" відповідно до винаходу мається на увазі маса полімерної матриці, включаючи масу введеної в неї діючої речовини і можливих допоміжних речовин.

Під пропонуванням у винаході пристроєм мається на увазі трансдермальний пристрій/трансдермальна лікарська форма матричного типу, звичайно плоскої форми, тобто діюча речовина присутня у введеному (розчиненому або диспергованому) у полімерний шар або полімерну масу вигляді.

Пропонуваний у винаході пристрій бажано містить монолітну клейову матрицю, у яку введена діюча речовина.

Приклад типової структури трансдермального пристрою монолітного типу (трансдермальної терапевтичної системи, ТТС) представлений на Фіг.4. Схематично показаний на цьому кресленні пристрій складається з клейової матриці (1), яка містить діючу речовину, з інертного щодо компонентів клейової матриці і непронижного для них тильного шару (2), який після нанесення пластиру на шкіру пацієнта розташовується з поверненою від шкіри сторони пластиру, а також із шару (3), який захищає клейову матрицю при зберіганні і видаляється перед застосуванням.

Відповідно до винаходу площа поверхні пропонованого у винаході трансдермального пристрою становить максимум 50см<sup>2</sup>, краще максимум 40см<sup>2</sup>. Особливо кращі пластири розміром від 5 до 35см<sup>2</sup>, найбільш бажано від 10 до 30см<sup>2</sup>.

Полімерна матриця, яка містить контактний клей і діючу речовину наприклад, клейова матриця звичайно має товщину від 30 до 300мкм, бажано від 40 до 200мкм і середню питому масу від 30 до 300г/м<sup>2</sup>, бажано від 40 до 200г/м<sup>2</sup>.

Відповідно до винаходу концентрація діючої речовини в полімерній матриці, краще клейовій матриці, яка входить до складу пристрою/лікарського засобу, розрахованого на застосування впродовж, наприклад, 2-3 діб, становить від 5 до 40мас.%, краще від 7 до 30мас.%, особливо краще від 8 до 20мас.%, у перерахунку на загальну масу клейової матриці. При необхідності одержання лікарського засобу, розрахованого на введення в організм сполуки загальної формули I впродовж 7 діб, діючу речовину використовують у порівняно більш високих концентраціях, що перевищують 15мас.%, що бажано становлять від 20 до 40мас.%.

Відповідно до цього концентрація діючої речовини в полімерному шарі, наприклад, в клейовій матриці, може знаходитися в інтервалі від 0,15 до 12мг/см<sup>2</sup>. Бажано, щоб концентрація діючої речовини в полімерному шарі становила від 0,25 до 7,5мг/см<sup>2</sup>, особливо краще від 0,32 до 4мг/см<sup>2</sup>. У пристроях, розрахованих на застосування впродовж 7 діб, концентрація діючої речовини в полімерному шарі бажано повинна становити не менше 2мг/см<sup>2</sup>.

Відповідно до одного з варіантів здійснення винаходу вільна основа загальної формули I присутня у відповідній полімерній матриці в концентрації, при якій вона перенасичена діючою речовиною. Подібне перенасичення полімерної матриці діючою речовиною може привести до утворення так названих мікрорезервуарів, що присутні у матриці, насамперед у гідрофобній матриці, наприклад, силіконового типу, у вигляді крапельок.

У цьому випадку мікрорезервуари, які містять діючу речовину краще повинні мати максимально однорідний розподіл за крупністю, та їх середній розмір не повинен перевищувати 50% від товщини шару матриці. Забезпечити дотримання цієї умови можна за рахунок інтенсивної гомогенізації

матриці в процесі її одержання, у результаті чого середній розмір розподілених у ній крапельок, особливо краще, не перевищує 30мкм.

В іншому варіанті здійснення винаходу діюча речовина присутня в матриці, наприклад, в акрилатній матриці, у такій концентрації, при якій вона повністю розчинена в ній.

Вільні основи загальної формули I, що використовуються для виготовлення пропонованих у винаході пристроїв, у принципі можна одержувати способом, описаним у [WO 99/58478].

З цією метою (R)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенол піддають взаємодії в лужних умовах із придатним для цієї мети хлорангідридом кислоти, наприклад, хлорангідридом ізомасляної кислоти.

Слід, однак, відзначити, що зазначена реакція дозволяє одержувати необхідний основний продукт (B) з виходом, який становить лише від приблизно 90 до максимум приблизно 94%. Продукт звичайно містить від 6 до 10% домішок, якими є вихідна речовина (A), а також небажані продукти реакції у вигляді відповідного складного діефіру (C), складного моноефіру (D) 4-гідроксигрупи (див. Фіг.1) і продукти, які утворюються в результаті полімеризації.

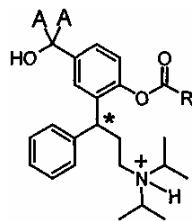
Однак чистота лікарської речовини для можливості її застосування у фармацевтичних препаратах звичайно повинна перевищувати 97мас. %.

Відповідно до винаходу несподівано було встановлено, що одержання вільної основи загальної формули I (приведеної нижче) з чистотою, що перевищує, як правило, 97мас. %, що бажано перевищує 98мас. %, що особливо бажано перевищує 98,5мас. %, що найбільш бажано перевищує 99мас. %, і з гарним виходом, який становить більше 80мол. %, звичайно більше 90мол. %, можливо шляхом її вивільнення з високочистої кристалічної солі за допомогою відповідного реагенту.

Відповідно до винаходу було встановлено, що одержання вільної основи загальної формули I з чистотою, що перевищує, як правило, 97мас. %, що бажано перевищує 98мас. %, що особливо бажано перевищує 98,5мас. %, що найбільш бажано перевищує 99мас. %, і з гарним виходом, який становить звичайно більше 90мол. %, можливо шляхом її вивільнення з високочистої кристалічної солі за допомогою придатного для цієї мети реагенту.

Під поняттям "високочистий" відповідно до винаходу маєтись на увазі ступінь чистоти, що перевищує принаймні 97мас. %, що бажано перевищує 98мас. %, що особливо бажано перевищує 98,5мас. %, що найбільш бажано перевищує 99мас. %. Ступінь чистоти при цьому визначають за допомогою методів, розглянутих нижче у відповідному розділі даного опису.

Пропоновані у винаході високочисті основи загальної формули I можна одержувати шляхом їх вивільнення з високочистих кристалічних солей загальної формули II



II,

X<sup>-</sup>

у якій A та R мають зазначені вище значення, а X<sup>-</sup> означає залишок відповідної фізіологічно сумісної кислоти й у якій позначений символом "\*" (зірочкою) C-атом може знаходитися в (R)-конфігурації, (S)-конфігурації або в змішаній конфігурації.

Кислотним залишком X<sup>-</sup> може при цьому бути насамперед аніон однієї з кислот із групи, яка включає соляну кислоту, бромистоводневу кислоту, фосфорну кислоту, сірчану кислоту, азотну кислоту, оцтову кислоту, пропіонову кислоту, пальмітинову кислоту, стеаринову кислоту, малеїнову кислоту, фумарову кислоту, щавлеву кислоту, бурштинову кислоту, DL-яблучну кислоту, L-(-)-яблучну кислоту, D-(+)-яблучну кислоту, DL-винну кислоту, L-(+)-винну кислоту, D-(-)-винну кислоту, лимонну кислоту, L-аспарагінову кислоту, L-(+)-аскорбінову кислоту, D-(+)-глюконову кислоту, 2-оксопропіонову кислоту (піровиноградну кислоту), фуран-2-карбонову кислоту (пірослизову кислоту), бензойну кислоту, 4-гідроксibenзойну кислоту, саліцилову кислоту, ванілінову кислоту, гіпурову кислоту (N-бензоїлгліцин), ацетурову кислоту (N-ацетилгліцин), флоретинінову кислоту (3-(4-гідроксифеніл)пропіонову кислоту), фталеву кислоту, метансульфонову кислоту й оротову кислоту, при цьому особливо кращі такі аніони кислот, як гідрофумарат і гідрохлорид.

З зазначеної високочистої сполуки загальної формули II відповідні високочисті вільні основи вивільняють шляхом домішування придатних для цих цілей реагентів ("реагентів вивільнення").

Як приклад подібних реагентів вивільнення можна назвати лужні сполуки з групи, яка включає

- гідроксиди, карбонати і гідрокарбонати лужних, лужноземельних металів і амонію,

- аміни, поліаміни й основні поліамінокислоти, що можуть бути представлені як у розчиненому вигляді, так і у фіксованому на відповідних носіях вигляді, і

- основні іоніти,

кращі при цьому слабколужні сполуки з показником кислотності (pK<sub>B</sub>) 8-11.

Найбільш кращим реагентом вивільнення є гідрокарбонат лужного металу, лужноземельного металу або амонію, особливо кращий серед яких гідрокарбонат натрію.

В одному з кращих варіантів здійснення розглянутого вище способу спочатку сіль формули II розчиняють у воді і змішують з основним реагентом вивільнення, наприклад, з гідрокарбонатом. Потім суміш екстрагують відповідним розчинником шляхом струшування й органічну фазу концентрують до одержання як залишок високочистої основи формули I у вигляді



в'язкого масла. Цей варіант здійснення способу більш докладно розглянутий у прикладі В.

До придатних для застосування в такому способі розчинників відносяться насамперед дихлорметан, трет-бутилметиловий ефір, діетиловий ефір, етилацетат, етилметилкетон, а також толуол, особливо кращий серед яких дихлорметан.

В іншому варіанті здійснення розглянутого вище способу спочатку високочисту сіль формули II розчиняють у відповідному розчиннику, після чого пропускають через носій, що містить, наприклад, фіксований на його поверхні іоніт. У цьому випадку високочиста основа загальної формули I міститься в елюаті.

Для одержання (R)-2-[3-(1,1-діізопропіламіно)-1-фенілпропіл]-4-(гідроксиметил)фенілізобутирату у вигляді високочистої вільної основи особливо бажано використовувати як вихідну сполуку формули II гідрофумарат (R)-2-[3-(1,1-діізопропіламоній)-1-фенілпропіл]-4-(гідроксиметил)фенілізобутирату.

Спосіб одержання високочистих солей формули II відомий з [WO 01/35957]. З цією метою спочатку розчин 2-[3-(1,1-діізопропіламіно)-1-фенілпропіл]-4-(гідроксиметил)фенолу піддають у лужному розчині взаємодії з хлорангідридом відповідної кислоти, наприклад, з хлорангідридом ізомасляної кислоти. Потім одержану таким шляхом основу з низьким ступенем чистоти змішують при нагріванні з кислотою, наприклад, з фумаровою кислотою. Сіль загальної формули II, що утворилася, можна викристалізовувати з відповідних розчинників. Одержані кристали знову розчиняють і перекристалізовують. Цей процес при необхідності можна повторювати декілька разів до одержання в результаті сполуки формули II з необхідним ступенем чистоти. З таких солей описаним вище шляхом вивільняють високочисту основу формули I.

У таблиці 2 представлені результати очищення фезотеродину у вигляді основи за допомогою пропонованого у винаході способу.

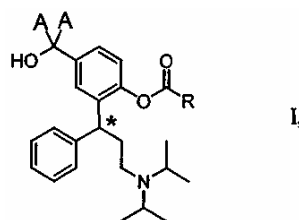
Стадії способу <sup>a)</sup>	
1. Хімічний синтез основи В з сполуки А	(а) має площу поверхні максимум $94,37 \text{ см}^2$
2. Одержання солі Е з основи В, одержаної на стадії 1	(б) має полімерну матрицю, яка здатна
3. Перекристалізація одержаної на стадії 2 солі Е	самоклеїтися, що
4. Високочиста основа В, виділена з одержаної на стадії 3 солі Е	(в1) має питому масу від $389,14$ до $300 \text{ г/м}^2$ і

Примітка:

<sup>a)</sup> сполуки А, В, С, Е: R означає ізопропіл, див. Фіг. 1.

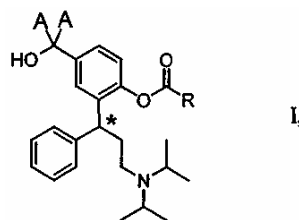
Описаний вище спосіб вперше дозволяє ефективно одержувати вільні основи загальної формули I у високочистому вигляді, вперше надає тим самим можливість застосувати високочисті основи загальної формули I для виготовлення пропонованих у винаході пристроїв, призначених для контрольованого трансдермального введення в організм цих діючих речовин.

Кращим об'єктом винаходу відповідно до цього є пристрій для трансдермального введення в організм сполуки формули I



у якій А означає водень або дейтерій, а R являє собою групу, вибрану з  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкілу і фенілу, кожний з яких може бути заміщений  $C_1$ - $C_3$ алкоксигрупою, фтором, хлором, бромом, йодом, нітрогрупою, аміногрупою, гідроксигрупою, оксогрупою, меркаптогрупою або дейтерієм, і в якій позначений символом "\*" (зірочкою) С-атом знаходиться в (R)-конфігурації, який відрізняється тим, що при його виготовленні сполуку загальної формули I у вигляді вільної основи з ступенем чистоти вище 97мас.%, краще вище 98мас.%, особливо краще вище 98,5мас.%, найбільш краще вище 99мас.%, вводять у полімерний шар, бажано в полімерну матрицю, який здатний самоклеїтися, (клейову матрицю).

Особливо кращим об'єктом даного винаходу є пристрій, який має плоску форму, для трансдермального введення в організм сполуки формули I



у якій А означає водень або дейтерій, а R являє собою групу, вибрану з  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкілу і фенілу, кожний з яких може бути заміщений  $C_1$ - $C_3$ алкоксигрупою, фтором, хлором, бромом, йодом, нітрогрупою, аміногрупою, гідроксигрупою, оксогрупою, меркаптогрупою або дейтерієм, і в якій позначений символом "\*" (зірочкою) С-атом знаходиться в (R)-конфігурації, який відрізняється тим, що він

має площу поверхні максимум  $94,37 \text{ см}^2$ ,  
(а) має полімерну матрицю, яка здатна самоклеїтися, що  
(б) має питому масу від  $389,14$  до  $300 \text{ г/м}^2$  і  
(б2) містить від 50 до 95мас.% контактного клею,

(в) містить розчинену або дисперговану в полімерній матриці (б), що здатна самоклеїтися, сполуку загальної формули I, яка

(в1) присутня у полімерній матриці в концентрації від 5 до 40мас.% у перерахунку на її загальну масу,

(в2) введена в зазначений полімерний шар переважно у вигляді вільної основи з вмістом солі менше 10мас.%, а також

(в3) з ступенем чистоти переважно більше 97мас.%, краще більше 98мас.%, особливо краще

більше 98,5мас.%, найбільш краще більше 99мас.%.  
 В особливо кращому варіанті введена в полімерний шар сполука являє собою (R)-2-[3-(1,1-діізопропіламіно)-1-фенілпропіл]-4-(гідроксиметил)фенілізобутират (фезотеродин) у вигляді високочистої вільної основи.

Для одержання полімерного шару можуть використовуватися найрізноманітніші, відомі за їх застосуванням в технології виготовлення пластирів полімери, при цьому бажано використання як контактні клеї полімерів, що мають властивості, які більш докладно розглянуті нижче.

У цілому проникнення певної діючої речовини через шкіру людини в значній мірі залежить від особливостей матриці, у яку вона введена. У розглянутому випадку всі матриці, які здатні самоклеїтися, що використовувалися, у супереч очікуванням забезпечували в експериментах in vitro проникнення діючої речовини через шкіру ссавця з високою швидкістю (Фіг.3, таблиця 1).

Обумовлено це надзвичайно високою здатністю вільних основ загальної формули I і насамперед фезотеродину проникати через шкіру.

На початок передбачається, що ефективна середньодобова доза діючої речовини для пацієнта, яка транспортується через шкіру, відповідно активного метаболіту, що являє собою (R)-2-[3-(1,1-діізопропіламіно)-1-фенілпропіл]-4-(гідроксиметил)фенілзобутирату (фезотеродину у вигляді вільної основи), впродовж принаймні 24год, краще від 3 до 15мг, особливо краще від 4 до 12мг. Однак у деяких випадках може виявитися достатнім надходження діючої речовини в організм у меншій добовій дозі, що становить від 0,5 до 3мг, або, навпаки, може знадобитися надходження діючої речовини в організм у більшій добовій дозі, що перевищує 20мг.

ТТС, у яких (R)-фезотеродин у вигляді високочистої основи введений у кількості 15мас.% у відповідну клейову матрицю SXS-або EBA-типу, забезпечують у дослідях in vitro таку швидкість проникнення діючої речовини через шкіру людини, що при відповідній площі поверхні шкіри, що покривається, яка становить від 5 до 50 см<sup>2</sup>, дозволяє визначити терапевтично необхідну добову дозу, як це представлено нижче в таблиці 3.

Швидкість проникнення фезотеродину через шкіру людини (мг/добу) у чистій формі та впродовж 24 год

Контактний клей	Площа ТТС	5см <sup>2</sup>	10см <sup>2</sup>	20см <sup>2</sup>	30см <sup>2</sup>	40см <sup>2</sup>	50см <sup>2</sup>
EBA		1,6	3,2	4,8	6,4	8,0	9,6
SXS		1,9	3,8	5,7	7,6	9,5	11,4
силікон/церецин+ПВАц		2,5	5	7,5	10	12,5	15
акрилат (Durotak 87-4287)		1,7	3,3	5	6,7	8,3	10

Згідно з експериментально отриманими даними пропонується у винаході лікарські засоби, матриці яких містили фезотеродин у вигляді вільної основи, несподівано забезпечували

трансдермальне проникнення цієї діючої речовини через шкіру людини з швидкістю в сталому режимі, що складає більш 300мкг/см<sup>2</sup>/добу, тобто більш 13мкг/см<sup>2</sup>/год, впродовж принаймні 48год (Фіг.2).

При цьому досягнута в експериментах in vitro швидкість проникнення діючої речовини через шкіру людини з пропонованих у винаході полімерних матриць несподівано значно перевищувала відому з [WO 99/58478] швидкість проникнення діючої речовини через шкіру людини з вільного розчину.

Пропоновані у винаході матриці завдяки забезпечуваній ними постійно високій швидкості проникнення діючої речовини через шкіру несподівано дозволяють виготовити пристрій для контрольованого трансдермального введення в організм сполук загальної формули I, насамперед (R)-2-[3-(1,1-діізопропіламіно)-1-фенілпропіл]-4-(гідроксиметил)фенілізобутирату (фезотеродину у вигляді вільної основи) у межах усього діапазону терапевтично необхідних дозувань, що становлять від 0,5 до 20мг/добу, з постійною швидкістю проникнення впродовж принаймні 24год без істотного збільшення загальної площі його поверхні понад 50см<sup>2</sup>.

Відповідно до цього ще одним об'єктом даного винаходу є лікарський засіб для трансдермального введення в організм сполуки загальної формули I у вигляді вільної основи, насамперед (R)-2-[3-(1,1-діізопропіламіно)-1-фенілпропіл]-4-(гідроксиметил)фенілізобутирату (фезотеродину у вигляді вільної основи), впродовж принаймні 24год, переважно принаймні 48год, з постійною швидкістю проникнення цієї діючої речовини через шкіру, що становить більше 125мкг/год, краще від 125 до 850мкг/год, особливо краще від 125 до 650мкг/год, найбільш краще від 150 до 500мкг/год.

Іншим об'єктом даного винаходу є лікарський засіб для постійного трансдермального введення в організм сполуки загальної формули I у вигляді вільної основи, насамперед (R)-2-[3-(1,1-діізопропіламіно)-1-фенілпропіл]-4-(гідроксиметил)фенілізобутирату (фезотеродину у вигляді вільної основи), впродовж принаймні 24год, краще принаймні 48год, з швидкістю проникнення діючої речовини в сталому режимі більше 4мкг/см<sup>2</sup>/год, краще більше 6мкг/см<sup>2</sup>/год, особливо краще більше 8, 10 або 12мкг/см<sup>2</sup>/год, при цьому швидкість проникнення визначають у досліді in vitro на моделі шкіри людини за методом Тапожо, що описаний в прикладі 3.2.

Модель, що використовувалася в Таблиці 3, винаходу, визначення швидкості проникнення діючої речовини через шкіру на впродовж 24 год, виявилася найбільш вдалою моделлю, у якій виміряна in vitro швидкість проникнення через шкіру в максимальному ступені співвідноситься з аналогічними показниками швидкості in vivo і показниками рівня діючої речовини в плазмі, що отримано в ході численних клінічних досліджень різних амновмісних діючих речовин.

Виміряна добова швидкість проникнення, яка забезпечується пропонованими у винаході пристроями, відповідає за результатами клінічних досліджень оптимальній для більшості пацієнтів ефективній дозі (R)-2-[3-(1,1-діізопропіламіно)-1-

фенілпропіл]-4-(гідроксиметил)фенілізобутирату (фезотеродину) при його пероральному прийомі (приблизно від 4 до 12мг на добу), при якій терапевтично необхідний рівень у плазмі його метаболіту, тобто (R)-2-[3-(1,1-діізопропіламіно)-1-фенілпропіл]-4-(гідроксиметил)фенолу, становить від 1 до 15нг/мл, краще від 2 до 12нг/мл, особливо краще від 3 до 10нг/мл.

Ще одним об'єктом винаходу є відповідно до цього лікарський засіб для трансдермального введення в організм сполуки загальної формули I, насамперед (R)-2-[3-(1,1-діізопропіламіно)-1-фенілпропіл]-4-(гідроксиметил)фенілізобутирату (фезотеродину у вигляді вільної основи), з швидкістю її проникнення через шкіру, при якій концентрація в плазмі її метаболіту, що являє собою (R)-2-[3-(1,1-діізопропіламіно)-1-фенілпропіл]-4-(гідроксиметил)фенол, підтримується впродовж принаймні 24год, переважно принаймні 36год, на постійному рівні, що становить від 1 до 15нг/мл, краще від 2 до 12нг/мл, особливо краще від 3 до 10нг/мл.

Під виразом "сталий режим" згідно з даним винаходом мають на увазі швидкість проникнення діючої речовини через шкіру, яка встановлюється після завершенні початкової фази затримки після первинного накладання пропонованого у винаході пристрою на шкіру.

Під виразом "швидкість проникнення в сталому режимі" мається на увазі швидкість проникнення діючої речовини через шкіру, що встановлюється після завершенні початкової фази затримки.

Під виразом "постійна швидкість проникнення" згідно з даним винаходом мають на увазі швидкість проникнення в сталому режимі, при якій сполука загальної формули I транспортується через шкіру людини з деякою середньою швидкістю, який властива визначена, внутрішня мінливість CV у часі, що не перевищує 30%, переважно не перевищує 20% або навіть 10%, і яка розраховується відповідно до рівняння  $CV = (sd: \bar{x}) \times 100\%$  [розрахунки див. у "Parameters for Compartment-free Pharmacokinetics", під ред. Cawello, в-во Shaker Verlag, Aachen, 1999, с.112]. Добову дозу при цьому вводять в організм із середньою швидкістю проникнення, що розраховується розподілом добової дози на 24год (і що виражається мг/год), при величині мінливості CV, яка дорівнює 30%. Для спеціаліста в даній галузі очевидно, що постійна швидкість проникнення встановлюється тільки після завершенні початкової стадії "припливу" діючої речовини до шкіри (фази затримки) після первинного накладання пристрою на шкіру. Тому при розрахунку постійної швидкості проникнення фазу затримки не враховують.

Під виразом "швидкість проникнення через шкіру людини" відповідно до винаходу мається на увазі, якщо не зазначене інше, швидкість, виміряна in vitro на моделі шкіри людини за методом Тапожо, що описаний в прикладі 3.2.

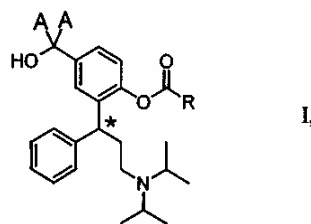
Вираз "постійний рівень у плазмі" або "постійна концентрація в плазмі" відповідно до винаходу означає, що впродовж принаймні 80%, переважно принаймні 85%, особливо переважно

принаймні 90%, часу, впродовж якого з пропонованого у винаході лікарського засобу в організм надходить діюча речовина і який відраховується з моменту завершення початкової фази затримки після первинного накладання пропонованого у винаході лікарського засобу на шкіру, у плазмі пацієнта є визначений рівень діючої речовини.

У полімерному шарі пропонованих у винаході пристроїв у загальному випадку міститься від 50 до 95мас.%, краще від 70 до 90мас.%, полімеру, що бажано активується при короткочасному притисненні полімеру (контактного клею).

Як основу полімерного шару, який здатний самоклеїтися, у принципі можуть використовуватися відомі з їх застосування в технології виготовлення пластрів контактні клеї, наприклад, кремнійорганічні (силіконові) клеї, клеї на основі співполімерів етилену з вінілацетатом (EBA-клеї), клеї на основі блокспівполімерів стиролу (SXS-клеї), акрилатні клеї, поліуретанові клеї, вінілацетатні клеї, а також клейкі каучуки, наприклад, поліізобутилен, полібутадієн, неопрен або поліізопрен, так само як і відповідні суміші цих клеїв.

Відповідно до цього ще одним об'єктом винаходу є пристрій для трансдермального введення в організм сполуки формули I



у якій А означає водень або дейтерій, а R являє собою групу, вибрану з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкілу і фенілу, кожний з яких може бути заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкоксигрупою, фтором, хлором, бромом, йодом, нітрогрупою, аміногрупою, гідроксигрупою, оксогрупою, меркаптогрупою або дейтерієм, і в якій позначений символом "\*" (зірочкою) С-атом знаходиться в (R)-конфігурації, який відрізняється тим, що сполука загальної формули I переважно у вигляді вільної основи введена в полімерний шар, який здатний самоклеїтися, що містить принаймні один контактний клей, вибраний із групи, яка включає силіконові клеї, клеї на основі співполімерів етилену з вінілацетатом (EBA-клеї), клеї на основі блокспівполімерів стиролу (SXS-клеї), акрилатні клеї, поліуретанові клеї, вінілацетатні клеї, клейкі каучуки, наприклад, поліізобутилен, полібутадієн, неопрен або поліізопрен, і відповідні суміші цих клеїв.

Полімерні шари, які містять діючу речовину, в принципі можна одержувати методом, оснований на застосуванні розчинника, або методом, оснований на застосуванні розплаву.

При одержанні полімерного шару методом, оснований на застосуванні розчинників, кожний з компонентів, якими є діюча речовина і полімер, а також інші, допоміжні речовини, що

використовуються в деяких випадках, по-окремо розчиняють у відповідних розчинниках і потім одержані розчини змішують між собою. Після цього одержану суміш розподіляють рівним шаром по поверхні плівки і при нагріванні випарюють розчинники.

При одержанні полімерного шару методом, оснований на застосуванні розплаву, полімери, а також допоміжні речовини, які використовуються в деяких випадках, розплавляють шляхом нагрівання без використання розчинників, змішують і одержаний розплав розподіляють рівним шаром по поверхні плівки. Звичайно діючу речовину вводять безпосередньо в рідкий розплав. Для переробки методом, оснований на застосуванні розплаву, придатні насамперед ті полімери, які при температурах їх переробки, що не перевищують 200°C, мають достатню рідкоплинність, тобто їх динамічна в'язкість переважно не перевищує 100Па·с. Динамічну в'язкість можна при цьому визначати відповідно до методики, що описана в [US 5328696].

Відповідно до винаходу несподівано було встановлено, що сполуки загальної формули I, насамперед фезотеродин, при температурах переробки, які характерні для методу, заснованого на застосуванні розплаву, і які сягають 200°C, залишаються стабільними.

Найбільш придатними для застосування як контактні клеї є відомі полімери акрилатного типу, SXS-типу, ЕВА-типу, а також силіконового типу, насамперед здатні до утворення розплаву суміші силікону з пластифікатором. Зазначені контактні клеї мають достатню липкість до шкіри людини і забезпечують високу швидкість проникнення високочистих основ загальної формули I, насамперед фезотеродину, через шкіру. Такі клеї добре переносяться шкірою і придатні для використання у фармацевтичних цілях. Властивості та одержання подібних кращих контактних клеїв більш докладно розглянуті нижче.

Силіконові клеї

Кращими контактними силіконовими клеями є аміностійкі поліорганосилоксанові клеї, які активуються при короткочасному притисненні (контактні).

Контактні силіконові клеї являють собою в більшості випадків полідиметилсилоксани, однак у принципі в таких клеях замість металевих груп можуть бути присутніми також інші органічні залишки, такі, наприклад, як етильні або фенільні групи. Подібні аміностійкі контактні силіконові клеї відрізняються звичайно тим, що вони взагалі не містять вільних силанольних функціональних груп або містять лише невелику їх кількість, оскільки Si-OH-групи піддалися алкілуванню. Такі клеї описані в [EP 180377]. До особливо кращих клеїв даного типу відносяться конденсати або суміші силіконових смол і поліорганосилоксанів, що описані, наприклад, у [US RE 35474].

Відповідні клеї випускаються, наприклад, фірмою Dow Corning у вигляді так названих біо-АКП-клеїв (АКП означає "активованій при короткочасному притисненні"). Особливо придатними при цьому є суміші біо-АКП-клеїв Q7-

4301 і Q7-4201, насамперед у їх співвідношенні в інтервалі від 40:60 до 60:40.

Пластичні-матриці на основі силіконових клеїв переважно виготовляють методами, основаними на застосуванні розчинників. З цією метою на першій стадії з контактних клеїв і діючої речовини приготують розчин в органічному розчиннику або в суміші розчинників. На другій стадії розчин розподіляють рівним шаром і ламінують, після чого видаляють розчинник. Такий спосіб описаний, наприклад, у [WO 99/49852].

Альтернативний метод, у якому не використовуються органічні розчинники, заснований на застосуванні розплаву клею. При здійсненні цього методу полімер, відповідно контактний клей розплавляють нагріванням до температури в інтервалі від 70 до 200°C, переважно від 90 до 160°C, найбільш переважно від 100 до 150°C, і в гомогенізований розплав матриці вводять діючу речовину. Після нетривалої гомогенізації клейову матрицю, яка містить діючу речовину, знову охолоджують, внаслідок чого діюча речовина піддається термічному навантаженню впродовж звичайно менше 5хв., а при необхідності впродовж менше 4, 3, 2 і навіть менше 1хв. У результаті діюча речовина виявляється введеною в отверділий полімерний розплав. У ході цього процесу діюча речовина максимально захищена від небажаного впливу зовнішніх факторів (світла, кисню).

Перевага цього методу перед методом, що оснований на використанні розчинників, полягає в тому, що високочисті основи загальної формули I не піддаються впливу розчинників, а їх можна відразу ж вводити в розплав клею, де після нетривалої гомогенізації відбувається їх стабілізація в полімерній матриці, яка охолоджується. Подібний метод, заснований на використанні розплаву, бажано проводити в екструдері, наприклад, у двочерв'ячному екструдері, як це описано в [WO 99/48493].

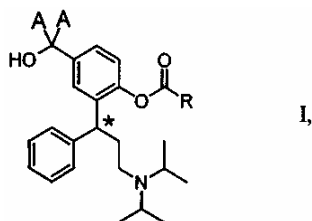
Силіконові клеї при зазначених вище температурах їх переробки звичайно мають занадто в'язку консистенцію, тобто їх динамічна в'язкість перевищує 150Па·с. У патентній літературі описані різні методи зниження в'язкості силіконових клеїв за рахунок домішування до них придатних для цієї мети домішок (пластифікаторів) і надання їм таким шляхом здатності до утворення розплаву. Як приклад таких пластифікаторів для силіконів можна назвати гліцеринмонолаурат або лаурилатцетат, що описані в [EP 835136], воски формули R-C(O)-OR', що описані в [EP 360467], алкілметилсилоксанові воски, що описані в [EP 524775], силоксовані поліефірні воски, що описані в [EP 663431], або органічні воски, що описані в [US RE 36754].

Звичайно пластифікатори додають до силіконового клею в кількості від 1 до 30мас.% у перерахунку на загальну масу здатної утворювати розплав клейової суміші. Кращі як пластифікатори органічні воски, які описані в [US RE 36764], наприклад, озокерит, церезин, парафін, канделільний віск, карнаубський віск, бджолиний віск або суміші цих восків, найбільш кращі з яких озокерит і церезин.

Попередньо приготовлені, здатні до утворення розплаву контактні силіконові клеї, зокрема суміші таких силіконових клеїв з церезином або озокеритом, можна придбати у фірми Dow Corning, шт. Мічиган. За рахунок домішування до контактного силіконового клею церезину в кількості 10мас.% вдалося, наприклад, знизити динамічну в'язкість одержуваної клейової суміші при температурі переробки 150°C з значення, що перевищує 200Па·с, до значення нижче 50Па·с. Подібну клейову суміш, яка містить контактний силіконовий клей, можна успішно переробляти методом, оснований на використанні розплаву, в інтервалі температур від 70 до 200°C, насамперед від 100 до 150°C.

Відповідно до винаходу несподівано було встановлено, що здатні до утворення розплаву контактні силіконові клеї можуть ефективно застосовуватися для трансдермального введення сполук загальної формули I.

Ще одним об'єктом винаходу відповідно до цього є пристрій для трансдермального введення в організм сполуки формули I



у якій А означає водень або дейтерій, а R являє собою групу, вибрану з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкілу і фенілу, кожний з яких може бути заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкоксигрупою, фтором, хлором, бромом, йодом, нітрогрупою, аміногрупою, гідроксигрупою, оксогрупою, меркаптогрупою або дейтерієм, і в якій позначений символом "\*" (зірочкою) С-атом знаходиться в (R)-конфігурації, який відрізняється тим, що сполука загальної формули I введена в полімерний шар, який здатний самоклеїтися, (клейову матрицю), до складу якого входить аміностійкий силікон.

Сполуку загальної формули I бажано вводити в силіконову матрицю у вигляді вільної основи, особливо бажано у вигляді високочистої вільної основи.

У кращому варіанті пропонується у винаході матриця на основі силікону містить як діючу речовину фезотеродин.

В особливо кращому варіанті здійснення винаходу основою клейової матриці є здатна до утворення розплаву суміш з контактного клею на основі силікону і принаймні одного пластифікатора, насамперед органічного воску, наприклад, озокериту.

Ще одним об'єктом винаходу є призначений для трансдермального введення сполуки загальної формули I лікарський засіб, що має клейову матрицю, яка містить

а) від 50 до 99мас.% контактного клею у вигляді суміші з

1) 70-99мас.% аміностійкого силіконового клею

і

2) 1-30мас.%, бажано 3-15мас.%, прийнятного пластифікатора, краще органічного воску, особливо краще вибраного з групи, яка включає озокерит, церезин, парафін, канделільний віск, карнаубський віск, бджолиний віск і суміші цих восків, особливо кращі з яких озокерит і церезин, та

б) від 1 до 40мас.% сполуки загальної формули I, введеної в неї переважно у вигляді вільної основи, найбільш переважно у вигляді високочистої вільної основи.

Один з варіантів здійснення винаходу стосується пристрою для трансдермального введення в організм сполуки формули I, яка розчинена або диспергована в полімерному шарі, який здатний самоклеїтися, за умови, що якщо полімерний шар, який здатний самоклеїтися, складається із силіконів, у яких фезотеродин у вигляді вільної основи диспергований у них у вигляді мікрорезервуарів, то такі силікони

(а) представлені в суміші з іншими полімерами не на силіконовій основі або

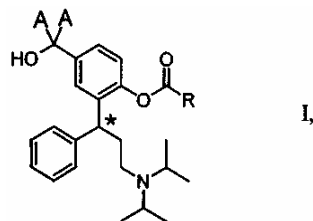
(б) представлені в суміші з пластифікаторами, динамічна в'язкість яких при температурі 200°C, становить менше 100Па·с, переважно менше 80Па·с.

На Фіг.3 показані графіки швидкості проникнення діючої речовини через шкіру миші, побудовані на основі даних, отриманих in vitro при застосуванні пластиру, виготовленого на основі силіконового клею оснований на використанні його розплаву методом та, що містив, озокерит як пластифікатор для клейової матриці, а також введений в неї фезотеродин у вигляді високочистої вільної основи. ЕВА-клеї

Контактні ЕВА-клеї являють собою здатні до утворення розплаву контактні клеї на основі співполімерів етилену з вінілацетатом ("ЕВА-клеї"). Такі ЕВА-клеї описані, зокрема, у патенті [US 4144317]. ЕВА-клеї відрізняються гарними властивостями щодо клейкості, простотою одержання і переробки, а також гарно переносяться шкірою. ЕВА-клеї можна придбати, наприклад, у фірми Beadon Adams (133/BA).

Щодо переробки названих клеїв методом, оснований на використанні розплаву, справедливо в принципі все сказане вище у відношенні силіконових клеїв, за винятком того, що до ЕВА-клеїв звичайно не потрібно додавати пластифікатори.

Ще одним об'єктом винаходу відповідно до цього є пристрій для трансдермального введення в організм сполуки формули I



у якій А означає водень або дейтерій, а R являє собою групу, вибрану з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкілу і фенілу, кожний з яких може бути

заміщений С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкоксигрупою, фтором, хлором, бромом, йодом, нітрогрупою, аміногрупою, гідроксигрупою, оксогрупою, меркаптогрупою або дейтерієм, і в якій позначений символом "\*" (зірочкою) С-атом знаходиться в (R)-конфігурації, який відрізняється тим, що сполука загальної формули I введена в полімерний шар, який здатний самоклеїтися, (клеюву матрицю), до складу якого входить контактний клей ЕВА-типу.

Сполуку формули I краще вводити в ЕВА-матрицю у вигляді вільної основи, особливо бажано у вигляді високочистої вільної основи.

У кращому варіанті пропонується у винаході матриця на основі ЕВА містить як діючу речовину фезотеродин.

В особливо кращому варіанті здійснення винаходу клеюву матрицю на основі ЕВА-клею одержують методом, оснований на використанні розплаву.

На Фіг.2 та 3 показані графіки швидкості проникнення діючої речовини через шкіру людини, відповідно через шкіру миші, побудовані на основі даних, отриманих *in vitro* при застосуванні пластиру, який виготовлений на основі ЕВА-клею методом, що оснований на використанні його розплаву, та який містить введений у клеюву матрицю фезотеродин у вигляді високочистої вільної основи.

#### Контактні SXS-клеї

Контактні SXS-клеї можна переробляти і методом, що оснований на використанні розчинників, і методом, що оснований на використанні розплаву. Під поняттям "контактні SXS-клеї" (далі SXS-клеї) відповідно до винаходу мають на увазі клеї на основі блокспівполімерів стиролу, макромолекули яких несуть на кінцях нееластомерні стирольні блоки, а в середній частині - еластомерні блоки. Еластомерними блоками можуть бути, наприклад, поліетиленбутилен, поліізопропілен, полібутадієн, поліізобутилен або поліізопропен.

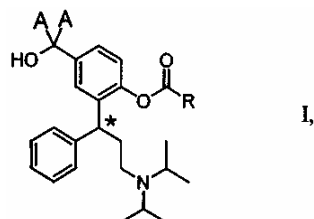
Відповідні SXS-клеї описані, зокрема, у [патенті US 5559165 або US 5527536], і вони відрізняються гарними властивостями щодо клейкості, простотою одержання і переробки, а також гарно переносяться шкірою.

Контактні SXS-клеї є у продажі [наприклад, під назвою Duro Tak 378-3500, продукт фірми National Starch & Chemical] або їх можна одержувати самостійно в черв'ячному розплавлювачі при виготовленні пластирів, які містять діючу речовину.

З цією метою, наприклад, відповідну кількість (принаймні зазначених нижче компонентів) блокспівполімеру стиролу (наприклад, типу Kraton GX1657 або Kraton D-1107CU фірми Shell) з аліфатичною і/або ароматичною смолою (наприклад, типу Regalite R1090, Regalite R1010 або Regalite R1100 фірми Keyser Mackay) і маслом (наприклад, типу Ondina 933 або Ondina 941 фірми Shell) подають з окремих дозуючих пристроїв у черв'ячний розплавлювач, де вони змішуються між собою і розплавляються. На останній стадії в одержаний таким шляхом контактний клей у черв'ячний розплавлювачі дозують діючу речовину й одержану масу наносять рівним шаром на

плівки. Полімер, смола й масло звичайно використовують у масовому співвідношенні між ними, що становить, наприклад, 100:120:20 або 100:200:50. Варіюючи це кількісне співвідношення між зазначеними компонентами, властивості SXS-клею можна відповідно узгоджувати з необхідними властивостями ТТС (клейкість, мінімальна плинність у холодному стані, тривалість зберігання клейкості, профіль вивільнення діючої речовини і т.д.).

Ще одним об'єктом винаходу відповідно до цього є пристрій для трансдермального введення в організм сполуки формули I



у якій А означає водень або дейтерій, а R являє собою групу, вибрану з С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкілу, С<sub>3</sub>-С<sub>10</sub>циклоалкілу і фенілу, кожний з яких може бути заміщений С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкоксигрупою, фтором, хлором, бромом, йодом, нітрогрупою, аміногрупою, гідроксигрупою, оксогрупою, меркаптогрупою або дейтерієм, і в якій позначений символом "\*" (зірочкою) С-атом знаходиться в (R)-конфігурації, який відрізняється тим, що сполука загальної формули I введена в полімерний шар, який здатний самоклеїтися, (клеюву матрицю), до складу якого входить контактний клей на основі SXS.

Сполуку формули I краще вводити в SXS-матрицю у вигляді вільної основи, особливо бажано у вигляді високочистої вільної основи.

В особливо кращому варіанті в пропонувану у винаході матрицю на основі SXS вводять як діючу речовину фезотеродин, найбільш переважно фезотеродин у вигляді високочистої вільної основи.

В іншому особливо кращому варіанті здійснення винаходу клеюву матрицю на основі SXS одержують методом, оснований на використанні розплаву.

На Фіг.2 та 3 показані графіки швидкості проникнення діючої речовини через шкіру людини, відповідно через шкіру миші, побудовані на основі даних, отриманих *in vitro* при застосуванні пластиру, виготовленого на основі SXS-клею методом, який оснований на використанні його розплаву і який містить введений у нього фезотеродин у вигляді високочистої вільної основи.

Оскільки SXS-клеї виявляють тенденцію до окислювання, до клеювих матриць на їх основі бажано додавати антиоксиданти. Як приклад придатного для цієї мети антиоксиданту можна назвати Irganox® (продукт фірми CIBA).

#### Акрилатні клеї

Поліакрилати одержують радикальною полімеризацією похідних (мет)акрилової кислоти, при цьому як інші мономерні можуть

використовуватися також інші сполуки, такі, наприклад, як вінілацетат. Слід зазначити, що поняття "поліакрилат", що використовується в даному випадку, охоплює полімери, які містять ланки на основі акрилової кислоти і/або метакрилової кислоти, так само як і їх співполімери і суміші.

Шляхом підбору відповідних мономерів, контактним клеєм, які одержують з них, можна в принципі надавати особливі властивості, тобто забезпечувати оптимальну здатність розчиняти діючу речовину, необхідну рухливість діючої речовини в матриці, а також забезпечувати необхідну швидкість її транспортування через шкіру. Слід зазначити, що швидкість транспортування діючої речовини через шкіру істотно обмежена коефіцієнтом її розподілу і її всмоктуванням через шкіру.

Клей поліакрилатного типу, що активується при короткочасному притисненні (контактний) може являти собою гомополімер і/або співполімер принаймні однієї похідної акрилової кислоти і/або метакрилової кислоти у вигляді розчину в органічному розчиннику. Контактний клей поліакрилатного типу може бути таким, що зшивається або що не зшивається. Зшивальний агент зв'язує полімерні ланцюги за допомогою реакційноздатних груп з підвищенням у результаті когезії контактного клею.

Полімерний контактний клей поліакрилатного типу бажано складається принаймні з мономерів, вибраних із групи, яка включає акрилову кислоту, акриламід, гексилакрилат, 2-етилгексилакрилат, гідроксіетилакрилат, октилакрилат, бугілакрилат, метилакрилат, гліцидилакрилат, метакрилову кислоту, метакриламід, гексилметакрилат, 2-етилгексиламідакрилат, октилметакрилат, метилметакрилат, гліцидилметакрилат, вінілацетат, вінілпіролідон і алілакрилат.

До числа кращих контактних полімерних клеїв акрилатного типу відносяться контактні клеї, що зшиваються, які одержують полімеризацією мономерів у наступних їх комбінаціях:

2-етилгексилакрилат/N-бутилакрилат/бутилакрилат/акрилова кислота,  
2-етил гексил акрилат/N-бутилакрилат/вінілацетат/акрилова кислота,  
2-етилгексилакрилат/вінілацетат/акрилова кислота,  
2-етилгексилакрилат/вінілацетат/алілакрилат,  
2-етилгексилакрилат/вінілацетат/дивінілбензол/акрилова кислота,  
2-етилгексилакрилат/вінілацетат/алілметакрилат/акрилова кислота,  
2-етилгексилакрилат/вінілацетат/2-гідроксіетилакрилат,  
2-етилгексилакрилат/вінілацетат/2-гідроксіетилметакрилат,  
2-етилгексилакрилат/діетиловий ефір фумарової кислоти/акрилова кислота,  
2-етилгексилакрилат/діетиловий ефір малеїнової кислоти/2-гідроксіетил акрилат.

Як приклад кращих зшивальних агентів можна назвати наступні сполуки: дифенілметан-4-

діізоціанат, гексаметилендіізоціанат, ацетилацетонат титану, ацетилацетонат алюмінію, ацетилацетонат заліза, ацетилацетонат цинку, ацетилацетонат магнію, ацетилацетонат цирконію, 2-етил-1,3-гександіолтитанат, тетраізооктилтитанат, тетранонілтитанат, поліфункціональні похідні пропіленіміну, ефірні похідні мелаїно-формальдегідних смол, уретанові смоли з високим ступенем метилування та іміно-мелаїнові смоли.

Контактні клеї, що не зшиваються, бажано одержувати полімеризацією мономерів у наступних їх комбінаціях:

2-етилгексилакрилат/N-бутилакрилат/вінілацетат, 2-етилгексил акрилат/вінілацетат,  
2-етилгексилакрилат/N-бутилакрилат/вінілацетат/алілакрилат,  
2-етилгексилакрилат/N-бутилакрилат/алшметакрилат,  
2-етилгексилакрилат/N-бутилакрилат/вінілацетат/дивінілбензол,  
2-етилгексилакрилат/діетиловий ефір фумарової кислоти/алілакрилат,  
2-етилгексилакрилат/діетиловий ефір малеїнової кислоти/алілакрилат,  
2-етилгексилакрилат/N-бутилакрилат/акриламід/вінілацетат/алілакрилат,  
2-етил гексил акрилат/N-бутилакрилат/ізобутилакрилат/вінілацетат/алілакрилат.

Крім цього деякі контактні клеї зазначеного вище типу можна використовувати у вигляді водної дисперсії (контактні клеї дисперсійного типу). Перевага, пов'язана з використанням таких контактних клеїв дисперсійного типу, полягає в тому, що в процесі нанесення покриттів з них і їх сушіння не відбувається випарювання горючих або токсичних розчинників.

Контактні клеї дисперсійного типу бажано одержувати полімеризацією мономерів у наступних їх комбінаціях:

N-бутилакрилат/ізобутилакрилат/акрилова кислота,  
2-етилгексилакрилат/N-бутилакрилат/акрилова кислота,  
2-етилгексилакрилат/N-бутилакрилат/2-пдроксіетилакриламід,  
2-етилгексилакрилат/N-бутилакрилат/вінілацетат/акриламід,  
2-етилгексилакрилат/N-бутилакрилат/вінілацетат/2-гідроксіетилакрилат,  
2-етилгексилакрилат/N-бутилакрилат/алілакрилат/акрілюва кислота,  
2-етилгексилакрилат/N-бутилакрилат/вінілацетат/дивінілбензол.

Для поліпшення фізичних властивостей контактного клею або для їх узгодження з особливими вимогами придатні для застосування відповідно до винаходу поліакрилати зшивають за допомогою іонів багатовалентних металів. Звичайно іони металів використовують у вигляді хелатних сполук металів, розчинних в органічних розчинниках. Найбільш придатні для застосування як зшивальні агенти ацетилацетонат алюмінію й ацетилацетонат титану.

При використанні відповідно до винаходу як контактний клей поліакрилатного контактного клею його здатність розчиняти діючу речовину залежить в основному від типу і кількості вільних функціональних груп, які містяться в такому клею.

До числа найбільш кращих для застосування в пропонованому у винаході пристрої контактних клеїв відносяться поліакрилати з полярними групами, насамперед з вільними гідроксигрупами. Як приклад подібних контактних клеїв можна назвати поліакрилати, для одержання яких полярні мономер, такі, наприклад, як гідроксетилакрилат, гідроксietiлметакрилат, акрилова кислота або метакрилова кислота, використовують у кількості біля 1-10мас.%, особливо бажано в кількості 3-8мас.%, найбільш бажано в кількості 4-6мас.%. Подібні контактні клеї є у продажі під торговельною назвою Duro-Tak® (фірма National Starch & Chemicals, Гамбург).

У пропонованому у винаході пристрої найбільш бажано використовувати контактні клеї поліакрилатного типу, при одержанні яких мономер гідроксетилакрилат і/або гідроксietiлметакрилат домішують у процесі полімеризації в кількості 3-8мас.%, особливо бажано в кількості 4-6мас.%.

Подібний контактний клей можна одержувати відповідно до описаного в [US 5498418] загального способу наступним чином. Контактний клей зазначеного типу можна одержувати шляхом радикальної полімеризації. На першій стадії в органічному розчиннику приготують суміш з 21-40мас.% вінілацетату, 55-70мас.% C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкілового ефіру акрилової кислоти і 3-0мас.% C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>гідроксiалкілового ефіру акрилової кислоти (вміст мономерів у суміші повинен становити в цілому 100мас.%).

На другій стадії до суміші домішують звичайний зшивальний агент в органічному розчиннику, а також у деяких випадках домішують діючу речовину, якість якої повинна відповідати меті застосування, що передбачається, трансдермального пристрою (пластиру), при необхідності в органічному розчиннику.

У завершення на третій стадії одержану суміш особливого співполімеру акрилату з вінілацетатом піддають на додатковому етапі зшиванню при одночасному нагріванні і видаленні органічного розчинника або суміші розчинників, які використовуються. Одержану діючу речовину особливим чином шляхом послідовного і додаткового зшивання зазначеного співполімеру акрилату з вінілацетатом "вбудовують" у матеріал контактного клею.

В іншому варіанті співполімер акрилату з вінілацетатом можна полімеризувати і зшивати під час відсутності діючої речовини. У цьому випадку діючу речовину додають у процесі переробки співполімеру акрилату з вінілацетатом при виготовленні пластиру. Відносна в'язкість цього співполімеру акрилату з вінілацетатом становить від 3,0 до 4,2 при 20°C.

До суміші на додаток до вінілацетату бажано додавати мономер 2-етилгексилакрилат і гідроксietiлакрилат. Для наступного зшивання особливого співполімеру акрилату з вінілацетатом

доцільно використовувати ефір титанової кислоти, що складається з полібутилтитанату і/або ацетилацетонату титану, краще в кількості від 0,3 до 3мас.% у перерахунку на масу співполімеру.

Процес виготовлення пропонованої у винаході ТТС може включати наступні стадії. Спочатку приготують розчин співполімеру, одержаного радикальною полімеризацією суміші мономерів, що складається з 21-40мас.% вінілацетату, 55-70мас.% C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>алкілового ефіру акрилової кислоти і 1-10мас.% C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>гідроксiалкілового ефіру акрилової кислоти, з домішуванням у деяких випадках діючої речовини в кількості, яка необхідна для передбаченої мети застосування ТТС, а також звичайного зшивального агента або суміші таких агентів, після чого одержаний розчин наносять на захисну плівку ТТС шаром необхідної товщини й на завершення шляхом нагрівання видаляють розчинник або суміш розчинників, що в остаточному підсумку приводить до додаткового зшивання особливого співполімеру акрилату і вінілацетату.

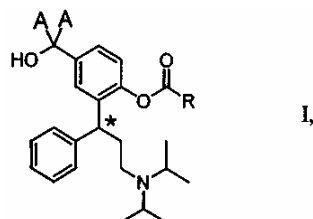
В одному з варіантів здійснення подібного процесу співполімер акрилату з вінілацетатом і в деяких випадках діючу речовину, а також зшивальний агент спочатку розчиняють у розчиннику, що містить 20-40мас.% етанолу або суміші етанолу з метанолом, при певному співвідношенні між твердими компонентами, що складаються на 40-60мас.% із суміші співполімеру акрилату з вінілацетатом, зшивального агента і діючої речовини.

В іншому, кращому, варіанті здійснення винаходу діючу речовину додають до дисперсії лише після зшивання акрилату і потім її після гомогенізації наносять на захисну плівку.

Особливий, включений у даний опис як посилання приклад одержання подібного контактного клею на основі співполімеру акрилату з вінілацетатом приведений у [патенті US 5498418, починаючи з рядка 61 у стовпчику 2 і закінчуючи рядком 10 у стовпчику 3].

Найбільш кращими для використання відповідно до винаходу контактними клеями є клеї Duro-Tak® 387-2287 і Duro-Tak® 387-4287 (випускається фірмою National Starch & Chemicals, Гамбург). В одному з особливо кращих варіантів здійснення винаходу контактний клей Duro-Tak змішують у придатному для цієї мети розчиннику з необхідною кількістю діючої речовини й одержану таким шляхом гомогенну дисперсію розподіляють рівним шаром необхідної товщини. На завершення при підвищеній температурі (50-70°C) видаляють розчинник або суміш розчинників.

Ще одним об'єктом винаходу відповідно до цього є пристрій для трансдермального введення в організм сполуки формули I





у якій А означає водень або дейтерій, а R являє собою групу, вибрану з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкілу і фенілу, кожний з яких може бути заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкоксигрупою, фтором, хлором, бромом, йодом, нітрогрупою, аміногрупою, гідроксигрупою, оксогрупою, меркаптогрупою або дейтерієм, і в якій позначений символом "\*" (зірочкою) C-атом знаходиться в (R)-конфігурації, який відрізняється тим, що сполука загальної формули I введена в полімерний шар, переважно в полімерний шар, який здатний самоклеїтися, (клеюву матрицю), що містить принаймні один полімер акрилатного типу і/або метакрилатного типу.

Сполуку формули I краще вводити в акрилатну матрицю у вигляді вільної основи, особливо бажано у вигляді високочистої вільної основи.

У кращому варіанті в пропонувану у винаході матрицю на акрилатній основі вводять як діючу речовину фезотеродин у вигляді вільної основи, найбільш бажано у вигляді високочистої вільної основи.

На Фіг.3 показаний графік швидкості проникнення діючої речовини через шкіру миші, побудований на основі даних, отриманих *in vitro* при застосуванні пластиру, який виготовлений на основі акрилатного клею методом основою на використанні його розплаву і містить введений у нього фезотеродин у вигляді високочистої вільної основи.

Допоміжні речовини і домішки

Описані вище полімерні матриці, які містять діючу речовину, в пропонувані відповідно до винаходу пристроях можуть містити також інші допоміжні речовини і домішки. Як приклад при цьому можна назвати буфери, гідротропні солюбілізатори, інгібітори кристалізації, хімічні стабілізатори, антиоксиданти, інші допоміжні речовини для уповільнення вивільнення діючої речовини (ретарданта), а також активатори черезшкірного всмоктування.

Активатори черезшкірного всмоктування можна додавати, наприклад, для збільшення проникаючої через шкіру кількості діючої речовини або для зменшення розмірів пристрою і відповідно площі ділянки шкіри, яка покривається ним. Як приклади, що не обмежують обсяг винаходу, найбільш часто використовуваних активаторів черезшкірного всмоктування можна назвати спирти, насамперед спирти з коротким ланцюгом, такі як етанол, жирні спирти, такі як лауриловий спирт, багатоатомні спирти, такі як гліцерин, аміді, наприклад, ароматичні аміді, такі як N,N-діетил-м-толуамід, амінокислоти, азони, масла (олії), такі, зокрема, як ментол або м'ятна олія, жирні кислоти та їх ефіри, такі, наприклад, як олеїнова кислота, лаурилова кислота, ізопропілміристат або гліцеринмонолаурат, макроцикли, такі, наприклад, як циклопентадеканон, фосфоліпіди, такі як лецитин, 2-піролідони, а також сульфоксиди, такі, зокрема, як диметилсульфоксид.

Завдяки гарній здатності вільних основ загальної формули I проникати через шкіру в кращих варіантах здійснення винаходу

пропонується відмовитися від домішування активаторів черезшкірного всмоктування.

Як інші компоненти до клейової матриці можна додавати гідрофільний компонент, такий, наприклад, як гідрофільний полімер. Подібні гідрофільні полімери можуть виконувати функції гідротропних солюбілізаторів, відповідно інгібіторів кристалізації сполук загальної формули I і сприяти рівномірному їх розподілу в клейовій матриці.

Гідрофільні полімери, придатні для використання в пропонованій у винаході ТТС, можна вибирати, наприклад, із групи, яка включає полісахариди, заміщені полісахариди, поліетиленоксиди, полівінілацетати, полівінілпіролідони (ПВП), ПВП із відповідними пластифікаторами, поліетиленгліколі, поліпропіленгліколі, поліакрилати, співполімери полівінілпіролідону і (полі)вінілацетату, співполімери етилену і вінілацетату, а також полівінілові спирти з відповідними пластифікаторами, наприклад, гліцерином.

До кращих гідрофільних полімерів відносяться ПВП, поліетиленоксиди (ПЕО), полівінілацетати (ПВАц), а також співполімери ПВП з вінілацетатом.

Гідрофільні полімери можна додавати до клейового шару, наприклад, у кількості від 0,5 до 40мас.% у перерахунку на його загальну масу. Бажано додавати гідрофільні полімери в кількості від 2 до 25мас.%, особливо переважно від 2 до 15мас.% або від 2 до 10мас.%.

Для переробки методом, основою на використанні розплаву, особливо придатні такі гідрофільні полімери, динамічна в'язкість розплаву яких при температурах нижче 170°C становить максимум 150Па·с, краще менше 120Па·с, особливо краще менше 80Па·с. При занадто низькій динамічній в'язкості гідрофільного полімеру при необхідній температурі його переробки до нього необхідно попередньо додавати відповідний пластифікатор, наприклад, гліцерин.

Домішування зазначених вище гідрофільних полімерів може виявитися доцільним насамперед у випадку клейових матриць, що мають дуже високу гідрофобність, наприклад, силіконових, поліізобутиленових або SXS-матриць.

Складні 3,3-дифенілпропіламіномоефіри у вигляді вільних основ виявляють, про що вже згадувалося в [WO 01/35957], тенденцію до зменшення свого вмісту, що обумовлено, наприклад, гідролізом і переетерифікацією. Відповідно до винаходу, однак, несподівано було встановлено, що стабільність складних 3,3-дифенілпропіламіномоефірів можна значно підвищити при їх включенні в матриці з гідрофільними компонентами.

Так, наприклад, якщо після 6-місячного зберігання при 5°C вільна основа фезотеродин у вигляді масла розкладається приблизно на 3-4%, то при введенні фезотеродину в матриці, які містять полярні компоненти, його кількість не зменшується зовсім або зменшується в набагато меншому ступені.

Як приклад таких матриць, що забезпечують стабілізацію складного момоефіру загальної формули I, можна назвати матриці, які містять

поліакрилати, насамперед поліакрилати з полярними групами, ЕВА або суміші силіконових клеїв з гідрофільними полімерами, наприклад, ПВП, ПВАц або ПЕО (таблиця 4).

- силіконові клеї, які містять від 2 до 25мас.%, краще від 2 до 10мас.%, гідрофільного полімеру, вибраного насамперед з ПЕО, ПВП і ПВАц,

- SXS- або ПІБ-клеї, які містять від 2 до 25мас.%, краще від 2 до 10мас.%, гідрофільного полімеру,

- суміші з гідрофільних контактних клеїв (наприклад, поліакрилатів) і гідрофобних контактних клеїв (наприклад, силіконових, SXS-

стабілізація фезотеродину в різних матрицях при зберіганні

Матриця	Коефіцієнт стабілізації <sup>1</sup> при зберіганні при 5°C	або ЦБ (або ЦБ) при 25°C та 60% в. відносності	Метод для переробки матриць
ЕВА	7	відносяться до поліакрилатів, у розплаві	розплави
силікон/цер <sup>3</sup>	-	поліакрилати з полярними групами	розчинники
силікон+2% ПВП	2	матриці не тільки забезпечують ефективний процес вивільнення	розчинники
силікон/цер <sup>3</sup> +5% ПЕО	3	але і мають високу здатність складний 3,3-дифенілпропіламіномоефіру	розчинники
поліакрилат	розкладання не спостерігається	Даний винахід відноситься до застосування вільних основ формули I для одержання трансдермальних лікарських форм із контрольованим вивільненням, з них діючої речовини	розчинники
поліізобутилен (ПІБ)	-	Ще одним об'єктом винаходу є відповідно до цього застосування представленої у вигляді вільної основи сполуки формули I	розчинники
SXS	-		розчинники

Примітки:

<sup>1</sup> коефіцієнт стабілізації визначали поділом середньомісячного зменшення вмісту фезотеродину при зберіганні в матрицях,

<sup>2</sup> до кінця періоду вимірювань через 6 місяців,

<sup>3</sup> цер означає церезин.

З приведених у таблиці 4 даних випливає, що введення фезотеродину в матриці, які складаються з ЕВА-клею, поліакрилатного клею або сумішей силіконового клею з гідрофільними полімерами, такими як ПЕО або ПВП, дозволяє значно підвищити стабільність фезотеродину, а саме, незалежно від способу переробки (у розплаві або розчиннику).

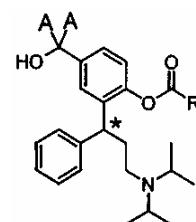
Один з варіантів здійснення винаходу відноситься відповідно до цього до пристроїв, у яких вміст сполуки загальної формули I у вигляді вільної основи знижується значно повільніше в порівнянні з їх зберіганням у вигляді масла в ідентичних умовах у не введеному в полімер стані. До кращих відносяться такі варіанти, у яких при зберіганні при 5°C та/або 25°C забезпечується принаймні 2-, 3-, 7- або 10-кратне підвищення стабільності складного 3,3-дифенілпропіламіномоефіру в порівнянні з аналогічними показниками при його зберіганні у вільному вигляді.

До особливо кращих пропонованих у винаході пристроїв відносяться такі, у яких вільна основа присутня в полімерному шарі, у якому вміст сполуки загальної формули I після 6-місячного зберігання при 4°C знижується менш ніж на 3%, краще менш ніж на 2% або 1%, а після 3-місячного зберігання при 25°C та 60%-вій відносній вологості повітря знижується менш ніж на 10%, краще менш ніж на 5%, особливо краще менш ніж на 3% або 1,5%.

Кращими матрицями є такі, які містять від 50 до 95мас.% контактного клею, вибраного з групи, яка включає

- акрилатні клеї, а також їх співполімери, насамперед акрилатні клеї з полярними групами, наприклад, з вільними гідроксигрупами,

- ЕВА-клеї,



I,

у якій R являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкіл або заміщений або незаміщений фенол і в якій позначений символом "\*" (зірочкою) С-атом знаходиться в (R)-конфігурації, для одержання лікарського засобу, призначеного для трансдермального введення в організм цієї сполуки, яке відрізняється тим, що сполуку загальної формули I у вигляді вільної основи додають до полімерного шару, бажано до полімерного шару, що здатний самоклеїтися (клеювій матриці).

Сполука загальної формули I переважно при цьому представлена у вигляді вільної основи з ступенем чистоти принаймні 98мас.%, краще принаймні 99%, особливо краще 99,5%, найбільш краще принаймні 99,8%.

В одному з кращих варіантів вільну основу загальної формули I використовують для одержання трансдермального лікарського засобу, який

(а) має площу поверхні максимум 40см<sup>2</sup>,

(б) має полімерний шар, який здатний самоклеїтися, що

(б1) має питому масу від 30 до 300г/м<sup>2</sup>,

(б2) містить від 50 до 95мас.% контактного клею,

(б3) містить від 5 до 40мас.% сполуки загальної формули I у перерахунку на загальну масу полімерного шару, і

(в) здатний вивільняти зазначену сполуку загальної формули I впродовж принаймні 24 год з постійною швидкістю її проникнення через шкіру людини, що становить принаймні 125 мкг/год.

Типовим і кращим прикладом подібного кращого лікарського засобу є так називаний монолітний пластр, що складається з клейової матриці (1), яка містить діючу речовину, клейової матриці, інертної щодо компонентів, та непронижного для них тильного шару (2), а також захисного шару (3), що видаляється безпосередньо перед застосуванням лікарського засобу (Фіг.4).

Для одержання пропонованих у винаході трансдермальних лікарських засобів особливо бажано використовувати (R)-2-[3-(1,1-діізопропіламіно)-1-фенілпропіл]-4-(гідроксиметил)фенілізобутират у вигляді високочистої вільної основи (фезотеродин).

З приведених на Фіг.2 і в таблиці 3 даних випливає, що пропоноване у винаході застосування вільних основ загальної формули I (у даному випадку фезотеродину) дозволяє одержувати трансдермальні лікарські засоби, які при вмісті в них діючої речовини, що дорівнює 15 мас.%, і площі поверхні, яка дорівнює 20 см<sup>2</sup>, забезпечують транспортування сполуки загальної формули I через шкіру людини з швидкістю проникнення через неї, яка становить від 6 до 8 мг на добу. Тим самим, варіюючи площу поверхні лікарської форми в інтервалі від 5 до 50 см<sup>2</sup>, швидкість проникнення діючої речовини через шкіру можна простим шляхом і без зміни рецептури відрегулювати таким чином, щоб діюча речовина надходила в організм впродовж принаймні однієї доби або двох діб в щодобовій дозі від 0,2 до 20 мг (таблиця 3).

Крім цього варіювання концентрації і вмісту діючої речовини в пропонованому у винаході пристрої дозволяє додатково регулювати тривалість стадії "припливу" діючої речовини до шкіри і/або тривалість вивільнення діючої речовини з пристрою.

Пропоновані у винаході пристрої, відповідно лікарські засоби найбільш придатні для лікування нетримання сечі, насамперед мимовільного сечовипускання, гіперактивності детрузора, полакізурії, ніктурії або імперативного позиву до сечовипускання.

Винахід відноситься далі до виготовлення пропонованих у винаході пристроїв для трансдермального введення в організм діючої речовини.

Ще одним об'єктом винаходу є спосіб профілактики і/або лікування нетримання сечі, насамперед мимовільного сечовипускання, гіперактивності детрузора, полакізурії, ніктурії або імперативного позиву до сечовипускання, шляхом введення в організм ссавця, насамперед людини, що потребує в профілактиці або лікуванні зазначених захворювань, описаної вище сполуки загальної формули I і/або накладання пропонованого у винаході пристрою, що містить її на шкіру ссавця, насамперед на шкіру людини.

Приклади

1. Одержання фезотеродину у вигляді високочистої основи

А. Одержання фезотеродину у вигляді основи (формула В, див. Фіг.1, R являє собою ізопропіл)

До охолодженого до -3°C розчину 59,8 г (175,1 моль) (R)-2-[3-(діізопропіламіно)-1-фенілпропіл]-4-(гідроксиметил)фенолу (формула А, див. Фіг.1), що розчинений в 750 мл дихлорметану, впродовж приблизно 10 хв по краплях при перемішуванні й охолодженні на льодяній бані додавали розчин 18,6 г хлорангідриду ізомасляної кислоти в 250 мл дихлорметану. Через приблизно 5 хв в осад випадала біла речовина. До цієї речовини впродовж 5 хв по краплях при перемішуванні й охолодженні на льодяній бані додавали розчин 17,7 г триетиламіну в 250 мл дихлорметану. Потім суміш послідовно по одному разу промивали 250 мл води, 250 мл приблизно 5%-вого водного розчину NaHCO<sub>3</sub> і 250 мл води. Висушений над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> дихлорметановий екстракт концентрували на роторному випарнику до постійної маси з одержанням у результаті в'язкоплинного масла блідо-жовтого кольору.

Вихід сирого продукту: 63,7 г (88,5% від теоретичного).

Чистота сполуки формули В за даними РХВР-аналізу становила в цьому прикладі 94,1%. (Звичайний діапазон чистоти цієї сполуки становить 90,5-94,4%).

Б. Одержання фумарату (формула Е, Фіг.1. R являє собою ізопропіл, Х означає гідрофумарат-аніон)

Розчин 41,87 г (102 ммоль) ефіру (R)-2-[3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл]-4-гідроксиметилфенілізомасляної кислоти (формула В) в 90 мл 2-бутанону змішували при нагріванні з фумаровою кислотою (11,81 г, 102 ммоль). Після розчинення кислоти повільно додавали при перемішуванні циклогексан (20-30 мл) аж до початку помутніння. Безбарвну гомогенну суміш витримували спочатку впродовж 18 год при кімнатній температурі, а потім впродовж декількох годин при 0°C. Безбарвні кристали, що випали в осад, відокремлювали вакуум-фільтрацією, промивали невеликою кількістю суміші циклогексану і 2-бутанону (у співвідношенні 90:10, у об.%) і сушили у вакуумі при 30°C.

Вихід: 44,6 г (83,1% від теоретичного) гідрофумарату (формула Е) ефіру (R)-2-[3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл]-4-гідроксиметилфенілізомасляної кислоти у вигляді безбарвних лусочок.

$t_{пл}$  98,8°C, після другої кристалізації з тієї ж самої суміші розчинників одержали продукт з  $t_{пл}$  103°C.

$[\alpha]_D^{20} = +6,0$  (с = 1,0, етанол); -19,3 (с=1,0, ацетонітрил).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): зокрема 6,84 част/млн для СН=гідрофумарат-аніона.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): зокрема 135,58 част/млн і 170,56 част/млн для олефінових і карбонільних атомів вуглецю гідрофумарат-аніона.

Чистота одержаної в цьому прикладі сполуки формули Е (за даними РХВР-аналізу) становила 99,2%.

В. Одержання фезотеродину у вигляді високочистої основи (формула В. Фіг.1. R являє собою ізопропіл)

250г (0,474моль) кристалічного фумарату (R)-2-[3-(діізопропіламіно)-1-фенілпропіл]-4-(гідроксиметил)-феніл-2-метилпропаноату (формула Е) додавали при перемішуванні до 1л води і нагрівали до 30°C. Після закінчення приблизно 30хв утворювався майже прозорий розчин. До цього охолодженого до кімнатної температури розчину впродовж приблизно 10хв порціями при перемішуванні додавали 96,0г гідрокарбонату натрію. До майже прозорого безбарвного водного розчину додавали 1л дихлорметану. Після нетривалого перемішування при кімнатній температурі (інтенсивне утворення CO<sub>2</sub>) дихлорметанову фазу відокремлювали і послідовно по одному разу промивали 0,2л 5%-вого водного розчину гідрокарбонату натрію і 0,2л води. Після фільтрації прозору безбарвну дихлорметанову фазу концентрували на роторному випарнику при температурі бані біля 40°C до постійної маси з створенням на завершення вакууму за допомогою мембранного насоса (кінцевий тиск 5мбар). У результаті одержали ефір (R)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенілізомаєсланої кислоти (формула В) у вигляді майже безбарвного в'язкого масла.

Вихід: 180,6г (92,6% від теоретичного).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=+5,9 (с=1,0, етанол); -6,7 (с=1,0, ацетонітрил).

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 19,01, 19,95, 20,59, 21,12, 34,28, 36,89, 41,88, 42,32, 43,90, 48,78, 64,68, 122,57, 125,59, 126,16, 126,86, 127,96, 128,54, 136,88, 138,82, 143,92, 147,90, 175,69 (част/млн).

Чистота одержаної в цьому прикладі сполуки становила за даними РХВР-аналізу 99,0%. Звичайний діапазон чистоти цієї сполуки становить 98,7-99,5%.

<sup>1</sup>H- і <sup>13</sup>C-ЯМР: Резонансні сигнали для гідрофумарат-аніона не були виявлені (порівн. формулу Е).

Довгостроково цю сполуку краще зберігати в темному місці в атмосфері аргону при -20°C.

На спектрах <sup>1</sup>H- і <sup>13</sup>C-ЯМР виявлена відсутність резонансних сигналів аніона гідрофумарату (порівняй з спектрами сполуки Е).

Довгострокове зберігання одержаного продукту переважно здійснювали в темному місці під аргонном при -20°C.

Г. Одержання гідрокарбонату (формула Е, Фіг.1, R являє собою ізопропіл, X означає гідрокарбонат)

Фезотеродин (107,7мг, ефір (R)-2-(3-діізопропіламіно-1-фенілпропіл)-4-гідроксиметилфенілізомаєсланої кислоти, формула В) покривають шаром дистильованої води і перемішують при кімнатній температурі. Після 2-денного перемішування реакційна суміш як і раніше залишається двофазовою. У верхній, водній фазі за даними тонкошарової хроматографії (силікагель, система розчинників: петролейний ефір/ацетон/триетиламін у співвідношенні 70:20:10, об.%) відсутній будь-який органічний матеріал (формула В або Е).

Через цю двофазову реакційну суміш при кімнатній температурі і при перемішуванні пропускають слабкий потік діоксиду вуглецю. Розчинення нижньої, масляної фази (фезотеродину) у водній фазі повністю, до утворення прозорого розчину завершується після закінчення двох днів.

<sup>13</sup>C-ЯМР-спектр гідрокарбонату фезотеродину (значення δ): 14,11, 15,36, 15,51, 29,32, 31,09, 38,95, 43,31, 52,38, 60,45, 120,04, 124,07, 124,33, 124,83, 126,12, 131,97, 136,55, 139,06, 144,60, 157,46 (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), 175,75.

Отримані значення (значення δ) добре узгоджені з даними <sup>13</sup>C-ЯМР-спектроскопії гідрохлориду фезотеродину, одержаного шляхом розчинення основи в 1-молярній соляній кислоті: 13,26, 15,32, 15,48, 29,29, 31,06, 38,95, 43,34, 52,42, 60,49, 120,10, 124,18, 124,38, 124,85, 126,13, 131,97, 136,50, 139,02, 144,61, 175,94.

## 2. Одержання матриць ТТС

2.1. Одержання матриці на основі силіконового клею методом, оснований на використанні розплаву

8,5г контактного клею на силіконовій основі, що являє собою суміш контактного силіконового клею Біо-АКП Q7-4300 (фірма Dow Corning, шт. Мічиган) з 5мас.% озокериту (фірма Dow Corning), впродовж приблизно 20хв нагрівали до 150°C до утворення гомогенного розплаву. Потім додавали 1,5г фезотеродину (високочиста вільна основа) і суміш витримували впродовж наступних 5хв при 150°C. Далі суміш гомогенізували вручну і наносили на попередньо нагріту плівку (120°C, ширина зазору 250мкм). Для дослідів з вивільнення діючої речовини плівку нарізали на шматочки площею 5см<sup>2</sup>.

2.2. Одержання матриці на основі акрилатного клею методом, оснований на використанні розчинника

1,5г фезотеродину у вигляді високочистої основи розчиняли в дихлорметані і додавали до 8,5г розчину клею DuroTak<sup>®</sup> 387-2287 (в етилацетаті). Суміш, яка утворилася, перемішували до одержання гомогенної дисперсії. Потім цю дисперсію наносили рівним шаром на плівку (витягання згідно Ерїхсена 100мкм, 6мм/с, сушіння: 30хв при 50°C).

2.3. Одержання матриці на основі SXS-клею методом, оснований на використанні розплаву

100 частин блокспівполімеру стиролу (зі структурою стирол-поліізобутилен-стирол, тип Kraton D1107CU), 150 частин смоли (тип Regalite R 1090), 20 частин масла (тип Ondina) та 1 частину антиоксиданту (тип Irganox) змішували між собою та розплавляли при високій температурі, що дорівнює 140°C. Потім до розплаву, що взятий порціями по 8,5г, додавали 1,5г фезотеродину (у вигляді високочистої вільної основи) і суміш впродовж наступних 1-5хв витримували при 140°C. Потім суміш гомогенізували механічним шляхом і наносили на попередньо нагріту плівку (120°C, 250мкм). Для дослідів плівку нарізали на шматочки необхідного розміру.

2.4. Одержання матриці на основі ЕВА-клею методом, оснований на використанні розплаву

8,5г ЕВА-клею нагрівали впродовж приблизно 20хв до 160°C до утворення гомогенного розплаву. Потім до цього розплаву додавали 1,5г, відповідно 1,65г фезотеродину у вигляді високочистої основи, після чого суміш гомогенізували вручну. На завершення суміш наносили на попередньо нагріту (до 120°C) поверхню охолоджувального циліндра типу "Chill-Roll". Одержану плівку (для дослідів з дослідження проникнення діючої речовини через шкіру) нарізали на шматочки площею по 5см<sup>2</sup>.

3. Досліди з дослідження вивільнення діючої речовини

3.1. Визначення проникнення діючої речовини на моделі шкіри миші Швидкість проникнення діючої речовини через шкіру миші визначали в горизонтальній дифузійній комірці, використовуючи шматочки шкіри товщиною біля 120-150мкм, взяті з черевця і спини тварин. Середовище: фосфатний буферний розчин (0,066-молярний), рН 6,2, 32°C.

Вивільнення діючої речовини визначали рідинною хроматографією високого розподілу (РХВР).

3.2. Визначення проникнення діючої речовини на моделі шкіри людини

(а) Експериментальна частина

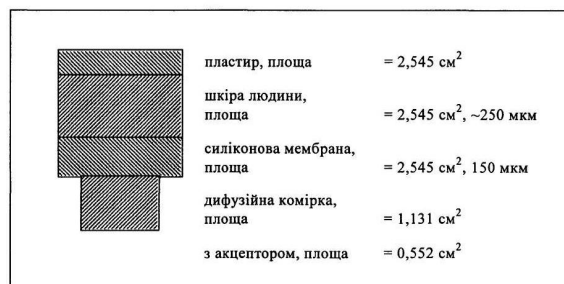
Проникнення фезотеродину через шкіру людини визначали в основному за методикою, що описана в [Н. Тапожо і ін. у Journ. Control Rel. 45, 1997, еє. 41-47], але використовуючи замість силіконової мембрани діалізну мембрану [Diachema, тип 10.14, фірма Dianorm, Мюнхен, Німеччина, виготовлена з нейтральної целюлози, гранична крупність молекул, які проходять через мембрану, 5000Да, товщина (у сухому стані) 25мкм, попередня обробка відповідно до інструкції виробника].

У дослідах використовували шматочки шкіри людини товщиною біля 250мкм, взяті з абдомінальної ділянки. ТТС із площею поверхні 2,545см<sup>2</sup> накладали на шматочок шкіри такої ж площі, при цьому шкіра прилягала до силіконової мембрани з її поверненої від акцептора сторони (схема 1). Як акцепторну фазу використовували ЗФР (забуферений фосфатом фізіологічний розчин, 0,066-молярний) з рН 6,2 і температурою 32±0,5°C. Досліди проводили впродовж 72год при витраті, яка дорівнює 5мл/год, відбираючи проби кожні 3год. У моменти взяття проб середовище, у яке вивільнялася діюча речовина, заміняли на свіже середовище з температурою 32±0,5°C і кількість фезотеродину, яка вивільнилася, визначали за допомогою РХВР.

Швидкість проникнення Q(t) визначали в перерахунку на площу вимірювальної комірки (0,552см<sup>2</sup>) згідно з наступною формулою:

$Q(t) \text{ [мкг/см}^2\text{]} = \text{концентрація фезотеродину} \times \text{об'єм акцептора} / 0,552\text{см}^2$

Схема 1



(б) Аналіз вивільнення діючої речовини

Проникнення діючої речовини через препарати шкіри визначали за допомогою РХВР (колонка Spherisorb 5CN, 25см) за наступних умов: 4об. частин ацетонітрилу/6 об. частин Н<sub>2</sub>О/0,1%об. частин ТФОК, 35°C, 225нм, швидкість потоку 1мл/хв.

4. Визначення чистоти діючої речовини

Хімічну чистоту фезотеродину визначали за допомогою РХВР, що заснована на розділенні компонентів на нерухомій оберненій фазі та градієнтному елююванні системою розчинників.

Матеріали й устаткування (як приклад)

Ацетонітрил для РХВР, метансульфонова кислота (<99%, фірма Fluka), вода (очищена, придатної для РХВР якості), насос Waters 510, піч для нагрівання колонки (нагрівальний модуль Water Column Heater Modul, 35°C), дозатор проб (Waters Wisp 717, об'єм, що інjektується, 20мкл), УФ-детектор (Shimatzu SPD 10A), колонка (150x3,9мм, Symmetry Shield RP8, номер за каталогом фірми Waters: WAT 200655).

Рухома фаза

Ацетонітрил з 0,05% метансульфонової кислоти (об. %), компонент А.

Вода з 0,05% метансульфонової кислоти (об. %), компонент Б.

Програма градієнтного елюювання: час (хв) 0,0 - 15% компонента А та 85% компонента Б, через 15хв - 60% компонента А та 40% компонента Б, через 20хв - 15% компонента А та 85% компонента Б, швидкість потоку 1,2мл/хв.

Концентрація кожного з еталонних розчинників сполук формул А, В та С (Фіг.1, R являє собою ізопропіл) становила від 10 до 250мкг/мл. При більш високих концентраціях спостерігалися "хвости" із взаємним накладанням піків.

Обробка даних

Для аналізу отриманих даних за методом 100% підсумовували середні значення площ усіх хроматографічних піків (за результатами трьох вимірювань) і отримане значення приймали за 100%. Площі окремих піків [у %] відносили до цього значення. Час утримання для сполук формул А, В та С (у хв): 5,9, 9,0 і 12,6.

5. Визначення вмісту залишкової солі

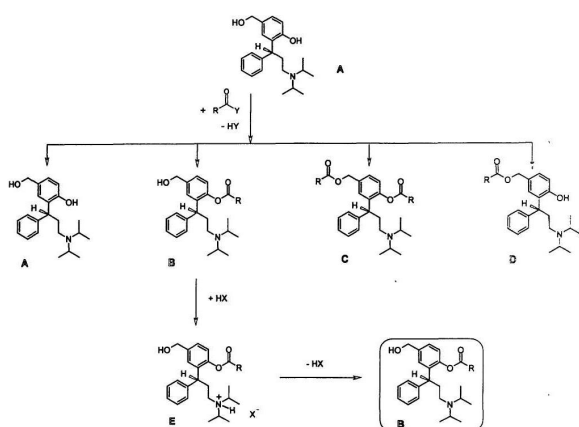
<sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопією на резонансній частоті 200МГц або 500МГц реєстрували спектри фезотеродину у вигляді чистої основи в CDCl<sub>3</sub> як розчинник і в результаті електронного інтегрування груп характеристичних резонансних сигналів одержали наступні значення:

δ=6,97част/млн (дулет, ароматичний водень, Н<sup>6</sup>, 1H),

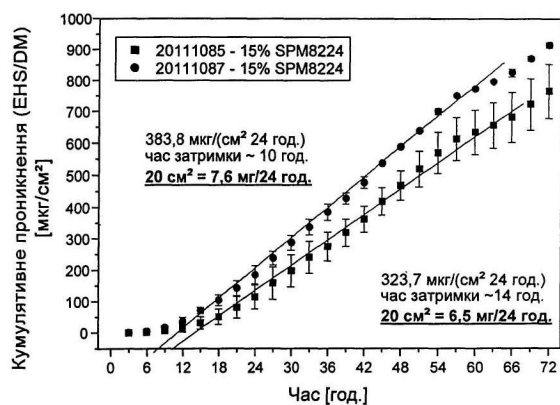
$\delta=4,59$  част/млн (синглет,  $\text{HO}-\text{CH}_2$ , 2H),  
 $\delta=4,10$  част/млн (триплет,  $\text{H}^1$ -пропіл, 1H).

Вміст залишкової солі (у мол.%) можна розрахувати шляхом віднесення отриманих значень до резонансного сигналу аніона, наприклад, гідрофумарату ( $\delta=6,84$  част/млн,  $=\text{CH}-$ , 2H).

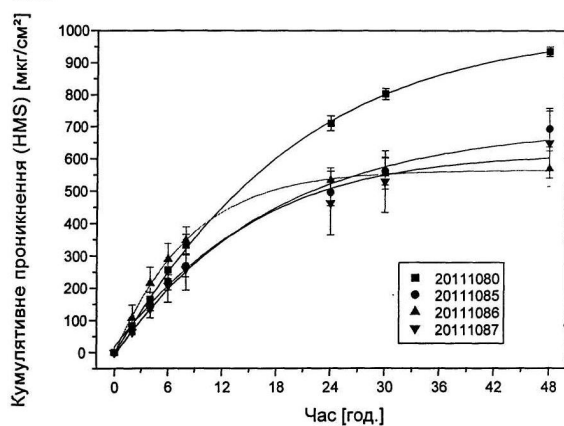
ФІГ. 1



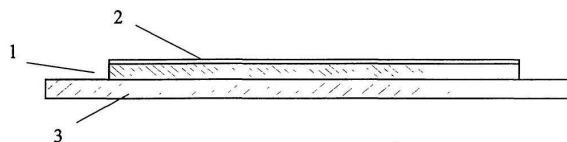
ФІГ. 2



ФІГ. 3



ФІГ. 4



Схематична структура монолітної ТТС