



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **107563** (13) **C2**
(51) МПК (2015.01)

A61K 9/06 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)
A61P 25/00
A61P 29/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2011 10091</p> <p>(22) Дата подання заявки: 05.02.2010</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 26.01.2015</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: P0900072</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 06.02.2009</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: HU</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 25.11.2011, Бюл.№ 22</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.01.2015, Бюл.№ 2</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/HU2010/000015, 05.02.2010</p>	<p>(72) Винахідник(и): Мікуласік Ендрі (HU), Фазекас Патрік (HU)</p> <p>(73) Власник(и): ЕГІШ ДЬЙОДЬСЕРДЬЯР НІЛЬВАНОШАН МЮКЕДЕ РЕСВЕНЬТАРШАШАГ, 30-38 Kereszturi ut, Budapest, H-1106, Hungary (HU)</p> <p>(74) Представник: Брагарник Олександр Миколайович, реєстр. №326</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2009/007764 A2, 15.01.2009 WO 2006/138035 A1, 28.12.2006 EP 0639372 A1, 22.02.1995</p>
---	---

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

Винахід стосується фармацевтичного препарату у формі гелю або крему для трансдермального застосування фармацевтично активного інгредієнта, який має загальну дію, де частки фармацевтично активного інгредієнта покриті летючим силіконом.

UA 107563 C2

Галузь техніки

Даний винахід стосується напівтвердих трансдермальних фармацевтичних препаратів, які містять покриті частки активного інгредієнта, дисперговані в гелевій або кремовій основі, і способу їх приготування. Зокрема, винахід стосується препаратів, призначених для трансдермального застосування, де активний інгредієнт покритий летючими силіконами (силоксанами), і отримана таким чином суспензія диспергована в гелевій або кремовій основі носія. Фізична, хімічна та мікробіологічна стабільність трансдермальних препаратів за даним винаходом є відмінною, їх приготування може бути здійснено за допомогою простих операцій та шляхом вибору відповідних летючих силіконових складових для покривання активного інгредієнта; можна готувати трансдермальні препарати для місцевого, локального або системного застосування.

Рівень техніки

Внаслідок надзвичайно хорошої хімічної інертності, стійкості до нагрівання і охолодження, сумісності з біологічними системами, а також чудовим механічним властивостями, що залежать від хімічної структури, галузь застосування силіконів (так званих силоксанів, силанів або полісилоксанів) є особливо широкою. Силікони можуть містити лінійний полісилоксановий ланцюг (наприклад, силіконові масла, каучуки), циклічний або розгалужений ланцюг (наприклад, силіконові смоли) або ретикулярну структуру, що має молекулярну масу до 700000 дальтон. Силоксан звичайно застосовується у фармацевтичній промисловості у вигляді силіконових олій, що мають різну в'язкість.

Температура кипіння і в'язкість силіконових олій принципово визначаються їх ступенем полімеризації. Силіконові похідні, які мають меншу ступінь полімеризації, є вільноплинучими летючими рідинами. Температура кипіння і в'язкість збільшуються зі збільшенням ступеня полімеризації. Вище критичного ступеня полімеризації або шляхом утворення ретикулярної структури внаслідок перехресного зв'язування силікони представлені у вигляді напівтвердих або твердих еластичних матеріалів, наприклад силіконових каучуків і силіконових смол. Полісилоксани в основному отримують шляхом гідролізу частково алкілзаміщених галоген-сіланом або їх сумішей. Наприклад, згідно Європейського патенту № 980885 суміш тритметилхлорсилану і диметилдихлорсилану гідролізують при наявності водного розчину соляної кислоти, тим самим отримуючи суміші силіконових полімерів, які очищають шляхом перегонки і фракціонування.

Введення силіконів в лікарський засіб сповільнюється тим, що продукція цих сполук є особливо дорогою і ускладнена вимогами до якості для завдань лікарського засобу. Наприклад, силіконові олії, призначені для застосування в офтальмології, як часто виявляється, містять мономери або олігомери, які порушують придатність олії для передбачуваного завдання і, як виявлено, потенційно шкідливі для здоров'я. Силіконові полімери використовуються в медицині для лікарських та хірургічних імплантатів, протезів і в медичних пристроях.

Легколетючі силікони відносяться до групи силіконових олій. Під виразом "летючий силікон" мають на увазі силіконові олії, які використовуються в якості допоміжних фармацевтичних агентів, які випаровуються з шкіри людини протягом менш ніж шести годин і не залишають після себе будь-якого залишку. Такі летючі силікони можуть бути отримані з відповідною якістю придатною для приготування лікарських речовин.

Застосування силіконів різного ступеня полімеризації для приготування косметичних та фармацевтичних препаратів, а також у поживних композиціях відомо з рівня техніки. Силіконові олії і каучуки, що мають більш високу молекулярну масу, зазвичай застосовують як носія, плівкоутворюючого агента, білі силіконові олії використовуються як диспергатори або стабілізатори в галузі техніки.

Летючі силікони використовуються в області техніки для диспергування рідин, які частково змішуються або твердих речовин в безперервній рідкій фазі в косметичних або фармацевтичних емульсіях або суспензіях. Препарати в Європейському патенті № 639372 є косметичними або фармацевтичними аерозолями, де гексаметилдисилоксан використовуються як диспергатор для гомогенізації активного інгредієнта, тиксотропного допоміжного агента і твердого наповнювача, наприклад тальку.

Застосування деяких летючих силіконів як носіїв в косметичних препаратах розкрито в Європейській заявці на патент № 1472263.

У патенті Великобританії № 2064363 розкрита рідка система носія, яка підходить для посилення проникнення в верхній епідермальний шар шкіри, що містить воду, летючий силікон і емульгатор, вибраний з етоксильованої жирної кислоти або етоксильованого ефіру сорбіту. Аналогічний препарат, що містить вітамін D як фармацевтично активного інгредієнта, розкрито у

Міжнародній заявці на патент № WO2005053666, де додатковий нелеткий вуглеводень чи складний ефір використовується як компонент носія.

В опублікованій Міжнародній заявці на патент № WO2006100489 розкритий рідкий препарат, у вигляді емульсії, яка містить активний інгредієнт, агент, який підсилює проникність, агента, модулюючого проникність, і летючий носій. Серед агентів, що підсилюють проникність, згадується бензиловий спирт, серед агентів, які модулюють проникність, згадуються летючі силікони. Носій є сумішшю коротколанцюгових спиртів. Носій підходить для введення фармацевтично активних інгредієнтів, призначених для системної дії.

Недолік рідких фармацевтичних препаратів полягає в тому, що внаслідок рідкого стану період нанесення і нанесена доза погано повторюється і відтворюється. Таким чином, такі препарати, навіть у випадках, коли період нанесення є коротким, можуть бути рекомендовані тільки для місцевих чи локальних застосувань (наприклад, на шкіру, слизові оболонки, м'язову систему під шкірою і поблизу області нанесення).

Рідко застосовані летючі силікони є напівтвердими фармацевтичними препаратами. Розкриті у Європейському патенті № 410099 антибактеріальні гелі для місцевого застосування, які не містять воду, де активним інгредієнтом є тетрацикліновий антибіотик, а носій складається з силіконового компонента або суміші обраної з октаметилциклотетрасилоксану, декаметилциклопентасилоксану або гексамета-дисилоксану або їх сумішей, полімер вибраний з акрилатів, вінілацетату або поліетиленових гомополімерів як гелеутворюючого і плівкоутворюючого агента і пом'якшувача ефірного типу.

У Європейському патенті № 980885 розкриті косметичні препарати, що містять косметичні інгредієнти, дисперговані в гелі, що містить агент, який диспергує летючий силікон, нелеткий парафін, воду і гідроксипропілметилцелюлозу.

У Європейському патенті № 998943 розкритий по суті гелевий препарат, який не містить воду, що складається з октаметилциклотетрасилоксану, декаметилциклопентасилоксану, гексаметилдисилоксану або їх сумішей, вітаміну Е і гідрованої касторової олії.

В патентах США № № 4355046 та 5336692 розкрито застосування гексаметилдисилоксану, октаметилтрисилоксану і декаметилпентасилоксану для гомогенного розподілу косметичного препарату на поверхні шкіри.

В опублікованій Міжнародній заявці на патент № WO2009007764 розкритий трансдермальний препарат, що має поліпшену абсорбцію і біодоступність, який містить ацикловір, піроксикам, мелоксикам, ібупрофен, диклофенак натрію або калію, клотримазол, біфоназол, метронідазол, ніфедипін, нітрогліцерин або цетиризин в якості активного інгредієнта, що містить суспензію частинок активного інгредієнта в летючому силіконі, де зазначена суспензія диспергована в гелевій або кремовій основі.

Існує потреба в способах введення фармацевтично активних інгредієнтів, які є неінвазивними і можуть бути використані в тих випадках, коли проковтування таблетки утруднюється, наприклад, у випадку з людьми літнього віку або дітьми. Способи введення в обхід ентерального шляху також бажані для тих фармацевтично активних інгредієнтів, які схильні до метаболізму в області абсорбції в ентеральній системі, або зазнають великого первинного метаболізму.

Згідно рівня техніки відсутні відомі фармацевтичні препарати у формі трансдермальних кремів або гелів, що містять летючий силікон або суміш таких сполук, які забезпечують системну дію активного інгредієнта.

Перевага трансдермального шляху застосування для досягнення системної дії полягає в тому, що профіль концентрації активного інгредієнта в плазмі крові є стабільним. Крім того, спосіб трансдермального застосування підходить для введення в організм активних інгредієнтів, які погано абсорбуються з травної системи, є дратівливими, швидко елімінуються або відразу інактивуються під час їх метаболізму. Основний недолік способу трансдермального застосування полягає в тому, що пластирі або креми можуть викликати подразнення, зміни шкіри і, в деяких випадках, їх видалення може бути ускладнене або вони можуть не видалятися повною мірою з області застосування.

Недолік ліпофільних кремів, відомих з попереднього рівня техніки, полягає в тому, що абсорбція активного інгредієнта є поганою і повільною, оскільки через розподіл ліпофільного носія і верхнього шару шкіри, більша частина активного інгредієнта залишається в носії постійного об'єму.

Гідрофільні гелеві препарати, що містять активний інгредієнт в суспендованому стані, відомі в області техніки. Хоча абсорбція з таких препаратів у більшості випадків є достатньою, ці препарати схильні до фізико-хімічних змін під час зберігання, що включає руйнування активного інгредієнта, порушення колоїдної структури препарату і частого виникнення іншої

мікробіологічної контамінації. Такі процеси зменшують стабільність і період напіввиведення препарату.

Принципова вимога до трансдермальних фармацевтичних препаратів, що включають напівтвердий гель, і кремових препаратів, полягає у стабільності, досить тривалому періоді напіввиведення, достатній абсорбції активного інгредієнта для терапевтичного застосування та відповідному фізичному стані в умовах застосування.

Стислий опис винаходу

У цьому винаході запропоновані напівтверді трансдермальні фармацевтичні препарати у формі гелів або кремів, де гелева або кремова основа, що служить в якості носія, містить дисперговані частинки активного інгредієнта, вкриті легколетючою силіконовою олією або сумішшю олій. У препаратах за даним винаходом найпереважніше може бути використаний гексаметилдисилоксан, октаметилтрисилоксан або декаметил-пентасилоксан. Трансдермальні напівтверді препарати за даним винаходом підходять для нанесення на шкіру або слизові оболонки, можливо у формі одиниць дозування, і можна готувати трансдермальний препарат за даним винаходом у формі, яка дає можливість для досягнення місцевої, локальної або системної дії, залежно від препарату. Препарати за даним винаходом мають чудову фізико-хімічну та мікробіологічну стабільність.

Детальний опис винаходу

Завдання дослідження авторів цього винаходу полягає у розробці трансдермальної напівтвердої фармацевтичної лікарської форми, яка підходить для приготування фармацевтично активних, косметичних або поживних інгредієнтів, що мають хорошу абсорбцію, проникність і біодоступність, але в той же самий час, які демонструють відповідну фізико-хімічну стабільність, позбавлену мікробіологічної контамінації або декомпозиції і мають відповідно тривалий період напіввиведення. Крім того, автори винаходу намагалися розробити систему носія, яка може бути приготована для досягнення відтворної спрямованої доставки бажаного компонента препарату в ту область, в якій бажано досягнення терапевтичної дії, що включає можливість досягнення місцевої, локальної або системної дії. Вищевказане завдання досягається в цьому винаході.

Несподівано, автори винаходу виявили, що шляхом використання летючих силіконів в якості допоміжного агента може бути приготований напівтвердий трансдермальний препарат, який задовольняє вищевказані вимоги. Властивостями стабільності, абсорбції та проникності кремів і гелю керують за допомогою якості та частками летючого силікону або його суміші. Вирази "силікон", "силан" і "силоксан" використовуються як взаємозамінні в цьому описі і є сполуками елемента кремнію, де атоми кремнію в полісилоксановому ланцюзі $\text{O}[\text{SiR}_1\text{R}_2\text{O}]_n\text{Si}$ заміщені алкільною групою R1, R2.

У цьому описі вираз "трансдермальний препарат" є будь-яким фармацевтичним препаратом, який наносять на шкіру, незалежно від його фармакологічної дії, яка відбувається в області нанесення препарату, в тканинах, розташованих у безпосередній близькості до неї, або в усьому організмі, включаючи органи і тканини, розташовані на відстані від області нанесення.

Вираз "місцева дія" означає, що фармакологічна дія відбувається виключно в області, на яку наносять трансдермальний препарат за даним винаходом.

Значення виразу "локальна дія" полягає в тому, що фармакологічна дія відбувається в тканинах, розташованих у безпосередній близькості до області, на яку наносять трансдермальний препарат за даним винаходом. Наприклад, місцевий препарат, нанесений на шкіру, може проявляти свою дію стосовно м'язової системи під шкірою, але активний інгредієнт не виявляється в плазмі крові або його концентрація значно менша, ніж концентрація, необхідна для терапевтичної дії.

Вираз "системна дія" означає, що фармакологічна дія відбувається у всьому тілі або організмі в тканинах або органах, розташованих на відстані від області нанесення, де розташований трансдермальний препарат за даним винаходом. Активний інгредієнт з таких препаратів зазвичай абсорбується з області нанесення в систему кровообігу.

Згідно першого аспекту цього винаходу запропоновані трансдермальні фармацевтичні препарати, які містять частки активного інгредієнта, змішані або покриті одним або більш ніж одним летючим силоксаном, дисперговані в кремовою або гелевою основою.

Несподівано зрозуміли, що трансдермальні напівтверді препарати за даним винаходом підходять для нанесення на шкіру або слизові оболонки навіть у формі одиниць дозування, і можна готувати трансдермальні препарати за даним винаходом у формі, яка дає можливість для розвитку місцевої, локальної або системної дії в залежності від препарату. Ця дія є досить несподіваною, оскільки відповідно до цього рівня техніки була відсутня можливість досягнення системної дії за допомогою напівтвердих трансдермальних препаратів.

Згідно другого аспекту цього винаходу запропоновані трансдермальні фармацевтичні препарати, які підходять для місцевого застосування, які містять частки активного інгредієнта, змішані або покриті одним або більш ніж одним летючим силоксаном, дисперговані в кремовій або гелевій основі. У контексті цієї заявки на винахід вираз "місцева дія" означає, що фармакологічна дія відбувається виключно в області шкіри, на яку нанесли трансдермальні препарати за винаходом.

Згідно третього аспекту цього винаходу запропоновані трансдермальні фармацевтичні препарати, які підходять для досягнення локальної дії, які містять частки активного інгредієнта, змішані з або покриті одним або більш ніж одним летючим силоксаном, дисперговані у кремовій основі, основі мазі або гелевій основі. Під виразом "локальна дія" розуміють, що фармакологічна дія виникає в тканинах, розташованих у безпосередній близькості до області, на яку нанесли трансдермальні препарати за даним винаходом.

Згідно четвертого аспекту цього винаходу, запропоновані трансдермальні фармацевтичні препарати, які підходять для досягнення системної дії, які містять частки активного інгредієнта, змішані або покриті одним або більш ніж одним летючим силоксаном, дисперговані в кремовій основі, вихідній мазі або гелевій основі. Під виразом "системна дія" розуміють, що фармакологічна дія відбувається у всьому тілі або організмі, навіть в тих тканинах і органах, які розташовані на відстані від області нанесення, в якій розташований трансдермальний препарат за даним винаходом. Активний інгредієнт препарату згідно цього аспекту винаходу зазвичай виявляють у плазмі крові.

Тим не менш, спеціалісту в даній області техніки зрозуміло, що не можливо чітко розрізнити три класи згідно первинної області терапевтичної дії. Відомо, що слабка абсорбція фармацевтично активного інгредієнта відбувається навіть у випадку місцевих препаратів, хоча зазвичай це не бажано і не передбачалося. Крім того, може відбуватися так, що активний інгредієнт препарату, призначеного для локальної дії, проникає в систему кровообігу і меншою мірою може відбуватися системна дія, хоча вона не передбачалося. Таким чином, можна розробляти препарати за даним винаходом, які були б посередниками по відношенню до області їх дії, тобто вони діяли б місцево і локально або локально і системно. Тим не менш, ця множинна дія іноді є сприятливою, оскільки вона може посилити терапевтичну дію. Наприклад, у разі протигрибкових препаратів сприятливо лікувати грибкову інфекцію на поверхні шкіри і в деякій мірі в більш глибоких областях шкіри і шкірних придатків (в кількостях, достатніх для досягнення локальної дії). Таким чином, може досягатися спрямоване нанесення ліків.

Особлива сприятливість і несподівана дія цього винаходу полягає в тому, що можуть бути приготовані трансдермальні препарати, які підходять для введення через шкіру, які дають активному інгредієнту можливість абсорбуватися через шкіру в такій високій мірі, що стає можливим проникнення в систему кровообігу, таким чином забезпечуючи системну дію. Швидкість абсорбції таких препаратів може бути порівнянна зі швидкістю, що досягається шляхом перорального введення без можливих складнощів, пов'язаних з проковтуванням таблеток. Можна наносити на шкіру одиниці дозування трансдермального препарату згідно звичайної пероральної дози (або рівнем в плазмі крові, що досягається шляхом введення звичайної пероральної дози).

У препараті за цим винаходом летючий сілановий компонент переважно вибраний з гексаметилдисилоксану, октаметилтрисилоксану, декаметилпентациклосилоксану або їх сумішей. Тим не менш, також можуть бути використані інші леткі силікони. В якості носія-основи може бути використаний переважно гелеутворюючий полімер, такий як карбоксивініловий полімер, гідроксипропілметилцелюлоза, метилцелюлоза і т.п. або їх суміш.

Препарат за даним винаходом може містити один або більше ніж один активний інгредієнт. Обсяг активних інгредієнтів не обмежений зокрема фармацевтично активними інгредієнтами та косметичними інгредієнтами, але може включати інші хімічні сполуки, що наносяться на шкіру людей або тварин (наприклад, інсектициди). Активний інгредієнт може проявляти свою дію місцево, локально або системно. Зрозуміло, що деякі активні інгредієнти можуть демонструвати тільки зовнішнє застосування і їх зазвичай готують у вигляді препарату для місцевого введення. Активний інгредієнт, який може бути використаний у варіанті зовнішнього або внутрішнього введення, може бути приготований для місцевого, локальної або системної терапевтичної дії в залежності від терапевтичної мети. Тим не менш, фізико-хімічні властивості активних інгредієнтів також впливають на їх придатність в препаратах за даним винаходом. Виявлено, що активні інгредієнти, які представлені у водному розчині в основному в дисоційованій формі, які значно набухають або які є сильними основами або кислотами, які не можуть бути легко приготовлені згідно цього винаходу.

Відсутнє точне обмеження щодо фармацевтично активних інгредієнтів, які можуть бути використані в трансдермальних препаратах за даним винаходом. Наприклад, активний інгредієнт може бути корисний для лікування або попередження інфекційного захворювання, ракового або гематологічного захворювання, захворювання, що стосується групи ендокринологічних, харчових або метаболічних розладів, захворювання, що стосується центральної нервової системи, захворювання внаслідок недостатнього харчування, психіатричного захворювання, розлади поведінки, компульсивного розладу, сексуального захворювання або захворювання, що передається статевим шляхом, захворювань і станів ментальної і когнітивної функції, неврологічних захворювань, інсульту, офтальмологічних захворювань, отоларингологічного захворювання, серцево-судинного або церебрально-васкулярного захворювання, захворювання органів дихання, пульмонологічного захворювання, захворювання зубів, захворювання або розлади, що стосуються області гастроентерології або захворювань печінки. Активні інгредієнти, що використовуються в дерматології, імунології, андрології, гінекології та акушерстві для лікування захворювань кістково-суглобової і м'язової системи, можуть бути приготовані згідно цього винаходу. Препарат за даним винаходом може бути дуже сприятливо використаний для приготування лікарських засобів проти зовнішніх фізичних дій або біологічних агентів, що включають опіки, обмороження, мікробіологічні агенти, проти тварин і рослинних отрут і токсинів, внутрішніх або зовнішніх паразитів або викликаних мікроорганізмами інфекцій або для прискорення загоєння ран і для ослаблення алергічних реакцій, але не обмежуватися ними. Також можна готувати діагностичні або дезінфікуючі препарати за даним винаходом.

Фармацевтично активний інгредієнт за даним винаходом може бути вибраний з агентів, що підходять для лікування нервової системи, що включають знеболюючі, анестетичні, жарознижуючі інгредієнти, інгредієнти проти мігрені, гіпнотичні, седативні інгредієнти, антидепресанти, анксиолітичні, антипсихотичні інгредієнти, проти хвороби Паркінсона, антиепілептичні інгредієнти, транквілізатори або антиконвульсивні інгредієнти, наприклад лідокаїн, тетракаїн, покаїн, бензокаїн, фенобарбітал, тіопентал, гексобарбітал, сполука, що належить до природних або синтетичних опіоїдних похідних, амідазофен, новамідазофен, парацетамол, аспірин, теофілін, кофеїн, алпразолам, оксазепіновим, тіазепіновим або діазепіновим похідним, бензодіазепіновим, фентіазіновим або індольним похідним, оксіпропанаміновим похідним, діфеніламіновим похідним, золпід, рисперидон, арипіпразол, оланзапін, ондансетрон, донепезил, гранісетрон, метамізол, амінофеназон, фенанцетином, ерготаміном, наратриптаном або іншим селективним серотоніновим агоністом, інгібітор зворотного захоплення моноамінів або серотоніну, холінергічний інгібітор або стимулятор. Активний інгредієнт, приготований за цим винаходом, також може бути обраний таким чином, щоб бути ефективним проти захворювань серцево-судинної або гематологічної системи. Наприклад, препарат може містити антикоагулянт, антигіпертензивний агент, антиліпемічний агент, антагоніст альфа-або бета-блокатор, інгібітори агрегації тромбоцитів, антисклеротичний агент, блокатор іонних каналів, антиаритмічний агент, судинорозширювальний засіб або тромболітичний агент, наприклад серцевий глікозид, троксерутин, нітрогліцерин, пентаеритритол-тетранітрат, ізосорбіт-нітрат, ніфедипін, амлодипін, фелодипін, верапаміл, дилтіазем, інгібітор ACE (ацетилохолінергастери), що включає каптоприл, периндоприл, еналаприл, раміприл або лізиноприл, інгібітор ангіотензину II, що включає валсартан, лосартан, ірбесартан, олмесартан або телмісартан, кумаринового похідного, гепаринового похідного, інгібітор агрегації тромбоцитів, що включає клопідогрель, тиклопідин, прасугрел і ацетилсаліцилову кислоту або ібупрофен, тромбіновий інгібітор, терпкий агент, який зупиняє кров, метилдоп, празозин, доксазозин, теразозин, гідралазин, алпренолол, пропранолол, метопролол, бісопролол, атенолол, небіволлол, карведилол, нікотину кислоту, пентоксифілін, алкалоїди ріжків або бенциклан. У якості активного інгредієнта, ефективного проти запалення і відповідного для дії відносно імунної системи можна використовувати протизапальне, антигістамінна сполука, імуносупресант, імуностимулятор, антиалергічний агент, антиревматичне сполука, імуномодулятор, протиаартритний засіб, лейкотриєновий антагоніст або антиген, що підходить для того, щоб індукувати імунну відповідь. Такими сполуками є, наприклад, бензідамін, похідні саліцилової кислоти, гепаринові похідні, біофлавоноїди, нестероїдні протизапальні ліки, що включають диклофенак і його солі, ібупрофен, кетопрофен, флурбіпрофен; і простагландинів похідні.

Серед фармацевтично активних інгредієнтів, що підходять для боротьби з інфекціями, може бути використаний дезінфікуючий агент загальної дії, антибіотик, хіміотерапевтичний агент, антимікробна, антибактеріальна, протигрибкова або противірусна сполука або антиген, що підходить для того, щоб викликати імунну відповідь проти інфекційного агента. Приклади

активних інгредієнтів, що підходять проти інфекцій, є триметопримом, сульфадимідом, сульфаметоксазолом, еконазолом, міконазолом, клотримазолом, кетоконазолом, тербінафіном, толнафтатом, ацикловіром, рибавірином, ганцикловіром, валацикловіром, ламівудином, епервудином, неоміцином та інші аміноглікозидними антибіотиками; макроциклічними антибіотиками, кларитроміцин, еритроміцин, тилозин; тетрациклін або антибіотики фторхінолонового типу. Приклади дезінфікуючих агентів загальної дії є перекисом водню або його комплексом, бензоїл пероксидом, цетилпіридином, цетримонієвим або тетраапікламонієвим похідним, триклозан, бензотриметиламонієвим похідним, похідним молочної кислоти і хлоргексидину. Препарат за даним винаходом може містити активний інгредієнт, ефективний проти зовнішніх або внутрішніх паразитів, а також інсектицид.

У препараті за цим винаходом також успішно можуть використовуватися нестероїдні або стероїдні протизапальні сполуки, наприклад гідрокортизон, преднізолон, метилпреднізолон, триамцинолон, бетаметазон, будезонід, дексаметазон, флуоцинолон, диклофенак, ібупрофен, флурбипрофен і кетопрофен.

Приклади активних інгредієнтів, корисних для лікування травної та секреторної системи, є сечогінні засоби, жовчогінні засоби, противиразкові засоби, антацидні засоби, протиблювотні засоби, засоби, що зменшують апетит, в'язучі або проносні сполуки, наприклад циметидин, ранітидин, фамітидин, цисаприд, омепразол, пантопразол, лансопразол, рабепразол, езомепразол, альбумін танат, панкреатин, трипсин, бромелаїн, папаверин, дротаверин, атропін, гіосциамін, алкалоїди беладони та їх похідні, похідні дезоксихолінової кислоти, похідні силімарину, фенолфталеїн, сибутрамін, римонабант, гідрохлортиазид, хлортиазид, теобромін, фурсемід, спіронолактон, амілорид і триамтерен.

Трансдермальний препарат за даним винаходом може містити активні інгредієнти, що впливають на метаболізм, такі як антидіабетичні агенти, сечогінні засоби, антиліпідні засоби, глюкокортикоїди або анаболічні засоби, такі як інсулін, метформін, сульфонамідні антидіабетичні засоби, глімепірид, піоглітазон, розиглітазон, троглітазон, вілдагліптин, сітагліптин, репаглінід, натеглінід, водо- чи жиророзчинні вітаміни та їх похідні, інші поживні речовини і незамінні елементи, станазолол, нандролон, езетиміба, статинів або фібрів, наприклад симвастатин, ловастатин, аторвастатин, правастатин, флувастатин, розувастатин, клофібрат, фенофібрат.

Препарат за даним винаходом може містити активний інгредієнт, що підходить для лікування захворювань органів дихання, такий як антигістамінний, протиалергічний агент, антиастматичний агент, бронхорозширюючий засіб, симпатоміметик, засіб проти кашлю або відхаркувальний засіб, наприклад ефедрин, фенілефрин, оксиметазолін, ксилометазоліну, нафазолін, хромогліцинову кислоту, селективний β_2 - адренергічний рецептор, лейкотрієновий рецептор, цетиризин, левоцетиризин, хлорпірамін, лоратадин, деслоратадин, фексофенадин.

Активний інгредієнт трансдермального препарату за даним винаходом може бути вибраний з фармацевтичних сполук, що підходять для лікування м'язової системи, кістково-суглобової системи та локомоторної системи, таких як антиревматичних, спазмолітичних, протизапальних або розслаблюючих з'єднань м'язів, і сполуки, ефективні проти остеопорозу, наприклад папаверин, дротаверин, атропін, фенілбутазон, індометацин, диклофенак, ібупрофен, кетопрофен, напроксен, флурбипрофен, целекоксиб, ніфлумінова кислота, німесулід та толперизон; алендронат, золендронат або ібандронад. Корисні для зовнішнього застосування антигістамінні сполуки також загоюють рани, агенти також можуть бути нанесені у вигляді активного інгредієнта за цим винаходом, наприклад диметинден, дифенгідрамін, азулен, декспантенол.

Препарат за даним винаходом може містити активний інгредієнт, що підходить для лікування раку, наприклад протипухлинний агент, біологічний алкілюючий агент (наприклад, аналоги азотистого іприту), алкілсульфонати, цитотоксичні антибіотики, антиметаболіти, рослинні алкалоїди або антитіла проти білків пухлинних клітин.

Активний інгредієнт, корисний для лікування статевих органів, сексуальних захворювань або захворювань, що передаються статевим шляхом, також може бути використаний в препараті за цим винаходом. Такі активні інгредієнти включають статеві гормони, антагоністи гормонів, агенти, що стимулюють матку; наприклад прогестерон, алкалоїд ріжків, простагландин, естрадіол, естріол, естрон і їх похідні, норетистерон, тиболон, кломіфен, контрацептиви, наприклад, прогестоген, гестоген, норгестимат, єінодіол, дезогестрел, левонгестрел, медроксипрогестерон; андрологічно активні інгредієнти, що включають 4-оксоандростенові похідні і 5-андростанові похідні; наприклад метилтестостерон, местеролон, ципротерон, апоморфін, аллпростадил, силденафіл, алфузосін, тамсулозин, теразосін, фінастерід. Згідно ще одного аспекту цього винаходу запропоновано спосіб приготування трансдермального

напівтвердого фармацевтичного препарату, при якому змішують активний інгредієнт або його суміш з одним або більш ніж одним летючим силіконом, і таким чином суміш диспергують в кремевій гелевій основі, де частки активного інгредієнта, вкриті летючим силіконом або його сумішшю, утворюють окрему фазу в гелі, кремевій основі або мазевій основі, тоді як покриття летючим силіконом або його сумішшю також підтримується після диспергування активного інгредієнта в основі.

Винахід ґрунтується на явищі, коли частки активного інгредієнта покриті шаром летючої силіконової олії, яка в основному випаровується під час застосування. Активний інгредієнт, який залишився з рештою складових препарату швидко абсорбується через явища природного переходу в шкіру (дифузія, проходження, проникнення). Ступінь абсорбції залежить від складу препарату. Можна приготувати трансдермальний препарат за даним винаходом таким чином, що активний інгредієнт здатний демонструвати свою терапевтичну дію на шкірі. Тим не менш, також можна вибирати складові і особливо їх відносну частку для забезпечення системної дії для розглянутого активного інгредієнта.

Виявлено, що фізико-хімічна та мікробіологічна стабільність препарату за даним винаходом, яка містить летючі силікони, поліпшена в порівнянні з препаратами (у формі розчину, емульсії або суспензії), відомими з попереднього рівня техніки.

Активний інгредієнт	Концентрація активного інгредієнта в препараті (%)	Приклад препарату	Відносний процент активного інгредієнту, проникаючого через мембрану протягом 6 годин *
Основа лідокаїн	1,00%	1.	80,20%
Фенобарбітал	0,50%	1.	58,40%
Ніфедипін	2,00%	1.	94,20%
Основа еконазол	1,00%	2.	0,03%
Ацикловір	5,00%	2.	0,05%
Сульфадимідин	5,00%	1.	72,40%
Сульфадимідин	5,00%	2.	0,01%
Альбумін танат	0,50%	2.	0,00%
Папаверин	0,50%	1.	88,70%
Мелоксикам	1,00%	1.	97,60%

Напівтвердий трансдермальний препарат за даним винаходом може бути переважно у формі, що підходить для нанесення одиниць препарату. У цьому випадку концентрацію активного інгредієнта вибирають таким чином, що при одній активації диспенсера застосовується обсяг, відповідний дозовій одиниці активного інгредієнта. Флакони, обладнані диспенсером, відповідним для поточного нанесення відміряних дози, відомі в області техніки і є у продажу. Такий спосіб диспенсерування може добре корелювати з дозою, представленою в лікарській формі, відомій з попереднього рівня техніки, яка містить відповідну кількість активного інгредієнта. Дозування препарату також може бути здійснено вставленням каліброваного мірного циліндра або мірної ложки в упаковку з препаратом. Такі способи введення відомі з попереднього рівня техніки.

Трансдермальні препарати за даним винаходом особливо підходять для приготування лікарських форм, що мають високу стабільність, хорошу біодоступність і підходять для зручного введення, що містять підставу лідокаїн, фенобарбітал, основа еконазол, сульфамідин, альбумін танат, папаверин, дрогверин, бензідамін, основа атропін, мікронізовану сірку, пентозану полісульфат, троксетурин, панкреатин, неоміцин, гідрокортизон, сульфаметоксазол, триметоприм, амодазофен, новамідазофен, парацетамол, алпрозолам, теофілін або кофеїн в якості активного інгредієнта. З даних таблиці 1 може бути зрозуміло, що той же самий активний інгредієнт може бути приготований таким чином, щоб досягалася місцевої дії (сульфадимідин, препарат 2, кількість 0,01% активного інгредієнта, що проник через мембрану) або високої абсорбції і швидкості проникнення, хорошою біодоступністю і таким чином системної дії (сульфадимідин, препарат 1, 72,4% активного інгредієнта, що проник через мембрану), що моделюють в експерименті проникнення через мембрану in vitro.

У наступних прикладах склад і спосіб одержання трансдермальних препаратів за даним винаходом продемонстровані без обмеження обсягу захисту розкритих препаратів і способів. Допоміжні агенти, згадані в прикладах, як "силіконова рідина", є метилсилоксанами (гексаметилдісілоксан і/або октаметилтрисилоксан або їх суміші). В'язкість силоксанових розчинів, згаданих у прикладах, становить 0,65 cSt (cSt), 100 cSt або 200 cSt. Ці агенти є у продажу.

Приклад 1

Трансдермальний гель, що підходить для системної дії

Активний інгредієнт 0,1-2 г

Силіконовий розчин 0,65 CST 1,200 г

5 Силіконовий розчину 100 CST 0,400 г

Карбопол 980 0,200 г

10% розчин гідроксиду калію 0,290 г

Гідроксипропіл-метилцелюлоза 0,800 г

Очищена вода до 40,00 г

10 Кількість активного інгредієнта вибирають згідно бажаної концентрації препарату або згідно диспенсерованим обсягу і дозової одиницею.

Приклад 2

Трансдермальний напівтвердий препарат для місцевого застосування

Активний інгредієнт 0,05-1,0 0,05-1,0 г

15 Силіконовий розчин 0,65 CST 0,600 0,600 г

Силіконовий розчин 200 CST 0,300 0,300 г

Карбопол 980 0,100 0,100 г

10% розчин гідроксиду калію 0,145 0,145 г

Гідроксипропіл-метилцелюлоза 0,400 0,400 г

20 Очищена вода до 20,00 г до 20000 г

Кількість активного інгредієнта вибирають згідно бажаної концентрацією препарату або згідно диспенсерованим обсягом і дозовою одиницею.

Приклад 3

Спосіб одержання

25 Препарати згідно прикладу 1 або 2, а також препарати, які мають схожий якісний склад, готують за допомогою наступного методу.

3.1. Одержання суспензії активного інгредієнта

30 Необов'язково мікронізований активний інгредієнт змішують з силіконовими оліями. Потім суміш гомогенізують з використанням відповідного лабораторного змішувача, наприклад в лабораторному масштабі, з використанням апарата для змішування Ultra-Turrax (4000 хв-1, 5 хв).

3.2. Одержання гелевої основи

35 Гідроксипропілцелюлозу додають у невеликих пропорціях у воду при температурі 25°C і перемішують до повного розчинення. Потім карбопол 980 NF додають до розчину і перемішують до розчинення. Потім розчин нейтралізують з використанням розчину 10 мас.% гідроксиду калію. Перемішування продовжують до досягнення гладкого гелевого стану.

3.3. Одержання лікарського гелю

40 У гелеву основу, одержану згідно з 3.2, додають суспензію активного інгредієнта невеликими порціями і гомогенізують.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтичний препарат у формі гелю або крему для трансдермального застосування фармацевтично активного інгредієнта, який має загальну дію та містить:

45 - частинки активного фармацевтичного інгредієнта за умови, що активний фармацевтичний інгредієнт відрізняється від еконазолу, сульфадимідину, ацикловіру, піроксикаму, мелоксикаму, ібупрофену, диклофенак натрію, диклофенак калію, клотримазолу, біфоназолу, метронідазолу, ніфедипіну, нітрогліцерину або цетиризину;

50 - частинки активного фармацевтичного інгредієнта вкриті легколетючим силіконом або його сумішшю;

- гідрофільну гелеву або кремову основу, в якій зазначені вище частинки активного фармацевтичного інгредієнта покриті легколетючим силіконом або його сумішшю дисперговані; і де покриття з легколетючого силікону або його суміші запобігає контакту між активним фармацевтичним агентом і гелевою або кремовою основою препарату.

55 2. Фармацевтичний препарат за п. 1, який відрізняється тим, що містить, додатково легколетючий силікон, силіконову рідину з в'язкістю 100 або 200 сСт.

3. Фармацевтичний препарат за п. 2, який **відрізняється** тим, що містить легко летючий силікон, що має в'язкість 0,65 сСт, а силіконова рідина має в'язкість 100 або 200 сСт.

4. Фармацевтичний препарат за п. 1, який **відрізняється** тим, що компонент, який є легколетючим силіконом або його сумішшю вибраний з гексаметилдисилоксану, октаметилтрисилоксану, декаметил-пентациклосилоксану або їх сумішей.
5. Фармацевтичний препарат за пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що гідрофільна гелева або кремозна основа вибрана з групи, що складається з гідрофільного карбоксильного полімеру, гідроксипропілметилцелюлозою або їх сумішшю.
6. Фармацевтичний препарат у формі гелю або крему для трансдермального застосування фармацевтично активного інгредієнта, який має загальну дію та містить:
 - частинки активного фармацевтичного інгредієнта які відрізняються від еконазолу, сульфадимідину, ацикловіру, піроксикаму, мелоксикаму, ібупрофену, диклофенак натрію, диклофенак калію, клотримазолу, біфоназолу, метронідазолу, ніфедипіну, нітрогліцерину або цетиризину;
 - суміш легколетючих метилсилоксанів, що має в'язкість 0,65 cSt (сСт) і 100 cSt (сСт), де сумішшю легколетючих метилсилоксанів вкриті частинки активного фармацевтичного інгредієнта;
 - гідрофільну гелеву або кремнову основу, де частинки активного фармацевтичного інгредієнта вкриті легколетючими метилсилоксанами або їх сумішшю і дисперговані; і де покриття з легколетючого силікону або його суміші запобігає контакту між активним фармацевтичним агентом і гелевою або кремовою основою препарату.
7. Фармацевтичний препарат за п. 1 або 6, який **відрізняється** тим, що активний інгредієнт вибраний з лідокаїну, фенобарбіталу, папаверину.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601