



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 87335

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/138

A61K 9/06

A61K 47/38

A61K 47/10

A61K 47/14

A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ГЕЛЕВА КОМПОЗИЦІЯ 4-ГІДРОКСИТАМОКСИФЕНУ

1

2

(21) a200705192

(22) 13.10.2005

(24) 10.07.2009

(86) PCT/EP2005/011654, 13.10.2005

(31) 04292447.2

(32) 14.10.2004

(33) EP

(31) 60/638,359

(32) 23.12.2004

(33) US

(46) 10.07.2009, Бюл.№ 13, 2009 р.

(72) МАЗІНІ-ЕТЕВ ВАЛЕРІ, FR

(73) ЛАБОРАТУАР БЕЗЕН ЕНТЕРНАСЬОНАЛЬ,
FR

(56) US 2004/138314 A1, 15.07.2004

US 4 919 937 A, 24.04.1990

EP 1 579 857 A, 28.09.2005

EP 1 579 856 A, 28.09.2005

(57) 1. Фармацевтична композиція, що містить:

- 0,114-0,950% 4-гідрокситамоксифену;
- 50-75% щонайменше одного спирту C₂-C₆;
- 0,1-5,0% принаймні однієї желеутворюючої речовини;

- 0,1-5,0% принаймні одного підсилювача проникуючої здатності ;

- 20-50% водного носія,

в якій процентний вміст (%) є відношенням маси компонента до маси композиції.

2. Фармацевтична композиція за п.1, що містить:

- 0,205-0,950% 4-гідрокситамоксифену;
- 50-75% щонайменше одного спирту C₂-C₆;
- 0,1-5,0% принаймні однієї желеутворюючої речовини;
- 0,1-5,0% принаймні одного підсилювача проникуючої здатності ;
- 20-50% водного носія,

в якій процентний вміст (%) є відношенням маси компонента до маси композиції.

3. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, що містить:

- 0,220-0,350%, переважно 0,228%, 4-гідрокситамоксифену;

- 60-75% етанолу;

- 0,5-1,5% гідроксипропілцелюлози;

- 0,4-2,0% ізопропілміристату;

- 20-40% фосфатного буферного розчину, в якій процентний вміст (%) є відношенням маси компонента до маси композиції.

4. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, в якій спирт C₂-C₆ вибрано з групи, що містить етанол, пропан-1-ол і пропан-2-ол і їх суміші.

5. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, в якій желеутворюючу речовину вибрано з групи, що містить полімери на основі акрилової кислоти, целюлози і їх сумішей.

6. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, в якій желеутворююча речовина є щонайменше однією желеутворюючою речовиною, вибраною з групи, що складається з карбоксиметилцелюлоз, гідроксипропілцелюлоз, гідроксипропілцелюлоз, етилцелюлоз, гідроксиметилцелюлоз, гідроксипропілметилцелюлоз і їх сумішей.

7. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, що містить ізопропілміристант.

8. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, в якій водний носій містить принаймні одну основу, переважно вибрану з групи, що складається з триетаноламіну, гідроксиду натрію, гідроксиду амонію, гідроксиду калію, аргініну, амінометилпропанолу, трометаміну і їх сумішей.

9. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, в якій водний носій містить принаймні один буферний розчин, переважно вибраний з групи, що складається з цитрату, трісмаеату, фосфатних буферних розчинів і їх сумішей.

10. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, в якій показник рН складає 7,5-10,0.

11. Фармацевтична композиція за одним із пунктів 1-10, яка призначена для використання при лікуванні та/або профілактиці доброякісних новоутво-

(13) C2

(11) 87335

(19) UA

рень молочної залози, рубців, келоїдних рубців, гінекомастії, раку молочної залози, масталпії, а також станів, що ведуть до утворення ущільнень тканини молочної залози.

12. Гель, що використовується для трансдермального або черезшкірного введення медикаменту, який містить фармацевтичну композицію за будь-яким з пп.1-10.

13. Гель за п.12, призначений для використання при лікуванні та/або профілактиці доброякісних новоутворень молочної залози, рубців, келоїдних рубців, гінекомастії, раку молочної залози, масталпії, а також станів, що ведуть до утворення ущільнень тканини молочної залози.

14. Дозувальний пакет, що містить фармацевтичну композицію за будь-яким з пунктів 1-11 або гель за п.12 або13.

15. Дозувальний пакет за п.14, в якому дозувальним пакетом є блок із дозувальних пакетів.

16. Дозувальний пакет за п.15, в якому дозувальним пакетом є дозувальний пакет з багатьма дозуваннями.

17. Дозуючий пристрій, оснащений ручним насосом, що містить фармацевтичну композицію за будь-яким з пп.1-11 або гель за п.12 або 13.

18. Спосіб приготування фармацевтичної композиції за будь-яким з пп.1-11, що містить операції, при яких:

- готують суміш, що містить принаймні один спирт C₂-C₆ і принаймні один підсилювач проникаючої здатності;

- додають 4-гідрокситамоксифен в заданій кількості і перемішують;

- додають щонайменше одну желеутворюючу речовину і знову перемішують;

- додають щонайменше один водний носій і знову перемішують.

19. Спосіб за п.18, який **відрізняється** тим, що фармацевтична композиція виконана у вигляді гелю.

Даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій і гелів, до складу яких входить 4-гідрокситамоксифен, і до способів їх використання.

Сполука 4-гідрокситамоксифен (далі по тексту 4-ОНТ) або 1-[4-(2-N-диметиламіноетокси)феніл]-1-(4-гідроксифеніл)-2-фенілбут-1-ен, є активним метаболітом добре вираженої протиестрогенної сполуки, тамоксифену. Завдяки наявності подвійного зв'язку між двома атомами вуглецю, 4-гідрокситамоксифен існує в двох стереоізомерних формах. Виходячи з публікацій в медичній і біохімічній літературі, ізомерні форми 4-гідрокситамоксифену, звичайно, мають назву *cis*- і *trans*-ізомерів. Проте, з погляду чистої хімії, дане визначення не є точним, оскільки кожний атом вуглецю з подвійним зв'язком не містить ідентичної хімічної групи. Тому більш точними назвами ізомерів є конфігурації (E) (так званої *cis*-форми) і (Z) (так званої *trans*-форми).

[Патент США US 4 919 937], що належить Mauvais-Jarvis, розкриває композиції 4-ОНТ. Проте, дані композиції не мають у своєму складі підсилювача проникаючої здатності і призначені спеціально для прийому 4-ОНТ разом з прогестероном.

Існує необхідність в виготовленні поліпшених композицій, що містять 4-ОНТ, які були б зручними для пацієнта, володіли б доброю пристосованістю, зокрема, при прийомі більш високих дозувань, забезпечували б можливості відтворного введення 4-ОНТ, композицій з покращеними профілями безпеки і відповідними системними діями. Існує також необхідність в композиціях 4-ОНТ, призначених для зовнішнього застосування, які характеризувалися б ефективним проникненням активного інгредієнта через шкіру.

Даний винахід пропонує фармацевтичні композиції, що містять 4-ОНТ, і гелі, а також способи їх використання. Більш конкретно, даний ви-

нахід пропонує водоспиртові фармацевтичні композиції, призначені для зовнішнього і трансдермального використання, при цьому, дані композиції містять від 0,105 до 0,950% 4-гідрокситамоксифену по вазі, виходячи із загальної ваги композиції.

Композиції за даним винаходом володіють дуже високою ефективністю щодо введення 4-ОНТ, самостійно або в поєднанні з іншими медикаментами. Крім того, композиції за даним винаходом володіють достатньо високою сумісністю з організмом пацієнта, зокрема, якщо йдеться про підвищені дози (наприклад, 1мг 4-ОНТ або більш, переважно, 2мг 4-ОНТ або вище). Композиції за даним винаходом також виявляють відповідну системну дію.

Таким чином, даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить 4-ОНТ, принаймні, один спирт C₂-C₆, принаймні, одну желеутворюючу речовину, принаймні, один підсилювач проникаючої здатності і водний носій.

Дана фармацевтична композиція може існувати в різних формах, наприклад, у вигляді гелю, розчину, крему, лосьйону, обприскувача, аерозолу. Переважно, дана фармацевтична композиція існує у вигляді гелю і придатна для зовнішнього застосування.

Термін «4-ОНТ» (4-гідрокситамоксифен), в контексті даного опису, відноситься до 1-[4-(2-N-диметиламіноетокси)феніл]-1-(4-гідроксифеніл)-2-фенілбут-1-ену. Термін 4-ОНТ охоплює поняття як (Z)-ізомеру і (E)-ізомеру, так і їх сумішей, включаючи рацемічні і нерацемічні суміші. Ізомер (Z) є переважним, оскільки він більш активний, ніж ізомер (E).

Спирти C₂-C₆ відомі з рівня техніки. Такі спирти включають етанол, пропанол, ізопропанол (пропан-2-ол), n-пропанол (пропан-1-ол), бутанол, Бутан-1-ол, Бутан-2-ол, тербутанол, пентаноли, гексаноли. Етанол є переважним, оскільки він

ефективно сприяє трансдермальному проникненню 4-ОНТ, завдяки швидкому випаровуванню при контакті зі шкірою.

Желеутворюючі речовини відомі з рівня техніки. Термін «желеутворююча речовина», в основному, відноситься до сполуки, наприклад, органічного походження, яка здібна до желеутворення, вступаючи в контакт з відповідним розчинником, наприклад, з водою. Желеутворюючі речовини забезпечують підвищення в'язкості фармацевтичних композицій відповідно до даного винаходу, а крім того, вони можуть діяти і як речовини, що сприяють розчиненню. Перелік прикладів желеутворюючих речовин включає аніонні полімери, наприклад, полімери на основі акрилової кислоти (включаючи полімери поліакрилової кислоти, наприклад, CARBOPOL® виробництва B.F. Goodrich Specialty Polymers і Chemicals Division Cleveland, Ohio), похідні целюлози, поллоксамери і поллоксаміни, більш конкретно, Карбомери або полімери на основі акрилової кислоти, наприклад, Carborol® 980 або 940, 981 або 941, 1382 або 1382, 5984, 2984, 934 або 934P (полімери Carborol® завжди є полімерами акрилової кислоти, зв'язаними перехресним зв'язком з алільною сахарозою або алілпентаеритритолом), Pemulen TR1® або TR2®, Ultrez, Synthalen CR і др.); похідна целюлоза, наприклад, карбоксиметилцелюлози, гідроксипропілцелюлози, етилцелюлози, гідроксиметилцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози і інші, а також їх суміші; поллоксамери або поліетилен-поліпропілен-співполімери, наприклад, Lurtol® марки 68 або 127, поллоксаміни і інші желеутворюючі агенти, наприклад, цитозан, декстран, пектини і природні смоли. Усі з вказаних желеутворюючих агентів, самостійно або в певних сполуках, можуть бути використані у фармацевтичних композиціях по даному винаходу. Целюлоза, включаючи карбоксиметилцелюлози, гідроксипропілцелюлози, гідроксиетилцелюлози, етилцелюлози, гідроксиметилцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози і їх суміші є особливо переважними в контексті даного винаходу.

З рівня техніки відомі також речовини, що підсилюють проникаючу здатність. Термін «підсилувач проникаючої здатності», в основному, відноситься до речовини, яка відома своєю здатністю прискорювати доставку лікарської речовини або активного елемента через шкірний покрив. Дані речовини також зустрічаються під назвою прискорювачів проникнення, ад'ювантів і промоторів абсорбції. Даний клас речовин включає речовини з різними механізмами дії, включаючи і такі, які здатні поліпшувати розчинність лікарських речовин і їх спроможність дифундувати, а також речовини, які поліпшують трансдермальну абсорбцію шляхом зміни здатності stratum corneum утримувати вологу, сприяють пом'якшенню шкіри, поліпшенню її проникності, діючи як активізатори проникаючої здатності, або речовини, що сприяють відкриванню фолікул волосся, або тимчасово змінюють стан шкіри, наприклад, її прикордонний шар. Підсилувачами проникаючої здатності в контексті даного винаходу можуть бути функціональні похідні жирної кислоти, які включають ізостеричні модифікації жирних кислот, або нежирні похідні карбоксил-

вої функціональної групи жирної кислоти або її ізостеричних модифікацій. В одному з прикладів здійснення функціональним похідним жирної кислоти є ненасичена алканоева кислота, в якій -COOH - група заміщається її функціональним похідним, наприклад, спиртами, поліолами, амідами і їх заміщеними похідними. Термін «жирна кислота» означає будь-яку жирну кислоту, яка має від чотирьох (4) до двадцяти чотирьох (24) атомів вуглецю. Необмежуючі приклади підсилювачів проникаючої здатності включають C8-C22-жирні кислоти, наприклад, такі, як ізостеаринова кислота, октанова кислота, олеїнова кислота, C-C22-жирні спирти, наприклад, олеїловий і лауриловий спирт, нижчі алкілові ефіри C8-C22-жирних кислот, наприклад, етилолеат, ізопропілміристат, бутилстеарат і метиллаурат; ди-(нижчі)алкілові ефіри C6-C8 дикислот, наприклад, ди-ізопропіладипат; моногліцериди C8-C22-жирних кислот, наприклад, гліцерилмонолаурат; тетрагідрофурфуриловий спирт-поліетиленглікольєфір; поліетиленгліколь, пропіленгліколь; глікольєфіри, включаючи диетиленгліколь-моноетилєфір; диетиленгліколь-монометилєфір; алкіларілові ефіри окисню поліетилену; монометілові ефіри окисню поліетилену; диметілові ефіри окисню поліетилену; диметіловий сульфоксид; гліцерол, етилацетат; ацетоцтовий ефір; піролідони і N-алкілпіролідон; терпени; оксикислоти, сечовина; ефірні масла і їх суміші. Переважні приклади включають ізопропілміристат. Всі перераховані підсилювачі проникаючої здатності можуть бути використані або самостійно, або у вигляді комбінацій, наприклад, комбінацій з двох або трьох різних підсилювачів проникаючої здатності.

Водні носії відомі з рівня техніки. Відповідно до ще одного аспекту даного винаходу, дані водні носії, окрім води, містять інгредієнти, використовувані для приведення у відповідність показника рН, наприклад, принаймні, одна буферна речовина. Буферні речовини, зокрема, фармацевтично прийнятні буферні речовини, відомі з рівня техніки. В одному з аспектів, вказані водні носії включають, принаймні, один буфер, переважно, вибраний з групи, що складається з цитратних буферів, наприклад, цитрату натрію та/або цитрату калію, тріс(tris)-буфери, наприклад, тріс-малеат; фосфатні буфери, включаючи буфери типу Sorensen, двоосновний і одноосновний фосфат, наприклад, двоосновний або одноосновний фосфат натрію.

В іншому аспекті фармацевтична композиція по даному винаходу додатково містить основу. Дана основа, переважно, є фармацевтично прийнятною і, переважно, вибирається з групи, що складається з триетаноламіну, гідроокисню натрію, гідроокисню амонію, гідроокисню калію, аргініну, амінометилпропанолу або трометаміну і їх сумішей. Там, де показник рН даної фармацевтичної композиції не оптимізований для трансдермального прийому, наприклад, там, де дана желеутворююча речовина містить, принаймні, один полімер на основі акрилової кислоти, вказана основа сприяє нейтралізації даної фармацевтичної композиції при нанесенні на шкіру людини. Крім того, дана основа (нейтралізатор) забезпечує оптимальне

набухання полімерних ланцюгів в процесі нейтралізації зарядів і формування солей полімерів. Зокрема, якщо дана желеутворююча речовина містить полімер на основі акрилової кислоти, дана основа, переважно, містить триетаноламін. Це також забезпечує умови для досягнення оптимальної в'язкості фармацевтичної композиції за винаходом. Щоб забезпечити задане кінцеве значення показника рН, фахівець, кваліфікований в даному виді техніки, знає, як підбираються відповідні кількості згаданої основи для створення композиції, зокрема, залежно від природи присутньої в даній композиції желеутворюючої речовини і від спирту, що міститься в ній. Наприклад, за наявності карбомерів та/або у разі високого вмісту спирту, існують передумови для можливого використання трометаміну та/або NaOH як основи, в кількостях, вибраних для забезпечення заданого кінцевого показника рН в композиції. Співвідношення основа/желеутворююча речовина, переважно, коливається в діапазоні від 10:1 до 0,1:1, більш переважно, від 7:1 до 0,5:1, ще більш переважно, від 4:1 до 1:1.

Якщо інше не передбачене, процентний вміст (%), відносяться до вагових кількостей, виходячи із загальної ваги композиції. Таким чином, в контексті даного опису кількості спирту (ів) відносяться до абсолютного вмісту спирту, наприклад, до абсолютного вмісту етанолу.

Відповідно до одного з аспектів даного винаходу дана фармацевтична композиція містить 4-ОНТ в кількості 0,105-0,950%, переважно, 0,105-0,195%, більш переважно, 0,105-0,185%, більш переважно, 0,105-0,175%, більш переважно, 0,105-0,165%, більш переважно, 0,105-0,155%, більш переважно, 0,105-0,145%, більш переважно, 0,105-0,135%, більш переважно, 0,105-0,125%, більш переважно, 0,107-0,119%, більш переважно, 0,111-0,118%, ще більш переважно, 0,112-0,117%, ще більш переважно, 0,113-0,116% і найбільш переважно, 0,114-0,115%.

Відповідно до іншого аспекту винаходу дана фармацевтична композиція містить 4-ОНТ в кількості 0,205-0,950%, переважно, 0,210-0,900%, більш переважно, 0,215-0,800%, навіть більш переважно 0,220-0,750%, і навіть більш переважно, 0,220-0,700%, ще більш переважно, 0,220-0,600%, навіть ще більш переважно, 0,220-0,500%, і ще більш переважно, 0,220-0,40% і найбільш переважно, 0,220-0,350%.

Відповідно до іншого аспекту винаходу дана фармацевтична композиція містить, принаймні, один спирт в кількості 40-80%, переважно, 45-75%, навіть більш переважно, 50-75%, навіть більш переважно 55-75% і найбільш переважно, 60-75%.

Відповідно до ще одного аспекту даного винаходу вказаний спирт C2-C6 вибирають з групи, що складається з етанолу, пропан-1-олу, пропан-2-олу і їх сумішей. Переважно, даний спирт C2-C6 включає етанол

Відповідно до ще одного аспекту винаходу дана фармацевтична композиція містить, принаймні, одну желеутворюючу речовину в кількості 0,1-5,0%, переважно, 0,15-4,5%, більш переважно, 0,2-4,0%, навіть більш переважно 0,25-3,5%, і навіть

більш переважно, 0,3-3,0%, ще більш переважно, 0,4-2,5%, навіть ще більш переважно, 0,5-2,0%, і найбільш переважно, 0,5-1,5%.

Відповідно до іншого аспекту даного винаходу желеутворююча речовина містить, щонайменше, один целюлозний компонент, вибраний з приведеної нижче групи речовин, включаючи ефіри целюлози і їх похідні (такі похідні целюлози, як карбоксиметилцелюлози, гідроксипропілцелюлози, гідроксиетилцелюлози, етилцелюлоза, гідроксиметилцелюлози, гідроксипропілметилцелюлоза і їм подібні), а також їх суміші. Переважно, вказану желеутворюючу речовину вибирають з групи, що включає карбоксиметилцелюлози, гідроксипропілцелюлози, гідроксиетилцелюлози, етилцелюлози, гідроксиметилцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози і їх суміші. Найбільш переважно є желеутворююча речовина, що містить гідроксипропілцелюлозу, наприклад, Klucel.

Відповідно до іншого аспекту винаходу дана фармацевтична композиція містить, принаймні, один підсилювач проникаючої здатності (спроможності) в кількості 0,1-5,0%, переважно, 0,15-4,5%, більш переважно, 0,2-4,0%, навіть більш переважно 0,25-3,5%, і навіть більш переважно, 0,3-3,0%, ще більш переважно, 0,4-2,5%, навіть ще більш переважно, 0,5-2,0% і найбільш переважно, 0,5-1,5%.

У відповідності ще з одним аспектом винаходу дана фармацевтична композиція містить ізопропілміристан в кількості 0,4-2,0%, переважно, 0,5-1,9%, більш переважно, 0,5-1,8%, навіть більш переважно 0,5-1,7%, і навіть більш переважно, 0,5-1,6%, ще більш переважно, 0,5-1,5%, навіть ще більш переважно, 0,6-1,4%, ще більш переважно, 0,7-1,3% і ще більш переважно, 0,8-1,2%, і найбільш переважно, приблизно, 0,9-1,1% або 1,0%.

Композиції по справжньому винаходу можуть включати декілька підсилювачів проникаючої здатності.

Відповідно до ще одного аспекту справжнього винаходу вказана фармацевтична композиція містить 20-25%, переважно, 20-40% водного носія.

Відповідно до ще одного аспекту даного винаходу даний водний носій, переважно, містить, принаймні, один буферний компонент, зокрема, фосфатний буферний компонент.

Ще в одному аспекті винаходу показник рН фармацевтичної композиції складає, переважно, 7-11, більш переважно, 7,5-10,5, навіть більш переважно, 8,0-10,0, ще більш переважно, 8,5-10,0, найбільш переважно, близько 8,5-9,5.

В одному з прикладів здійснення, відповідно до даного винаходу, запропонована фармацевтична композиція, що включає:

- 0,205-0,950% (відповідно 0,105-0,950%) 4-ОНТ;
- 40-80%, щонайменше, одного спирту C2-C6, переважно, етанолу;
- 0,1-5,0%, принаймні, однієї желеутворюючої речовини, переважно, гідроксипропілцелюлози;
- 0,1-5,0%, принаймні, одного підсилювача проникаючої здатності;
- 20-50% водного носія.

- 0,6-1,4% ізопропілміристату
- 20-40% водного носія.

В іншому прикладі здійснення, відповідно до даного винаходу, запропонована фармацевтична композиція, що включає:

- 0,220-0,750% (відповідно 0,105-0,145%) 4-ОНТ;
- 45-75%, щонайменше, одного спирту C2-C6, переважно, етанолу;
- 0,1-5,0%, принаймні, однієї желеутворюючої речовини, переважно, гідроксипропілцелюлози;
- 0,5-1,5% ізопропілміристату;
- 20-40% водного носія.

В іншому прикладі здійснення, відповідно до даного винаходу, запропонована фармацевтична композиція, що включає:

- 0,220-0,700% (відповідно 0,105-0,125%) 4-ОНТ;
- 50-75%, щонайменше, одного спирту C2-C6, переважно, етанолу;
- 0,3-3,0%, принаймні, однієї желеутворюючої речовини, переважно, гідроксипропілцелюлози;
- 0,6-1,4% ізопропілміристату;
- 20-40% водного носія.

В іншому прикладі здійснення, відповідно до даного винаходу, запропонована фармацевтична композиція, що включає:

- 0,220-0,600% (відповідно 0,111-0,118%) 4-ОНТ;
- 60-75%, щонайменше, одного спирту C2-C6, переважно, етанолу;
- 0,4-2,5%, принаймні, однієї желеутворюючої речовини, переважно, гідроксипропілцелюлози;
- 0,7-1,3% ізопропілміристату;
- 20-40% водного носія.

В іншому прикладі здійснення, відповідно до даного винаходу, запропонована фармацевтична композиція, що включає:

- 0,220-0,500% (відповідно 0,112-0,117%) 4-ОНТ;
- 60-75%, щонайменше, одного спирту C2-C6, переважно, етанолу;
- 0,5-2,0%, принаймні, однієї желеутворюючої речовини, переважно, гідроксипропілцелюлози;
- 0,8-1,2% ізопропілміристату;
- 20-40% водного носія.

В іншому прикладі здійснення, відповідно до даного винаходу, запропонована фармацевтична композиція, що включає:

- 0,220-0,400% (відповідно 0,113-0,116%) 4-ОНТ;
- 60-75%, щонайменше, одного спирту C2-C6, переважно, етанолу;
- 0,5-1,5%, принаймні, однієї желеутворюючої речовини, переважно, гідроксипропілцелюлози;
- 0,9-1,1% ізопропілміристату;
- 20-40% водного носія (наповнювача).

В іншому прикладі здійснення, відповідно до даного винаходу, запропонована фармацевтична композиція, що включає:

- 0,220-0,350% (відповідно 0,114-0,115%) 4-ОНТ;
- 60-75% етанолу;
- 0,5-1,5% гідроксипропілцелюлози;
- 0,4-2,0% ізопропілміристату;
- 20-40% водного носія (наповнювача).

Крім того, дана фармацевтична композиція може містити звичайні фармацевтичні добавки, включаючи сіль (солі), пом'якшувальний засіб (засоби,) стабілізатор (стабілізатори), протимікробні речовини, запашні речовини та/або активізатори (пропеленти). Дана фармацевтична композиція може також включати, принаймні, один додатковий активний інгредієнт.

Винахід також забезпечує створення гелю, використовуваного для трансдермального або черезшкірного введення, що містить згадану вище фармацевтичну композицію, відповідну даному винаходу. Таким чином, предметом даного винаходу є водоспиртовий гель, що містить 4-ОНТ.

Відповідно до ще одного прикладу здійснення, даний винахід забезпечує пакет дозування, блок з пакетів дозувань або пакет дозування з множинними дозуваннями, які містять фармацевтичну композицію, що заявляється, або водоспиртовий гель. Таке упакування фармацевтичної композиції робить її застосування більш зручним для пацієнтів. Крім того, вказані форми пакування можуть відображати графік їх прийому, вказуючи, наприклад, на щоденний або щотижневий прийом.

Відповідно до ще одного прикладу здійснення, передбачено використання дозуючого пристрою, який містить фармацевтичну композицію, що заявляється, або водоспиртовий гель; пристрій оснащено, наприклад, ручним насосом або клапаном (краном). Такі дозуючі пристрої дають можливість варіювати дози, що призначаються, залежно від кількості композиції, яка повинна бути використана.

Відповідно до одного з прикладів здійснення винаходу, дані пакети або дозуючі пристрої можуть бути укомплектовані інструкціями для користувачів.

Фармацевтичні композиції, гелі, пакети і контейнери за даним винаходом призначені для лікування різних порушень в стані здоров'я або захворювань.

Термін «лікувати», «лікування» в контексті даного винаходу відноситься до будь-якого способу лікування стану, порушення в стані здоров'я або захворювання у ссавців, пов'язаного з депресивним розладом, і включає, не обмежуючись перерахованим нижче, попередження виникнення стану, порушення або захворювання в об'єкті, який має нахил до виникнення такого стану, порушення або захворювання, але якому ще не був поставлений діагноз щодо наявності ознак вказаного стану, розладу або захворювання як такого; зниження інтенсивності такого стану, розладу або захворювання, наприклад, купірування розвитку такого стану, розладу або захворювання; послаблення такого стану, розладу або захворювання, наприклад, виклик регресії такого стану, розладу або захворювання; послаблення стану, викликаного захворюванням або розладом, наприклад, припинення симптомів захворювання або розладу.

Терміну «запобігти», «запобігання» («профілактика») відносно стану, розладу або захворювання означає відсутність розвитку стану, розладу або захворювання, якщо навіть вони і не були виявлені, або відсутність подальшого розвитку стану,

розладу або захворювання, якщо розвиток такого стану, розладу або захворювання вже був виявлений.

Зокрема, дані фармацевтичні композиції, гелі, пакети і контейнери за даним винаходом використовуються для:

- лікування та/або запобігання станів, що провокують виникнення ущільнень в тканині молочної залози. Висока густина тканин молочної залози є передвісником стану, який містить в собі небезпеку виникнення раку молочної залози і ставить під загрозу ефективність визначення маммографічної чутливості, яка є основним аналізом на виявлення раку і постановки діагнозу. Такі ущільнення в тканині молочної залози можуть бути дифузними і вузликowymi;

- лікування та/або запобігання виникненню доброякісних новоутворень та захворювань молочної залози. Доброякісні новоутворення в молочній залозі, в основному, відносяться до сукупності чинників простих незлоякісних відхилень від норми в тканині молочної залози. Такими відхиленнями від норми можуть бути численні патологічні зміни, що мають добре визначувані гістологічні характеристики, які можуть класифікуватися як проліферативні (що розрослися) і непроліферативні (що не розрослися). Прикладами незлоякісних хвороб молочної залози, що піддаються лікуванню з використанням способів, які представляються, є аденоз, кісти, розширення (ектазія) протоків, фіброаденома, фіброз, гіперплазія, метаплазія і інші фіброзно-кістозні зміни. Кожне з цих захворювань, що часто характеризується як «зміна» або «певний стан», залежно від рівня розповсюдження, має добре визначувані гістологічні і клінічні характеристики. «Аденоз» відноситься до загального захворювання молочної залози. Воно, як правило, супроводиться збільшенням часточок молочної залози, які містять більше залозистої тканини, ніж звичайно. При «склеротичному аденозі» або «фіброзному аденозі» збільшені часточки спотворені рубцевидною фіброзною тканиною. «Кісти» представляють собою аномальні мішечки, заповнені рідиною або напівзатверділим матеріалом і покриті епітеліальними клітинами молочної залози, що розвиваються з часточкових структур. Вони виникають у вигляді надмірної рідини усередині залозок молочної залози і можуть збільшуватися до розмірів, які сприяють розтягуванню оточуючої тканини молочної залози, викликаючи хворобливі відчуття. «Фіброзні кісти» представляють собою кістозні пошкодження, обмежені або розташовані в межах контурів, означених відчутною кількістю фіброзної сполучної тканини. «Ектазія протоків» відноситься до розширення протоків молочної залози ліпідами і продуктами клітинного розпаду. Прорив протоків викликає інфільтрацію гранулоцитів (зернистих лейкоцитів) і клітин плазми. «Фіброаденома» відноситься до доброякісних пухлин, що характеризуються залозистим епітелієм і містять видиму строму фіброblastів, які розрослися, і сполучної тканини. «Фіброз» характеризується появою в молочній залозі звичайних виступів волоконної тканини. «Гіперплазія» характеризується надмірним розростанням клітин, при якому декіль-

ка клітинних шарів покривають базальну мембрану без формування пухлинного новоутворення. При гіперплазії збільшується загальна маса тканини молочної залози. При «епітеліальній гіперплазії» утворюються клітини, що покривають протоки і молочної залози, і її часточки. При цьому, гіперплазія диференціюється на «проточну гіперплазію» і «часточкову гіперплазію». Виходячи з гістологічного визначення, гіперплазія може бути охарактеризована як «звичайна» і «атипова». Термін «метаплазія» відноситься до стану, при якому диференційовані тканини одного типу трансформуються в диференційовані тканини іншого типу. Метаплазія часто стає результатом змін в навколишньому середовищі і забезпечує здатність кліток краще протистояти таким змінам;

- попередження і /або лікування рубців, включаючи надмірні рубці, келоїдні рубці і гіпертрофовані рубці. Термін «надмірний рубець» або «надмірне рубцювання», в основному, відноситься до розростання щільної волоконної тканини у результаті ненормального загоєння рани. Надмірні рубці розростаються більше, ніж це необхідно для загоєння рани, і характеризуються надмірним утворенням клітин, колагену, та/або протеоглікану «Келоїдні рубці» - це надмірні рубці, в яких щільна волоконна тканина розповсюджується за межі первинної рани або порізу і не завжди мимовільно повертається до свого первинного стану. Визначити, чи є рубець келоїдним, може бути складно, оскільки келоїди часто у високому ступені нагадують інші гіпертрофічні рубці. Проте келоїди мають свої відмітні гістологічні ознаки. Однією з таких ознак є наявність колагенових вузликів, які містять високе скупчення фіброblastів і однонаправлених колагенових фібрил, у високому ступені організованих і таких, що мають чітку орієнтацію. Крім того, келоїди характеризуються яскраво вираженою наявністю кровеносних судин, високу мезенхімальну клітинну густину і потовщений епідермальний клітинний шар. «Гіпертрофічні рубці» це надмірні рубці, в яких щільна волоконна тканина не виходить за межі первинної рани або порізу. Вони мають схильність до більшого розширення, ніж це необхідно для нормального загоєння рани. Гістологічно гіпертрофічні рубці мають більш організовані колагенові волокна, ніж келоїди, і недостатню сликоподібну матрицю. Гіпертрофічні пошкодження характеризуються наявністю випадково розкиданих тканинних пучків, що складаються із зорієнтованих по одній осі позаклітинної матриці і клітин;

- лікування гінекомастії;

- гінекомастія - це широко розповсюджений клінічний стан, який часто настає як ускладнення основного захворювання і представляє собою доброякісне і іноді хворобливе розростання тканини молочної залози в хлопчиків і дорослих чоловіків;

- попередження та/або лікування раку молочної залози, зокрема, безкровного (неінвазивного) раку молочної залози;

- лікування масталгії; масталгія, відома також під назвою «мастодинія» або болі в області молочної залози, складає найбільш поширену проблему відносно молочної залози, з якою жінки звер-

таються за консультацією до практикуючого лікаря. Дане захворювання характеризується різними ступенями тяжкості, проте масталгія може протікати протягом досить тривалого часу і настільки інтенсивно, що здатна обмежувати звичайну життєву активність хворого, а іноді і зовсім робить її неможливою. Масталгія може бути класифікована відповідно до трьох основних джерел болів: (1) циклічні болі в області молочної залози; (2) не циклічні болі в області молочної залози; (3) болі, що виникають в областях, які знаходяться зовні молочної залози. Циклічна масталгія виникає через фізіологічне розширення молочної залози, викликане естроген-залежними судинними змінами під час лутеальної фази менструального циклу, і нею страждає більшість жінок в період перед менопаузою. Циклічна масталгія може також виникати в жінок в період, наступний за менопаузою, після одержання ними естроген-замісної терапії, при цьому її тяжкість визначається дозуванням лікування. Так звана не циклічна масталгія відноситься до болів в молочній залозі, які не залежать від менструального циклу. Цілий ряд захворювань супроводиться виникненням не циклічної масталгії, включаючи склеротичний аденоз, синдром Тейца, рідше, рак молочної залози. Нарешті, болі, що виникають зовні молочної залози і направлені до молочної залози від інших областей тіла, наприклад, коли пацієнт відчуває біль, що йде від м'язів або ребер, розташованих під молочною залозою.

Фармацевтичні композиції і гелі, що заявляються, можуть бути також використані в «комбіаторній терапії» спільно з додатковою активною речовиною.

Ще в одному аспекті даний винахід відноситься також до використання гелю або розчину за даним винаходом для приготування медичного продукту, призначеного для трансдермального застосування, з метою лікування, принаймні, одного із згаданих вище захворювань.

Ще в одному аспекті даний винахід відноситься до способу лікування.

В одному з прикладів здійснення даний спосіб включає зовнішній прийом 4-ОНТ пацієнтом, потребуючим лікування.

Відповідно до іншого аспекту винаходу фармацевтична композиція або гель за даним винаходом наноситься на одну або обидві молочні залози, або на рубець, залежно від свідчення.

Дозування 4-ОНТ може бути визначено будь-яким фахівцем, кваліфікованим в даній області. На шкіру молочної залози наносять 0,50-3,0мг/доба/молочна залоза, переважно, 0,60-2,5мг/доба/молочна залоза, більш переважно, 0,75-2,3мг/доба/молочна залоза, ще більш переважно, 1,0-2,0мг/доба/молочна залоза.

Ідеальною можна вважати одиничну дозу композиції або гелю від 0,5 до 3,5 грам, що являє собою приблизний діапазон фармакокінетичної лінійності гелів за винаходом. Було відзначено, що при дозуванні понад 3,5 грамів сприйнятливість пацієнта лікуванню на додаток до фармакокінетичної мінливості стає обмеженою. Крім того, при дозуванні менш, ніж 0,5 грамів фармакокінетика

ставала нелінійною. Більш переважно, якщо одинична доза гелю складає більш, чим 0,75 грамів або навіть більш, ніж 1 грам.

У разі лікування рубців, дозування може складати від 0,25 до 3,0мг/см², більш переважно, від 1,0 до 2,0мг/см².

Фармацевтичні композиції і способи за даним винаходом призначені для використання пацієнтами, зокрема, жінками, в таких кількостях, в яких вони легко і ефективно засвоюються, особливо, якщо йдеться про високі дози. Високими дозами вважаються дози із вмістом 1мг 4-ОНТ або більш, переважно, дози 2мг 4-ОНТ і більш.

Для таких більш високих доз 4-ОНТ більш істотною є дійсна кількість гелю, що наноситься на шкіру пацієнта незалежно від площі поверхні, на яку він наноситься (наприклад, від розміру молочної залози або рубця). Іншими словами, сприйнятливість пацієнта в дуже високому ступені не залежить від площі поверхні шкіри, на яку наноситься медичний засіб (наприклад, від розміру молочної залози або рубця). Навпаки, при інших, менш концентрованих композиціях, дози, що вводяться пацієнту, будуть залежати від площі шкіри, на яку наноситься лікувальний засіб і при цьому можуть виникати ситуації, коли належна відповідність доз ефективному призначенню може виявитися під сумнівом.

Відповідно ще до одного аспекту, винахід забезпечує спосіб приготування фармацевтичної композиції або гелю за даним винаходом.

Відповідно ще до одного аспекту, винахід забезпечує спосіб, що включає операцію приготування суміші, яка містить, принаймні, один спирт C2-C6 і, принаймні, один підсилювач проникаючої здатності.

Відповідно ще до одного аспекту, винахід забезпечує спосіб, що включає операцію внесення заданої кількості 4-ОНТ і перемішування.

Відповідно ще до одного аспекту, винахід забезпечує спосіб, що включає операцію внесення, принаймні, однієї желеутворюючої речовини і перемішування.

Відповідно ще до одного аспекту, винахід забезпечує спосіб, що включає операцію внесення, принаймні, одного водного носія і перемішування.

Відповідно до іншого аспекту винаходу, спосіб, що заявляється, включає операції, при яких:

- готують суміш, що містить, принаймні, один спирт C2-C6 і, принаймні, один підсилювач проникаючої здатності;

- додають задану кількість 4-ОНТ і перемішують;

- додають, принаймні, одну желеутворюючу речовину і перемішують;

- додають, принаймні, один водний носій і знову перемішують.

Кваліфікований фахівець знайомий з такими операціями і відповідними технологічними засобами їх здійснення і тому знає, яким чином здійснюється спосіб, що заявляється.

Переваги даного винаходу стануть більш зрозумілими при ознайомленні з наступними прикладами здійснення винаходу, які наведені тільки як ілюстрації і не несуть обмежувальної функції.

Кваліфікований фахівець дає собі звіт в тому, що даний винахід може включати будь-яке число перерахованих вище переважних ознак.

Всі цитовані документи у всій своїй повноті включені в дану заявку методом посилання. В даний опис не включені інші приклади здійснення винаходу, які є очевидними для кваліфікованих фахівців в даній області техніки і тому не виходять за рамки об'єму захисту винаходу. Практичне здійс-

нення винаходу, якщо не вказано інше, припускає використання традиційних технологій і технічних засобів в області фармакології і фармації, відомих з рівня техніки.

Приклади

Приклад 1: Приготування фармацевтичних композицій (гелів).

Були приготовані різні фармацевтичні композиції:

Інгредієнт	Кількість на 100г гелю		
	57мг 4-ОНТ Гель: 0,57% 4-ОНТ	114мг 4-ОНТ Гель: 0,114% 4-ОНТ	228мг 4-ОНТ Гель: 0,228% 4-ОНТ
4-Гідрокси-Тамоксифен	0,057г	0,114г	0,228г
Абсолютний етанол EP-USP	66,5г	66,5г	66,5г
Ізопропілмірикат EP-USP	1г	1г	1г
Гідроксипропіл-целюлоза EP-USP	1,5г	1,5г	1,5г
Фосфатний буферний розчин (pH7, розчинено 1:4)	Водяний розчин 100г	Водяний розчин 100г	Водяний розчин 100г

EP: Європейська фармакопея; USP Фармакопея США

Композиції, що містять 4-ОНТ, виготовляються відповідно до технології багатоетапного змішування.

В основному, змішуються підсилювач проникної здатності (в даному прикладі, ізопропілмірикат) і спирт (в даному прикладі, етанол); після цього задану кількість 4-ОНТ додають до суміші, яку потім сполучають з гідроксипропілцелюлозою (Klucel HF). В кінці технологічного процесу композицію змішують з водним носієм (в даному випадку, з буферним водним розчином). Отриманий кінцевий продукт передається за допомогою турбінного пристрою в контейнер/замкнуту систему. Оскільки фармацевтичний продукт чутливий до дії світла, операції отримання лікарської речовини здійснюються при освітленні, позбавленому фотохімічної активності.

- Приготування водного фосфатного буферного розчину, pH 7:

на лот у 1000г водного буферного розчину при pH7 зважують 0,85г KH_2PO_4 і 3,46г Na_2HPO_4 і розчиняють в 1000г очищеної води. Розчин перемішують в переносному (портативному) міксері на протязі, щонайменше, 10 хвилин.

- Основну міксерну місткість перевіряють, щоб переконатися, що всі операції по очищенню місткості були виконані належним чином.

- В міксерну місткість додають спирт в умовах вакууму при 800мбар без перемішування.

- В місткість завантажують ізопропілмірикат. Контейнер для інертного наповнювача обполіскують спиртом.

- Вмикають звичайні світильники для освітлення приміщень і включають освітлення, позбавлене фотохімічної активності.

- 4-ОНТ завантажують в міксерну місткість, а контейнер обполіскують спиртом.

- Розчин перемішують протягом 20 хвилин, при цьому швидкість турбіни складає 2000об./хв., а швидкість скребачки 40об./хв.

- Міксерну місткість завантажують гідроксипропілцелюлозою (Klucel HF) при вакуумі 800мбар, причому швидкість турбіни складає 2000об./хв. Турбіну зупиняють в кінці операції.

- Матеріал перемішують протягом 20 хвилин, використовуючи альтернативний і режим:

- Турбіна обертається протягом 20 секунд із швидкістю 2000об./хв. і протягом 20 секунд із швидкістю 600об./хв.

- Скребачка: 40об./хв./хв.

- Турбіну зупиняють в кінці операції.

- Фосфатний буферний розчин перемішують в міксерну місткість при вакуумі 800мбар; причому швидкість скребачки складає 40об./хв.

- Продукт перемішують протягом 20 хвилин, використовуючи альтернативний режим:

- Турбіна обертається протягом 20 секунд із швидкістю 2000об./хв. і протягом 20 секунд із швидкістю 600об./хв.

- Скребачка: 40об./хв./хв.

- Турбіну зупиняють в кінці операції.

- Забезпечують поетапну установку міксерної місткості до досягнення вакууму 100мбар:

- 1-й етап: 250мбар;

- 2-й етап: 150мбар;

- 3-й етап: 100мбар.

- Підтримують вакуум при 100мбар протягом 2 хвилин, при цьому швидкість скребачки складає 40об./хв.

- Продукт перемішують протягом 10 хвилин, при цьому швидкість скребачки складає 40об./хв. Скребачку зупиняють в кінці операції.

Гель переносять в місткість з неіржавіючої сталі з кришкою за допомогою турбіни екстракції, щоб уникнути попадання повітря ззовні.

- Після здійснення перенесення виконують відбір проби.

Отримані у такий спосіб види гелів є стійкими, безбарвними і прозорими з незначним молочним відливом.

Приклад 2: Дослідження абсорбції in vitro

Матеріали і способи

Гелі 4-ОНТ

В процесі приготування описаної вище фармацевтичної композиції використовували радіоактивний 4-ОНТ (^3H) (з радіоактивною міткою).

Були приготовані композиції (гелі) з концентрацією 4-ОНТ 0,057%, 0,114% і 0,228%.

Дермальна абсорбція in vitro

Принцип

Проводяться кількісні дослідження трансдермальної абсорбції in vitro на дермальній біопсії, отриманій з черевної області людини і поміщеній в статичну дифузійну камеру (Franz-камеру), яка забезпечує контакт дермісу з життєздатним рідким середовищем (рецепторним середовищем), в якому повинна бути дозована черезшкірна абсорбція.

Камера

Дермальна біопсія утримується горизонтально між двома частинами камери з утворенням двох відділень:

- одне з відділень представляє собою епідермальне відділення, утворене скляним циліндром, що має точну площу основи, дорівнює $1,77\text{см}^2$, розміщеним на зовнішній поверхні шкіри;

- інше відділення, дермальне, прикладене до нижньої поверхні зовнішнього покриву шкіри, містить резервуар заданого об'єму з пристроєм у вигляді бокової збірки.

Обидва елементи зібрано за допомогою затискового пристрою.

Нижнє відділення (дермальне) наповнюється життєздатним рідким середовищем, що складається з розчину хлориду натрію при 9г/л з додаванням бичачого сироваткового альбуміну при 15г/л.

В кожний призначений момент часу життєздатна рідина повністю відбирається через бокову збірку і замінюється новою рідиною.

Нижня частина камери піддається термостатичній обробці при 37°C. Рівномірність температури і гомогенність вмісту в потоці рецептора підтримується шляхом перемішування (в мішалці з магнітним перемішуванням).

Верхня частина (епідермальне відділення) відкрита назовні, забезпечуючи, таким чином, доступ повітря з лабораторного оточення до епідермальної поверхні.

Приготування дермальних біопсій людської шкіри, отриманої методом хірургічного посічення з черевної області шкірного покриву.

Зразки узяті з шкіри білої людини, отриманої з черевної області методом пластичної хірургії. Перед використанням шкіру витримують при температурі -20°C. В'язкий підшкірний жир відділяється скальпелем, при цьому товщину шкіри доводять до 0,5мм за допомогою дерматому. При здійсненні дослідження кожної композиції і кожного об'єму встановлювали 12 Franz-камер, і зразки

шкіри 3 різних донорів порівну розподілялися по 12 камерах.

Загальний протокол

Franz-камери, звичайно, встановлюються за день до наповнення досліджуваною композицією. Епідермальне відділення сполучається з атмосферою повітря в лабораторії, у дермальному відділенні створюється і підтримується термостатична температура 37°C, і забезпечується контакт шкіри з альбумінізованим фізіологічним сироватковим розчином протягом 17 годин.

Задана кількість гелю (5мкл, 10мкл, або 20мкл) наноситься мікропіпеткою на всю поверхню епідермісу, обмежену скляним циліндром. Відбір зразків рідини, що міститься в дермальному відділенні, здійснюється за допомогою бокової збірки у встановлений момент часу 24 години.

Вимірювання радіоактивності

Виявлення здійснюється за допомогою методу рідинної сцинтиляції і з використанням лічильника частинок Packard-tricarb 2900 TR.

Приготування радіоактивних зразків

Життєздатна (рецепторна) рідина, відібрана з нижнього відділення дифузійної камери, відразу ж приєднується до 15мл коктейлю з сцинтиляційної рідини (Picoflour 40R, Packard) і дозується для вимірювання радіоактивності.

Вимірювання радіоактивності

Інтенсивність вимірювання коригується, якщо мова йде про гасіння флуоресценції, по методу зовнішнього калібрування для отримання числа розпадів в хвилину (dpm), залежно від дійсної активності кожного зразка. Фон для кожного зразка визначається числом імпульсів у хвилину (cpm). Для кожної сцинтиляційної рідини встановлений спеціальний графік гасіння флуоресценції.

Результати надані у ваговій кількості або як процентний вміст речовини, знайденої в зразках, відповідно до призначеної кількості, визначеної на підставі вимірювання інтенсивності відповідним чином розбавлених калібрувань.

Протокол

Наведені середні результати досліджень для даної концентрації 4-ОНТ в композиції і даному об'ємі композиції, нанесеної на шкіру. Вони відповідають 11-12 експериментальним детермінаціям і асоціюються із стандартними відхиленнями (Sd).

Результати

Проникнення 4-ОНТ in vitro у Franz-камерах

Середні значення кількості 4-ОНТ±Sd в рецепторній рідині через 24 години:

Композиція	В % від нанесеної дози		Кількість в нг	
	Середнє значення	Sd (стандартне відхилення)	Середнє значення	Sd (стандартне відхилення)
57мг/5мкл	0,146	0,068	3,154	1,442
57мг/10мкл	0,352	0,224	15,900	10,170
57мг/20мкл	0,788	0,371	74,312	35,012
114мг/5мкл	0,249	0,244	10,491	10,802
114мг/105мкл	0,382	0,255	34,105	23,587
114мг/20мкл	0,995	0,762	185,592	144,420
228мг/5мкл	0,258	0,170	20,300	13,908
228мг/10мкл	0,313	0,180	56,048	33,006
228мг/20мкл	0,908	0,603	339,058	224,372

Наприклад, в наведеній вище таблиці вираз «114мг/10мкл» означає «нанесення на поверхню шкіри площею $1,77\text{см}^2$ 10мкл композиції гелю, причому дана композиція гелю містить 114мг 4-ОНТ на 100г гелю (0,114% 4-ОНТ)».

Надані вище результати показують, що кількість абсорбованого 4-ОНТ набагато краще контролюється при 0,114% і 0,228% композиціях, ніж при 0,057% композиціях для ідентичної кількості нанесеного 4-ОНТ:

Для 0,057% композиції при 4-кратному збільшенні об'єму її нанесення (від 5мкл до 20мкл) відсоток абсорбції несподівано зростає в 5 разів. Це приводить до збільшення поглиненої кількості 4-ОНТ в 23,5 разів, хоча кількість використаного 4-ОНТ була збільшена тільки в 4 рази (нанесений об'єм був збільшений від 5 до 20мкл). Іншими словами, при 4-кратному збільшенні нанесеної кількості 4-ОНТ дійсна абсорбована кількість зростає на коефіцієнт 23,5. На закінчення слід зробити висновок, що у випадку з 0,057% композицією присутня велика мінливість в кількостях поглинутих 4-ОНТ, причому показник абсорбції не є в лінійній залежності від нанесеного об'єму. Цей ефект несподівано знизився при використуванні 0,114% і 0,228% композицій. Наприклад, при використуванні 0,228% композицій 4-кратне збільшення нанесеного об'єму (від 5мкл до 20мкл) приводить до більш помірного підвищення відсотка абсорбції 4-ОНТ (десь в три рази) і збільшення кількості абсорбованої 4-ОНТ тільки в 16,6 разів.

Дана ознака особливо сприятлива для тих випадків, коли композиції за даним винаходом повинні наноситися на молочну залозу.

Описаний вище експеримент показав, що кількість абсорбованого 4-ОНТ міняється у меншій мірі залежно від об'єму у 0,114% і 0,228% композиціях, в порівнянні з 0,057% композицією.

Всі описані вище експерименти проводилися на поверхні шкіри з однією і тією ж площею, що становить $1,77\text{см}^2$. Отже, даний протокол (зміни об'єму використування гелю для однієї і тієї ж площі поверхні) відображає припущення щодо того, що відбудеться при нанесенні однієї і тієї ж кількості гелю на різні площі поверхні шкіри. Чистота даного експерименту надзвичайно важлива для тих випадків, коли композиції повинні наноситися на шкіру молочної залози.

Перевагою є те, що композиції за даним винаходом забезпечують пацієнту підвищену сприйнятливості і кращу схильність до лікування: для однієї і тієї ж нанесеної терапевтичної дози (мова йде про більш високі дози), при 0,228% або 0,114% композиціях, кількість композиції/гелю, яка повинна бути нанесена, зменшується, припускаючи при цьому щоденне нанесення один раз на добу, замість двох разів на добу. Можна припустити, що очевидним може бути той факт, що нанесення однієї і тієї ж кількості 4-ОНТ (не має значення, чи це нанесення 10мкл 0,114% композиції, чи нанесення 5мкл 0,228% композиції) приведе до однакової кількості абсорбованого 4-ОНТ (34 ± 24 проти 20 ± 14 $p>0,05$, Mann Whitney). Проте, зважаючи на нелінійно збільшену абсорбцію при збільшеному об'ємі 0,057% композиції, як було описано вище,

нанесення тієї ж самої кількості 4-ОНТ, використовуючи 20мкл 0,057% композиції або використовуючи 10мкл 0,114% композиції приводить до значно відмінних один від одного кількостей абсорбованого 4-ОНТ (74 ± 35 проти 34 ± 24 $p=0,004$, Mann Whitney); рівно як і нанесення такої ж кількості 4-ОНТ, використовуючи 20мкл 0,057% композиції або використовуючи 5мкл 0,228% композиції приводить до значно відмінних один від одного кількостей абсорбованого 4-ОНТ (74 ± 35 проти 20 ± 14 $p=0,001$, Mann Whitney). Таким чином, можна зробити висновок, що пацієнтки з молочною залозою меншого розміру, які повинні приймати 0,057% композицію, нанесену товстим шаром (еквівалентно 20мкл на $1,77\text{см}^2$ Franz-камери) одержують передозування порівняно з пацієнтками, що приймають таку ж саму композицію в такій же самій кількості/об'ємі але на більшій площі поверхні шкіри. Отже, пацієнтки з меншою молочною залозою можуть відчувати перевагу використування композиції відповідно до даного винаходу, оскільки дані композиції забезпечують велику податливість пацієнток лікуванню.

Приклад 2: дослідження абсорбції in vivo Протокол

Дослідження по даному винаходу є дослідженнями з відкритою радіоактивною міткою різних рівнів дозувань 4-ОНТ в 32 здорових жінок з регулярним менструальним циклом. Жінки розподіляються довільно відносно призначених доз (денні (добові) дози 1мг 4-ОНТ призначаються групам А і В, 2мг 4-ОНТ - групі З і 4мг - групі D), які вони наносять на свої молочні залози кожного ранку послідовно протягом 21 дня.

4-ОНТ формували як 0,228% вага/вага водоспиртовий гель (досліджувалися денні дози 4-ОНТ: 1мг (група В) або 4мг (група D)) або як 0,057% вага/вага водоспиртовий гель (досліджувалися денні дози 4-ОНТ 1мг (група А) або 2мг (група З)), як показано в Прикладі 1.

Час максимальної плазмової концентрації ($t_{\text{макс}}$), максимальна плазмова концентрація ($C_{\text{макс}}$), площа плазмової концентрації як функція кривої часу до 24 годин і до останньої плазмової концентрації (AUC_{0-24} $\text{AUC}_{0-\text{last}}$), що вимірюються, і екстрапольовані до безкінечності ($\text{AUC}_{0-\infty}$), оцінюються в день останнього дозування (день 21-й).

Результати

Після багатократного введення кожної з доз 1мг, 2мг, 4мг 4-ОНТ в період між днем 14-м і 20-м досягається стійкий стан.

Максимальна концентрація після останньої дози досягається в середньому, через 12,8, 6,0, 11,8 і 3,5 годин після введення груп дозування, відповідно, 1мг (0,057% гелю), 1мг (0,228% гелю), 2мг (0,057% гелю), 4мг (0,228% гелю). Проте, індивідуальні значення $t_{\text{макс}}$ у високому ступені відрізняються один від одного і змінюються в межах від 0 до 24 годин. Висока мінливість $t_{\text{макс}}$ відображає рівність профілів часу концентрації (за відсутності виразних пікових концентрацій).

$C_{\text{макс}}$ (в pg/ml) і (AUC_{0-24}) (в $\text{pg}\cdot\text{час/ml}$) надані нижче в таблиці:

Група	A	B	C	D
	1мг 4-ОНТ гель 0,057%=1,76г гелю	1мг 4-ОНТ гель 0,228%=0,44г гелю	2мг 4-ОНТ гель 0,057%=3,5г гелю	4мг 4-ОНТ гель 0,228%=1,76г гелю
$C_{\text{макс}}$	35±22	20±9	52±32	149±99
AUC_{0-24}	619±466	383±177	998±653	2810±1850

Гель 0,057%=гель, що містить 0,057% 4=ОНТ

Гель 0,228%=гель, що містить 0,228% 4=ОНТ

Отримані результати повинні бути прокоментовані таким чином:

- Абсорбція 4-ОНТ (як представлено AUC) є доза-пропорційною щодо дози 2мг і дози 4мг, беручи до уваги мінливість (див результати для групи С порівняно з результатами для групи D); оскільки неможливо наносити добову дозу в 4мг за один прийом/день використання 0,057% гелю через його дуже велику кількість (7г на обидві молочні залози), використання 0,228% гелю забезпечує допустиму кількість гелю і абсорбцію ($2810\text{г}\cdot\text{час}/\text{мл}$, група D), яка є ідентичною теоретичній абсорбції менш концентрованого гелю ($2\cdot 998\text{г}\cdot\text{час}/\text{мл}$, подвійна абсорбція для групи С); це не суперечить результатам *in vitro* наведеним вище, підтверджуючи припущення, що при адекватній кількості гелю (10 і 5мкл) між гелями може бути досягнута однакова абсорбція 4-ОНТ (абсорбція є пропорційною дозі).

- Не дивлячись на те, що вище була відзначена пропорційність дозувань, несподівано з'ясувалося, що між дозами 1мг і 4мг 4-ОНТ для 0,228% гелю відсутня лінійна залежність ($2810\text{г}\cdot\text{час}/\text{мл}$, розділені на $4\cdot 383\text{г}\cdot\text{час}/\text{мл}$; див. результати для групи В, порівняно з групою D: хоча дозування для групи D в 4 рази перевищує дозування для групи В, абсорбція для групи D не перевищує в 4 рази показник, що характеризує абсорбцію для групи В; це узгоджується з даними *in vitro*, що показують вплив кількості гелю на абсорбцію і демонструють

той факт, що вплив надмірної кількості гелю на абсорбцію не характеризується лінійною залежністю; проте в даному випадку кількість гелю, нанесена на молочні залози, не є надмірною; при цьому, дані *in vivo* показують несподівані результати, оскільки вони залежать від дуже малих кількостей гелю (0,44г).

- Важливість описаних вище результатів полягає в тому, що абсорбція не є однаковою для однієї і тієї ж терапевтичної дози в 1мг, якщо йдеться про два різні гелі (0,057% і 0,228%), нанесені на певну область тіла (молочну залозу); це означає, що 4-кратне збільшення кількості гелю/см² значно впливає на абсорбцію; тим більш несподіваними і такими, що викликають здивування, з'явилися протилежні результати, отримані для того ж самого гелю, що містить тестостерон замість 4-ОНТ: нанесення заданої дози тестостеронового гелю на одну ділянку замість чотирьох ділянок, яке приводить до чотирикратної зміни в кількості гелю/см², не надає відчутної дії на абсорбцію тестостерону [Wang C & al, «Pharmacokinetics Transdermal testosterone gel in hypogonadal men: application gel at one site versus four sites: general clinical research center study» journal Clinical Endocrinology & Metabolism, 2000, vol 85, n°3, p964-969] («Фармакокінетика і трансдермальний тестостероновий гель для гіпогонадальних чоловіків: нанесення гелю на одну ділянку замість чотирьох ділянок: вивчення результатів клінічних досліджень»).