



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **101479**

(13) **C2**

(51) МПК

A61K 31/196 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

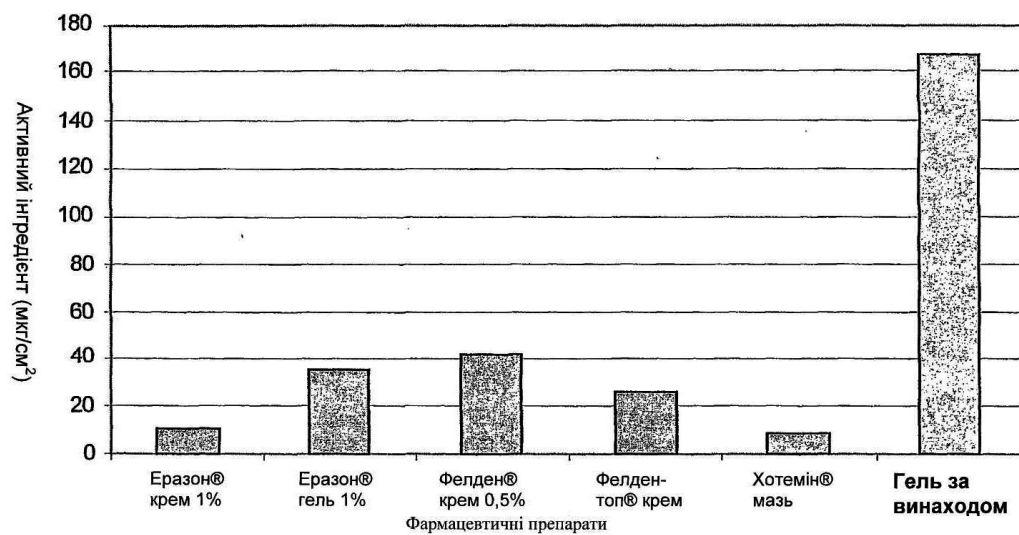
(21) Номер заявки:	а 2010 01202	(72) Винахідник(и):	Мікуласік Ендре (HU), Фазекас Патрік (HU)
(22) Дата подання заявки:	10.07.2008	(73) Власник(и):	ЕГІШ ДЬЙОДЬСЕРДЬЯР НІЛЬВАНОШАН МЮКЬОДО РЕСВЕНЬТАРШАШАГ, Kereszturi ut 30-38, H-1106 Budapest, Hungary (HU)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.04.2013	(74) Представник:	Брагарник Олександр Миколайович, реєстр. №326
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	P 07 00473	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2006/138035 A, 28.12.2006 US 2007/036731 A1, 15.02.2007 EP 0639372 A, 22.02.1995
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	10.07.2007		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	HU		
(41) Публікація відомостей про заявку:	11.05.2010, Бюл.№ 9		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.04.2013, Бюл.№ 7		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/HU2008/000083, 10.07.2008		

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ, ЩО МІСТЯТЬ ЛЕГКОЛЕТУЧІ СИЛІКОНИ

(57) Реферат:

Винахід належить до медицини та стосується трансдермального препарату, що містить фармацевтично активний інгредієнт, де частинки активного інгредієнта покриті легколетучими силіконами або їх сумішшю, і ці покриті частинки диспергують в водній гелевій або кремовій основі та способу отримання такої композиції.

UA 101479 C2



Фіг. 11

Об'єктом даного винаходу є трансдермальний препарат, що містить фармацевтично активний інгредієнт, де частинки активного інгредієнта покриті легколетучими силіконами або їх сумішшю, і ці покриті частинки дисперговані на гелевій або кремовій основі. Летючий силіконовий компонент є гексаметилдисилоксан і/або октаметилтрисилоксан і/або декаметилпентациклоксилан. Наступним об'єктом даного винаходу є спосіб одержання таких фармацевтичних композицій.

Застосування похідних силікону в медицині почалося з 1930-х років, і з тих пір їх широко застосовують.

Що стосується групи похідних силікону, застосування силіконових полімерів дійсно широко поширено в області фармацевтики, оскільки вони мають декілька вигідних характеристик, таких як висока гнучкість, термостійкість, сприятлива хімічна стійкість, вони є індиферентними для людського організму, вони не проявляють взаємодії з ним при фармацевтичному застосуванні.

Силіконові полімери - поліорганосилоксани - є полімерні сполуки, де органічні хімічні групи приєднані до силоксанових ланцюгів (-Si-O-Si-).

Шляхом гідролізу або конденсації хлорсиланових мономерів можуть бути одержані різні силіконові полімери. Ці полімери складають три основні групи залежно від їх структури:

- силіконові масла і натуральні еластomers з лінійною структурою,
- силіконові смоли з розгалуженою структурою,
- силіконові смоли з поперечною зшитою структурою (більшість силіконових смол мають зшиту структуру).

З силіконових полімерів можуть бути одержані не тільки силіконові масла з різним ступенем в'язкості, але також жирні силікони, протипінні засоби, опалубні мастила і агенти, що додають гідрофобність. Силіконові гуми одержують з силіконових каучуків за допомогою різних способів вулканізації і зшивання.

Смоли можна застосовувати як формувальні порошки, формувальні смоли, акрилові емульсії, лаки (розчинів з різними розчинниками) і пігментні фарбники або смоли, модифіковані органічними компонентами.

Силіконові полімери є важливими базовими матеріалами для самоклеючих матеріалів (СКМ), медичних і хірургічних імплантатів, протезів, що застосовуються в терапії, і різних трансдермальних терапевтичних системах (ТТС).

З числа силіконових масел найчастіше застосовують в терапії диметилполісилоксани. Ці силіконові масла мають дуже сильні протипінні властивості, які є наслідком їх низького поверхневого натягу (приблизно 20 мН/м, в порівнянні з поверхневим натягом води 85 мН/м). Ці переваги використовують при застосуванні силіконового масла в спреях для лікування набряку легенів. У разі набряку легенів сильно пінистий слиз, що виділяється з легенів і створює бар'єр для нормальної вентиляції і поглинання кисню, може викликати аноксію або асфіксію за відсутності лікування. Гідрофобні характеристики силіконових масел застосовують у фармацевтичних препаратах для лікування пролежнів і виразок у пацієнтів, яким доводиться залишатися в одному і тому ж лежачому положенні протягом тривалого періоду.

Одну з підгруп силіконових масел складають легколетучі силікони. Легколетучі силікони є фармацевтичними носіями, які здатні до повного випаровування з поверхні шкіри людини протягом шести годин. Фармацевтичне застосування цих носіїв не вичерпується цією можливістю.

Об'єктом даного винаходу є трансдермальний фармацевтичний препарат, де частинки активного інгредієнта покриті гексаметилдисилоксаном, октаметилтрисилоксаном і декаметилпентациклоксиланом. Ці легколетучі силіконові масла широко застосовують в косметичній промисловості, і також відоме їх фармацевтичне застосування.

У патентах США №№ US 4355046 і US 5336692 описане застосування розчинників гексаметилдисилоксану, октаметилтрисилоксану і декаметилпентациклоксилану в мазах, що мають вазелінову основу. Ці мазі застосовують в косметичній і медицині. Згідно даних патентів легколетучі силоксани служать виключно для одержання доброго розподілу на поверхні шкіри людини, але не для досягнення хімічної і мікробіологічної стабільності. Тип і композиція фармацевтичних препаратів, а також мазева основа, які приведені в цих описах, відрізняються від об'єкту даного винаходу. У патенті США № US 5210103 гексаметилсилоксан використовують як робочий газ в пінках для шкіри для зовнішнього застосування (наприклад, вагінального).

Європейський патент № EP 914082 відноситься до антиперспірантної композиції, що містить летючі силікони. Дані силікони забезпечують відповідну консистенцію композиції і запобігають протіканню препарату з упаковки.

При одержанні крему Діпролен® (Schering Plough) і Дексеріл® (Pierre Fabre Sante) декаметилпентациклоксилосан використовують для забезпечення естетичних властивостей препарату.

У всіх згаданих вище документах описані косметичні композиції, де летючі силосани використовують для забезпечення відповідної консистенції композицій і естетичних властивостей продуктів.

Летючі силосани рідко застосовують у фармацевтичних композиціях як інгредієнти. Композиція фармацевтичних препаратів, що згадується в літературі, відрізняється від об'єкту даного винаходу, і у фармацевтичних композиціях попереднього рівня техніки, як і в косметичних виробках, летючі силосани служать для одержання доброго розподілу на поверхні шкіри.

В той же час, згідно даного винаходу летючі силіконові масла забезпечують хімічну і мікробіологічну стабільність і добру біодоступність композиції згідно даного винаходу.

Основними вимогами до фармацевтичних мазей і кремів, що містять активний інгредієнт, є: добра стабільність, тривалий термін зберігання, відповідна проникність активного інгредієнта з трансдермальної системи, добра консистенція і легкість нанесення на шкіру.

Недолік мазей, що мають жирну або масляну основу, полягає в тому, що проникнення активного інгредієнта є повільним, а кількість активного інгредієнта, що вивільняється, низьким, оскільки в ліпофільній фазі розчинність мазі є високою, особливо у разі активних інгредієнтів, що мають низьку розчинність у воді, і, отже, розподіл є нерівномірним, і мацева основа містить більше активного інгредієнта. Прикладами активних інгредієнтів з низькою розчинністю у воді є ацикловір, піроксикам, мелоксикам, ібупрофен, диклофенаку натрієва і калієва солі, клотримазол, біфоназол, метронідазол, ніфедипін, нітрогліцерин і цетиризін. Прикладами кремів, що містять приведені вище активні інгредієнти, є Зовіракс® (ацикловір), Фелден® (піроксикам), Хотемін® крем (піроксикам), Канестен® крем (Клотримазол), Мікоспор® крем (буфоназол) або Розекс® крем (метронідазол).

З літератури відомі композиції гелів, що містять активний інгредієнт в суспендованій формі, де вивільнення активного інгредієнта є адекватним, але в процесі зберігання можуть виникати проблеми із стабільністю. Ці проблеми викликані хімічними і мікробіологічними реакціями в областях контакту на різних поверхнях, які можуть змінювати хімічний стан активного інгредієнта. Такого роду проблеми із стабільністю можуть спостерігатися, наприклад, при зберіганні крему Хотемін®, що містить піроксикам, емульсивного гелю Вольтарен® (диклофенак) або гелю Розекс®, що містить метронідазол.

Метою даного винаходу є розробка фармацевтичного препарату, що має кращу біодоступність, ніж мазі, що мають жирні або масляні основи, і деякі гелі, а також дозволяючого уникнути проблем із стабільністю, емульсивних гелів, що спостерігаються при зберіганні, або гелів, містять активний інгредієнт в суспендованій формі.

Несподівано виявлено, що вищеописані цілі можуть бути досягнуті за рахунок фармацевтичного препарату, де як адьюванти використовують летючі силіконові масла. Для поліпшення властивостей стабільності і проникності мазей і гелів, що містять вищезазначені активні інгредієнти, автори винаходу використовували суміші силіконових масел з різною летючістю у відповідним чином підібраних співвідношеннях.

Об'єктом даного винаходу є трансдермальний препарат, що містить фармацевтично активний інгредієнт, де частинки активного інгредієнта покриті легколетучими силіконами або їх сумішшю, і ці покриті частинки диспергують в гелевій або кремовій основі.

Фармацевтичний препарат згідно даного винаходу містить ацикловір, піроксикам, мелоксикам, ібупрофен, диклофенаку натрієву сіль і диклофенаку калієву сіль, клотримазол, буфоназол, метронідазол, ніфедипін, нітрогліцерин або цетиризін як активні інгредієнти; гексаметилдисилоксан і/або октаметилтрисилоксан і/або декаметилпентациклоксилосан як летючі силосанові адьюванти; карбоксивініловий полімер, гідроксипропілметилцелюлозу або їх суміш як мацевої основи.

Наступним об'єктом даного винаходу є спосіб одержання таких фармацевтичних композицій шляхом покриття частинок активного інгредієнта легколетучими силіконами або їх сумішшю і диспергування одержаної суміші в гелевій або кремовій основі таким чином, що частинки в гелевій або кремовій основі опиняються оточеними силіконовим покриттям.

Суть винаходу полягає в тому, що тверді частинки активного інгредієнта, включені в гель, покриті летючими силіконовими маслами, які випаровуються з поверхні шкіри в ході застосування. Активний інгредієнт і інші інгредієнти гелю залишаються на поверхні шкіри і швидко адсорбуються за допомогою фізіологічних транспортних систем (дифузії, пенетрації, проникності) шкіри.

Стабільність може бути підвищена за допомогою силіконового покриття, яке утворює так звану "третю фазу" в гелях. Дана "третя фаза" не взаємодіє ні з активним інгредієнтом, ні з іншими адьювантами гелю. Силіконові масла утворюють покриття навколо частинок активного інгредієнта, яке захищає активний інгредієнт від хімічних і мікробіологічних дій, забезпечуючи

фармацевтичній композиції добру хімічну і мікробіологічну стабільність.

При нанесенні гелю на шкіру силіконова сполука випаровується, таким чином, вона не вступає ні в яку взаємодію з людським організмом. Частинки активних інгредієнтів залишаються на поверхні шкіри і вивільняються в організмі. Після випаровування адьюванта частинки активного інгредієнта можуть легше і ефективно вивільнитися в шарах шкіри.

Найбільш придатними силіконовими маслами для покриття активного інгредієнта трансдермальної композиції згідно даного винаходу є гексаметилдисилоксан, октаметилтрисилоксан і декаметилпентациклосилоксан.

Переважні властивості фармацевтичної композиції згідно даного винаходу продемонстровані приведеними нижче експериментами.

Опис графічних матеріалів:

Фіг. 1:

На фіг. 1 продемонстрована кінетика випаровування з системи, що містить силан, яка вивчена в експериментах по зниженню маси. П'ять зразків зберігали в ексикаторі із стандартною вологістю і вимірювали на аналітичних вагах через певні інтервали. Результати п'яти вимірювань продемонстровані кривими. Чорними рисками позначена крива, що демонструє середнє значення.

Фіг. 2:

На фіг. 2 продемонстрована кінетика випаровування з системи, що містить силан, яка вивчена в експериментах із зниження маси. Три зразки зберігали в ексикаторі із стандартною вологістю і вимірювали на аналітичних вагах через певні інтервали. Результати трьох вимірювань продемонстровані кривими. Чорними рисками позначена крива, що демонструє середнє значення.

Фіг. 3:

Фіг. 3 відноситься до вивільнення піроксикама з силанової композиції через ліпофільну мембрану. Тут продемонстровані результати експериментів дифузії через неполярну мембрану. Чорними рисками позначена крива, що демонструє середнє значення шести вимірювань.

Фіг. 4:

Фіг. 4 відноситься до вивільнення піроксикама з мазі Хотемін® через ліпофільну мембрану. Тут продемонстровані результати експериментів дифузії через неполярну мембрану. Чорними рисками позначена крива, що демонструє середнє значення трьох вимірювань.

Фіг. 5:

Фіг. 5 відноситься до порівняльного тесту, який демонструє вивільнення піроксикама з силанової системи і з крему Хотемін® через ліпофільну мембрану. На фіг. 5 показаний відсоток вивільненого активного інгредієнта в порівнянні із загальною кількістю у разі двох композицій.

Фіг. 6:

Фіг. 6 відноситься до порівняльного тесту, який демонструє вивільнення піроксикама з силанової системи і з крему Хотемін® через ліпофільну мембрану. На фіг. 6 продемонстрована вивільнена кількість активного інгредієнта на певній поверхні шкіри в мг/см^2 у разі двох композицій.

Фіг. 7:

Фіг. 7 відноситься до вивільнення піроксикама з силанової композиції через напівполярну мембрану. Тут продемонстровані результати експериментів дифузії через напівполярну мембрану. Чорними рисками позначена крива, що демонструє середнє значення п'яти вимірювань.

Фіг. 8:

Фіг. 8 відноситься до вивільнення піроксикама з мазі Хотемін® через напівполярну мембрану. Тут продемонстровані результати експериментів дифузії через напівполярну мембрану. Чорними рисками позначена крива, що демонструє середнє значення трьох вимірювань.

Фіг. 9:

Фіг. 9 відноситься до порівняльного експерименту, який демонструє вивільнення піроксикама з "силанової системи" і композиції Хотемін® через напівполярну мембрану.

Фіг. 10:

Фіг. 10 відноситься до порівняльного експерименту, який демонструє вивільнення піроксикама з "силанової системи" і композиції Хотемін® через напівполярну мембрану. На фіг.

10 продемонстрована кількість вивільненого активного інгредієнта на певній поверхні шкіри в мг/см^2 по відношенню до половинного часу дифузії. (Q корінь (t))

Фіг. 11:

5 Фіг. 11 відноситься до порівняльного тесту, в якому досліджували вивільнення піроксикама з шести різних фармацевтичних препаратів. Час дифузії складав шість годин.

Тест на хімічну стабільність

Одна з проблем хімічної стабільності фармацевтичних препаратів гелевого типу, що містять активний інгредієнт у диспергуючій формі, викликана взаємодіями, в точках контакту поверхонь, які можуть привести до зміни хімічного стану активного інгредієнта.

10 Поліморфна форма I піроксикама є білою речовиною з кристалічною структурою, колір якої стає яскраво-жовтим при розчиненні у воді або в інших розчинниках. У разі традиційних мазей і гелів, що містять цей активний інгредієнт, вищеописані хімічні взаємодії змінюють інтенсивність кольору фармацевтичного препарату.

15 Виявлено, що, в протилежність препаратам у вигляді крему і гелю згідно попереднього рівня техніки колір водного гелю згідно даного винаходу, що містить активний інгредієнт, покритий летючими силіконовими маслами (гексаметилдисилоксаном і/або октаметилтрисилоксаном, або їх сумішшю в співвідношенні 1:1), не міняється. Фармацевтичні препарати згідно даного винаходу були досліджені за допомогою тестів на стабільність з дотриманням поточних правил ICH (International Conference of Harmonization - Міжнародна конференція з гармонізації технічних

20 вимог до реєстрації лікарських засобів для людини), і білий колір препаратів не мінявся під час експериментів.

Активний інгредієнт покривають летючими силіконовими маслами у такий спосіб, що інші інгредієнти препарату гелю не приводяться в контакт з активним інгредієнтом, унаслідок чого препарат має добру хімічну стабільність.

25 Експерименти із зниження маси

Основна вимога для доброї біодоступності полягає в тому, що активний інгредієнт повинен добре вивільнятися з фармацевтичного препарату. Активний інгредієнт композиції згідно даного винаходу вивільняється після випаровування силіконових масел, що служать покриттям. Цей процес продемонстрований зниженням маси препарату. Як порівняння автори винаходу

30 використовували крем Хотемін®, який є кремом на жировій основі. Інгредієнтами крему Хотемін® 1% є: метил-пара-гідроксибензоат, макрогол целилстеариловий ефір, сорбітанстеарат, стеаринова кислота, цетилстеариловий спирт, білий вазелін, рідкий вазелін, дистильована вода.

Зразки зберігали в екскаторі стандартної вологості, і їх вимірювали на аналітичних вагах через певні інтервали. На фіг. 1 і 2 продемонстровано зниження маси і його відношення до часу.

Результати вимірювань показують, що випаровування походить швидше з системи, що містить летючі силікони, ніж з порівняльного препарату. Після двадцяти чотирьох годин на вагах залишається тільки активний інгредієнт і невелика кількість полімерного ад'юванта. Порівняльна мазь має нижчі зниження маси; тільки 60% всієї маси випарувалося.

40 Експерименти, що відносяться до транспорту через біологічні мембрани

Іншою основною умовою доброї біодоступності є легка дифузія активного інгредієнта після вивільнення через біологічну мембрану за допомогою активного або пасивного транспорту.

45 Транспорт активного інгредієнта через неполярну і напівполярну біологічні мембрани (наприклад, через шкіру) досліджували за допомогою апарату, функціонуючого за принципом комірки вертикальної дифузії, розробленою Hanson Company (Hanson Microette TM Topical & Transdermal Diffuson Cell System, Hanson Research Corporation).

Порівняльною композицією в експериментах є мазь Хотемін®.

Дифузія через неполярну мембрану

50 Досліджували дифузію через неполярну мембрану, оскільки верхній шар шкіри (роговий шар) має ліпофільні неполярні властивості завдяки хімічним характеристикам його компонентів. Отже, в роговий шар здатні проникати перш за все лікарські засоби, розчинні в даному шарі, а також лікарські засоби, що мають неполярні характеристики.

На фіг. 3 показані результати експериментів, проведених з використанням мембрани, просоченою ізопропілмиристатом.

55 На фіг. 4 продемонстровано вивільнення порівняльної композиції, а фіг. 5 і 6 є порівняльними прикладами.

На фіг. 5 показаний вивільнений відсоток активного інгредієнта в порівнянні із загальною кількістю, а на фіг. 6 продемонстрована кількість активного інгредієнта, вивільнена на певній поверхні шкіри в мг/см^2 .

Зазвичай процес, що відбувається в часі, описують середньоквадратичною функцією. Загальна формула середньоквадратичної функції є:

$$Q = Q_0 t^m \quad (1),$$

де Q є вивільненою кількістю активного інгредієнта за час t , Q_0 є вивільненою кількістю активного інгредієнта при $t=0$ (воно зазвичай дорівнює 0), m є градієнтом лінеаризованої функції. Якщо m дорівнює 1, кількість вивільненого активного інгредієнта збільшується лінійно за часом, але зазвичай m має нижче значення, ніж 1. Коли m дорівнює приблизно 0,5, Q виражається лінійною функцією як функція $t_{0.5}$. Лінійні градієнти (кутовий коефіцієнт) залежать від константи швидкості вивільнення.

При математичній оцінці функцій можна встановити, що середньоквадратична функція рівняння (1) може бути точно приведена у відповідність з точками вимірювання. У таблиці 1 показані константи Q_0 , m і R^2 , що є ступенем регресії.

Таблиця 1

Кінетика вивільнення піроксикама. Константи середньоквадратичної функції, приведені у відповідність з точками вимірювання, і значення коефіцієнта кореляції

Експеримент №	Q_0	m	R^2
Система, що містить силікон			
Вимірювання 1	0,061	0,754	0,982
Вимірювання 2	0,025	0,909	0,986
Вимірювання 3	0,039	0,791	0,973
Вимірювання 4	0,031	0,839	0,979
Вимірювання 5	0,069	0,752	0,994
Вимірювання 6	0,063	0,779	0,984
Середнє значення	0,047	0,798	0,988
Порівняльна композиція			
Вимірювання 1	0,0006	0,948	0,934
Вимірювання 2	0,0007	0,927	0,926
Вимірювання 3	0,0003	1,065	0,953
Середнє значення	0,0005	0,975	0,945

Значення таблиці 1 показують, що кінетика процесу точно описується середньоквадратичною функцією. Значення Q_0 складає близько 0, значення m складає від 0,5 до 1, отже, процес є нелінійним за часом, і інтенсивність процесу безперервно знижується. Середньоквадратичне перетворення не проводили, оскільки значення m є відмінним від 0,5.

Протягом експерименту тривалістю шість годин вивільнення активного інгредієнта із зразка, що містить силіконове масло, складало приблизно 5%. З порівняльної композиції в ході експерименту вивільнялося менше 1% (максимальне вивільнення активного інгредієнта складало приблизно 0,2%).

Що стосується результатів експериментів авторів винаходу, можна зробити висновок, що композиція, одержана відповідно до даного винаходу, здатна вивільняти значно більше активного інгредієнта, ніж порівняльна композиція.

Дифузія через напівполярну мембрану

У експериментах по транспорту через напівполярну мембрану створена модель надходження в живу клітину і проходження через живу клітину, що є умовою фармакологічної ефективності.

Напівполярну мембрану одержували шляхом просочення її етиловим спиртом. Результати експериментів авторів винаходу продемонстровані на фіг. 7-10.

Порівняння вивільнення активних інгредієнтів з композиції згідно даного винаходу і з мазі Хотемін®:

При дослідженні кінетики процесу виявили, що значення m рівне $\sim 0,5$ в рівнянні (1), і тому провели середньоквадратичне перетворення. Результати, продемонстровані на фіг. 11, і значення R^2 лінії регресії проявляють близьку відповідність. У таблиці 2 показані значення Q_0 , m і R^2 .

Таблиця 2

Вивільнення активного інгредієнта через напівполярну мембрану

Експеримент №	Q ₀	m	R
Система, що містить силікон			
Вимірювання 1	0,932	0,449	0,945
Вимірювання 2	0,644	0,471	0,994
Вимірювання 3	0,843	0,435	0,894
Вимірювання 4	1,032	0,465	0,961
Вимірювання 5	1,369	0,343	0,949
Вимірювання 6	1,191	0,415	0,895
Середнє значення	0,990	0,429	0,962
Порівняльна композиція			
Вимірювання 1	0,024	0,340	0,923
Вимірювання 2	0,013	0,494	0,922
Вимірювання 3	0,031	0,249	0,903
Середнє значення	0,021	0,373	0,941

Відношення між композицією, що містить силікон, і порівняльною композицією - маззю Хотемін® - складає 50:1, тобто, вивільнена кількість активного інгредієнта в п'ятдесят разів

5 більша, ніж вивільнена кількість активного інгредієнта з порівняльної композиції.
Порівняння вивільнення активних інгредієнтів композиції згідно даного винаходу і інших трансдермальних фармацевтичних препаратів, що містять піроксикам:

Дифузію композиції згідно даного винаходу через напівполярну мембрану порівнювали з приведеними нижче препаратами:

- 10 Еразон® 1% крем
Еразон® 1% гель
Фелден® 0,5% гель
Feldene-top Creme®
Хотемін® мазь.

15 Приведені вище композиції містять піроксикам, але їх носії і інгредієнти є відмінними від композиції згідно винаходу.

Зроблено відкриття, що вивільнення активного інгредієнта з композиції, що містить летючі силікони, краще, ніж з досліджених вище кремів і гелів. (Див. фіг. 11).

20 Фармацевтична композиція згідно винаходу додатково проілюстрована за допомогою приведених нижче прикладів без обмеження об'єму даного винаходу цими прикладами.

У прикладах носії на основі силіконової рідини є метилсилоксани, а саме, гексаметилдисилоксан і/або октаметилтрисилоксан, або їх суміші відносно 1:1. У прикладах в'язкість силоксанових розчинів складає 0,65 сСт або 100 сСт.

25 Приклади

Приклад 1

Композиція гелю, що містить піроксикам, як активний інгредієнт:

Піроксикам	0,500 г
Силіконова рідина 0,65 сСт	0,500 г
Силіконова рідина 100 сСт	2,150 г
Карбопол 980NF	0,250 г
Триетаноламін	0,200 г
Гідроксипропілметилцелюлоза	1,000 г
Дистильована вода,	до 50,000 г

Згідно рецептурі з приведенного вище прикладу готували партію гелю масою 7 кг в апараті Brogtech, придатному для виготовлення мазей.

1.1. Спосіб одержання суспензії, що містить активний інгредієнт:

30 Порошок піроксикама, подрібнений на мікронному колоїдному млині (70,0 г), змішують з силіконовою рідиною 0,65 сСт (301,0 г) і силіконовою рідиною 100 сСт (70,0 г) в хімічному стакані на 800 мл і поміщають суміш в апарат Ultra-Turrah при 4000 об/хв. протягом п'яти хвилин. Одержану суспензію зберігають без доступу повітря до застосування.

1.2. Спосіб одержання основи гелю:

Дистильовану воду (6000 г), наливають в апарат Brogtech, і температуру встановлюють 25 °С. У змішувач з якірною мішалкою в положенні 4 до суміші поступово додають гідроксипропілметилцелюлозу (140,0 г), і перемішують її при такій же швидкості в об/хв. до повного розчинення мажевої основи (приблизно півтори години). Після розчинення до реакційної суміші додають Карбопол 980 NF (35,0 г) і перемішують її протягом чотирьох годин. Суміш нейтралізують розчином триетаноламіну (28,0 г) і дистильованої води (100,0 г), і перемішують до тих пір, поки суміш не набуває гелевидної консистенції.

1.3. Спосіб одержання кінцевого продукту (композиції лікарський засіб-гель):

До основи гелю, одержаної у відповідності до п. 1.2., поступово додають суспензію лікарського засобу у відповідності до п. 1.1, і гель доповнюють до 7,00 кг дистильованою водою. Одержаний гель гомогенізують протягом п'яти хвилин у вбудованому гомогенізаторі апарату Brogtech при 1200 об/хв. при максимальному діаметрі щілин (1,5 мм).

Приклад 2

Композиція гелю, що містить клотримазол як активний інгредієнт:

Клотримазол	0,200 г
Силіконова рідина 0,65 сСт	1,000 г
Силіконова рідина 100 сСт	0,200 г
Карбопол 980 NF	0,100 г
Триетаноламін	0,200 г
Гідроксипропілметилцелюлоза	0,400г
Дистильована вода,	до 20,000 г

Згідно рецептурі з приведеного вище прикладу готували партію гелю масою 7 кг в апараті Brogtech, придатному для виготовлення мазей.

2.1. Спосіб одержання суспензії, що містить активний інгредієнт:

Порошок клотримазолу, подрібнений в мікронному колоїдному млині (70,0 г) змішують з силіконовою рідиною 0,65 сСт (350,0 г) і силіконовою рідиною 100 сСт (70,0 г) в хімічному стакані на 800 мл, і суміш гомогенізують в апараті Ultra-Turraх при 4000 об/хв. протягом п'яти хвилин. Одержану суспензію зберігають без доступу повітря до використання.

2.2. Спосіб одержання основи гелю:

Дистильовану воду (6000 г), поміщають в апарат Brogtech, і температуру встановлюють 25 °С. У змішувач з якірною мішалкою в положенні 4 до суміші поступово додають гідроксипропілметилцелюлозу (140,0 г), і перемішують її при такій же швидкості в об/хв. до повного розчинення мажевої основи (приблизно півтори години). Після розчинення до реакційної суміші додають Карбопол 980 NF (35,0 г) і перемішують її протягом чотирьох годин. Суміш нейтралізують розчином триетаноламіну (28,0 г) і дистильованої води (100,0 г), і перемішують до тих пір, поки суміш не набуває гелевидної консистенції.

2.3. Спосіб одержання кінцевого продукту (композиції гелю):

До основи гелю, одержаної у відповідності до п. 2.2., поступово додають суспензію лікарського засобу у відповідності до п. 2.1, і гель доповнюють до 7,00 кг дистильованою водою. Одержаний гель гомогенізують протягом п'яти хвилин у вбудованому гомогенізаторі апарату Brogtech при 1200 об/хв. при максимальному діаметрі щілин (1,5 мм).

Приклад 3

Композиція гелю, що містить метронідазол, як активний інгредієнт:

Метронідазол	1,000 г
Силіконова рідина 0,65 сСт	2,000 г
Силіконова рідина 100 сСт	0,200 г
Карбопол 980 NF	0,250 г
Триетаноламін	0,200 г
Гідроксипропілметилцелюлоза	0,400г
Дистильована вода,	до 20,000 г

Згідно рецептурі з приведеного вище прикладу готували партію гелю масою 7 кг в апараті Brogtech, придатному для виготовлення мазей.

3.1. Спосіб одержання суспензії, що містить активний інгредієнт:

Порошок метронідазола, подрібнений в мікронному колоїдному млині (350,0 г) змішують з силіконовою рідиною 0,65 сСт (700,0 г) і силіконовою рідиною 100 сСт (70,0 г) в хімічному стакані на 800 мл, і суміш гомогенізують в апараті Ultra-Turraх при 4000 об/хв. протягом п'яти хвилин. Одержану суспензію зберігають без доступу повітря до використання.

3.2. Спосіб одержання основи гелю:

Дистильовану воду (5500 г), поміщають в апарат Brogtech, і температуру встановлюють 25 °С. У змішувач з якірною мішалкою в положенні 4 до суміші поступово додають

гідроксипропілметилцелюлозу (140,0 г), і перемішують її при такій же швидкості в об/хв. до повного розчинення мажевої основи (приблизно півтори години). Після розчинення до реакційної суміші додають карбопол 980 NF (35,0 г) і перемішують її протягом чотирьох годин. Суміш нейтралізують розчином триетаноламіну (28,0 г) і дистильованої води (100,0 г), і перемішують до тих пір, поки суміш не набуває гелевидної консистенції.

3.3. Спосіб одержання кінцевого продукту (композиції гелю):

До основи гелю, одержаної у відповідності до п. 3.2., поступово додають суспензію лікарського засобу у відповідності до п. 3.1, і гель доповнюють до 7,00 кг дистильованою водою. Одержаний гель гомогенізують протягом п'яти хвилин у вбудованому гомогенізаторі апарату Brogtech при 1200 об/хв. при максимальному діаметрі щілин (1,5 мм). Одержаний гель зберігають без доступу повітря або поміщають в повітронепроникну упаковку (металевий тубик).

Приклад 4

Композиція гелю, що містить цетиризін, як активний інгредієнт:

Цетірізін	0,200 г
Ментол	0,200 г
Етиловий спирт	0,200 г
Силіконова рідина 0,65 сСт	1,000 г
Силіконова рідина 100 сСт	0,200 г
Карбопол 980 NF	0,250 г
Триетаноламін	0,200 г
Дистильована вода,	до 20,000 г

Згідно рецептурі з приведеного вище прикладу готували партію гелю масою 7 кг в апараті Brogtech, придатному для виготовлення мазей.

4.1. Спосіб одержання суспензії, що містить активний інгредієнт:

Порошок цетиризину, подрібнений в мікронному колоїдному млині (70,0 г), змішують з силіконовою рідиною 0,65 сСт (350,0 г) і силіконовою рідиною 100 сСт (70,0 г) в хімічному стакані на 800 мл, і суміш гомогенізують в апараті Ultra-Turrah при 4000 об/хв. протягом п'яти хвилин. Одержану суспензію зберігають без доступу повітря до використання.

4.2. Спосіб одержання розчину ментолу:

Ментол (70,0 г) розчиняють в етиловому спирті в хімічному стакані на 300 мл. Його зберігають без доступу повітря до використання.

4.3. Спосіб одержання основи гелю:

Дистильовану воду (6000 г), наливають в апарат Brogtech, і температуру встановлюють 25 °С. У змішувачі з якірною мішалкою в положенні 4 до суміші поступово додають гідроксипропілметилцелюлозу (140,0 г), і перемішують її при такій же швидкості в об/хв. до повного розчинення мажевої основи (приблизно півтори години). Після розчинення до реакційної суміші додають карбопол 980 NF (35,0 г) і перемішують її протягом чотирьох годин. Суміш нейтралізують розчином триетаноламіну (28,0 г) і дистильованої води (100,0 г), і перемішують до тих пір, поки суміш не набуває гелевидної консистенції.

4.4. Спосіб одержання кінцевого продукту (композиції гелю):

До основи гелю, одержаної у відповідності до п. 4.2., поступово додають суспензію лікарського засобу у відповідності до п. 4.1, і гель доповнюють до 7,00 кг дистильованою водою. Одержаний гель гомогенізують протягом п'яти хвилин у вбудованому гомогенізаторі апарату Brogtech при 1200 об/хв. при максимальному діаметрі щілин (1,5 мм). Одержаний гель зберігають без доступу повітря або поміщають в повітронепроникну упаковку (металевий тубик).

Дослідження властивостей проникності і абсорбції препарату згідно даного винаходу

Ефекти препаратів згідно даного винаходу досліджували з використанням приведеного нижче способу.

Експерименти з препаратом проведені з використанням Препарату 1, в якому використані активні інгредієнти, перераховані в таблиці 1. Фізіологічні властивості препаратів гелів, одержаних у такий спосіб, протестовані за допомогою аналізу проникності мембрани in vitro.

Апарат, використаний для дослідження проникності мембрани, включає відкритий проникний осередок, що має визначену площу поверхні і об'єм, розміщену в камері з контрольованими умовами (температурою, потоком повітря, відносною вологістю, освітленням), що має систему контролю, придатну для підтримки такого контрольованого навколишнього середовища, систему подачі, придатну для забезпечення потоку акцепторної фази, осередок для зразка і аналітичну систему тестування.

Вираз "відкритий осередок" означає, що зразок, що наноситься на поверхню осередку, знаходиться в безпосередньому контакті з навколишнім повітрям.

Під час тестування препаратів згідно даного винаходу не застосовували ні потік повітря, ні дію світла. Вимірювання проводили при освітленні навколишнього середовища і при температурі 32 °С. Осередок, використовуваний в дослідженні, має певну площу поверхні 10,00 см² і об'єм 3,00 см³. Використовували мембрану Cellaftate товщиною 30 мкм.

Зразок препарату, що тестували, приблизно 0,5 г вимірювали з аналітичною точністю і переносили на поверхню осередку, що моделює область нанесення на шкіру.

Під час тестів акцепторний розчин (0,9 мас. % розчин хлориду натрію) доставляли через проникний осередок і кількісно визначали концентрацію активного інгредієнта у витікаючій рідині, що покидає осередок. Вимірювання продовжували протягом шести годин. Потім визначали частку активного інгредієнта, що пройшов через мембрану, використовуючи профіль його концентрації у витікаючій рідині. Частка абсорбованого активного інгредієнта щодо кількості, нанесеної на мембрану, служить як оцінка ступеня абсорбції в умовах реального часу.

Даним способом автори винаходу визначили, що відносна абсорбована кількість активних інгредієнтів для тестованих активних інгредієнтів була низькою (тобто нижче 1%), що вказує на те, що препарат є таким, що не абсорбується. Проте ця кількість придатна для прояву місцевої або локальної дії. У таблиці 1 продемонстровані відносні абсорбовані кількості декількох активних інгредієнтів, включених в препарат згідно даного винаходу.

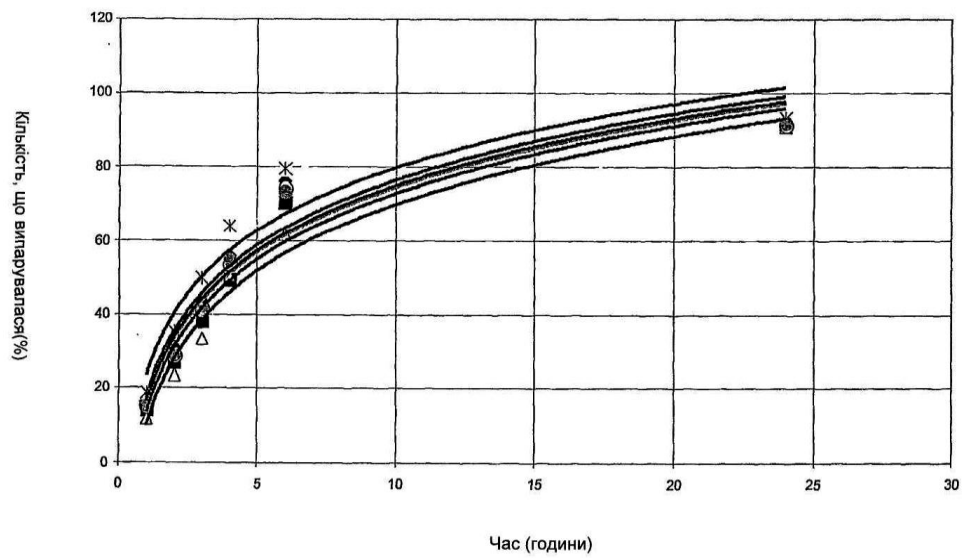
Таблиця 1

Активний інгредієнт	Концентрація (%мас/мас)	Відносна абсорбована кількість за шість годин*
Еконазол (основа)	1,00%	0,03%
Ацикловір	5,00%	0,05%
Сульфадимідин	5,00%	0,01%
Альбумін-таннат	0,50%	0,00%

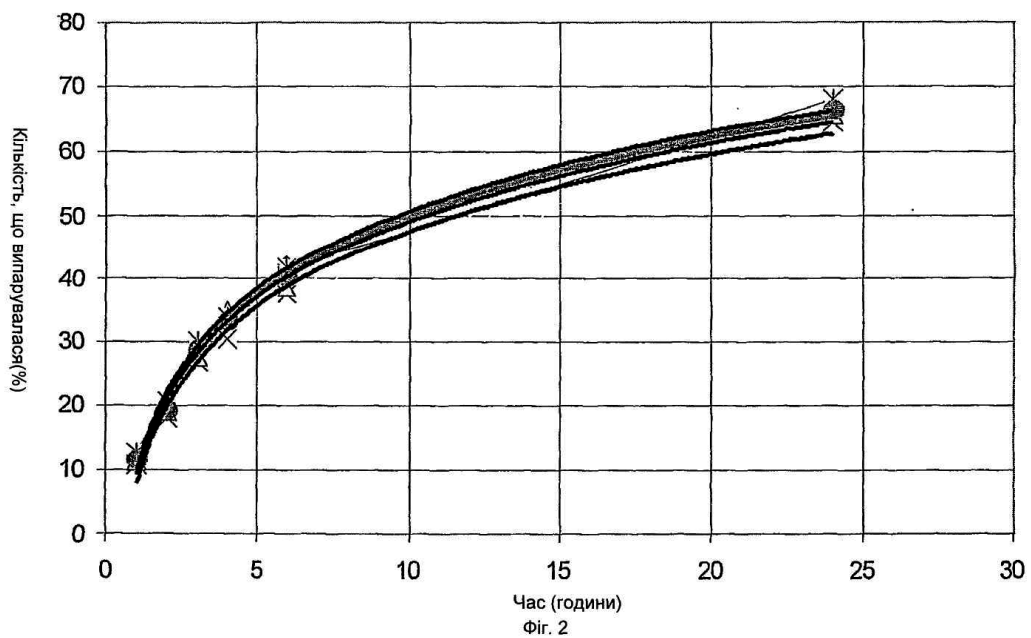
* - відсоток сумарної маси активного інгредієнта, присутнього в зразку (приблизно 0,5 г гелю)

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

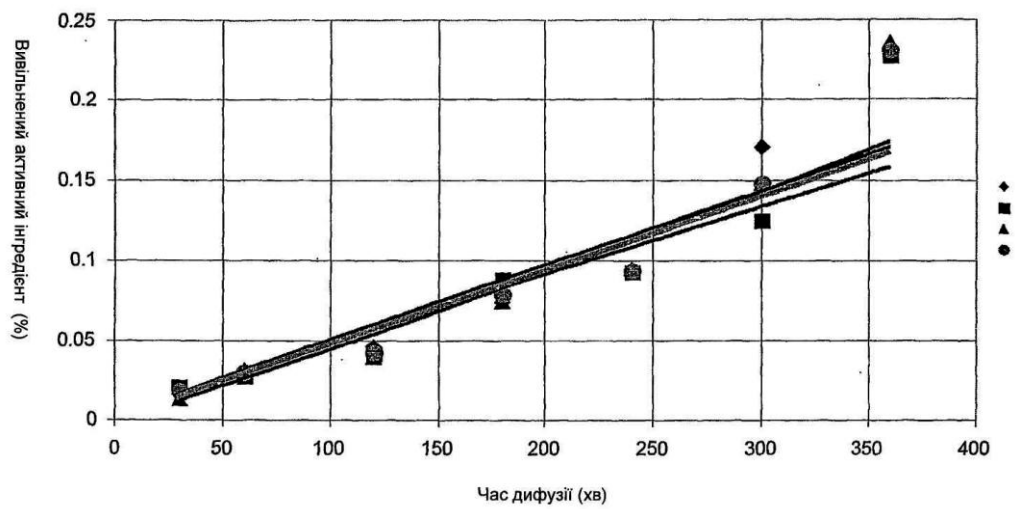
1. Трансдермальний препарат, що містить фармацевтично активний інгредієнт, який **відрізняється** тим, що частинки активного інгредієнта покриті легколетучими силіконами або їх сумішшю, і ці покриті частинки диспергують в водній гелевій або кремевій основі.
2. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що активний інгредієнт є ацикловір, піроксикам, мелоксикам, ібупрофен, диклофенаку натрієва або калієва сіль, клотримазол, біфоназол, метронідазол, ніфедипін, нітрогліцерин або цетиризин.
3. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що летючий силіконовий компонент є гексаметилдисилоксан і/або октаметилтрисилоксан і/або декаметил пентацикосилоксан.
4. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що водна гелева основа є карбоксивініловий полімер, гідроксипропілметилцелюлоза або їх суміш.
5. Спосіб одержання композиції за п. 1, який **відрізняється** тим, що частинки активного інгредієнта покривають легколетучими силіконами або їх сумішшю, і одержану суміш розподіляють в водній гелевій або кремевій основі, так, щоб частинки в водній гелевій або в кремевій основі були оточені силіконовим покриттям.



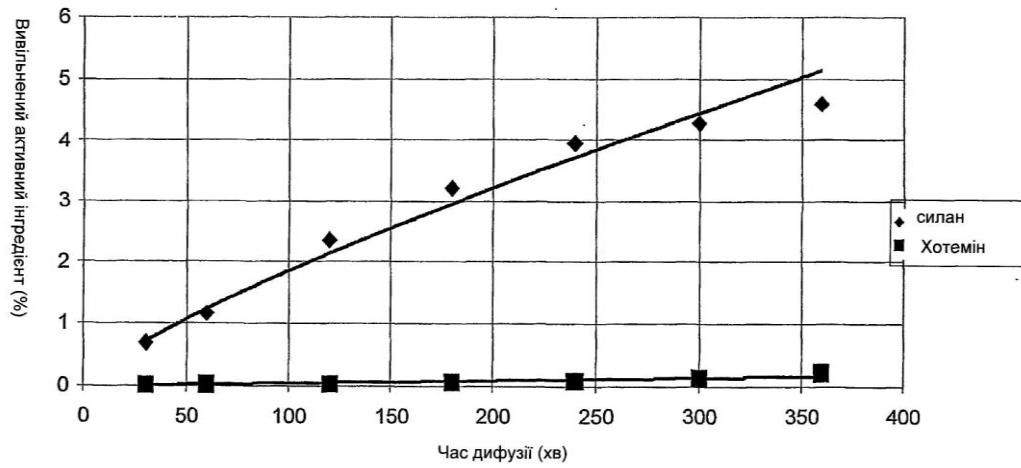
Фіг. 1



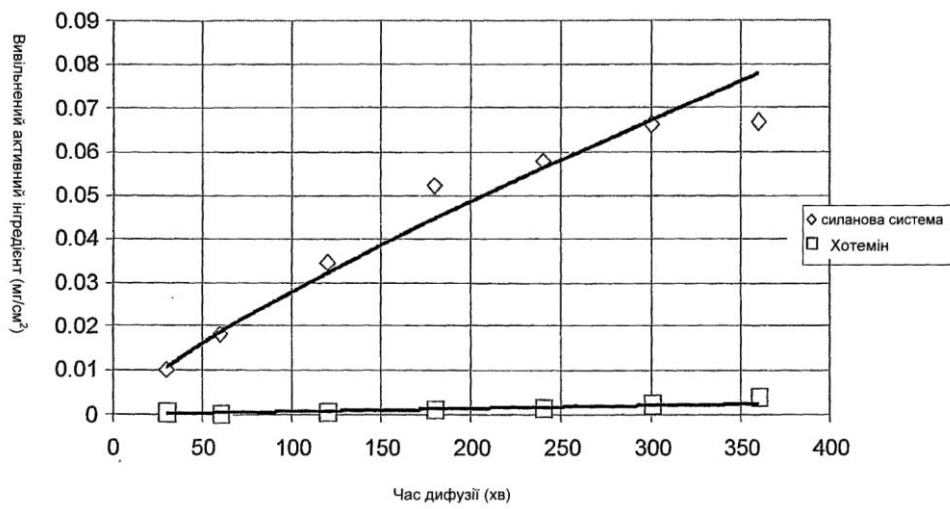
Фіг. 2



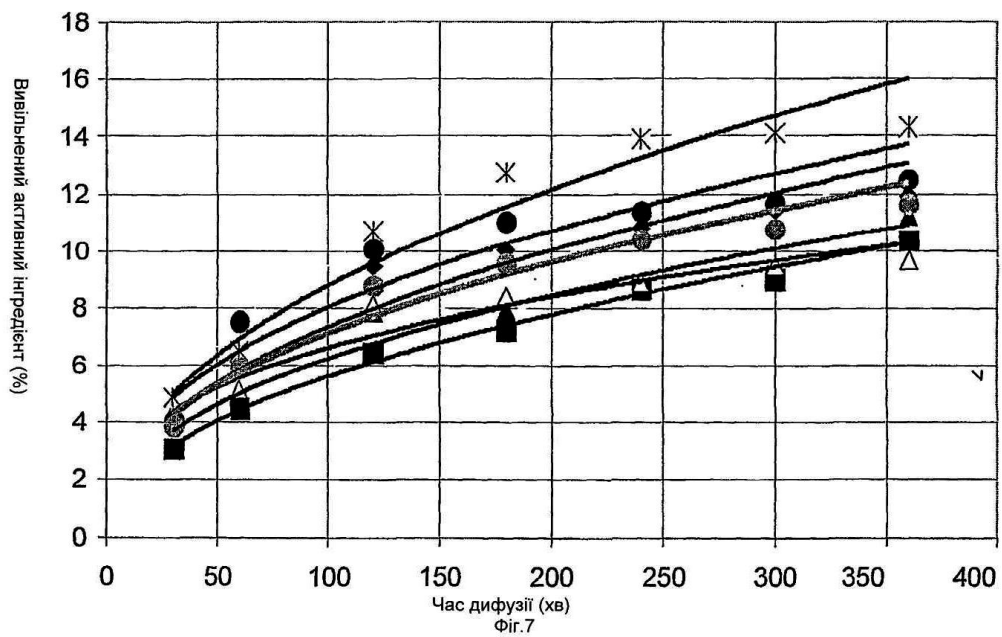
Фіг. 4

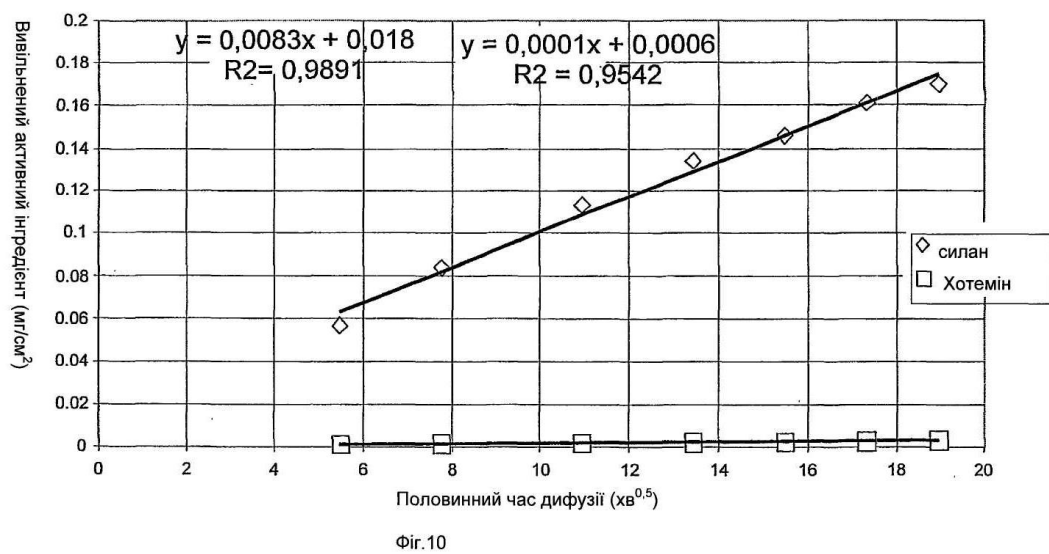
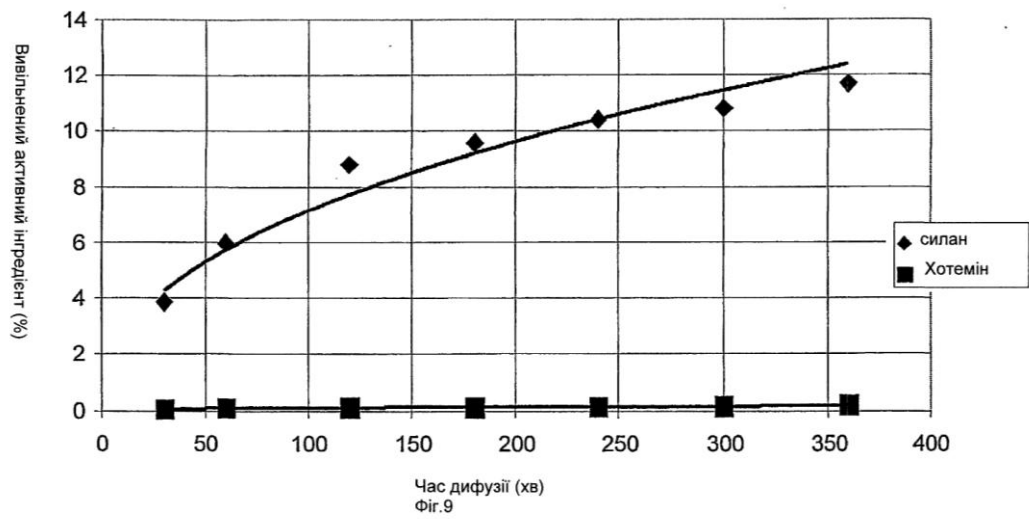
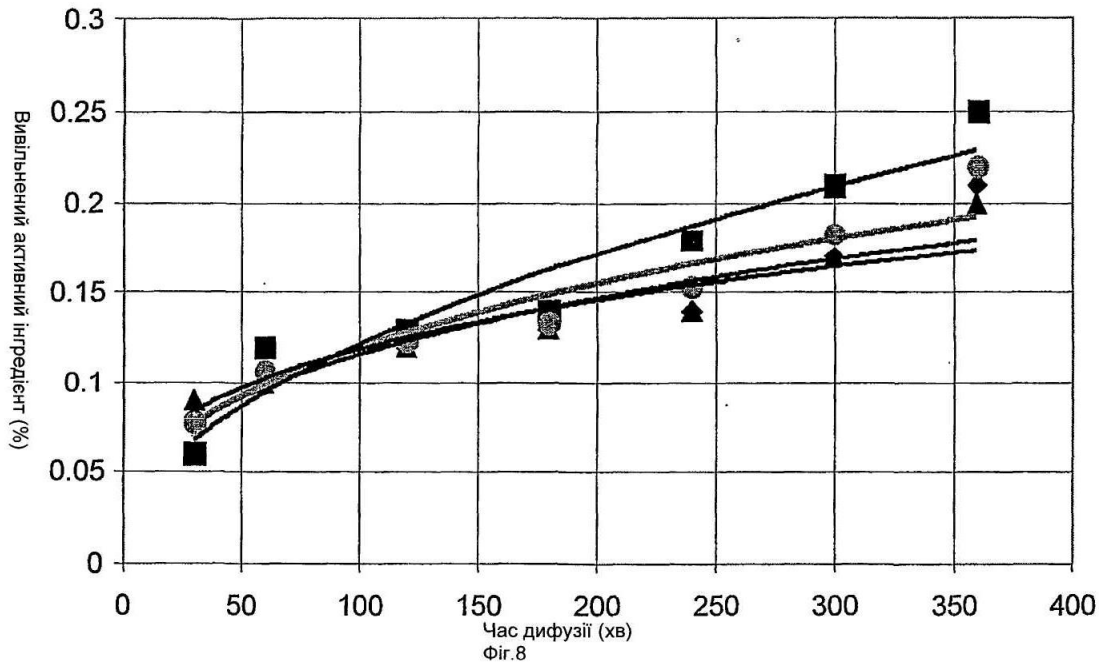


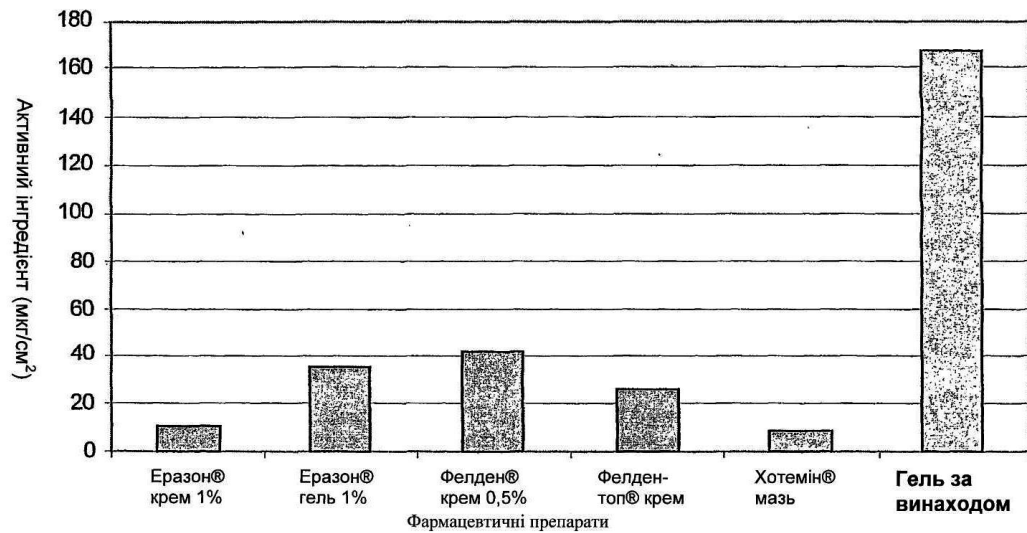
Фіг. 5



Фіг. 6







Фіг. 11

Комп'ютерна верстка С. Чулій

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