



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **103851** (13) **C2**  
(51) МПК (2013.01)

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 31/04** (2006.01)

**A61K 47/30** (2006.01)

**A61P 17/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2012 11780</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Уен Джіані (US), Хамлін Річард (US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>21.03.2011</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ТЕЙКОКУ ФАРМА ЮЕСЕЙ, ІНК., 745-D Camden Avenue, Campbell, CA 95008- 4146, United States of America (US)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.11.2013</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Шляховецький Ілля Олександрович, реєстр. №190</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>61/330,018</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2009/0136549 A1, 28.05.2009 US 2008/0292708 A1, 27.11.2008 US 6 231 885 B1, 15.05.2001 US 2010/0087768 A1, 08.04.2010 EO 2009/030351 A2, 12.03.2009 WO 2009/152777 A1, 23.12.2009
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>30.04.2010</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>25.12.2012, Бюл.№ 24</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.11.2013, Бюл.№ 22</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>РСТ/US2011/029238, 21.03.2011</b>	

**(54) ТРАНСДЕРМАЛЬНА КОМПОЗИЦІЯ НА ОСНОВІ ПРОПІЛАМІНОІДАНУ**

**(57) Реферат:**

Представлені трансдермальні композиції на основі пропіламіноідану. Трансдермальна композиція включає матрикс, який містить пропіламіноідан; самоклеючий матеріал, який включає карбоксильований полімер, що має функціональні групи -COOH, і основу.

UA 103851 C2



## ПЕРЕХРЕСНІ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

Згідно з § 119 (е) 35 зводу законів США, ця заявка заявляє про пріоритет дат подачі: попередньої патентної заявки США серійний № 61/330018, поданої 30 квітня 2010 року, зміст зазначеної заявки повністю включено в цей документ шляхом посилання.

## 5 РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Моноамінооксидази (MAO) являють собою ферменти, що каналізують окислювання моноамінів, наприклад, моноамінергічних нейромедіаторів, включаючи дофамін. Внаслідок ролі, яку MAO відіграють в інактивації нейромедіаторів, вважається, що дисфункція MAO (наприклад, занадто висока або занадто низька активність MAO) є причиною багатьох неврологічних розладів. Наприклад, аномально високі або низькі рівні MAO в організмі асоціюються з депресією, шизофренією, токсикоманією, розладом дефіциту уваги, мігрєнями і аномальним статевим дозріванням.

Зустрічаються два основні типи MAO - MAO типу А (MAO-A) і MAO типу В (MAO-B). MAO-B переважає в головному мозку, де вона відповідає за катаболізм дофаміну після його вивільнення в синапсі. Хвороба Паркінсона характеризується загибеллю клітин, що використовують дофамін для передачі сигналів, що призводить до зниження загальної потужності синаптичного сигналу і до посилення симптомів, асоційованих з хворобою Паркінсона.

Разагілін (тобто, (R)-N-(проп-2-ініл)-2,3-дигідро-1H-інден-1-амін або R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндан (торговельне найменування Azilect®)) являє собою незворотній інгібітор моноамінооксидази (MAO) і є селективним по відношенню до MAO типу В у порівнянні з MAO типу А. За рахунок інгібування катаболізму дофаміну в синапсі разагілін дозволяє нейронам, що беруть участь у передачі сигналу, реабсорбувати більшу кількість дофаміну для наступного повторного використання, що може компенсувати зменшувану кількість продукованого дофаміну.

Існує постійна потреба у введенні фізіологічно активних агентів, наприклад, протипаркінсонічних агентів (наприклад, разагіліну) в організм людини. Найпоширенішим способом є пероральне введення, оскільки воно порівняно легко здійсненне. Однак пероральне введення часто ускладнюється подразненням шлунково-кишкового тракту і метаболізмом лікарського засобу в печінці. Введення через шкіру людини (трансдермальна доставка лікарського засобу) являє собою альтернативу пероральному введенню і може забезпечити деякі переваги, наприклад, запобігання пресистемного метаболізму, контрольовану доставку, спрощений режим дозування і краще дотримання пацієнтом режиму терапії. Одним з основних недоліків трансдермального шляху є обмеження кількості лікарського засобу, яке можна ввести через шкіру. Для збільшення кількості лікарського засобу, що проходить через шкіру, при трансдермальному шляху введення звичайно використовують молекули лікарського засобу у формі вільної основи. Лікарський засіб у формі вільної основи звичайно не настільки стабільний, як лікарський засіб у формі солі. Тому стабільність лікарського засобу часто є проблемою, що вимагає додаткового рішення. Інший підхід до збільшення проникності шкіри полягає у використанні хімічних інтенсифікаторів у застосовуваному складі. Хоча використання інтенсифікаторів часто може підсилити доставку через шкіру, вони часто викликають підвищене подразнення шкіри.

Існують переваги доставки разагіліну трансдермальним шляхом. Разагілін має порівняно високу активність і короткий період напіввиведення. Пероральне введення може привести до профілю в плазмі типу "пік і западина". Пероральне введення часто утруднене для осіб. Які страждають на хворобу Паркінсона. Трансдермальне введення разагіліну може забезпечити порівняно помірне поглинання й запобігти або знизити небажані реакції, пов'язані з пероральним введенням, а частота прийому може бути скорочена від щоденного прийому до прийому раз на 3 доби або навіть щотижневого прийому.

## 50 СУТНІСТЬ ВИНАХОДУ

Представлені трансдермальні композиції на основі пропіламіноіндану (наприклад, разагіліну). Аспекти трансдермальних композицій включають матрикс пропіламіноіндану в матеріалі, що самоклеїться, що включає карбоксильований полімер. У деяких випадках матрикс також включає катіонний акриловий сополімер. Крім того, представлені способи використання трансдермальних композицій і набори, що містять трансдермальні композиції.

Варіанти втілення цього винаходу представляють трансдермальні пластири на основі разагіліну, що володіють бажаними властивостями доставки активного агента. Як відомо в даній області техніки, для довгострокової трансдермальної доставки терапевтично ефективної дози, наприклад, протягом 7 діб, разагілін слід використовувати у формі вільної основи. Вільна основа разагіліну нестабільна при кімнатній температурі і може швидко руйнуватися при

зберіганні при кімнатній температурі. Таким чином, використання вільної основи разагіліну в трансдермальному складі недоцільно. Для вирішення проблеми руйнування в трансдермальних складах варто використовувати разагілін у формі солі, оскільки солі разагіліну зазвичай мають більш високу температуру плавлення і більш стабільні. Однак лікарський засіб у формі солі має

5 дуже низьку швидкість проникнення через шкіру.

Варіанти втілення цього винаходу включають трансдермальні складки, що включають слабку основу, наприклад, еудрагіт або диметилтриамін, для полегшення перетворення солі разагіліну на основу. Для подальшої рівноваги реакції перетворення солі на основу, наприклад, для запобігання вибухової доставки, у варіантах втілення використовують матеріали, що

10 самоклеяться, утримуючі карбоксильовані функціональні групи. У деяких варіантах втілення цього винаходу взаємодія між слабкою основою, лікарським засобом і карбоксильованими групами в матеріалі, що самоклеїться, забезпечує оптимізовану доставку разагіліну через шкіру, наприклад, як докладно описано нижче.

Аспекти цього винаходу включають трансдермальну композицію, що включає: матрикс, що

15 містить пропіламіноіндан; матеріал, що самоклеїться, що включає карбоксильований полімер; і основу. У деяких випадках пропіламіноіндан являє собою N-пропаргіл-1-аміноіндан, що може бути присутнім у вигляді вільної основи або солі. У деяких випадках карбоксильований полімер являє собою акриловий карбоксильований полімер, наприклад, матеріал, що самоклеїться, склад якого в значній мірі збігається з матеріалом, що самоклеїться, DuroTak® 87-2852, або

20 який являє собою матеріал, що самоклеїться, DuroTak® 87-2852. У деяких випадках матрикс також включає слабку основу, наприклад, катіонний акриловий сополімер, наприклад, сополімер амінованого метакрилату, наприклад, сополімер діетиламіноетилметакрилату, бутілметакрилату і метилметакрилату. У деяких випадках сополімер амінованого метакрилату практично збігається з або являє собою сополімер амінованого метакрилату Eudragit® E100. У

25 деяких випадках слабка основа являє собою триетаноламін. У деяких випадках матрикс складається з вільної основи R(+)- N-пропаргіл-1-аміноіндану і матеріалу, що самоклеїться, DuroTak® 87-2852. У деяких випадках матрикс складається з R(+)- N-пропаргіл-1-аміноінданмезилату, сополімеру амінованого метакрилату Eudragit® E100 і матеріалу, що самоклеїться, DuroTak® 87-2852. За необхідності матрикс включає інтенсифікатор. У деяких

30 випадках трансдермальна композиція забезпечує рівномірне надходження пропіламіноіндану протягом тривалого часу. У деяких випадках композиція також включає антиадгезійний матеріал.

Аспекти, що представляють інтерес, також включають способи, що включають: нанесення трансдермальної композиції на поверхню шкіри суб'єкта, наприклад, як описано вище, шляхом,

35 у достатньому ступені що забезпечують рівномірне надходження пропіламіноіндану протягом тривалого часу, наприклад, 72 годин або більше.

Аспекти цього винаходу також включають набори, що включають дві або більше трансдермальні композиції, наприклад, як описано вище.

#### КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

40 На Фігурі 1 показаний поперечний розріз варіанта втілення трансдермального препарату активного агента, описаного тут.

На Фігурах 2-8 показані графіки надходження залежно від часу (середня крапка між двома моментами пробовідбору) для різних препаратів.

#### ДОКЛАДНИЙ ОПИС

45 Представлені трансдермальні композиції на основі пропіламіноіндану (наприклад, разагіліну). Аспекти трансдермальних композицій включають матрикс пропіламіноіндану в матеріалі, що самоклеїться, що включає карбоксильований полімер. У деяких випадках матрикс також включає катіонний акриловий сополімер. Крім того, представлені способи використання трансдермальних композицій і набори, що містять трансдермальні композиції.

50 Перед докладним описом цього винаходу варто розуміти, що цей винахід не обмежується конкретними описаними варіантами втілення, оскільки вони, зрозуміло, можуть видозмінюватися. Крім того, варто розуміти, що термінологія використовується тут лише для цілей опису конкретних варіантів втілення і не повинна розглядатися в якості обмежуючої, оскільки рамки цього винаходу обмежуються тільки прикладеною формулою винаходу.

55 Якщо представлено діапазон значень, варто розуміти, що будь-яке проміжне значення, аж до десятих часток величини нижньої межі, що розташовується між верхньою і нижньою межами зазначеного діапазону, і будь-яким іншим зазначеним або проміжним значенням у цьому зазначеному діапазоні, перебуває в рамках цього винаходу, якщо інше безпосередньо не треба з контексту. Верхня й нижня межі цих менших діапазонів можуть бути незалежно включені в

60 менші діапазони й також входити в рамки цього винаходу, за винятком будь-якого явно

виключеного граничного значення в зазначеному діапазоні. Якщо зазначений діапазон включає одне або обидва граничних значення, діапазони, у які не входить одне або обидва з цих граничних значень, також входять у рамки винаходу.

Деякі діапазони представлені тут у вигляді чисельних значень, яким передуює термін "приблизно". Термін "приблизно" використовують тут для буквального опису точного числа, якому він передуює, а також числа, що знаходиться поблизу або приблизно дорівнює числу, якому передуює цей термін. При визначенні того, знаходиться число поряд або є приблизно рівним конкретному зазначеному числу, наближене або приблизно рівне незазначеному числу може бути числом, що, у представленому контексті, представляє фактичний еквівалент конкретного зазначеного числа.

Якщо не зазначене інше, всі технічні і наукові терміни, використані в цьому документі, мають значення, що збігаються із загальноприйнятими серед фахівців в області, до якої відноситься цей винахід. Хоча при здійсненні або тестуванні цього винаходу можна також використовувати будь-які способи і матеріали, аналогічні або еквівалентні описаним у цьому документі, типові ілюстративні способи і матеріали описані нижче.

Всі публікації і патенти, згадані в цьому описі, включені в цей документ як посилання, як яби було явно зазначене, що кожна окремо взята публікація або патент включені як посилання, з метою опису способів і/або матеріалів, у зв'язку з якими ці публікації згадувалися. Цитування будь-якої публікації наведено для її опису до дати подачі, і його не слід інтерпретувати як визнання того, що сьогодення винаходу не надає право датувати таку публікацію більш раннім числом у силу більш раннього винаходу. Крім того, представлені дати публікації можуть відрізнятися від фактичних дат публікації, які можуть мати потребу в незалежному підтвердженні.

Слід зазначити, що, як використовується тут і в прикладеній формулі винаходу, одиниця включає позначувані об'єкти в множині, якщо інше безпосередньо не треба з контексту. Крім того, слід зазначити, що формулу винаходу можна скласти, крім із її будь-якого необов'язкового елемента. По суті, мають на увазі, що це положення є первісною основою використання такої термінології, що виключає, як "винятково", "тільки" і т.п. у зв'язку з повторним згадуванням елементів формули винаходу або використання "негативного" обмеження.

Як очевидно для фахівця при читанні цього опису, кожний з окремих варіантів втілення, описаних і проілюстрованих тут, містить окремі компоненти й параметри, які можна легко відокремити або скомбінувати з параметрами кожного з декількох інших варіантів втілення без виходу за рамки цього винаходу. Будь-який згаданий спосіб можна здійснити відповідно до згаданої послідовності подій або будь-якої іншої логічно можливої послідовності подій.

Для подальшого опису різних варіантів втілення цього винаходу спочатку наведений більше докладний огляд аспектів трансдермальних композицій, а потім - докладний опис варіантів використання систем трансдермальної доставки і огляд наборів, що включають системи трансдермальної доставки.

#### ТРАНСДЕРМАЛЬНІ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ ПРОПІЛАМІНОІНДАНУ

Як коротко описано вище, представлені трансдермальні композиції на основі пропіламіноіндану. Трансдермальні композиції відповідно до винаходу являють собою склади, скомпоновані для трансдермальної доставки активного агента, конкретно, пропіламіноіндану, в організм суб'єкта при місцевому нанесенні на поверхню шкіри суб'єкта. Композиції відповідно до винаходу включають шар активного агента пропіламіноіндану, причому шар активного агента пропіламіноіндану скомпонований для забезпечення багатодобової доставки терапевтично ефективної кількості активного агента пропіламіноіндану в організм суб'єкта при місцевому нанесенні композиції на шкіру зазначеного суб'єкта. Під багатодобовою доставкою мають на увазі, що зазначений шар скомпонований для забезпечення введення терапевтично ефективної кількості в організм суб'єкта при нанесенні композиції на ділянку шкіри суб'єкта на час, рівній 1 добі або більше, наприклад, на 2 доби або більше, наприклад, на 3 доби або більше, наприклад, на 5 діб або більше, включаючи період 7 діб або більше, наприклад, на 10 діб або більше. Під терапевтично ефективною кількістю мають на увазі, що композиції при нанесенні на ділянку шкіри суб'єкта протягом заданого часу з моменту нанесення, наприклад, протягом 7 діб з моменту нанесення, забезпечують надходження системної кількості пропіламіноіндану, що забезпечує бажану терапевтичну активність. У деяких варіантах втілення композиції забезпечують доставку заданої дози активного агента, що становить 0,5 мг/добу або більше протягом одного тижня (тобто 7 діб або 168 годин), включаючи дозу 1,0 мг/добу або більше протягом одного тижня, наприклад, 10 мг/добу або більше протягом одного тижня.

Трансдермальні композиції відповідно до деяких варіантів втілення цього винаходу демонструють практично рівномірне надходження активного агента пропіламіноіндану протягом

тривалого часу. Під практично рівномірним надходженням мають на увазі, що амплітуда будь-якої зміни кількості, що надходить, протягом тривалого часу становить 100 % зміни надходження або менше, наприклад, 80 % зміни надходження або менше, включаючи 50 % зміни надходження або менше, наприклад, 40 % зміни надходження або менше, 30 % зміни надходження або менше, наприклад, 25 % зміни надходження або менше, наприклад, 20 % зміни надходження або менше, включаючи 15 % зміни надходження або менше, наприклад, 10 % зміни надходження або менше. Тривалий час, протягом якого спостерігають практично рівномірне надходження, може змінюватися і в деяких випадках становить 24 години або більше, наприклад, 48 годин або більше, включаючи 72 години або більше, наприклад, 96 годин або більше. Хоча фактичне надходження може змінюватися, у деяких випадках (наприклад, як визначали за допомогою аналізу проникності шкіри, описаного в Експериментальному розділі нижче) швидкість проникності шкіри, забезпечувана композицією, становила 0,5 мкг/см<sup>2</sup>/год. або більше, наприклад, 1 мкг/см<sup>2</sup>/год. або більше, включаючи 10 мкг/см<sup>2</sup>/год. або більше. У деяких випадках препарати відповідно до винаходу демонструють істотно ослаблену вибухову доставку агента безпосередньо після нанесення препарату на шкіру, наприклад, у порівнянні з контрольним препаратом, у якому матеріал, що самоклеїться, не включає карбоксилатних функціональних груп (наприклад, контрольні матеріали, що самоклеїться, використані в Експериментальному розділі нижче). Під істотно ослабленою вибуховою доставкою мають на увазі ослаблення на 10 % або більше, наприклад, на 20 % або більше, наприклад, на 25 % або більше, на 33 % або більше, на 40 % або більше, на 50 % або більше, включаючи 66 % або більше, 75 % або більше, включаючи 90 % або більше. У деяких випадках препарати складали, забезпечуючи профіль доставки активного агента практично нульового порядку.

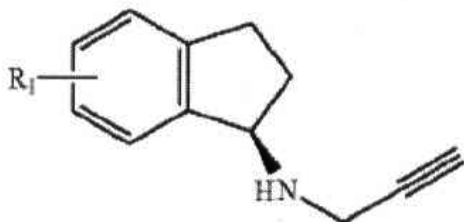
Розмір (тобто площа) трансдермальних композицій може змінюватися. У деяких варіантах втілення розмір композиції вибирали з урахуванням бажаної швидкості трансдермального надходження активного агента і заданого дозування. Наприклад, якщо трансдермальне надходження становило 3,4 мкг/см<sup>2</sup>/год., а задане дозування становило 5 мг/добу, тоді вибирали трансдермальну композицію площею приблизно 43 см<sup>2</sup>. Наприклад, якщо трансдермальне надходження становило 3,4 мкг/см<sup>2</sup>/год., а задане дозування становило 10 мг/добу, тоді вибирали трансдермальний пластрин площею приблизно 87 см<sup>2</sup>. У деяких варіантах втілення вибирали розмір композиції, при нанесенні на шкіру закриваючи ділянку шкіри площею в діапазоні від 10 до 200, наприклад, від 20 до 150, включаючи діапазон від 40 до 140 см<sup>2</sup>.

Шар активного агента пропіламіноіндану в складі композиції міг мати різну товщину. У деяких випадках товщина шару активного агента (тобто матрикса) перебувала в діапазоні від 25 до 250, наприклад, від 50 до 200, включаючи діапазон від 100 до 150 мікрометрів.

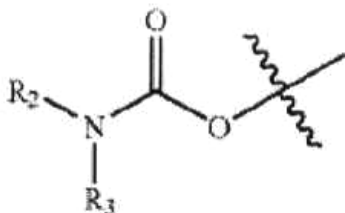
У деяких варіантах втілення композиції відповідно до винаходу включають шар активного агента пропіламіноіндану, шар основи і антиадгезійний матеріал. Наприклад, на фіг. 1 показана композиція 1 відповідно до варіанта втілення винаходу, що включає шар основи 2, шар активного агента пропіламіноіндану 3 (тобто матрикс) і антиадгезійний матеріал 4. Кожний із цих шарів докладно описаний нижче.

#### Матрикс

Як обговорювалося вище, трансдермальні композиції відповідно до винаходу включають активний агент, що містить матрикс, присутній на поверхні основи. Розглянутий шар матриксу включає деяку кількість активного агента пропіламіноіндану, що присутній у матеріалі, що самоклеїться. Розглянуті пропіламіноіндани включають сполуки, описані формулою:



де R<sub>1</sub> являє собою H, -OR<sub>2</sub> або



де  $R_2$  являє собою  $C_1$ - $C_4$  алкіл, а  $R_3$  являє собою H або  $C_1$ - $C_4$  алкіл. У деяких випадках пропіламіноіндан являє собою N-пропаргіл-1-аміноіндан (тобто разагілін).

Активний агент пропіламіноіндану може бути присутнім у матриксі у вигляді вільної основи або солі. Фармацевтично прийнятні солі включають мезилат, малеат, фумарат, тартрат, гідрохлорид, гідробромід, езилат, p-толуолсульфонат, бензоат, ацетат, фосфат і сульфат, але не обмежуються ними. Крім того, пропіламіноіндан може бути присутнім у вигляді рацемічної суміші або у вигляді чистого енантіомеру, наприклад, R- або L-енантіомеру активного агента.

У деяких випадках пропіламіноіндан у складі матрикса являє собою винятково вільна основа R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндану. У деяких випадках пропіламіноіндан являє собою винятково R(+)-N-пропаргіл-1-аміноінданмезилат.

Кількість пропіламіноіндану, присутнього в матриксі, може змінюватися. У деяких випадках кількість пропіламіноіндану може перебувати в діапазоні від 5 мг до 50 мг, наприклад, від 10 мг до 40 мг, включаючи діапазон від 15 мг до 30 мг.

Як обговорювалося вище, матрикс також включає матеріал, що самоклеїться. Терміни "клейкий матеріал, чутливий до тиску", "матеріал, що самоклеїться", і "матеріал, що само приклеюється", означають клейкий матеріал, що приклеюється при натисненні для приєднання клейкого матеріалу до поверхні. У деяких випадках для активації клейкого матеріалу не потрібна присутність розчинника, води або нагрівання. Для матеріалів, що самоклеються, сила прикріплення пропорційна тиску, що використовували при нанесенні клейкого матеріалу на поверхню.

Розглянуті матеріали, що самоклеються, включають карбоксильований полімер, наприклад, карбоксильовані акрилатні сополімери, але не обмежуються ними. Розглянуті акрилатні сополімери включають сополімери різних мономерів, які можуть являти собою "гнучкі" мономерні, "тверді" мономерні і, необов'язково, "функціональні" мономерні. Крім того, розглядаються суміші, що включають такі сополімери. Акрилатні сополімери можуть складатися із сополімеру, включаючи біполімер (тобто утворений двома мономерами), третполімер (тобто утворений трьома мономерами) або тетраполімер (тобто утворений чотирма мономерами), або сополімер, що складається із ще більшої кількості мономерів. Акрилатні сополімери можуть включати перехресно зшиті і незшиті полімери. Полімери можна перехресно зшити за допомогою відомих способів, одержуючи цільові полімери.

Мономерні, з яких одержують акрилатні сополімери, включають щонайменше два або більше типових компонента, обраних з групи, що включає акрилові кислоти, алкілакрилати, метакрилати, сополімеризовані вторинні мономерні або мономерні з функціональними групами. Розглянуті мономерні ("гнучкі" і "тверді" мономерні) включають метоксиетилакрилат, етилакрилат, бутилакрилат, бутилметакрилат, гексилакрилат, гексилметакрилат, 2-етилбутилакрилат, 2-етилбутилметакрилат, ізооксилакрилат, ізооктилметакрилат, 2-етилгексилакрилат, 2-етилгексилметакрилат, децилакрилат, децилметакрилат, додецилакрилат, додецилметакрилат, тридецилакрилат, тридецилметакрилат, акрилонітрил, метоксиетилакрилат, метоксиетилметакрилат тощо, але не обмежуються ними. Додаткові приклади акрилових сполучних мономерів описані в довіднику Satas, "Acrylic Adhesives", Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2nd ed., pp. 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989).

Розглядаються акрилатні сополімери, що включають полярні функціональні мономерні залишки. Особливо розглядаються мономерні залишки, що утворюють функціональні групи -COOH. Мономерні карбонових кислот, придатні для утворення функціональної групи -COOH, можуть містити від приблизно 3 до приблизно 6 атомів вуглецю і включають, у числі іншого, акрилову кислоту, метакрилову кислоту, ітаконову кислоту тощо. Акрилову кислоту, метакрилову кислоту і їх суміші використовують у деяких варіантах втілення кислот. Функціональний(і) мономер(и) присутні в деяких варіантах втілення сополімерів у кількості 2 мас. % або більше, наприклад, у діапазоні 3-10 мас. %.

У деяких варіантах втілення склад клейкого матеріалу може збігатися або практично збігатися зі складом DuroTak® 87-2852 (Henkel, Бриджуотер, штат Нью-Джерсі, США). Термін

"що практично співпадає", як використовується тут, відноситься до складу, що представляє собою акрилат-вінілацетатний сополімер у розчині органічного розчинника і забезпечує властивості відповідно до опису, наведеного в цьому документі. У деяких варіантах втілення акриловий матеріал, що самоклеїться, являє собою DuroTak® 87-2852.

5 У деяких випадках матеріал, що самоклеїться, може становити від 50 до 95, наприклад, від 60 до 90, включаючи діапазон від 65 до 85 % маси матрикса.

Якщо пропіламіноіндан присутній у вигляді вільної основи, матрикс може складатися з активного агента і матеріалу, що самоклеїться, наприклад, матеріалу, що самоклеїться, DuroTak® 87-2852.

10 У деяких випадках, наприклад, якщо пропіламіноіндан є присутнім у вигляді солі, матрикс може включати слабку основу, наприклад, катіонний акриловий сополімер. Розглянуті катіонні акрилові сополімери являють собою полімери двох або більше різних мономерних залишків, причому щонайменше один із цих залишків являє собою акриловий залишок, наприклад, акрилат або метакрилат, і щонайменше один із залишків включає бічну катіонну групу, 15 наприклад, бічну аміногрупу, причому цими властивостями може володіти той самий або різні мономерні залишки, що входять до складу сополімеру. При необхідності катіонний акриловий сополімер може являти собою сополімер амінованого метакрилату. Сополімер амінованого метакрилату може являти собою сополімер диетиламіноетилметакрилату, бутилметакрилату і метилметакрилату. Розглядаються сополімери амінованого метакрилату, що практично 20 збігаються із сополімером амінованого метакрилату Eudragit® E100. Як використовується тут, термін практично співпадаючий означає, що сополімер амінованого метакрилату має на композицію такий же функціональний вплив, як і сополімер амінованого метакрилату Eudragit® E100. У деяких випадках сополімер амінованого метакрилату являє собою сополімер амінованого метакрилату Eudragit® E100. У деяких випадках кількість катіонного акрилового сополімеру може становити від 1 до 15, наприклад, від 2 до 10, включаючи діапазон від 4 до 25 8 % маси матрикса. Крім того, у якості слабкої основи розглядаються такі агенти, як триетаноламін. При його наявності кількість триетаноламіну може становити від 1 до 15, наприклад, від 2 до 10, включаючи діапазон від 4 до 8 % маси матрикса.

Як описано тут, матрикс може містити інтенсифікатор поглинання через шкіру. 30 Інтенсифікатор поглинання через шкіру може полегшувати поглинання активного агента шкірою суб'єкта. Інтенсифікатор поглинання через шкіру також можна називати інтенсифікатором проникнення через шкіру, оскільки він може полегшувати не тільки поглинання активного агента через шкіру, але й проникнення активного агента через шкіру суб'єкта.

Інтенсифікатор поглинання через шкіру може включати наступні речовини, але не 35 обмежуватися ними: аліфатичні спирти, наприклад, у числі іншого, насичені або ненасичені вищі спирти, що містять від 12 до 22 атомів вуглецю, наприклад, олеїловий спирт і лауриловий спирт; жирні кислоти, наприклад, у числі іншого, лінолеву кислоту, олеїнову кислоту, ліноленову кислоту, стеаринову кислоту, ізостеаринову кислоту й пальмітинову кислоту; складні ефіри 40 жирних кислот, наприклад, в числі іншого, ізопропілміристат, діізопропіладипат і ізопропілпальмітат; аміноспирти, наприклад, у числі іншого, триетаноламін, гідрохлорид триетаноламіну і діізопропаноламін; алкілові прості ефіри багатоатомних спиртів, наприклад, у числі іншого, алкілові прості ефіри таких багатоатомних спиртів, як гліцерин, етиленгліколь, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, дигліцерин, полігліцерин, диетиленгліколь, поліетиленгліколь, дипропіленгліколь, поліпропіленгліколь, сорбітан, сорбіт, ізосорбід, 45 метилглюкозид, олігосахариди і олігосахариди, що редукують, причому кількість атомів вуглецю алкільної групи алкілового простого ефіру багатоатомного спирту переважно становить від 6 до 20; алкілові прості ефіри поліоксиетилену, наприклад, у числі іншого, алкілові прості ефіри поліоксиетилену, алкільна група яких містить від 6 до 20 атомів вуглецю, а кількість повторюваних одиниць (наприклад,  $-O-CH_2CH_2-$ ) поліоксиетиленового ланцюга становить від 1 50 до 9, наприклад, у числі іншого, лауриловий ефір поліоксиетилену, цетиловий ефір поліоксиетилену, стеариловий ефір поліоксиетилену і олеїловий ефір поліоксиетилену; гліцериди (тобто складні ефіри жирних кислот і гліцерину), наприклад, у числі іншого, ефіри гліцерину й жирних кислот, що містять від 6 до 18 атомів вуглецю, причому гліцериди можуть бути моногліцеридами (тобто молекула гліцерину ковалентно пов'язана з одним ланцюгом 55 жирної кислоти через складноефірний зв'язок), дигліцеридами (тобто молекула гліцерину ковалентно пов'язана з двома ланцюгами жирних кислот через складноефірний зв'язок), тригліцеридами (тобто молекула гліцерину ковалентно пов'язана з трьома ланцюгами жирних кислот через складноефірні зв'язки) або їхніми комбінаціями, причому жирнокислотні компоненти, що утворюють гліцериди, включають, у числі іншого, октанову кислоту, деканову 60 кислоту, додеканову кислоту, тетрадеканову кислоту, гексадеканову кислоту, октадеканову

кислоту (тобто стеаринову кислоту) і олеїнову кислоту; складні ефіри багатоатомних спиртів і середньоланцюгових жирних кислот; алкілові складні ефіри молочної кислоти; алкілові складні ефіри двохосновних кислот; ацильовані амінокислоти; піролідон; похідні піролідону; і їх комбінації.

5 Додаткові типи інтенсифікаторів поглинання через шкіру включають молочну кислоту, винну кислоту, 1,2,6-гексантиол, бензиловий спирт, ланолін, гідроксид калію (KOH) і трис(гідроксиметил)амінометан, але не обмежуються ними.

Конкретні приклади інтенсифікаторів поглинання через шкіру включають моноолеат гліцерину (GMO), сорбітанмонолаурат (SML), сорбітанмоноолеат (SMO), лаурет-4 (LTH) і їх комбінації, але не обмежуються ними.

10 У деяких випадках матрикс містить інтенсифікатор поглинання через шкіру в кількості від 2 % до 25 % (мас/мас), наприклад, від 5 % до 20 % (мас/мас), включаючи діапазон від 5 % до 15 % (мас/мас). У деяких випадках матрикс містить інтенсифікатор поглинання через шкіру в кількості приблизно 5 % (мас/мас), приблизно 10 % (мас/мас), приблизно 15 % (мас/мас) або  
15 приблизно 20 % (мас/мас).

У деяких варіантах втілення шар матрикса не розчинний у воді. Під "нерозчинний у воді" мають на увазі, що шар матрикса може бути занурений у воду на 1 добу або більше, наприклад, на 1 тиждень або більше, включаючи 1 місяць або більше, проявляючи слабе або відсутнє розчинення, наприклад, відсутність спостережуваного розчинення.

20 Основа

Як коротенько описано вище, розглянуті трансдермальні композиції можуть включати основу (тобто шар підложки). Основа може бути гнучкою настільки, що її можна вводити в тісний контакт із бажаною ділянкою поверхні тіла суб'єкта. Основу можна виготовити з матеріалу, що не всмоктує активний агент і не дозволяє активному агенту вивільнятися з боку основи. Основа  
25 може включати неткані матеріали, тканини, плівки (включаючи листові матеріали), пористі матеріали, спінені матеріали, папір, композитні матеріали, отримані ламінуванням нетканого матеріалу або тканини, і їхньої комбінації, але не обмежується ними.

Неткані матеріали можуть включати наступні матеріали: поліолефінові пластики, наприклад, поліетилен і поліпропілен; поліефірні пластики, наприклад, поліетилентерефталат, полібутилен-терефталат і поліетиленнафталат; віскозу, поліамід, поліефіри, поліуретан, поліакрилові пластики, полівініловий спирт, сополімери стирол-ізопрен-стирол і сополімери стирол-етилен-пропілен-стирол; і їх комбінації, але не обмежуються ними. Тканини можуть включати бавовняні тканини, віскозу, поліакрилові пластики, поліефірні пластики, полівініловий спирт і їхні комбінації, але не обмежуються ними. Плівки можуть включати наступні матеріали:  
35 поліолефінові пластики, наприклад, поліетилен і поліпропілен; поліакрилові пластики, наприклад, поліметилметакрилат і поліетилметакрилат; поліефірні пластики, наприклад, поліетилентерефталат, полібутилен-терефталат і поліетиленнафталат; і, крім того, целофан, полівініловий спирт, сополімери етилен-вініловий спирт, полівінілхлорид, полістирол, поліуретан, поліакрилонітрил, фтор-каучуки, сополімери стирол-ізопрен-стирол, бутадієн-стирольний каучук, полібутадієн, сополімери етилен-вінілацетат, поліамід і полісульфон; і їх комбінації, але не обмежуються ними. Паперові матеріали включають просочений папір, папір з покриттям, папір без деревної маси, крафт-папір, японський папір, пергамін, синтетичний папір і їх комбінації, але не обмежуються ними. Композитні матеріали можуть включати композитні матеріали, отримані ламінуванням вищеописаної плівки на  
45 вищеописаний нетканий матеріал або тканину, але не обмежуються ними.

Розмір основи може змінюватися, і в деяких випадках розмір основи встановлюють таким, щоб закрити бажану ділянку-мішень поверхні тіла. У деяких варіантах втілення довжина основи перебуває в діапазоні від 2 до 100 см, наприклад, від 4 до 60 см, а ширина - у діапазоні від 2 до 100 см, наприклад, від 4 до 60 см.

50 У деяких варіантах втілення шар основи нерозчинний у воді. Під "нерозчинний у воді" мають на увазі, що шар основи може бути занурений у воду на 1 добу або більше, наприклад, на 1 тиждень або більше, включаючи 1 місяць або більше, проявляючи слабе або відсутнє розчинення, наприклад, відсутність спостережуваного розчинення.

Антиадгезійний матеріал

55 У деяких варіантах втілення на шарі активного агента (тобто матрикса), конкретно, на поверхні шару активного агента, що є дистальною (тобто протилежною) від шару основи може бути присутнім антиадгезійний матеріал. Антиадгезійний матеріал полегшує захист шару активного агента. Антиадгезійний матеріал можна виготовити, обробивши одну сторону паперу без деревної маси, покритої поліетиленом, пергаменту, покритого поліолефіном,  
60 поліетилентерефталатної (поліефірної) плівки, поліпропіленової плівки й т.п. силіконом.

### Клейке покриття

У необов'язковому випадку для посилення клейких властивостей композиції при її нанесенні на шкіру можна використовувати одне або більше клейких покриттів. Клейкі покриття можуть включати шар клейкого матеріалу, присутній на матеріалі основи, наприклад, на пористому, непористому, окклюзивному або повітропроникному матеріалі основи. Розміри клейкого покриття вибирають такими, щоб забезпечити бажані функціональні можливості, причому в деяких випадках зазначені розміри вибирають такими, щоб клейке покриття при нанесенні поверх препарату активного агента поширювалося на деяку відстань за межами однієї або більше сторін препарату активного агента. У деяких випадках площа клейкого покриття перевищує площу препарату активного агента на 5 % або більше, наприклад, на 10 % або більше, включаючи 20 % або більше. Під час використання клейке покриття може наносити пацієнт, особа, яка здійснює піклування, або таке покриття може входити до складу набору.

### СПОСОБИ ВИКОРИСТАННЯ

Способи використання продуктів - трансдермальних композицій - включають введення ефективної кількості композиції пропіламіноіндану в організм суб'єкта з метою лікування розглянутого стану суб'єкта, наприклад, як описано в розділі Призначення нижче. Під "лікуванням" мають на увазі щонайменше пригнічення або полегшення симптомів, асоційованих зі станом, на який страждає суб'єкт, причому пригнічення і полегшення використовують у широкому змісті, відносячи їх щонайменше до зниження інтенсивності параметра, наприклад, симптому, асоційованого зі станом, що піддається лікуванню. Фактично, лікування також включає ситуації, коли стан повністю пригнічують, наприклад, запобігають його виникненню або зупиняють, наприклад, припиняють так, що суб'єкт більше не відчуває цей стан. Фактично, лікування включає як профілактику, так і власне лікування стану.

При практичному здійсненні зазначених способів трансдермальні композиції, описані тут, можна використовувати для місцевого застосування, тобто зазначені трансдермальні композиції можна наносити на будь-яку зручну ділянку поверхні тіла (наприклад, ділянка шкіри). Розглянуті ділянки поверхні тіла включають як ділянки слизової, так і ділянки кератинізованої шкіри, і, таким чином, включають: ротову порожнину, носову порожнину, очі, задній прохід, піхву, руки, ноги, тулуб, голову тощо. Площа поверхні, що покривається композицією для місцевого застосування після нанесення, є достатньою для надходження достатньої кількості агента, що вводиться, і в деяких варіантах втілення перебуває в діапазоні від 1 до 200 см<sup>2</sup>, наприклад, від 10 до 180 см<sup>2</sup>, включаючи діапазон від 100 до 150 см<sup>2</sup>, наприклад, 140 см<sup>2</sup>.

Трансдермальні композиції можна утримувати на ділянці поверхні тіла, на яку їх нанесли, протягом бажаного періоду часу, наприклад, для доставки бажаної кількості активного агента. У деяких випадках період часу, протягом якого композицію утримують на ділянці нанесення, становить 24 години або більше, наприклад, 48 годин або більше, включаючи 72 години або більше, наприклад, 96 годин або більше.

При практичному здійсненні розглянутих способів задане дозування трансдермальної композиції можна наносити один раз або багаторазово протягом заданого періоду часу, наприклад, у ході захворювання або стану, що піддається лікуванню, причому режим дозування при використанні множинних композицій протягом заданого періоду часу може бути щоденним, щотижневим, раз у два тижні, щомісячним тощо.

Площа шкіри, що покривається композицією для місцевого застосування, може змінюватися. У деяких випадках площа шкіри, що покривається композицією для місцевого застосування після її нанесення, перебуває в діапазоні від 1 до 200 см<sup>2</sup>, наприклад, від 10 до 180 см<sup>2</sup>, включаючи діапазон від 100 до 150 см<sup>2</sup>.

Після нанесення трансдермальної композиції активного агента на ділянку шкіри на бажаний період часу (наприклад, на час, достатній для доставки необхідної дози активного агента в організм суб'єкта протягом певного часу) композицію можна видалити з ділянки шкіри. Нову трансдермальну композицію можна нанести на цю ж або іншу ділянку шкіри. Нову трансдермальну композицію можна нанести на іншу ділянку шкіри для зниження можливого виникнення подразнення шкіри і/або сенсibiliзації шкіри на ділянці попереднього нанесення.

У деяких варіантах втілення розглянуті способи включають діагностичний етап. Діагностувати необхідність використання розглянутих способів стосовно окремих осіб можна з використанням будь-якого підходящого протоколу. Крім того, може бути відомо, що окремі особи мають потребу в розглянутих способах, наприклад, що вони страждають хворобою Паркінсона. Діагностику або оцінку розглянутого стану можна здійснити за допомогою будь-якого підходящого діагностичного протоколу.

Крім того, способи відповідно до винаходу можуть включати оцінку ефективності протоколу лікування, що включає нанесення композиції знеболюючої емульсії місцевої дії. Оцінку ефективності лікування можна здійснити за допомогою будь-якого підходящого протоколу.

У деяких випадках трансдермальні композиції можна вводити в комбінації з одним або декількома додатковими терапевтичними засобами, специфічними для розглянутого стану. Фактично, трансдермальні композиції можна використовувати в якості монотерапевтичного засобу для лікування розглянутого розладу, або, у якості альтернативи, як, наприклад, у випадку хвороби Паркінсона, їх можна використовувати як допоміжний засіб поряд із загальноприйнятими терапевтичними засобами на основі L-ДОФА.

Трансдермальні композиції відповідно до винаходу можна вводити суб'єктам різних видів. Розглянуті суб'єкти включають ссавців, як людину, так і не людину, включаючи загони хижих (наприклад, собак і кішок), гризунів (наприклад, мишей, морських свинок і пацюків), зайцеподібних (наприклад, кроликів) і приматів (наприклад, людини, шимпанзе й мавп), але не обмежуються ними. У деяких варіантах втілення суб'єкти, наприклад, пацієнти, є людьми.

#### ПРИЗНАЧЕННЯ

Трансдермальні композиції відповідно до винаходу знаходять застосування скрізь, де в суб'єкта наступить поліпшення після трансдермального введення пропіламінондану, наприклад, разагіліну. Разагілін і/або його солі знаходять застосування при лікуванні різних захворювань і станів, наприклад, у числі іншого, хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера, розладів пам'яті, інсульту і інших розладів, наприклад, як описано в патентах США №№ 5387612; 5453446; 5457133; 5668181; 5576353; 5532415; 5599991; 5786390; 5519061; 5891923; 5744500 і 6316504, зміст яких включено в цей документ за допомогою посилання. Під "лікуванням" мають на увазі досягнення щонайменше полегшення симптомів, асоційованих зі станом, на який страждає суб'єкт, причому полегшення використовують у широкому розумінні, відносячи їх щонайменше до зниження інтенсивності параметра, наприклад, симптому, асоційованого зі станом, що піддається лікуванню. Фактично, лікування також включає ситуації, коли патологічний стан або щонайменше симптоми, асоційовані з ним, повністю пригнічують, наприклад, запобігають його виникнення або зупиняють, наприклад, припиняють, так що суб'єкт більше не страждає цим станом або щонайменше не відчуває симптомів, характерних для цього стану.

#### НАБОРИ

Крім того, представлені набори для практичного здійснення деяких способів, описаних тут. У деяких варіантах втілення зазначені набори включають одну або більше трансдермальну композиції, як описано вище. У деяких варіантах втілення зазначені набори включають клейке покриття, як описано вище. У деяких варіантах втілення зазначені набори включають багаточастинні препарати, наприклад, що включають шар, що містить лікарський засіб і шар, що може містити або не містити який-небудь лікарський засіб і інші допоміжні речовини. У даному наборі, що включає дві або більше композиції, зазначені композиції можуть бути упаковані окремо або бути присутніми у спільному контейнері.

У деяких варіантах втілення зазначені набори також включають інструкції із практичного здійснення розглянутих способів або засоби для їхнього одержання (наприклад, URL веб-сайту, що вказує користувачеві на веб-сторінку, де перебувають ці інструкції), причому зазначені інструкції можуть бути надруковані на матеріалі, причому зазначений матеріал може являти собою один або більше з наступних предметів: інструкцію-вкладиш, упаковку, контейнер з реагентом тощо. У розглянутих наборах зазначені один або більше компонентів перебувають у тому самому або в різних контейнерах, залежно від зручності і бажаності цього.

Наступні приклади представлені для ілюстративних, а не обмежуючих цілей. Конкретно, наступні приклади являють собою конкретні варіанти здійснення цього винаходу. Зазначені приклади призначені лише для ілюстративних цілей і не призначені для обмеження рамок винаходу будь-яким чином.

#### ПРИКЛАДИ

##### I. Матеріали й способи

##### A. Виготовлення шару-резервуара з активним агентом

Склади виготовляли, змішуючи вихідні розчини кожного з компонентів суміші в органічних розчинниках (зазвичай 30-60 мас. % вмісту твердої речовини в етилацетаті, метанолі і/або етанолі), після чого виконували процес перемішування. Після утворення гомогенної суміші розчин наносили на антиадгезійний матеріал (силіконізовану поліефірну плівку товщиною 2-3 мила) і висушували за 65° - 80 °C протягом 10-90 хвилин. Клейкі плівки ламінували, створюючи ПЕТФ-основу.

##### B. Тести трансдермального надходження

Епідермальні шари (роговий шар і епідерміс) шкіри трупа людини відокремлювали від повношарової шкіри у вигляді шкірної мембрани. Зразки висікали за допомогою дугоподібного вибивача, кінцевий діаметр зразків становив приблизно 2,0 см<sup>2</sup>. Видаляли антиадгезійний матеріал і поміщали систему на поверхню епідермісу/рогового шару клейким шаром, що містив ліки, до рогового шару. Акуратно надавлювали, забезпечуючи гарний контакт між клейким шаром і роговим шаром. Донорну і рецепторну сторони дифузійної камери стискали й у дифузійну камеру вносили рецепторний розчин, що містив фосфатний буфер при pH 6,5. Клітини зберігали за 33 °C протягом експерименту. Через регулярні інтервали відбирали зразки рецепторного розчину і вимірювали концентрацію активного агента за допомогою ВЕРХ. Вилучений рецепторний розчин заміщали свіжим розчином, підтримуючи умови достатнього розведення. Потік активного агента розраховували на підставі нахилу графіка загальної кількості лікарського засобу в камері приймача від часу.

#### С КОНКРЕТНІ ПРИКЛАДИ

##### С.1 ПОТІК ОСНОВИ РАЗАГІЛІНУ В АКРИЛАТНОМУ КЛЕЙКОМУ МАТЕРІАЛІ: ЕФЕКТ ЗАВАНТАЖЕННЯ

Використовуючи загальний спосіб, описаний раніше, виготовили ряд трансдермальних систем, що містили різні кількості основи разагіліну в Duro-tak® 87-4287; подробиці показані в наступній таблиці. Вимірювали потік через шкіру трупа людини; результати графічно представлені на фіг. 2. Спостерігали значний ефект завантаження основи разагіліну. Крім того, спочатку мало місце вибухове надходження, після чого спостерігали значне зниження надходження. Оскільки разагілін є потужним лікарським засобом з добовим дозуванням 1 мг, вибухове надходження з високою швидкістю потоку небажано.

Таблиця 1

Зразок	Клейкий матеріал	Завантаження ліків
1	Duro-tak® 87-4287	5 %
2	Duro-tak® 87-4287	10 %
3	Duro-tak® 87-4287	15 %

##### С.2 ПОТІК ОСНОВИ РАЗАГІЛІНУ В ПОЛІІЗОБУТИЛЕНОВОМУ КЛЕЙКОМУ МАТЕРІАЛІ: ЕФЕКТ ЗАВАНТАЖЕННЯ

Використовуючи загальний спосіб, описаний раніше, виготовили ряд трансдермальних систем, що містили різні кількості основи разагіліну в поліізобутиленовому клейкому матеріалі; подробиці показані в наступній таблиці. Вимірювали потік через шкіру трупа людини; результати графічно представлені на фіг. 3. Поліізобутиленовий клейкий матеріал склали із препаратів поліізобутилену опанол В10, опанол В30 і полібутилену Н1900 у співвідношенні 6:6:1.

Таблиця 2

Зразок	Клейкий матеріал	Завантаження ліків
1	Поліізобутилен	1 %
2	Поліізобутилен	3 %
3	Поліізобутилен	5 %

##### С.3 ПОТІК ОСНОВИ РАЗАГІЛІНУ В СИЛІКОНІ

Використовуючи загальний спосіб, описаний раніше, виготовили трансдермальні системи, що містять основу разагіліну в силіконовому клейкому матеріалі (Bio-PSA 7-4101); подробиці показані в наступній таблиці. Вимірювали потік через шкіру трупа людини. Потік у рівноважному стані становив приблизно 0,1 мкг/ч.см<sup>2</sup>. Bio-PSA 7-4101 одержали від Dow Corning. Він являв собою аміносумісний матеріал, що самоклеїться, зі співвідношенням смоли й полімеру, рівним 65/35. Його поставляли у вигляді розчину в гептані, що містив 60 % твердої речовини.

Таблиця 3

Зразок	Клейкий матеріал	Допоміжна речовина	Завантаження ліків	Потік у рівноважному стані (мкг/ч.см <sup>2</sup> )
1	95 % Bio-PSA 7-4101	Відсутній	5 % основа разагіліну	0,1
2	80 % Bio-PSA 7-4101	15 % силіконове масло	5 % основа разагіліну	0,1

#### С.4 ПОТІК РАЗАГІЛІНУ МЕЗИЛАТУ В АКРИЛАТНОМУ КЛЕЙКОМУ МАТЕРІАЛІ: ЕФЕКТ ЗАВАНТАЖЕННЯ EUDRAGIT E100

Використовуючи загальний спосіб, описаний раніше, виготовили ряд трансдермальних систем, що містили різні кількості Eudragit E100 в акрилатному клейкому матеріалі; подробиці показані в наступній таблиці. Вимірювали потік через шкіру трупа людини; результати графічно представлені на фіг. 4. Отримані дані показували взаємодію між разагіліну мезилатом і слабкою основою Eudragit. Використання Eudragit E100 відіграло значну роль у збільшенні потоку через шкіру при використанні разагіліну мезилату в системі на основі пластиру.

Таблиця 4

Зразок	Клейкий матеріал	Допоміжна речовина	Завантаження разагіліну мезилат
1	Duro-tak® 87-4287	0 %E100	8 %
2	Duro-tak® 87-4287	3 %E100	8 %
3	Duro-tak® 87-4287	5 %E100	8 %
4	Duro-tak® 87-4287	8 %E100	8 %

#### С.5 ПОТІК РАЗАГІЛІНУ МЕЗИЛАТУ В АКРИЛАТНОМУ КЛЕЙКОМУ МАТЕРІАЛІ: ДІЯ КЛЕЙКОГО МАТЕРІАЛУ

Використовуючи загальний спосіб, описаний раніше, виготовили ряд трансдермальних систем, що містили різні акрилатні клейкі матеріали; подробиці показані в наступній таблиці. Вимірювали потік через шкіру трупа людини; результати графічно представлені на фіг. 5. Однією з основних відмінностей між цими акрилатними клейкими матеріалами був вміст функціональних COOH-груп. Duro-tak® 87-4287 не містив COOH-груп, у той час як Duro-tak® 87-2100 і Duro-tak® 87-2852 містили різну кількість COOH-груп. Отримані дані показували взаємодію між разагіліну мезилатом, Eudragit E100 і COOH-групами клейкого матеріалу. Для системи із клейким матеріалом без COOH-груп спочатку також мала місце вибухова доставка, хоча й не настільки значна, як у системах, що містять основу разагіліну. Вибухову доставку можна було значно послабити, використовуючи клейку речовину, що містила COOH-групи. Зразок № 3 містив найбільшу концентрацію COOH і забезпечував найбільш рівномірну доставку. Для контрольованої доставки часто бажаний профіль доставки, близький до профілю нульового порядку.

Таблиця 5 (№12)

Зразок	Клейкий матеріал	Допоміжна речовина	Завантаження разагіліну мезилат
1	Duro-tak® 87-4287	4 % E100	8 %
2	Duro-tak® 87-2100	4 % E100	8 %
3	Duro-tak® 87-2852	4 %E100	8 %

#### С.6 ПОТІК В АКРИЛАТНОМУ КЛЕЙКОМУ МАТЕРІАЛІ: ДІЯ КЛЕЙКОГО МАТЕРІАЛУ

Використовуючи загальний спосіб, описаний раніше, виготовили ряд трансдермальних систем, що містили різні акрилатні клейкі матеріали; подробиці показані в наступній таблиці. Вимірювали потік через шкіру трупа людини; результати графічно представлені на фіг. 6. Отримані дані показували взаємодію між разагіліну мезилатом, Eudragit E100 і COOH-групами клейкого матеріалу.

Таблиця 6

Зразок	Клейкий матеріал	Допоміжна речовина	Завантаження ліків
1	Gelva 2495	4 %E100	10 % разагіліну мезилат
2	Gelva 2999	4 %E100	10 % разагіліну мезилат
3	Duro-tak® 87-2852	4 %E100	10 % разагіліну мезилат
4	Duro-tak® 87-2852	відсутній	10 % основа разагіліну

#### С.7 ПОТІК В АКРИЛАТНОМУ КЛЕЙКОМУ МАТЕРІАЛІ: КОНСТРУКЦІЯ БАГАТОШАРОВОГО ПРЕПАРАТУ

Використовуючи загальний спосіб, описаний раніше, виготовили ряд трансдермальних систем, що містили різні акрилатні клейкі матеріали й і що володіли різною конструкцією; подробиці показані в наступній таблиці. Вимірювали потік через шкіру трупа людини; результати

графічно представлені на фіг. 7. У шар лікарського засобу завантажували як разагіліну мезилат, так і E100. Шар клейкого матеріалу можна використовувати для цілей контролю приклеювання до шкіри.

Таблиця 7

Зразок	Препарат			Завантаження
	Шар лікарського засобу	Шар клейкого матеріалу	Допоміжна речовина	
1	Duro-tak® 87-2100	відсутній	8 %E100	14 %
2	Duro-tak® 87-2100	Gelva 2999	8 %E100	14 %
3	Duro-tak® 87-2852	Gelva 2999	8 %E100	14 %
4	Duro-tak® 87-2852 (50 %) Gelva 2999 (50 %)	Відсутній	6 %E100	10 %

5

#### С.8 ПОТІК В АКРИЛАТНОМУ КЛЕЙКОМУ МАТЕРІАЛІ: ДІЯ КЛЕЙКОГО МАТЕРІАЛУ І ДОПОМІЖНОЇ РЕЧОВИНИ

Використовуючи загальний спосіб, описаний раніше, виготовили ряд трансдермальних систем, що містили різні акрилатні клейкі матеріали і різні основні допоміжні речовини; подробиці показані в наступній таблиці. Вимірювали потік через шкіру тупа людини; результати графічно представлені на фіг. 8. Отримані дані показали, що Eudragit E100 можна замінити іншими слабкими основами, що володіють аналогічними властивостями.

10

Таблиця 8

Зразок	Клейкий матеріал	Допоміжна речовина	Завантаження ліків
1	Duro-tak® 87-2100	6 %E100	10 % разагіліну мезилат
2	Duro-tak® 87-2196	6 %E100	10 % разагіліну мезилат
3	Duro-tak® 87-2852	6 % E100	10 % разагіліну мезилат
4	Duro-tak® 87-2196	4,4 % триетаноламін	10 % разагіліну мезилат
5	Gelva 2999	4,4 % триетаноламін	10 % разагіліну мезилат

15

Хоча вищенаведений винахід описаний у деяких подробицях за допомогою креслень і прикладів з метою полегшення його розуміння, для фахівців з урахуванням ідеї цього винаходу очевидно, що в цей винахід можна внести деякі зміни й модифікації без виходу за рамки прикладеної формули винаходу.

20

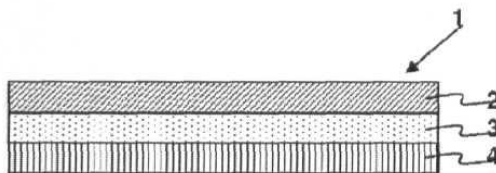
Відповідно, вищевикладене лише ілюструє принципи цього винаходу. Варто брати до уваги, що фахівці зможуть розробити різні зміни, які, хоча й не описані або не показані тут явно, втілюють у собі принципи цього винаходу й включені в його рамки. Крім того, всі приклади і умовна мова, що згадується тут, головним чином призначені для допомоги читачеві в розумінні принципів цього винаходу й відомостей, представлених авторами винаходу для розвитку даної області техніки, і повинні розглядатися як не обмежені конкретними згаданими прикладами і умовами. Більше того, всі висловлення, наведені тут, у яких згадуються принципи, аспекти й варіанти втілення цього винаходу, а також їхні конкретні приклади призначені для охоплення як їх структурних, так і функціональних еквівалентів. Крім того, передбачається, що такі еквіваленти включають як відомі в цей час еквіваленти, так і еквіваленти, які будуть розроблені в майбутньому, тобто будь-які розроблені елементи, що виконують аналогічну функцію, незалежно від їхньої структури. Таким чином, передбачається, що рамки цього винаходу не обмежуються показаними й описаними тут типовими варіантами втілення. На противагу цьому, рамки справжнього винаходу описуються прикладеною формулою винаходу.

25

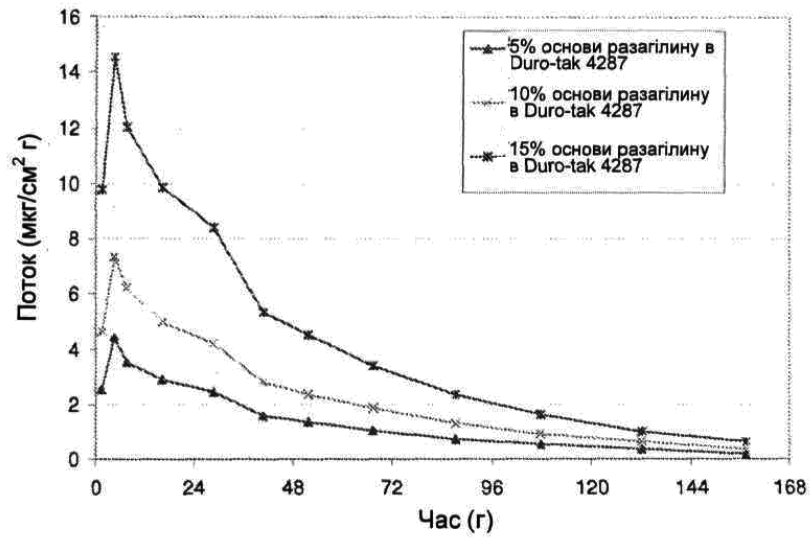
30

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

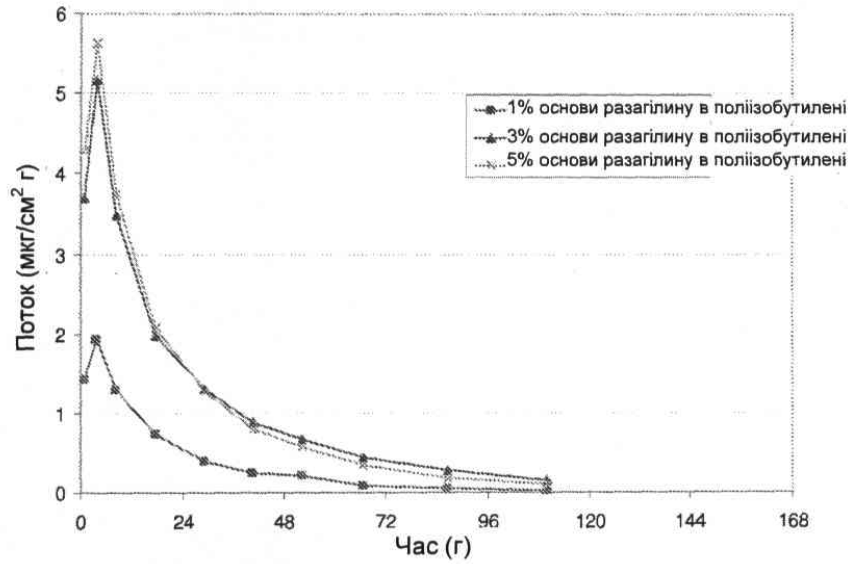
1. Трансдермальна композиція, що включає:
- 5 матрикс, що включає:  
пропіламіноіндан; і  
самоклейний матеріал, який включає карбоксильований полімер, що має функціональні групи -  
COOH; і  
основу,
- 10 причому трансдермальна композиція приготована таким чином, щоб забезпечувати істотною мірою рівномірне надходження пропіламіноіндану протягом тривалого часу.
2. Трансдермальна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що пропіламіноіндан являє собою N-пропаргіл-1-аміноіндан.
3. Трансдермальна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що карбоксильований полімер
- 15 включає акрилат-вінілацетатний співполімер.
4. Трансдермальна композиція за п. 1, де матрикс також включає слабку основу.
5. Трансдермальна композиція за п. 4, де слабка основа являє собою катіонний акриловий співполімер.
6. Трансдермальна композиція за п. 5, де катіонний акриловий співполімер являє собою
- 20 співполімер амінованого метакрилату.
7. Трансдермальна композиція за п. 6, де співполімер амінованого метакрилату являє собою співполімер діетиламіноетилметакрилату, бутилметакрилату і метилметакрилату.
8. Трансдермальна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що матрикс складається з:
- (а) вільної основи R(+)-N-пропаргіл-1-аміноіндану і самоклеючого матеріалу, причому
- 25 карбоксильований полімер включає акрилат-вінілацетатний співполімер; або
- (б) R(+)-N-пропаргіл-1-аміноінданмезилату, співполімеру амінованого метакрилату і самоклеючого матеріалу, причому карбоксильований полімер включає акрилат-вінілацетатний співполімер.
9. Трансдермальна композиція за будь-яким з пп. 1-8, яка **відрізняється** тим, що матрикс
- 30 містить інтенсифікатор.
10. Трансдермальна композиція за будь-яким з пп. 1-9, яка **відрізняється** тим, що пропіламіноіндан включає N-пропаргіл-1-аміноіндан у вигляді солі.
11. Трансдермальна композиція за будь-яким з пп. 1-10, яка **відрізняється** тим, що зміна надходження пропіламіноіндану протягом тривалого часу становить 30 % або менше.
- 35 12. Спосіб введення суб'єкту композиції пропіламіноіндану, що включає нанесення на поверхню шкіри суб'єкта трансдермальної композиції за будь-яким з пп. 1-10, причому трансдермальна композиція приготована таким чином, щоб забезпечувати істотною мірою рівномірне надходження пропіламіноіндану протягом тривалого часу.
13. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що зазначений тривалий час становить 72 години
- 40 або більше.
14. Комплект, що включає дві або більше трансдермальні композиції за будь-яким з пп. 1-10.



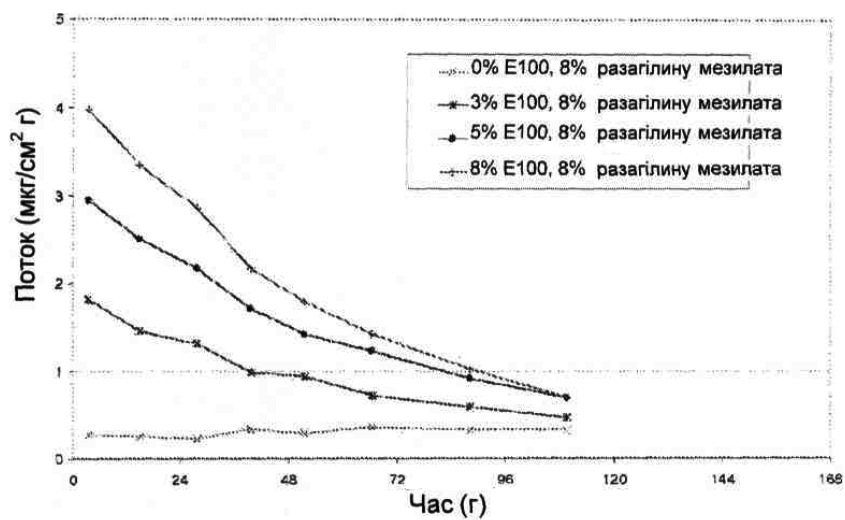
Фіг. 1



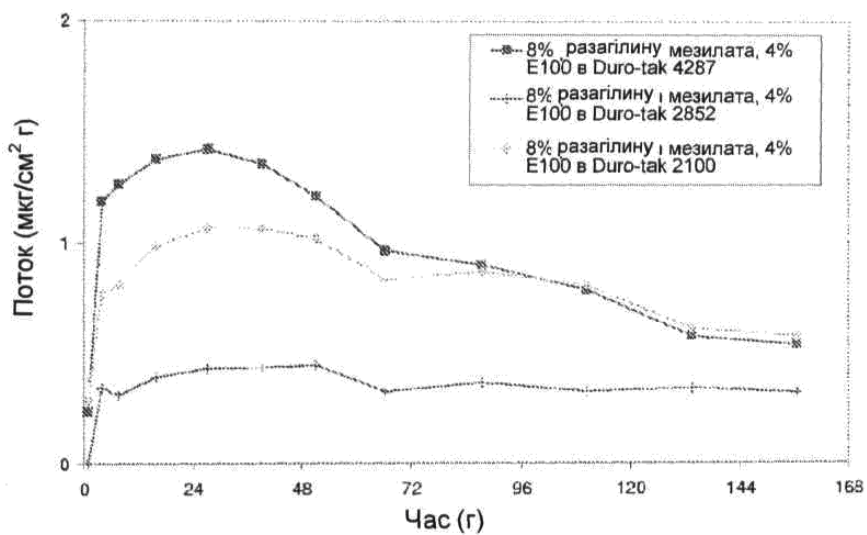
Фіг. 2



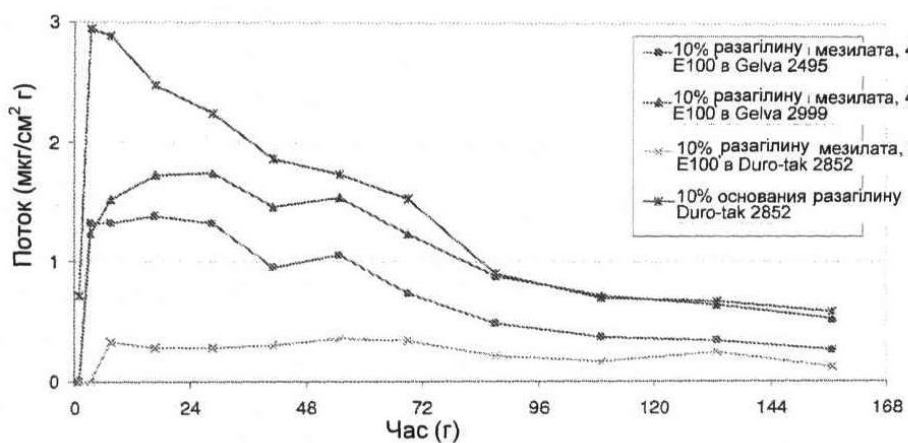
Фіг. 3



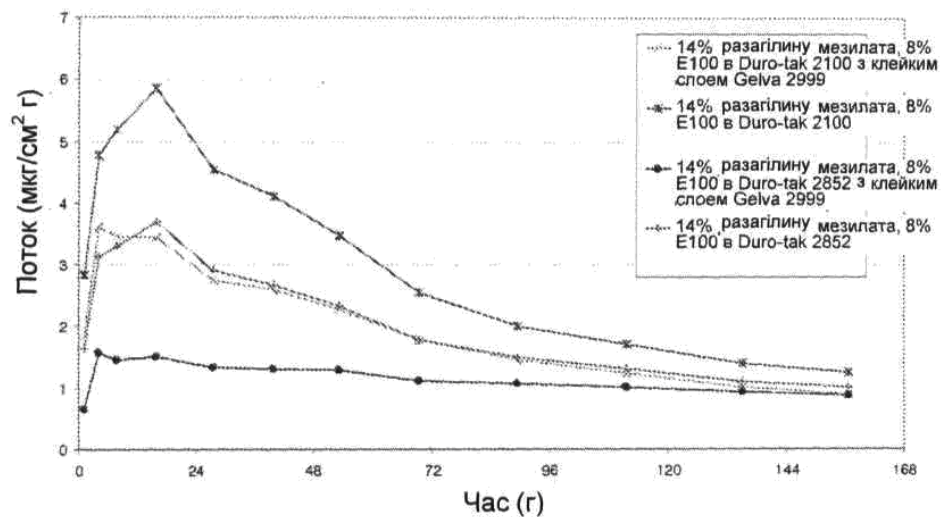
Фіг. 4



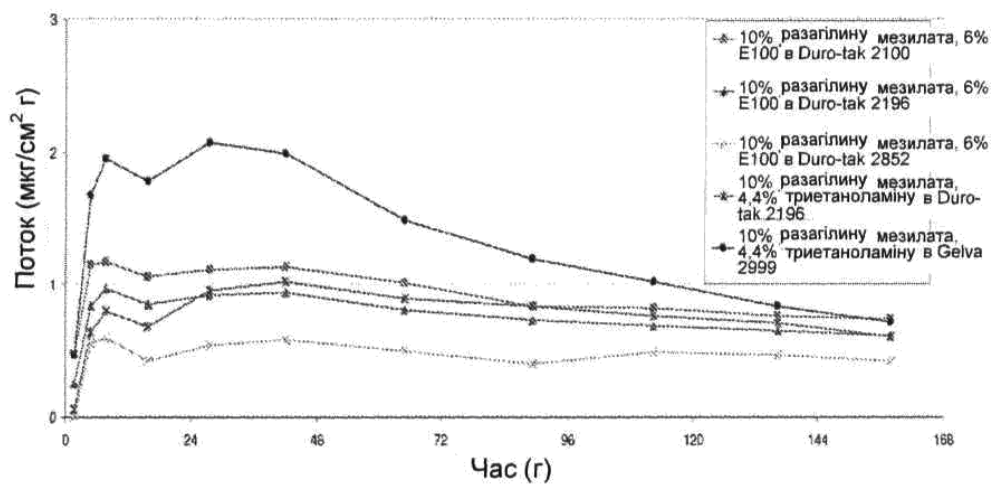
Фіг. 5



Фіг. 6



Фіг. 7



Фіг. 8

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

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