



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 58608

(13) C2

(51) 7 A61K9/00,31/5513

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ВВЕДЕННЯ ПСИХОТРОПНОГО ПРЕПАРАТУ ПОХІДНОГО 1,4-БЕНЗДІАЗЕПІНУ

1

2

(21) 2001021318

(22) 26 02 2001

(24) 15 08 2003

(46) 15 08 2003, Бюл. № 8, 2003 р.

(72) Кравченко Ірина Анатоліївна, Андронаті Сергій Андрійович

(73) ФІЗИКО-ХІМІЧНИЙ ІНСТИТУТ ІМ. О.В. БО-
ГАТСЬКОГО НАН УКРАЇНИ, Кравченко Ірина Ана-
толіївна, Андронаті Сергій Андрійович

(56) WO A 95/29678 09 11 95

WO A 93/18762 30 09 93

WO A 98/02148 22 01 98

(57) Спосіб введення лікарського засобу, що пере-
дбачає нанесення на поверхню шкіри психотроп-
ного препарату похідного 1,4-бенздіазепіну у
складі трансдермальної системи, який
відрізняється тим, що як психотропний препарат
використовують суміш двох похідних 1,4-
бенздіазепіну з різною ліпофільністю

Винахід стосується області експериментальної медицини, зокрема способу введення психотропних препаратів, конкретно похідних 1,4-бенздіазепіну

Найбільш близьким з відомих заявнику, є спосіб введення феназепаму який передбачає нанесення на шкіряну поверхню трансдермальної терапевтичної системи. До складу трансдермальної терапевтичної системи входять гідрогельова матриця та психотропний препарат феназепам (див. Кравченко І.А. і др. Динаміка фармакологічного действия трансдермальной лекарственной формы феназепам //Вісник фармації, 1999, №2(20) с. 127-129)

Даний спосіб обран як прототип

Спільним у заявленому та відомому способах є наявність таких ознак

нанесення на шкіряну поверхню психотропного препарату,

препарат наноситься у складі трансдермальної терапевтичної системи

Крім того в обох способах використовують речовини одного класу (похідні 1,4-бенздіазепіну), але внаслідок високої ліпофільності феназепаму, він повільно надходить через шкіру до організму, досягаючи терапевтичної концентрації через декілька годин

В основу винаходу поставлена задача розробити спосіб введення лікарського засобу, в якому за рахунок введення суміші похідних 1,4-бенздіазепіну, які мають різні властивості, забезпечити швидке надходження до організму активної речовини та її пролонговану дію протягом 72 го-

дин

Поставлена задача вирішена в способі введення лікарського засобу, що передбачає нанесення на шкіряну поверхню психотропного препарату у складі трансдермальної терапевтичної системи тим, що як психотропний препарат використовують суміш двох похідних 1,4-бенздіазепіну з різною ліпофільністю

Новим у винаході, що заявляється, є те, що діюча речовина являє собою не одну речовину, а суміш речовин одного класу та одно направленої дії, які мають різну ліпофільність

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляються і досягнутим результатом можна пояснити наступним

Бар'єрні властивості шкіри залежать від "хвилястості" шляху дифундуючих молекул та їх властивостей, які сприяють їх проходженню через шкіру. На шляху дифузії зустрічаються гідрофільні та гідрофобні області, і, як наслідок, найбільшу швидкість проникнення будуть мати ті речовини, які добре розчинні як у жирах, так і у воді. Головними фізико-хімічними факторами, які впливають на проникнення, є опір мембрани та молекулярна вага проникаючої речовини

Розчинність у воді деяких ліпофільних речовин дуже мала, саме тому швидкість проникнення їх з рогового шару у підлеглий тканини може бути лімітуючою стадією процесу проникнення

Маючи на увазі, що різні за ліпофільністю препарати - похідні 1,4-бенздіазепіну у складі трансдермальної системи, забезпечують різну швидкість досягнення фармакологічного ефекту, нами

(13) C2

(11) 58608

(19) UA

була запропонована комбінована лікарська форма, яка містить такі похідні

Спосіб здійснюється наступним чином

Спочатку готують трансдермальну терапевтичну систему, що містить два похідних 1,4-бенздіазепіну, які мають різну ліпофільність. Після цього дослідній тварині (миші або щури) виголюють ділянку неушкодженої шкіри і на цю ділянку здійснюють аплікацію приготовленої трансдермальної терапевтичної системи, що містить два похідних 1,4-бенздіазепіну (по 0,4 мг кожної речовини). Апліковані ділянки накривають волого непроникувальною плівкою.

Приклад 1 Приготували трансдермальну терапевтичну систему з включенням похідних 1,4-бенздіазепіну, зокрема діазепаму (7-хлор-2,3-дигідро-1-метил-5-феніл-1Н-1,4-1,4-бенздіазепін-2-он, $\log P=2,626$) та нітразепаму (7-нітро-2,3-дигідро-5-феніл-1Н-1,4-бенздіазепін-2-он, $\log P=2,18$)

Для цього 0,03г (30%) полівінілового спирту розчинили у 0,15мл дистильованої води і в отриманий розчин додали 0,07мл (70%) 1,2-пропіленпіклою, який містить 0,4мг розчинного нітразепаму та 0,4мг розчинного діазепаму. Суміш вилили у форму розміром 1х1см і підсушили при кімнатній температурі до постійної ваги.

Готова трансдермальна терапевтична система уявляла собою прогелітову матрицю, яка мала прямокутну форму та товщину 500 ± 50 мкм. 1см² матриці містить 0,8мг активної речовини.

Приклад 2 Приготували трансдермальну терапевтичну систему аналогічно Прикладу 1, але як похідні 1,4-бенздіазепіну узяти феназепам (7-бром-5-(орто-хлорфеніл)-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он, $\log P=3,037$) та 3-гідроксифеназепам (7-бром-5-(орто-хлорфеніл)-1,2-дигідро-3ОН-1,4-бенздіазепін-2-он, $\log P=2,071$)

Приклад 3 Здійснювали перевірку протисудомної дії препарату при його введенні за допомогою трансдермальної терапевтичної системи, отриманої у відповідності з Прикладом 1.

Для цього взяли 55 лабораторних мишей (середня вага 22 ± 2 г) і розділили на 11 груп по 5 тварин у кожній групі. I - група - контроль, II - XI групи - дослідні. Кожній групі аплікували трансдермальну терапевтичну систему на різний час: I - контроль, II - 0,25год, III - 0,5год, IV - 1год, V - 3год, VI - 6год, VII - 8год, VIII - 12год, IX - 24год, X - 48год, XI -

72год

Протисудомну дію перевіряли за допомогою тесту "антагонізм пентилентетразолом" (див. Феназепам / С.А. Андронати, Г.Я. Авруцкий, А.В. Богатский и др. - Киев: Наук. думка, 1982, С.148с.)

За допомогою цього тесту реєструються доза пентилентетразолу, яка викликає клоніко-тонічні судоми (ДКТС) та доза пентилентетразолу, яка викликає тонічну екстензію (ДТЕ) у контрольних та дослідних тварин. Ці показники дозволяють оцінити протисудомну дію препаратів, уведеної дослідним тваринам.

Контрольним мишам у хвостову вену вводили 1%-й розчин пентилентетразолу та реєстрували клонічні судоми та тонічну екстензію.

Дослідним тваринам спочатку виголили на спині ділянку неушкодженої шкіри, після чого на виголені ділянки здійснювали аплікацію трансдермальних терапевтичних систем, кожна з яких містила по 0,4мг діазепаму та нітразепаму.

Апліковані ділянки накривали вологонепроникувальною плівкою.

Тваринам II-XI дослідної групи через 0,25-72 години вводили пентилентетразол і також реєстрували клонічні судоми та тонічну екстензію.

Дані експерименту наведені у таблиці.

Приклад 4 Здійснювали перевірку протисудомної дії препарату при його введенні за допомогою трансдермальної терапевтичної системи, отриманої у відповідності з Прикладом 2, за методом, описаним у Прикладі 3.

Дані експерименту наведені у таблиці.

Як видно з таблиці, кількість пентилентетразолу, необхідного для появи у дослідних тварин клонічних судом та тонічної екстензії в разі використання феназепаму повільно зростає до 6 годин та залишається на постійному рівні до 72 годин. В разі використання трансдермальної терапевтичної системи, яка містить суміші діазепам/нітразепам та феназепам/3-гідроксифеназепам, кількість пентилентетразолу, необхідного для появи у дослідних тварин клонічних судом та тонічної екстензії виявляється практично на одному рівні, починаючи з 0,5 до 72 часів аплікації трансдермальної системи.

Таким чином, проведені дослідження підтвердили, що трансдермальне введення похідних 1,4-бенздіазепіну, які мають різні значення ліпофільності, дозволяє одержати швидкий протисудомний ефект, який продовжується протягом 72 годин.

Таблиця

Порівняльна характеристика протисудомної дії
похідних 1,4-бенздіазепіну.

Групи	Феназепам		Діазепам/Нітразепам		Феназепам-3-гідроксіфеназепам	
	ДКТС (%)	ДТЕ (%)	ДКТС (%)	ДТЕ (%)	ДКТС (%)	ДТЕ (%)
I	100	100	100	100	100	100
II	102	103	125	140	140	143
III	108	116	129	143	166	151
IV	105	109	145	180	224	240
V	146	166	143	172	245	250
VI	192	168	139	169	285	278
VII	186	241	139	159	287	290
VIII	219	207	151	172	295	284
IX	257	226	157	182	279	272
X	238	224	163	177	265	262
XI	216	216	153	164	231	269