



УКРАЇНА

(19) UA (11) 82472 (13) C2
(51) МПК (2006)
A61K 47/02
A61K 31/616 (2006.01)
A61P 19/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ТРАНСДЕРМАЛЬНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВУ КИСЛОТУ, ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КАЛЬЦИФІКАЦІЇ

1

(21) 20040604708
(22) 31.10.2002
(24) 25.04.2008
(86) РСТ/HU02/00112, 31.10.2002
(31) Р 0104968
(32) 16.11.2001
(33) HU
(46) 25.04.2008, Бюл.№ 8, 2008 р.
(72) ДАРДАІ ЗОЛЬТАН
(73) ДАРДАІ ЗОЛЬТАН
(57) 1. Трансдермальна фармацевтична композиція, що включає ацетилсаліцилову кислоту разом з носієм, розчинником і/або іншим допоміжним агентом, яка **відрізняється** тим, що містить карбонат і/або гідрокарбонат лужного металу і/або амонію в кількості, еквівалентній 0,01-1 г діоксиду вуглецю на 1 г ацетилсаліцилової кислоти, і буфер з рН 5,5- 7.
2. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить 0,1- 30 ваг.% ацетилсаліцилової кислоти з розрахунку на загальну вагу композиції.
3. Композиція за пп. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що містить карбонат і/або гідрокарбонат лужного металу і/або амонію в кількості, еквівалентній 0,01- 0,5 г діоксиду вуглецю на 1 г ацетилсаліцилової кислоти.

2

4. Композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що містить карбонат і/або гідрокарбонат лужного металу і/або амонію в кількості, еквівалентній 0,02-0,3 г діоксиду вуглецю на 1 г ацетилсаліцилової кислоти.
5. Композиція за п. 4, яка **відрізняється** тим, що містить карбонат і/або гідрокарбонат лужного металу і/або амонію в кількості, еквівалентній 0,02-0,2 г діоксиду вуглецю на 1 г ацетилсаліцилової кислоти.
6. Композиція за будь-яким з пунктів 1- 5, яка **відрізняється** тим, що містить як карбонат лужного металу карбонат натрію і як гідрокарбонат лужного металу - гідрокарбонат натрію.
7. Композиція за будь-яким з пунктів 1- 6, яка **відрізняється** тим, що містить як буфер для створення величини рН 5,5- 7 третинний амін, сіль третинного аміну або четвертинну амонієву сіль.
8. Композиція за п. 7, яка **відрізняється** тим, що містить як буфер триетаноламін.
9. Композиція за будь-яким з пунктів 1- 8, яка **відрізняється** тим, що містить один або більше додатковий активний агент, вибраний з групи, що включає протизапальний агент, знеболюючий агент, протиревматичний агент, міорелаксant, місцевий анестетик, поророзширюючий засіб і/або засіб для зменшення роздратування шкіри.

Винахід відноситься до трансдермальних фармацевтичних композицій, що містять аспірин, які можуть бути використані при лікуванні кальцифікації.

Кальцифікація хрящів, суглобів і внутрішніх органів є захворюванням, яке з віком виникає у багатьох людей; даний розлад є причиною розвитку численних хвороб або медичних станів (таких як запалення суглобів, ревматизм, захворювання опорно-рухового апарату, деформації і т.д.). Відома велика кількість

терапевтичних способів лікування кальцифікації і її наслідків. Такі способи включають немедикаментозне лікування (як, наприклад, дієта, лікувальна гімнастика, масаж, грязьове лікування, бальнеотерапія і т.д.) і різні лікарські терапії (такі як застосування протизапальних, знеболюючих засобів, міорелаксантів і т. д.), що звичайно використовуються в поєднанні. Важливим представником знеболюючих і протизапальних засобів є ацетилсаліцилова кислота (аспірин), яку застосовують головним чином для лікування

(13) C2

(11) 82472

(19) UA

ревматичних артритів, ревматоїдних артритів і артритоподібних станів у формі композицій для перорального застосування або ін'єкцій, але також іноді використовують і у вигляді трансдермальних композицій [Byoin Yakugaku 17 (5), 335-340 (1991) (див. С.А. 116, 158740q); Drugs of Today 33 (5), 299-306 (1997), патенти США №№4275059, 5260066 і 5612382, патент Великобританії №1036314, патент Франції №2295753]. В деяких з перерахованих статей, а також в роботі, опублікованій [в журналі Arch. Int. Pharmacodyn. 177 (1), 211-223 (1969)], також показано, що ацетилсаліцилова кислота має протикальцинозну дію.

Проте добре відомо, що при попаданні в організм ацетилсаліцилова кислота протягом короткого часу метаболізується і розкладається на саліцилову кислоту і оцтову кислоту. Результати проведених досліджень повністю підтвердили такий швидкий метаболізм. Не дивлячись на те, що ці два метаболіти також зменшують кальцифікації з утворенням саліцилату кальцію і ацетату кальцію [така дія саліцилової кислоти обговорюється в згадуваній вище статті, опублікованій в журналі Arch. Int. Pharmacodyn. 177 (1), 211-223 (1969)], поява в організмі двох сполук, що утворилися, зокрема, ацетату кальцію, є вкрай небажаною з погляду нефрології через його специфічну кристалічну структуру. Можливо, цим пояснюється, чому ацетилсаліцилову кислоту, не дивлячись на її багатообіцяючу активність, не використовують на практиці для припинення вже існуючої кальцифікації або для її зменшення.

Даним винаходом встановлено, що в буферному середовищі з величиною рН 5,5 - 7 і в присутності карбонату або гідрокарбонату лужного металу або амонію метаболізм ацетилсаліцилової кислоти може бути сповільнений до такого ступеня, що в області кальцифікації перетворення ацетилсаліцилової кислоти в ацетилсаліцилат кальцію протікатиме багато швидше, ніж її метаболізм до саліцилової і оцтової кислот. Ацетилсаліцилова кислота, зв'язана в ацетилсаліцилат кальцію, не піддається надалі метаболізму, а виводиться з організму в незмінній формі, не викликаючи нефрологічних уражень.

Тому можна створити безпечну з погляду нефрології фармацевтичну композицію для цільового лікування кальцифікації.

Даний винахід відноситься до трансдермальної фармацевтичної композиції, що включає ацетилсаліцилову кислоту разом з носієм, розчинником і/або іншим допоміжним агентом, прийнятною для трансдермального застосування. Композиція згідно винаходу також містить карбонат лужного металу, карбонат амонію, гідрокарбонат лужного металу і/або гідрокарбонат амонію в кількості, еквівалентній 0,01 - 1г діоксиду вуглецю на 1г ацетилсаліцилової кислоти, і буфер

Враховуючи іонну рівновагу організму, бажано в якості карбонату або гідрокарбонату лужного металу використовувати карбонат або гідрокарбонат натрію.

Трансдермальні композиції згідно винаходу можуть включати ацетилсаліцилову кислоту в

кількостях, що звичайно використовуються у відомих композиціях подібного типу. Композиції згідно винаходу, як правило, можуть містити 0,1 - 30ваг.%, переважно 0,5 - 20ваг.%, переважніше - 2 - 15ваг.% ацетилсаліцилової кислоти з розрахунку на загальну вагу композиції. Проте фахівцям в області фармакотехнології добре відомо, що вміст активного компонента при цьому може варіюватися залежно від фактичного типу композиції.

Композиції згідно винаходу можуть містити карбонат лужного металу, карбонат амонію, гідрокарбонат лужного металу і/або гідрокарбонат амонію в кількості, еквівалентній, переважно, 0,01 - 0,5г, переважніше, 0,02 - 0,3г, найбільш переважно - 0,02 - 0,2г діоксиду вуглецю, з розрахунку на 1г ацетилсаліцилової кислоти.

Ще одна особливість композиції згідно винаходу полягає в тому, що величина її рН складає від 5,5 до 7, переважно, близько 6,5. Для водних композицій, таких як емульсії, гелі, креми і т.д., що містять, щонайменше, 5ваг.% води, ця цифра є величиною рН, визначеною безпосередньо в композиції. Для безводних композицій, таких як жирні креми або пластири з сухим шаром лікарського засобу, ці цифри означають величину рН композиції під час її контакту з водою (наприклад, при намащуванні на вологу поверхню шкіри або під час занурення у воду). Для доведення величини рН композиції до заданого значення можуть бути використані будь-які стандартні нетоксичні фармацевтично прийнятні буферні розчини. Серед таких буферів переважними є третинні аміни (як, наприклад, триетаноламін), солі третинних амінів і

Композиції згідно винаходу можуть бути представлені в будь-якій формі, прийнятній для місцевого застосування, такої як розчини, емульсії, суспензії, мазі, креми, лосьйони, збовтувані мікстури, гелі, пластири і т.д. Дані композиції крім активного агента - ацетилсаліцилової кислоти також включають носії, розчинники і/або інші допоміжні агенти, що звичайно використовуються в подібних композиціях, агенти, що уповільнюють метаболізм (карбонат і/або гідрокарбонат лужного металу або амонію) і буферний розчин. Прикладами таких носіїв, розчинників і інших допоміжних агентів є: мазеві основи, такі як вазелін і ланолін; розчинники і водні розчинники, такі як вода, спирти і гліцерин; загусники і желіруючі агенти, такі як полівініловий спирт, полівінілацетат і полімерні похідні целюлози; іонні і неіонні тензиди; одоранти; речовини для регулювання осмотичного тиску; пігменти і фарбники. Бажаними є композиції, які містять загусник, необов'язково разом з антикоагулянтом, оскільки вони дозволяють використовувати в області лікування відносно високу місцеву дозу. До допоміжних агентів пред'являється єдина особлива вимога - вони не повинні реагувати з

Композиції необов'язково можуть містити інші біологічно активні речовини, такі як додаткові активні агенти, наприклад, протизапальні агенти, знеболюючі агенти, протиревматичні засоби, міорелаксанти, місцеві анестетики,

поророзширюючі засоби і/або засоби для зменшення роздратування шкіри. До додаткових активних агентів також відносяться активні агенти, що використовуються в стандартних рецептурах для місцевого лікування болів в суглобах і ревматичних болів, такі як, камфора, ментол, лідокаїн, диклофенак, екстракт зміїної отрути і тому подібне. Бажано, щоб в якості додаткових активних речовин композиції також включали засоби для розширення шкірних пір і/або засоби, що підвищують проникність судин, прикладами яких є капсаїцин, гістамін і екстракт шпанської мушки.

Якщо який-небудь з компонентів композиції містить іони лужних металів або амонію, необхідну кількість карбонату і/або гідрокарбонату лужного металу або амонію або його частину також можна визначити виходячи з цього компоненту додаванням розрахункової кількості діоксиду

Для лікування кальцифікації композицію згідно винаходу наносять на хвору частину тіла. Композиція діє черезшкірно. Якщо композиція є безводною, також повинна бути передбачена присутність води, наприклад, за рахунок зволоження ділянки, що піддається лікуванню, або занурення пластиру у воду перед

Додаткові подробиці винаходу проілюстровані наступними прикладами не обмежувального характеру.

Приклад 1

Гелі, що містять приведені нижче композиції, готують стандартними фармакотехнологічними методами:

(A)

Ацетилсаліцилова кислота	5г
Диклофенак Na	4г
Гідрокарбонат натрію	3г
Цетилтриметиламонш бромід	2г
Етилметилцелюлоза	5г
Етанол	25г
Дистильована вода	52г
pH гелю рівно 6,1.	

(B)

Ацетилсаліцилова кислота	10г
Триетаноламін	3г
Лідокаїн	3г
Метилцелюлоза	4г
Амонію карбонат	5г
Етанол	30г
Дистильована вода	45г
pH гелю рівно 6,7.	

(C)

Ацетилсаліцилова кислота	10г
Карбонат натрію	2г
Лідокаїн	4г
Настоянка капсаїцина	0,5г
Триетаноламін	3г
Полівініловий спирт	5г
Етанол	22г
Дистильована вода	53,5г
pH гелю рівно 6,5.	

Приклад 2

Вивчення біологічної активності і результати

(A) Дослідження метаболізму ацетилсаліцилової кислоти

Тести проводили на новозеландських великих білих кроликах-самцях віком 6 тижнів. Перед тестуванням тварин піддавали рентгенографії, щоб переконатися, що вони не страждають кальцифікацією. На спинках тварин голили волосяний покрив, після чого на шкіру наносили 0,6 г гелю, що містить наступну композицію:

ацетилсаліцилова кислота	0,05г
етанол	0,05г
метилцелюлоза	0,02г
дистильована вода	0,48г.

Проби крові відбирали періодично, як представлено в Таблиці 1, з шийних вен тварин, проби центрифугували для відділення плазми і методом ВЕРХ визначали зміст ацетилсаліцилової кислоти (АСК) і саліцилової кислоти (СК). Центрифуговану плазму перед аналізами зберігали при -22°C для того, щоб виключити виникнення якого-небудь протікаючого ex vivo метаболізму під дією естераз, присутніх в плазмі.

Результати представлені в Таблиці 1.

Таблиця 1

Вміст саліцилової кислоти і ацетилсаліцилової кислоти в пробах крові, мкг/мл плазми

Час, година	Кролик 1		Кролик 2		Кролик 3		Кролик 4	
	АСК	СК	АСК	СК	АСК	СК	АСК	СК
0	0	HMB	0	HMB	0	HMB	0	HMB
0,25	0,088	18,74	HMB	17,07	0,086	25,78	0,312	45,29
0,5	0,094	29,02	0,105	28,48	0,091	28,767	0,192	67,74
0,75	0,115	40,81	HMB	44,02	0,108	39,969	0,19	57,49
1	0,098	29,07	0,108	51,85	0,134	60,132	0,132	109,11
1,25	0,084	41,7	0,094	47,98	0,128	48,574	1,238	98,04
1,5	0,081	28,59	0,096	50,87	HMB	56,27	0,201	94,31
1,75	0,076	35,15	HMB	77,06	HMB	52,076	0,136	98,4
2	HMB	37	HMB	60,84	HMB	69,485	0,163	119,52

HMB - нижче за межу визначення

Дані Таблиці 1 показують, що вміст саліцилової кислоти в пробах крові був у всіх

випадках, щонайменше, в сто разів вище за вміст ацетилсаліцилової кислоти. Результати

вимірювань, що проводяться через кожні 15 хвилин, підтверджують, що ацетилсаліцилова кислота в живому організмі метаболізується протягом 15 хвилин з утворенням саліцилової і оцтової кислот.

Описане вище дослідження повторювали з тими ж тваринами, але в гель додавали 0,01г карбонату натрію і рН гелю доводили до 6,5 за допомогою буферного розчину. Результати представлені в Таблиці 2.

Таблиця 2

Вміст саліцилової кислоти і ацетилсаліцилової кислоти в пробах крові, мкг/мл плазми

Час, година	Кролик 1		Кролик 2		Кролик 3		Кролик 4	
	АСК	СК	АСК	СК	АСК	СК	АСК	СК
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	0,57	0,9	0,67	0,95	0,6	0,86	0,81	0,8
0,5	5,24	0,98	5,91	0,99	6,14	0,96	6,45	0,97
0,75	7,9	2,1	8,84	1,97	9,44	2,81	9,68	2,54
1	7,7	3,02	8,84	2,25	9,21	2,94	8,89	2,89
1,5	7,12	2,69	8,84	2,59	8,94	2,86	8,98	3,08
2	6,98	3,11	8,14	2,87	8,56	3,12	8,58	2,98
3	5,65	7,98	6,47	6,57	7,03	7,88	7,14	7,43
4	4,55	12,24	5,14	15,4	5,71	13,57	5,47	12,21

З даних Таблиці 2 видно, що кількість ацетилсаліцилової кислоти, присутньої в крові тварин, стабілізувалася протягом короткого індукційного періоду. Можна помітити крайнє уповільнення метаболізму. Початок метаболізму траплявся в основному на третю-четверту годину, проте навіть через 4 години 25% ацетилсаліцилової кислоти залишалося неметаболізованою. Тут необхідно підкреслити, що даний тест виконувався на здорових тваринах, у яких не відбувалося ні розчинення відкладень кальцію, ні утворення ацетилсаліцилату кальцію за рахунок цього розчинення. Враховуючи, що ацетилсаліцилова кислота, прореагувавши з кальцифікованою областю і, таким чином, перетворившись в ацетилсаліцилат кальцію, більше не може піддаватися метаболізму, а виводиться з організму в незмінній формі (що було перевірено аналізом сечі, зробленим для кроликів, які утримувалися на особливому,

збагаченому кальцієм раціоні), небажаного утворення ацетату кальцію можна успішно уникнути, обробляючи кальцифікований орган композицією згідно винаходу.

(В) Вивчення ефектів кальцифікація-розчинення в умовах *ex vivo*

Для дослідів використовували суглоби інтактних свиней. Кристал мармуру близько 5мм в діаметрі і вагою близько 1 - 1,5г розміщували на кожному суглобі, після чого кристал змащували гелем, що містить композицію складу (А) Прикладу 1. Через 8 годин обробку повторювали і суглоби залишали на ніч. Наступного дня результати оцінювали візуально. На жодному з суглобів не було знайдено залишків мармуру. Після хірургічного і рентгенографічного дослідження суглобів також не було знайдено ніякого пошкодження кістки, синовіальної мембрани або мозкової речовини.