



УКРАЇНА

ДЕРЖАВНЕ  
ПАТЕНТНЕ  
ВІДОМСТВО(19) **UA** (11) **26892** (13) **C1**  
(51) **6 C 07 C 211/21, C 07 C 211/26; A 61 K 31/135**ОПИС ДО ПАТЕНТУ  
НА ВІНАХІД

(54) ТРАНСДЕРМАЛЬНА КОМПОЗИЦІЯ, СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ, СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ, ЧУТЛИВИХ ДО ІНГІБУВАННЯ МОНОАМІНООКСИДАЗИ В

1

(21) 93002168  
(22) 14.06.93  
(24) 29.12.99  
(31) 1229/91  
(32) 15.04.91  
(33) HU  
(46) 29.12.99. Бюл. № 8  
(56) Заявка WO № 89/09051, 1989.  
(72) Заводські Сабо Анна (HU), Сабо Габриєла (HU), Тот Антал (HU), Сюч Тамаш (HU), Мадьяр Кальман (HU), Лендєл Йожеф (HU), Пінтер Янош (HU), Селєль Анна (HU), Сеге Андраш (HU), Мармароші Калалін (HU)  
(73) ХІНОІН ДЬОДЬСЕР ЕШ ВЕДЬСЕТІ ТЕРМЕКЕК ДЬЯРА РТ (HU)  
(57) 1. Трансдермальна композиція, що-державля активний інгредієнт, в качес-тве которого использован оптически активный или рацемический N-метил-N-(фенилпропил)-2-пропилиламин, или N-метил-N-(1-(4-фторофенил)-2-пропил)-2-пропилиламин, или их терапевтически приемлемые соли, и вспомогательные материалы, отличающаяся тем, что в качестве вспомогательных материалов использованы жидкий полиоксиэтилен, твердый полиоксиэтилен, неионное поверхностно-активное соединение и пропиленгликоль при следующем весовом соотношении компонентов, мас. %:

Активный ингредиент	5-15
Жидкий полиоксиэтилен	40-70
Твердый полиоксиэтилен	10-20
Неионное поверхностно-активное соединение	2-30
Пропиленгликоль	2-20

при этом композиция находится в форме 20-100-процентной безводной лиотропной жидкой кристаллической системы.  
2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что она дополнительно

2

содержит 0,5 мас. % полимера с показателем  $\alpha$  более, чем 0,6.

3. Композиция по п.1, или п.2, отличающаяся тем, что дополнительно содержит другие вспомогательные материалы в качестве эмульгирующих средств.

4. Способ получения трансдермальной безводной композиции путем смешивания активного ингредиента, в качестве которого используют оптически активный или рацемический N-метил-N-(фенил-2-пропил)-2-пропилиламин или N-метил-N-(1-(4-фторофенил)-2-пропилиламин, или их терапевтически приемлемые соли, и вспомогательных материалов, отличающийся тем, что 40-70 мас. % жидкого полиоксиэтилена нагревают, добавляют в него 10-20 мас. % расплавленного твердого полиоксиэтилена, а затем в полученную смесь добавляют 2-30 мас. % неионного соединения и 5-15 мас. % активного ингредиента, разведенных 2-20 мас. % пропиленгликоля, получая 20-100-процентную лиотропную композицию в форме жидкой кристаллической системы, причем смешивание производят в безводной среде.

5. Способ по п.4, отличающийся тем, что в полученную охлажденную смесь добавляют 0,5-2,0 мас. % полимера с показателем  $\alpha$  более, чем 0,6.

6. Способ по п.4 или п.5, отличающийся тем, что в смесь добавляют другие вспомогательные материалы в качестве эмульгирующих средств в количестве, чтобы суммарное содержание компонентов в композиции составляло 100 мас. %.

7. Способ лечения заболеваний, чувствительных к ингибированию моноаминок-

(19) **UA** (11) **26892** (13) **C1**

сидазы В, путем нанесения на поверхность кожи трансдермальной композиции, о т л ч а ю щ и й с я тем, что на поверхность кожи наносят терапевтически

эффективное количество трансдермальной композиции, охарактеризованной в пункте 1, в форме 20-100-процентной безводной лиотропной жидкой кристаллической системы.

Изобретение относится к трансдермальной безводной композиции в форме 20-100% лиотропной жидкой кристаллической системы, содержащий активный ингредиент и вспомогательные материалы.

Известно, что некоторые из применяемых в терапевтических целях активные ингредиенты обладают рядом преимуществ при трансдермальном введении. В зависимости от скорости освобождения активного ингредиента из трансдермальной композиции можно на протяжении периода от 1 дня до 1 недели обеспечивать его постоянный уровень в крови и поступления в нее необходимого для лечения данного заболевания количества действующего вещества.

Из литературы известно также, что депренил — препарат, ингибирующий активность моноаминоксидазы В и повторное включение допамина можно с успехом использовать для замедления развития болезни Паркинсона у людей на ранних ее стадиях (Tetrug I.W. и Langston I.V.). Действие депренила (селегелина). Природа и развитие болезни Паркинсона, Science, 1989, 245, 514-522; Научная группа по болезни Паркинсона. Влияние депренила на развитие инвалидности на ранних стадиях болезни Паркинсона, II, Engl. J. Med., 1989, 321, 1364-1371). Препарат назначают также вместе с лекарственными средствами, в состав которых входит L-допа, на поздних стадиях болезни Паркинсона (Birkmayer, Депренил (селегелин) в лечении болезни Паркинсона, Acta Neurologica Scand., 1983, Suppl., 95, 103-106). Его применяют также при некоторых формах шизофрении (опубликованная заявка PCT № 90/01298), а согласно результатам последних испытаний он может использоваться также при старческом склерозе мозга (Pierren. Tarjo Robert M. Coken, Trey Sunderland 1-депренил при старческом склерозе мозга, Arch. Gent. Psychiatry т.44, май 1987; P.N.Tarid, T.Sunderland. Влияние 1-депренила на запоминание при старческом склерозе

мозга, Psychopharmacology, 1987, 91, 489-495; Gian Luigi Piccini, Giancarlo Finali, mas simo Piccirilli, Нейрофизиологическое действие 1-депренила при старческом склерозе мозга, Clinical Neuropharmacology т.13, № 2, стр.147-163; E.Martini, J.Pataki, K.Szilagyi, V.Ventor. Краткая информация об исследованиях ранней фазы II. Изучение депренила у больных, страдающих слабоумием. Pharmacopsychiatr, 20, 1987, 256-257).

В описаниях к патентам США №№ 4868218 и 4861800, а также к патенту PCT WO № 89/09051 говорится о возможности трансдермального введения депренила. Согласно этим описаниям любая известная, используемая на практике система для трансдермального введения лекарственных средств в жидком или твердом виде пригодна для введения тем же путем депренила.

Изучая препараты, описанные в вышеуказанных литературных источниках, а также другие традиционно применяемые о/В эмульгирующие основы мазей, W/o эмульгирующие основы мазей и гидрогели, было обнаружено полное отсутствие абсорбции активного ингредиента либо его полную абсорбцию в течение нескольких часов.

Была поставлена задача получить кожное средство, в котором бы обеспечивалось равномерное и в достаточных для лечения данного заболевания количествах освобождение активного ингредиента на протяжении по меньшей мере 24, а при благоприятных обстоятельствах и 72 часов.

Известно также, что некоторые поверхностно активные соединения в случае трансдермального введения образуют жидкую кристаллическую систему с водой (например, декаэтилоксиолеиловый эфир или бридж 96). Полиэтиленоксидная цепь поверхностно-активного соединения, входящего в состав такого крема, и вода образуют непрерывное гидрофильное пространство, которое играет вполне определенную роль в диффузии активного ингредиента.

Манипулируя соотношением поверхностно-активных соединений, можно изменять поведение жидкой кристаллической системы и, следовательно, скорость диффузии активного ингредиента (Журн. of Controlled Release, 13, 1990, 73-81).

Совершенно неожиданно было обнаружено, что при выборе соответствующего соединения лиотропная жидкая кристаллическая система может формироваться даже в безводной среде. Изменяя содержание отдельных компонентов, можно регулировать размер частиц жидких кристаллов и структуру кристаллической части общей системы. Таким путем удастся получать препараты для трансдермального введения, которые обеспечивают равномерное освобождение активного ингредиента на протяжении 24, 48 или 72 часов, в соответствии с потребностями терапии данного заболевания.

Приведенные выше данные показывают, что изобретение относится к безводной композиции для трансдермального введения в составе 20-100%-ной лиотропной жидкой кристаллической системы:

1-30 весовых % оптически активного или рацемического N-метил-N-(1-фенил-2-пропил)-2-пропинамина (именуемого в дальнейшем депренил) или N-метил-[1-(4-фторофенил)-2-пропил]-2-пропинамина, или их терапевтически приемлемых солей, 40-70 весовых % жидкого полиоксиэтилена, 10-20 весовых % твердого полиоксиэтилена, 2-30 весовых % неионного поверхностно-активного соединения, 2-20 весовых % пропиленгликоля (при необходимости) 0,5-2 весовых % полимера с показателем  $\alpha$  более 0,6, а также другие (в случае необходимости) вспомогательные материалы, которые добавляют до конечной величины 100 весовых процентов в качестве эмульгирующих агентов

В качестве жидкого полиоксиэтилена в композицию вводят полиоксиэтилен 200-600, предпочтительно полиоксиэтилен 400, а в качестве твердого полиоксиэтилена добавляют полиоксиэтилен 1500-6000, предпочтительно полиоксиэтилен 4000. Неионными поверхностно-активными соединениями могут служить комплексы полиэтлена с жирными кислотами и эфирами, полиоксиэтилена с жирными кислотами и спиртами, полиоксиэтилена и касторового масла, сорбитана, жирных кислот и эфиров, предпочтительно комплексы полиоксиэтилена, жирных кислот и эфиров.

Другими вспомогательными материалами, пригодными для этой цели, являются

полисахариды, которые могут выполнять функцию эмульгирующих агентов.

Полимер должен иметь степень скрученности, характеризующуюся величиной  $\alpha$  более 0,6 (например, полиоксиэтилен-35.000).

Степень скрученности, т.е. проникающая способность полимера, описывается экспонентой  $\alpha$  в уравнении Кука, Марка и Хонвика, описывающего взаимосвязь между фронтальной вязкостью и молекулярной массой (см. Rohrsetzer S., Kolloidika, Tankonykiado, 1986; D.J.Shaw - Введение в коллоидную химию и химию поверхностей, Muszaki Ronykiado, 1986, на венгерском языке).

Композиция согласно настоящему изобретению может быть получена следующим способом: жидкий полиоксиэтилен нагревают, добавляют в него расплавленный твердый полиоксиэтилен, а затем поверхностно-активное соединение и активный ингредиент, разведенные подогретым полиэтиленгликолем, с последующим охлаждением полученной смеси и введением в нее полимера и, в случае необходимости, других вспомогательных материалов.

Используемый в композиции активный ингредиент можно получить согласно описаниям европейских патентов №№ 0186680 и 0099302

Описанную композицию для чрескожного введения применяют для обработки кожи в требуемых дозах, после которой обработанный участок закрывают, например пластырем.

Из-за низких доз активного ингредиента (5-10 мг/день) не смогли провести прямое определение его концентрации в крови. Поэтому был использован непрямой биохимический метод, оценивая ингибирование моноаминоксидазной активности (МАО) в тканях мозга и печени, а оставшееся количество неабсорбированного активного ингредиента определяли с помощью высоко эффективной жидкостной хроматографии в материале, который задерживался на пластыре.

Задача этих исследований состояла в определении параметров абсорбции трансдермальных композиций, отличающихся по своему составу. В качестве модельных животных использовали крыс и собак, кожу которых на подлежащих обработке участках освобождали от шерсти. О кинетике абсорбции судили по количеству оставшегося неабсорбированного активного ингредиента (с помощью высоко эффективной жидкостной хроматографии). Кро-

ме того оценивали ингибирующее действие абсорбированного в мозговой и печеночной тканях активного ингредиента на моноаминоксидазную активность (МАО).

Методы тестирования состояли в следующем. Активность МАО в мозге и печени крыс определяли радиометрическим методом Вуртмана и Аксельрода (Biochem. Pharmacol., 1963, 12, 1417). Остаточное количество активного ингредиента на пластыре после его удаления с кожи подопытных животных определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Количественную оценку производили с использованием калибровочной кривой, полученной посредством тестирования действия различных дозировок мази.

Результаты проведенного исследования (степень ингибирования активности моноаминоксидазы В), показывают, что активный ингредиент, исчезающий из-под пластыря (данные высокоактивной жидкостной хроматографии) абсорбировался тканями крыс. Данные измерений приведены в табл. 1.

Результаты определения скорости абсорбции показали, что кожа крыс мало пригодна для кинетических исследований, поскольку большинство тестируемых препаратов абсорбировались в пределах часа после нанесения. Более подходящей моделью является кожа собак. При использовании этой модели, определение остаточной активности с помощью высокоактивной жидкостной хроматографии, позволяло быстро оценивать абсорбцию активных ингредиентов мазей при ее невысокой скорости. Результаты такой оценки показаны в табл. 2.

В дальнейших экспериментах определяли активность МАО-В в мозге и тромбоцитах домашних свиней.

Эти эксперименты проводили на самках породы "Большая белая" весом 25-30 кг. Каждое животное помещали в отдельную клетку и кормили по одинаковой схеме тем же кормом, что и до начала эксперимента. Животным первой группы перорально вводили 10 мг (-)-депренила в желатиновых капсулах. Пробы крови для определения активности МАО-В брали непосредственно перед введением препарата, а также через 3, 6, 24, 48, 72 и 96 часов после него. Сразу после взятия последней пробы животных забивали и определяли активность МАО-А и МАО-В в ткани мозга.

Животные второй группы получали 10 мг (-)-депренила в составе препарата для чрескожного введения Ug-111. Пробы крови брали непосредственно перед введе-

нием и спустя 3, 6, 24 и 48 часов после него. Нанесенный на кожу препарат удаляли по истечении 24 часов. Остаточное его содержание определяли посредством анализа материала с пластыря и его нейлоновой оболочки. Анализ с помощью высокоактивной жидкостной хроматографии подвергали также материал с пропитанных этанолом ватных тампонов, которыми протирали кожу. Животных забивали через 48 часов после нанесения мази и определяли активность МАО-А и МАО-В в ткани мозга.

Кожа свиней третьей группы обрабатывали мазью Ug-167, которая содержала 20 мг (-)-депренила. Пробы крови брали непосредственно перед нанесением мази, спустя 3, 6, 24, 48 и 72 часа после ее нанесения. Пластырь удаляли через 48 часов. Остальные процедуры не отличались от описанных для второй группы подопытных животных.

Пробы крови брали из V.cava cranialis с помощью пластмассового шприца на 20 мл с 1,5 мл 7,7%-ного раствора лимоннокислого натрия. Объем всех проб составлял 18,5 мл.

Активность МАО измеряли радиометрическим методом, как описано Вуртманом и Аксельродом (Biochem. Pharmacol., 12, 1414-1419, 1963), с небольшими изменениями (см. K.Magyar в: "Моноаминоксидазы и их избирательные ингибиторы" под ред. K.Magyar, Pergamon Press, Akademiai Kiado, Будапешт, стр.11-21, 1980).

Для определения активности МАО в тромбоцитах использовали методику, предложенную Уилбергом и Ореландом (Med.Biol., 54, 137-144, 1976).

Результаты ингибирования активности МАО-В тромбоцитах после перорального и трансдермального применения препарата представлены в табл. 3.

Результаты определения активности МАО в мозге представлены на табл.4.

В табл.5 представлены результаты изучения трансдермальной абсорбции депренила.

Состав, размер частиц, процентное содержание жидкого кристаллического компонента в различных препаратах иллюстрируется следующими примерами:

Ug-85	
Полиоксиэтилен-гликоль (ПЭГ) 4000	60,0 г
ПЭГ-200	100,0 г
Пропиленгликоль	30,0 г
Депренил	3,0 г
ПЭГ-400 ad	100,0 г

Средний размер частиц: 72,7 микро-  
на, жидкий кристаллический компонент  
20%.

Uq-111

ПЭГ-4000 16,0 г 5  
ПЭГ-400 60,0 г  
Пропиленгликоль 8,0 г  
Кремофор ЕЛ 2,0 г  
Депренил 5,0 г  
ПЭГ-400 ад 100,0 г 10

Средний размер частиц: 72,7 микро-  
на, жидкий кристаллический компонент  
20%.

Uq-118

ПЭГ-4000 16,0 г 15  
ПЭГ-400 60,0 г  
Пропиленгликоль 8,0 г  
Кремофор ЕЛ 2,0 г  
Депренил 5,0 г  
Миритол 318 3,0 г 20  
ПЭГ-400 ад 100,0 г

Средний размер частиц: 36,4 микро-  
на, жидкий кристаллический компонент:  
50%.

Uq-110

ПЭГ-4000 15,0 г 25  
ПЭГ-400 60,0 г  
Пропиленгликоль 10,0 г

Депренил 5,0 г  
Кремофор ЕЛ 5,0 г  
ПЭГ-400 ад 5,0 г

Uq-167

ПЭГ-4000 19,0 г  
ПЭГ-400 55,0 г  
Пропиленгликоль 8,0 г  
Ксантановая смола 10,0 г  
Депренил 5,0 г  
ПЭГ-400 ад 100,0 г

Средний размер частиц: 91-109 мик-  
рон, жидкий кристаллический компонент:  
70-80%.

Uq-325

ПЭГ 35.000 1,0 г  
ПЭГ-4000 15,0 г  
ПЭГ-400 53,5 г  
Пропиленгликоль 4,5 г  
Ксантановая смола 15,0 г  
Депренил 5,0 г  
Кремофор ЕЛ 6,0 г

Жидкий кристаллический компонент:  
100%.

Состав вспомогательных материалов:  
Кремофор ЕД - глицерин-полиэтиленг-  
ликоль-рацинолеат  
Миритол 318 - триглицерид  
Ксантановая смола - полисахарид.

Т а б л и ц а 1

Влияние депренила (1 мг/кг подкожно) и содержащей его мази С85 на пластыре  
(3 мг/кг) на активность МАО-В (%) в сопоставлении с контролем.

Определения проводили в безядерной фракции гомогенатов мозговой и печеночной  
тканей, используя в качестве субстрата <sup>14</sup>С-ФЭА.  $\pm$ S.D. (9 животных)\*

Сроки	Мозг		Печень	
	п/к	пластырь	п/к	пластырь
0'	0	0	0	0
5' мин	-	9.6 $\pm$ 6.86	-	0
15 мин	-	45.07 $\pm$ 13.72	-	14.23 $\pm$ 20.80
30 мин	-	60.60 $\pm$ 3.84	-	12.80 $\pm$ 15.25
45 мин	-	66.91 $\pm$ 1.88	-	45.10 $\pm$ 10.48
1 час	79.02 $\pm$ 1.58	73.09 $\pm$ 5.05	63.23 $\pm$ 11.98	58.93 $\pm$ 19.08
2 часа	87.09 $\pm$ 2.05	53.22 $\pm$ 3.42	74.94 $\pm$ 1.10	69.63 $\pm$ 6.94
4 часа	86.74 $\pm$ 3.00	55.30 $\pm$ 2.96	57.63 $\pm$ 5.23	52.80 $\pm$ 9.29
6 часов	83.04 $\pm$ 1.46	41.49 $\pm$ 3.50	67.86 $\pm$ 9.22	57.06 $\pm$ 4.68
24 часа	89.36 $\pm$ 2.60	80.50 $\pm$ 3.24	86.04 $\pm$ 7.81	80.19 $\pm$ 3.74
48 часов	73.59 $\pm$ 1.77	72.05 $\pm$ 2.54	64.34 $\pm$ 8.11	86.65 $\pm$ 2.26
72 часа	76.99 $\pm$ 3.38	76.56 $\pm$ 1.13	68.54 $\pm$ 5.25	79.09 $\pm$ 2.59
96 часов	69.19 $\pm$ 3.58	56.00 $\pm$ 2.37	54.75 $\pm$ 11.58	65.59 $\pm$ 7.04
7 дней	32.20 $\pm$ 5.45	32.15 $\pm$ 12.49	56.44 $\pm$ 7.59	55.33 $\pm$ 11.69
9 дней	13.56 $\pm$ 1.97	18.16 $\pm$ 5.22	44.26 $\pm$ 3.45	47.66 $\pm$ 5.43
11 дней	0.63 $\pm$ 0.95	14.88 $\pm$ 2.92	26.27 $\pm$ 15.77	39.18 $\pm$ 4.34
14 дней	0	0	24.22 $\pm$ 3.13	0

\*По 3 параллельных измерения на 3 животных в каждый из указанных сроков.

Т а б л и ц а 2

Чрескожная абсорбция депренила у собак Бигл

Мазь	Продолжительность эксперимента, ч	Остаточный депренил % $\pm$ S.D.
85	24	9.6 $\pm$ 1.5
100	24	34.9 $\pm$ 15.3
111	24	1.7 $\pm$ 2.2
118	24	13.4 $\pm$ 6.6
167*	4	75.7 $\pm$ 6.8
167*	24	40.6 $\pm$ 4.9
325	24	58.5 $\pm$ 4.1
325	48	28.3 $\pm$ 12.1
325	72	8.4 $\pm$ 2.4

Т а б л и ц а 3

Влияние (-)-депренила на активность MAO-B в тромбоцитах (%) в сопоставлении с контролем. Определения проводили с использованием в качестве субстрата  $^{14}$ C-ФЭА.  $\pm$ S.D. (n=3)

Способ применения	Сроки				
	3	6	24	48	72
Перорально, 10 мг	97.77	86.04	100.00	82.67	72.32
	92.52	96.51	100.00	70.48	65.63
	0.0	95.63	100.00	69.93	50.17
	95.15	92.73 $\pm$ 3.35	100 $\pm$ 0.0	74.36 $\pm$ 4.16	52.71 $\pm$ 6.56
Ug-111, чрескожно, 10 мг, 24 часа	0.0	36.27	52.68	60.70	-
	54.80	86.47	86.02	92.03	-
	95.66	95.47	93.76	98.63	-
	75.23	72.74 $\pm$ 18.42	77.49 $\pm$ 12.6	83.79 $\pm$ 11.7	-
Ug-167, чрескожно, 20 мг, 48 часов	23.29	55.77	90.94	88.56	100.00
	72.11	95.90	98.54	91.44	89.34
	65.81	65.05	0.0	90.57	75.02
	53.74 $\pm$ 15.33	72.24 $\pm$ 12.13	94.74	90.19 $\pm$ 0.85	88.12 $\pm$ 7.24

Т а б л и ц а 4

Ингибирующее действие (-)-депренила на активность МАО (%) в сопоставлении с контролем. Определения проводили в безъядерной фракции гомогенатов мозга домашних свиней, используя в качестве субстрата  $^{14}\text{C}$ -ФЭА и  $^{14}\text{C}$ -5-окситриптамиин.  $\pm\text{S.D.}$  (n=3)

Способ применения	Мозг	
	$^{14}\text{C}$ -ФЭА	$^{14}\text{C}$ -ОТ
Перорально, 96 часов	73,22 $\pm$ 8,13	20,14 $\pm$ 6,0
Ug-111, чрескожно (24 часа)	56,31 $\pm$ 10,03	16,39 $\pm$ 8,77
48 часов		
Ug-167, чрескожно (48 часов)	86,76 $\pm$ 6,67	18,50 $\pm$ 3,81
72 часа		

Т а б л и ц а 5

Трансдермальная абсорбция депренила у домашних свиней в сопоставлении с контролем

Препарат	Продолжительность эксперимента, ч	Остаточное количество депренила (% $\pm$ S.D.)
Ug-111	24	14,2 $\pm$ 5,5
Ug-167	24	36,5 $\pm$ 9,3
Ug-167	24	6,1 $\pm$ 5,1

Упорядник

Техред М. Келемеш

Коректор М. Самборська

Замовлення 538

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,  
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

