

Даний винахід стосується нової системи контрольованого вивільнення ліків на тривалий період.

Об'єктом домагань є транскорнеальна система контрольованого введення ліків обминаючи шлунково-кишковий тракт, яка в основному містить в собі пристрій, який забезпечує можливість введення ліків на довгий період, обминаючи корнеальні шари шкіри.

В основному запропонований пристрій складається із резервуара для прийому ліків і щонайменше однієї мікроголки, звичайно декількох мікроголок, з капілярними отворами, які сполучаються з резервуаром, з можливістю подачі ліків у вигляді розчину, який містить активну речовину, із резервуара в мікроголки. При розміщенні транскорнеальної системи на шкірі мікроголки проникають через *stratum corneum* і за необхідністю через епідерміс, внаслідок чого відкривається безпосередній доступ до іннервованого шару шкіри. Завдяки цьому ліки можуть вивільнятися із резервуара через капілярні отвори мікроголок в васкуляризовані ділянки шкіри, де вони через капілярну систему переводяться в кровообіг. Замість мікроголок можуть застосовуватися мікролеза, які при розміщенні на шкірі, врізаються в неї.

Важливою перевагою запропонованої системи є те, що вона обходить головну перешкоду при трансдермальній аплікації ліків, а саме *stratum corneum*. Саме різні індивідуальні властивості зовнішнього рогового шару у пацієнтів є причиною того, що при трансдермальній аплікації активних речовин виникають проблеми як, наприклад, недостатня біодоступність та алергія. Особлива перевага транскорнеальної аплікації ліків полягає у тому, що цей вид аплікації не обмежується ліками, які проникають через шкіру, в той час як таке обмеження присутнє у випадку трансдермальної аплікації. До придатних активних речовин можна віднести, наприклад, анальгетики як, наприклад, морфіни, налтрексон, фентаніл, оксиморфон, засоби проти Паркінсонізму як, наприклад, Л-Допа, прамінексол, серцево-судинні засоби, нітрогліцерин, засоби проти підвищеного кров'яного тиску і судинорозширюючих захворювань як, наприклад, клонідин, ніфідепіне, верапаміл, ділтіазам, антикоагулянти як, наприклад, гепарин, хірудин; засоби для тривалого лікування ракових захворювань або захворювань імунної системи; засоби для тривалого лікування паталогічного потягу до певних речовин; пептиди, інгібітори АСЕ; антагоністи неврокініну; гормони як, наприклад, мер, естрадіол.

Звичайно активна речовина є доступна у вигляді розчину для забезпечення безпроблемної подачі через капілярні отвори мікроголок транскорнеальної системи. Принципово можна використовувати будь-які фармацевтично прийнятні розчинники або їх суміші, в яких активна речовина розчинена в достатній кількості. Під достатньою кількістю розуміють концентрацію активної речовини в розчині, яка забезпечує можливість введення ефективної кількості активної речовини.

Придатними розчинниками є вода і етанол. При необхідності для підвищення розчинності активної речовини в розчиннику можуть додаватися агенти розчинення або комплексоутворювачі. До чутливих активних речовин можуть додаватися речовини, які підвищують стабільність при зберіганні.

Запропонована система містить резервуар для зберігання розчину активної речовини, причому сполучення між резервуаром і мікроголками забезпечує можливість подачі ліків із резервуара через капілярні отвори мікроголок в шкіру під *stratum corneum*, завдяки чому ліки поступають безпосередньо в кровообіг, минаючи зовнішні шари шкіри.

Подача ліків, які доступні, наприклад, у вигляді водного розчину, може бути "пасивною", тобто внаслідок перепаду концентрації розчину активної речовини в резервуарі і в крові, або "активною", наприклад, завдяки підвищеному тиску в резервуарі, або завдяки електростатичним або капілярним силам, або за допомогою насоса, інтегрованого в систему. Перевага надається активній подачі розчину активної речовини, наприклад, за допомогою насоса або п'єзоелектричної мембрани. Об'ємний потік ( в мл за одиницю часу) ліків можна задавати, а також відповідно регулювати за допомогою одного або декількох допоміжних клапанів або дросельного відрізка між резервуаром і мікроголками.

В залежності від розмірів резервуара концентрація активної речовини і потрібного в рамках терапії дозування, пропонована транскорнеальна система є придатною для періоду аплікації від однієї або декількох діб до чотирьох тижнів або більше, краще для періоду від 7 до 14 днів.

Відповідно до однієї форми виконання запропонована система виконана за мініатюрними розмірами, що дає змогу без проблем закріплювати її на шкірі на довгий час так само, як пластир або наручний годинник. Крім того, транскорнеальну систему можна також закріплювати за допомогою ремінця з клейкою речовиною, яка є стерпною для шкіри, або за допомогою самих мікроголок.

Виготовлення запропонованої системи і наповнення резервуара відбувається в контрольованих умовах - з причин фармакологічної безпеки пропоновану систему можна до використання в стерильних умовах помістити в газонепроникну або запечатану упаковку.

Звичайно резервуар і мікроголки запропонованої системи утворюють суцільний або складений конструктивний вузол. Однак, можливі також форми виконання, в яких резервуар і мікроголки виготовлені окремо і сполучені між собою тонкою трубкою або капіляром. Це вигідно саме у випадку введення великої кількості ліків за тривалий період.

Вирішальне значення для функціонування запропонованої системи мають технічне виконання і конструкція мікроголок і капілярних отворів, які служать для випуску розчину активної речовини.

Для проникнення через *stratum corneum* мікроголки повинні мати довжину, яка становить щонайменше 10мкм, краще 50-100мкм і найкраще до 1мм. Пропоновані мікроголки мають конічну або циліндричну форму, причому радіус заокруглення їх кінчиків типово знаходиться в межах мкм, краще в межах менше 10мкм. Це максимально знижує ступінь ушкодження шкіри і відчуття болю при аплікації. Для забезпечення подачі достатньої кількості розчину активної речовини в капілярний кровообіг пацієнта мікроголки мають капілярні круглі отвори чи щілини або комбінації двох форм отворів. Мікроголки, виготовлені з матеріалу з певною пористістю, також забезпечують подачу розчину активної речовини.

Подальші форми виконання пропонованих мікроголок можуть включати, наприклад, капілярні отвори, які є комбінацією центрального круглого отвору з орієнтованими назовні щілинами.

Подачі розчину активної речовини і регулюванню подачі можуть, в залежності від в'язкості розчину,

сприяти механічні, електричні, хімічні і/або поверхнево-активні засоби. Заради надмірності, а також для регулювання об'ємного потоку і опору подачі в транскорнеальній системі краще, коли в наявності є велика кількість мікроголок. Краще, коли останні розміщені на поверхні бокової стінки транскорнеальної системи, яка повернута до шкіри. Площа даної поверхні може перебувати в межах між декількома квадратними міліметрами і декількома квадратними сантиметрами. Типово кількість мікроголок становить від 10 до 100, причому винахід не обмежується цими величинами.

Матеріал, з якого виготовляються мікроголки, повинен бути прийнятним для шкіри і біосумісним. Заради економічного масового виробництва разом з керамічними матеріалами придатними є скло і метали, наприклад, титан. Перевага надається легкооброблюваним пластмасам. Полімери, які біологічно розкладаються, як, наприклад, полілактиди та інші, мають ту перевагу, що розкладаються мікрочастинки матеріалу голок, які можливо залишаються в шкірі. Полімери, які біологічно розкладаються, давно відомі з рівня техніки, вони зарекомендували себе, наприклад, як матеріали для виготовлення швів і шин для кісток.

На фіг.1 показана особливо проста форма виконання транскорнеальної системи (20) в аксіальному розрізі. Система складається із ємності (21), до дна (22) якої приформовані мікроголки (23). Внутрішня порожнина даної ємності є резервуаром (24) для прийому розчину активної речовини (25). В залежності від в'язкості розчин активної речовини знаходиться або в самому резервуарі, або ним просочена матриця, яка виготовляється, наприклад, із всмоктуючого матеріалу або полімеру. Ємність і мікроголки мають непроникну для рідини зовнішню стінку (26), яка виготовлена з достатньо великою механічною міцністю, що забезпечує розміщення системи на шкірі і втискання мікроголок в шкіру з невеликим зусиллям для початку вивільнення ліків. Так як зовнішня стінка (26) має вікна біля кінчиків (27) мікроголок, які утворюють випускні отвори (27), розчин активної речовини під дією капілярної сили, минаючи транскорнеальний шар шкіри, потрапляє в капілярний кровообіг, а звідти розвиває свій системний вплив. У разі необхідності резервуар оснащений засобом вирівнювання тиску, тобто вентиляційним засобом (29). Звичайно вентиляційний засіб оснащується фільтром для запобігання потрапляння забруднень в систему. Для підтримання об'ємного потоку розчину активної речовини передбачається пристрій для додаткового підвищення тиску в резервуарі. Систему заповнюють, наприклад, шляхом ін'єкції розчину активної речовини в резервуар, шляхом занурення системи в розчин активної речовини або шляхом розміщення просоченої активною речовиною матриці в системі. Звичайна річ, що в останньому випадку транскорнеальна система виготовлена як складна конструкція і містить в собі, наприклад, нижню частину, яка включає мікроголки, і верхню частину, якою закривають систему після розміщення в ній просоченої активною речовиною матриці. В залежності від типу активна речовина може бути водним розчином або розчином в органічному, фізіологічно стерпному розчиннику або суміші розчинників. Придатними розчинниками є, наприклад, вода, етанол, пропанол та їх суміші. Однак, активні речовини можуть бути у вигляді розчину в гелевій матриці, причому матриця може бути виготовлена, наприклад, із полімеру.

Резервуар і мікроголки можуть бути виготовлені передусім із термопластичної пластмаси шляхом спікання тонкого гранулята у формі. Вибором відповідного тиску, температури (звичайно нижче температури плавлення металу) і часу встановлюють відтворювану пористість (яка звичайно становить 50%). Шляхом наступного цілеспрямованого плавлення поверхні елемента поверхню закривають, внаслідок чого одержують резервуар з непроникною зовнішньою стінкою. Ті зовнішні ділянки стінки, які повинні бути проникними, наприклад, вентиляційний засіб, кінчики голок, шляхом охолодження мають температуру нижче температури плавлення. Для ущільнення пористої стінки можна також використати покриття або матеріали для забиття, які, однак, ускладнюють процес виготовлення. Ступінь пористості і прохід випускних отворів на кінчиках голок може змінюватися у визначених межах, тобто їх можна використовувати для завдання дозування. Іншими придатними матеріалами є, наприклад, поліетилени, поліпропілени або полісульфіди.

На фіг.2 показана більш розвинута форма пропонованої системи. Транскорнеальна система (30) складається із корпусу з нижньою частиною (31а) і верхньою частиною (31б). Повернута до шкіри поверхня нижньої частини (31б) містить мікроголки (32) з капілярними отворами (33б), причому на кресленні для легкості читання показані тільки три отвори (33), однак у збільшеному масштабі. Резервуар (34) для прийому розчину активної речовини утворений встановленим поршнем (37) з можливістю переміщення, а з бокових сторін сильфонним ущільненням (38) відносно нижньої частини корпусу. Звичайно ущільнення може бути досягнуте також за рахунок точної посадки поршня в нижній частині корпусу. У верхній частині корпусу встановлюється мікронасос (39), який певним тиском приводить в дію поршень, подаючи при цьому активну речовину через мікроголки в капілярний кровообіг. На внутрішній поверхні нижньої частини корпусу перед капілярними отворами можуть знаходитися мікроклапани (39а), які запобігають передчасному вивільненню ліків. Управління поршнем може бути пневматичним за допомогою насоса, однак, відповідно до іншої форми виконання винаходу привод може бути механічним від мініатюрного електродвигуна і з'єднаної з ним передачі.

Для поліпшення можливості управління і регулювання дозування активної речовини система може додатково містити мікродатчики (39в), мікровиконавці (39д), наприклад, для активного управління мікроклапанами електронну схему (39в) з можливостями вводу і виводу (39д) і енергопостачання. Датчики передбачаються перш за все для вимірювання і контролю регульованих величин і збурюваних дій, наприклад, концентрації активної речовини в крові, температури, активності пацієнта, і вимірювання та контролю системних величин як, наприклад, часу, об'ємного проходу, тиску, температури. В пам'ять електронної схеми через відповідний Інтерфейс можна вводити задані величини і параметри виготовлювача або лікаря, відповідно пацієнта. Вимірювані датчиками дані записуються електронікою і оброблюються. Відповідно до записаної програми управління і регулювання із них одержують установочні величини для мікророботизованих.

Важливе значення в пропонованій транскорнеальній системі має виконання мікроголок.

На фіг.3 показані різні форми виконання голок (41). Фіг.3а показує голку (41), яка виконана з пористим

кінчиком, проникним для розчину активної речовини. На фіг.3б показана голка (42) з повністю ущільненою зовнішньою стінкою. Кінчик містить подовжувач, який при введенні в шкіру відламується в заданому місці біля основи (43), причому у місці відломлювання до цього закритий кінчик відкривається, інша можливість відкривання кінчиків голок полягає у тому, що при використанні знімають плівку ущільнення (45), яка закриває кінчик голки (див. Фіг.3в). Для закріплення транскорнеальної системи голки можуть мати приформовані зазублини (див. Фіг.3г). Голки в усякому разі виготовляються із біологічно сумісного матеріалу, наприклад, металу, кераміки або полімеру як, наприклад, біологічно розкладних полімерів на основі гліполіду і/або лактиду, можливо як співполімери з іншими біологічно розкладними полімерами. Голки можуть також бути виготовлені із пористого матеріалу, через який проникає активна речовина, наприклад, із термопластичної пластмаси, причому в даному випадку активна речовина вивільнюється по всій поверхні голки.

На фіг.4а, б показано резервуар (50) у вигляді ванни, причому розчин активної речовини (51) ущільнений зовні за допомогою пружинної мембрани (54). В залежності від конкретної форми виконання пропонуваної транскорнеальної системи резервуар і мікроголки (53), які проникають в шкіру, конструктивно об'єднані в одне ціле. Як описано вище, стінки (55) резервуара і голки (53) виготовлені із пористого матеріалу, а їх зовнішня поверхня ущільнена. Розчин активної речовини при трохи підвищеному тиску ін'єкціюється в матрицю (52). Підвищений тиск (54) підтримується пружинною мембраною (54) і таким чином ним можна користуватися для забезпечення постійної подачі. Подачу можна короткочасно збільшити зовні (з боку пацієнта) шляхом натискання на мембрану для вивільнення додаткової дози. На фіг.4а запропонована система показана в початковому положенні. Випукла назовні мембрана (54) тисне на розчин активної речовини в резервуарі (53). Усередині мікроголок (53) активна речовина проходить через транскорнеальний шар шкіри, щоб розвинути системний вплив. На фіг.4б показана мембрана (54) після вивільнення більшої частини розчину активної речовини.

Фіг.5 показує розріз транскорнеальної системи (1). Корпус (10) містить резервуар (2) для прийому активної речовини, який зверху закритий за допомогою сифона (3). В резервуарі знаходиться розчин активної речовини (4), який з нижньої сторони резервуара по впускному каналу (15) надходить до насосної камери. По впускному каналу (7) розчин активної речовини надходить у мікроголки (8), які розташовані на нижній стороні корпусу, і випускається через капілярні отвори (9) мікроголок. Бокові стінки (10а) корпусу і його днище (10б) разом являють собою конструктивно ціле, краще, коли вони виготовлені із термопластичної пластмаси. В кришці корпусу міститься джерело енергії у вигляді батарейки (11) і електронне управління (12). Вентиляційний засіб (15) дає можливість сифону пристосовуватися до зміненого об'єму після випуску розчину активної речовини через мікроголки. Подачу розчину активної речовини здійснюється за допомогою п'єзоелектричної мембрани (14), яка діє як насос з електричним управлінням. Впускний клапан (5) забезпечує подачу розчину активної речовини під дією п'єзоелектричної мембрани (14) до випускних отворів мікроголок. Для цього передбачено або клапан, або впускний клапан виготовлено з меншим поперечним перетином, ніж випускний клапан (7). Перед використанням транскорнеальної системи мікроголки захищені придатним захисним засобом (15), який виконано, наприклад, у вигляді ковпачка.

На фіг.6 показано розріз і вигляд зверху різних форм виконання пропонуваної мікроголки.

Фіг.6а, б показує мікроголку з центральним отвором (9), циліндричною зовнішньою формою (8) і конічним кінчиком (10).

Фіг.6в, г показує мікроголку з отвором у вигляді щілини (9) і циліндричною зовнішньою формою (8).

Фіг.6д, е показує мікроголку із сплюсненими зовнішніми поверхнями (8), причому отвір має форму щілини.

Фіг.6ж, з показує мікроголку з циліндричною зовнішньою формою і скошеним кінчиком (10).

Фіг.6и, к показує розріз і вигляд зверху форми виконання пропонуваніх мікролез, які можна використовувати замість мікроголок.

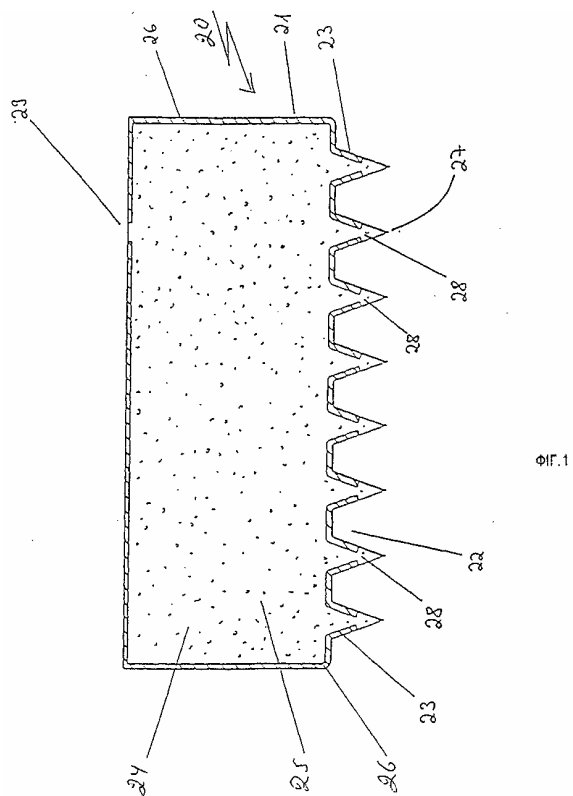
Отвір (9) для випуску розчину активної речовини звичайно знаходиться біля леза (8а) на нижній стороні (10б) резервуара (див. Фіг.5), завдяки чому розчин активної речовини із них потрапляє через врізання у шкіру, і може розвивати системний вплив.

Фіг.6л, м показує форму виконання мікролеза у вигляді зернини з гострими кромками (8б), які ріжуть шкіру. Отвори (9) виконані поблизу зернини.

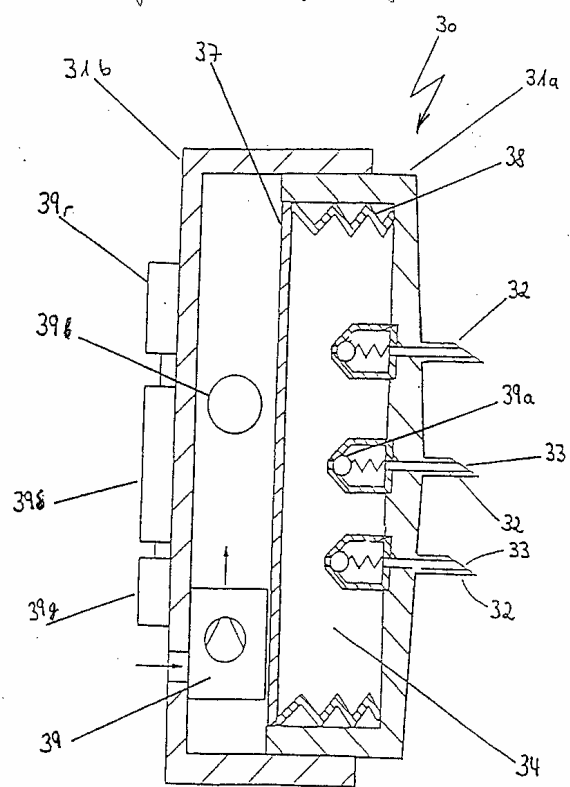
Розмір мікролез знаходиться приблизно в тих самих межах, що і розмір вищеописаних мікроголок.

Звичайно окремі мікроголки, відповідно леза, розміщуються на нижній стороні транскорнеальної системи і є єдиним конструктивним цілим з нею. Їх кількість становить, наприклад, від 10 до 100.

Дозуванням лікувальних засобів можна управляти через об'ємні потоки, які залежать від суми прохідних розтинів отворів мікроголок.



Фиг. 1



Фиг. 2

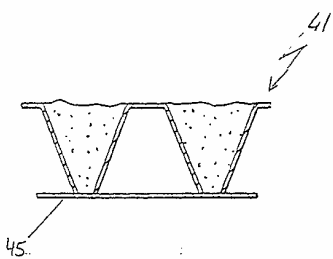
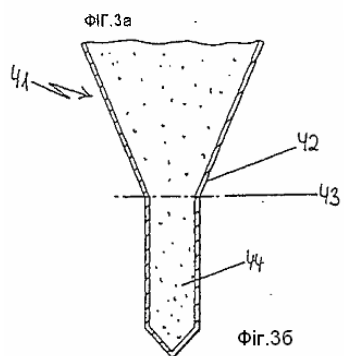
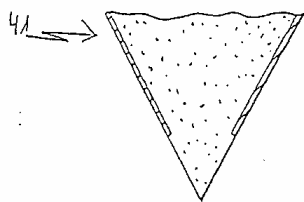


FIG. 3a

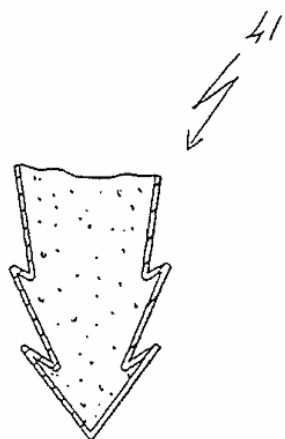
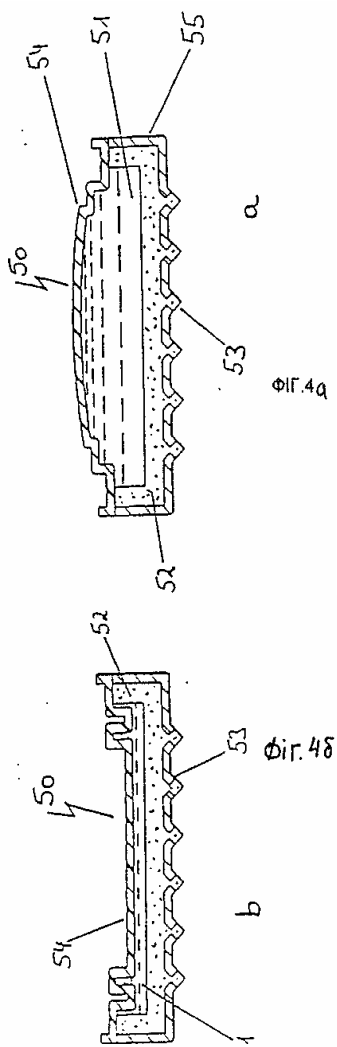


FIG. 3e



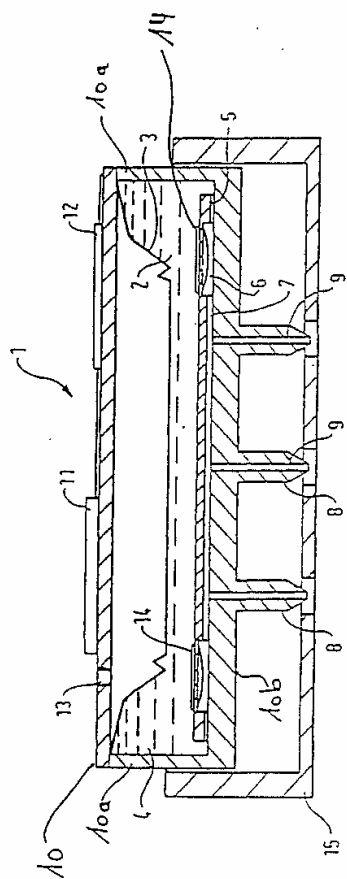


FIG. 5

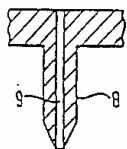


FIG. 6a

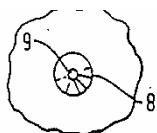


FIG. 6b

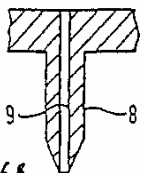


FIG. 6c

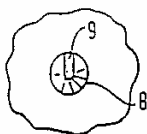


FIG. 6d

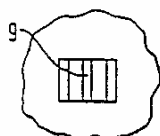
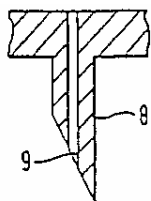
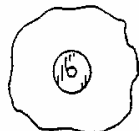


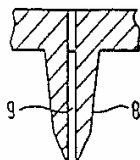
FIG. 6e



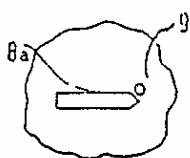
Фиг. 6 ж



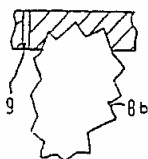
Фиг. 6 з



Фиг. 6 и



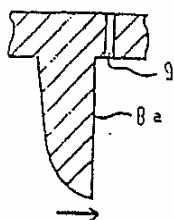
Фиг. 6 к



Фиг. 6 л



Фиг. 6 м



Фиг. 6 н