



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **81665** (13) **C2**
(51) **МПК (2011.01)**
A61K 31/165
A61K 9/70
A61P 25/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПЛАСТИР З ПОЛІСИЛОКСАНОВОЮ МАТРИЦЕЮ, ЯКА МІСТИТЬ КАПСАЦИН

1

2

(21) а200510752

(22) 19.11.2003

(24) 25.01.2008

(86) РСТ/ЕР2003/012929, 19.11.2003

(31) 60/462,630

(32) 14.04.2003

(33) US

(46) 25.01.2008, Бюл.№ 2, 2008 р.

(72) МЮЛЛЕР ВАЛЬТЕР, DE

(73) ЛТС ЛОМАНН ТЕРАПІ-СИСТЕМЕ АГ, DE

(56) DE A1 19958554 11.01.2001

US B1 6239180 29.05.2001

(57) 1. Пластир для місцевого використання, що містить шар підкладки, непроникний для терапевтичної сполуки, самоклеїтку матрицю на основі полісилоксанів, яка містить щонайменше 1 мас. %, переважно щонайменше 2 мас. %, більш переважно щонайменше 3 мас. %, найбільш переважно щонайменше 5 мас. % терапевтичної сполуки, і захисну плівку, яку видаляють перед використанням, в якому

а. матриця містить рідкі вкраплення мікрорезервуарів, що містять в собі амфіфільний розчинник, в якому розчинена терапевтична сполука, і

б. концентрація терапевтичної сполуки у вкрапленнях мікрорезервуарів складає від 20 до 90 мас. % концентрації її насиченого розчину, в якому терапевтична сполука є капсаїцином або аналогом капсаїцину або їх сумішшю.

2. Пластир для місцевого використання за п. 1, в якому терапевтичною сполукою є капсаїцин.

3. Пластир для місцевого використання за п. 1 або 2, в якому концентрація терапевтичної сполуки у вкрапленнях мікрорезервуарів складає від 40 до 70 мас. % концентрації її насиченого розчину.

4. Пластир для місцевого використання за будь-яким з пунктів 1 - 3, в якому амфіфільним розчинником є бутандіол, такий, як 1,3-бутандіол, дипропіленгліколь, тетрагідрофурфуриловий спирт, диметилловий етер діетиленгліколю, моноетиловий етер діетиленгліколю, монобутиловий етер діетиленгліколю, пропіленгліколь, дипропіленгліколь, естери карбонової кислоти і триетиленгліколю і діетиленгліколю, поліетоксильовані жирні спирти з 6 - 18 атомами вуглецю або 2,2-диметил-4-

гідроксиметил-1,3-діоксолан або суміші цих розчинників.

5. Пластир для місцевого використання за п. 4, в якому розчинник є моноетиловим етером діетиленгліколю.

6. Пластир для місцевого використання за будь-яким з пунктів 1 - 5, в якому вкраплення мікрорезервуарів містять розчинену в розчиннику добавку, яка підвищує в'язкість.

7. Пластир для місцевого використання за п. 6, в якому добавкою, яка підвищує в'язкість, є похідне целюлози або поліакрилова кислота з високою молекулярною масою.

8. Пластир для місцевого використання за п. 7, в якому добавкою, яка підвищує в'язкість, є етилцелюлоза або гідроксипропілцелюлоза.

9. Пластир для місцевого використання за будь-яким з пунктів 1 - 8, в якому вміст вкраплень мікрорезервуарів в матриці є меншим за 40 мас. %, переважно меншим за 35 мас. % і переважно складає від 20 до 30 мас. %.

10. Пластир для місцевого використання за будь-яким з пунктів 1 - 9, в якому самоклеїтка матриця містить стійкий до амінів полісилоксан.

11. Пластир для місцевого використання за п. 10, в якому самоклеїтка матриця містить суміш полісилоксану з середнім ступенем клейкості і полісилоксану з високим ступенем клейкості.

12. Пластир для місцевого використання за п. 10, в якому матриця містить від приблизно 0,5 до приблизно 5 мас. % силіконового масла.

13. Пластир для місцевого використання за будь-яким з пунктів 1 - 12, в якому матриця містить:

5-10 мас. % капсаїцину або аналога капсаїцину
10-25 мас. % моноетилового етеру діетиленгліколю

0-2 мас. % етилцелюлози

0-5 мас. % силіконового масла і

58-85 мас. % самоклеїкого полісилоксану, і маса покриття матриці складає від 30 до 200 г/м², переважно від 50 до 120 г/м².

14. Пластир для місцевого використання за будь-яким з пунктів 1 - 13, в якому матриця, по суті, складається з

5-10 мас. % капсаїцину або аналога капсаїцину

(13) **C2**

(11) **81665**

(19) **UA**

10-25 мас. % моноетилового етеру діетиленгліколю

0-2 мас. % етилцелюлози

0-5 мас. % силіконового масла і

58-85 мас. % самоклеючого полісилоксану, і маса покриття матриці складає від 30 до 200 г/м², переважно між 50 і 120 г/м².

15. Пластир для місцевого використання за будь-яким з пунктів 1 - 14, в якому шар підкладки скла-

дається з поліестерної плівки 10-20 мкм завтовшки.

16. Пластир для місцевого використання за будь-яким з пунктів 1 - 14, в якому шар підкладки складається з співполімеру етилену і вінілацетату.

17. Застосування пластиру для місцевого використання за будь-яким з пунктів 1 - 16 для лікування невропатичних болів.

Вважають, що невропатичний біль є результатом реакцій сенсibiliзації периферичної та центральної нервової системи. Такий біль може виникати в результаті периферичних травм або як результат системних захворювань, таких як ВІЛ, оперізуючий герпес, сифіліс, діабет та аутоімунні захворювання. Невропатичний біль може бути сильним і часто послаблює організм, тому ефективні способи тамування невропатичного болю могли б суттєво зменшити страждання хворого.

[В патенті США 6,248,788 (Robbins та ін.)] описаний спосіб місцевого лікування невропатичного болю з використанням капсаїцину або речовин, аналогічних капсаїцину. В патенті Robbins та ін. розкрито, що лікування уражених ділянок тіла, проведене однократно або, найбільше, двічі з використанням висококонцентрованих препаратів капсаїцину протягом декількох годин усуває або суттєво зменшує біль на декілька тижнів. Вважають, що підґрунтям для такого лікування є те, що під дією капсаїцину (або аналогу капсаїцину) нервові волокна, які необхідні для або відповідають за відчуття болю (С волокна), втрачають чутливість і дегенерують. Однак цей ефект виникає тільки тоді, коли концентрація активної сполуки в С волокнах є достатньо високою. Звичайні препарати місцевої дії, що містять капсаїцин, не оптимально відповідають цим вимогам, оскільки вивільнюють дуже мало капсаїцину на шкірі, і концентрація активної сполуки в С волокнах залишається нижчою за ефективну концентрацію.

[В патенті США 6,239,180 (Robbins та ін.)] описано використання терапевтичних пластирів, що містять капсаїцин та/або аналог капсаїцину, з концентрацією, що перевищує 5-10 мас.%, для лікування невропатичного болю. Таким чином, задача даного патенту полягала в розробці пластиру, придатного і оптимізованого для місцевої терапії невропатичних болів і інших станів.

На Фіг.1-3 показані схеми, що представляють конструкцію мікрорезервуарної системи.

Винахід стосується пристрою для доставки ліків, придатного для введення капсаїцину, аналогу капсаїцину або їх суміші. Для зручності термін "терапевтична сполука" іноді використовується нижче для позначення капсаїцину, аналогу (аналогів) капсаїцину або їх сумішей для введення пацієнту. З одного боку, винахід забезпечує пристрій для доставки ліків, що містить шар підкладки, непроникний для терапевтичної сполуки, самоклеюку матрицю (зазвичай матрицю на основі полісилоксану),

що містить окремі ізольовані вкраплення мікрорезервуарів рідини ("мікрорезервуари"), і складається з капсаїцину або аналогу капсаїцину, розчиненого в амфифільному розчиннику та захисної плівки, яку видаляють перед використанням пристрою. Термін "мікрорезервуарна система" відноситься до вказаної самоклеючої матриці, яка містить безліч вказаних вкраплень мікрорезервуарів, які мікродисперговані в матриці. Активна сполука (наприклад, капсаїцин) розчинена в вкрапленнях мікрорезервуарів в концентрації нижчій за концентрацію насичення (і, таким чином, присутня в повній розчиненій формі).

З іншого боку, винахід забезпечує спосіб лікування невропатичних болів у пацієнта (наприклад, людини, не людини, примату або ссавця), якому потрібне таке лікування, шляхом використання пристрою відповідно до винаходу.

В подібному аспекті винахід забезпечує спосіб виготовлення пристрою для доставки ліків, придатних для лікування невропатичного болю.

Короткий опис структури терапевтичних пластирів допоможе зрозуміти даний винахід. Відомі різні форми місцевих і кризьшкірних пластирів, які застосовують для призначення активної сполуки (наприклад, ліків), причому найбільш часто використовують "матричні системи" і "резервуари системи".

Матричні системи характеризуються (в найпростішому випадку) наявністю шару підкладки, непроникного для активної сполуки (тобто, сполуки, призначеної для введення пацієнту), шару, що містить активний компонент, і захисного шару, який видаляють перед використанням. Шар, що містить активний компонент, містить активну сполуку в повністю або частково розчиненій формі і в ідеалі цей шар є самоклеючим. У більш складних варіантах втілення, матриця складається з безлічі шарів і може включати контрольну мембрану. Базовими полімерами для виготовлення самоклеючої матриці є, наприклад, поліакрилати, полісилоксани, поліуретани або поліізобутилені.

Резервуарні системи схожі на пакет, що складається з непроникного і інертного шару підкладки і мембрани, проникної для активної сполуки, причому активний компонент, знаходиться у формі рідкого препарату всередині пакета. Мембрана може бути мікропористою плівкою або непористою секційною мембраною. Зазвичай мембрана містить адгезивний шар, призначений для приклеювання системи до шкіри. Сторона, звернена до

шкіри, в такій конструкції пластиру також захищена плівкою, яку необхідно видаляти перед використанням.

Перевага резервуарних систем полягає в тому, що концентрацію насиченого розчину активної сполуки можна легко регулювати для конкретної потреби шляхом вибору розчинника або суміші розчинників. Із термодинамічних причин для сприятливого вивільнення активної сполуки на шкірі і всередині неї необхідно, щоб концентрація активної сполуки у частинах пластиру, що містять активну сполуку, була не набагато нижчою за концентрацію насиченого розчину. Здатність поглинання пластиром необхідної кількості активної сполуки можна регулювати в широких межах, так, щоб вона відповідала конкретним потребам, шляхом регулювання кількості розчину активної сполуки.

В матричних пластирах активна сполука знаходиться в адгезивній матриці у формі, захищеній від витікання, тому пластр можна розрізати до необхідного розміру використовуючи звичайні ножиці. З іншого боку, в певних обставинах важко регулювати розчинювальні властивості матриці для активної сполуки таким чином, щоб активна сполука могла розчинитися в матриці у необхідній кількості і також залишалася розчиненою під час зберігання. У випадку пластиру, призначеного для введення капсаїцину або його аналогу, терапевтична сполука присутня в матриці в нерозчиненій формі, або у формі, яка рекристалізується протягом періоду зберігання, що не сприяє вивільненню активної сполуки у шкіру, оскільки зазвичай період його застосування для лікування невротичного болю є коротким (зазвичай не більше декількох годин).

Несподівано було з'ясовано, що для лікування невротичного болю шляхом призначення високої концентрації капсаїцину або аналогу капсаїцину особливо придатним є менш відомий варіант пластиру, описаний далі, а саме "мікрорезервуарна система".

Таким чином, винахід стосується пластиру для місцевого використання, що містить шар підкладки, непроникний для терапевтичної сполуки, самоклеюку матрицю на основі полісилоксану, яка містить щонайменше 1 мас.%, переважно щонайменше 2 мас.%, більш переважно щонайменше 3 мас.%, найбільш переважно щонайменше 5 мас.% капсаїцину або аналогу капсаїцину і захисну плівку, яку видаляють перед використанням; в якому

а. матриця містить мікрорезервуари для рідини на основі амфифільного розчинника, в якому розчинена терапевтична сполука, і

б. концентрація терапевтичної сполуки в мікрорезервуарній системі складає від 20 до 90%, переважно, від 40 до 70 % концентрації її насиченого розчину.

В одному варіанті втілення винаходу терапевтичною сполукою є капсаїцин.

Придатні для використання амфифільні розчинники включають бутандіолі, такі як 1,3-бутандіол, дипропіленгліколь, тетрагідрофуру, ривовий спирт, диметилловий етер діетиленгліколю, моноетиловий етер діетиленгліколю, монобу-

тиловий етер діетиленгліколю, пропіленгліколь, дипропіленгліколь, естери карбонової кислоти і триетиленгліколю і діетиленгліколю, поліетоксильовані жирні спирти з 6-18 атомами вуглецю або 2,2-диметил-4-гідроксиметил-1,3-діоксолан (Sol-ketal®) або суміші цих розчинників. Дипропіленгліколь, 1,3-бутандіол, моноетиловий етер діетиленгліколю (DGME) або 2,2-диметил-4-гідроксиметил-1,3-діоксолан або суміші цих розчинників є особливо переважними.

Розчинник або суміш розчинників у мікрорезервуарній системі може містити добавку, що збільшує в'язкість. Приклади добавок, що збільшують в'язкість, включають похідні целюлози (наприклад, етилцелюлозу або гідроксипропілцелюлозу) і поліакрилову кислоту з великою молекулярною масою, або їх сіль, та/або такі похідні, як естери.

Вміст вкраплень мікрорезервуарів в матриці є зазвичай меншим за 40 мас.%, більш часто меншим за 35 мас.% і, частіше всього, складає від близько 20 до близько 30 мас.%

Як матеріал для виготовлення матриці можна використовувати стійкі до амінів полісилоксани. Переважно, використовують суміш полісилоксану з середньою склеювальною здатністю і полісилоксану з високою склеювальною здатністю. Полісилоксани, що використовують, синтезують з лінійних біфункціональних і розгалужених поліфункціональних олігомерів. Співвідношення олігомерів обох типів визначає фізичні властивості адгезивів. Більший вміст поліфункціональних олігомерів приводить до більш шитого адгезиву з більш високою когезією (ступенем зчеплення) і зниженою клейкістю, менш поліфункціональні олігомери дозволяють отримати більш високу клейкість і знижену силу зчеплення. Варіант з високою клейкістю, що використовується в прикладах, є достатньо липким для прилипання до шкіри людини. Варіант з середньою здатністю до прилипання практично не є липким взагалі, але може використовуватися для компенсації пом'якшувальної дії інших інгредієнтів, в цьому випадку, таких як капсаїцин і розчинник мікрорезервуарів. Для підвищення сили зчеплення матриці, вона може містити 0,5-5 мас.% силіконового масла (наприклад, диметикону).

В переважному варіанті втілення пластиру для місцевого використання, відповідно до винаходу, матриця містить щонайменше від 5% до приблизно 10 мас.% капсаїцину або аналогу капсаїцину, 10-25 мас.% моноетилового етеру діетиленгліколю, 0-2 мас.% етилцелюлози, 0-5 мас.% силіконового масла і 58-85 мас.% самоклеюкого полісилоксану, чутливого до тиску. Маса шару матриці зазвичай складає від 30 до 200 г/м², переважно, від 50 до 120 г/м². Придатні матеріали для захисного шару включають, наприклад, поліестерну плівку (наприклад, завтовшки 10-20 мкм), плівку з етиленвінілацетатного співполімеру і т.п.

Аналоги капсаїцину, придатні для використання в пластирах відповідно до винаходу, включають похідні і аналоги капсаїцину, як природного, так і синтетичного походження ("капсаїноїди"), такі, наприклад, [як описано в патенті США №5,762,963], на який тут робиться посилання.

В мікрорезервуарних системах препарат рідкої активної сполуки диспергований у адгезивній матриці у формі невеликих крапель ("мікрорезервуарів"). Зовнішній вигляд мікрорезервуарної системи подібний до класичної матричної системи, адже систему мікрорезервуарів важко відрізнити від типової матричної системи, оскільки мікрорезервуари малого розміру можна помітити лише під мікроскопом. Тому в попередніх і наступних розділах частина пластиру, що містить активну сполуку, також описана словом "матриця". Розмір одержуваних крапель залежить від умов перемішування і зусиль зсуву, що прикладають при перемішуванні. Їх розмір є дуже однорідним і відтворним за аналогічних умов перемішування.

Однак, слід відзначити, що на відміну від класичних матричних систем, в мікрорезервуарних системах активний компонент розчинений в основному в мікрорезервуарах (і лише незначною мірою в полімері). В цьому сенсі мікрорезервуарні системи можна розглядати як змішаний тип пластиру, який поєднує в собі переваги матричного та резервуарного варіантів пластиру. Як в класичних резервуарних системах, концентрацію насиченого розчину можна легко регулювати шляхом вибору розчинника до величини, необхідної для конкретних варіантів втілення, і як в класичних матричних системах, пластир можна розрізати на пластири меншого розміру без витікання використовуючи ножиці.

Мікрорезервуарні системи також можуть містити контрольну мембрану, яка управляє вивільненням активної сполуки, та наповнювач. Однак, для конкретного застосування в даному випадку (тобто, для короткого часу застосування, з якомога швидшим вивільненням активної сполуки), контрольна мембрана зазвичай відсутня.

Мікрорезервуарні системи розкриті [в патентах США №№3,946,106, 4,053,580, 4,814,184 і 5,145,682], і включені тут як посилання. Конкретні мікрорезервуарні системи [описані в міжнародній публікації WO-A-01/01,967], наведеною тут як посилання. Ці мікрорезервуарні системи містять полісилоксани як полімер-основу і амфіфільні розчинники для крапель мікрорезервуарів. Було визначено, що такі мікрорезервуарні системи є особливо придатними для місцевої терапії з використанням високої концентрації капсаїцину і аналогів капсаїцину завдяки гарній розчинності таких активних сполук в амфіфільних розчинниках, таких як, наприклад, моноетиловий етер діетиленгліколю, 1,3-бутандіол, дипропіленгліколь і Solketal®.

Особливо придатним розчинником виявився моноетиловий етер діетиленгліколю (DGME, також відомий під торговою назвою Transcutol®). Розчинність капсаїцину в DGME складає близько 50мас.% і розчинність аналогів капсаїцину, структурно аналогічних капсаїцину, є порівняною. Це означає, що для впровадження достатньої кількості активної сполуки в матрицю, терапевтичну сполуку не обов'язково розчиняти в DGME в концентраціях, близьких до межі насичення. Внаслідок цього, сам пластир не схильний до повторної кристалізації терапевтичної сполуки (наприклад, капсаїцину) навіть в несприятливих умовах, таких як,

наприклад, часткова втрата розчинника або низька температура. На практиці концентрація розчину, що становить приблизно 20-35мас.% капсаїцину в DGME виявилась особливо придатною для застосування. Такий розчин має концентрацію, що становить 40-70% концентрації насиченого розчину капсаїцину в DGME, яка складає 50мас.%. В цьому контексті, концентрацію розраховують відповідно до наступної формули:

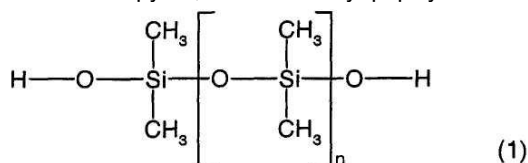
Маса терапевтичної сполуки $\times 100 / (\text{маса терапевтичної сполуки} + \text{маса розчинника})$

Перевага використання DGME полягає в тому, що окрім високої концентрації насичення капсаїцину в цьому розчиннику, DGME діє як агент, що посилює проникнення. Тому є перевагою те, що після нанесення пластиру на шкіру, DGME вивільнюється разом з капсаїцином або його аналогом. Одночасне вивільнення DGME забезпечує збереження концентрації терапевтичної сполуки і, таким чином, підтримує на високому рівні її термодинамічну активність в мікрорезервуарній системі, незалежно від її витрачання. Результати експериментів по дослідженню проникаючої здатності до епідермісу людини, наведені в Таблиці 2, демонструють, що вивільнення активної сполуки в таких системах є приблизно в два рази вищим, ніж з матриці, перенасиченої кристалічним капсаїцином. Це вказує на те, що концентрація активної сполуки в мікрорезервуарній системі зростає навіть вище концентрації насиченого розчину, і система стає перенасиченою розчинним капсаїцином. Через короткий час нанесення, терапевтична сполука, однак, не має можливості для повторної кристалізації, що робить вивільнення активної сполуки на шкіру та проникнення активної сполуки в шкіру дуже ефективними. Швидке збільшення концентрації активної сполуки в резервуарах з активною сполукою завдяки швидкому вивільненню DGME після нанесення пластиру є останньою причиною, чому початкова концентрація активної сполуки може бути набагато нижчою концентрації насиченого розчину, що суттєво не впливає на вивільнення активної сполуки. Поглинання вологи з шкіри також робить свій внесок. Внаслідок винятково низької здатності полісилоксанів до поглинання води, волога може мігрувати лише в мікрорезервуари. Вода є дуже слабким розчинником капсаїцину і більшості аналогів капсаїцину. В результаті, концентрація насиченого розчину терапевтичної сполуки в мікрорезервуарах знижується, і, таким чином, термодинамічна активність терапевтичної сполуки підвищується.

Для забезпечення ефективності цих механізмів, важливо, щоб здатні до дифузії речовини в полімері мали високий коефіцієнт дифузії. Тому використання полісилоксанів як полімеру-основи є переважним порівняно до всіх інших полімерів, що використовуються в даний час для виготовлення мікрорезервуарних систем.

Полісилоксани можуть бути виготовлені з двох компонентних систем, що не містять розчинника, або у вигляді розчину в органічних розчинниках. Для виготовлення пластиру переважним є використання самоклеяких полісилоксанів розчинених в розчинниках.

Існують два принципово різних типи полісилоксанів: нормальний полісилоксан, який має вільні силанольні групи, як показано у формулі 1



і стійкий до амінів полісилоксан, який відрізняється тим, що вільні силанольні групи модифіковані триметилсилільними групами. Такі стійкі до амінів полісилоксани також виявилися придатними для виготовлення пластирів, що містять терапевтичну сполуку, в яких активна сполука та/або наповнювачі, які мають основні групи. Завдяки відсутності вільних силанольних груп, розчинність активної сполуки в полімері додатково знижується, і коефіцієнт дифузії для багатьох терапевтичних сполук підвищується, оскільки відсутня взаємодія з вільними полярними силанольними групами. У формулі 1 показана структура лінійної молекули полісилоксану, який синтезовано поліконденсацією з диметилсилоксану. Утворення тривимірних поперечних зв'язків можна досягти при додатковому використанні метилсилоксану.

В інших полісилоксанах, відповідно до винаходу, метилові групи можуть бути повністю або частково замінені іншими алкільними радикалами або, в альтернативному випадку, фенільними радикалами.

Приклад складу основної матриці пластиру, що містить терапевтичну сполуку капсаїцин, відповідно до винаходу, але не обмежуючи його, показаний в Таблиці 1, наведений нижче.

Таблиця 1

Склад матриці мікрорезервуарної системи для місцевої терапії високою дозою капсаїцину

Компонент	Масовий відсоток
Капсаїцин	8
Transcutol® (DGME)	20
Полісилоксанова самоклеюча матриця	72

Товщина матриці, загалом, складає від близько 30 до близько 200мкм (що відповідає масі покриття від близько 30 до близько 200г/м²), але значення, відмінні від цих, також можуть бути використані залежно від властивостей конкретного складу. На практиці товщина матриці від 50 до 100мкм виявилася особливо придатною для використання.

Шар підкладки для пластиру в ідеалі повинен бути якомога більш непроникним або інертним для терапевтичної сполуки і DGME, або вибраного амфіфільного розчинника. Цій умові задовольняє поліестер, але також можна використовувати інші матеріали, такі як, наприклад, співполімери етилену і вінілацетату і поліаміди. На практиці виявилось надзвичайно зручним використовувати поліестерні плівки приблизно 20мкм завтовшки. Для

поліпшення адгезії матриці до шару підкладки, є корисним силіконізувати контактну сторону шару підкладки з матрицею. Адгезиви на основі поліакрилатів не прилипають до таких силіконізованих плівок або прилипають дуже погано, тоді як адгезиви на основі полісилоксанів дуже добре прилипають за рахунок хімічної подібності.

Для виготовлення захисної плівки, що видаляється перед застосуванням, краще всього використовувати поліестерну плівку, яка завдяки певній обробці поверхні є відштовхувальною для адгезивів на основі полісилоксанів. Подібні плівки є комерційно доступними від ряду виробників і добре відомі фахівцям в даній області техніки.

Для виготовлення самоклеючої полісилоксанової матриці можна використовувати суміш адгезивів, які мають різні адгезивні властивості для оптимізації таких властивостей пластиру на шкірі. Для подальшого поліпшення адгезивних властивостей, можна додатково прибавляти силіконове масло з відповідною в'язкістю або молекулярною вагою в концентрації до близько 5мас.%

Винахід також стосується процесу виготовлення пластиру для місцевого використання відповідно до винаходу, який передбачає розчинення терапевтичної сполуки в амфіфільному розчиннику, додавання такого розчину до розчину полісилоксану або складових матриці і диспергування при перемішуванні, нанесення отриманої в результаті дисперсії у вигляді шару на знімний захисний шар і видалення при підвищеній температурі розчинника з полісилоксану з подальшим ламінуванням шару підкладки на висушений шар матриці.

Розчинник для терапевтичної сполуки не повинен змішуватись або може змішатися лише в незначному ступені з розчинником для адгезиву. Відповідними розчинниками для адгезивів є, наприклад, петролейні ефіри або алкани, такі, як н-гексан і н-гептан. Було показано, що дисперсія розчину терапевтичної сполуки може бути реалізована більш простим чином, якщо в'язкість розчину терапевтичної сполуки підвищена шляхом додавання відповідного агента, такого як, наприклад, похідне целюлози, таке як етилцелюлоза або гідроксипропілцелюлоза. Дисперсію тоді наносять у вигляді шару покриття на знімну захисну плівку такою товщиною, яка після видалення розчинника з адгезиву, дозволяє отримати шар матриці, що має необхідну товщину. Висушений шар потім ламінують шаром підкладки, і, таким чином, одержують готовий ламінований пластир.

Тепер з цього ламінату можна штампувати пластири необхідної форми і розміру- і запаковувати у відповідні пакетики первинної упаковки. Надзвичайно придатним для використання в якості первинної упаковки виявився ламінат, що складається з паперу/клею/алюмінієвої фольги/клею/Barex®, як [описано в патенті США № RE 37,934].

Barex® є термозапечатуванням полімером, основаним на співполімері акрилонітрилу, модифікованого каучуком, який відрізняється низькою абсорбувальною здатністю для летючих інгредієнтів пластирів.

Задача даного винаходу полягала в розробці пластиру, який забезпечує оптимізоване вивільнення терапевтичної сполуки в шкіру людини. Оскільки мікрорезервуарна система в розумінні даного винаходу не містить мембрану, що контролює вивільнення терапевтичної сполуки, і сама матриця також не дозволяє забезпечити кінетичний контроль за вивільненням терапевтичної сполуки завдяки високому коефіцієнту дифузії терапевтичної сполуки в полісилоксанах, єдиним елементом, що контролює вивільнення терапевти-

чної сполуки в більш глибокі шари шкіри, є сама шкіра або верхній її шар або роговий шар (stratum corneum). Тому оптимізація складу матриці була послідовно виконана завдяки дослідженням проникнення, проведеним *in vitro*, з використанням шкіри людини і кліток дифузії Франца, які відомі фахівцям в даній області техніки для здійснення експериментальної процедури.

В першому дослідженні вивчали вплив DGME на швидкість проникнення. Результати наведені в Таблиці 2.

Таблиця 2

Вплив DGME на швидкість проникнення капсаїцину через епідерміс людини ⁽¹⁾

Склад	Кумулятивна кількість капсаїцину [мкг/см ²] ⁽²⁾ через						Швидкість проникнення [мкг/см ² ·год.]
	1год.	2год.	3год.	4год.	6год.	8год.	
Склад 1 ⁽³⁾ (з використанням DGME)	0,72	2,37	4,24	5,93	9,37	12,70	1,59
Склад 2 ⁽⁴⁾ (без DGME)	0,34	1,09	1,96	2,79	4,52	6,32	0,79

⁽¹⁾ Епідерміс, жіночі груди, вік 37 років

⁽²⁾ Середні значення по 3 індивідуальним вимірюванням в кожному складі

⁽³⁾ 8 мас.% капсаїцину і 21 мас.% DGME в стійкій до амінів полісилоксановій матриці

⁽⁴⁾ Матриця, перенасичена кристалічним капсаїцином

У складі 2 терапевтична сполука капсаїцин в значній мірі (>95мас.%) диспергований в матриці у нерозчиненій формі у вигляді дрібних кристалів. Це означає, що коли матриця насичена розчином капсаїцином, термодинамічна активність терапевтичної сполуки є максимальною для стабільної матриці, яка не є перенасиченою. Склад 1 показав приблизно в два рази більш високу швидкість проникнення.

Ігноруючи малі кількості капсаїцину, розчиненого в самому полісилоксані, концентрація капсаїцину у вкрапленнях мікрорезервуарів за складом 1

складає приблизно 28мас.%. Це суттєво нижче за концентрацію його насиченого розчину 50мас.% і гарантує, що навіть в разі часткової втрати DGME або при зниженій температурі, небезпека повторної кристалізації матриці відсутня. Це означає, що перед застосуванням пластр є фізично стабільним і досягає стану високої насиченості або перенасиченості, який приводить до значно підвищеної швидкості проникнення лише після нанесення.

В другій серії досліджень вивчали вплив концентрації капсаїцину на швидкість проникнення. Результати представлені в Таблиці 3.

Таблиця 3

Вплив концентрації капсаїцину на швидкість проникнення через епідерміс людини ⁽¹⁾

Склад ⁽³⁾	Кумулятивна кількість капсаїцину [мкг/см ²] ⁽²⁾ через						Швидкість проникнення [мкг/см ² ·год.]
	1год.	2год.	3год.	4год.	6год.	8год.	
Склад 3 4мас.% капсаїцину	0,32	0,69	1,0	1,44	2,15	2,98	0,37
Склад 4 6мас.% капсаїцину	0,30	0,74	1,40	1,71	2,77	3,93	0,49
Склад 5 8мас.% капсаїцину	0,54	1,02	1,72	2,37	3,44	4,64	0,58

⁽¹⁾ Епідерміс, жіночі груди, вік 47 років

⁽²⁾ Середні значення по 3 індивідуальним вимірюванням в кожному складі

⁽³⁾ Концентрація DGME 21мас.%

Швидкість проникнення показала помітну залежність від концентрації капсаїцину, тобто, швидкість вивільнення пластиру можна легко регулювати до величини, необхідної для капсаїцину або

аналогу капсаїцину, шляхом регулювання концентрації DGME (або розчинника, призначеного для мікрорезервуарів).

Концентрація капсаїцину близько 8мас.% (наприклад, від близько 5% до близько 10мас.%, звичайно від 7% до 9мас.%) в поєднанні з концентрацією DGME від близько 15 % до близько 25 мас.% виявилася особливо придатною для застосування.

Матриця, що містить терапевтичну сполуку, з оптимізованими адгезивними властивостями на шкірі і іншими фізичними властивостями, має наступний склад:

Таблиця 4

Оптимізований склад матриці мікрорезервуарної системи для місцевого використання при лікуванні великою дозою капсаїцину

Компонент	Масовий відсоток
Капсаїцин	8
DGME	20
Етилцелюлоза	0,8
Стійкий до амінів полісилоксан BIO-PSA 4301, з високим ступенем липкості, Dow Corning	21
Стійкий до амінів полісилоксан BIO-PSA 4201, з середнім ступенем клейкості, Dow Corning	49
Силіконове масло, 12 500 сСт	2
Маса покриття	80г/м ²

Пластири відповідно до винаходу, що містять терапевтичну сполуку капсаїцин, виявилися дуже ефективними у відповідних клінічних дослідженнях. Навіть лікування уражених областей протягом однієї години суттєво знижувало відчуття болю, причому ця дія зберігалася протягом декількох тижнів. Пластири, в цьому випадку, виявилися такими що легко переносяться, і добре сприймалися пацієнтами. Загалом можна сказати, що пластири відповідно до винаходу є оптимально придатними для лікування невропатичних болів, як [описано в патенті США № 6,248,788], із застосуванням високої концентрації капсаїцину або аналогів капсаїцину.

Таким чином, винахід також стосується застосування пластиру для місцевого використання, відповідно до винаходу, для лікування невропатичних болів і інших станів.

Застосування пластиру з капсаїцином або аналогом капсаїцину

В цьому розділі описано застосування винаходу. Однак слід розуміти, що приклади в цьому розділі наведені для ілюстрації винаходу і не обмежують його. Застосування капсаїцину має безліч терапевтичних переваг, на кожну з яких можна ефективно впливати з використанням способів відповідно до винаходу. Стани, при яких може бути призначене лікування капсаїцином або аналогом капсаїцину, включають невропатичний біль (включаючи біль, асоційований з діабетичною невропатією, постгерпетичною невралгією, ВІЛ/СНІДом, травматичними пошкодженнями, комплексним місцевим больовим синдромом, тригеміальною невралгією, еритромелалгією і фантомними болями), біль змішаної ноцицептивної

та/або невропатичної змішаної етнології (наприклад, рак, остеоартрити, фіброміалгія і поперековий біль), гіпералгезія при запаленні, інтерстиціальний цистит, дерматит, свербіж, короста, псоріаз, бородавки і головний біль. Загалом, пластири, що містять капсаїцин або аналог капсаїцину, можна використовувати для лікування будь-якого стану, при якому місцеве застосування капсаїцину є корисним.

Наступні приклади призначені для ілюстрації винаходу не обмежуючи останній цими прикладами.

Приклад 1:

Виготовлення пластиру, який містить капсаїцин

250г DGME спочатку згущували з 4,5г етилцелюлози при перемішуванні. Потім додавали 97г капсаїцину і повністю розчиняли при перемішуванні. 286г описаного вище розчину терапевтичної сполуки додавали до 1000г розчину полісилоксану або суміші полісилоксанів в н-гептані, що містив 70мас.% сухої речовини, і диспергували в розчині адгезиву при інтенсивному перемішуванні.

Потім, використовуючи відповідний процес нанесення покриття, дисперсію наносили у вигляді покриття на знімну захисну плівку, придатну для використання з полісилоксановими адгезивами, наприклад, Scotchpak® 1022 виробництва компанії 3М, з такою товщиною, щоб маса покриття після видалення н-гептану складала 80г/м². Висушену плівку потім ламінували шаром підкладки, наприклад, плівкою поліестеру 20мкм завтовшки, і готовий пластир штампували з одержаного ламінату. Пластири, що штампували, потім запечатували в герметичні пакетики з відповідного ламінату первинної упаковки.

Температура, при якій видаляли н-гептан, розчинник адгезиву, в ідеалі не повинна перевищувати 40°C. Підготовлена дисперсія містила більше DGME, ніж кінцевий продукт, оскільки частину DGME втрачали в процесі сушки.

Приклад 2:

196г DGME спочатку згущували з 4г етилцелюлози при перемішуванні. Потім додавали 30г нонівамід (ваніліламід пеларгонової кислоти) і повністю розчиняли при перемішуванні.

Розчин потім додавали до 1000г розчину полісилоксану або суміші полісилоксанів в н-гептані, що містив 70мас.% сухої речовини, і диспергували в розчині адгезиву при інтенсивному перемішуванні.

Потім, використовуючи відповідний процес нанесення покриття, дисперсію наносили у вигляді покриття на знімну захисну плівку, наприклад, Scotchpak® 1022 виробництва компанії 3М, з такою товщиною, щоб маса покриття після видалення н-гептану складала 100г/м². Висушену плівку потім ламінували шаром підкладки, наприклад, плівкою поліестеру 20мкм завтовшки, і готовий пластир штампували з одержаного ламінату. Пластири, що штампували, потім запечатували в герметичні пакетики з відповідного ламінату первинної упаковки.

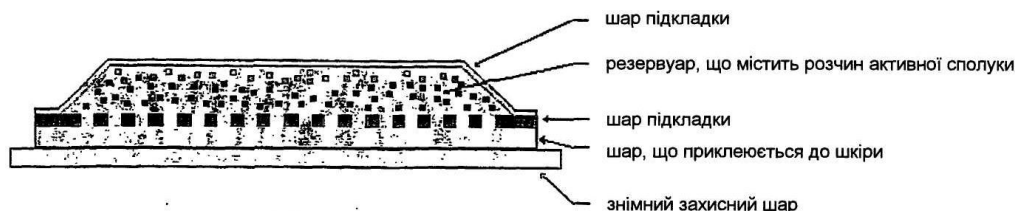
Приклад 3:

200г дипропіленгліколю згущували з 2г гідроксиетилцелюлози при перемішуванні. Потім додавали 60г капсаїцину і повністю розчиняли при перемішуванні.

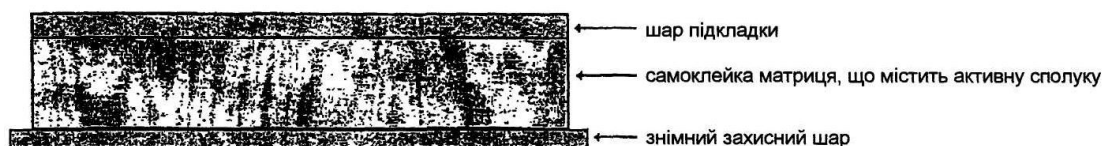
Розчин потім додавали до 1000г розчину полісилоксану або суміші полісилоксанів в н-гептані, що містив 70мас.% сухої речовини, і диспергували в розчині адгезиву при інтенсивному перемішуванні.

Після цього, використовуючи відповідний процес нанесення покриття, дисперсію наносили у вигляді покриття на знімну захисну плівку, наприклад, Scotchpak® 1022 виробництва компанії 3М, з такою товщиною, щоб маса покриття після видалення н-гептану складала 100г/м². Висушену плівку потім ламінували шаром підкладки, наприклад, поліестерної плівки 20мкм завтовшки, і готовий пластир штампували з одержаного ламінату. Пластири, що штампували, потім запечатували в герметичні пакетики з відповідного ламінату первинної упаковки.

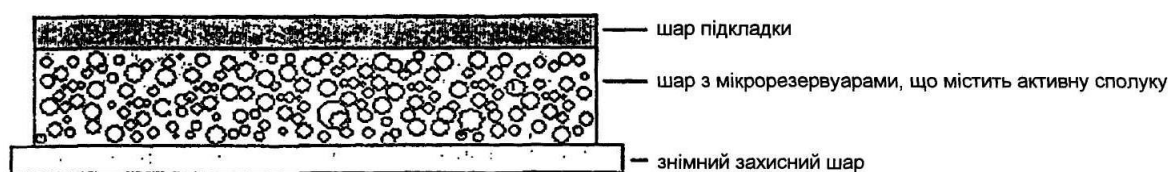
Приклад 4:



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

Та ж процедура, як описано в прикладі 1, але замість капсаїцину використовували олваніл (олеїлваніліламід).

Приклад 5:

36г ноніваміду розчиняли в 164г Solketal® при перемішуванні. До розчину потім додавали до 1000г розчину полісилоксану або суміші полісилоксанів в н-гептані, що містив 70мас.% сухої речовини і диспергували в розчині адгезиву при інтенсивному перемішуванні.

Після цього, використовуючи відповідний процес нанесення покриття, дисперсію наносили у вигляді покриття на знімну захисну плівку, наприклад, Scotchpak® 1022 виробництва 3М, з такою товщиною, щоб маса покриття після видалення н-гептану складала 100г/м². Висушену плівку потім ламінували шаром підкладки, наприклад, поліестерної плівкою 20мкм завтовшки, і готовий пластир штампували з одержаного ламінату. Пластири, що штампували, потім запечатували в герметичні пакетики з відповідного ламінату первинної упаковки.