



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 81910

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 9/06

A61K 31/44

A61K 47/10

A61P 11/00

A61P 17/00

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

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ МІСЦЕВОГО НАШКІРНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

1

2

(21) 20041210683

(22) 27.05.2003

(24) 25.02.2008

(86) РСТ/ЕР03/05524, 27.05.2003

(31) 02011830.3

(32) 28.05.2002

(33) EP

(31) 102 23 828.6

(32) 28.05.2002

(33) DE

(31) 103 11 613.3

(32) 14.03.2003

(33) DE

(72) БОЛЛЕ КРИСТИНА, ЛІНДЕР РУДОЛЬФ, АТ/ДЕ

(73) АЛТАНА ФАРМА АГ

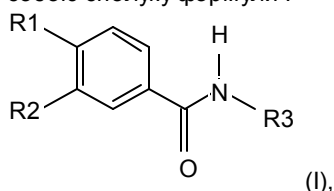
(56) WO A 0238155 16.05.2002

WO A 9501338 12.01.1995

WO A 0132165 10.05.2001

(57) 1. Фармацевтичний препарат для місцевого застосування, який містить фармацевтичну діючу речовину, яка являє собою сполуку, вибрану із групи, що включає рофлуміласт, солі рофлуміласту та N-оксид піридинового залишку рофлуміласту або його солей, разом з одним або декількома фармацевтичними носіями та/або допоміжними речовинами, придатними для місцевого застосування, та який являє собою напівтвердий фармацевтичний препарат, який містить як одну з допоміжних речовин поліетиленгліколь.

2. Фармацевтичний препарат для місцевого застосування за п. 1, у якому рофлуміласт являє собою сполуку формули I



у якій:

R1 означає диформетоксигрупу,

R2 означає циклопропілметоксигрупу i

R3 означає 3,5-дихлорпірид-4-ил.

3. Фармацевтичний препарат для місцевого застосування за п. 1, який представлений у вигляді напівтвердої лікарської форми, вибраної із групи, яка включає мазі, такі, наприклад, як мазь-розчин і суспензійна мазь, креми, гелі та пасти.

4. Фармацевтичний препарат для місцевого застосування за п. 1, у якому поліетиленгліколь являє собою поліетиленгліколь 400.

5. Застосування діючої речовини, яка вибрана із групи, що включає рофлуміласт, солі рофлуміласту або N-оксид рофлуміласту або його солей, для одержання фармацевтичного препарату для місцевого нашкольного застосування за п. 1, призначеного для системного лікування захворювань, вибраних із групи, яка включає гострі та хронічні, насамперед запальні та викликані алергенами, захворювання дихальних шляхів різної етіології, зокрема бронхіт, алергічний бронхіт, бронхіальну астму та хронічне обструктивне захворювання легень та захворювання артритного типу, зокрема ревматоїдний артрит, ревматоїдний спондиліт, остеоартрит та інші артритні стани.

6. Застосування за п. 5, при якому фармацевтичний препарат для місцевого застосування являє собою трансдермальну терапевтичну систему (TTC).

7. Застосування за п. 5, при якому трансдермальна терапевтична система являє собою систему з контрольованим за рахунок проникнення через мембрану вивільненням лікарської речовини або систему з контрольованим за рахунок дифузії через матрицю вивільненням лікарської речовини, або систему з контрольованим за допомогою

(13) C2

(11) 81910

(19) UA

мікрорезервуарів вивільненням лікарської речовини.

8. Застосування речовини, вибраної з рофлуміласту, однієї із солей рофлуміласту або N-оксиду рофлуміласту, або однієї з його солей для одержання фармацевтичного препарату для місцевого на шкірному застосування за п. 1, який призначений для лікування дерматозів, що вибрані із групи, яка включає псоріаз (лускатий лишай),

токсичну й алергічну контактну екзему, атопічний дерматит, себорейну екзему, простий лишай, сонячну еритему, свербіж в ділянці статевих органів і заднього проходу, гніздову алопецію, гіпертрофічні рубці, дискоїдний червоний вовчак, фолікулярні та великі піодермії, ендogenous і екзогенні вугри, рожеві вугри й інші проліферативні, запальні й алергічні шкірні хвороби.

Даний винахід стосується галузі фармацевтичної технології й, зокрема, фармацевтичного препарату для місцевого застосування, який містить як діючу речовину слабкорозчинний інгібітор PDE 4. Винахід стосується також способу одержання такого фармацевтичного препарату для місцевого застосування й його застосування для лікування шкірних й очних хвороб, а також захворювань дихальних шляхів.

Інгібітори циклонуклеотид-фосфодіестерази (PDE) (насамперед типу 4) зараз становлять особливий інтерес як нове покоління діючих речовин, придатних для лікування запальних захворювань, насамперед запалень дихальних шляхів, зокрема астми або обструкції дихальних шляхів (наприклад хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ)). Зараз велика кількість інгібіторів PDE4, включаючи лікарську форму для перорального застосування, яка містить як діючу речовину N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-3-циклопропілметокси-4-дифторметоксибензамід (MHN\* (\*MHN - міжнародна непатентована назва) рофлуміласт), проходять інтенсивні клінічні випробування. Ця та інші сполуки з бензамідною структурою і їх застосування як інгібіторів циклонуклеотид-фосфодіестерази (PDE) описані в [WO 95/01338]. В [WO 95/01338] подібні діючі речовини було запропоновано також використовувати для лікування певних шкірних хвороб (наприклад дерматозів). В [WO 00/53182] було запропоновано застосовувати рофлуміласт або його N-оксид для лікування множинного склерозу.

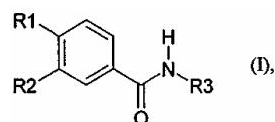
Для лікування шкірних хвороб фармацевтичну діючу речовину доцільно використовувати в складі фармацевтичного препарату, придатного для місцевого застосування. Однак фахівцям у даній галузі добре відомо, що пошук лікарських форм для місцевого застосування, які забезпечували б ефективне надходження в організм діючої речовини, яка має винятково низьку розчинність, може виявитися важкою для вирішення або навіть нездійсненною задачею. Так, зокрема, встановлена розчинність у воді інгібітора PDE 4 N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-3-циклопропілметокси-4-дифторметоксибензаміду (MHN рофлуміласт), який описаний в [WO 95/01338], становить лише 0,53 мг/л при 21°C.

Відповідно до винаходу несподівано було встановлено, що фармацевтичні препарати для місцевого застосування, які містять інгібітор PDE 4 рофлуміласт, що має низьку розчинність,

виявляють при їх локальному зовнішньому (нашкірному) застосуванні досить високу ефективність у лікуванні дерматозів. Крім цього несподівано було встановлено, що крім локальної дії подібні фармацевтичні препарати мають також винятково високу системну дію, порівнянну з дією, яка характерна для лікарських форм, призначених для перорального застосування.

Відповідно до цього першим об'єктом даного винаходу є фармацевтичний препарат, який допускає можливість його місцевого застосування й який містить фармацевтичну діючу речовину разом з одним або декількома фармацевтичними носіями та/або допоміжними речовинами, придатними для місцевого застосування, при цьому така фармацевтична діюча речовина являє собою сполуку, вибрану із групи, яка включає рофлуміласт, солі рофлуміласту, N-оксид рофлуміласту і його солі.

Рофлуміласт являє собою міжнародну непатентовану назву сполуки формули I



у якій

R1 означає дифторметоксигрупу,

R2 означає циклопропілметоксигрупу й

R3 означає 3,5-дихлорпірид-4-ил.

Хімічна назва цієї сполуки звучить як N-(3,5-дихлорпірид-4-ил)-3-циклопропілметокси-4-дифторметоксибензамід (MHN рофлуміласт). Хімічна назва N-оксиду рофлуміласту звучить як 3-циклопропілметокси-4-дифторметокси-N-(3,5-дихлорпірид-4-ил-1-оксид)бензамід.

Така сполука формули I, її солі, її N-оксид і її солі, а також застосування цих сполук як інгібіторів фосфодіестерази типу 4 (PDE4) описані в заявці [WO 95/01338].

До солей, які можуть утворювати сполуки формули I, належать залежно від схеми їх заміщення всі можливі кислотно-адитивні солі, але насамперед всі можливі солі з основами. Особливо при цьому можна відзначити фармакологічно прийнятні солі з неорганічними й органічними кислотами й основами, які звичайно використовують у фармацевтичній технології. Фармакологічно неприйнятні солі, які можуть утворюватися, наприклад, як первинні продукти при одержанні вказаних вище сполук у

промислового масштабі, відомими методами переводять або перетворюють у їх фармакологічно прийнятні солі. До відповідних фармакологічно прийнятних солей належать, по-перше, водорозчинні й водонерозчинні кислотно-адитивні солі, утворені, наприклад, з такими кислотами, як соляна кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота, азотна кислота, сірчана кислота, оцтова кислота, лимонна кислота, D-глюконова кислота, бензойна кислота, 2-(4-гідроксибензоїл)бензойна кислота, масляна кислота, сульфосаліцилова кислота, малеїнова кислота, лауринова кислота, яблучна кислота, фумарова кислота, янтарна кислота, щавлева кислота, винна кислота, ембонова кислота, стеаринова кислота, толуюлсульфонова кислота, метансульфонова кислота або 1-гідрокси-2-нафтоїна кислота, при цьому кислоти використовують для солеутворення в еквімолярних кількостях або в кількостях, які відрізняються від них, залежно від того, чи є кислота одно- або багатоосновною, а також залежно від конкретного типу солі, яку потрібно одержати.

До відповідних фармакологічно прийнятним солям, по-друге, належать також утворені з основами солі, які є найбільш переважними. Як приклад подібних основних солей можна назвати солі літію, натрію, калію, кальцію, алюмінію, магнію, титану, амонію, меглуміну або гуанідінію, при цьому такі основи також використовують для солеутворення в еквімолярних кількостях або в кількостях, які відрізняються від них.

Відносний вміст фармацевтичної діючої речовини в запропонованому у винаході фармацевтичному препараті (у відсотках за масою в перерахунку на масу кінцевого фармацевтичного препарату, мас.%) звичайно становить від 0,001 до 50мас.%. У переважному варіанті відносний вміст фармацевтичної діючої речовини становить до 1мас.%.

До фармацевтичних носіїв та/або допоміжних речовин, які можна включати до складу лікарських форм для місцевого застосування, відповідно до винаходу переважно належать традиційні носії та/або допоміжні речовини, відомі фахівцям у даній галузі за їх застосуванням у фармацевтичних препаратах для зовнішнього (нашкірного) застосування (дерматологічних лікарських засобах). Як приклади при цьому можна назвати носії та/або допоміжні речовини, які придатні для одержання присипок (пудр), емульсій, суспензій, спреїв, масел, мазей, жирних мазей, кремів, паст, гелів, пін або розчинів, а також трансдермальних терапевтичних систем.

Запропонований у винаході фармацевтичний препарат для місцевого застосування можна одержувати добре відомими фахівцям у даній галузі методами.

Традиційні дерматологічні лікарські засоби й методи їх одержання, а також переважні носії та/або допоміжні речовини для індивідуальних фармацевтичних препаратів описані, наприклад, у [книзі "Pharmazeutische Technologie" (Sucker, Fuchs, Speiser, вид-во Georg Thieme Verlag, 1978, стор.629 і далі)].

У першому варіанті здійснення винаходу запропонований у ньому фармацевтичний препарат для місцевого застосування представлений у вигляді напівтвердої або м'якої лікарської форми. Прикладами такої лікарської форми служать, зокрема, мазі (наприклад мазь-розчин, суспензійна мазь), креми, гелі або пасти.

Кремами звичайно називають емульсії типу "масло у воді" або "вода в маслі". Як масляну фазу в них переважно використовують жирні спирти, наприклад лауриловий, цетиловий або стеариловий спирт, жирні кислоти, наприклад пальмітинову або стеаринову кислоту, рідкі або тверді парафіни або озокерит, воски з консистенцією від рідкої до твердої, наприклад ізопропілміристат, природний або напівсинтетичний жир, наприклад тригліцериди жирних кислот кокосового горіха, ствердлі масла, наприклад гідрогенізована арахісова або рицинова олія, або неповні складні ефіри гліцерину й жирних кислот, наприклад моностеарат гліцерину або дистеарат гліцерину. До прийнятних емульгаторів належать поверхнево-активні речовини, наприклад неіоногенні ПАВ, зокрема складні ефіри багатоатомних спиртів і жирних кислот або їх етиленоксидні аддукти, такі як складні ефіри полігліцерину й жирних кислот або складні ефіри поліоксіетиленсорбітану й жирних кислот (Tween®, фірма ICI), складні ефіри сорбітану й жирних кислот (Span®, фірма ICI), такі, наприклад, як сорбітанолеат та/або сорбітанізоостеарат, стероли, а також прості ефіри поліоксіетилену й жирних спиртів або складні ефіри поліоксіетилену й жирних кислот, або аніоногенні ПАВ, зокрема лужно-металеві сульфати жирних спиртів, наприклад лаурилсульфат натрію, цетилсульфат натрію або стеарилсульфат натрію, які звичайно використовують у присутності вказаних жирних спиртів, наприклад цетилового спирту або стеарилового спирту. До водної фази можна додавати серед інших речовини, які перешкоджають висиханню крему, наприклад багатоатомні спирти, такі як гліцерин, сорбіт, пропіленгліколь та/або поліетиленгліколі, а також консерванти, запашні речовини (віддушки) і інші добавки.

Мазі можуть бути безводними й містять як основу парафіни, які придатні для місцевого застосування і є рідкими (плавляться) при температурі тіла й до яких належать насамперед малов'язкий парафін, а також вказані вище природні або напівсинтетичні жири, наприклад тригліцериди жирних кислот кокосового горіха, ствердлі масла, наприклад гідрогенізована арахісова або рицинова олія, неповні складні ефіри гліцерину й жирних кислот, наприклад моностеарат і дистеарат гліцерину, силікони, наприклад полідиметилсилоксани, зокрема гексаметилдисилоксан або октаметилтрисилоксан, і, наприклад, жирні спирти, згадані вище для кремів на водній основі й які підвищують водовбирну здатність, стероли, шерстяні воски, інші емульгатори та/або інші добавки.

Гелі поділяються на водні гелі, безводні гелі й гелі з низьким вмістом води, і вони складаються із гелеутворюючого матеріалу, який набухає.

Особливий інтерес представляють насамперед прозорі гідрогелі на основі неорганічних або органічних макромолекул. До макромолекулярних неорганічних компонентів з гелеутворюючими властивостями належать переважно водні або водовбирні (гігроскопічні) силікати, такі як алюмосилікати, наприклад бентоніт, алюмосилікати магнію, наприклад Veegum® фірми Vanderbilt Exp. Corp., або колоїдний кремнезем, наприклад Aerosil® фірми Degussa. Як макромолекулярні органічні речовини використовуються, наприклад, природні, напівсинтетичні або синтетичні полімери. Природні й напівсинтетичні полімери являють собою похідні, наприклад, полісахаридів з різними вуглеводними ланками, таких як целюлоза, крохмаль, трагакант, аравійська камедь, агар, желатин, альгінова кислота і її солі, наприклад альгінат натрію і його похідні, (нижч.)алкілцелюлоза, наприклад метил- або етилцелюлоза, карбокси- або гідрокси- (нижч.)алкілцелюлоза, наприклад карбоксиметил- або гідроксипропілцелюлоза. Синтетичні гелеутворюючі полімери являють собою ненасичені заміщені аліфатичні сполуки, такі як вініловий спирт, вінілпіролідон, акрилова або метакрилова кислота. Як приклад таких полімерів можна назвати похідні полівінілового спирту, такі як Polyviol® фірми Wacker, полівінілпіролідони, такі як Kollidon® фірми BASF або Polyplasdon® фірми General Aniline, поліакрилати й поліметакрилати, такі як Rohagit S® фірми Rohm and Haas. До складу гелів можна включати традиційні добавки, такі як консерванти або запахи речовини (віддушки).

Пасти являють собою креми або мазі, до складу яких входять згадані вище компоненти, а також подрібнені до стану пудри порошкоподібні компоненти, які абсорбують секрет, такі як оксиди металів, наприклад оксид титану або оксид цинку, а також тальк та/або алюмосилікати, призначення яких полягає у зв'язуванні вологи або секрету.

В одному із переважних варіантів здійснення винаходу запропонований у ньому фармацевтичний препарат для місцевого застосування являє собою напівтвердий фармацевтичний препарат, який містить як одну з допоміжних речовин поліетиленгліколь, зокрема поліетиленгліколь 400.

В іншому варіанті здійснення винаходу запропонований у ньому фармацевтичний препарат для місцевого застосування представлений у вигляді трансдермальної терапевтичної системи (ТТС), наприклад у вигляді системи, описаної в ["Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen", з Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1997, стор.81 і далі]. Принциповими характеристиками ТТС є надходження в шкіру строго визначеної кількості лікарської речовини, сумарна доза лікарської речовини, яка міститься в них, загальна площа ділянки шкіри, яка покривається ними, і площа ділянки, що можливо відрізняється від її, на якій в шкіру вивільняється лікарська речовина, наявність покривного шару (основи), непроникного для лікарської речовини, наявність резервуара з лікарською речовиною, наявність елемента, який

контролює або регулює надходження в шкіру лікарської речовини, наявність липкого шару (шару клею, який активується при короткочасному притисканні) і наявність захисного шару, який видаляють. У деяких випадках той самий елемент може одночасно виконувати більше однієї функції, наприклад відповідна клейова матриця може виконувати функцію резервуара з лікарською речовиною, елемента, який контролює або регулює надходження в шкіру лікарської речовини, й липкого шару. З погляду фармацевтичної технології ТТС класифікують на різні типи елементів від особливостей реалізації в них функції, яка контролює або регулює вивільнення лікарської речовини, тобто залежно від способу, за допомогою якого контролюється або регулюється надходження лікарської речовини в шкіру. Як приклад при цьому можна назвати ТТС із контрольованим за рахунок проникнення через мембрану вивільненням лікарської речовини (система регульованої за допомогою мембрани доставки лікарської речовини), ТТС із контрольованим за рахунок дифузії через матрицю вивільненням лікарської речовини й ТТС із контрольованим за допомогою мікрорезервуарів вивільненням лікарської речовини.

ТТС із контрольованим за рахунок проникнення через мембрану вивільненням лікарської речовини відрізняються наявністю полімерної мембрани із співполімеру полівінілацетату й вінілацетату (Chronomer®), який регулює проникнення лікарської речовини з резервуара в шкіру. Лікарська речовина спочатку міститься в резервуарі у вигляді твердих частинок або у вигляді дисперсії або розчину. Полімерну мембрану можна з'єднувати з резервуаром різними методами (екструзією, інкапсуляцією, мікроінкапсуляцією). ТТС із контрольованим за рахунок дифузії через матрицю вивільненням лікарської речовини мають порівняно більш просту структуру. У ТТС подібного типу відсутній окремий елемент, який регулює надходження в шкіру лікарської речовини. Замість цього вивільнення лікарської речовини регулюється ліпофільною або гідрофільною полімерною матрицею та/або липким шаром. Залежно від властивостей матриці ТТС подібного типу можна поділити на ТТС із матрицею в гелеподібному вигляді й ТТС, які представляють собою тверді полімерні ламінати. Резервуар з лікарською речовиною в таких ТТС утворений матрицею за рахунок розчинення в ній лікарської речовини (монолітна система) або за рахунок гомогенного диспергування в ній твердих частинок лікарської речовини. ТТС матричного типу можна виготовляти змішуванням частинок лікарської речовини із в'язкою рідиною або напівтвердим полімером при кімнатній температурі з наступним зшиванням полімерних ланцюгів. Інша можливість полягає також у змішуванні лікарської речовини при підвищеній температурі з розм'якшеним полімером (метод змішування в гарячому розплаві) або в змішуванні між собою двох компонентів (розчинених в органічному розчиннику) з наступним видаленням розчинника у вакуумі (випаровуванням розчинника). Для формування отриману масу можна розливати

у відповідні форми, розподіляти рівним шаром за допомогою спеціальних пристосувань (раклей) або екструдувати. У ТТС із контрольованим за допомогою мікрорезервуарів вивільненням лікарської речовини (система доставки мікрокапсульованої лікарської речовини, MDD-принцип від англ. "microsealed drug delivery") множини комірок або відділень, які містять діючу речовину, мікроскопічних розміром від 10 до 200мкм занурено в матрицю, яка одночасно виконує функцію резервуара з лікарською речовиною й елемента, який регулює його надходження в шкіру. Подібні ТТС через наявність у них матриці фактично належать до систем матричного типу. Для виготовлення таких систем лікарську речовину спочатку диспергують разом з водою й 40%-ним поліетиленгліколем 400 в ізопропілпальмітаті, який виконує функцію речовини, що сприяє проникненню. Отриману дисперсію за особливою технологією високоінтенсивного диспергування занурюють у в'язкий силіконовий еластомер, який одночасно піддають каталітичній полімеризації. Надавати необхідну форму матриці, яка містить лікарську речовину, можна, зокрема, її переведенням у розплавлений стан або екструзією, після чого її можна вже описаним вище методом з'єднувати з елементом-носієм. Залежно від фізико-хімічних властивостей лікарських речовин і необхідного профілю їх вивільнення матрицю можна покривати шаром біосумісного полімеру, змінюючи з його допомогою механізм і швидкість вивільнення лікарської речовини.

В іншому варіанті здійсненім винаходу запропонований у ньому фармацевтичний препарат для місцевого застосування представлений у вигляді лікарської форми для очей (офтальмологічних лікарських засобів). Як приклад подібних лікарських форм подібного типу можна назвати розчини для промивання очей (ванночки для очей) або примочки для очей, (які закладають під повіку) очні плівки, очні мазі, очні спреї, очні краплі, препарати для внутрішньоочних ін'єкцій і мазі для повік. У переважному варіанті запропонована у винаході лікарська форма являє собою очну мазь або очні краплі. Очні краплі відповідно до винаходу переважно являють собою водні або масляні суспензії діючої речовини. Щодо цього переважно, щоб розмір 90% всіх частинок використуваної діючої речовини становив менше 10мкм.

В складі водних суспензій як їх стабілізатори додатково до консервантів (наприклад хлоркрезолу, сполук фенілртути, фенілетанолу, бензалконійхлориду або сумішей індивідуальних компонентів), а також додатково до застосовуваного за певних умов для надання ізотонічності хлориду натрію переважно використовувати, наприклад, заміщені целюлози (наприклад метилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу), полівініловий спирт, полівінілпіролідон. У випадку очних крапель на масляній основі як таку відповідно до винаходу переважно використовувати рицинову олію, арахісову олію або тригліцериди із середньою довжиною ланцюга. Для приготування очних

мазей відповідно до винаходу можна використовувати мазеві основи, які мають наступні властивості: стерильність або винятково низький вміст мікроорганізмів, відсутність подразливої дії, хороша активність, забезпечення гомогенного розподілу діючої речовини або її розчину в об'ємі мазі, піддатливість (м'якість), здатність швидко розподілятися у вигляді тонкої плівки по поверхні очного яблука, хороша адгезія до поверхні очного яблука, хороша стабільність і мінімальне погіршення гостроти зору. З урахуванням цього для приготування очних мазей відповідно до винаходу переважно використовувати вуглеводень- або холестеринвмісні мазеві основи. При використанні вазеліну до нього для зменшення його в'язкості переважно додавати рідкий парафін. Для ефективного й рівномірного розподілу препарату по поверхні очного яблука відповідно до винаходу переважно готувати склади обмеженої в'язкості. Так, зокрема, в'язкість препарату при 32°C переважно повинна бути меншою 1000мПа·с, а його межа плинності переважно повинна становити менше 300мПа. У суспензійних мазах розмір 90% частинок діючої речовини відповідно до винаходу переважно повинен бути менше 10мкм, і не повинні бути присутні частинки розміром більше 90мкм. До складу мазей-емульсій типу "вода в маслі" відповідно до винаходу переважно включати консерванти, такі як бензалконійхлорид, тіомерсал або фенілетилловий спирт.

#### Приклади

Одержання запропонованих у винаході лікарських форм

#### Приклад 1

Склад з розрахунку на 550 грам:

поліетиленгліколь 400 440,00г

Carbopol 934® 8,25г

рофлуміласт 1,375г

розчин гідроксиду натрію q.s.

очищена вода в кількості, якої не вистачає до 550,00г

Для приготування лікарської форми діючу речовину розчиняють у вказаній кількості поліетиленгліколю при температурі порядку 60-70°C. Далі додають приблизно 90 грам очищеної води й змішують до гомогенності, після чого в цій суміші за допомогою високошвидкісної мішалки до гомогенності диспергують Carbopol 934®. Потім при повільному перемішуванні додають розчин гідроксиду натрію до досягнення значення pH 6,5-7,5. Далі додають решту кількість води, якої не вистачає до кінцевої маси, і перемішують до гомогенності.

#### Приклад 2

Склад з розрахунку на 550 грам:

рофлуміласт 1,65г

поліетиленгліколь 400 440,00г

поліетиленгліколь 4000 у кількості, якої не вистачає до 550,0г

Для приготування лікарської форми обидва поліетиленгліколі нагрівають до 70°C з одержанням прозорого розплаву. Далі додають діючу речовину, також одержуючи прозорий розчин. Препарат охолоджують до кімнатної температури при повільному перемішуванні.

## Приклад 3

Склад з розрахунку на 550 грам:

рофлуміласт	1,10г
Tego Care 150®	27,50г
(Th. Goldschmidt,	
нейтральне масло (Miglyol	
812®)	1137,50г
поліетиленгліколь 400	275,00г
цетостеариловий спирт	11,00г
очищена вода	в кількості, якої не вистачає до 550г

Для приготування лікарської форми спочатку одержують прозорий розчин нейтрального масла, цетостеарилового спирту й Tego Care 150® при температурі приблизно 70°C. До цього розчину потім за допомогою високошвидкісної мішалки примішують поліетиленгліколь із розчиненим у ньому рофлуміластом. До ліпідної фази додають воду, нагріту до 70°C. Після цього суміш гомогенізують за допомогою гомогенізатора Turrax. На завершення препарат перемішують до охолодження (до кімнатної температури).

## Приклад 4

Склад з розрахунку на 100 грам:

рофлуміласт	0,25г
нейтральне масло (Miglyol	
812®)	16,00г
моностеарат гліцерину	8,00г
Cremophor A6® (фірма	
BASF)	4,00г
поліетиленгліколь 400	62,50г
очищена вода	в кількості, якої не вистачає до 100,00г

Для приготування лікарської форми всі компоненти (крім води) разом нагрівають до температури порядку 70-80°C з одержанням прозорого розчину. Після цього при перемішуванні додають воду й отриманий таким шляхом препарат охолоджують при перемішуванні до кімнатної температури.

## Приклад 5

Склад з розрахунку на 100 грам:

рофлуміласт	0,25г
рідкий парафін	15,00г
шерстяний віск	5,00г
білий вазелін	у кількості, якої не вистачає до 100г

Для приготування лікарської форми одержують прозорий розплав рідкого парафіну, шерстяного воску й білого вазеліну при температурі порядку 80°C. Потім додають мікронізовану діючу речовину й препарат перемішують до охолодження до кімнатної температури.

## Приклад 6

рофлуміласт	0,10г
рідкий парафін	10,00г
шерстяний віск	5,00г
білий вазелін	у кількості, якої не вистачає до 100 г

Лікарську форму вказаного складу одержують аналогічно до прикладу 5.

## Приклад 7

рофлуміласт	0,10г
нейтральне масло (Miglyol	
812®)	16,00г

моностеарат гліцерину	8,00г
Cremophor A6® (фірма	
BASF)	2,00г
поліетиленгліколь 400	62,50г
очищена вода	в кількості, якої не вистачає до 100,00г

Лікарську форму вказаного складу одержують аналогічно до прикладу 4.

## Приклад 8

рофлуміласт	0,10г
нейтральне масло (Miglyol 812®)	16,00г
моностеарат гліцерину	8,00г
Cremophor A6® (фірма BASF)	4,00г
поліетиленгліколь 400	62,50г
очищена вода	100,00г

Лікарську форму вказаного складу одержують аналогічно до прикладу 4.

## Приклад 9

Склад очної мазі (кількість із розрахунку на 1000 грам):

рофлуміласт	1г
цетиловий спирт	4г
високов'язкий парафін	200г
білий вазелін	795г

Одержання: Спочатку при температурі порядку 70°C одержують прозорий розплав цетилового спирту, високов'язкого парафіну й білого вазеліну. Після цього примішують мікронізований рофлуміласт (з розміром 90% частинок менш 10мкм) і за допомогою гомогенізатора типу Ultra-Turrax готують гомогенну дисперсію. Суспензію охолоджують при перемішуванні до кімнатної температури й розфасовують у відповідні туби.

## Приклад 10

Склад розчину для очей у вигляді емульсії (кількість із розрахунку на 1000 мілілітрів):

рофлуміласт	1,5г
тригліцериди із середньою	
довжиною ланцюга	100,0г
лецитин	12,0г
гліцерин	25,0г
тіомерсал	0,1г
очищена вода	в кількості, якої не вистачає до 1000мл

Одержання: Спочатку при температурі 30-40°C у тригліцериди із середньою довжиною ланцюга й гліцерині розчиняють рофлуміласт, а потім лецитин. Після цього при інтенсивному перемішуванні додають очищену воду й потім гомогенізують доти, поки розмір краплинок дисперсної фази не стане менший 500нм. Далі при перемішуванні розчиняють тіомерсал. Отриману емульсію фільтрують через фільтр із розміром пор 0,45мкм і розфасовують у відповідні ємності.

## Приклад 11

Склад назальної мазі (кількість із розрахунку на 1000 грам):

рофлуміласт	1г
цетиловий спирт	4г
шерстяний віск	50г
високов'язкий парафін	200г
білий вазелін	745г

Одержання: Спочатку при температурі порядку 70°C одержують прозорий розплав цетилового спирту, високов'язкого парафіну,

шерстяного воску й білого вазеліну. Далі примішують мікронізований рофлуміласт (з розміром 90% частинок менше 10мкм) і за допомогою гомогенізатора типу Ultra-Turrax готують гомогенну дисперсію. Суспензію охолоджують при перемішуванні до кімнатної температури й розфасовують у відповідні туби.

Дослідження фармакокінетичних властивостей фармацевтичних препаратів для місцевого застосування

Порівняння фармакокінетичних показників запропонованих у винаході фармацевтичних препаратів для місцевого застосування з лікарською формою для перорального застосування

#### Приклад А

На виголену ділянку шкіри щурів (5 самців щурів Wistar) площею 4см<sup>2</sup> наносили препарат із прикладу 7 і препарат із прикладу 8, які містять [<sup>14</sup>C]-рофлуміласт. Концентрацію радіоактивного ізотопу визначали в плазмі через 1год, 4год, 8год, 24год і в сечі (0-24год) (n=5). Діючу речовину у всіх випадках вводили в дозі 1,7мг/кг.

#### Результати:

препарат із прикладу 7: C<sub>max</sub>: 0,214мг екв./л, AUC (0-24год): 4,13 (мг екв./л-год),

препарат із прикладу 8: C<sub>max</sub>: 0,214мг екв./л, AUC (0-24год): 3,99 (мг екв./л-год).

#### Результати, нормовані на 1мг/кг:

препарат із прикладу 7: C<sub>max</sub>: 0,126, AUC: 2,43,

препарат із прикладу 8: C<sub>max</sub>: 0,126, AUC: 2,35.

Порівняння з кінетичними показниками після перорального введення діючої речовини в дозі 1мг/кг:

C<sub>max</sub>: 0,225мг екв./л, AUC (0-24год): 3,10 (мг екв./л-год).

Відношення AUC-показника (для препарату із прикладу 7) до AUC-показника (для лікарської форми для перорального застосування) становить 78%, а відношення AUC-показника (для препарату із прикладу 8) до AUC-показника (для лікарської форми для перорального застосування) становить 76%.

Результати порівняння виведення діючої речовини із сечею:

препарат із прикладу 7: 19,4% від дози,

препарат із прикладу 8: 18,0% від дози,

лікарська форма для перорального застосування: 18,4% від дози.

#### Висновки

Після черезшкірного введення щурам [<sup>14</sup>C]-рофлуміласту в дозі 1,7мг/кг вся мічена радіоактивним ізотопом діюча речовина досить добре проникає через шкіру, і її концентрація в плазмі досягає максимального рівня, що дорівнює 0,214мг екв./л, через 4год незалежно від складу використовуваного препарату. У перерахунку на всю мічену радіоактивним ізотопом діючу речовину AUC-показники й показники виведення діючої речовини із сечею після її черезшкірного введення лише незначно відрізняються від тих же показників, отриманих після перорального введення діючої речовини.

#### Приклад Б

На виголену ділянку шкіри щурів (самців щурів Wistar) площею 4см<sup>2</sup> наносили препарат із прикладу 5, який містить [<sup>14</sup>C]-рофлуміласт. Концентрацію радіоактивного ізотопу визначали в плазмі через 1год, 4год, 8год, 24год і в сечі (0-24год) (n=5). Діючу речовину у всіх випадках вводили в дозі 1,77мг/кг.

#### Результати:

препарат із прикладу 5: C<sub>max</sub>: 0,331мг екв./л, AUC (0-24год): 4,99 (мг екв./л-год).

#### Результати, нормовані на 1мг/кг:

препарат із прикладу 5: C<sub>max</sub>: 0,187, AUC: 2,82.

Порівняння з кінетичними показниками після перорального введення діючої речовини в дозі 1мг/кг:

C<sub>max</sub>: 0,225мг екв./л, AUC (0-24год): 3,10 (мг екв./л-год).

Результати порівняння виведення діючої речовини із сечею:

препарат із прикладу 5: 22,0% від дози,

лікарська форма для перорального застосування: 18,4% від дози.

#### Висновки

Наведені вище дані свідчать про те, що рофлуміласт абсорбується із препарату вказаного в прикладі 5 складу навіть трохи краще, ніж із препарату вказаного в прикладі 7 або прикладі 8 складу. Протягом 24год після введення діючої речовини із сечею виводиться 22% від загальної її кількості, що також ненабагато відрізняється від кількості діючої речовини, яка виводиться із сечею, після нашірного застосування препарату із прикладу 7 або 8. Порівняння з лікарською формою для перорального застосування свідчить про те, що незалежно від складу препарату для місцевого застосування показники C<sub>max</sub> й AUC, а також показники виведення діючої речовини із сечею мають близькі значення.

Запропоновані у винаході лікарські форми можуть використовуватися для лікування й профілактики всіх тих захворювань, при яких показане застосування інгібіторів PDE4. Вибірні інгібітори циклонуклеотид-фосфодієстерази (PDE) (насамперед типу 4), по-перше, придатні для застосування як бронхіальні терапевтичні засоби (для лікування обструкції дихальних шляхів, оскільки вони мають розширювальну дію, а також мають здатність підвищувати частоту дихання й стимулювати дихання) і для усунення еректильної дисфункції, оскільки вони мають судинорозширювальну дію, а, по-друге, придатні насамперед для лікування захворювань, головним чином запального характеру, опосередковуваних такими медіаторами, як гістамін, PAF-фактор (фактор активації тромбоцитів), похідні арахідонової кислоти, зокрема лейкотриєни й простагландини, цитокіни, інтерлейкіни, хемокіни, α-, β- і γ-інтерферон, фактор некрозу пухлини (TNF-фактор) або вільні радикали кисню, а також протеази, наприклад захворювань дихальних шляхів (для профілактики астми), шкіри, центральної нервової системи, кишечника, очей і суглобів. Відповідно до цього запропоновані у винаході фармацевтичні препарати можуть використовуватися в медицині й ветеринарії,

наприклад, для лікування й профілактики наступних захворювань: гострих й хронічних (насамперед запальних і викликаних алергенами) захворювань дихальних шляхів різної етіології (бронхіту, алергічного бронхіту, бронхіальної астми, ХОЗЛ), дерматозів (насамперед проліферативного, запального й алергічного характеру), таких, наприклад, як псоріаз (лускатий лишай), токсична й алергічна контактна екзема, atopічний дерматит, себорейна екзема, простий лишай, сонячна еритема, свербіж в ділянці статевих органів і заднього проходу, гніздова alopecія, гіпертрофічні рубці, дискоїдний червоний вовчак, фолікулярні й великі піодермії, ендегенні й екзогенні вугри, рожеві вугри й інші проліферативні, запальні й алергічні нашірні хвороби, захворювань, в основі яких лежить надлишкове вивільнення TNF-фактора й лейкотриєнів, наприклад захворювань артритного типу (ревматоїдного артрит, ревматоїдного спондиліту, остеоартрит, й інших артритних станів), захворювань імунної системи (СНІД, множинного склерозу), шоку різних типів [септичного шоку, ендотоксичного бактеріально-токсичного шоку, грамнегативного сепсису, синдрому токсичного шоку й РДСД (респіраторного дистрес-синдрому дорослих)] і розлитих запалень в ділянці шлунково-кишкового тракту (хвороби Крона й виразковий коліт), захворювань, в основі яких лежать алергічні та/або хронічні аномальні імунологічні реакції в ділянці верхніх дихальних шляхів (у фарингіальній ділянці, ділянці носа) і суміжних ділянках (в ділянці навколоносових пазух, ділянці очей) і як приклад яких можна назвати алергічний риніт/синусит, хронічний риніт/синусит, алергічний кон'юнктивіт, кон'юнктивіт, викликаний бактеріями, вірусами або грибами, запальні стани після внутрішньоочної імплантації лінз, запалення зорового нерва (неврит зорового нерва), кератит, синдром "сухих очей" (сухий кератит), увеїт, глаукома, набряк сітківки, пігментний ретиніт, діабетична ретинопатія й поліпи носа, а також хвороб серця, для лікування яких можуть використовуватися інгібітори PDE й як приклад яких можна назвати серцеву недостатність, або хвороб, для лікування яких інгібітори PDE можуть використовуватися завдяки наявності в них розслаблюючої дії на тканині і як приклад яких можна назвати еректильну дисфункцію або ниркову й сечовідну коліку, зв'язану із нирковими конкрементами, або ж захворювань ЦНС, таких, наприклад, як депресія або артеріосклеротичне недоумство.

Запропоновані у винаході фармацевтичні препарати найбільш придатні для лікування захворювань шкіри, зокрема дерматозів (насамперед проліферативного, запального й алергічного характеру), таких, наприклад, як псоріаз (лускатий лишай), токсична й алергічна контактна екзема, atopічний дерматит, себорейна екзема, простий лишай, сонячна еритема, свербіж в ділянці статевих органів і заднього проходу, гніздова alopecія, гіпертрофічні рубці, дискоїдний червоний вовчак, фолікулярні й великі піодермії, ендегенні і екзогенні вугри, рожеві вугри й інші проліферативні, запальні й алергічні нашірні

хвороби. Запропоновані у винаході фармацевтичні препарати переважно використовувати для лікування псоріазу й atopічного дерматиту.

Відповідно до цього винахід стосується також застосування рофлуміласту, солей рофлуміласту, N-оксиду рофлуміласту або його солей для одержання фармацевтичного препарату для місцевого нашірного застосування, призначеного для лікування захворювань шкіри, при яких показане застосування інгібіторів PDE 4. Подібний фармацевтичний препарат переважно використовувати для лікування дерматозів (насамперед проліферативного, запального й алергічного характеру), таких, наприклад, як псоріаз (лускатий лишай), токсична й алергічна контактна екзема, atopічний дерматит, себорейна екзема, простий лишай, сонячна еритема, свербіж в ділянці статевих органів і заднього проходу, гніздова alopecія, гіпертрофічні рубці, дискоїдний червоний вовчак, фолікулярні й великі піодермії, ендегенні й екзогенні вугри, рожеві вугри й інші проліферативні, запальні й алергічні шкірні хвороби.

Даний винахід стосується далі способу лікування ссавців, включаючи людину, які страждають від одного з вищевказаних захворювань. Цей спосіб відрізняється тим, що в організм пацієнта-ссавця, який страждає від відповідного захворювання, у терапевтично ефективній й фармакологічно прийнятній кількості вводять фармацевтичну діючу речовину, яку вибрано із групи сполук, яка включає рофлуміласт, солі рофлуміласту, N-оксид рофлуміласту і його солі, і яку вводять в організм у складі запропонованого у винаході фармацевтичного препарату для місцевого застосування. Захворюваннями, для лікування яких переважно застосовувати запропонований у винаході спосіб, є захворювання шкіри, зокрема дерматози (насамперед проліферативного, запального й алергічного характеру), такі, наприклад, як псоріаз (лускатий лишай), токсична й алергічна контактна екзема, atopічний дерматит, себорейна екзема, простий лишай, сонячна еритема, свербіж в ділянці статевих органів і заднього проходу, гніздова alopecія, гіпертрофічні рубці, дискоїдний червоний вовчак, фолікулярні й великі піодермії, ендегенні й екзогенні вугри, рожеві вугри й інші проліферативні, запальні й алергічні шкірні хвороби. Запропонований у винаході спосіб відрізняється тим, що введення діючої речовини в організм полягає в її нашірному застосуванні, тобто в нанесенні запропонованих у винаході фармацевтичних препаратів для місцевого застосування на шкіру або слизові оболонки.

В іншому переважному варіанті у винаході пропонується спосіб лікування ссавців, включаючи людину, які страждають від очної хвороби, при якій показане застосування інгібіторів PDE4. Подібна очна хвороба переважно вибрану із групи, яка включає алергічний кон'юнктивіт, кон'юнктивіт, викликаний бактеріями, вірусами або грибами, запальні стани після внутрішньоочної імплантації лінз, запалення зорового нерва (неврит зорового нерва), кератит, синдром "сухих очей" (сухий кератит), увеїт, глаукому, набряк сітківки,



пигментний ретиніт і діабетичну ретинопатію. Очною хворобою, для лікування якої переважно застосовувати запропонований у винаході спосіб, є алергічний кон'юктивіт, кон'юктивіт, викликаний бактеріями, вірусами або грибами, запальні стани після внутрішньоочної імплантації лінз або увеїт. Запропонований у винаході спосіб відрізняється тим, що введення діючої речовини в організм полягає в обробці ока запропонованим у винаході препаратом.

Хороша системна доступність, яка несподівано спостерігається при місцевому застосуванні запропонованих у винаході фармацевтичних препаратів, дозволяє додатково використовувати їх для системного лікування й тим самим для лікування всіх інших захворювань, при яких показане застосування інгібіторів PDE 4, насамперед вищевказаних захворювань.

Відповідно до цього винахід стосується також застосування рофлуміласту, солей рофлуміласту, N-оксиду рофлуміласту або його солей для одержання фармацевтичного препарату для місцевого наскрізного застосування, призначеного для системного лікування захворювань, при яких показане застосування інгібіторів PDE 4. До подібних захворювань переважно належать гострі й хронічні (насамперед запальні й викликані алергенами) захворювання дихальних шляхів різної етіології (бронхіт, алергічний бронхіт, бронхіальна астма, ХОЗЛ), а також захворювання артритного типу (ревматоїдний артрит, ревматоїдний спондиліт, остеоартрит й інші артритні стани).

Запропоновані у винаході фармацевтичні препарати найбільш придатні, крім того, для застосування серед тих пацієнтів, які страждають від вищевказаних захворювань й у яких є проблеми із прийомом фармацевтичних препаратів, призначених для перорального застосування, наприклад у лежачих пацієнтів, у пацієнтів, які знаходяться у відділенні інтенсивної терапії, у пацієнтів з порушеннями ковтальної функції й удітей.

Даний винахід стосується далі способу лікування ссавців, включаючи людину, які страждають від одного з вищевказаних захворювань. Цей спосіб відрізняється тим, що в організм пацієнта-ссавця, який страждає від відповідного захворювання, у терапевтично ефективній й фармакологічно прийнятній кількості вводять фармацевтичну діючу речовину, яку вибрано із групи сполук, яка включає рофлуміласт, солі рофлуміласту, N-оксид рофлуміласту і його солі, і яку вводять в організм у складі запропонованого у винаході фармацевтичного препарату для місцевого застосування. Захворюваннями, для лікування яких переважно застосовувати запропонований у винаході спосіб, є гострі й хронічні (насамперед запальні й викликані алергенами) захворювання дихальних шляхів різної етіології (бронхіт, алергічний бронхіт, бронхіальна астма, ХОЗЛ), а також захворювання артритного типу (ревматоїдний артрит, ревматоїдний спондиліт, остеоартрит й інші артритні стани). Запропонований у винаході спосіб відрізняється тим, що введення діючої речовини в

організм полягає в її наскрізному застосуванні, тобто в нанесенні запропонованих у винаході фармацевтичних препаратів для місцевого застосування на шкіру або слизові оболонки.

Запропоновані у винаході лікарські форми містять фармацевтичну діючу речовину в дозі, яку звичайно застосовують для лікування того або іншого конкретного захворювання. Дозування діючої речовини відповідає порядку величин, традиційно прийнятому для інгібіторів PDE, при цьому добову дозу можна вводити в організм однією або декількома разовими дозами. Традиційні дозування діючої речовини описані, наприклад, в [WO 95/01338]. Добова доза діючої речовини при системній терапії (при пероральному застосуванні) у нормі становить від 0,001 до 3мг на кілограм ваги тіла. Переважні запропоновані у винаході лікарські форми для місцевого застосування містять рофлуміласт у разовій дозі, що становить від 0,005 до 5мг, переважно від 0,01 до 2,5мг, найбільше переважно від 0,1 до 0,5мг. Як приклад запропонованих у винаході фармацевтичних препаратів можна назвати лікарські форми, кожна з яких містить рофлуміласт у разовій дозі, що становить 0,01мг, 0,1мг, 0,125мг, 0,25мг або 0,5мг.