



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 123212

(13) C2

(51) МПК

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2018 03201	(72) Винахідник(и):	Міва Ясусі (JP), Хамамото Хідетосі (JP), Акадзава Наоя (JP)
(22) Дата подання заявки:	29.08.2016	(73) Володілець (володільці):	МЕДРЕКС КО., ЛТД., 431-7, Nishiyama, Higashikagawa-shi, Kagawa 7692712, Japan (JP)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	04.03.2021	(74) Представник:	Бреус Наталія Володимирівна, реєстр. №167
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	PCT/JP2015/074553	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	JP 2013-528632 A, 11.07.2013; CN 101143127 A, 19.03.2008; WO 2011/027786 A1, 10.03.2011; WO 2001/07018 A1, 01.02.2001; JP 2007-8871 A, 18.01.2007; JP 2012-158521 A, 23.08.2012; JP 61-172830 A, 04.08.1986; JP 2009-529011 A, 13.08.2009; WO 2009/107479 A1, 03.09.2009; US 2013/165522 A1, 27.06.2013; US 2012/226245 A1, 06.09.2012; T MUNDORF ET AL, "A 12-month, multicenter, randomized, double-masked, parallel-group comparison of timolol-LA once daily and timolol maleate ophthalmic solution twice daily in the treatment of adults with glaucoma or ocular hypertension*1", CLINICAL THERAPEUTICS., US, (20040401), vol. 26, no. 4, doi:10.1016/S0149- 2918(04)90056-2, ISSN 0149-2918, pages 541 - 551, XP055484121 [X] 1-5 * second paragraph on page 543 *; US 2004/142024 A1, 22.07.2004.
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	29.08.2015		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	JP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	11.06.2018, Бюл.№ 11		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	03.03.2021, Бюл.№ 9		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/JP2016/075203, 29.08.2016		

(54) КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЧЕРЕЗШКІРНОГО ВСМОКТУВАННЯ

(57) Реферат:

Задача даного винаходу полягає у наданні неводної композиції для черезшкірного всмоктування, що має підвищену проникність тризанідину або тризанідину гідрохлориду, що містить тризанідин або тризанідину гідрохлорид і сорбінову кислоту або її сіль з металом.

UA 123212 C2

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ НАЛЕЖИТЬ ВІНАХІД

Даний винахід належить до препарату для зовнішнього застосування, що містить основний лікарський засіб. Зокрема, даний винахід належить до композиції, що містить сорбат як засіб, що підсилює черезшкірне всмоктування лікарського препарату (прискорювач черезшкірного всмоктування).

ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВІНАХОДУ

Як способи підвищення черезшкірного всмоктування основного лікарського засобу, головним чином, були відомі два наступні методи: один з них полягає у відповідному регулюванні ліпофільності основного лікарського засобу за рахунок переведення основного лікарського засобу в його сіль під дією еквімолярної кількості органічної кислоти (патентний документ 1), а другий полягає в одержанні іонної рідини з жирної кислоти і сполуки органічного аміну, використовуваної як прискорювач черезшкірного всмоктування (патентний документ 2), при цьому в обох цих методах досягнені певні результати. Однак у традиційних методах іноді є присутніми деякі складності. Наприклад, для деяких лікарських препаратів була потрібна висока проникність через шкіру, або ж традиційні методи не завжди дозволяли одержувати препарати, стабільні протягом тривалого часу.

Відомо, що сорбінова кислота використовується як консервант, наприклад, консервант в адгезивних пластирах вологого типу, таких як катаплазми (наприклад, патентний документ 3). Однак не було знайдено, що сорбінова кислота здатна суттєво підвищити черезшкірне всмоктування основного лікарського засобу. Так, не було відомо, що сорбінова кислота застосовна як засіб підвищення черезшкірного всмоктування лікарського засобу. Крім того, не були одержані неводні композиції для черезшкірного всмоктування, що містять сорбінову кислоту.

Документи попереднього рівня

Патентні документи

Патентний документ 1: WO2010/016219

Патентний документ 2: WO2009/066457

Патентний документ 3: JP2014-125483A

СУТЬ ВІНАХОДУ

Проблема, яку треба буде розв'язати за допомогою даного винаходу.

Мета даного винаходу полягає у наданні композиції для черезшкірного всмоктування з підвищеним черезшкірним всмоктуванням основного лікарського засобу і підсилювача черезшкірного всмоктування основного лікарського засобу.

Способи розв'язання даної проблеми.

Автори даного винаходу провели всебічні дослідження для досягнення згаданої вище мети і виявили, що сорбат здатний підвищити черезшкірне всмоктування основного лікарського засобу, і дане покращення черезшкірного всмоктування лікарського засобу можна додатково підвищити за рахунок комбінації сорбату з основним компонентом.

Авторами даного винаходу надані наступні пункти з (1) по (5):

(1) Композиція для черезшкірного всмоктування, що містить основний лікарський засіб або його сіль, і сорбінову кислоту і/або її сіль з металом.

(2) Композиція для черезшкірного всмоктування, описана вище в п. (1), в якій концентрація сорбатного компонента становить 0,5-2,5 моль на моль основного лікарського засобу.

(3) Композиція для черезшкірного всмоктування, описана вище в п. (1) або (2), що містить також основний компонент, вибраний з групи, що включає в себе органічну основну сполуку, неорганічну основну сполуку і сіль сильної основи.

(4) Композиція черезшкірного всмоктування, описана вище в п. (3), в якій концентрація основного компонента становить 0,4-3,0 моль на моль сорбатного компонента.

(5) Підсилювач черезшкірного всмоктування основного лікарського засобу, що містить сорбінову кислоту і/або її сіль з металом, і основний компонент, вибраний з групи, що включає в себе органічну основну сполуку, неорганічну основну сполуку і сіль сильної основи.

Ефект винаходу

У даному винаході надана композиція для черезшкірного всмоктування, що володіє прекрасною проникністю основного лікарського засобу через шкіру, і підсилювач черезшкірного всмоктування основного лікарського засобу, здатний справити чудовий ефект посилення черезшкірного всмоктування.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

У деяких варіантах здійснення, надана композиція черезшкірного всмоктування, що містить основний лікарський засіб або його сіль і сорбатний компонент. Сорбатний компонент може включати в себе сорбінову кислоту і/або її сіль з металом. У деяких варіантах здійснення

підсилювач черезшкірного всмоктування основного лікарського засобу за даним винаходом включає в себе сорбатний компонент. У деяких варіантах здійснення даний агент може включати в себе також основний компонент.

Основний лікарський засіб

У деяких варіантах здійснення діюча речовина за даним винаходом містить основну функціональну групу, таку як аміногрупа. Конкретні приклади діючої речовини включають в себе седативно-гіпнотичний засіб, такий як флуразепам, рилмазафон, медетомідин і дексмедетомідин, стимулювальний/антигіпнотичний засіб, такий як метамфетамін і метилфенідат, психоневротичний засіб, такий як іміпрамін, діазепам, сертралін, флувоксамін, пароксетин, циталопрам, флуоксетин, алпразолам, галоперидол, кломіпрамін, амітриптилін, дезипрамін, амоксапін, мапротилін, міртазапін, сетиптилін, дулоксетин, діазепам і етизолам, місцевий знеболювальний засіб, такий як лідокаїн, прокаїн, тетракаїн і дибукаїн, засіб для органів сечовидільної системи, такий як оксибутинін, тамсулозин, пропіверин, імідафенацин, соліфенацин, дарифенацин, і толтеродин, м'язовий релаксant, такий як тизанідин, еперизон, придинол і суксаменоніум, засіб для органів статевій системи, такий як ритодрин і мелуадрин, засіб, що діє на вегетативну нервову систему, такий як капроніум, неостигмін і бетанехол, антипаркінсонічний засіб, такий як перголід, бромокриптин, тригексифенідил, амантадин, ропінірол, таліпексол, праміпексол, ротиголін, каберголін, селегілін і разагілін, протимігренозний засіб, такий як дигідроерготамін, суматриптан, ерготамін, флунаризин, і ципрогептадин, антигістамінний засіб, такий як клемастин, дифенгідрамін, хлорфенірамін, і дифенілпіралін, бронхолітичний засіб, такий як тулобутерол, прокаторол, сальбутамол, кленбутерол, фенотерол, тербуталін і ізопреналін, стимулятор серцевої діяльності, такий як денопамін, периферичний вазодилататор, такий як нікаметат і толазолін, препарат для лікування нікотинної залежності, такий як нікотин і вареніклін, серцево-судинний засіб, такий як атенолол, бісопролол, метопролол, карведилол, картеолол, валсартан і клонідин, протиаритмічний засіб, такий як пропранолол, алпронолол, прокаїнамід і мексилетин, засіб для лікування виразкової хвороби, такий як проглумід, цетраксат, спізофурон і циметидин, засіб для підвищення моторики шлунково-кишкового тракту, такий як домперидон і цизаприд, протиалергійний засіб, такий як кетотифен, азеластин і емедастин, противірусний засіб, такий як ацикловір, лікарський засіб проти хвороби Альцгеймера, такий як донепезил, такрин, ареколін, галантамін і ривастигмін, антагоніст серотонінових рецепторів/протиблювотний засіб, такий як ондансетрон, гранісетрон, рамосетрон і азасетрон, опіоїдний анальгетик, такий як морфін, кодеїн, фентаніл, оксикодон і гідроморфін, і протигрибковий засіб, такий як тербінафін, бутенафін, аморолфін, нетиконазол, міконазол, луліконазол і ітраконазол.

Основний лікарський засіб можна використовувати у вільній формі. Крім того, лікарський засіб можна використовувати у формі його фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі, беручи до уваги різні властивості основного лікарського засобу, такі як його стабільність і низький рівень подразнення шкіри. Приклади кислотно-адитивної солі включають в себе сіль неорганічної кислоти, таку як гідрохлорид, сульфат і гідробромат, і сіль органічної кислоти, таку як фумарат, малеат, цитрат і тартрат.

Основний лікарський засіб або його сіль можна використовувати окремо або у комбінації з одним або більше іншими лікарськими засобами. У деяких варіантах здійснення основний лікарський засіб можна вибрати з групи, що включає в себе гідрохлорид тизанідину, гідрохлорид оксикодону, гідрохлорид лідокаїну і їх комбінацій. У деяких варіантах здійснення основний лікарський засіб може являти собою щонайменше один основний лікарський засіб, вибраний з групи, що включає в себе гідрохлорид тизанідину і гідрохлорид оксикодону.

Сорбатний компонент

Сорбінова кислота підвищує черезшкірне всмоктування основного лікарського засобу. Припускають, що сорбінова кислота іонно зв'язується з основним лікарським засобом з утворенням іонної рідини в композиції, але це не було показано. У деяких варіантах здійснення, іонна рідина може являти собою сорбат тизанідину, сорбат оксикодону або сорбат лідокаїну. Можна використовувати сорбінову кислоту як у вільній формі, так і сіль металу з сорбіновою кислотою, таку як сорбат натрію, сорбат калію і сорбат кальцію. Крім того, можна використовувати комбінацію сорбінової кислоти і її солі з металом. У випадку використання комбінації сорбінової кислоти і її солі з металом, термін "сорбатний компонент" означає загальний термін для сорбінової кислоти і її солі з металом. У цьому випадку термін "концентрація сорбатного компонента", використовуваний у даному описі, означає загальну кількість сорбінової кислоти і її солі з металом. У випадках, коли або сорбінова кислота, або її сіль з металом використовуються окремо, термін "концентрація сорбатного компонента" означає загальну кількість сорбінової кислоти або її солі з металом. Концентрацію сорбатного

компонента можна вибрати, наприклад, з інтервалу приблизно від 0,1 моль приблизно до 3,0 моль, приблизно від 0,5 моль приблизно до 2,5 моль, або приблизно від 0,9 моль приблизно до 2,1 моль на моль основного лікарського засобу. У деяких варіантах здійснення черезшкірного всмоктування основного лікарського засобу помітно підвищується, коли концентрація сорбатного компонента становить приблизно від 0,5 моль приблизно до 2,5 моль на моль основного лікарського засобу. Однак якщо концентрація сорбатного компонента перевищує 3 моль, проникність основного лікарського засобу через шкіру може знизитися.

Основний компонент

У деяких варіантах здійснення композиція даного винаходу може також містити основний компонент. Основний компонент може включати в себе одну або більше органічних основних сполук, неорганічних основних сполук і солей сильних основ.

Як загальний термін, неорганічні основні сполуки і солі сильних основ можна називати "неорганічним основним компонентом". При використанні основного компонента в комбінації зі згаданим вище сорбатним компонентом, черезшкірне всмоктування основного лікарського засобу можна додатково підвищити. Так, комбінацію згаданого вище лікарського засобу і сорбатного компонента можна використовувати як чудовий підсилювач черезшкірного всмоктування.

У деяких варіантах здійснення, згадана вище органічна основна сполука може являти собою C_{2-9} алканоламін, такий як моноетаноламін, моноізопропаноламін, діетаноламін, діізопропаноламін, триетаноламін, триізопропаноламін, етилендіамін і трис(гідроксиметил)амінометан (триметамол), або основну амінокислоту, таку як аргінін. У деяких варіантах здійснення органічна основна сполука являє собою сполуку органічного аміну, що містить в молекулі три гідроксильні групи, наприклад, триетаноламін, триізопропаноламін і трисгідроксиметиламінометан. У деяких варіантах здійснення, органічна основна сполука являє собою триетаноламін. Органічну основну сполуку можна використовувати окремо або у комбінації з двома або більше іншими органічними основними сполуками.

У деяких варіантах здійснення згаданий вище неорганічний основний компонент означає сполуку лужного металу або сполуку лужноземельного металу. Приклади неорганічної основної сполуки включають в себе гідроксид, такий як гідроксид натрію, гідроксид калію і гідроксид кальцію. У деяких варіантах здійснення сіль сильної основи включає в себе сіль металу і карбонової кислоти, таку як бензоат натрію, пропіонат натрію, пропіонат кальцію, фумарат натрію, сорбат натрію і сорбат калію, сіль металу і гідроксизаміщеної кислоти, таку як лактат натрію, тартрат натрію, тартрат калію і цитрат натрію, сульфід натрію і піросульфід натрію. У деяких варіантах здійснення, коли сіль металу і сорбінової кислоти, таку як сорбат калію, використовують як "сорбатний компонент", її можна класифікувати не тільки як "сорбатний компонент", але і як "основний компонент". Так, при розрахунку кількості кожного компонента, кількість солі металу і сорбінової кислоти застосовують і як частину "сорбатного компонента" і як частину "основного компонента".

У деяких варіантах здійснення, коли як діюча речовина використовується основний лікарський засіб у формі гідрохлориду, і основний компонент додають у композицію, іон металу, що входить до складу неорганічної основної сполуки і/або солі сильної основи, може виступати як "акцептор хлористого водню". Іон металу захоплює хлористоводневу кислоту у основному лікарському засобі і, у результаті, утворюється іон металу у формі хлориду і основний лікарський засіб у вільній формі. Припускають, що за рахунок одержання основного лікарського засобу у вільній формі можна підвищити проникність лікарського засобу через шкіру.

Кількість основного компонента може становити приблизно від 0,4 моль приблизно до 3,0 моль, приблизно від 0,5 моль приблизно до 2,5 моль, приблизно від 0,5 моль приблизно до 2,0 моль, або приблизно від 0,5 моль приблизно до 1,6 моль на моль сорбатного компонента.

Інший підсилювач черезшкірного всмоктування

У деяких варіантах здійснення композиція даного винаходу може також містити одну або більше сполук, здатних розчиняти лікарський засіб і сорбінову кислоту, і підвищувати черезшкірне всмоктування лікарського засобу. Наприклад, як підсилювач черезшкірного всмоктування можна застосовувати аліфатичну кислоту, спирт, складний ефір і амід. Композиція даного винаходу являє собою неводну композицію для зовнішнього застосування, що практично не містить води. Наприклад, неводна композиція може містити воду у концентрації приблизно менше 3,0 %, або менше 1,0 %.

Приклади аліфатичної кислоти як підсилювач черезшкірного всмоктування включають в себе одну або більше сполук з числа C_{4-20} насичених або ненасичених аліфатичних кислот, таких як левулінова кислота, капринова кислота, лауринова кислота, міристинова кислота, пальмітинова кислота, стеаринова кислота, ізостеаринова кислота і олеїнова кислота (не

включаючи сорбінову кислоту). Аліфатичну кислоту можна використовувати окремо або у комбінації з двома або більше аліфатичними кислотами. У деяких варіантах здійснення композиція включає в себе також щонайменше одну ненасичену аліфатичну кислоту. У деяких варіантах здійснення ненасичена аліфатична кислота являє собою олеїнову кислоту. У випадку, коли композиція містить аліфатичну кислоту(кислоти), загальну кількість сорбінової кислоти або іншої аліфатичної кислоти(кислот) можна вибрати з інтервалу приблизно від 0,8 моль приблизно до 2,5 моль, або приблизно від 0,8 моль приблизно до 2,0 моль на моль основного компонента. В одному з варіантів здійснення загальна маса сорбатного компонента і аліфатичної кислоти може становити приблизно від 2,0 % приблизно до 3,0 масових %, або приблизно від 2,0 % приблизно до 2,5 масових % відносно загальної маси адгезійного шару.

У деяких варіантах здійснення композиція може також містити спирт. Приклади згаданого вище спирту включають в себе одноатомний спирт, такий як лауриловий спирт, міристиловий спирт, олеїловий спирт, ізостеариловий спирт і цетиловий спирт, двохатомний спирт, такий як пропіленгліколь, діізобутиленгліколь, поліетиленгліколь і гексиленгліколь, і трьохатомний спирт, такий як гліцерин і гексантріол. У деяких варіантах здійснення композиція може містити два або більше спиртів. У деяких варіантах здійснення композиція містить олеїловий спирт.

У деяких варіантах здійснення композиція може містити складний ефір. Приклади складного ефіру включають в себе діетилсебацат, метиллаурат, діізопропіладипат, ізопропілміристат, пропіленкарбонат і середньоланцюжковий тригліцерид. Приклади середньоланцюжкового тригліцериду включають в себе тригліцериди, в яких жирні кислоти містять C₆₋₁₂ аліфатичний ланцюг. У деяких варіантах здійснення композиція може також містити сполуку амідів, таку як діетаноламід лауринової кислоти.

У деяких варіантах здійснення композиція може бути надана у вигляді гомогенного розчину, одержаного при змішуванні основного лікарського засобу або його солі, сорбатного компонента і основного компонента з розчинником, описаним вище. У деяких варіантах здійснення композиція може також містити аліфатичну кислоту, спирт і/або складний ефір.

Пластир матричного типу

Композиція за даним винаходом може бути складена у вигляді пластиру матричного типу шляхом диспергування згаданого вище розчину в адгезійному шарі, що містить придатний полімер. Придатний полімер може включати в себе акриловий полімер, каучуковий полімер, силіконовий полімер, або полімер на основі вінілового простого ефіру. У деяких варіантах здійснення як каучуковий полімер для використання підходить блокспівполімер стиролу-ізопрену-стиролу, блокспівполімер стиролу-бутадієну-стиролу, поліізопрен, поліізобутилен і полібутадієн. Концентрація каучукового полімеру може становити приблизно від 5 % приблизно до 40 масових %, приблизно від 10 % приблизно до 30 масових % за масою, або приблизно від 5 % приблизно до 25 масових % відносно загальної маси висушеного адгезійного шару. Концентрація акрилового полімеру і силіконового полімеру може становити приблизно від 45 % приблизно до 95 масових % або приблизно від 50 % приблизно до 90 масових % відносно загальної маси висушеного адгезійного шару.

У деяких варіантах здійснення адгезійний шар може також містити наповнювач. Наповнювач здатний підвищувати не тільки адгезію адгезійного шару, але і швидкість вивільнення діючої речовини. Концентрацію наповнювача можна вибрати, наприклад, з інтервалу приблизно від 0,5 % приблизно до 5 масових % відносно загальної маси адгезійного шару. Наповнювач можна вибрати з гідратованого діоксиду кремнію, пірогенного діоксиду кремнію, тальку, кристалічної целюлози, крохмалю, кармелози, або солі металу кармелози. У деяких варіантах здійснення наповнювач може являти собою пірогенний діоксид кремнію. Приклади комерційно доступного пірогенного діоксиду кремнію включають в себе AEROSIL®.

Адгезійний шар може також містити іншу домішку(домішки), таку як агент для підвищення клейкості, пом'якшувальний засіб і антиоксидант. Приклади агента для підвищення клейкості включають в себе ефір каніфолі, гідрований ефір каніфолі, малеат каніфолі, аліциклічну насичену вуглеводневу смолу, терпенову смолу і поліолефінову смолу. Приклади пом'якшувального засобу включають в себе оброблену нафтову нафту, рослинну олію, таку як олію камелії і рицинову олію, рідкий каучук, такий як рідкий полібутеновий і рідкий ізопреновий каучук, і рідкий парафін. Приклади антиоксиданту включають в себе дибутілгідрокситолуол, аскорбінову кислоту, пропілгалат, сульфат натрію і піросульфат натрію.

При одержанні пластиру матричного типу з розкритої у даному винаході композиції, концентрація основного лікарського засобу може становити приблизно від 0,5 % приблизно до 10 масових % або приблизно від 1 % приблизно до 5 масових % відносно загальної маси висушеного адгезійного шару. Крім того, у деяких варіантах здійснення, щонайменше, два спирти з одноатомних спиртів, таких як олеїловий спирт, двохатомних спиртів, таких як

бутиленовий спирт, і трьохатомних спиртів, таких як гліцерин, використовують у вигляді комбінації. У деяких варіантах здійснення концентрація спиртів може становити приблизно від 15 % приблизно до 35 масових %, приблизно від 20 % приблизно до 30 масових %, або приблизно від 22 % приблизно до 28 масових % відносно загальної маси висушеного адгезійного шару.

ПРИКЛАДИ

Далі даний винахід докладно пояснений за допомогою прикладів. Дане розкриття не має на увазі якого-небудь обмеження даними прикладами.

(Приклад 1)

Одержання адгезивного пластиру, що містить тизанідин і сорбінову кислоту

Змішували гідрохлорид тизанідину, сорбінову кислоту, лактат натрію, бензоат натрію, триетаноламін, діетилсебацат, ізопропілміристат, гліцерин, DiPG (дипропіленгліколь), BG (бутиленгліколь), олеїловий спирт, пропілгалат і рідкий парафін, потім нагрівали (приблизно до 60°C) і розчиняли, одержуючи гомогенний розчин. Терпенову смолу розчиняли в толуолі, блокспівполімер стиролу-ізопрену-стиролу (SIS5002) розчиняли в толуолі, і додавали до одержаного розчину AEROSIL® і перемішували до однорідності, одержуючи адгезійну композицію, що містить лікарський засіб. Одержану композицію наносили на ПЕТ-плівку, оброблену для модифікації вивільнення. Після цього дану плівку нагрівали і сушили протягом 10 хвилин при 80°C для видалення толуолу і одержання адгезивного пластиру, що містить тизанідин і сорбінову кислоту. Вміст кожного інгредієнта (у масових %) представлений в таблиці 1.

(Порівняльний приклад 1)

Одержання адгезивного пластиру, що містить тизанідин і вищу жирну кислоту, що не містить сорбінову кислоту

Адгезивний пластир, склад якого (у масових %) представлений в таблиці 1, одержували за аналогією з прикладом 1.

(Приклад 2 і порівняльний приклад 2)

Одержання адгезивних пластирів, що містять оксикодон

Одержання адгезивних пластирів, що містять оксикодон, склад яких (у масових %) представлений в таблиці 1, одержували за аналогією з прикладом 1.

Тест на проникність шкіри in vitro

Проникність через шкіру для кожного лікарського засобу в кожному адгезивному пластирі прикладів і порівняльних прикладів оцінювали згідно з тестом на проникність через шкіру з використанням дифузійної комірки Франца. Кумулятивна кількість, що проникла через шкіру для кожної точки вимірювання, також наведена в таблиці 1. Шкіру, вилучену з черевної порожнини голого щура, використовували в тесті для адгезивних пластирів, що містять тизанідин, одержаних в прикладі 1 і порівняльному прикладі 1, а шкіру свині використовували в тесті для адгезивних пластирів, що містять оксикодон, одержаних в прикладі 2 і порівняльному прикладі 2.

Таблиця 1

	Прик. 1-1	Спол. 1-1	Спол. 1-2	Спол. 1-3	Спол. 1-4	Прик. 2-1	Прик. 2-2	Спол. 2-1	Спол. 2-2
	Q907	Q914	Q910	Q137	Q891	M304	M305	M300	M292
Гідрохлорид тизанідину	1,72	1,72	1,72	1,72	1,72				
Гідрохлорид оксикодону						3,461	3,461	3,461	3,461
Сорбінова кислота	1,33					0,70	1,30		
Сорбат калію						1,30			
Левулінова кислота		0,69	1,38					1,00	
Ізостеаринова кислота					3,00				
Олеїнова кислота				4,00	1,00	3,00	3,00	4,00	4,00
Лактат натрію	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73				
Бензоат натрію	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2				
Гідроксид калію								0,55	
Триетаноламін	2,00	1,00	0,50	0,50	0,50				
Діізопропаноламін						1,50	1,50	1,50	1,50

Продовження таблиці 1

Діетилсебацат	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00				
ізопропілміристат	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00				
Середньоланцюжковий тригліцерид						10,00	10,00	10,00	10,00
Пропіленкарбонат						5,00	5,00	5,00	3,00
Гліцерин	5,00	5,00	5,00	10,00	5,00	4,00	4,00	3,00	5,00
Діізопропіленгліколь	4,00	4,00	4,00						
Бутиленгліколь	3,00	3,00	3,00						
Олеїловий спирт	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	3,00
PEG200									7,00
Бензиловий спирт					4,00				
Піросульфат натрію	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Пропілгалат	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
AEROSIL®	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Рідкий парафін	10,87	12,51	12,32	11,7	12,7	16,91	17,61	17,34	17,89
Терпенова смола	32	32	32	32	32	26	26	26	27
SIS5002	16	16	16	16	16	15	15	15	15
Усього	100	100	100	100	100	100	100,02	100	100
(Основа)/(сорбінова кислота)	1,84					1,37	1,02		
(сорбінова кислота)/(лікарський засіб)	2,00					1,75	1,36		
(Аліфатична кислота)/(основа)	0,54	0,39	1,01	1,20	1,20	1,25	1,88	1,05	1,20
Кумулятивна кількість, що проникла через шкіру(мкг/см²)	2 г	21,3	6,5	1,8	3,6	3,8	0,881	0,675	0,235
	4 г	80,7	28,2	10,4	11,9	15,5	10,39	11,23	0,491
	6 г	135,3	49,8	24,9	24,4	30,6			
	8 г	172,3	71,5	40,1	39,8	46,7	36,12	73,08	4,059
	10 г	192,8	87,9	55,8	56,9	62,4			
	24 г						348,5	318,2	40,22
									197,2

Показано, що для адгезивного пластиру прикладу 1-1, що містить сорбінову кислоту, проникність шкіри для лікарського засобу вище, ніж у випадку адгезивних пластирів порівняльних прикладів з 1-1 по 1-4, що містять вищу жирну кислоту замість сорбінової кислоти. Для адгезивних пластирів прикладу 2 і порівняльного прикладу 2, що містять оксикодон замість тизанідину, також одержані результати, подібні до результатів для адгезивних пластирів, що містять тизанідин. Тобто було показано, що для адгезивних пластирів згідно з даним винаходом, що містять сорбінову кислоту (Приклади 2-1 і 2-2), проникність шкіри для лікарського засобу вище, ніж у випадку адгезивних пластирів, що не містять сорбінової кислоти.

(Приклад 3)

[Визначення оптимальних кількостей сорбінової кислоти і основного компонента]

Адгезивні пластири одержували згідно з концентрацією (у масових %), наведеною в таблиці 2. Тест in vitro на проникність через шкіру з використання шкіри щура проводили на приготвлених адгезивних пластирах. Результати представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

	Прик. 3-1	Прик. 3-2	Прик. 3-3	Прик. 3-4	Прик. 3-5	Прик. 3-6	Прик. 3-7	Прик. 3-8	Прик. 3-9
	Q909	Q907	Q906	Q900	Q899	Q898	Q901	Q897	Q905
Гідрохлорид тизанідину	1,72	1,72	1,72	1,72	1,72	1,72	1,72	1,72	1,72
Сорбінова кислота	0,66	1,33	1,33	1,33	1,33	1,33	2,65	2,65	3,32
Лактат натрію	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73
Бензоат натрію	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Триетаноламін	1,50	2,00	1,50	1,00	0,50	0,00	1,00	0,50	0,00
Діетилсебацат	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Ізопропілміристат	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Гліцерин	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Діізопропіленгліколь	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Бутиленгліколь	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
Олеїловий спирт	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
AEROSIL®	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
Піросульфід натрію	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Пропілгалат	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Рідкий парафін	12,04	10,87	11,37	11,87	12,37	12,87	10,55	11,05	10,88
Терпенова смола	32,00	32,00	32,00	32,00	32,00	32,00	32,00	32,00	32,00
SIS5002	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00
Усього	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
(Основа)/(сорбінова кислота)	3,05	1,80	1,51	1,23	0,95	0,67	0,62	0,48	0,27
(сорбінова кислота)/(тизанідин)	0,99	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	3,99	3,99	5,00
Кумулятивна кількість, що проникла через шкіру(мкг/см ²)	2 г	10,80	21,30	4,40	14,70	5,80	4,70	3,40	3,10
	4 г	35,20	80,70	29,40	53,80	33,70	28,90	25,60	24,00
	6 г	54,00	135,30	63,70	91,30	66,50	57,60	48,20	47,50
	8 г	66,70	172,30	93,00	119,30	99,40	85,70	71,90	72,50
	10 г	77,30	192,80	115,20	137,70	123,60	107,50	87,30	93,50

Адгезивні пластири прикладів з 3-1 по 3-9, що містять сорбінову кислоту, забезпечують чудове проникнення лікарського засобу через шкіру. З іншого боку, адгезивні пластири прикладу 3-1 забезпечують дещо менше проникнення лікарського засобу через шкіру, оскільки співвідношення сорбінової кислоти до основного компонента було невеликим. Адгезивні пластири прикладів з 3-7 по 3-9, що містять надлишок сорбінової кислоти відносно тизанідину, також забезпечували дещо менше проникнення лікарського засобу через шкіру.

(Приклад 4)

[Визначення оптимального основного компонента]

Адгезивні пластири, що містять сорбінову кислоту і різні основні компоненти, одержували згідно з концентрацією (у масових %), наведеною в таблиці 3. Тест in vitro на проникнення через шкіру з використанням шкіри щура, проводили на приготовлених адгезивних пластирах. Результати представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

	Прик. 4-1	Прик. 4-2	Прик. 4-3	Прик. 4-4	Прик. 4-5	Прик. 4-6	Прик. 4-7	Прик. 4-8
	Q916	Q949	Q950	Q162	Q161	Q163	Q899	Q946
Гідрохлорид тизанідину	1,72	1,72	1,72	1,72	1,72	1,72	1,72	1,72
Сорбінова кислота	1,33	1,33	1,33	1,33	1,33	1,33	1,33	0,66
Сорбат калію								0,89
Лактат натрію	0,73						0,73	
Бензоат натрію	0,20						0,2	
Гідроксид натрію				0,24	0,24	0,24	0,24	0,24
Триетаноламін	0,50			0,25	0,50	1,00	0,50	0,50
Аргінін			1,03					
Трометамол	0,72	0,72						
Діетилсебацат	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Ізопропілміристат	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Гліцерин	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Діізопропіленгліколь	4,00	4,00	4,00				4,00	
Бутиленгліколь	3,00	3,00	3,00	4,00	4,00	4,00	3,00	4,00
Олеїловий спирт	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
AEROSIL®	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
Піросульфід натрію	0,10	0,20	0,20	0,10	0,20	0,10	0,10	0,10
пропілгалат	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Рідкий парафін	11,65	13,08	12,77	11,31	11,06	10,56	10,37	11,08
Терпенова смола	32,00	32,00	32,00	32,00	32,00	32,00	32,00	32,00
SIS5002	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00
Усього	100,00	100,10	100,10	95,00	95,10	95,00	98,24	95,24
(Основа)/(сорбатний компонент)	1,45	0,50	0,50	0,65	0,79	1,07	1,45	1,29
(Сорбатний компонент)/(тизанідин)	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	1,99
Кумулятивна кількість, що проникла через шкіру за 8 г (мкг/см ²)	166,50	137,00	147,00	114,00	116,00	125,00	126,00	135,00

Адгезивні пластири прикладів з 4-1 по 4-8 містять сорбінову кислоту, і співвідношення сорбінової кислоти до лікарського засобу і співвідношення основного компонента до сорбінової кислоти в ньому є придатними. У результаті дані адгезивні пластири забезпечують прекрасне проникнення лікарського засобу через шкіру.

(Приклад 5)

Адгезивні пластири одержували згідно з концентрацією (у масових %), наведеною в таблиці 4. Тест in vitro на проникнення через шкіру з використанням шкіри свині проводили на приготовлених адгезивних пластирах. Результати представлені в таблиці 4.

Таблиця 4

	Прик. 5-1	Прик. 5-2	Прик. 5-3	Прик. 5-4	Прик. 5-5	Прик. 5-6	Прик. 5-7
	T651	T695	T697	T700	T702	T696	T739
Гідрохлорид тизанідину	1,72	1,72	1,72	1,72	1,72	1,72	1,72
Сорбінова кислота	0,66						
Сорбат калію	0,89	0,89	0,89	0,89	0,89	0,89	0,89
Олеїнова кислота		1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
ТЕА(триетаноламін)	0,5	0,5	0,4				
Олеїловий спирт	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Міристиловий спирт		3,0	3,0		3,0	3,0	
Гліцерин	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	

Продовження таблиці 4

Концентрований гліцерин							5,0
Очищена вода							0,5
Пропіленгліколь	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	8,0
Бутиленгліколь	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Середньоланцюжковий тригліцерид	5,0						
AEROSIL®	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Рідкий парафін	18,08	23,24	23,34	26,74	23,74	23,74	22,24
Терпенова смола	32,00	28,00	28,00	28,00	28,00	28,00	28,00
SIS5002	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00
Сульфат натрію		0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Піросульфат натрію	0,10						
Пропілгалат	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Усього	100	100	100	100	100	100	100
(Сорбінова кислота)/ (основа)	1,20	0,59	0,63	0,88	0,88	0,88	0,88
(Основа)/(сорбатний компонент)	0,83	1,70	1,59	1,13	1,13	1,13	1,13
(Сорбатний компонент)/(тизанідин)	1,99	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
(Аліфатична кислота)/(основа)	1,20	1,12	1,20	1,67	1,67	1,67	1,67
Кумулятивна кількість, що проникла через шкіру (мкг/см²)	4 г	0,4	2,1	1,9	3,6	0,8	3,5
	6 г	1,6	5,8	5,7	7,0	2,7	8,1
	8 г	4,5	10,5	11,0	12,0	6,1	17,7
	22 г	84,0	51,2	54,5	68,7	57,8	105,2
	24 г	98,5	56,1	58,9	77,3	66,4	112,5

Було показано, що використання сорбату калію як сорбатного компонента призводить до більшої проникності лікарського засобу через шкіру, ніж у випадку сорбінової кислоти.

5 (Приклад 6)

Адгезивні пластири одержували згідно з концентрацією (у масових %), наведеною в таблиці 5. Тест in vitro на проникність через шкіру з використанням шкіри свині проводили на приготовлених адгезивних пластирах. Результати представлені в таблиці 5.

Таблиця 5

	Прик. 6-1	Прик. 6-2	Прик. 6-3	Прик. 6-4	Спол. 6-1	Спол. 6-2	Спол. 6-3	Спол. 6-4
	M304	M306	M305	M307	M291	M295	M300	M303
Оксикод. HCl 3H ₂ O	3,461	3,461	3,461	3,461	3,461	3,461	3,461	3,461
Сорбінова кислота	0,7	0,7						
Сорбат калію	1,3	1,3	1,3	1,3				
Діізопропаноламін	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5		1,5	1,5
Триетаноламін						2,1		
Гідроксид калію					0,55	0,56	0,55	0,55
Левулінова кислота				0,8	1,0	1,0	1,0	1,5
Олеїнова кислота	3,0	3,0	3,0	3,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Міристинова кислота		5,0						
Олеїловий спирт	10,0	10,0	10,0	10,0	3,0	10,0	10,0	10,0
PEG200					5,0			
Пропіленкарбонат	5,0	5,0	5,0	5,0	3,0	4,0	5,0	5,0
Гліцерин	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	3,0	3,0	3,0
Середньоланцюжковий тригліцерид	10,0		10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Діетилсебаат		5,0						

Продовження таблиці 6

Рідкий парафін	16,91	16,91	17,61	16,81	18,34	17,73	17,34	16,84
AEROSIL®	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
PX-1150N	26,0	26,0	26,0	26,0	27,0	26,0	26,0	26,0
SIS-5002	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0
Піросульфід натрію	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Сульфід натрію								
Пропілгалат	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Усього	100	100	100	100	100	100	100	100
(Основа)/ (сорбатний компонент)	1,38	1,38	2,38	2,38				
(Сорбінова кислота)/ (оксикодон)	1,73	1,73	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00
(аліфатична кислота)/(основа)	1,25	2,33	0,94	1,28	1,05	0,93	1,05	1,25
Кумулятивна кількість, що проникла через шкіру (мкг/см²)	2 г	0,881	0,858	0,675		1,000	1,561	0,08
	4 г	10,39	6,52	11,23	3,997	11,22	14,28	0,491
	6 г	33,39	22,43	41,75	15,8	27,51	33,3	1,789
	8 г	68,12	45,37	73,08	33,5	47,66	62,07	4,059
	24 г	348,5	316,5	318,2	224,4	183,5	186,8	40,22

Показано, адгезивні пластири прикладів від 6-1 до 6-4, що містять сорбінову кислоту, забезпечують чудову проникність лікарського засобу через шкіру.

5 Промислова застосовність

Композицію для черезшкірного всмоктування за даним винаходом можна використовувати як адгезивний пластр, що містить основний лікарський засіб, такий як тизанідин і оксикодон.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

10

1. Неводна композиція для підсилення черезшкірного всмоктування тризанідину або тризанідину гідрохлориду, що містить тризанідин або тризанідину гідрохлорид і сорбінову кислоту і/або її сіль з металом, де концентрація сорбінової кислоти і/або її солі з металом становить 0,5-2,5 моль на моль тризанідину.

15

2. Неводна композиція для черезшкірного всмоктування за п. 1, що додатково містить також основний лікарський компонент, вибраний з групи, яка складається з органічної основної сполуки, неорганічної основної сполуки і солі сильної основи, де органічна основна сполука являє собою моноетаноламін, моноізопропаноламін, діетаноламін, діізопропаноламін, триетаноламін, триізопропаноламін, етилендіамін, трис(гідроксиметил)амінометан (триметамол) або основну амінокислоту, і неорганічна основна сполука являє собою гідроксид натрію, гідроксид калію і гідроксид кальцію.

20

3. Неводна композиція для черезшкірного всмоктування за п. 2, в якій концентрація основного компонента становить 0,4-3,0 моль на моль сорбінової кислоти і/або її солі з металом.

25

4. Пластр матричного типу, що містить неводну композицію за будь-яким з пп. 1-3, дисперговану в адгезивному шарі.