



(19) **UA** (11) **57 743** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 47/10, 9/70, 31/55**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 99010402, 26.01.1999

(24) Дата начала действия патента: 15.07.2003

(46) Дата публикации: 15.07.2003

(72) Изобретатель:

Кравченко Ирина Анатольевна, UA

(73) Патентовладелец:

Физико-химический институт им. А.В.
Богатского НАН Украины, UA,
Кравченко Ирина Анатольевна, UA

(54) ОСНОВА ДЛЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ И ТРАНСДЕРМАЛЬНАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

(57) Реферат:

Изобретение относится к основе для трансдермальной терапевтической системы и к трансдермальной терапевтической системе. Основа представляет собой поливиниловый спирт и 1,2-пропиленгликоль. Действующим веществом системы является феназепам.

Официальный бюлетьн "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2003, N 7, 15.07.2003. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **57 743** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61K 47/10, 9/70, 31/55**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 99010402, 26.01.1999

(24) Effective date for property rights: 15.07.2003

(46) Publication date: 15.07.2003

(72) Inventor:

Kravchenko Iryna Anatoliivna, UA

(73) Proprietor:

O.V. BOHATSKYI PHYSICO-CHEMICAL
INSTITUTE NAS OF UKRAINE, UA,
Kravchenko Iryna Anatoliivna, UA

(54) **BASE FOR TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM AND TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM**

(57) Abstract:

The invention relates to the base for the transdermal therapeutic system and the transdermal therapeutic system. The base consists of polyvinyl alcohol and 1,2-propylene glycol. The active substance of the system represents phenazepam.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2003, N 7, 15.07.2003. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **57 743** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 47/10, 9/70, 31/55**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
99010402, 26.01.1999

(24) Дата набуття чинності: 15.07.2003

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(декларційного патенту): 15.07.2003

(72) Винахідник(и):

Кравченко Ірина Анатоліївна, UA

(73) Власник(и):

Фізико-хімічний інститут ім. О. В.
Богатського НАН України, UA,
Кравченко Ірина Анатоліївна, UA

(54) ОСНОВА ДЛЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЇ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ СИСТЕМИ ТА ТРАНСДЕРМАЛЬНА
ТЕРАПЕВТИЧНА СИСТЕМА

(57) Реферат:

Винахід стосується основи для
трансдермальної терапевтичної системи і
трансдермальної терапевтичної системи на цій

основі. Основа містить полівініловий спирт і 1,
2-пропіленгліколь. Діючою речовиною системи є
феназепам.

Опис винаходу

Винахід стосується медицини, зокрема складу основи, та трансдермальної терапевтичної системи, що містить заявляему основу, як гідрогельну адгезійну матрицю, до складу якої входить лікарський засіб.

Найбільш близькою з відомих заявнику, є основа для трансдермальної терапевтичної системи "Проперкутен" - адгезійна матриця, яка містить полівінілпірролідон та поліетиленоксид (див. Маркин В.С. и др. Диффузионная модель подачи лекарственных средств из гидрофильных матриц трансдермальных терапевтических систем через модельную полимерную мембрану, Химико-фармацевтический журнал, 1994, №1, сс. 38-45)

Дана основа обрана прототипом.

Спільним у заявляемій та відомій системах є те, що вони містять: сполуки, які дозволені до використання в медицині. Вони сприяють проникливості через шкіряний покрів, не мають подразнюючої дії.

Але, поліетиленоксид володіє сильною осмотичною дією, внаслідок чого зневоднює поверхню шкіри, на яку здійснюється аплікація. Це призводить до зайвого її висушування.

Відома трансдермальна терапевтична система, яка містить, мас%

Гліцеролмонолаурат	30
Етилен вінілацетат	55
Альпрозолам	15

(див. патент США №5.843.468.)

Склад даної трансдермальної терапевтичної системи обрано прототипом. Прототип співпадає із трансдермальною терапевтичною системою у тому, що містить спільні ознаки:

посилювач проникнення лікарського засобу (гліцеролмонолаурат)

наповнювач (етиленвінілацетат)

терапевтичний агент (у прототипа - альпрозолам)

Але, відома трансдермальна система може викликати подразнення шкіри, внаслідок наявності гліцеролмонолаурату.

В основу винаходу поставлена задача створити основу для трансдермальної терапевтичної системи, а також трансдермальну терапевтичну систему з використанням вказаної основи, в яких шляхом заміни посилювача проникнення терапевтичного засобу та наповнювача в основі та заміни гідрофобного компоненту в системі, забезпечити проникнення активної субстанції до організму через шкіряний покрів, виключаючи зневоднення шкіряного покрову, а також побічні дії, такі як подразнення шкіряного покрову.

Поставлена задача вирішена групою винаходів, які об'єднані єдиним винахідницьким задумом, що включає основу для трансдермальної терапевтичної системи і трансдермальну терапевтичну систему.

В основі для трансдермальної терапевтичної системи, що містить гідрофільну речовину і розчинник, поставлена задача вирішена тим, що як гідрофільну речовину вона містить полівініловий спирт, а як розчинник - 1,2-пропіленгліколь, за наступним співвідношенням вказаних компонентів, мас%:

полівініловий спирт	10-45
1,2-пропіленгліколь	решта

В трансдермальній терапевтичній системі, що містить лікарський засіб, посилювач проникнення терапевтичного засобу і наповнювач, поставлена задача вирішена тим, що як терапевтичний засіб вона містить феназепам, як посилювач проникнення - 1,2-пропіленгліколь, а як наповнювач - полівініловий спирт, за наступним співвідношенням вказаних компонентів, мас%:

Феназепам	0,1-1,0
полівініловий спирт	10-45
1,2-пропіленгліколь	54-89

Новим в основі для трансдермальної терапевтичної системи (ТТС) є те, що ж гідрофільну речовину вона містить полівініловий спирт, а як розчинник - 1,2-пропіленгліколь, а також масове співвідношення гідрофільної речовини і розчинника.

Новим в ТТС є те, що як терапевтичний засіб вона містить феназепам, як посилювач проникнення терапевтичного засобу - 1,2-пропіленгліколь, а як наповнювач - полівініловий спирт, а також співвідношення вказаних компонентів.

Полівініловий спирт (ТУ 64-5-51-79) використовується в медицині як носій для іммобілізації ферментів, а також як покриття на рани та опіки. У заявляємих винаходах полівініловий спирт виконує дві функції: в основі для ТТС - функцію гідрофільного агента, а в ТТС - функцію наповнювача.

1,2-Пропіленгліколь (ВФС 42-1594-86) використовується в медицині як розчинник, зокрема ін'єкційної форми феназепаму. У заявляємих винаходах 1,2-пропіленгліколь виконує як свою відому функцію розчинника, так і функцію посилювача проникнення терапевтичного засобу.

Масове співвідношення полівінілового спирту та 1,2-пропіленгліколю підібрано експериментальне. При зменшенні кількості 1,2-пропіленгліколю відбувається ломкість системи, різко знижується пластичність.

Збільшення кількості 1,2-пропіленгліколю приводить до підвищеної текучості системи, її не можливо

використовувати в медичній практиці.

Кількість феназепаму у ТТС підбрано виходячи з того, що швидкість надходження лікарського засобу з ТТС до організму повинна мати лінійний вигляд. Правильність запропонованої дози підтверджується даними фармакокінетичного аналізу. Основу для трансдермальної терапевтичної системи готують таким чином. Необхідну кількість полівінілового спирту розчиняють у дистильованій воді і в отриманий розчин додають задану кількість 1,2-пропіленгліколю. Суміш виливають у підготовлену форму і підсушують при кімнатній температурі до постійної ваги.

Готова трансдермальна терапевтична система уявляє собою гідрогельову матрицю певної форми товщиною 500 ± 50 мкм.

Приклад 1. Приготували основу для ТТС.

Для цього 0,03г (30%) полівінілового спирту розчинили у 0,15мл дистильованій воді і в отриманий розчин додали 0,07мл (70%) 1,2-пропіленгліколю. Суміш вилили у форму розміром 1х1см і підсушили при кімнатній температурі до постійної ваги.

Готова основа для трансдермальної терапевтичної системи уявляла собою гідрогельову матрицю, яка мала прямокутну форму та товщину 500 ± 50 мкм.

Приклад 2. Приготували трансдермальну терапевтичну систему, як описано в Прикладі 1, але компоненти брали у наступному співвідношенні, мас. %:

полівініловий спирт	10
1,2-пропіленгліколь	90

Приклад 3. Приготували ТТС.

Для цього 0,045г (45%) полівінілового спирту розчинили у 0,2мл дистильованої води і в отриманий розчин додали 0,054мл (54%) 1,2-пропіленгліколю та 1мг (1%) лікарського засобу - розчинного феназепаму (феназепам попередньо розчинили у 1,2-пропіленгліколі). Суміш вилили у форму розміром 1х1см і підсушили при кімнатній температурі до постійної ваги.

Приклад 4. Приготували ТТС, як описано в Прикладі 3, але компоненти брали у наступному співвідношенні, мас. %:

Феназепам	0,1
полівініловий спирт	10,9
1,2-пропіленгліколь	89

Здійснювали перевірку протисудобної дії препарату феназепам при його введенні за допомогою трансдермальної терапевтичної системи, основа якої одержана у відповідності з Прикладом 1.

Для цього узяти 20 лабораторних мишей (середня вага 22 ± 2 г) і розділили на IV групи по 5 тварин у кожній групі: I - група - контроль, II, III і IV групи - дослідні.

Протисудобну дію перевіряли за допомогою тесту "антагонізм з бікукуліном".

Контрольним мишам у хвостову вену вводили 0,998мг/кг бікукулін і реєстрували клонічну судобу. Далі продовжували вводити бікукулін, постійно збільшуючи його кількість. При дозі введення 1,388мг/кг відмічали тонічну судобу та загибель тварин.

Дослідним тваринам спочатку вигодили на спині ділянки неушкодженої шкіри, після чого на виголені ділянки здійснювали аплікацію трансдермальних терапевтичних систем, кожна з яких містила по 1мг препарату феназепам,

Апліковані ділянки накривали вологонепроникливою плівкою.

Тваринам II дослідної групи через 1 годину вводили бікукулін. При дозі 1,148мг/кг у тварин відмічали клонічні судоби. А коли кількість введеного бікукуліну доходила до 1,5мг/кг у тварин відмічалася тонічна судоба, після чого вони гинули.

Аналогічно бікукулін вводили тваринам III і IV дослідних груп, але тваринам III групи бікукулін вводили через 3 години, а IV групи - через 6 годин.

У тварин III групи клонічні судоби починалися при дозі 1,318мг/кг, а тонічні - при 1,602мг/кг.

У тварин IV групи клонічні судоби починалися при дозі бікукуліну -1,603мг/кг, а тонічні - при 2,317мг/кг.

Таким чином, проведені дослідження підтвердили, що введення феназепаму за допомогою трансдермальної терапевтичної системи підвищує значення мінімальних доз бікукуліну, які викликають клонічні і тонічні судоби.

Формула винаходу

1. Основа для трансдермальної терапевтичної системи, що містить гідрофільну речовину і розчинник, яка відрізняється тим, що як гідрофільну речовину вона містить полівініловий спирт, а як розчинник - 1,2-пропіленгліколь за наступним співвідношенням вказаних компонентів, мас. %:

полівініловий спирт 10-45

1,2-пропіленгліколь решта.

2. Трансдермальна терапевтична система, що містить терапевтичний засіб, підсилювач проникнення терапевтичного засобу і наповнювач, яка відрізняється тим, що як терапевтичний засіб вона містить феназепам, як підсилювач проникнення терапевтичного засобу вона містить 1,2-пропіленгліколь, а як наповнювач -

полівініловий спирт, за наступним співвідношенням вказаних компонентів, мас. %:

феназепам 0,1-1,0

полівініловий спирт 10-45

1,2-пропіленгліколь 54-89.

5

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2003, N 7, 15.07.2003. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

U A 5 7 7 4 3 C 2

U A 5 7 7 4 3 C 2