



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2002101651/15, 05.07.2000

(24) Дата начала действия патента: 05.07.2000

(30) Приоритет: 05.07.1999 (пп.1-93) ЕР РСТ/ЕР99/04659

(43) Дата публикации заявки: 10.10.2003

(45) Опубликовано: 20.09.2005 Бюл. № 26

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 98/17255 A1, 30.04.1998. KZ 4160 A, 14.03.1997. RU 95122633 A1, 10.02.1998. RU 97118223 A1, 10.08.1999.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 05.02.2002

(86) Заявка РСТ:
EP 00/06367 (05.07.2000)(87) Публикация РСТ:
WO 01/01963 (11.01.2001)

Адрес для переписки:

119034, Москва, Пречистенский пер., 14,
стр.1, 4 этаж, "Гоулингз Интернэшнл Инк.",
В.Н.Дементьеву

(72) Автор(ы):

ЦЕВЦ Грегор (DE),
РИХАРДЗЕН Холгер (DE),
ВАЙЛАНД-ВАЙБЕЛ Андреа (DE)

(73) Патентообладатель(ли):

ИДЕА АГ. (DE)

R U 2 2 6 0 4 4 5 C 2 5 4 4 0 6 2 2 R U

R U 2 2 6 0 4 4 5 C 2

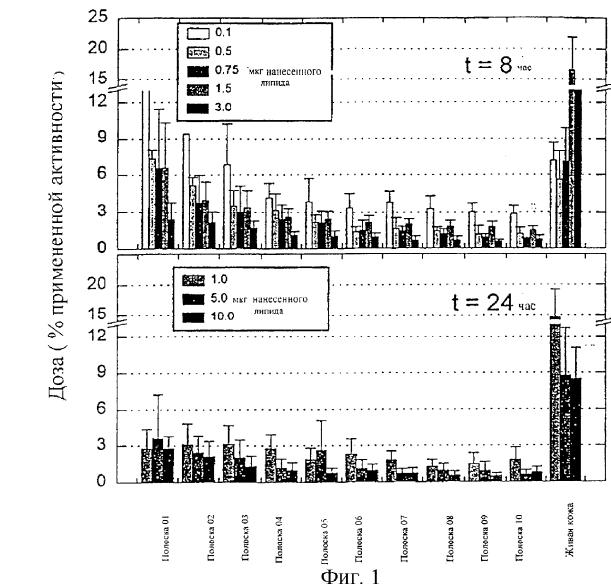
(54) СПОСОБ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ТРАНСПОРТИРОВКИ ЧЕРЕЗ ЛЕГКО ПРИСПОСАБЛИВАЕМЫЙ ПОЛУПРОНИЦАЕМЫЙ БАРЬЕР

(57) Реферат:

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и касается способа контролирования потока пенетрантов через легко приспособляемый полупроницаемый пористый барьер; а также изобретение относится к пластырю, содержащему супспендированные в полярной жидкости пенетранты в форме жидких капелек, набора, содержащего состав, включающий диспергированные в полярной жидкости

пенетранты, а также способ ведения состава, содержащего диспергированные в полярной жидкости пенетранты в тело млекопитающего или растения. Изобретение позволяет получить лекарственную форму с контролируемым высвобождением активного начала и ее применение в виде пластиря для введения лекарственного средства. 4 н.п. и 89 з.п. ф-лы, 4 табл., 14 ил.

R U 2 2 6 0 4 4 5 C 2



Фиг. 1

R U 2 2 6 0 4 4 5 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2002101651/15, 05.07.2000

(24) Effective date for property rights: 05.07.2000

(30) Priority: 05.07.1999 (cl.1-
93) EP PCT/EP99/04659

(43) Application published: 10.10.2003

(45) Date of publication: 20.09.2005 Bull. 26

(85) Commencement of national phase: 05.02.2002

(86) PCT application:
EP 00/06367 (05.07.2000)(87) PCT publication:
WO 01/01963 (11.01.2001)

Mail address:

119034, Moskva, Prechistenskij per., 14,
str.1, 4 ehtazh, "Goulingz Internehshnl
Ink.", V.N.Dement'evu

(72) Inventor(s):

TsEVTs Gregor (DE),
RIKhARDZEN Kholger (DE),
VAJLAND-VAJBEL Andrea (DE)

(73) Proprietor(s):

IDEA AG. (DE)

R U 2 2 6 0 4 4 5 C 2

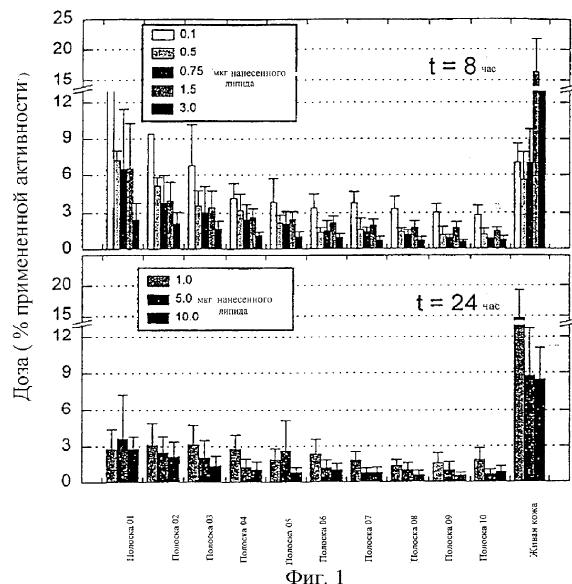
(54) METHOD FOR IMPROVING TRANSPORTATION THROUGH EASILY ADAPTABLE SEMI-PERMEABLE BARRIER

(57) Abstract:

FIELD: chemico-pharmaceutical industry.
 SUBSTANCE: the method deals with controlling the flow of penetrants through easily adaptable semi-permeable porous barrier, it, also, deals with a plaster containing penetrants suspended in polar liquid in the form of liquid drops, moreover, it refers to the set containing the composition including penetrants dispersed in polar liquid and, also, the way of introducing the composition containing penetrants dispersed in polar liquid into the body of mammals or plants. The innovation enables to obtain medicinal form at controlled release of active substance and its application as a plaster to introduce medicinal preparation.

EFFECT: higher efficiency.

92 cl, 14 dwg, 4 tbl



Настоящее изобретение относится к области введения лекарственных средств и особенно доставки лекарственных средств через легко приспособляемые барьеры. Это особенно касается способа контроля за потоком проникающей жидкости (пенетранта) через легко приспособляемый полупроницаемый пористый барьер. Изобретение, кроме того, 5 касается наборов и пластырей, которые вместе делают возможным контролируемое применение лекарственного средства.

Пористый барьер, как его используют в соответствии с изобретением, представляет собой любое препятствие, содержащее поры, которые являются слишком узкими, чтобы позволить пенетрантам проход за счет диффузии. Это обязательно подразумевает, что 10 пенетранты больше, чем средний диаметр такой поры.

Некоторые барьеры, типа искусственных пористых мембран, например ионопроницаемые поликарбонатные мембранны, могут иметь постоянные свойства, в то время как другие характеризуются возможным изменением своих свойств. Наиболее 15 заметно изменение размера пор и реже изменение плотности пор в зависимости от среды и/или потока проникающей жидкости через поры в барьере. Последний случай может быть найден в живых тканях, которые имеют границы с такими свойствами, например клетки и клеточные органеллы.

Кожа представляет собой дальнейшую иллюстрацию основного принципа такого барьера.

20 Максимальные барьерные свойства кожи находятся в наиболее удаленной внешней области кожи, то есть в ее наружном слое (роговой слой). Это происходит вследствие специфических химических и анатомических характеристик наружного слоя, который предотвращает наиболее эффективно проход по существу любого материала через кожу.

В роговом слое 20-30 последовательных слоев клеток кожи (в основном гомеоциты) 25 организованы в колонны. Эти колонны ориентированы перпендикулярно к поверхности кожи, позволяя клеткам от смежных колонн наложиться латерально (со стороны) и вынуждая клетки одного слоя проникать друг в друга, так чтобы они были плотно упакованы. Межклеточные переходы в наружном слое, кроме того, являются сильно 30 изолированными с помощью специализированных липидов, в основном церамидов, которые изобилуют в коже. Липиды кожи также хорошо упакованы: обычно они образуют мультиламellarные липиды, которые соединены ковалентно с соседней клеточной мембраной (типа-конверт). Индивидуальные мультиламellarные стопки, которые находятся параллельно поверхности клеток, объединяются вместе с менее определенными 35 липидными областями. В таких областях преобладают нецерамидные липиды (жирные кислоты, холестерилсульфат, и т.д.).

Тенденция липидов кожи к самосборке в плотно упакованные мультиламellarные структуры усиливается или даже управляет гидратированием или градиентами концентрации некоторых ионов (например, Ca^{++}) в коже. Это может объяснить, почему некоторые подобные организации липидов не наблюдаются в других местах тела, кроме 40 полости рта, где это происходит в несколько меньшем количестве.

Химические усилители проникновения в кожу, например диметилсульфоксид, усиливают диффузию лекарственных средств через кожу за счет сольюбилизирования или экстракции некоторых межклеточных липидов из барьера. Чрескожный транспорт, поэтому наиболее 45 эффективен в некоторых не сильно упакованных областях липидов, где гидрофобные поры в барьере создаются наиболее легко. Такие поры достаточно малы и липофильные агенты могут диффундировать по чрескожному градиенту(ам) концентрации. Полученная проницаемость кожи является независимой от концентрации агента, если агент не действует в качестве усилителя, но при этом проходимость зависит от концентрации и выбора химического усилителя проникновения кожи. Однако гидрофобные поры в коже не 50 достаточно велики, чтобы позволить заметный проход больших лекарственных средств любого вида. Вследствие тенденции липидов кожи к самосборке в плотно упакованные мультиламellarные структуры межклеточных липидных областей, такие поры живут довольно мало. Липофильность типичных пор в коже также препятствует проходу

гидрофильных, то есть высоко полярных молекул через орган. Таким образом, обычное повышение проникновения кожи полезно только для доставки гидрофобных продуктов, которые не раздражают кожу слишком сильно, при этом усиленный проход и раздражение плохо воспринимаются потребителями в большинстве случаев.

- 5 Таким образом, до настоящего времени, проникновение, в основе которого лежит доставка лекарственного средства через кожу, действительно успешно осуществляется только для лекарственных средств небольшого размера с молекулярной массой ниже 400 Da (dalton). Такие лекарства могут проникать в межклеточную матрицу липидов в коже и затем рассеиваться через маленькие гидрофобные поры в роговом слое, сначала в
10 основание кожи, а затем далее вниз к глубоким тканям тела. Полученному устойчивому проходу предшествует короткая задержка, в течение которой лекарственное средство пересекает барьер. Однако чрескожный проход не страдает от первого эффекта при прохождении молекул.

Биодоступность лекарств, доставляемых через кожу такими обычными средствами, 15 обычно ниже 50% и часто не достигает даже 25% (Hadgraft, 1996; Cevc, 1997).

- Большие гидрофобные молекулы обычно пересекают кожу только в незначительном количестве. Как уже упомянуто выше, это происходит из-за недостатка подходящих проходов в коже. Чрескожный транспорт макромолекул поэтому в основном полагается на молекулярную диффузию через шунты (сбросы), типа волосообразующих луковиц 20 (pilosebaceous). Чтобы доставить большую и сильно полярную молекулу через кожу требуются другие методы, чем те, которые традиционно используют. Например, используют различные варианты кожных порообразований, чтобы создать гидрофильные поры в коже, подходящие для этих целей (для того, чтобы избежать путаницы, такие гидрофильные поры названы каналами):

25 Самое простое и обычное решение для создания широкого канала через кожу, заключается в механическом устраниении кожного барьера. Например, чтобы доставить большой, гидрофильный антидиуретический пептид 1-деамино-8-D-аргинин вазопрессин через человеческую кожу из герметичного пластиря, используют удаление маленькой части эпидермиса вакуумным всасыванием (Svedman и другие, 1996).

- 30 Другой, наиболее общий метод для открытия широкого канала через кожу, состоит в том, чтобы использовать иглу для инъекции или механическое воздействие(я) (впрыскивание; введение порошка). Ограниченнное разрушение кожи также возможно в местном масштабе. Это может быть сделано местным подводом тепла (термопорация); используя высокий импульс напряжения (>150 В; электропорация); или акустической 35 энергией, типа ультразвука (несколько ватт на см²; зонопорация). Полученный размер канала зависит от природы и интенсивности обработки кожи, но не от характера или общего количества молекул, которые нужно транспортировать.

Отверстия или даже кратеры в коже, созданные вышеупомянутыми методами, заживают довольно медленно при нормальных условиях; чем более широкий проход, тем дольше он 40 заживает. Кожа, таким образом, может вести себя как приспособляемый, но медленно восстанавливаемый барьер.

- Даже наиболее используемые методы для создания пор в коже полагаются на используемую технику и плюс опыт для основной операции; они также включают дезинфекцию кожи для того, чтобы защитить пациента. Это допускается, несмотря на 45 приносимый вред и неудобство, в тех случаях, когда достигают терапевтический эффект.

Среди последних достижений для создания гидрофильных проходов в таких барьерах, как кожа, является использование микроскопических барьерающих проникающих жидкостей (пенетрантов), которые прямо и обратимо открывают указанные гидрофильные каналы. Указанные пенетранты являются независимыми от внешнего источника энергии и, кроме 50 того, не полагаются ни на какую технику. Они также хорошо воспринимаются кожей.

Такие пенетранты, известные до настоящего времени, все принадлежат к классу высокодеформируемых сложных капелек (Transfersomes®). Такие капельки легко приспособливаются, адаптируются к порам барьера, который они затем эффективно

пересекают - при условии, что компоненты капельки и приготовление основательно выбраны и/или оптимизированы. Достаточно отобранные и гидрофильные капельки могут поэтому спонтанно пересечь барьер, такой как кожа. Такие гидрофильные каналы открываются скоротечно при движении пенетрантов после того, как последние

5 приспособили свою форму, чтобы выполнить свое назначение. Это позволяет приспособляемым капелькам действовать в виде носителя для доставки различных гидрофильных или гидрофобных веществ через барьер.

Наиболее полезные капельки включают водное ядро, окруженное гибким и смешанным бислоем липидов, который делает агрегат ультрадеформируемым и, в поверхностном 10 слое, крайне гидрофильным. Оба качества требуются для эффективного чрескожного транспорта (Cevc, 1997). Было продемонстрировано, как указанные капельки довольно эффективно транспортируют свою массу через кожу при оптимальных условиях применения (Cevc, 1997).

Другие типы агрегатов (липосомы, ниосомы, наночастички, микроэмulsionи и так далее) 15 также определялись как способные эффективно пересекать кожу, но очень редко, если это было когда-либо доказано, доставляли связанные лекарства через кожу в практически заметных количествах. Было показано, что в отличие от высокодеформируемых капелек (Transfersomes®), используемые агрегаты являются или недостаточно деформируемыми и/или слишком неустойчивыми, чтобы достичь цели.

20 Вместо этого обычные агрегаты действуют просто в качестве резервуаров лекарственного средства на коже: агрегаты, не способные к преодолению барьера, остаются на коже, в то время как лекарственное средство освобождается постепенно от "транспортного средства" и затем вероятно диффундирует через кожный барьер в его собственном виде. Главное действие загруженных обычным лекарственным средством 25 супензий заключается в повышении гидратации кожного барьера и/или выделения молекул с повышенной способностью проникновения через кожу в ткани.

Напротив, сложные, ультрадеформируемые липидные капельки (Transfersomes®) изменяются и затем проникают через кожу быстрее, чем слипаются в месте применения. Такое движение агрегатов через кожу, кажется, проходит по естественному градиенту(ам) 30 влажности между клетками кожи, который проводит агрегаты в гидрофильные(виртуальные) каналы в органе.

Предшественники указанных каналов, которые способствуют высокоадаптируемому проходу капелек через кожу, первоначально настолько узки, что они только дают возможность молекулам воды испаряться через кожу. Эти первоначальные крошечные 35 поры (диаметр <0,5 нм), представляются обратимо открытыми, как бы то ни было, когда напряжение от частичной дегидратации капельки, которая, по-видимому, выталкивается в устье канала, при не герметичных условиях, становится чрезмерным. Сильная гидрофильность и большая масса капельки являются факторами, которые делают максимальной тенденцией капелек двигаться через кожу; однако адаптируемость капельки 40 является необходимым условием для успеха в указанном движении.

Движение капелек через кожу вероятно проходит по пути, который используют молекулы воды во время прохода через кожу в противоположном направлении. Капельки, таким образом, направляются в межклеточные области, в те точки, где контакты между 45 вышеназванными изолирующими липидами кожи являются самыми слабыми и наименее напряженными. Соответствующую область кожи, охваченную каналами, оценивают как составляющую около 4% от общей поверхности кожи или даже меньше.

Имеется возможность связать маленькие и большие, гидрофобные и гидрофильные молекулы с ультрадеформируемыми и легко приспособляемыми каплевидными агрегатами. При использовании таких сложных агрегированных капелек все типы молекул 50 могут быть доставлены через барьер, такой как роговой слой (stratum corneum).

Обычно достигают высоких возможностей переноса лекарственного средства. Относительная эффективность переноса через кожу превышает в большинстве случаев 50% (Cevc и другие, 1996). Устойчивое состояние достигается в течение нескольких

часов и более (CevcetaL, 1998).

Уже доказано, что кожный барьер полностью восстанавливается после того, как эти капельки устраниют с поверхности кожи. Напротив, каналы, созданные другими средствами, например ультразвуком, остаются открытыми, по крайней мере, 20 часов.

5 Фактически, они не закрываются полностью в течение 2 дней, даже когда используют относительно слабый терапевтический ультразвук. Более сильное разрушение приводит к постоянным повреждениям кожи (Mitragotri и другие, 1995). (В чрезвычайном случае, когда барьер устранен вакуум-всасыванием, кожа не восстанавливается полностью в течение 8 недель.)

10 Точное распределение по размерам в коже каналов, через которые высокодеформируемые капельки спонтанно мигрируют через роговой слой (stratum corneum) является пока еще неизвестным. Однако вероятно, что они являются асимметричными. Средняя ширина, то есть максимум распределения, как оценивают, составляет 20-30 нм, при обычно используемых условиях применения. Искаженное 15 распределение может следовать из-за существования двух количественно различных, но качественно подобных межклеточных транспортных путей через кожу (Schatzlein и Cevc, 1998), которые вместе формируют семейство чрескожных проходов.

20 Во-первых, межклластерный путь, который проходит между группами корнеоцитов. Он представляет собой распределение каналов по размерам с тянувшимся длинным хвостом и обычно начинается на дне узкого межклластерного прохода. Отсюда он проходит плотный материал, наполняющий такой узкий проход, и обеспечивает самую низкую устойчивость к транспорту в переходах, где встречаются несколько кластеров.

25 Во-вторых, внутриклластерный путь, который проходит между индивидуальными корнеоцитами в каждом кластере корнеоцитов. Этот маршрут обычно проходит по поверхности липидных слоев. В проекции, по внешней трети рогового слоя, межкорнеоцитный путь имеет сходство с переплетенной меж собой трехмерной сетью, включающей все клетки в органе (Schatzlein и Cevc, 1998).

30 Вышеупомянутые различия являются количественными в природе. Без сомнения существует мнение о том, что чрескожные каналы, за исключением волосяных луковиц, являются устойчивыми к проходу недеформированных, больших агрегатов.

Свойства канала также являются по существу постоянными по отношению к обнаруживаемой изменяемости небольшого межрасположения, межиндивидуальности, межвидов или межносителя. Согласно предшествующему уровню техники относительная биопригодность различных лекарств в крови после того, как используют подкожное 35 введение в виде легко приспособляемых капелек (Transfersomes ®), является довольно постоянной (Cevc, 1997). Распределение пор мало зависит от природы пенетранта или от лекарственного средства. Это же касается зависимости от дозы, которая предназначена для оказания влияния просто на глубину пенетранта и распределения лекарственного средства. Маленькая доза в районе действия, как найдено, благоприятствует локальному 40 (поверхностному) удерживанию, в то время как большая доза гарантирует относительно большую системную пригодность.

45 Удивительно и вопреки вышеупомянутому заключению было выяснено, что изменение нанесенной дозы выше некоторого порога и в достаточно широком диапазоне не только воздействует на распределение лекарственного средства пенетранта, но также и определяет степень прохода пенетранта через барьер.

Новая и неожиданная находка обеспечивает средства для контролирования скорости чрескожного прохождения лекарственного средства всякий раз, когда используют легкодеформируемые носители при проходе через барьер; это также обеспечивает основание для лучшего, то есть более рационального, проекта устройства прохождения.

50 Это особенно выгодно для развития кожных пластырей, подходящих для использования в комбинации с высокоприспособляемыми носителями (Transfersomes ®). Улучшенная терапия и высокая коммерческая ценность изделий впоследствии должна иметь место.

Видно, что наблюдаемый новый эффект отражает расширение каналов в барьере, но

это только одна из гипотез. Недавно обнаруженное расширение дозозависимых пор вероятно различно для всевозможных чрескожных каналов: первоначально более узкая пора вероятно заменяется на относительно более широкую (например, межклеточные) каналы. Эффект относительного размера канала, то есть канала, соответствующего размеру пенетранта, дает возможность предположить, что будет требоваться намного большее время, чтобы перенести некоторое количество пенетрантов через узкие, чем через широкие каналы.

Если каналы действуют как транспортные массовые дискриминаторы и регулируют свою ширину по требованию потока, узкие каналы остаются намного дольше в своей первоначальной, высокой устойчивости к пенетрантам, чем широкие каналы. Однако отвечая многочисленным проходам пенетрантов увеличением ширины, такие каналы начнут вести себя, как первоначально более широкие каналы. Многократные регулирования возможны, но только с некоторым верхним пределом.

Другим потенциально важным фактором, действующим в том же направлении, является гидратация поверхности кожи, которая склонна к увеличению в зависимости от применяемой дозы. В любом случае средняя ширина и распределение по размерам каналов в коже будут сдвинуты с увеличением вводимой дозы к большим значениям ширины. Это, таким образом, приведет к более сильному, окончательному чрескожному потоку.

Уже описаны наборы и более сложные устройства для проведения лекарственных средств через барьер, такой как кожа или слизистые оболочки. Эти устройства могут быть, как правило, разделены на матричные системы и жидкые резервуарные системы.

Контейнерный тип резервуаров часто формируется как карман между поддерживающим или тыльным слоем и контролирующей скорость мембраной, через которую лекарственное средство проходит к коже. Чувствительный к давлению липкий (адгезивный) слой обычно располагается под мембраной и лекарственное средство также проходит через него по пути к коже.

Как упомянуто выше, является общепринятым готовить пластырь резервуарного типа для черезкожного прохождения лекарственного средства из поддерживающей мембранны и мембранны, контролирующей скорость (Ogiso, T., Y. Ito, et al. (1989). "Membrane-controlled transdermal therapeutic system containing clonazepam and anticonvulsant activity after its application." Chem Pharm Bull (Tokyo) 37, 446-9; Ito, Y., T. Ogiso, et al. (1993). "Percutaneous absorption of acemetacin from a membrane controlled transdermal system and prediction of the disposition of the drug in rats" Biol. Pharm. Bull 16, 583-8).

Было описано множество резервуарных систем.

Патент США №829224, Chang и другие, например, раскрывает устройство с резервуаром, который определен поддерживающим слоем и слоем проницаемой мембранны, через которую проходит лекарственное средство. Кольцевидный kleевой слой является периферийным по отношению к резервуару. Легкоотслаивающийся слой прокладки находится под мембраной. Второй легкоотслаивающийся слой, прокладка высвобождения, лежит в основе всего устройства. Первая теплоизолирующая прокладка соединяет поддерживающий слой и мембранны и окружает резервуар. Вторая теплоизолирующая, концентрическая относительно первой теплоизолирующей прокладки, соединяет поддерживающий слой и прокладку высвобождения. Вторая теплоизоляционная прокладка оказывается разрушенной, когда прокладку высвобождения удаляют. Устройство может включать внутреннюю прокладку, которая лежит в основе мембранны и частей поддерживающего слоя. Эта внутренняя прокладка может быть удалена после удаления прокладки высвобождения так, чтобы мембрана была выставлена наружу.

Патент США №4983395, Chang и другие, касается другого устройства с поддерживающим слоем и мембранным слоем, которые представляют собой резервуар.

Легкоотслаиваемая внутренняя прокладка лежит в основе резервуара и поддерживающего слоя и мембранных слоев вне периферии резервуара. Липкий слой

лежит в основе внутренней прокладки и остающихся частей поддерживающей мембранных слоев. Легкоотслаивающая прокладка высвобождения лежит в основе липкого слоя. Первая теплоизолирующая прокладка соединяет поддерживающий и мембранный слои на периферии резервуара. Вторая теплоизолирующая прокладка лежит в основе первой теплоизолирующей прокладки и соединяет мембрану и внутреннюю прокладку. При использовании прокладка высвобождения и внутренняя прокладка легко удаляются, чтобы выставить снизу мембранные и липкие слои до помещения устройства на кожу или слизистую оболочку.

Международная заявка WO 96-19205, Theratech, Inc., раскрывает устройство для нанесения активного агента на кожу или слизистую оболочку индивидуума, включающее многослойное соединение липкого верхнего слоя, поддерживающего слоя, лежащего в основе центральной части липкого верхнего слоя, проницаемую для активного агента мембрану, поддерживающий слой и мембрана образуют резервуар, который содержит состав активного агента, отслаивающегося изолирующего диска, лежащего в основе проницаемой для активного агента мембраны, теплоизолирующей прокладки, находящейся на периферии отслаивающегося изолирующего диска, при этом проницаемая для активного агента мембрана и поддерживающий слой, а также удаляемая прокладка высвобождения, лежат под удаляемым верхним слоем и отслаивающимся изолирующим диском. Липкий слой находится наверху и является периферийным на пути активного агента к коже или слизистой оболочке и защищен от разложения компонентами резервуара, разнообразными теплоизолирующими прокладками. Отслаивающийся изолирующий диск защищает от выпуска активного содержимого агента из резервуара, и прокладка высвобождения защищает клей от выделения до использования в окружающей среде.

Патент США №5202125, Theratech, Inc., описывает трансдермальную систему прохождения для доставки нитроглицерина, которая поставляет лекарственное средство в увеличенных трансдермальных потоках. Системы включают, в дополнение к нитроглицерину, усилитель проникновения, который является или сложным эфиром сорбитола, или C_8-C_{22} алифатическим спиртом, или их смесью. Способы введения нитроглицерина, использующие такие усилители проникновения, также раскрыты.

Международная заявка WO 90-11065, Theratech, Inc. раскрывает трансдермальное устройство доставки лекарственного средства, включающее резервуар, сделанный из поддерживающего слоя и слоя проницаемой мембраны, через которую проходит лекарственное средство, легкоотслаивающуюся внутреннюю прокладку, которая лежит в основе резервуара и части поддерживающей прокладки /мембранны внешней периферии резервуара, липкий слой, который лежит в основе внутренней прокладки и внешних простирающихся частей мембранны/ поддерживающего слоев, и слоя легкоотслаивающейся прокладки высвобождения, которая лежит в основе липкого слоя с первой постоянной теплоизолирующей прокладкой между поддерживающим слоем и мембраной по периметру резервуара и другой легкоотслаивающейся (непроницаемой) теплоизолирующей прокладкой между мембраной и внутренней прокладкой, лежащей в основе первой постоянной теплоизолирующей прокладки, теплоизолирующих прокладок и легкоотслаивающего барьера слоя, обеспечивающего барьеры, которые изолируют состав лекарственного средства от клея.

В зависимости от особенностей, которые будут достигнуты, поддерживающие пленки являются или герметичными, или проницаемыми и обычно их получают из синтетических полимеров, таких как полиэфиры, полиэтилен, поливинилиден хлорид (PVDC), полиуретан или природных полимеров, типа ваты, шерсти, и т.д. Возможно использовать в качестве поддерживающего слоя в трансдермальных пластирях также непористую или микропористую полипропиленовую или полиэтиленовую пленку, а также макропористые ткущиеся и неткущиеся материалы, такие как вата, шерсть и так далее. Поддерживающие слои вообще выбираются из этих материалов в зависимости от активного агента, который будет использован.

Герметичные поддерживающие слои в классических TTS (трансдермальных

транспортных системах) имеют тенденцию промотировать более высокое осаждение и более высокую скорость проникновения активных или не активных компонентов в кожу по сравнению с негерметичным поддерживающим слоем. Герметичные поддерживающие слои, например, пригодны для увеличения степени доставки стероидов к более низким слоям эпидермиса при лечении воспалений и дерматозов. Примерами являются Actiderm ® (дерматологический пластырь) или Cordran ® (лента и пластырь).

Полугерметичные пленки, такие как полиуретаны и полиолефиновые сополимеры, и негерметичные ткущиеся и не ткущиеся волоконные материалы, такие как вата и полизэфиры, позволяют переход водяного пара от поверхности кожи и от пластиря. Эти полугерметичные или негерметичные материалы редко используются в виде поддерживающих материалов в TTS. Более толстые негерметичные поддерживающие пленки были весьма желательны в изделиях для удаления мозолей, так как активный агент должен быть подан только к внешним слоям рогового слоя. Негерметичные ткущиеся и неткущиеся материалы, используемые во многих из этих изделий, главным образом служат в виде защитной прокладки.

Мембранны, контролирующие интенсивность прохождения, которые обычно используют в коммерческом TTS, являются тонкими (26 - 78 мкм) непористыми этиленвинилацетатными пленками, такими как Transderm-Nitro® (Ciba-Geigy and ZAFFARONI) Duragesic®, Estraderm ®, и EstraGest®. Кроме того, тонкие (26-78 мкм) микропористые пленки из полиэтилена, такие как Transderm-Skop®, Catapres®, используют как контролирующие интенсивность прохождения мембранны в мультислоистых пластирях с твердым резервуаром или в жидких резервуарах TTS.

Дальнейшими примерами таких микропористых полиэтиленовых мембран являются мембранны β-Estro® и Androderm®. Эти мембранны обычно служат для ограничения степени диффузии лекарственного средства на или через кожу.

Как уже описано выше, Transfersomes® способны осуществить проход лекарственного средства или агента через кожу вследствие существования градиента гидратации вдоль биологического барьера. Вопреки общепринятым трансдермальным транспортным системам, где передвижение агента обычно зависит от классического закона (Fick's) диффузии Фика, терапевтические системы, подходящие для Transfersomes® и полезные для способа по настоящему изобретению, должны удовлетворять различным требованиям.

Является проблемой то, что Transfersome® - осуществляемый проход лекарственного средства через кожу из пластиря, затруднен, если используют герметичный поддерживающий материал. Использование герметичной мембранны в виде поддерживающего слоя приводит к увеличенной гидратации Transfersomes®, так как пары не могут просачиваться из пластиря. Соответственно, градиент гидратации и поэтому движущая сила для Transfersome® транспорта заметно снижается.

Другая проблема состоит в том, что многие из негерметичных ткущихся и неткущихся поддерживающих материалов, которые обычно служат в виде защитных прокладок, удерживают Transfersomes®, из-за адсорбции и поглощения липидов и белков в структуре волокна.

Кроме того, любые классические микропористые и не пористые контролирующие скорость мембранны, имеющие размер пор меньше чем приблизительно 20 нм, могут мешать проходу через поры Transfersomes® из-за своего размера.

Очевидно, что для специалиста в данной области известные трансдермальные пластири, имеющие обычный поддерживающий материал и полупроницаемую мембрану не подходят для использования Transfersomes® согласно настоящему изобретению. Это же касается пластирей, выполненных по матричному типу.

Матричным типом трансдермального пластиря являются те пластири, в которых лекарственное средство содержится в и выделяется из полимерной матрицы. Матрица обычно сделана из чувствительного к давлению адгезива и занимает основную поверхность пластиря (то есть поверхность, прикрепленную к коже).

Было описано множество матричных систем.

Патент США №5460820, Theratech, Inc., раскрывает метод обеспечения заместительной терапии тестостерона у женщин, имеющих потребность в такой терапии, включающий применение поставляющего тестостерон пластиря, расположенного на коже женщины, при этом пластирь трансдермально поставляет женщине от 50 до 500 мг/день тестостерона.

- 5 Накожный пластирь включает многослойную композицию из поддерживающего слоя и матричного слоя, включающего раствор тестостерона в полимерном носителе, причем матричный слой обеспечивает достаточную суточную дозу тестостерона, чтобы обеспечить указанную терапию.

Патент США №5783208, Theratech, Inc., раскрывает матричный тип трансдермального пластиря для двойного введения эстрадиола и другого стероида, где матрицу получают из N-винил-2-пирролидона, содержащего чувствительный к давлению акриловый сополимерный клей, эстрадиол, другой стероид, и, необязательно, усилитель проникновения, при этом соответствующий поток эстрадиола и другого стероида от матрицы является независимым от соответствующих концентраций другого стероида и эстрадиола в матрице.

Как было упомянуто выше, обычно готовят пластирь для трансдермального прохождения лекарственного средства с резервуаром из поддерживающей мембранны и контролирующей интенсивность прохода мембранны. Эти мембранны формируют обычно один слой, которой содержит соответствующий состав. Этот состав может быть, главным образом, спиртовым или водным раствором, водной супензией или гелем, и который содержит гельформирующие полимеры. Параметры, такие как химическая и физическая стабильность, вязкость, концентрация активного компонента(ов) и наполнителей, не являются критическими относительно коммерческого однослойного резервуарного типа пластиреи, так как большинство наиболее активных компонентов (лекарств), являются устойчивыми низкомолекулярными веществами (никотин, фентанил, эстрадиол, скополимин и другие), которые обычно не препятствуют, например, дополнительным компонентам, таким как антиоксиданты, стабилизаторы, дополнительные растворители или усилители проникновения.

Как было уже упомянуто, Transfersome®, осуществляющие доставку лекарственных средств через барьеры, явно отличаются от общепринятого транспорта лекарственного средства через кожу. Поскольку является невозможным введение высокомолекулярных лекарств с помощью трансдермальных пластиреи, известных в этой области, Transfersomes® в принципе оказываются подходящими переносчиками для высокомолекулярного лекарственного средства, такого как пептид (например, инсулин) и белка (сывороточный альбумин). Для специалиста в данной области ясно, что проблемы могут возникать при хранении, если, например, лабильные белки смешиваются с несмешивающимися или дестабилизирующими компонентами в обычных однослойных пластирях.

Во многих случаях достаточная стабильность всех компонентов не достижима в пределах одного слоя пластиря. Например, Transfersome® -формирующие фосфолипиды являются наиболее устойчивыми при pH 6,5, в то время как белки могут иметь другие значения pH для оптимальной стабильности (например, интерферрон- α -2b при pH 7,4 или pH 3). Поэтому было бы необходимо держать указанные вещества в различной среде, если хранение является достаточно долгим. Например, Transfersomes типа-T созданы и хранятся в фосфорнокислом буфере, в то время как фактор роста гепатоцита (HGF) является устойчивым в лимоннокислом буфере. Более того, обычно органические растворители (дополнительные растворители) используют, чтобы ввести антиоксиданты, такие как ВНТ, в липидные агрегаты. Эти дополнительные органические растворители могут вносить вклад в уменьшение растворимости белков, так как они понижают диэлектрическую константу, таким образом уменьшая электростатическое отталкивание. Это может вести к неконтролируемой, крайне нежелательной, агрегации и денатурации белков.

Важной задачей настоящего изобретения является обеспечение управления потоком

высокодеформируемых пенетрантов (Transfersomes®) через легко приспособляемый полупроницаемый пористый барьер, такой как кожа человека, или тела животного, или растения. Другим объектом настоящего изобретения является обеспечение контроля за потоком пенетрантов с высокодеформируемой формой (Transfersomes®) через легко приспособляемый полуунпроницаемый пористый барьер при использовании набора или трансдермальной транспортной системы, который дает возможность применения состава с выбранной дозой на площадь поверхности. Кроме того, объектом изобретения является трансдермальный пластырь резервуарного типа, пригодный для доставки с помощью Transfersome® - агента или лекарственного средства через интактную кожу. Другим объектом настоящего изобретения является стабильный в течение длительного срока многослойный трансдермальный пластырь резервуарного типа, который содержит отделенные друг от друга слои и является пригодным для доставки Transfersome® - промежуточного агента или лекарственного средства через интактную кожу.

Согласно настоящему изобретению этого достигают за счет способа контролирования потока пенетрантов через легко приспособляемый полупроницаемый пористый барьер, содержащий следующие стадии:

- приготовление состава путем суспензирования или диспергирования указанных пенетрантов в полярной жидкости в форме жидких капелек, окруженных подобным мембране покрытием из одного или нескольких слоев, указанное покрытие, содержащее по крайней мере две разновидности или формы амфи菲尔ных соединений с тенденцией к агрегации, при условии что
 - указанные по крайней мере два вещества отличаются по крайней мере коэффициентом растворимости, равным 10, в указанной полярной жидкости,
 - и/или указанные вещества, когда они находятся в форме гомоагрегатов (для более растворимого вещества) или гетероагрегатов (для любой комбинации обоих указанных веществ) имеют предпочтительный средний диаметр меньший, чем диаметр гомоагрегатов, содержащих только менее растворимые вещества,
 - и/или более растворимое вещество имеет тенденцию солюбилизировать капельку и содержание такого соединения составляет вплоть до 99% мол. от концентрации солюбилизации или по другому соответствует вплоть до 99% мол. от концентрации насыщения в несолюбилизированной капельке, которая всегда выше,
 - и/или присутствие более растворимого вещества снижает среднюю энергию упругости подобного мембране покрытия на величину по крайней мере в 5 раз ниже, более предпочтительно по крайней мере в 10 раз ниже и наиболее предпочтительно более чем в 10 раз ниже, чем средняя энергия упругости эритроцитов или фосфолипидных бислоев с жидкими алифатическими цепями,
 - указанные пенетранты способны переносить агенты через поры указанного барьера или способны облегчать проникновение агента через поры указанного барьера, после того как пенетранты вошли в поры,
- выбора дозированного количества указанных пенетрантов, которые должны быть применены на заранее определенной площади указанного барьера для контролирования потока указанных пенетрантов через указанный барьер,
 - нанесения выбранного дозированного количества указанного состава, содержащего указанные пенетранты на указанную площадь указанного пористого барьера.

Предпочтительно если поток пенетрантов через указанный барьер возрастает при увеличении количества применяемой дозы указанных пенетрантов.

Значение pH состава предпочтительно выбирают из интервала между 3 и 10, более предпочтительно между 4 и 9 и наиболее предпочтительно между 5 и 8.

Согласно другой предпочтительной особенности настоящего изобретения состав, включающий пенетранты, содержит:

- по крайней мере один загуститель, взятый в таком количестве, чтобы повысить вязкость состава максимально до 5 нм/с, более предпочтительно вплоть до 1 нм/с и наиболее предпочтительно вплоть до 0,2 нм/с, так что состав намазывают сверху, и на

- площади нанесения создается возможность задержать лекарственное средство,
- и/или по крайней мере один антиоксидант, взятый в таком количестве, которое снижает увеличение индекса окисления до значения, ниже 100% на период в 6 месяцев, более предпочтительно менее чем на 100% на период 12 месяцев и более
- 5 предпочтительно менее чем на 50% на период 12 месяцев,
- и/или по крайней мере одно бактерицидное средство, взятое в количестве, которое снижает количество бактерий с 1 миллиона зародышей, добавленных на 1 г общей массы состава до менее чем 100 в случае аэробных бактерий, до менее чем 10 в случае энтеробактерий и менее чем 1 в случае *Pseudomonas aeruginosa* или *Staphilococcus aureus*
- 10 после периода в 4 дня.

Кроме того, является предпочтительным, если указанное по крайней мере одно бактерицидное средство добавляют в таком количестве, которое снижает количество бактерий с 1 миллиона зародышей, добавленных на 1 г общей массы состава, до менее чем 100 в случае аэробных бактерий, и менее чем 10 в случае энтеробактерий, и менее

15 чем 1 в случае *Pseudomonas aeruginosa* или *Staphilococcus aureus*, после периода в 3 дня и более предпочтительно после периода в 1 день.

Кроме того, является предпочтительным, если указанный загуститель выбирают из класса фармацевтически приемлемых гидрофильных полимеров, таких как частично этерифицированные производные целлюлозы, такие как карбоксиметил-, гидроксиэтил-,
20 гидроксипропил-, гидроксипропилметил- или метилцеллюлоза; полностью синтетических гидрофильных полимеров, таких как полиакрилаты, полиметакрилаты, поли(гидроксиэтил)-, поли(гидроксипропил)-, поли(гидроксипропилметил)метакрилаты, полиакрилонитрилы, металлилсульфонаты, полиэтилены, полиоксиэтилены, полиэтиленгликоли, полиэтиленгликольлактиды, полиэтиленгликольдиакрилаты, поливинилпирролидоны,
25 поливиниловые спирты, поли(пропилметакрилаты), поли(пропиленфумарат -со-этilenгликоли), полоксамеры, полиаспартамиды, (поперечно-сшитый гидразин) гиалуроновые кислоты, силиконы; природные смолы содержащие альгинаты, каррагенаны, гуаровые смолы, желатины, трагаканты, (амидированные) пектины, ксантаны, хитозановые коллагены, агарозы; смеси и другие производные или их со-полимеры и/или другие
30 фармацевтически или, по крайней мере, биологически приемлемые полимеры.

Концентрацию указанного полимера предпочтительно выбирают такой, которая лежит в интервале между 0.01 мас.% и 10 мас.%, более предпочтительно в интервале между 0.1 мас.% и 5 мас.%, даже более предпочтительно в интервале между 0.25 мас.% и 3.5 мас.% и наиболее предпочтительно в интервале между 0.5 мас.% и 2 мас.%.

35 Кроме того, является предпочтительным, что указанный антиоксидант выбирают из синтетических фенольных антиоксидантов, таких как бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ) и ди-трет.-бутилфенол (LY178002, LY256548, HWA-131, BF-389, CI-98.6, PD-127443, E-5119, BI-L-239XX, и т.д.), третичный бутилгидрохинон (TBHQ), пропилгаллат (PG), 1-О-гексил-2,3,5- trimetilгидрохинон (HTHQ);
40 ароматических аминов (таких как дифениламин, п-алкилтио-о-анизидин, производные этилендиамина, карбазол, тетрагидроинденоиндол); фенолов и феноловых кислот (таких как гвяякол, гидрохинон, ванилин, галловые кислоты и их сложные эфиры, протокатеховые кислоты, хиновая кислота, сиреневая кислота, элаговая кислота, салициловая кислота, нордигидрогуаретовая кислота (NDGA), эвгенол); токоферолов
45 (включая токоферолы (альфа, бэта, гамма, дельта) и их производных, таких как токоферилацелат (например, -ацетат, -лаурат, миристат, -пальмитат, -олеат, -линолеат, и т.д. или любые другие пригодные токоферил-липоаты), токоферил-РОЕ-сукцинатов; тролокса и соответствующих амид- и тиокарбоксамидных аналогов; аскорбиновой кислоты и ее соли, изоаскорбатов (2 или 3 или 6)-о-алкиласкорбиновых кислот, аскорбиловых
50 эфиров (например, 6-о-лауроил, миристоил, пальмитоил-, олелоил или линолеоил-L-аскорбиновая кислота, и т.п.); нестериодных противовоспалительных агентов (NSAIDs), таких как индометацин, диклофенак, мефенамовая кислота, флуфенамовая кислота, фенилбутазон, оксиленбутазон ацетилсалициловая кислота, напроксен, дифлунизал,

- ибупрофен, кетопрофен, пироксикам, пеницилламин, пеницилламин дисульфид, примахин, хинаクリн, хлорохин, гидроксихлорохин, азатиоприн, фенобарбитал, ацетаминефен); аминосалициловых кислот и производных; метотрексата, пробукола; противоаритмических агентов (например, таких как амидарон, апиндин, азоканоил), амброксола, тамоксифена,
- 5 b-гидрокситамоксифена; кальциевых антогонистов (таких как нифедипин, низодипин, нимодипин, никадипин, нилвадипин), блокаторов бэта-рецептора (например, атенолол, пропранолол, небиволол); бисульфита натрия, метабисульфита натрия, тиомочевины; хелатирующих агентов, таких как EDTA, GDTA, десферрала; эндогенных защитных систем, таких как трансферрин, лактоферрин, ферритин, керулоплазмин, хаптоглобин,
- 10 хамопексин, альбумин, глюкоза, убихинол-10; ферментных антиоксидантов, таких как супероксидная дисмутаза и металлические комплексы с аналогичной активностью, включая каталазу, глутатион пероксидазу, и менее комплексные молекулы, такие как бэта-каротин, билирубин, мочевая кислота; флавоноиды (например, флавоны, флавонолы, флавононы, флаваноналы, хаконы, антоцианин), N-ацетилцистеин, мезна, глутатион,
- 15 производные тиогистидина, триазолы; танины, коричную кислоту, гидроксикоричные кислоты и их сложные эфиры (например, кумариновые кислоты и эфиры, кофеиновая кислота ее сложные эфиры, феруловая кислота, (изо-) хоргениновая кислота, синапиновая кислота); экстракты из специй (например, из чеснока, корицы, шалфея, розмарина, мускатного ореха, орегано, гвоздики, мускатного ореха); карносовую кислоту, карносол,
- 20 карсолевую кислоту; розмариновую кислоту, розмариндиленол, гентизиновую кислоту, феруловую кислоту; экстракты из овсяной крупы, такие как авенантрамид 1 и 2; тиоэфиры, дитиоэфиры, сульфоксида, тетраалкилтиуродисульфиды; фитиновую кислоту, стероидные производные (например, U74006F); метаболиты триптофана (например, 3-гидроксикинуренин, 3-гидроксиглутамиловая кислота) и органохалкогениды или тому подобное, представляющее собой фермент, подавляющий окисление.

Кроме того, концентрацию ВНА или ВНТ часто выбирают между 0.001 и 2 мас.%, более предпочтительно она находится между 0.0025 и 0.2 мас.%, и наиболее предпочтительно между 0.005 и 0.02 мас.%, концентрации TBHQ и PG находятся между 0.001 и 2 мас.%, более предпочтительно между 0.005 и 0.2 мас.%, и наиболее предпочтительно между 0.01 и 0.02 мас.%, концентрация токоферолов находится между 0.005 и 5 мас.%, более предпочтительно между 0.01 и 0.5 мас.%, и наиболее предпочтительно между 0.05 и 0.075 мас.%, концентрация сложных эфиров аскорбиновой кислоты находится между 0.001 и 5, более предпочтительно между 0.005 и 0.5, и наиболее предпочтительно находится между 0.01 и 0.15 мас.%, концентрация аскорбиновой кислоты находится между 0.001 и 5, более предпочтительно между 0.005 и 0.5 мас.%, и наиболее предпочтительно находится между 0.01 и 0.1 мас.%, концентрация бисульфита натрия или метабисульфита натрия между 0.001 и 5, более предпочтительно между 0.005 и 0.5 мас.%, и наиболее предпочтительно между 0.01-0.15 мас.%, концентрация тиомочевины находится между 0.0001 и 2 мас.%, более предпочтительно между 0.0005 и 0.2, и наиболее предпочтительно находится между 0.001-0.01 мас.%, наиболее часто 0.005 мас.%, концентрация цистеина находится между 0.01 и 5, более предпочтительно находится между 0.05 и 2 мас.%, и наиболее предпочтительно находится между 0.1-1.0 мас.%, наиболее часто 0.5 мас.%, концентрация NDGA находится между 0.0005-2 мас.%, более предпочтительно находится между 0.001-0.2 мас.%, и наиболее предпочтительно находится между 0.005-0.02 мас.%, наиболее часто 0.01 мас.%, концентрация глутатиона находится между 0.005 и 5 мас.%, более предпочтительно между 0.01 и 0.5 мас.%, и наиболее предпочтительно между 0.05 и 0.2 мас.%, наиболее часто 0.1 мас.%, концентрация EDTA находится между 0.001 и 5 мас.%, даже более предпочтительно между 0.005 и 0.5 мас.%, и наиболее предпочтительно между 0.01 и 0.2 мас.%, наиболее часто между 0.05 и 0.975 мас.%, концентрация лимонной кислоты находится между 0.001 и 5 мас.%, даже более предпочтительно находится между 0.005 и 3 мас.%, и наиболее

предпочтительно между 0.01-0.2, наиболее часто между 0.3 и 2 мас.%.

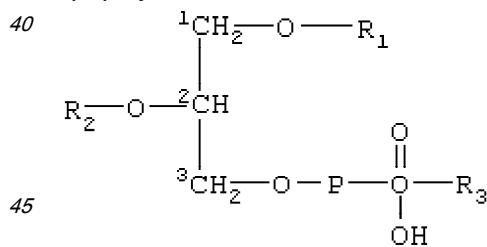
Далее, предпочтительно, что указанное бактерицидное средство выбирают из спиртов с короткой цепью, таких как этиловый и изопропиловый спирт, хлорбутанол, бензиловый спирт, хлорбензиловый спирт, дихлорбензиловый спирт; гексахлорофен; из фенольных

- 5 соединений, таких как крезол, 4-хлор-*m*-крезол, *n*-хлор-*m*-ксиленол, дихлорофен, гексахлорофен, повидон-иодид; из парабенов, особенно алкилпарабенов, таких как метил-, этил, пропил-, бутилпарабен, бензилпарабен; из кислот, таких как сорбиновая кислота, бензойная кислота и его соли; из четвертичных аммонийных соединений, таких как алкониевые соли, например, бензалкониевая соль, в особенности хлориды или
- 10 бромиды, цетрониевые соли, например бромиды; феноалкециевые соли, такая как фенододециний бромид, цетилпиридиний хлорид или другие такие соли; из соединений ртути, таких как фенилацетат ртути, борат или нитрат тиомерсал; хлоргексидин или его глюконат; из активных соединений антибиотиков биологического происхождения или их смесей.

- 15 Кроме того, предпочтительным является то, чтобы объемная концентрация спиртов с короткими цепями, в случае этилового, пропилового, бутилового или бензилового спирта составляет вплоть до 10 мас.%, более предпочтительно вплоть до 5 мас.%, и наиболее предпочтительно находится в интервале между 0.5-3 мас.%, и в случае хлорбутанола находится в интервале между 0.3-0.6 мас.%; объемная концентрация парабенов, особенно
- 20 в случае метилпарабена, находится в интервале между 0.05-0.2 мас.%, и в случае пропилпарабена находится в интервале между 0.002-0.02 мас.%; объемная концентрация сорбиновой кислоты находится в интервале между 0.05-0.2 мас.%, и в случае бензойной кислоты находится в интервале между 0.1-0.5 мас.%; объемная концентрация фенолов, триклозана находится в интервале между 0.1-0.3 мас.% и объемная концентрация
- 25 хлоргексидина находится в интервале между 0.01-0.05 мас.%.

- Также является предпочтительным то, что наименее растворимым среди наполнителей (агрегирующих веществ) является липид или подобный липиду материал, предпочтительно полярный липид, в то время как вещество, которое более растворимо в суспендирующей жидкости и которое снижает среднее значение эластичного растяжения капельки,
- 30 представляет собой поверхностно-активное вещество или другое вещество, обладающее свойствами, подобными поверхностно-активным и/или представляет собой формулу указанного липида или подобного липиду материала, который сравнительно растворим, как и указанное поверхностно-активное вещество или материал, подобный поверхностно-активному веществу.

- 35 Предпочтительно липид или липидоподобный материал представляет собой липид или липоид, источником которого является биологический материал или соответствующий синтетический липид или любые его модификации, предпочтительно указанный липид является принадлежащим к классу чистых фосфолипидов, соответствующих общей формуле



- где R_1 и R_2 представляют собой алифатическую цепь, обычно C_{10-20} -ацил, или -алкил или частично ненасыщенный остаток жирной кислоты, в особенности олеоил-, пальмитоэтоил-, элаандоил-, линолеил-, линоленил-, линоленоил-, арахидоил-, вассинил-, лауроил-, миристоил-, пальмитоил- или стеароиловая цепь; и где R_3 представляет собой водород, 2- trimetilamino-1-этил, 2-амино-1-этил, C_{1-4} -алкил, C_{1-5} -алкил, замещенный карбоксигруппой, C_{2-5} -алкил, замещенный гидрокси, C_{2-5} -алкил, замещенный карбокси и гидроксигруппой или C_{2-5} -алкил, замещенный карбокси и аминогруппой, инозитол, -

- сфингозин или соли указанных соединений, указанные липиды, содержащие также глицериды, изопреноидные липиды, стероиды, стерины или стеролы, сульфо- или углеводородсодержащие липиды или любые другие образующие два слоя липиды, в частности наполовину протонированные жидкые жирные кислоты, указанный липид
- 5 выбирают из группы, включающей фосфатидилхолины, фосфатидилэтаноламины, фосфатидилглицерины, фосфатидилинозитолы, фосфатидиловые кислоты, фосфатидилсерины, сфингомиэлины или другие сфingoфосфолипиды, гликофинголипиды (включая цереброзиды, керамидполигексозиды, сульфатиды, сфингоплазмалогены), ганглиозиды и другие гликолипиды или синтетические липиды, в частности с
- 10 соответствующими сфингозиновыми производными, или любые другие гликолипиды, при этом две одинаковые или различные цепи могут быть присоединены через сложные эфирные группы к скелету (как диацильное или диалкеноильное соединение) или они могут быть присоединены к скелету с помощью простых эфирных связей, как диалкил-липиды.
- Поверхностно-активное вещество или поверхностью-активный материал
- 15 предпочтительно представляет собой неионное, цвиттерионное, анионное или катионное поверхностью-активное вещество, особенно такое как жирная кислота или спирт, алкил-три/ди/метиламмонийная соль, алкилсульфатная соль, моновалентная соль холата, деоксихолат, гликохолат, гликоэксихолат, тауродеоксихолат, таурохолат, и т.д., ацил- или алканоилдиметиламиноксид, особенно додецилдиметиламиноксид, алкил- или
- 20 алканоил-N-метилглюкамид, N-алкил-N,N-диметилглицин, 3-(ацилдиметиламмоний)-алкансульфонат, N-ацилсульфобетаин, полиэтиленгликольоктилфенильный простой эфир, особенно нонаэтиленгликольоктилфенильный эфир, полиэтиленацильный эфир, в особенности нонаэтилендодециловый эфир, полиэтиленгликольизоациловый эфир, особенно октаэтиленгликольизотридециловый эфир, полиэтиленациловый эфир, особенно
- 25 октаэтилендодециловый эфир, полиэтиленгликольсорбитанациловый эфир, такой как полиэтиленгликоль-20-монолаурат (Tween 20) или полиэтиленгликоль-20-сорбитанмоноолеат (Tween 80), полигидроксиэтиленациловый эфир, особенно полигидроксиэтиленлаурил, -миристоил, -цетилстеарил или -олеоиловый простой эфир, как полигидроксиэтилен-4 или 6 или 8 или 10 или 12, и т.д., -лауриловый простой эфир (в
- 30 Brij сериях) или в соответствующих сложных эфирах, например, полигидроксиэтилен-8-стеарат (Mugj 45), -лауратного или олеатного типа или в полиэтилоксилированном касторовом масле 40, сорбитанмоноалкилат (например, в Arlacel или Span), в особенности сорбитанмоноолаурат, ацил- или алканоил-N-метилглюкамиде, особенно в или деканоил- или додеканоил-N-метилглюкамиде, алкилсульфат (соль), например, в лаурил-
- 35 или олеоилсульфате, деоксихолате натрия, гликоэксихолате натрия, олеате натрия, таурате натрия, соль жирной кислоты, такая как элаидат натрия, линолеат натрия, лаурат натрия, лизофосфолипид, такой как н-октадецилен(=олеоил)глицерофосфатидная кислота, -фосфорилглицерин или -фосфорилсерин, н-ацил-, например, лаурил- или олеоилглицерофосфатидная кислота, -фосфорилглицерин или -фосфорилсерин, н-
- 40 тетрадецилглицерофосфатидная кислота, -фосфорилглицерин или -фосфорилсерин, соответствующий пальмитоэтоил-, еладоил-, вассениллизофосфолипид или соответствующий фосфолипид с короткой цепью или другой поверхностью-активный полипептид.

Согласно предпочтительному воплощению настоящего изобретения средний диаметр

- 45 пенетранта предпочтительно находится между 30 нм и 500 нм, более предпочтительно между 40 нм и 250 нм, даже более предпочтительно между 50 нм и 200 нм и особенно предпочтительно между 60 нм и 150 нм.

- Еще одной предпочтительной чертой настоящего изобретения является то, что общую сухую массу капелек в составе предпочтительно выбирают из интервала от 0,01 (мас.%) до 40 мас.% от общей сухой массы состава, более предпочтительно она находится между 0,1 мас.% и 30 мас.%, и наиболее предпочтительно находится между 0,5 мас.% и 20 мас.%.

Предпочтительно общая сухая масса капелек в составе выбирается так, чтобы повысить вязкость состава до максимальных 200 мПа·с, более предпочтительно вплоть до 40

мПа ·с, и наиболее предпочтительно вплоть до 8 мПа·с.

Согласно настоящему изобретению предпочтительно, чтобы, по крайней мере, одно крайне-активное вещество или поверхностно-активное вещество и/или, по крайней мере, одно амфифильное соединение и/или, по крайней мере, одну гидрофильную жидкость и

- 5 агент смешивают, если требуется отдельно, с образованием раствора, полученные (частичные) смеси или растворы затем последовательно объединяют для того, чтобы вызвать, предпочтительно путем воздействия механической энергии, такой как встрахивание, перемешивание, вибрация, гомогенизация, воздействие ультразвуком, сдвиг, замораживание и распарка или фильтрование с использованием приемлемого
- 10 направленного давления, образование пенетрантов, которые ассоциируются с и/или включают агент.

Также является предпочтительным, если указанные амфифильные вещества растворяют в летучих растворителях, таких как спирты, особенно этанол или в других фармацевтически приемлемых органических растворителях, таких как этанол, 1- и 2-
15 пропанол, бензиловый спирт, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль (молекулярная масса: 200-400 D) или глицерин, другие фармацевтически приемлемые органические растворители, такие как переохлажденный газ, в особенности суперкритический газ CO₂, которые затем удаляют, особенно упариванием или разбавлением, перед проведением последней стадии.

- 20 Кроме того, согласно настоящему изобретению образование указанных пенетрантов предпочтительно активизируют путем добавления требуемых веществ в жидкую фазу, упаривания из обращенной фазы, впрыскиванием или диализом, при необходимости под влиянием механического воздействия, такого как встрахивание, перемешивание, вибрация, гомогенизация, воздействие ультразвуком, сдвиг, замораживание и распарка или
- 25 фильтрование с использованием пригодного, в особенности низкого (1 МПа) или среднего (вплоть до 10 МПа), направленного давления.

Кроме того, также предпочтительно, если образование указанных пенетрантов активизируется путем фильтрования через фильтрующий материал, имеющий размеры пор между 0.01 мкм и 0.8 мкм, более предпочтительно между 0.02 мкм и 0.3 мкм, и наиболее
30 предпочтительно между 0.05 мкм и 0.15 мкм, при этом могут быть использованы последовательно или параллельно несколько фильтров.

Согласно настоящему изобретению указанные агенты и пенетранты готовят для связывания, по крайней мере, частичного,

- после образования указанных пенетрантов, например после впрыскивания раствора
35 лекарственного препарата в фармацевтически приемлемую жидкость, такую как этанол, 1- и 2-пропанол, бензиловый спирт, пропилен гликоль, полиэтиленгликоль (молекулярная масса: 200-400 D) или глицерин в супендирующую среду;
- одновременно с образованием пенетранта, если требуется с использованием сорасторения лекарственного препарата, с, по крайней мере, несколькими пенетрантными
40 ингредиентами.

Является предпочтительным, если указанные пенетранты, с которыми ассоциируется (связывается) агент, готовят непосредственно перед применением состава, если возможно, из пригодного концетранта или лиофилизата.

- Составы согласно изобретению предпочтительно наносят путем распыления,
45 намазывания, накатывания или натирания на площадь поверхности нанесения, в частности используя дозированный пульверизатор, спендер, валик или губку или негерметичный пластырь, если возможно.

Является предпочтительным, если барьера является часть тела млекопитающего и/или растения и, предпочтительно, кожа и/или, по крайней мере, частично
50 кератинизированный эндотелий, и/или назальная, или любая другая слизистая оболочка.

Доза указанного пенетранта на площадь поверхности при этом предпочтительно находится между 0.1 мг на квадратный сантиметр (мг см⁻²) и 40 мг см⁻², более предпочтительно находится между 0.25 мг см⁻² и 30 мг см⁻² и даже более предпочтительно

находится между 0.5 мг см⁻² и 15 мг см⁻², в случае, если пенетрант наносят на указанную кожу и/или по крайней мере на указанный частично кератинизированный эндотелий.

Кроме того, доза на площадь поверхности указанного пенетранта предпочтительно находится между 0.0001 мг на квадратный сантиметр (мг см⁻²) и 0.1 мг см⁻², более 5 предпочтительно находится между 0.0005 мг см⁻² и 0.05 мг см⁻² и даже более предпочтительно находится между 0.001 мг см⁻² и 0.01 мг см⁻², в случае, если пенетрант 10 наносят на само растение, на листья растения, на иглы растения.

Доза на площадь поверхности указанного пенетранта предпочтительно находится между 10 0.05 мг на квадратный сантиметр (мг см⁻²) и 20 мг см⁻², более предпочтительно находится между 0.1 мг см⁻² и 15 мг см⁻² и даже более предпочтительно находится между 0.5 мг см⁻² и 10 мг см⁻², в случае если пенетрант наносят на указанную назальную или другую слизистую оболочку.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения предлагается набор, 15 содержащий указанный состав, взятый в количестве, которое позволяет составу быть нанесенным при выбранной дозе на площадь поверхности, как это указывалось выше.

Кроме того, является предпочтительным, если состав упакован в бутылочку или в любой другой сосуд.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предлагается набор из бутылочек, 20 которые предпочтительно содержат устройство для введения состава.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предлагается пластырь, содержащий состав в таком количестве, которое обеспечивает ту дозу на площадь поверхности, как указано выше. Пластирь или трансдермальный пластырь согласно настоящему изобретению предназначен для нанесения на барьеры, включая кожу или, слизистую 25 оболочку. Термин «трансдермальный (или чрескожный)» должен включать все указанные барьеры.

Предпочтительно пластырь содержит

- негерметичную поддерживающую (тыльную) прокладку;

- внутреннюю прокладку, при этом тыльная прокладка и внутренняя прокладка образуют

30 резервуар;

и/или матричный слой.

Является предпочтительным, что указанная негерметичная тыльная прокладка 35 позволяет достигнуть значения интенсивности трансмиссии (MVTR) более чем 1000 г/м² день, предпочтительно более чем 5.000 г/м² день и наиболее предпочтительно более чем 10.000 г/м² день. Является предпочтительным, если негерметичная тыльная прокладка имеет поры, размером меньше чем 100 нм, предпочтительно меньше чем 70 нм, более предпочтительно меньше чем 30 нм и наиболее предпочтительно столь большого, как межмолекулярные расстояния в материале тыльной прокладки. Еще в одном воплощении изобретения предпочтительным является негерметичная тыльная прокладка, содержащая 40 полиуретановую мембрану, предпочтительно полиэфирную ультрафильтрационную пористую мембрану, более предпочтительно поликарбонатную ультрафильтрационную пористую мембрану и наиболее предпочтительно полиэтиленовую микропористую мембрану.

Внутренняя прокладка и/или матричный слой, согласно настоящему изобретению 45 осуществляет контакт с кожей. Внутренняя прокладка предпочтительно предотвращает нежелательное выделение состава из пластиря во время хранения и обеспечивает быстрое смачивание кожи, когда происходит контакт. Согласно настоящему изобретению также предпочтительным является то, что внутренняя прокладка содержит гомогенную мембрану, предпочтительно, полиэфирную ультрафильтрационную пористую мембрану 50 или поликарбонатную ультрафильтрационную пористую мембрану. Более того, эти внутренние прокладки предпочтительно имеют плотность пор, которая составляет вплоть до 5%, предпочтительно вплоть до 15%, более предпочтительно вплоть до 25% и наиболее предпочтительно более чем 25% и/или размер пор, лежащий в интервале между 20 нм и

200 нм, предпочтительно между 50 нм и 140 нм и наиболее предпочтительно между 80 нм и 120 нм.

Кроме того, предпочтительно, если материалы для внутренней прокладки, содержат гидрофобные сетчатые мембранны и/или неткующуюся шерсть с ячеистыми отверстиями, 5 образованными гидрофобными нитями. В другом предпочтительном воплощении, изобретения внутренняя прокладка представляет собой микропористую полиэтиленовую мембрану, имеющую средние размеры пор, лежащие в интервале между 50 нм и 3000 нм, предпочтительно между 500 нм и 2000 нм и наиболее предпочтительно примерно 1500 нм.

Согласно другому предпочтительному воплощению настоящего изобретения пластырь 10 содержит чувствительный к давлению адгезивный (липкий) слой, предпочтительно адгезивный слой, содержащий полиацилат, полизобутилен, силикон, сополимер этиленвинилацетата, поливинилпирролидон или гидрогель полиэтиленоксида.

Согласно другой предпочтительной особенности настоящего изобретения состав 15 содержит пенетранты, имеющие средний диаметр меньше чем 150 нм, предпочтительно меньше чем 100 нм. Также является предпочтительным, что общая сухая масса капелек в составе составляет, по крайней мере, 5% (мас.%), предпочтительно между 7.5 мас.% и 30 мас.%, и более предпочтительно между 10 мас.% и 20 мас.%.

Пластырь согласно настоящему изобретению предпочтительно содержит состав, в котором вязкость составляет максимально вплоть до 200 мПа·с, более предпочтительно 20 вплоть до 40 мПа·с, и наиболее предпочтительно вплоть до 8 мПа·с.

Площадь мембраны, через которую выделяется лекарственное средство, составляет от 0.5 см² до 250 см², более предпочтительно составляет от 1 см² до 100 см², даже более предпочтительно составляет от 2 см² до 50 см² и наиболее предпочтительно находится между 4 см² и 25 см². 25

В особенно предпочтительном воплощении изобретения пластырь содержит один или более дополнительных слоев, включающих обезвоживающие слои, матричные слои, ленты губки и/или защитные слои.

Было найдено, что является выгодным использование поддерживающих или тыльных прокладок, обладающих способностью поддерживать выпаривание Transfersomes 30 суспендирующей среды. Согласно настоящему изобретению они предпочтительно демонстрируют значение интенсивности трансмиссии пара (MVTR), которая составляет более чем 1000 г/м² день или лучше, более чем 10 000 г/м² день. Удаление растворителя через такой барьер при существенно высокой интенсивности помогает создать и 35 выдержать активный градиент, который движет поток Transfersome® - агрегатов через барьер.

Пригодные поддерживающие прокладки в соответствии с настоящим изобретением представляют собой полиуретановые мембранны, такие как CoTran 9701 (3M Medica, Borken Германия), Tegaderm (3M Medica, Borken Германия), Arcare 8311 (Adhesive Research, Limerick, Ирландия), IV3000 (Smith и Nephew). Даже более пригодными являются 40 полиэфирные ультрафильтрационные пористые мембранны (размер поры 10 нм) (Osmonics, Minnetonka, США) и поликарбонатные ультрафильтрационные пористые мембранны (размер поры 10 нм) (Osmonics, Minnetonka, США). Наиболее пригодными являются полиэтиленовые микропористые мембранны, такие как Cotran 9711 (3M Medica, Borken Германия), 14P01A, 10P05A, 8P07A, E011 D (DSM Solutech, Heerlen, Нидерланды). В 45 классических TTS, известных в этой области, последние материалами обычно используют для мембран, контролирующих интенсивность прохода.

Требуется, чтобы указанные поддерживающие прокладки должны быть непроницаемыми для жидкости для того, чтобы предотвратить потерю активного вещества, которое должно доставляться, например, чрескожно. Для того чтобы убедиться или 50 определить, являются ли мембранны непроницаемыми для жидкости, измеряют проницаемость Transfersomes® через мембранны в случае наложения низких гидростатических давлений. Полиэтиленовые мембранны Cotran 9711 (3M Medica, Borken Германия) и 14P01A являются непроницаемыми для жидкости вплоть до прикладываемого

давления 1 МПа. Кроме того, непроницаемыми для жидкости являются все перечисленные полиуретановые мембранны.

Другой важной чертой пластиря согласно настоящему изобретению является использование внутренней мембранной прокладки вместо соответствующих

- 5 контролирующих скорость мембран, которые облегчают быстрое смачивание кожи с помощью Transfersome®-состава, при этом блокируя (нежелательное) выделение состава во время хранения или во время применения устройства, приложенного к коже. Поскольку настоящее изобретение в особенности направлено на пластирь, содержащий Transfersome®, термин "мембрана, контролирующая скорость" является вводящим в заблуждение, поскольку скорость осуществляемого Transfersome® транспорта идеально контролируется активностью воды в и на биологическом барьере. Таким образом, в данном описании используют термин "внутренняя прокладка" вместо "мембрана, контролирующая скорость".
- 10

Одна внутренняя мембранная прокладка, которая пригодна для целей настоящего,

- 15 изобретения, представляет собой гомогенную мембрану, имеющую высокую плотность пор. Проход через поры зависит от давления по Лапласу/поверхностного напряжения супензии липидов в порах $P_{min}=2\sigma\cos\theta/r$, где P_{min} обозначает минимальное давление, требуемое для преодоления давления Лапласа, σ представляет собой поверхностное напряжение супензии на границе с воздухом (~30 мН/м), θ это угол соприкосновения состава с
- 20 материалом мембраны и r это радиус поры (~100 нм). Соответственно, удерживание состава в порах требует $\cos\theta<0$, это означает то, что мембрана должна быть гидрофобной. Согласно этой возможной теории давление Лапласа 0.6 МПа требуется для того, чтобы продвинуть поверхность раздела воздух-супензия через поры, что дает возможность супензии пересечь барьер.
- 25

Хорошо подходящим материалом для внутренней мембранной прокладки согласно настоящему изобретению являются полиэфирные ультрафильтрационные пористые мембранны (размер поры 100 нм) (Infiltec, Speyer, Германия) и поликарбонатные ультрафильтрационные пористые мембранны (размер пор 100 нм) (Infiltec, Speyer, Германия).

- 30 Более того, есть намерение использовать гидрофобные сетчатые мембранны, например, Fluortex 09/70/22, Fluortex 09/85/27 (INFILTEC, Speyer) и неткущиеся типы шерсти, например, Parafil R20, Parafil RK 20, Parafil R 30 Natur, Parafil RK 30, Paratherm PR 220/18, Paratherm PR 220/20 (LTS, Andemach, Германия). Эти сетчатые материалы хорошо подходят для работы в качестве внутренней прокладки в пластирях согласно изобретению.
- 35

Указанные прокладки представляют собой структуру, составленную из открытых ячеек, построенных из гидрофобных нитей. Они предотвращают проход Transfersomes®, когда прокладка не находится в контакте с кожей. Высокий угол контактирования γ воздух/вода или воздух/внутренняя поверхность Transfersome®-супензии, по отношению к гидрофобной поверхности нити, обеспечивает это. Отверстия в ячейках позволяют проход Transfersomes® через прокладку при контактировании с кожей. Это вызывается энергией, приобретенной за счет смачивания более гидрофильной или менее гидрофобной поверхности (например, кожи), превышающей поверхностную энергию, требуемую для полного смачивания нитей.

В более конкретных выражениях такой термин как "эффект-переключения" может быть объяснен следующим образом. Пусть d будет расстоянием между двумя нитями от середины до середины. Пусть r будет радиусом нити:

$$2\pi rZ\gamma_{wt} \approx Zd\gamma_{ws}$$

Поверхностное напряжение воды на коже составляет $\gamma_{ws} = 40$ м Н/м согласно "Transdermal и Drug Delivery Systems", Buffalo Grove, Interpharm Press, Ghosh, Pfister et al. 1997. Поверхностное напряжение воды на гидрофобной нити составляет $\gamma_{wt} = 70$ м Н/м (поверхностное напряжение супензии на коже вновь составляет $\gamma_{ws} = 40$ м Н/м, поверхностное напряжение супензии на гидрофобной нити составляет $\gamma_{wt} = 35$ м Н/м,

благодаря присутствию монослоя детергента). Переворачивание приведенной выше формулы приводит к следующему:

$$2\pi r/d \approx \gamma_{ws}/\gamma_{wt}$$

для случая суспензии ($\gamma_{ws} \sim \gamma_{wt}$). Это предполагает, что соотношение радиуса нити к

5 размеру ячейки должно быть предпочтительно в интервале около 0.3.

Согласно настоящему изобретению в особенности предпочтительно использовать в качестве внутренней прокладки микропористые полимерные мембранны. Термин "микропористый" для целей настоящего изобретения означает, что размер поры составляет по крайней мере 20 нм, предпочтительно находится в интервале между 50 нм 10 до 3000 нм. Примерами являются Solupor - E011 D (значение размера поры 1500 нм), Solupor - 8P07A (значение размера поры 700 нм) и Solupor - 10P05A (значение размера поры 500 нм) (DSM Solutech, Heerlen, Нидерланды), которые демонстрируют высокую проницаемость при низких давлениях, таким образом, позволяя Transfersomes смачивать кожу при контакте.

15 Для всех типов перечисленных выше внутренних мембранных прокладок поверхностное натяжение σ и угол контактирования γ изменяются при контактировании с кожей.

Существует ряд факторов, которые могут вызывать такие изменения поверхностного натяжения, σ и угла контакта γ . Одним из факторов может быть повышение влажности и капиллярной конденсации трансдермально выделяющейся воды. Гидрофильтная 20 перемычка благодаря взаимодействию между корнеоцитами / волосяными фолликулами и внутренней мембраной могут также внести вклад в быстрое смачивание, кожи. Наконец, гидрофилизация полости поры за счет загрязнения, например, микроскопическими кусочками кожи, может изменить поверхностное натяжение σ и угол контакта γ . Как 25 следствие, минимальное давление P_{min} , которое требуется для преодоления давления Лапласа, понижается и состав может проходить через внутреннюю прокладку и смачивать поверхность кожи.

Пластиры согласно настоящему изобретению могут быть изготовлены различными способами, известными из уровня техники. Главное, наслаждение поддерживающей и внутренней прокладками может быть достигнуто путем теплового ламинирования, или 30 адгезивного ламинирования, или любого другого известного способа наслаждения.

Во время процесса ламинирования при нагревании прокладки прилипают за счет плавления, по крайней мере, одного материала при повышенных температурах и повышенных давлениях в короткий период времени. Слияние при плавке (ах) и вставка при 35 охлаждении и объединение. Температуру и давление прикладывают с помощью металлических ламинаторов либо пульсирующего нагревания, например, микроволновой радиации или непрерывного нагревания. Обычно полимерные и полиуретановые мембранны наслаждаются при нагревании до температур 120-200°C, предпочтительно 140-160°C и давлении 1-6 бар, предпочтительно 3-4 бар. Хорошие ламирующие свойства 40 достигают для Transfersom®, содержащих пластиры, применяя давление 4 бар в течение периода около 0.1-5 секунд, предпочтительно около 1-2 секунд.

Адгезивное ламинирование прокладок достигают за счет слоя адгезива, чувствительного к давлению, такого как полиацилат, полизобутилен, силикон, этилен винилацетатные сополимеры или поливинилпирролидон и полиэтиленоксидный гидрогельный адгезив (PVP/PEO). Адгезивной прокладке придают соответствующую форму, например, 45 концентрического круга шириной 1 см. Поддерживающую и внутреннюю прокладки ламируют по кругу и пластиры выбивают из ткани. Пригодными пленками являются, например, чувствительные к давлению переносные пленки (Arcare 7396), гибкая пластичная пленка, покрытая с обеих сторон медицинским адгезивом (липким связующим), чувствительным к градиенту давления (Arcare 8570 чистый полиэфир) или лентами из 50 губки (Полиолефин 3М 1777; 3М 1779; 3М 9751, поливинилхлорид 3М 9772L), покрытыми с обеих сторон с помощью чувствительного к давлению акрилатного связующего. В последнем примере увеличивают резервуар определенного объема благодаря ограниченной толщине ленты из губки, в то время как в остальных двух примерах

растягивают их Transfersome®, содержащий объем за счет эластичности и/или скрытой площади поверхности прокладок.

Наполнение одного из слоев пластиря резервуарного типа согласно настоящему изобретению может быть достигнуто с помощью нескольких способов, известных из уровня техники.

Один из возможных способов заполнения основан на двухступенчатом процессе ламинации. На первой ступени основной слой ламинируют, при этом сохраняют небольшой проход. Через это отверстие внедряют пробку или систему трубок, после чего в образовавшийся резервуар впрыскивают Transfersome® состав. После вытягивания пробки или системы трубок ламинация прохода завершается. В указанном процессе могут быть использованы ламинация при нагревании, так же как и адгезивное ламинация. В случае теплового наслоения нагревательный ламинатор ламинирует кольцо С-формы. После заполнения внутренней части С нагревательный ламинатор сменяют при 45° и тепловое ламинация повторяют во второй раз, теперь закрывая открытую часть С. В случае адгезивного ламинация высвобождающая прокладка трансферной ленты полностью не удаляется, таким образом, позволяя образоваться заполняющему проходу. После заполнения остальную часть прокладки выделения удаляют и проход закрывают. Загиб назад поддерживающей и/или внутренней прокладки приводит к тому же результату: образуется подобный проход, подобный воротнику, который закрывается загибом мембран после процесса заполнения.

Техника формирования, заполнения и герметизации хорошо разработаны и могут быть использованы для производства пластилей согласно настоящему изобретению. На первой ступени пленку для поддерживающей прокладкидвигают над углублением (желобом) требуемых размеров. Прокладка воспроизводит эту форму под вакуумом и растягивается в желобе. Затем из крана заполняют желоб Transfersome® составом. После того как кран перекрывают, внутреннюю мембранный прокладку накладывают на мембрану (ткань). Концентрический замкнутый круг ламинирует обе пленки либо путем теплового ламинация, либо адгезивного ламинация, как описано выше.

Еще в одном пригодном процессе получения TTS, Transfersome®-состав впрыскивают через предварительно установленную систему трубок после процесса наслоения. Систему трубок подводят горизонтально в губку аналогично тому, как венозный катетер устанавливают в случае непрерывной инъекции. Систему трубок соединяют со шприцом, заполненным Transfersome®-составом с помощью луеровского, крепления. Желаемое количество состава впрыскивают в резервуар и систему трубок отсоединяют и/или при необходимости герметично закрывают.

Другим важным аспектом настоящего изобретения является создание пластиря, который, кроме того, характеризуется тем, что он содержит, по крайней мере, два слоя, которые отделены друг от друга во время хранения. Согласно другому аспекту настоящего изобретения предлагается пластиль, содержащий состав, взятый в количестве, составляющий дозу на площадь поверхности, как указано выше, при этом пластиль содержит несколько, предпочтительно менее чем 5, более предпочтительно 3 и наиболее предпочтительно два внутренних слоя, которые соединяют перед или в момент применения состава. Предпочтительно, по крайней мере, что один из слоев находится внутри и/или снаружи пластиря.

Является предпочтительным то, когда состав и/или отдельные компоненты состава и/или агент и/или суспензию /дисперсию пенетрантов без агента содержат во время хранения в нескольких, предпочтительно менее чем 5, более предпочтительно в трех и наиболее предпочтительно в двух отдельных слоях пластиря, которые при случае соединяют перед или во время его применения или после применения пластиря.

В другом предпочтительном воплощении изобретения внешние слои содержат системы инъекции, предпочтительно шприцы, которые присоединяют к резервуару в пластире. Предпочтительным является то, что слои вертикально складываются и/или располагаются рядом, бок о бок и/или один слой включает второй слой, предпочтительно без фиксации

со вторым слоем.

Предпочтительно слои находятся внутри резервуара, границы которого определяют поддерживающая и внутренняя прокладки. Кроме того, предпочтительно чтобы слои были отделены друг от друга с помощью контролируемо открывающегося барьера,

5 предпочтительно мембранны и/или пробки и/или путем образованного слоями расслоения.

Согласно настоящему изобретению объединение и смешение ингредиентов слоев достигают путем непосредственного механического воздействия, такого как сжатие, растирание, замешивание, скручивание, разрывание и/или опосредованного воздействия, т.е. путем изменения температуры, осмотического давления или электрического

10 потенциала, что вызывает удаление или разрушение отделяющего(их) барьера(ов).

В другом предпочтительном воплощении настоящего изобретения пластырь содержит:

- негерметичную поддерживающую прокладку в соответствии с изобретением;

- мембрану, определяющую границы резервуара, который разделен по крайней мере на два слоя,

15 при этом состав непосредственно контактирует с кожей, когда он высвобождается из резервуара или из слоев.

Предлагаемый в соответствии с изобретением многослойный резервуарного типа пластырь, содержащий, по крайней мере, два отделенных друг от друга слоя и смешивающий слой, где указанный смешивающий слой может быть накопительным слоем,

20 содержащим один ингредиент состава, или весь состав ингредиентов, или может быть слоем, который не заполнен в период хранения.

Согласно настоящему изобретению накопительные слои, накопители, содержащие критические ингредиенты, могут быть отделены от смешивающего слоя. Накопительные слои содержат некоторые, если не все, ингредиенты во время периода хранения после 25 приготовления и перед употреблением. Смешивающий слой служит для смешивания отдельных ингредиентов после периода хранения. После смешивания состав попадает на кожу из смешивающего слоя. Смешивающий слой должен иметь достаточную площадь контакта с кожей для установления контроля за дозой на поверхности.

Смешивающий слой должен быть в контакте с кожей. Это может быть достигнуто либо

30 путем

1. непосредственного контакта с кожей (отсутствует внутренняя мембранны прокладка) или

2. через внутреннюю мембранны прокладку согласно настоящему изобретению.

Делается отсылка к однослоиному пластырю, описанному выше. Однаковые внутренние

35 мембранны прокладки могут быть использованы для многослойных TTS.

Число накопительных слоев может быть, по крайней мере, два и оно зависит от соответствующих продолжительных несовместимостей ингредиентов.

Накопительные слои могут составлять часть пластиря и могут быть из того же материала (ов). Накопительные слои могут быть - в простейшей форме - двумя шприцами,

40 содержащими жидкые ингредиенты, которые впрыскивают одновременно или

последовательно в смешивающую полость через одну или более трубы. Спаренный шприц, в котором соединены два поршня, способствует одновременному впрыскиванию ингредиентов при их постоянном соотношении. Дополнительная система трубок идеально с микроизгибами, как используют в приготовлении образцов для ВЭЖХ (высокоэффективной

45 жидкостной хроматографии) может вызвать бурление сливающей жидкости. Т-образный соединитель идеально вместе с турбулентной полостью действует так же. Таким образом, оптимальное смешивание компонентов достигают даже при высоких скоростях и высоких концентрациях липидов.

Смешивающий слой согласно настоящему изобретению может быть одним отделенным

50 слоем, который является пустым во время хранения, но заполняется почти одновременно с тем моментом, когда пластирь накладывают на кожу или он может быть одним из существующих слоев накопителей, в который остальные ингредиенты добавляют из других слоев накопителей или он может быть создан путем сляния двух или более накопительных

слоев.

Объединение или смешивание ингредиентов может быть достигнуто путем перфорирования или разрушения мембран, разделяющих слои. Это может быть осуществлено, например, путем нажатия или растирания пластиря таким образом, что 5 разделляющие слои мембранны разрываются под механическим воздействием или под внешним или внутренним воздействием острым приспособлением, таким как игла, которая перфорирует мембрану, разделяющую слои.

Другой способ объединения или смешивания ингредиентов основывается на вскрытии системы трубок между слоями. Указанное вскрытие может быть осуществлено, например, 10 путем нажатия или растирания пластиря таким образом, что пробка или патрон, которые закрывают систему трубок, расположенную между отделенными друг от друга слоями во время периода хранения, выталкиваются из этой системы благодаря приложенному давлению.

Также возможно согласно настоящему изобретению объединить или смешать

15 ингредиенты путем разрыва ламинирования, которое образует отдельные накопительные слои. Это может быть осуществлено, например, путем применения небольшого, но устойчивого давления на заполненные полости для хранения, а также путем нагревательного или адгезивного ламинирования. Ламинирование слоеобразующих мембран разрушается и жидкости продавливают через самообразующиеся каналы в 20 смещающий слой.

Накопительные и смещающие слои могут быть сложены вертикально или помещены бок о бок, рядом. Например, три мембранны могут быть ламинированы таким, образом, что половина средней мембранны будет герметично прижата к нижней мембрane (т.е. 25 внутренней прокладке), а другая половина будет герметично прижата к верхней мембрane (поддерживающей прокладке). Верхняя и нижня мембранны герметично скрепляются друг к другу по концам правой крайней, левой крайней, повернутой вперед и повернутой назад сторонам, образуя, таким образом, двухслойный карман. Средняя мембра может быть непроницаемой для жидкостей, но легко доступной для разрушения. Пригодными 30 материалами для средних мембранны могут быть, например, тонкослойные полиуретаны.

Согласно одному из возможных воплощений изобретения контейнером для хранения Transfersomes®-состава может быть левый слой, непроницаемый для жидкости, в то время как высвобождение Transfersome® осуществляют из правой полости через внутреннюю 35 мембранный прокладку в соответствии с изобретением при контакте с кожей. Правая полость может служить, например, в качестве слоя накопителя (для лиофилизованных) (лекарственн(ых)(ого) средств(а)). Для специалиста ясно, что также и комбинации перечисленных выше воплощений изобретения, например комбинации вертикального сложения и выпрямления до положения рядом, бок-о-бок пригодно для выполнения целей настоящего изобретения.

После осуществления смешивания в смещающем слое опустошенные слои -

40 накопители становятся необязательными. Они могут быть отсоединены (в случае наружного слоя, такого как шприцы) или отрезаны. Например, система трубок может быть отсоединена и отверстия перекрыты с помощью крана, или патрона, или пробок. Открытое отверстие может быть вновь ламинировано путем приложения давления.

В другом важном аспекте настоящего изобретения обеспечивается способ введения

45 агента млекопитающему или растению путем транспортировки указанного агента через барьер, где указанным барьером является интактная кожа, слизистая оболочка и/или эпидермис указанного млекопитающего или растения, указанный агент, будучи связанным с пенетрантом, способен транспортировать указанный агент через поры кожи или через протоки в слизистой оболочке или в эпидермисе или способен облегчать проникновение 50 агента через поры кожи после того, как указанный пенетрант открыл и/или вошел в указанные поры, включающий следующие стадии:

- приготовление состава путем суспенсирования или диспергирования указанных пенетрантов в полярной жидкости в форме жидких капелек, окруженных подобным

- мембране покрытием из одного или нескольких слоев, указанное покрытие, содержащее, по крайней мере, две разновидности или формы амфи菲尔ных соединений с тенденцией к агрегации, при условии что
- указанные, по крайней мере два вещества отличаются, по крайней мере,
- 5 коэффициентом растворимости равном 10 в указанной полярной жидкости,
- и/или указанные вещества, когда они находятся в форме гомоагрегатов (для более растворимого вещества) или гетероагрегатов (для любой комбинации обоих указанных веществ) имеют предпочтительный средний диаметр меньший, чем диаметр гомоагрегатов, содержащих только менее растворимые вещества,

10 - и/или более растворимое вещество имеет тенденцию солюбилизировать капельки и содержание такого соединения составляет вплоть до 99 мол.% от концентрации солюбилизации или по другому соответствует вплоть до 99 мол.% от концентрации насыщения в несолюбилизированной капельке, которая всегда выше,

 - и/или присутствие более растворимого вещества снижает среднюю энергию упругости

15 подобного мембране покрытия на величину по крайней мере в 5 раз ниже, более предпочтительно, по крайней мере, в 10 раз ниже и наиболее предпочтительно более чем в 10 раз ниже, чем средняя энергия упругости эритроцитов или фосфолипидных бислоев с жидкими алифатическими цепями,

 - указанные пенетранты, способны транспортировать агенты через поры указанного

20 барьера или способны промотировать проникновение агента через поры указанной кожи после того как пенетранты вошли в поры,

 - выбора дозированного количества указанных пенетрантов, которые должны быть применены на заранее определенной площади поверхности указанного барьера для контролирования потока указанных пенетрантов через указанный барьер, и

25 - нанесения выбранного дозированного количества указанного состава, содержащего указанные пенетранты на указанную площадь указанного пористого барьера.

Кроме того, предпочтительно, если избыточное выделение через указанный барьер возрастает путем увеличения количества применяемой дозы указанных пенетрантов в расчете на площадь поверхности барьера.

30 Значение pH состава предпочтительно выбирают из значений между 3 и 10, более предпочтительно между 4 и 9 и наиболее предпочтительно между 5 и 8.

В этом аспекте изобретения, кроме того, предпочтительно, если состав содержит:

 - по крайней мере, один загуститель, взятый в таком количестве, чтобы повысить вязкость состава максимально до 5 нм/с, более предпочтительно вплоть до 1 нм/с и

35 наиболее предпочтительно вплоть до 0.2 нм/с, так что состав намазывают сверху, и на площади нанесения происходит задержка лекарства,

 - и/или, по крайней мере, один антиоксидант, взятый в таком количестве, которое снижает увеличение индекса окисления до значения ниже 100% на период в 6 месяцев, более предпочтительно менее чем на 100% на период 12 месяцев и более

40 предпочтительно менее чем на 50% на период 12 месяцев,

 - и/или, по крайней мере, одно бактерицидное средство, взятое в количестве, которое снижает количество бактерий с 1 миллиона зародышей, добавленных на г общевой массы состава до менее чем 100 в случае аэробных бактерий, до менее чем 10 в случае энтеробактерий и менее чем 1 в случае *Pseudomonas aeruginosa* или *Staphilococcus aureus*, после периода в 4 дня.

Указанное, по крайней мере, одно бактерицидное средство предпочтительно добавляют в таком количестве, которое снижает количество бактерий с 1 миллиона зародышей, добавленных на 1 г общей массы состава до менее чем 100 в случае аэробных бактерий и менее чем 10 в случае энтеробактерий и менее чем 1 в случае *Pseudomonas aeruginosa*

50 или *Staphilococcus aureus* после периода в 3 дня и более предпочтительно после периода в 1 день.

Указанный загуститель предпочтительно выбирают из класса фармацевтически приемлемых гидрофильных полимеров, таких как частично этерифицированные

- производные целлюлозы, как карбоксиметил-, гидроксиэтил-, гидроксипропил-, гидроксипропилметил- или метилцеллюлоза; полностью синтетические гидрофильные полимеры, такие как полиакрилаты, полиметакрилаты, поли(гидроксиэтил)-, поли(гидроксипропил)-, поли(гидроксипропилметил)метакрилаты, полиакрилонитрилы,
- 5 металлилсульфонаты, полиэтилены, полиоксиэтилены, полиэтиленгликоли, полиэтиленгликольлактиды, полиэтиленгликольдиакрилаты, поливинилпирролидоны, поливиниловые спирты, поли(пропилметакриламиды), поли(пропиленфумарат -со-этilenгликоли), полоксамеры, полиаспартамиды, (поперечно-сшитый гидразин) гиалуроновые кислоты, силиконы; природные смолы, содержащие альгинаты, каррагенаны,
- 10 гуаровые смолы, желатины, трагаканты, (амидированные) пектины, ксантаны, хитозановые коллагены, агарозы; смеси и другие производные или их сополимеры и/или другие фармацевтически или, по крайней мере, биологически приемлемые полимеры.

Концентрацию указанного полимера затем предпочтительно выбирают такой, которая лежит в интервале между 0.01 мас.% и 10 мас.%, более предпочтительно в интервале 15 между 0.1 мас.% и 5 мас.%, даже более предпочтительно в интервале между 0.25 мас.% и 3.5 мас.% и наиболее предпочтительно в интервале между 0.5 мас.% и 2 мас.%.

Согласно настоящему изобретению указанный антиоксидант затем предпочтительно выбирают из синтетических фенольных антиоксидантов, таких как бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ) и ди-трет.-бутилфенол (LY178002, LY256548, HWA-131, BF-389, CI-986, PD-127443, E-5119, BI-L-239XX, и т.д.), третичный бутилгидрохинон (TBHQ), пропилгаллат (PG), 1-О-гексил-2,3,5-триметилгидрохинон (HTHQ); ароматические амины (такие как дифениламин, п-алкилтио-о-анизидин, производные этилендиамина, карбазол, тетрагидроинденоиндол); фенолы и феноловые кислоты (такие как гвяякол, гидрохинон, ванилин, галловые кислоты и их 25 сложные эфиры, протокатехатовые кислоты, хиновая кислота, сиреневая кислота, элаговая кислота, салициловая кислота, нордигидрогуаретовая кислота (NDGA), эвгенол); токоферолы (включая токоферолы (альфа, бэта, гамма, дельта) и их производные, такие как токоферилацетат (например, -ацетат, -лаурат, миристат, -пальмитат, -олеат, -линолеат, и т.д, или любые другие пригодные токоферил-липоаты), 30 токоферил-РОЕ-сукцинаты; тролокс и соответствующие амид- и тиокарбоксамидные аналоги; аскорбиновая кислота и ее соли, изоаскорбаты (2 или 3 или 6)-о-алкиласкорбиновые кислоты, аскорбильевые эфиры (например, 6-о-лауруил, миристоил, пальмитоил-, олеоил или линолеоил-L-аскорбиновая кислота, и т.п.); нестериодные противовоспалительные агенты (NSAIDs), такие как индометацин, диклофенак, 35 мефенамовая кислота, флуфенамовая кислота, фенилбутазон, оксиленбутазон ацетилсалициловая кислота, напроксен, дифлунизал, ибупрофен, кетопрофен, пиroxикам, пеницилламин, пеницилламин дисульфид, примахин, ханакрин, хлорохин, гидроксихлорохин, азатиоприн, фенобарбитал, ацетаминефен); аминосалициловые кислоты и производные; метотрексат, пробукол; противоаритмические агенты (например, 40 амидарон, априндин, азоканоил), амброксол, тамоксифен, б-гидрокситамоксифен; кальциевые антагонисты (такие как нифедипин, низодипин, нимодипин, никардипин, нилвадипин), блокаторы бэта-рецептора (например, атенолол, пропранолол, небиволол); бисульфит натрия, метабисульфит натрия, тиомочевина; хелатирующие агенты, такие как EDTA, GDTA, десферрал; эндогенные защитные системы, такие как трансферрин, 45 лактоферрин, ферритин, керулоплазмин, хаптоглобион, хамопексин, альбумин, глюкоза, убихинол-10; ферментные антиоксиданты, такие как супероксидная дисмутаза и металлические комплексы с аналогичной активностью, включая каталазу, глутатион пероксидазу и менее комплексные молекулы, такие как бэта-каротин, билирубин, мочевая кислота; флавоноиды (например, флавоны, флавонолы, флавононы, флаваноналы, 50 хаконы, антоцианин), N-ацетилцистеин, мезна, глутатион, производные тиогистидина, триазоды; танины, коричная кислота, гидроксикоричные кислоты и их сложные эфиры (например, кумариновые кислоты и эфиры, кофеиновая кислота ее сложные эфиры, феруловая кислота, (изо-) хоргениновая кислота, синапиновая кислота); экстракты из

специй (например, из чеснока, корицы, шалфея, розмарина, мускатного ореха); камосовая кислота, камосол, карсолевая кислота; розмариновая кислота, розмариниденол, гентизиновая кислота, феруловая кислота; экстракты из овсяной крупы, такие как авенантрамид 1 и 2; тиоэфиры, дитиоэфиры, сульфоксиды, 5 тетраалкилтиурамдисульфиды; фитиновая кислота, стероидные производные (например, U74006F); метаболиты триптофана (например, 3-гидроксикинуренин, 3-гидроксиантраниловая кислота) и органохалкогениды или тому подобное представляет собой фермент, подавляющий окисление.

Кроме того, является предпочтительным, если концентрация ВНА или ВНТ находится 10 между 0.001 и 2 мас.%, более предпочтительно находится между 0.0025 и 0.2 мас.%, и наиболее предпочтительно между 0.005 и 0.02 мас.%, концентрации TBHQ и PG находится между 0.001 и 2 мас.%, более предпочтительно между 0.005 и 0.2 мас.%, и наиболее предпочтительно между 0.01 и 0.02 мас.%, концентрация токоферолов находится между 0.005 и 5 мас.%, более предпочтительно между 0.01 и 0.5 мас.%, и наиболее 15 предпочтительно между 0.05 и 0.075 мас.%, концентрация сложных эфиров аскорбиновой кислоты находится между 0.001 и 5, более предпочтительно между 0.005 и 0.5 и наиболее предпочтительно находится между 0.01 и 0.15 мас.%, концентрация аскорбиновой кислоты находится между 0.001 и 5, более предпочтительно между 0.005 и 0.5 мас.%, и наиболее предпочтительно находится между 0.01 и 0.1 мас.%, концентрация бисульфита натрия или 20 метабисульфита натрия между 0.001 и 5, более предпочтительно между 0.005 и 0.5 мас.%, и наиболее предпочтительно между 0.01-0.15 мас.%, концентрация тиомочевины находится между 0.0001 и 2 мас.%, более предпочтительно между 0.0005 и 0.2 и наиболее предпочтительно находится между 0.001-0.01 мас.%, наиболее часто 0.005 мас.%, концентрация цистеина находится между 0.01 и 5, более предпочтительно находится 25 между 0.05 и 2 мас.% и наиболее предпочтительно находится между 0.1 и 1.0 мас.%, наиболее часто 0.5 мас.%, концентрация монотиоглицерина находится между 0.01 и 5 мас.%, более предпочтительно находится между 0.05 и 2 мас.%, и наиболее предпочтительно находится между 0.1-1.0 мас.%, наиболее часто 0.5 мас.%, концентрация NDGA находится между 0.0005-2 мас.%, более предпочтительно находится 30 между 0.001-0.2 мас.%, и наиболее предпочтительно находится между 0.005-0.02 мас.%, наиболее часто 0.01 мас.%, концентрация глутатиона находится между 0.005 и 5 мас.%, более предпочтительно между 0.01 и 0.5 мас.%, и наиболее предпочтительно между 0.05 и 0.2 мас.%, наиболее часто 0.1 мас.%, концентрация EDTA находится между 0.001 и 5 мас.%, даже более предпочтительно между 0.005 и 0.5 мас.%, и наиболее предпочтительно 35 между 0.01 и 0.2 мас.%, наиболее часто между 0.05 и 0.975 мас.%, концентрация лимонной кислоты находится между 0.001 и 5 мас.%, даже более предпочтительно находится между 0.005 и 3 мас.%, и наиболее предпочтительно между 0.01-0.2, наиболее часто между 0.3 и 2 мас.%.

Предпочтительно, что указанное бактерицидное средство затем выбирают из спиртов с 40 короткой цепью, таких как этиловый и изопропиловый спирт, хлорбутанол, бензиловый спирт, хлорбензиловый спирт, дихлорбензиловый спирт; гексахлорофен; из фенольных соединений, таких как крезол, 4-хлор-*m*-крезол, *p*-хлор-*m*-ксиленол, дихлорфен, гексахлорофен, повидон-иодид; из парабенов, особенно алкилпарабенов, таких как метил-, этил, пропил-, бутилпарабен, бензилпарабен; из кислот, таких как сорбиновая кислота, 45 бензойная кислота и его соли; из четвертичных аммонийных соединений, таких как алкониевые соли, например бензалкониевая соль, в особенности хлориды или бромиды, цетрониевые соли, например бромиды; феноалкециниевые соли, такая как фенододециний бромид, цетилпиридиний хлорид или другие такие соли; из соединений ртути, таких как фенилацетат ртути, борат или нитрат тиомерсал; хлоргексидин или его глюконат; из 50 активных соединений антибиотиков биологического происхождения или их смесей.

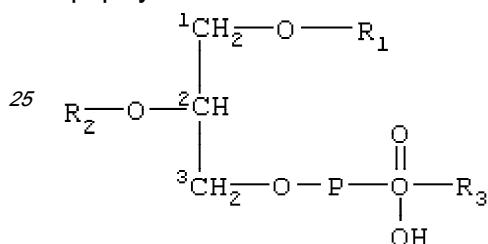
Кроме того, предпочтительным является то, чтобы объемная концентрация спиртов с короткими цепями, в случае этилового, пропилового, бутилового или бензилового спирта, составляет вплоть до 10 мас.%, более предпочтительно вплоть до 5 мас.% и наиболее

предпочтительно находится в интервале между 0.5-3 мас.%, и в случае хлорбутанола находится в интервале между 0.3-0.6 мас.%; объемная концентрация парабенов, особенно в случае метилпарабена находится в интервале между 0.05-0.2 мас.% и в случае пропилпарабена находится в интервале между 0.002-0.02 мас.%; объемная концентрация 5 сорбиновой кислоты находится в интервале между 0.05-0.2 мас.% и в случае бензойной кислоты находится в интервале между 0.1-0.5 мас.%; объемная концентрация фенолов, триклозана находится в интервале между 0.1-0.3 мас.% и объемная концентрация хлоргексидина находится в интервале между 0.01-0.05 мас.%.

Также является предпочтительным то, что наименее растворимым среди наполнителей

10 является липид или подобный липиду материал, предпочтительно полярный липид, в то время как вещество, которое более растворимо в суспендирующей жидкости и которое снижает среднее значение эластичного растяжения капельки, представляет собой поверхностью-активное вещество или другое вещество, обладающее свойствами, подобными поверхностью-активным и/или представляет собой форму указанного липида 15 или подобного липиду материала, который сравнительно растворим как и указанное поверхностью-активное вещество или материал, подобный поверхностью-активному веществу.

Предпочтительно липид или липидоподобный материал представляет собой липид или липоид, источником которого является биологический материал или соответствующий 20 синтетический липид или любые его модификации, предпочтительно указанный липид является принадлежащим к классу чистых фосфолипидов, соответствующих общей формуле



30 где R_1 и R_2 представляют собой алифатическую цепь, обычно C_{10-20} -ацил, или -алкил или частично ненасыщенный остаток жирной кислоты, в особенности олеоил-, пальмитоэтоил-, элаандоил-, линолеил-, линоленил-, линоленоил-, арахидоил-, вассинил-, лауроил-, миристоил-, пальмитоил- или стеароиловая цепь; и где R_3 представляет собой водород, 2-триметиламино-1-этил, 2-амино-1-этил, C_{1-4} -алкил, C_{1-5} -алкил, замещенный 35 карбокси, C_{2-5} -алкил, замещенный гидрокси, C_{2-5} -алкил, замещенный карбокси и гидроксигруппой или C_{2-5} -алкил, замещенный карбокси и аминогруппой, инозитол, сфингозин или соли указанных соединений, указанные липиды, содержащие также глицериды, изопреноидные липиды, стероиды, стерины или стеролы, сульфо- или углеводородсодержащие липиды или любые другие образующие два слоя липиды, в 40 частности наполовину протонированные жидкие жирные кислоты, указанный липид выбирают из группы, включающей фосфатидилхолины, фосфатидилэтаноламины, фосфатидилглицерины, фосфатидилинозитолы, фосфатидиловые кислоты, фосфатидилсерины, сфингомиелины или другие сфингофосфолипиды, гликосфинголипиды (включая цереброзиды, керамидполигексозиды, сульфатиды, сфингоплазмалогены), 45 ганглиозиды и другие гликолипиды или синтетические липиды, в частности с соответствующими сфингозиновыми производными, или любые другие гликолипиды, при этом две одинаковые или различные цепи могут быть присоединены через сложные эфирные группы к скелету (как диацильное или диалкеноильное соединение) или они могут быть присоединены к скелету с помощью простых эфирных связей, как диалкиллипиды.

50 Поверхностью-активное вещество или поверхностью-активный материал предпочтительно представляет собой неионное, цвиттерионное, анионное или катионное поверхностью-активное вещество, особенно жирная кислота или спирт, алкил-три/ди/метиламмонийная соль, алкилсульфатная соль, моновалентная соль холата,

- деоксихолат, гликохолат, гликодеоксихолат, тауродеоксихолат, таурохолат, и т.д., ацилалканоилдиметиламиноксид, особенно додецилдиметиламиноксид, алкил- или алканоил-N-метилглюкамид, N-алкил-N,N-диметилглицин, 3 -(ацилдиметиламмоний)-алкансульфонат, N-ацилсульфобетаин, полиэтиленгликольоктилфенильный простой эфир,
- 5 особенно нонаэтиленгликольоктилфенильный эфир, полиэтиленацильный эфир, в особенности нонаэтилендодециловый эфир, полиэтиленгликольизоациловый эфир, особенно октаэтиленгликольизотридециловый эфир, полиэтиленациловый эфир, особенно октаэтилендодециловый эфир, полиэтиленгликольсорбитанациловый эфир, такой как полиэтиленгликоль-20-монолаурат (Tween 20) или полиэтиленгликоль-20-
- 10 сорбитанмоноолеат (Tween 80), полигидроксиэтиленациловый эфир, особенно полигидроксиэтиленлаурил, -миристоил, -цетилстеарил или -олеоиловый простой эфир, как полигидроксиэтилен-4 или 6 или 8 или 10 или 12, и т.д., -лауриловый простой эфир (в Br_ij сериях) или в соответствующих сложных эфирах, например, полигидроксиэтилен-8-стеарат (Myj 45), -лауратного или олеатного типа или в полиэтоксилированном,
- 15 кастроровом масле 40, сорбитанмоноалкилат(например, в Arlacel или Span), в особенности сорбитанмоноолаурат, ацил- или алканоил-N-метилглюкамиде, особенно в или деканоил- или додеканоил-N-метилглюкамиде, алкилсульфат (соль), например, в лаурил- или олеоилсульфате, деоксихолате натрия, гликодеоксихолате натрия, олеате натрия, таурате натрия, соль жирной кислоты, такая как элаидат натрия, линолеат натрия,
- 20 лаурат натрия, лизофосфолипид, такой как н-октадецилен(=олеоил)-глицерофосфатидная кислота, -фосфорилглицерин или -фосфорилсерин, н-ацил-, например, лаурил- или олеоилглицерофосфатидная кислота, -фосфорилглицерин или -фосфорилсерин, н-тетрадецилглицерофосфатидная кислота, -фосфорилглицерин или - фосфорилсерин, соответствующий пальмитоэлоил-, еладоил-, вассениллизофосфолипид или
- 25 соответствующий фосфолипид с короткой цепью или другой поверхностно-активный полипептид.

Средний диаметр пенетранта предпочтительно находится между 30 нм и 500 нм, более предпочтительно между 40 нм и 250 нм, даже более предпочтительно между 50 нм и 200 нм и особенно предпочтительно между 60 нм и 150 нм.

- 30 Общую сухую массу капелек в составе предпочтительно выбирают затем из интервала от 0,01 (мас.%) до 40 мас.% от общей сухой массы состава, более предпочтительно она находится между 0,1 мас.% и 30 мас.%, и наиболее предпочтительно находится между 0,5 мас.% и 20 мас.%.

- 35 Предпочтительно общая сухая масса капелек в составе выбирается так, чтобы повысить вязкость состава до максимальных 200 мПа·с, более предпочтительно вплоть до 40 мПа ·с, и наиболее предпочтительно вплоть до 8 мПа·с.

- 40 Предпочтительно, когда по крайней мере одно крайне-активное вещество или поверхностью-активное вещество и/или по крайней мере одно амфи菲尔ное соединение и/или по крайней мере одну гидрофильную жидкость и агент смешивают, если требуется отдельно, с образованием раствора, полученные (частичные) смеси или растворы затем последовательно объединяют для того, чтобы вызвать, предпочтительно путем воздействия механической энергии, такой как встряхивание, перемешивание, вибрация, гомогенизация, воздействие ультразвуком, сдвиг, замораживание и распарка или фильтрование с использованием приемлемого направленного давления, образование пенетрантов, которые связываются с агентом и/или включают агент.

- 45 Также является предпочтительным, если указанные амфи菲尔ные вещества затем растворяют в летучих растворителях, таких как спирты, особенно этанол, или в других, фармацевтически приемлемых органических растворителях, таких как этанол, 1- и 2-пропанол, бензиловый спирт, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль (молекулярная масса: 50 200-400 D) или глицерин, другие фармацевтически приемлемые органические растворители, такие как переохлаждающий газ, в особенности суперкритический газ CO₂, которые затем удаляют, особенно упариванием или разбавлением, перед проведением последней стадии.

Кроме того, образование указанных пенетрантов предпочтительно активизируют путем добавления требуемых веществ в жидкую фазу, упаривания из обращенной фазы, впрыскиванием или диализом, при необходимости под влиянием механического воздействия, такого как встрихивание, перемешивание, вибрация, гомогенизация, 5 воздействие ультразвуком, сдвиг, замораживание и распарка или фильтрование с использованием пригодного, в особенности низкого (1 МПа) или среднего (вплоть до 10 МПа), направленного давления.

Кроме того, предпочтительно, если образование указанных пенетрантов активизируется путем фильтрования через фильтрующий материал, имеющий размеры пор между 0.01 10 мкм и 0.8 мкм, более предпочтительно между 0.02 мкм и 0.3 мкм и наиболее предпочтительно между 0.05 мкм и 0.15 мкм, при этом могут быть использованы последовательно или параллельно несколько фильтров.

Указанные агенты и пенетранты готовят для связывания, по крайней мере, частичного - после образования указанных пенетрантов, например, после впрыскивания раствора 15 лекарственного препарата в фармацевтически приемлемой жидкости, такой как этанол, 1- и 2-пропанол, бензиловый спирт, пропилен гликоль, полиэтиленгликоль (молекулярная масса: 200-400 D) или глицерина в суспендирующую среду; - одновременно с образованием пенетранта, если требуется с использованием сорасторения лекарственного препарата, с по крайней мере, несколькими пенетрантными 20 ингредиентами.

Кроме того, является предпочтительным, если указанные пенетранты, с которыми связывается агент, готовят непосредственно перед применением состава, если возможно, из пригодного концетранта или лиофилизата.

Соответственно составы применяют путем распыления, намазывания, накатывания или 25 натирания на площадь поверхности нанесения, в частности используя дозированный пульверизатор, спендер, валик или губку или негерметичный пластырь, если возможно.

Кроме того, является предпочтительным, если барьера является кожа или, по крайней мере, частично кератинизированный эндотелий и/ или назальная или любая другая слизистая оболочка.

30 Кроме того, доза на площадь поверхности указанного пенетранта при этом предпочтительно находится между 0.1 мг на квадратный сантиметр (мг см^{-2}) и 40 мг см^{-2} , более предпочтительно находится между 0.25 мг см^{-2} и 30 мг см^{-2} и даже более предпочтительно находится между 0.5 мг см^{-2} и 15 мг см^{-2} , в случае, если пенетрант 35 наносят на указанную кожу и/или по крайней мере на указанный частично кератинизированный эндотелий.

Кроме того, доза на площадь поверхности указанного пенетранта предпочтительно находится между 0.05 мг на квадратный сантиметр (мг см^{-2}) и 20 мг см^{-2} , более предпочтительно находится между 0.1 мг см^{-2} и 15 мг см^{-2} и даже более предпочтительно 40 находится между 0.5 мг см^{-2} и 10 мг см^{-2} , в случае, если пенетрант наносят на указанную назальную или другую слизистую оболочку.

Кроме того, доза на площадь поверхности указанного пенетранта предпочтительно находится между 0.0001 мг на квадратный сантиметр (мг см^{-2}) и 0.1 мг см^{-2} , более предпочтительно находится между 0.0005 мг см^{-2} и 0.05 мг см^{-2} и даже более предпочтительно 45 находится между 0.001 мг см^{-2} и 0.01 мг см^{-2} , в случае, если пенетрант наносят на само растение, на листья растения, на иглы растения.

Предпочтительным является, если используют способ распространения иммунного ответа у человека или другого млекопитающего путем вакцинации указанного млекопитающего.

50 Предпочтительным является, если используют способ распространения терапевтического эффекта у человека или другого млекопитающего.

Согласно настоящему изобретению перечисленные выше способы предпочтительно используют для лечения воспалительных заболеваний, дерматоза, заболеваний почки или

печени, почечной недостаточности, аспирационного синдрома, синдрома Бекета, укусов и ожогов, заболеваний крови, плазмоглутининовых простудных заболеваний, плазмолитической анемии, гиперосинофилии, гипопластической анемии, макроглобулиновой анемии, тромбоцитопении пурпуре, кроме того, для лечения

5 заболеваний кости, церебрального паралича, синдрома Когана, врожденной надпочечной гиперплазии, заболеваний соединительных тканей типа лишайника, красной волчанки, полимиалгии ревматической, полимиозита и дерматомиозита, эпилепсии, заболеваний глаз, типа катаркт, офтальмологии Грайва, плазмодии, инфекционных заболеваний герпеса, невропатии, сетчаточного васкулита, склерита, некоторых желудочно-кишечных

10 заболеваний типа воспалительной болезни кишки, тошноты, и повреждения глотки, пятой кости, заразных заболеваний, например глаз (как в инфекционном мононуклеазе), болезни Кавасаки, миастении грейвис, различных синдромов боли типа постгерпетической невралгии, полинефропатита, панкреатита, заболеваний дыхательных путей типа астмы, для управления ревматоидной болезнью и остеоартритом, ринитом,

15 саркоидозом, болезнями кожи типа алопеции, экземы, эритемы многоочаговой, лишайника, пузырчатки и пемфигоида, псориаза, пиодермии гангренозной, крапивницы, в случае щитовидной железы и сосудистых заболеваний.

Не ограничивая область настоящего изобретения, которое определено в прилагаемых пунктах формулы изобретения, изобретение далее будет описано более детально с помощью следующих примеров и чертежей, которые только иллюстрируют без ограничения, конкретные воплощения настоящего изобретения.

Общая подготовка эксперимента и подготовка пробы

Тестируемый состав. Высоко приспособливаемые агрегированные капельки, используемые в рамках этой работы, имеют форму (олиго)бислойных везикул. Как правило,

25 тестируемый состав содержит биологически совместимые (фосфо)липиды, типа фосфотидилхолина, (био)поверхностно-активные вещества типа холата натрия или полисорбата (Tween 80). Выбирают различные соотношения фосфолипида/поверхностно-активного вещества, чтобы поддержать или выбрать самую высокую возможную деформируемость агрегата.

30 Производство осуществляют как описано в предыдущих описаниях. Короче, раствор фосфотидилхолина (SPC; Natterman Фосфолипиды, Кельн, Германия) в хлороформе метят тритированным SPC (Amersham, XXX) и смешивают с холатом натрия (Merck, Darmstadt, Германия), чтобы получить соотношение фосфолипида/поверхностно-активного вещества 3,75/1 (моль/моль). Смесь диспергируют в фосфатном буфере (pH 7,2), так чтобы

35 получить 10% общего количества липидов в суспензии.

Трижды везикулы в суспензии замораживают и оттаивают. Затем состав пропускают под давлением через несколько микропористых фильтров (сначала 200 нм; затем 100 нм, и окончательно 50 нм или 80 нм; Poretics, CA). Чтобы проверить воспроизводимость производства везикул, средний размер везикул измеряют с помощью динамической

40 процедуры светорассеяния и обнаруживают, что они находятся в диапазоне от 80 нм до 150 нм.

Подопытные животные. Исследуют в течение эксперимента мышей NMRI породы, возрастом от 8 до 12 недель. Они имеют свободный доступ к стандартной пище и воде и содержатся в подвесных клетках в группах от 4 до 6 особей. Перед испытательным

45 введением состава область наложения на каждом животном тщательно выбиравают. Приготовление к тестированию проходит под общей анестезией (0,3 мл в мышь, изотонического раствора NaCl, содержащего 0,0071% Rompun (Bayer, Leverkusen, Германия) и 14,3 мг/мл Ketavet (Parke-Davis, Rochester, N.Y.). Для нанесения на кожу, которую оставляют негерметичной, используют пипетку, сделанную с высокой точностью.

50 Каждое животное затем перемещают в индивидуальную клетку, где его содержат в течение дня. Раздельные клетки используют для каждого животного, по крайней мере, 24 часа. В испытательную группу включают четверых животных.

Испытательные измерения. Пробы крови собирают из конца хвоста после завершения

эксперимента. В одном наборе экспериментов ранний забор крови осуществляют каждые 2 часа. Образцы органов включают: печень, селезенку, почку и кожу. Последнюю также осматривают поверхностно при взятии 10 полосок (использование Теса-пленки).

Обработку образцов органа делают согласно стандартным процедурам: для измерения

5 содержания ^{3}H , используют маленькую часть каждого органа и 100 мкл лизата трупа, чтобы получить желаемые и указанные экспериментальные данные. Их анализируют согласно стандартным процедурам.

Чтобы определить общее восстановление метки, труп подопытных животных растворяют и затем выделяют добавлением 50 мл перхлорной кислоты.

10 Определяют восстановление (% нанесенной активности) и подсчитывают восстановленные дозы (% нанесенной активности на орган), также как и общее доставленное количество (мкг липида/г органа).

Примеры 1-5:

Быстрое введение

15 Высокоприспособляемые сложные капельки (ультрадеформируемые везикулы; Transfersomes)

87,4 мг фосфатидилхолина из бобов сои (SPC)

12,6 мг холата натрия (NaChol)

следовое количество ^{3}H -DPPC с определенной активностью: 750

20 микрокюри/500 мкл

0,9 мл фосфатного буфера, pH 7,3

Продолжительность эксперимента: 8 часов. Область нанесения: 1 см² на верхней тыльной поверхности. Различные дозы, применяемые на контрольной поверхности, приводятся в таблице 1.

25 Таблица 1

	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
Нанесенный объем [мкл]	1.0	5.0	7.0	15.0	30.0
Нанес. кол-во липидов [мг]	1,0	0.50	0.75	1.50	3.00
Нанесенная активность [импульсов в мин]	108998	544991	817486	1634972	3269943

Результаты тестируемых измерений даются в числах от 1 до 6.

Примеры 6-8:

Длительное нанесение

35 Высокоприспособляемые сложные капельки (ультрадеформируемые везикулы; Transfersomes)

87,4 мг фосфатидилхолина из бобов сои (SPC)

12,6 мг холата натрия (NaChol)

0,9 мл фосфатного буфера, pH 7.3

40 следовое количество ^{3}H -DPPC с определенной активностью: 250 микрокюри/мл

Продолжительность эксперимента: 24 часа. Область нанесения: 1 см²; доза в каждой области дается в таблице 2.

Таблица 2

	Группа 6	Группа 7	Группа 8
Нанесенный объем [мкл]	10,0	50,0	100,0
Нанес. кол-во липидов [мг]	1,00-	5,00	10,00
Нанес. активность [импульсов в мин]	145599	727997	1E+06

Чтобы проверить эффект от изменения нанесенной дозы на область применения в

50 течение более длинного периода времени, применяют даже большие объемы суспензии на верхнюю заднюю часть подопытных мышей.

Результаты анализируют и представляют вместе с теми, которые получены от предыдущего экспериментального ряда на фигурах от 1 до 7.

Фигура 1 показывает восстановление относительной активности (количество пенетранта) в различных слоях кожи как функцию нанесенной активности (дозы).

Фигура 2 показывает количество внесенной радиоактивности (^3H -DPPC) в крови как функцию времени и количество введенного пенетранта, как накожное применение, выраженное как процент от нанесенной дозы. Как может быть замечено на этом чертеже, относительное количество неинвазивно введенного липида, найденного в крови, достигает значительного уровня после заметной выдержки из приблизительно 4 часов, но при этом почти не зависит от используемой дозы.

Фигура 3 указывает на относительное накопление носителя с определенной радиоактивностью в различных органах в двух различных точках времени, после того как повышающаяся масса ультрадеформируемых носителей нанесена на кожу. Очевидно, что принимая во внимание то, что относительное количество носителя с определенной радиоактивностью уменьшается с примененной дозой при двух временных исследованиях, количество фосфолипида в крови, жизнеспособность кожи и печени в параллели возрастает при $t = 8$ часов, но остается практически неизменным при $t = 24$ часа.

Фигура 4 показывает абсолютный профиль разрушения пенетранта (в случайных частичках) в различных слоях кожи как функция нанесенной активности (дозы). Зависимость небольшой дозы заметна в роговом слое для дозы на площадь поверхности между 0.5 mg cm^{-2} и вплоть до 1.5 mg cm^{-2} , но большие количества пенетранта откладываются более существенно в барьере. Это действительно через 8 часов, так же как через 24 часа после введения суспензии. Жизнеспособная кожа аккумулирует движущийся пенетрантный материал в форме зависимости от дозы, во всем исследуемом интервале.

Фигура 5 показывает, что общее количество пенетранта, восстановленного в различных тканях (коже, крови, печени) при различных временных периодах после введения увеличивающегося количества ультрадеформированных пенетрантов на кожу растет с примененной дозой на площадь поверхности. Однако в то время как $t = 8$ часов, тенденция видимого насыщения наблюдается для доз больших, чем 1.5 mg cm^{-2} , при $t = 24$ часа зависимость дозы является линейной.

Фигура 6 показывает временную зависимость внесенной радиоактивности пенетранта в крови как функцию подкожно введенного объема суспензии (количество липида). Как можно увидеть из этого чертежа, временные характеристики проникновения по существу не зависят от применяемой дозы: через отмеренный период времени 4-6 часов наблюдается практически постоянная стабильная ситуация.

Фигура 7 показывает внесенную радиоактивность пенетранта в крови как функцию подкожного введения дозы, замеренную через 8 часов или 24 часов после применения. Линейная экстраполяция предполагает, что барьер начинает приспособливаться к пенетрантному переносу приблизительно в 0.75 mg cm^{-2} .

Негерметичные одно- и многокомпонентный пластиры

Фигура 8 показывает результаты, полученные путем измерения значения интенсивности трансмиссии пара (MVTR) пяти полиэтиленовых мембран, четырех полиуретановых мембран и одной поликарбонатной ультрафильтрационной мембранны.

Используют следующие сокращения:

Первый блок:

DSM	DSM Solutech, Heerlen, The Netherlands
3M	3M Medica, Borken, Germany
ARCare	Adhesives Research, Limerick, Ireland
SM	Smith и Nephew
Infiltec	Infiltec, Speyer, Germany

50

Второй блок:

PE	микропористый полиэтилен
PU	полиуретан

Третий блок сокращений относится к номерам статей.

Фигура 9 представляет собой диаграмму, показывающую принцип "эффект-выключение", который, например, наблюдается в связи с предлагаемыми гидрофобными сетчатыми мембранными. Дано поперечное сечение двух нитей сетчатого материала. В части 1 нити покрывают Transfersom®-составом или липидной суспензией без какого-либо контакта с кожей, например, во время хранения. Контакт с кожей устанавливает жидкие мостики к поверхности кожи (часть 2), который в конце концов ведет к полной смачиваемости кожи и высвобождает Transfersomes® через "решето" (часть 3).

Фигура 10 показывает проницаемость трех различных микропористых полиэтиленовых мембран для Transfersomes®, названных Тип-C; Solupor - E011 D, Solupor - 8P07A и Solupor - 10P05A (DSM Solutech, Heerlen, The Netherlands). Они демонстрируют высокую проницаемость при низких давлениях, таким образом позволяя Transfersomes смачивать кожу при контакте. Более того, на этой фигуре можно увидеть, что проницаемость Transfersomes® через мембранны отсутствует, если давление равно 0.

Фигура 11 показывает схематическую диаграмму многокомпонентного пластыря, имеющего наружные слои согласно настоящему изобретению в форме спаренного шприца, служащего как накопители со смешивающей системой трубок или Т-образным переходником, присоединенным к пластырю.

Фигура 12 показывает схематическую диаграмму многослойного пластыря согласно настоящему изобретению, имеющему вертикально сложенные слои.

Фигура 13 показывает схематическую диаграмму многокомпонентного пластыря согласно настоящему изобретению с расположением слоев бок-о-бок или рядом с вертикально встроенной перегородкой.

Фигура 14 показывает схематическую диаграмму многослойного пластыря согласно настоящему изобретению, имеющему расположение слоев рядом, бок-о-бок, разделением ламированием.

Пример пластыря, который пригоден для применения Transfersome®-состава ($V=0.6$ мл), согласно настоящему изобретению приведен ниже. Указанный трансдермальный (чрескожный) пластырь может быть использован как однослойный пластырь согласно настоящему изобретению и также может быть снабжен внешними слоями, чтобы затем образовать многослойный пластырь согласно настоящему изобретению (см.таблицу 3).

Таблица 3

	Тип	Материал	Размеры
Поддерживающая (тыльная) прокладка	COTRAN 9701/3М 2 mil Полиуретан 70-0000-3993-6 SLPP261450106		Внутренний диаметр 3.6 см; внешний периметр 4.4 см×4.5 см
Слой	3М лента губки 1779 полиолефиновая лента двойное расслоение #70-0000-6467-8		
Внутренняя прокладка	PCTE 100 нм Poratics; Cat 19410 LOTAЕ84AG11C024		
Задняя/ периферия	Лейкопласт		
Система трубок для инъекции	Пробка Venflon 1.2 мм/18GL45 мм Art. №4253-1 LOT 931208		Предварительная установка системы трубок; удаление после TFS инъекции; герметизация лейкопластом
Площадь	10 см ²		
Применимый периметр	3.6 см		
Концентрич. герметизирующая ширина	> 0.8 см		
Общая площадь	20.25 см ²		

Пример другого пластыря, который пригоден для применения Transfersome®-состава согласно настоящему изобретению дан ниже. Указанный пластырь не имеет внутренней мембранный прокладки и предназначен для непосредственного нанесения на кожу. Заполнение смешивающего слоя (образованного поддерживающей прокладкой и кожей) может быть сделан, например, из наружных шприцов, соединенных со смешивающим слоем (см.таблицу 4).

Таблица 4

Тип	Материал	Размеры
Поддерживающая прокладка	Микропористый Полиэтилен 9711; 3Mmedica #KG-90054	6 см * 8.6 см периметр
Слой	3M лента губки 1779 полиолефиновая лента двойное расслоение # 70-0000-6467-8	Внешний периметр 6 см * 8.6 см Внутренний периметр 4.4 см * 7 см
Покрытие для		
Выделения I	Из губки, лента	
Защитная периферия	Лейкопласт	
Система трубок для инъекции	Пробка Venflon 1.2 мм/18GL45 мм Art. №4253-1 LOT 931208	Предварительная установка трубок; удаление после инъекции TFS; герметизация прохода лейкопластом
Площадь нанесения	25 см ²	
Применяемый периметр	4.4 см * 7 см	
Концентрическая герметизирующая ширина	> 0.8 см	
Общая площадь	51.6 см ²	

Формула изобретения

1. Способ контролирования потока пенетрантов через легко приспособляемый полупроницаемый пористый барьер, сформированный кожей, по меньшей мере частично кератинизированным эндотелием или слизистой оболочкой тела млекопитающего или растения, включающий в себя:
- приготовление состава путем суспенсирования или диспергирования указанных пенетрантов в полярной жидкости в форме жидких капелек, окруженных подобным мембране покрытием из одного или нескольких слоев, при этом покрытие содержит по крайней мере два амфифильных вещества с тенденцией к агрегации, отличающиеся коэффициентом растворимости, по крайней мере равном 10 в указанной полярной жидкости, и где указанные пенетранты способны переносить агенты через поры указанного барьера или облегчать проникновение агентов через поры указанного барьера после того, как пенетранты вошли в поры,
- выбор дозированного количества указанных пенетрантов, которые должны быть нанесены на заранее определенной площади поверхности указанного барьера для
- контролирования потока указанных пенетрантов через указанный барьер, и
- нанесение выбранного дозированного количества указанного состава, содержащего указанные пенетранты на указанную площадь поверхности указанного пористого барьера, при этом доза указанного пенетранта на площадь поверхности находится между 0,1 мг см⁻² и 40 мг см⁻², если пенетрант наносят на кожу млекопитающего и/или частично кератинизированный эндотелий, находится между 0,05 мг см⁻² и 20 мг см⁻², если пенетрант наносят на слизистую носа или иную слизистую оболочку, находится между 0,0001 мг см⁻² и 0,1 мг см⁻² в случае, если пенетрант наносят на тело, листья или иглы растения, и состав включает по крайней мере один загуститель, взятый в таком количестве, чтобы повысить вязкость состава максимально до 5 кН с/м², так что облегчается намазывание состава и удержание лекарственного средства на площади нанесения, и/или по крайней мере один антиоксидант, взятый в таком количестве, которое снижает увеличение индекса окисления до значения ниже 100% на период в 6 месяцев, и/или по крайней мере одно бактерицидное средство, взятое в количестве, которое снижает количество бактерий с 1 миллиона зародышей, добавленных на грамм общей массы состава до менее чем 100 в случае аэробных бактерий, до менее чем 10 в случае энтеробактерий и менее чем 1 в случае *Pseudomonas aeruginosa* или *Staphilococcus aureus*, после периода в 4 дня.
2. Способ по п.1, отличающийся тем, что поток через указанный барьер повышается при

увеличении нанесенной дозы указанных пенетрантов на площадь поверхности.

3. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что значение pH состава находится между 3 и 10, более предпочтительно между 4 и 9 и наиболее предпочтительно между 5 и 8.

4. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что загуститель взят в 5 таком количестве, чтобы повысить вязкость состава максимально до 1 кН·см², и наиболее предпочтительно до 0,2 кН·с/м², а антиоксидант взят в таком количестве, которое снижает увеличение индекса окисления до значения ниже 100% на период в 12 месяцев и более предпочтительно менее чем на 50% на период 12 месяцев.

5. Способ по п.4, отличающийся тем, что указанное по крайней мере одно

10 бактерицидное средство добавляют в таком количестве, которое понижает количество бактерий с 1 миллиона зародышей, добавленных на грамм общей массы состава до менее чем 100 в случае аэробных бактерий и менее чем 10 в случае энтеробактерий и менее чем 1 в случае *Pseudomonas aeruginosa* или *Staphylococcus aureus*, после периода в 3 дня и более предпочтительно после периода в 1 день.

15 6. Способ по п.4, отличающийся тем, что указанный загуститель выбирают из класса фармацевтически приемлемых гидрофильных полимеров, таких как частично этерифицированные производные целлюлозы, как карбоксиметил-, гидроксиэтил-, гидроксипропил-, гидроксипропилметил- или метилцеллюлоза; полностью синтетических гидрофильных полимеров, таких как полиакрилаты, полиметакрилаты, поли(гидроксиэтил)-, 20 поли(гидроксипропил)-, поли(гидроксипропилметил) метакрилаты, полиакрилонитрилы, металлизированные сульфонаты, полиэтилены, полиоксиэтилены, полиэтиленгликоли, полиэтиленгликольлактиды, полиэтиленгликольдиакрилаты, поливинилпирролидоны, поливиниловые спирты, поли(пропилметакрилаты), поли(пропиленформат -со- этиленгликоли), полоксамеры, полиаспартамиды, (поперечно-сшитый гидразин

25 гиалуроновые кислоты, силиконы: природные смолы, содержащие альгинаты, каррагенаны, гуаровые смолы, желатины, трагаканты, (амидированные) пектины, ксантаны, хитозановые коллагены, агарозы; смеси и другие производные или их сополимеры и/или другие фармацевтически или по крайней мере биологически приемлемые полимеры.

30 7. Способ по п.6, отличающийся тем, что концентрация указанного полимера находится в интервале между 0,01 мас.% и 10 мас.%, более предпочтительно в интервале между 0,1 и 5 мол.%, еще более предпочтительно в интервале между 0,25 и 3,5 мас.% и наиболее предпочтительно в интервале между 0,5 и 2 мас.%.

35 8. Способ по п.4, отличающийся тем, что указанный антиоксидант выбирают из синтетических фенольных антиоксидантов, таких как бутилированный гидроксианизол (BHA), бутилированный гидрокситолуол (BHT) и ди-трет-бутилфенол (LY178002, LY256548, HWA-131, BF-389, CI-986, PD-127443, E-5119, BI-L-239XX, и т.д.), третичный бутилгидрохинон (TBHQ), пропилгаллат (PG), 1-О-гексил-2,3,5- trimetilгидрохинон (HTHQ); ароматические амины (такие как дифениламин, п-алкилтио-о-анизидин, производные этилендиамина, карбазол, тетрагидроинденонидол); фенолы и феноловые кислоты (такие как гвяякол, гидрохинон, ванилин, галловые кислоты и их сложные эфиры, протокатехутовые кислоты, хининовая кислота, сиреневая кислота, элаговая кислота, салициловая кислота, нордигидрогуаретовая кислота (NDGA), эвгенол); токоферолы (включая токоферолы (альфа, бета, гамма, дельта) и их производные, такие как токоферилацетат (например, -ацетат, -лаурат, миристат, -пальмитат, -олеат, -линолеат, и т.д., или любые другие пригодные токоферил-липоаты), токоферил-РОЕ-сукцинаты; тролокс и соответствующие амид- и тиокарбоксамидные аналоги; аскорбиновая кислота и ее соли, изоаскорбаты (2 или 3 или 6)-о-алкиласкорбиновые кислоты, аскорбильные эфиры (например, 6-о-лаурил, миристоил, пальмитоил-, олеоил или линолеоил-L-аскорбиновая кислота, и т.п.); нестероидные противовоспалительные агенты (NSAIDs), такие как 40 индометацин, диклофенак, мефенамовая кислота, флуфенамовая кислота, фенилбутазон, оксифенбутазон ацетилсалициловая кислота, напроксен, дифлунизал, ибuprofen, кетопрофен, пиroxикам, пеницилламин, пеницилламин дисульфид, примахин, хинакрин, хлорохин, гидроксихлорохин, азатиоприн, фенобарбитал, ацетаминефен);

аминосалициловые кислоты и производные; метабисульфит натрия, тиомочевина; хелатирующие агенты, такие как EDTA, GDTA, десферрал; глюкоза, убихинол-10; ферментные антиоксиданты, такие как супероксидная дисмутаза и металлические комплексы с аналогичной активностью, включая каталазу, глутатион пероксидазу, и менее 5 комплексные молекулы, такие как бета-каротин, билирубин, мочевую кислоту; флавоноиды (например, флавоны, флавонолы, флавононы, флаваноны, хаконы, антоцианин), N-ацетилцистеин, мезна, глутатион, производные тиогистидина, триазолы; танины, коричная кислота, гидроксикоричные кислоты и их сложные эфиры (например, кумариновые кислоты и сложные эфиры, кофеиновая кислота ее сложные эфиры, 10 феруловая кислота, (изо-) хоргениновая кислота, синапиновая кислота); экстракты из специй (например, из чеснока, корицы, шалфея, розмарина, мускатного ореха); карносовая кислота, карносол, карсолевая кислота; розмариновая кислота, розмариндифенол, гентизиновая кислота, феруловая кислота; экстракты из овсяной крупы, такие как авенантрамид 1 и 2; тиоэфиры, дитиоэфиры, сульфоксиды, 15 тетраалкилиуродисульфиды; фитиновая кислота, стероидные производные (например, U74006F); метаболиты триптофана (например, 3-гидроксикинуренин, 3-гидроксиантраниловая кислота) и органохалкогениды или тому подобное представляющие собой фермент, подавляющий окисление.

9. Способ по п.8, отличающийся тем, что концентрация ВНА или ВНТ находится между 20 0,001 и 2 мас.%, более предпочтительно находится между 0,0025 и 0,2 мас.%, и наиболее предпочтительно находится между 0,005 и 0,02 мас.%, концентрация ТВНQ и РG находится между 0,001 и 2 мас.%, более предпочтительно находится между 0,005 и 0,2 мас.%, и наиболее предпочтительно находится между 0,01 и 0,02 мас.%, концентрация токоферолов находится между 0,005 и 5 мас.%, более предпочтительно находится между 0,01 и 0,5 мас.% и наиболее предпочтительно находится между 0,05 и 0,075 мас.%, концентрация 25 эфиров аскорбиновой кислоты находится между 0,001 и 5, более предпочтительно находится между 0,005 и 0,5 и наиболее предпочтительно находится между 0,01 и 0,15 мас.%, аскорбиновой кислоты находится между 0,001 и 5, более предпочтительно находится между 0,005 и 0,5 мас.% и наиболее предпочтительно находится между 0,01 и 0,1 мас.%, концентрация бисульфита натрия и метабисульфита натрия находится между 30 0,001 и 5, более предпочтительно находится между 0,005 и 0,5 мас.% и наиболее предпочтительно находится между 0,01-0,15 мас.%, концентрация тиомочевины находится между 0,0001 и 2 мас.%, более предпочтительно находится между 0,0005 и 0,2 и наиболее предпочтительно находится между 0,001-0,01 мас.%, наиболее часто 0,005 мас.%, 35 концентрация цистеина находится между 0,01 и 5, более предпочтительно находится между 0,05 и 2 мас.% и наиболее предпочтительно находится между 0,1 и 1,0 мас.%, наиболее часто 0,5 мас.%, концентрация монотиоглицерина находится между 0,01 и 5 мас.%, более предпочтительно находится между 0,05 и 2 мас.% и наиболее предпочтительно находится между 0,1-1,0 мас.%, наиболее часто 0,5 мас.%, концентрация 40 NDGA находится между 0,0005-2 мас.%, более предпочтительно находится между 0,001-0,2 мас.% и наиболее предпочтительно находится между 0,005-0,02 мас.%, наиболее часто 0,01 мас.%, концентрация глутатиона находится между 0,005 и 5 мас.%, более предпочтительно находится между 0,01 и 0,5 мас.% и наиболее предпочтительно находится между 0,05 и 0,2 мас.%, наиболее часто 0,1 мас.%, концентрация EDTA 45 находится между 0,001 и 5 мас.%, даже более предпочтительно находится между 0,005 и 0,5 мас.% и наиболее предпочтительно находится между 0,01 и 0,2 мас.%, наиболее часто между 0,05 и 0,975 мас.%, концентрация лимонной кислоты находится между 0,001 и 5 мас.%, даже более предпочтительно находится между 0,005 и 3 мас.% и наиболее предпочтительно находится между 0,01-0,2, наиболее часто между 0,3 и 2 мас.%.

50 10. Способ по п.4, отличающийся тем, что указанное бактерицидное средство выбирают из спиртов с короткой цепью, таких как этиловый и изопропиловый спирт, хлорбутанол, бензиловый спирт, хлорбензиловый спирт, дихлорбензиловый спирт; гексахлорофен; из фенольных соединений, таких как крезол, 4-хлор-м-крезол, п-хлор-м-ксиленол,

дихлорофен, гексахлорофен, повидон-иодид; из парабенов, особенно алкилпарабенов, таких как метил-, этил, пропил-, бутилпарабен, бензилпарабен; из кислот, таких как сорбиновая кислота, бензойная кислота и их солей; из четвертичных аммонийных соединений, таких как алкониевые соли, например,ベンザルコニウム塩, в особенности

5 хлориды или бромиды, цетримониевые соли, например, бромиды; феноалкециниевая соль, такая как фенододециний бромид, цетилпиридиний хлорид или другие такие соли; из соединений ртути, таких как фенилацетат ртути, борат или нитрат тиомерсал; хлоргексидин или его глюконат; из активных соединений антибиотиков биологического происхождения или их смесей.

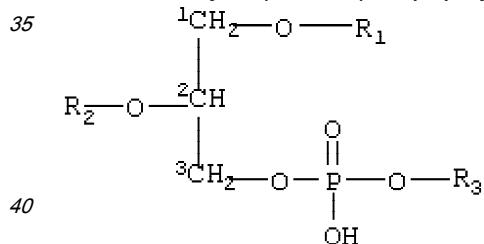
10 11. Способ по п.10, отличающийся тем, что объемная концентрация спиртов с короткими цепями, в случае этилового, пропилового, бутилового или бензилового спирта составляет вплоть до 10 мас.%, более предпочтительно вплоть до 5 мас.% и наиболее предпочтительно находится в интервале между 0,5-3 мас.%, и в случае хлорбутанола находится в интервале между 0,3-0,6 мас.%; объемная концентрация парабенов, особенно

15 в случае метилпарабена находится в интервале между 0,05-0,2 мас.%, и в случае пропилпарабена находится в интервале между 0,002-0,02 мас.%; объемная концентрация сорбиновой кислоты находится в интервале между 0,05-0,2 мас.%, и в случае бензойной кислоты находится в интервале между 0,1-0,5 мас.%; объемная концентрация фенолов, триклозана находится в интервале между 0,1-0,3 мас.% и объемная концентрация

20 хлоргексидина находится в интервале между 0,01-0,05 мас.%

12. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что менее растворимым среди агрегирующих веществ представляет собой липид или подобный липиду материал, в особенности полярный липид, в то время как вещество, которое более растворимо в суспендирующей жидкости и которое снижает среднее значение энергии упругости капельки, представляет собой поверхностно-активное вещество или другое вещество, обладающее свойствами, подобными поверхностно-активным и/или представляет собой форму указанного липида или подобного липиду материала, который относительно растворим, как и указанное поверхностно-активное вещество или материал, подобный поверхностно-активному веществу.

25 30 13. Способ по п.12, отличающийся тем, что липид или липидоподобный материал представляет собой липид или липоид, источником которого является биологический материал, или соответствующий синтетический липид, или любые его модификации, предпочтительно указанный липид является принадлежащим к классу фосфолипидов, соответствующих общей формуле:



35 где R₁ и R₂ представляют собой алифатическую цепь, обычно C₁₀₋₂₀-ацил, или -алкил или частично ненасыщенный остаток жирной кислоты, в особенности олеоил-, пальмитолеоил-, элаандиол-, линолеил-, линоленил-, линоленоил-, арахидоил-, вассинил-, лауроил-, миристоил-, пальмитоил- или стеароиловую цепь; и где R₃ представляет собой водород, 2-триметиламино-1-этил, 2-амино-1-этил, C₁₋₄-алкил, C₁₋₅-алкил, замещенный карбоксигруппой, C₂₋₅-алкил, замещенный гидрокси, C₂₋₅-алкил, замещенный карбокси и гидроксигруппой или C₂₋₅-алкил, замещенный карбокси и аминогруппой, инозитол, сфингозин или соли указанных соединений, указанные липиды, содержащие также

40 45 глицериды, изопреноидные липиды, стероиды, стерины или стеролы, сульфо- или углеводородсодержащие липиды или любые другие образующие два слоя липиды, в частности, наполовину протонированные жидкие жирные кислоты, при этом указанный липид выбирают из группы, включающей фосфатидилхолины, фосфатидилэтаноламины,

фосфатидилглицерины, фосфатидилинозитолы, фосфатидиловые кислоты, фосфатидилсерины, сфингомиэлины или другие сфингофосфолипиды, гликосфинголипиды (включая цереброзиды, керамидполигексозиды, сульфатиды, сфингоплазмалогены), ганглиозиды и другие гликолипиды или синтетические липиды, в частности с

5 соответствующими сфингозиновыми производными, или любые другие гликолипиды, при этом две одинаковые или различные цепи могут быть присоединены через сложные эфирные группы к скелету (как диацильное или диалкеноильное соединение) или они могут быть присоединены к скелету с помощью простых эфирных связей, как диалкил-липиды.

14. Способ по п.12, отличающийся тем, что поверхностно-активное вещество или

10 поверхностью-активный материал представляет собой неионное, цвиттерионное, анионное или катионное поверхностно-активное вещество, особенно такая как жирная кислота или спирт, алкил-три/ди/метиламмонийная соль, алкилсульфатная соль, моновалентная соль холата, деоксихолат, гликохолат, гликохолат, тауродеоксихолат, таурохолат, и т.д., ацил- или алканоилдиметиламиноксид, особенно додецилдиметиламиноксид, алкил-
15 или алканоил-N-метилглюкамид, N-алкил-N,N-диметилглицин, 3-(ацилдиметиламмоний)-алкансульфонат, N-ацилсульфобетаин, полиэтиленгликольоктилфениловый простой эфир, особенно нонаэтиленгликольоктилфениловый эфир, полиэтиленацильный эфир, в особенности, нонаэтилендодециловый эфир, полиэтиленгликольизоациловый эфир, особенно октаэтиленгликольизотридециловый эфир, полиэтиленациловый эфир, особенно
20 октаэтилендодециловый эфир, полиэтиленгликольсорбитанациловый эфир, такой как полигидроксиэтиленлаурат (Tween 20) или полигидроксиэтилен-20-сорбитанмоноолеат (Tween 80), полигидроксиэтиленациловый эфир, особенно полигидроксиэтиленлаурат, -миристоил, -цетилстеарил или -олеоиловый простой эфир, как полигидроксиэтилен-4 или 6 или 8 или 10 или 12, и т.д., -лауриловый простой эфир (в 25 Brj сериях) или в соответствующих сложных эфирах, например, полигидроксиэтилен-8-стеарат (Myj 45), -лауратного или олеатного типа или в полиэтоксилированном касторовом масле 40, сорбитанмоноалкилат (например, в Arlacel или Span), в особенности сорбитанмонолаурат, ацил- или алканоил-N-метилглюкамиде, особенно в или деканоил- или додеканоил-N-метилглюкамиде, алкилсульфат (соль), например, в лаурил-
30 или олеоилсульфате, деоксихолате натрия, гликохолате натрия, олеате натрия, таурате натрия, соль жирной кислоты, такая как элаидат натрия, линолеат натрия, лаурат натрия, лизофосфолипид, такой как н-октадецилен(=олеоил)-глицерофосфатидиновая кислота, -фосфорилглицерин или -фосфорилсерин, н-ацил-, например, лаурил- или олеоилглицерофосфатидиновая кислота, -фосфорилглицерин 35 или -фосфорилсерин, н-тетрадецилглицерофосфатидная кислота, -фосфорилглицерин или -фосфорилсерин, соответствующий пальмитоэлоил-, елаидоил-, вассениллизофосфолипид или соответствующий фосфолипид с короткой цепью или другой поверхностью-активный полипептид.

15. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что средний диаметр

40 пенетранта находится между 30 и 500 нм, более предпочтительно между 40 и 250 нм, даже более предпочтительно между 50 и 200 нм и особенно предпочтительно между 60 и 150 нм.

16. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что общая сухая масса капелек в составе находится в интервале от 0,01 мас.% до 40 мас.% от общей сухой массы состава, более предпочтительно она находится между 0,1 мас.% и 30 мас.% и 45 наиболее предпочтительно находится между 0,5 мас.% и 20 мас.%

17. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что по крайней мере одно амфи菲尔ное соединение и/или по крайней мере одно крайне-активное соединение, и поверхностно-активное соединение и/или по крайней мере одну гидрофильную жидкость и агент смешивают, если требуется отдельно, с образованием раствора, полученные 50 частичные смеси или растворы затем последовательно объединяют для того, чтобы вызвать, предпочтительно, путем воздействия механической энергии, такой как встряхивание, перемешивание, вибрация, гомогенизация, воздействие ультразвуком, сдвиг, замораживание и распарка или фильтрование с использованием приемлемого

направленного давления, образование пенетрантов, которые ассоциируются с и/или включают агент.

18. Способ по п.17, отличающийся тем, что указанные амфи菲尔ные вещества растворяют в летучих растворителях, таких как спирты, особенно этанол, или в других фармацевтически приемлемых органических растворителях, таких как этанол, 1-и 2-пропанол, бензиловый спирт, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль (молекулярная масса: 200-400 D) или глицерин, другие фармацевтически приемлемые органические растворители, такие как переохлаждающий газ, в особенности суперкритический газ CO₂, которые затем удаляют, особенно упариванием или разбавлением, перед проведением последней стадии.

19. Способ по любому из п.17 или 18, отличающийся тем, что образование указанных пенетрантов активизируют путем добавления требуемых веществ в жидкую фазу, упаривания из обращенной фазы, впрыскиванием или диализом, при необходимости под влиянием механического воздействия, такого как встрихивание, перемешивание, вибрация, гомогенизация, воздействие ультразвуком, сдвиг, замораживание и распарка или фильтрование с использованием пригодного, в особенности низкого до 1 МПа или среднего до 10 МПа, направленного давления.

20. Способ по п.19, отличающийся тем, что образование указанных пенетрантов активизируют путем фильтрования через фильтрующий материал, имеющий размеры пор между 0,01 и 0,8 мкм, более предпочтительно между 0,02 и 0,3 мкм, и наиболее предпочтительно между 0,05 и 0,15 мкм, при этом могут быть использованы последовательно или параллельно несколько фильтров.

21. Способ по любому из пп.17-20, отличающийся тем, что указанные агенты и пенетранты готовят для связывания, по крайней мере частичного, после образования указанных пенетрантов, например, после впрыскивания раствора лекарственного препарата в фармацевтически приемлемой жидкости, такой как этанол, 1- и 2-пропанол, бензиловый спирт, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль (молекулярная масса: 200-400 дальтон) или глицерин в суспендирующую среду, или одновременно с образованием пенетранта, если требуется с использованием сорасторения лекарственного препарата, с по крайней мере несколькими пенетрантными ингредиентами.

22. Способ по любому из пп.17-21, отличающийся тем, что указанные пенетранты, с которыми связывается агент, готовят непосредственно перед применением состава из пригодного концентранта или лиофилизата.

23. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что состав наносят путем распыления, намазывания, накатывания или натирания на площадь поверхности нанесения, в частности, используя дозированный пульверизатор, спендер, валик или губку или негерметичный пластырь.

24. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что доза указанного пенетранта на площадь поверхности находится между 0,25 и 30 мг см⁻² и наиболее предпочтительно между 0,5 и 15 мг см⁻², и пенетрант наносят на указанную кожу и/или на указанный частично кератинизированный эндотелий.

25. Способ по любому из пп.1-23, отличающийся тем, что доза указанного пенетранта на площадь поверхности находится между 0,1 и 15 мг см⁻², более предпочтительно между 0,5 и 10 мг см⁻², и пенетрант наносят на указанную назальную или другую слизистую оболочку.

26. Способ по любому из пп.1-23, отличающийся тем, что доза указанного пенетранта на площадь поверхности находится между 0,0005 и 0,05 мг см⁻², более предпочтительно между 0,001 и 0,01 мг см⁻², и пенетрант наносят на тело растения, листья растения или иглы растения.

27. Пластырь, содержащий состав, включающий в себе суспендированные или диспергированные в полярной жидкости пенетранты, окруженные подобным мембране покрытием из одного или нескольких слоев, при этом покрытие содержит по крайней мере два амфи菲尔ных вещества с тенденцией к агрегации, отличающиеся коэффициентом

- растворимости, по крайней мере равном 10 в указанной полярной жидкости, по крайней мере один загуститель, взятый в таком количестве, чтобы повысить вязкость состава максимально до 5 кН с/м², так что облегчается намазывание состава и удержание лекарственного средства на площади нанесения, и/или по крайней мере один
- 5 антиоксидант, взятый в таком количестве, которое снижает увеличение индекса окисления до значения ниже 100% на период в 6 месяцев, и/или по крайней мере одно бактерицидное средство, взятое в количестве, которое снижает количество бактерий с 1 миллиона зародышей, добавленных на грамм общей массы состава до менее чем 100 в случае аэробных бактерий, до менее чем 10 в случае энтеробактерий и менее чем 1 в случае
- 10 *Pseudomonas aeruginosa* или *Staphilococcus aureus* после периода в 4 дня.
28. Пластырь по п.27, отличающийся тем, что значение pH состава находится между 3 и 10, более предпочтительно между 4 и 9 и наиболее предпочтительно между 5 и 8.
29. Пластырь по п.27, отличающийся тем, что загуститель взят в таком количестве, чтобы повысить вязкость состава максимально до 1 кН·с/м² и наиболее предпочтительно
- 15 до 0,2 кН·с/м², а антиоксидант взят в таком количестве, которое снижает увеличение индекса окисления до значения ниже 100% на период в 12 месяцев и более предпочтительно менее чем на 50% на период 12 месяцев.
30. Пластырь по п.27, отличающийся тем, что бактерицидное средство взято в таком количестве, которое понижает количество бактерий с 1 миллиона зародышей, добавленных на грамм общей массы состава до менее чем 100 в случае аэробных бактерий и менее чем 10 в случае энтеробактерий, и менее чем 1 в случае *Pseudomonas aeruginosa* или *Staphilococcus aureus* после периода в 3 дня и более предпочтительно после периода в 1 день.
31. Пластырь по п.27, отличающийся тем, что загуститель выбирают из класса
- 25 фармацевтически приемлемых гидрофильных полимеров, таких как частично этерифицированные производные целлюлозы, как карбоксиметил-, гидроксиэтил-, гидроксипропил-, гидроксипропилметил- или метилцеллюлоза; полностью синтетических гидрофильных полимеров, таких как полиакрилаты, полиметакрилаты, поли(гидроксиэтил)-, поли(гидроксипропил)-, поли(гидроксипропилметил)метакрилаты, полиакрилонитрилы, металлизульфонаты, полиэтилены, полиоксиэтилены, полиэтиленгликоли, полиэтиленгликольлактиды, полиэтиленгликольдиакрилаты, поливинилпирролидоны, поливиниловые спирты, поли(пропилметакриламиды), поли(пропиленфумарат -со- этиленгликоли), полоксамеры, полиаспартамиды, (поперечно-сшитый гидразин) гиалуроновые кислоты, силиконы; природные смолы, содержащие альгинаты, каррагенаны, гуаровые смолы, желатины, трагаканты, (амидированные) пектины, ксантаны, хитозановые коллагены, агарозы; смеси и другие производные или их сополимеры и/или другие
- 30 фармацевтически или по крайней мере биологически приемлемые полимеры.
32. Пластырь по п.31, отличающийся тем, что концентрация указанного полимера находится в интервале между 0,01 и 10 мас.%, более предпочтительно в интервале между 0,1 и 5 мас.%, еще более предпочтительно в интервале между 0,25 и 3,5 мас.% и наиболее предпочтительно в интервале между 0,5 и 2 мас.%.
33. Пластырь по п.27, отличающийся тем, что антиоксидант выбирают из синтетических фенольных антиоксидантов, таких как бутилированный гидроксианизол (ВНА),
- 45 бутилированный гидрокситолуол (ВНТ) и ди-трет-бутилфенол (LY178002, LY256548, HWA-131, BF-389, CI-986, PD-127443, E-5119, BI-L-239XX, и т.д.), третичный бутилгидрохинон (TBHQ), пропилгаллат (PG), 1-О-гексил-2,3,5- trimетилгидрохинон (HTHQ); ароматические амины (такие как дифениламин, п-алкилтио-о-анизидин, производные этилендиамина, карбазол, тетрагидроинденониндол); фенолы и феноловые кислоты (такие как гваякол, гидрохинон, ванилин, галловые кислоты и их сложные эфиры,
- 50 протокатехутовые кислоты, хининовая кислота, сиреневая кислота, элаговая кислота, салициловая кислота, нордигидрогуаретовая кислота (NDGA), эвгенол); токоферолы (включая токоферолы (альфа, бета, гамма, дельта) и их производные, такие как токоферилацелат (например, -ацетат, -лаурат, миристат, -пальмитат, -олеат, -линолеат,

и т.д. или любые другие пригодные токоферил-липоаты), токоферил-РОЕ-сукцинаты; тролокс и соответствующие амид- и тиокарбоксамидные аналоги; аскорбиновая кислота и ее соли, изоаскорбаты (2 или 3 или 6)-о-алкиласкорбиновые кислоты, аскорбильные эфиры (например, 6-о-лауроил, миристоил, пальмитоил-, олеоил или линолеоил-L-аскорбиновая кислота, и т.п.); нестероидные противовоспалительные агенты (NSAIDs), такие как индометацин, диклофенак, мефенамовая кислота, флуфенамовая кислота, фенилбутазон, оксифенбутазон ацетилсалициловая кислота, напроксен, дифлунизал, ибuproфен, кетопрофен, пиroxикам, пеницилламин, пеницилламин дисульфид, примахин, хинакрин, хлорохин, гидроксихлорохин, азатиоприн, фенобарбитал, ацетаминефен);

10 аминосалициловые кислоты и производные; метабисульфит натрия, тиомочевина; хелатирующие агенты, такие как EDTA, GDTA, десферрал; глюкоза, убихинол-10; ферментные антиоксиданты, такие как супероксидная дисмутаза и металлические комплексы с аналогичной активностью, включая каталазу, глутатион пероксидазу, и менее комплексные молекулы, такие как бэта-каротин, билирубин, мочевую кислоту; флавоноиды (например, флавоны, флавонолы, флавононы, флаваноны, хаконы, антоцианин; N-ацетилцистеин, мезна, глутатион, производные тиогистидина, триазолы; танины, коричная кислота, гидроксикоричные кислоты и их сложные эфиры (например, кумариновые кислоты и сложные эфиры, кофеиновая кислота ее сложные эфиры, феруловая кислота, (изо-) хоргениновая кислота, синапиновая кислота); экстракты из специй (например, из чеснока, корицы, шалфея, розмарина, мускатного ореха); карносовая кислота, карносол, карсолевая кислота; розмаринидфенол, гентизиновая кислота, феруловая кислота; экстракты из овсяной крупы, такие как авенантрамид 1 и 2; тиоэфиры, дитиоэфиры, сульфоксиды, тетраалкилтиурамдисульфиды; фитиновая кислота, стероидные производные (например, U74006F); метаболиты триптофана (например, 3-гидроксикинуренин, 3-гидроксиантраниловая кислота) и органохалкогениды или тому подобное представляющие собой фермент, подавляющий окисление.

34. Пластырь по п.33, отличающийся тем, что концентрация ВНА или ВНТ находится между 0,001 и 2 мас.%, более предпочтительно находится между 0,0025 и 0,2 мас.% и наиболее предпочтительно находится между 0,005 и 0,02 мас.%, концентрация TBHQ и PG находится между 0,001 и 2 мас.%, более предпочтительно находится между 0,005 и 0,2 мас.%, и наиболее предпочтительно находится между 0,01 и 0,02 мас.%, концентрация токоферолов находится между 0,005 и 5 мас.%, более предпочтительно находится между 0,01 и 0,5 мас.% и наиболее предпочтительно находится между 0,05 и 0,075 мас.%,

35 концентрация эфиров аскорбиновой кислоты находится между 0,001 и 5, более предпочтительно находится между 0,005 и 0,5 и наиболее предпочтительно находится между 0,01 и 0,15 мас.%, аскорбиновой кислоты находится между 0,001 и 5, более предпочтительно находится между 0,005 и 0,5 мас.% и наиболее предпочтительно находится между 0,01 и 0,1 мас.%, концентрация бисульфита натрия и метабисульфита натрия находится между 0,001 и 5, более предпочтительно находится между 0,005 и 0,5 мас.% и наиболее предпочтительно находится между 0,01-0,15 мас.%, концентрация тиомочевины находится между 0,0001 и 2 мас.%, более предпочтительно находится между 0,0005 и 0,2 и наиболее предпочтительно находится между 0,001-0,01 мас.%, наиболее часто 0,005 мас.%, концентрация цистеина находится между 0,01 и 5, более предпочтительно находится между 0,05 и 2 мас.% и наиболее предпочтительно находится между 0,1 и 1,0 мас.%, наиболее часто 0,5 мас.%, концентрация монотиоглицерина находится между 0,01 и 5 мас.%, более предпочтительно находится между 0,05 и 2 мас.% и наиболее предпочтительно находится между 0,1-1,0 мас.% наиболее часто 0,5 мас.%, концентрация NDGA находится между 0,0005-2 мас.% более предпочтительно находится между 0,001-0,2 мас.%, и наиболее предпочтительно находится между 0,005-0,02 мас.%, наиболее часто 0,01 мас.%, концентрация глутатиона находится между 0,005 и 5 мас.%, более предпочтительно находится между 0,01 и 0,5 мас.% и наиболее предпочтительно находится между 0,05 и 0,2 мас.%, наиболее часто 0,1 мас.%, концентрация EDTA

находится между 0,001 и 5 мас.%, даже более предпочтительно находится между 0,005 и 0,5 мас.% и наиболее предпочтительно находится между 0,01 и 0,2 мас.%, наиболее часто между 0,05 и 0,975 мас.%, концентрация лимонной кислоты находится между 0,001 и 5 мас.%, даже более предпочтительно находится между 0,005 и 3 мас.% и наиболее

5 предпочтительно находится между 0,01- 0,2, наиболее часто между 0,3 и 2 мас.%.

35. Пластырь по п.27, отличающийся тем, что бактерицидное средство выбирают из спиртов с короткой цепью, таких как этиловый и изопропиловый спирт, хлорбутанол, бензиловый спирт, хлорбензиловый спирт, дихлорбензиловый спирт; гексахлорофен; из фенольных соединений, таких как крезол, 4-хлор-м-крезол, п-хлор-м-ксиленол,

10 дихлорофен, гексахлорофен, повидон-иодид; из парабенов, особенно алкилпарабенов, таких как метил-, этил, пропил-, бутилпарабен, бензилпарабен; из кислот, таких как сорбиновая кислота, бензойная кислота и их солей; из четвертичных аммонийных соединений, таких как алкониевые соли, например, бензалкониевая соль, в особенности хлориды или бромиды, цетримониевые соли, например, бромиды; феноалкециниевая соль,

15 такая как фенододециний бромид, цетилпиридиний хлорид или другие такие соли; из соединений ртути, таких как фенилацетат ртути, борат или нитрат тиомерсал; хлоргексидин или его глюконат; из активных соединений антибиотиков биологического происхождения или их смесей.

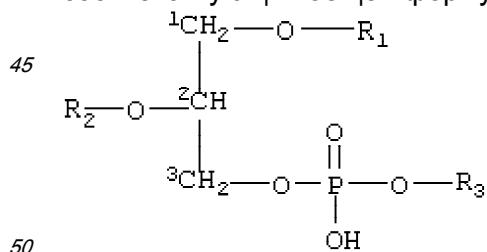
36. Пластырь по п.35, отличающийся тем, что объемная концентрация спиртов с короткими цепями в случае этилового, пропилового, бутилового или бензилового спирта составляет вплоть до 10 мас.%, более предпочтительно вплоть до 5 мас.%, и наиболее предпочтительно находится в интервале между 0,5-3 мас.%, и в случае хлорбутанола находится в интервале между 0,3-0,6 мас.%; объемная концентрация парабенов, особенно в случае метилпарабена находится в интервале между 0,05-0,2 мас.% и в случае

25 пропилпарабена находится в интервале между 0,002-0,02 мас.%; объемная концентрация сорбиновой кислоты находится в интервале между 0,05-0,2 мас.%, и в случае бензойной кислоты находится в интервале между 0,1-0,5 мас.%; объемная концентрация фенолов, триклозана находится в интервале между 0,1-0,3 мас.% и объемная концентрация хлоргексидина находится в интервале между 0,01-0,05 мас.%.

30 37. Пластырь по любому из пп.27-36, отличающийся тем, что менее растворимое среди агрегирующих веществ представляет собой липид или подобный липиду материал, в особенности полярный липид, в то время как вещество, которое более растворимо в супендирующей жидкости и которое снижает среднее значение энергии упругости капельки, представляет собой поверхностно-активное вещество или другое вещество,

35 обладающее свойствами, подобными поверхностно-активным, и/или представляет собой форму указанного липида или подобного липиду материала, который относительно растворим, как и указанное поверхностно-активное вещество или материал, подобный поверхностно-активному веществу.

38. Пластырь по п.37, отличающийся тем, что липид или липидоподобный материал представляет собой липид или липоид, источником которого является биологический материал или соответствующий синтетический липид или любые его модификации, предпочтительно указанный липид является принадлежащим к классу фосфолипидов, соответствующих общей формуле



где R₁ и R₂ представляют собой алифатическую цепь, обычно C₁₀₋₂₀-ацил, или -алкил или частично ненасыщенный остаток жирной кислоты, в особенности олеоил-, пальмитолеил-, элаандоил-, линолеил-, линоленил-, линоленоил-, арахидоил-, вассинил-,

лаурил-, миристоил-, пальмитоил- или стеароиловую цепь; и где R₃, представляет собой водород, 2-триметиламино-1-этил, 2-амино-1-этил, C₁₋₄-алкил, C₁₋₅-алкил, замещенный карбоксигруппой, C₂₋₅-алкил, замещенный гидрокси, C₂₋₅-алкил, замещенный карбокси и гидроксигруппой или C₂₋₅-алкил, замещенный карбокси и аминогруппой, инозитол,

5 сфингозин или соли указанных соединений, указанные липиды, содержащие также глицериды, изопреноидные липиды, стероиды, стерины или стеролы, сульфо- или углеводородсодержащие липиды или любые другие образующие два слоя липиды, в частности наполовину протонированные жидкие жирные кислоты, при этом указанный липид выбирают из группы, включающей фосфатидилхолины, фосфатидилэтаноламины,

10 фосфатидилглицерины, фосфатидилинозитолы, фосфатидиловые кислоты, фосфатидилсерины, сфингомиелины или другие сфирофосфолипиды, гликосфинголипиды (включая цереброзиды, керамидполигексозиды, сульфатиды, сфингоплазмалогены), ганглиозиды и другие гликолипиды или синтетические липиды, в частности с соответствующими сфингозиновыми производными, или любые другие гликолипиды, при

15 этом две одинаковые или различные цепи могут быть присоединены через сложные эфирные группы к скелету (как диацильное или диалкеноильное соединение) или они могут быть присоединены к скелету с помощью простых эфирных связей, как диалкил-липиды.

39. Пластырь по п.37, отличающийся тем, что поверхностно-активное вещество или поверхностно-активный материал представляет собой неионное, цвиттерионное, анионное

20 или катионное поверхностно-активное вещество, особенно такая, как жирная кислота или спирт, алкил-три/ди/метиламмонийная соль; алкилсульфатная соль, моновалентная соль холата, деоксихолат, гликохолат, гликохолат, тауродеоксихолат, таурохолат и т.д., ацил- или алканоилдиметиламиноксид, особенно додецилдиметиламиноксид, алкил- или алканоил-N-метилглюкамид, N-алкил-N,N-диметилглицин, 3-(ацилдиметиламмоний)-

25 алкансульфонат, N-ацилсульфобетаин, полиэтиленгликольоктилфениловый простой эфир, особенно нонаэтиленгликольоктилфениловый эфир, полиэтиленацильный эфир, в особенности нонаэтилендодециловый эфир, полиэтиленгликольизоациловый эфир, особенно октаэтиленгликольизотридециловый эфир, полиэтиленациловый эфир, особенно октаэтилендодециловый эфир, полиэтиленгликольсорбитанациловый эфир, такой как

30 полиэтиленгликоль-20-монолаурат (Tween 20) или полиэтиленгликоль-20-сорбитанмоноолеат (Tween 80), полигидроксиэтиленациловый эфир, особенно полигидроксиэтиленлаурил, -миристоил, -цетилстеарил или -олеиловый простой эфир, как полигидроксиэтилен-4, или 6, или 8, или 10 или 12 и т.д., -лауриловый простой эфир (в Brij сериях) или в соответствующих сложных эфирах, например полигидроксиэтилен-8-

35 стеарат (Mugj 45), -лауратного или олеатного типа или в полиэтиленгликоль-касторовом масле 40, сорбитанмоноалкилат(например, в Arlacel или Span), в особенности сорбитанмонолаурат, ацил- или алканоил-N-метилглюкамиде, особенно в или деканоил-, или додеканоил-N-метилглюкамиде, алкилсульфат (соль), например в лаурил- или олеоилсульфате, деоксихолате натрия, гликохолате натрия, олеате натрия,

40 таурате натрия, соль жирной кислоты, такая как элаидат натрия, линолеат натрия, лаурат натрия, лизофосфолипид, такой как н-октадецилен(=олеоил)-глицерофосфатидиновая кислота, -фосфорилглицерин или -фосфорилсерин, н-ацил-, например, лаурил- или олеоилглицерофосфатидиновая кислота, -фосфорилглицерин или -фосфорилсерин, н-тетрадецилглицерофосфатидная кислота, -фосфорилглицерин

45 или -фосфорилсерин, соответствующий пальмитоэтоил-, елаидоил-, вассениллизофосфолипид или соответствующий фосфолипид с короткой цепью или другой поверхностью-активный полипептид.

40. Пластырь по п.27, отличающийся тем, что средний диаметр пенетранта находится между 30 и 500 нм, более предпочтительно между 40 и 250 нм, даже более

50 предпочтительно между 50 и 200 нм и особенно предпочтительно между 60 и 150 нм.

41. Пластырь по п.27, отличающийся тем, что общая сухая масса капелек в составе находится в интервале от 0,01 до 40 мас.% от общей сухой массы состава, более предпочтительно она находится между 0,1 и 30 мас.% и наиболее предпочтительно

находится между 0,5 и 20 мас.%.

42. Пластырь по п.27, отличающийся тем, что по крайней мере одно амфи菲尔ное соединение и/или по крайней мере одно крайне-активное соединение и поверхностно-активное соединение и/или по крайней мере одну гидрофильтрующую жидкость и агент

5 смешивают, если требуется отдельно, с образованием раствора, полученные частичные смеси или растворы затем последовательно объединяют для того, чтобы вызвать предпочтительно путем воздействия механической энергии, такой как встряхивание, перемешивание, вибрация, гомогенизация, воздействие ультразвуком, сдвиг, замораживание и распарка или фильтрование с использованием приемлемого
10 направленного давления, образование пенетрантов, которые ассоциируются с и/или включают агент.

43. Пластырь по п.42, отличающийся тем, что указанные амфи菲尔ные вещества растворяют в летучих растворителях, таких как спирты, особенно этанол, или в других фармацевтически приемлемых органических растворителях, таких как этанол, 1- и 2-
15 пропанол, бензиловый спирт, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль (молекулярная масса: 200-400 D) или глицерин, другие фармацевтически приемлемые органические растворители, такие как переохлаждающий газ, в особенности суперкритический газ CO₂, которые затем удаляют, особенно упариванием или разбавлением, перед проведением последней стадии.

20 44. Пластырь по п.27, содержащий негерметичную тыльную прокладку, внутреннюю прокладку, предотвращающую нежелательное выделение состава из пластыря во время хранения, при этом тыльная прокладка и внутренняя прокладка образуют резервуар.

45. Пластырь по п. 27, содержащий негерметичную тыльную прокладку; и матричный слой.

25 46. Пластырь по п.44 или 45, отличающийся тем, что негерметичная тыльная прокладка имеет значение интенсивности трансмиссии пара (MVTR) более чем 1000 г/м² день, предпочтительно более чем 5,000 г/м² день и наиболее предпочтительно более чем 10,000 г/м² день.

30 47. Пластырь по п.46, отличающийся тем, что негерметичная тыльная прокладка имеет поры размером меньше, чем 100 нм, предпочтительно меньше, чем 70 нм, более предпочтительно меньше, чем 30 нм.

35 48. Пластырь по п.47, отличающийся тем, что негерметичная тыльная прокладка содержит мембрану, предпочтительно выбранную из группы, содержащей полиуретановую мембрану, полизэфирную ультрафильтрационную пористую мембрану, поликарбонатную ультрафильтрационную пористую мембрану и полиэтиленовую микропористую мембрану.

49. Пластырь по п.47, отличающийся тем, что внутренняя прокладка содержит гомогенную мембрану, предпочтительно полизэфирную ультрафильтрационную пористую мембрану или поликарбонатную ультрафильтрационную пористую мембрану.

50 50. Пластырь по п.49, отличающийся тем, что мембранны имеют плотность пор, которая составляет до 5%, предпочтительно до 15%, более предпочтительно до 25% и наиболее предпочтительно более чем 25%, и/или размер пор, лежащий в интервале между 20 и 200 нм, предпочтительно между 50 и 140 нм и наиболее предпочтительно между 80 и 120 нм.

51. Пластырь по п.44, отличающийся тем, что внутренняя прокладка содержит гидрофобные ячеистые мембранны и/или нетканную шерсть с ячеистыми отверстиями, образованными гидрофобными нитями.

52. Пластырь по п.51, отличающийся тем, что внутренняя прокладка содержит микропористую полиэтиленовую мембрану, имеющую средние размеры пор, лежащие в интервале между 50 и 3000 нм, предпочтительно между 500 и 2000 нм и наиболее предпочтительно примерно 1500 нм.

53. Пластырь по п.27, отличающийся тем, что он содержит чувствительный к давлению адгезивный слой, предпочтительно адгезивный слой, содержащий полиацилат, полизобутилен, силикон, сополимер этилен винилацетата, поливинилпирролидон или гидрогель полиэтиленоксида.

54. Пластырь по любому из пп.43-45, отличающийся тем, что он содержит один или более дополнительный слой, включая слои, содержащие сиккатив, матричные слои, слои, содержащие ленты из губки и/или защитные слои.

5 55. Пластырь по любому из пп.43-45, отличающийся тем, что площадь поверхности мембранны, в которой выделяется лекарственное средство находится между 0,5 и 250 см², предпочтительно между 1 и 100 см², предпочтительно между 2 и 50 см² и более предпочтительно между 4 и 25 см².

10 56. Пластырь по п.27, отличающийся тем, что он включает по крайней мере две ячейки, которые отделены друг от друга во время хранения.

15 57. Пластырь по п.56, отличающийся тем, что состав и/или индивидуальные компоненты состава, и/или агента, или супензии/дисперсии пенетрантов без агентов содержат во время хранения в нескольких, предпочтительно менее чем 5, более предпочтительно в 3 и наиболее предпочтительно в 2 разделенных ячейках пластиря, которые при необходимости объединяют до или во время применения пластиря путем непосредственного механического действия, такого как давление, трение, растирание, кручение, разрывание, и/или опосредованно путем изменения температуры, осмотического давления или электрического потенциала.

20 58. Пластырь по любому из пп.56 и 57, отличающийся тем, что внешняя ячейка содержит системы инъекции, которые соединены с резервуаром.

25 59. Пластырь по любому из пп.56 и 57, отличающийся тем, что ячейки находятся внутри резервуара, который образуется с помощью тыльной прокладки и внутренней прокладки.

30 60. Пластырь по любому из пп.56 и 57, отличающийся тем, что ячейки расположены вертикально или рядом, бок о бок и/или одна ячейка включается во вторую ячейку, предпочтительно без скрепления с ней.

25 61. Пластырь по п.56 или 57, отличающийся тем, что ячейки отделены друг от друга с помощью контролируемо открытого барьера, предпочтительно мембранны и/или пробки и/или путем образующего слои ламирования.

35 62. Пластырь по п.27, содержащий негерметичную тыльную прокладку, мембранны, создающую резервуар, который разделен по крайней мере на две ячейки, причем состав непосредственно контактирует с кожей, когда происходит его высвобождение из резервуара.

35 63. Набор, содержащий состав, включающий в себя супендированные или диспергированные в полярной жидкости гиретранты, окруженные подобным мембране покрытием из одного или нескольких слоев, при этом покрытие содержит по крайней мере два амфи菲尔ных вещества с тенденцией к агрегации, отличающиеся коэффициентом растворимости, по крайней мере равном 10 в указанной полярной жидкости, по крайней мере один загуститель, взятый в таком количестве, чтобы повысить вязкость состава максимально до 5 кН с/м², так что облегчается намазывание состава и удержание лекарственного средства на площади нанесения, и/или по крайней мере один

40 антиоксидант, взятый в таком количестве, которое снижает увеличение индекса окисления до значения ниже 100% на период в 6 месяцев, и/или по крайней мере одно бактерицидное средство, взятое в количестве, которое снижает количество бактерий с 1 миллиона зародышей, добавленных на грамм общей массы состава до менее чем 100 в случае аэробных бактерий, до менее чем 10 в случае энтеробактерий и менее чем 1 в случае 45 *Pseudomonas aeruginosa* или *Staphilococcus aureus*, после периода в 4 дня, и устройство для введения указанного состава.

45 64. Набор по п.63, отличающийся тем, что состав содержится в бутылке или в любом другом упаковочном сосуде.

50 65. Набор по п.63, отличающийся тем, что устройство для введения состава представляет собой пластырь по любому из пп.27-62.

66. Набор по п.65, отличающийся тем, что устройство для введения состава содержит систему инъекции, предпочтительно шприц, который связан с резервуаром пластиря.

67. Набор по п.63, отличающийся тем, что устройство для введения состава содержит

мерный пульверизатор, спендер, каток или губку.

68. Способ введения агента в тело млекопитающего или в растение, заключающийся в том, что вводимый агент объединяют с составом пенетрантов, включающим в себя супенсированные или диспергированные в полярной жидкости пенетранты, окруженные 5 подобным мембране покрытием из одного или нескольких слоев, при этом покрытие содержит по крайней мере два амфи菲尔ных вещества с тенденцией к агрегации, отличающиеся коэффициентом растворимости, по крайней мере равном 10 в указанной полярной жидкости, по крайней мере один загуститель, взятый в таком количестве, чтобы повысить вязкость состава максимально до 5 кН с/м², так что облегчается намазывание 10 состава и удержание лекарственного средства на площади нанесения, и/или по крайней мере один антиоксидант, взятый в таком количестве, которое снижает увеличение индекса окисления до значения ниже 100% на период в 6 месяцев, и/или по крайней мере одно 15 бактерицидное средство, взятое в количестве, которое снижает количество бактерий с 1 миллиона зародышей, добавленных на грамм общей массы состава до менее чем 100 в случае аэробных бактерий, до менее чем 10 в случае энтеробактерий и менее чем 1 в случае *Pseudomonas aeruginosa* или *Staphilococcus aureus* после периода в 4 дня, и 20 наносят указанный состав на кожу, слизистую оболочку и/или эпидермис тела млекопитающего или растения.

69. Способ по п.68, отличающийся тем, что значение pH состава находится между 3 и 20 10, более предпочтительно между 4 и 9 и наиболее предпочтительно между 5 и 8.

70. Способ по п.68, отличающийся тем, что загуститель взят в таком количестве, чтобы повысить вязкость состава максимально до 1 кН·с/м² и наиболее предпочтительно до 0,2 кН·с/м², а антиоксидант взят в таком количестве, которое снижает увеличение индекса окисления до значения ниже 100% на период в 12 месяцев и более 25 предпочтительно менее чем на 50% на период 12 месяцев.

71. Способ по п.68, отличающийся тем, что по крайней мере одно бактерицидное средство добавляют в таком количестве, которое понижает количество бактерий с 1 миллиона зародышей, добавленных на грамм общей массы состава до менее чем 100 в случае аэробных бактерий и менее чем 10 в случае энтеробактерий и менее чем 1 в случае *Pseudomonas aeruginosa* или *Staphilococcus aureus* после периода в 3 дня и более 30 предпочтительно после периода в 1 день.

72. Способ по п.68, отличающийся тем, что указанный загуститель выбирают из класса фармацевтически приемлемых гидрофильных полимеров, таких как частично 35 этерифицированные производные целлюлозы, как карбоксиметил-, гидроксиэтил-, гидроксипропил-, гидроксипропилметил- или метилцеллюлоза; полностью синтетических гидрофильных полимеров, таких как полиакрилаты, полиметакрилаты, поли(гидроксиэтил)-, 40 поли(гидроксипропил)-, поли(гидроксипропилметил) метакрилаты, поликарбонитрилы, металлилсульфонаты, полиэтилены, полиоксиэтилены, полиэтиленгликоли, полиэтиленгликольлактиды, полиэтиленгликольдиакрилаты, поливинилпирролидоны, 45 поливиниловые спирты, поли(пропилметакрилаты), поли(пропиленформарат -со- этиленгликоли), полоксамеры, полиаспартамиды, (поперечно-сшитый гидразин) гиалуроновые кислоты, силиконы; природные смолы, содержащие альгинаты, каррагенаны, гуаровые смолы, желатины, трагаканты, (амидированные) пектины, ксантаны, хитозановые коллагены, агарозы: смеси и другие производные или их сополимеры и/или другие 50 фармацевтически или по крайней мере биологически приемлемые полимеры.

73. Способ по п.72, отличающийся тем, что концентрация указанного полимера находится в интервале между 0,01 и 10 мас.%, более предпочтительно в интервале между 0,1 и 5 мас.%, еще более предпочтительно в интервале между 0,25 и 3,5 мас.% и наиболее предпочтительно в интервале между 0,5 и 2 мас.%.

74. Способ по п.68, отличающийся тем, что указанный антиоксидант выбирают из синтетических фенольных антиоксидантов, таких как бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ) и ди-трет.-бутилфенол (LY178002, LY256548, HWA-131, BF-389, CI-986, PD-127443, E-5119, BI-L-239XX, и т.д.), третичный

- бутилгидрохинон (TBHQ), пропилгаллат (PG), 1-О-гексил-2,3,5- trimетилгидрохинон (HTHQ); ароматические амины (такие как дифениламин, п-алкилтио-о-анизидин, производные этилендиамина, карбазол, тетрагидроинденониндол); фенолы и феноловые кислоты (такие как гвяякол, гидрохинон, ванилин, галловые кислоты и их сложные эфиры,
- 5 протокатехутоевые кислоты, хининовая кислота, сиреневая кислота, элаговая кислота, салициловая кислота, нордигидрогуаретовая кислота (NDGA), эвгенол); токоферолы (включая токоферолы (альфа, бэта, гамма, дельта) и их производные, такие как токоферилацелат (например, -ацетат, -лаурат, миристат, -пальмитат, -олеат, -линолеат, и т.д. или любые другие пригодные токоферил-липоаты), токоферил-РОЕ-сукцинаты;
- 10 тролокс и соответствующие амид- и тиокарбоксамидные аналоги; аскорбиновая кислота и ее соли, изоаскорбаты (2 или 3 или 6)-о-алкиласкорбиновые кислоты, аскорбильные эфиры (например, 6-о-лауроил, миристоил, пальмитоил-, олеоил или линолеоил-L-аскорбиновая кислота, и т.п.); нестероидные противовоспалительные агенты (NSAIDs), такие как индометацин, диклофенак, мефенамовая кислота, флуфенамовая кислота, фенилбутазон,
- 15 оксифенбутазон ацетилсалициловая кислота, напроксен, дифлунизал, ибuproфен, кетопрофен, пиroxикам, пеницилламин, пеницилламин дисульфид, примахин, хинаクリн, хлорохин, гидроксихлорохин, азатиоприн, фенобарбитал, адетаминефен); аминосалициловые кислоты и производные; метабисульфит натрия, тиомочевина; хелатирующие агенты, такие как EDTA, GDTA, десферрал; глюкоза, убихинол-10;
- 20 ферментные антиоксиданты, такие как супероксидная дисмутаза и металлические комплексы с аналогичной активностью, включая каталазу, глутатион пероксидазу, и менее комплексные молекулы, такие как бэта-каротин, билирубин. мочевую кислоту; флавоноиды (например, флавоны, флавонолы, флавононы, флаваноны, хаконы, антоцианин), N-ацетилцистеин, мезна, глутатион, производные тиогистидина, триазолы; танины,
- 25 коричная кислота, гидроксикоричные кислоты и их сложные эфиры (например, кумариновые кислоты и сложные эфиры, кофеиновая кислота ее сложные эфиры, феруловая кислота, (изо-) хоргениновая кислота, синапиновая кислота); экстракты из специй (например, из чеснока, корицы, шалфея, розмарина, мускатного ореха); карносовая кислота, карносол, карсолевая кислота; розмариновая
- 30 кислота, розмариниденол, гентизиновая кислота, феруловая кислота; экстракты из овсяной крупы, такие как авенантрамид 1 и 2; тиоэфиры, дитиоэфиры, сульфоксида, тетраалкилтиурамдисульфиды; фитиновая кислота, стероидные производные (например, U74006F); метаболиты триптофана (например, 3-гидроксикинуренин, 3-гидроксиантраниловая кислота) и органохалкогениды или тому подобное представляющие
- 35 собой фермент, подавляющий окисление.

75. Способ по п.74, отличающийся тем, что концентрация ВНА или ВНТ находится между 0,001 и 2 мас.%, более предпочтительно находится между 0,0025 и 0,2 мас.% и наиболее предпочтительно находится между 0,005 и 0,02 мас.%, концентрация TBHQ и PG находится между 0,001 и 2 мас.%, более предпочтительно находится между 0,005 и 0,2 мас.% и

40 наиболее предпочтительно находится между 0,01 и 0,02 мас.%, концентрация токоферолов находится между 0,005 и 5 мас.%, более предпочтительно находится между 0,01 и 0,5 мас.% и наиболее предпочтительно находится между 0,05 и 0,075 мас.%, концентрация эфиров аскорбиновой кислоты находится между 0,001 и 5, более предпочтительно находится между 0,005 и 0,5 и наиболее предпочтительно находится между 0,01 и 0,15 мас.%, аскорбиновой кислоты находится между 0,001 и 5, более предпочтительно находится между 0,005 и 0,5 мас.% и наиболее предпочтительно находится между 0,01 и 0,1 мас.%, концентрация бисульфита натрия и метабисульфита натрия находится между 0,001 и 5, более предпочтительно находится между 0,005 и 0,5 мас.% и наиболее предпочтительно находится между 0,01-0,15 мас.%, концентрация тиомочевины находится

45 между 0,0001 и 2 мас.%, более предпочтительно находится между 0,0005 и 0,2 и наиболее предпочтительно находится между 0,001-0,01 мас.%, наиболее часто 0,005 мас.%, концентрация цистеина находится между 0,01 и 5, более предпочтительно находится между 0,05 и 2 мас.% и наиболее предпочтительно находится между 0,1 и 1,0 мас.%,

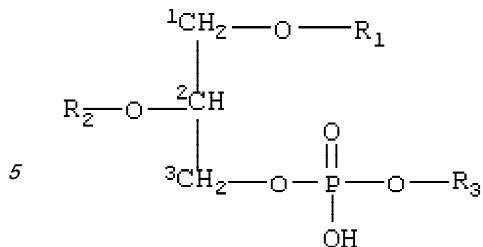
наиболее часто 0,5 мас.%, концентрация монотиоглицерина находится между 0,01 и 5 мас.%, более предпочтительно находится между 0,05 и 2 мас.% и наиболее предпочтительно находится между 0,1-1,0 мас.%, наиболее часто 0,5 мас.%, концентрация NDGA находится между 0,0005-2 мас.% более предпочтительно находится между 0,001- 0,2 мас.% и наиболее предпочтительно находится между 0,005-0,02 мас.%, наиболее часто 0,01 мас.%, концентрация глутатиона находится между 0,005 и 5 мас.%, более предпочтительно находится между 0,01 и 0,5 мас.% и наиболее предпочтительно находится между 0,05 и 0,2 мас.%, наиболее часто 0,1 мас.%, концентрация EDTA находится между 0,001 и 5 мас.%, даже более предпочтительно находится между 0,005 и 0,5 мас.%, и наиболее предпочтительно находится между 0,01 и 0,2 мас.%, наиболее часто между 0,05 и 0,975 мас.%, концентрация лимонной кислоты находится между 0,001 и 5 мас.%, даже более предпочтительно находится между 0,005 и 3 мас.% и наиболее предпочтительно находится между 0,01-0,2, наиболее часто между 0,3 и 2 мас.%.

76. Способ по п.68, отличающийся тем, что указанное бактерицидное средство выбирают из спиртов с короткой цепью, таких как этиловый и изопропиловый спирт, хлорбутанол, бензиловый спирт, хлорбензиловый спирт, дихлорбензиловый спирт; гексахлорофен; из фенольных соединений, таких как крезол, 4-хлор-м-крезол, п-хлор-м-ксиленол, дихлорофен, гексахлорофен, повидон-иодид; из парабенов, особенно алкилпарабенов, таких как метил-, этил, пропил-, бутилпарабен, бензилпарабен; из кислот, таких как сорбиновая кислота, бензойная кислота и их солей; из четвертичных аммонийных соединений, таких как алконевые соли, например бензалкониевая соль, в особенности хлориды или бромиды, цетримониевые соли, например бромиды; феноалкециниевая соль, такая как фенододециний бромид, цетилпиридиний хлорид или другие такие соли; из соединений ртути, таких как фенилацетат ртути, борат или нитрат тиомерсалт; хлоргексидин или его глюконат; из активных соединений антибиотиков биологического происхождения или их смесей.

77. Способ по п.76, отличающийся тем, что объемная концентрация спиртов с короткими цепями в случае этилового, пропилового, бутилового или бензилового спирта составляет вплоть до 10 мас.%, более предпочтительно вплоть до 5 мас.% и наиболее предпочтительно находится в интервале между 0,5-3 мас.%, и в случае хлорбутанола находится в интервале между 0,3-0,6 мас.%; объемная концентрация парабенов, особенно в случае метилпарабена, находится в интервале между 0,05-0,2 мас.%; и в случае пропилпарабена находится в интервале между 0,002-0,02 мас.%; объемная концентрация сорбиновой кислоты находится в интервале между 0,05-0,2 мас.%, и в случае бензойной кислоты находится в интервале между 0,1-0,5 мас.%; объемная концентрация фенолов, триклозана находится в интервале между 0,1-0,3 мас.% и объемная концентрация хлоргексидина находится в интервале между 0,01-0,05 мас.%.

78. Способ по п.68, отличающийся тем, что менее растворимое среди агрегирующих веществ представляет собой липид или подобный липиду материал, в особенности полярный липид, в то время как вещество, которое более растворимо в сусpendирующй жидкости и которое снижает среднее значение энергии упругости капельки, представляет собой поверхностно-активное вещество или другое вещество, обладающее свойствами, подобными поверхностно-активным, и/или представляет собой форму указанного липида или подобного липиду материала, который относительно растворим, как и указанное 45 поверхенностно-активное вещество или материал, подобный поверхенностно-активному веществу.

79. Способ по п.78, отличающийся тем, что липид или липидоподобный материал представляет собой липид или липоид, источником которого является биологический материал, или соответствующий синтетический липид, или любые его модификации, 50 предпочтительно указанный липид является принадлежащим к классу фосфолипидов, соответствующих общей формуле



- где R_1 и R_2 представляют собой алифатическую цепь, обычно C_{10-20} -ацил, или -алкил или частично ненасыщенный остаток жирной кислоты, в особенности, олеоил-,
 10 пальмитолеоил-, элаидоил-, линолеил-, линоленил-, линоленоил-, арахидоил-, вассинил-, лауроил-, миристоил-, пальмитоил- или стеароиловую цепь; и где R_3 представляет собой водород, 2-триметиламино-1-этил, 2-амино-1-этил, C_{1-4} -алкил, C_{1-5} -алкил, замещенный карбоксигруппой, C_{2-5} -алкил, замещенный гидрокси-, C_{2-5} -алкил, замещенный карбокси и гидроксигруппой или C_{2-5} -алкил, замещенный карбокси и аминогруппой, инозитол,
 15 сфингозин или соли указанных соединений, указанные липиды, содержащие также глицериды, изопреноидные липиды, стероиды, стерины или стеролы, сульфо- или углеводородсодержащие липиды или любые другие образующие два слоя липиды, в частности, наполовину протонированные жидкые жирные кислоты, при этом указанный липид выбирают из группы, включающей фосфатидилхолины, фосфатидилэтаноламины,
 20 фосфатидилглицерины, фосфатидилинозитолы, фосфатидиловые кислоты, фосфатидилсерины, сфингомиелины или другие сфингофосфолипиды, гликосфинголипиды (включая цереброзиды, керамидполигексозиды, сульфатиды, сфингоплазмалогены), ганглиозиды и другие гликолипиды или синтетические липиды, в частности с соответствующими сфингозиновыми производными, или любые другие гликолипиды, при
 25 этом две одинаковые или различные цепи могут быть присоединены через сложные эфирные группы к скелету (как диацильное или диалкеноильное соединения или они могут быть присоединены к скелету с помощью простых эфирных связей, как диалкил-липиды).
80. Способ по п.78, отличающийся тем, что поверхностно-активное вещество или поверхностно-активный материал представляет собой неионное, цвиттерионное, анионное
 30 или катионное поверхностно-активное вещество, особенно такая, как жирная кислота или спирт, алкил-три/ди/метиламмонийная соль, алкилсульфатная соль, моновалентная соль холата, деоксихолат, гликохолат, гликохолат, тауродеоксихолат, таурохолат, и т.д., ацил- или алканоилдиметиламиноксид, особенно додецилдиметиламиноксид, алкил- или алканоил-N-метилглюкамид, N-алкил-N,N-диметилглицин, 3-(ацилдиметиламмоний)-
 35 алкансульфонат, N-ацилсульфобетаин, полиэтиленгликольоктилфениловый простой эфир, особенно нанаэтиленгликольоктилфениловый эфир, полиэтиленацильный эфир, в особенности нанаэтилендодециловый эфир, полиэтиленгликольизоациловый эфир, особенно октаэтиленгликольизотридециловый эфир, полиэтиленациловый эфир, особенно октаэтилендодециловый эфир, полиэтиленгликольсорбитанациловый эфир, такой как
 40 полиэтиленгликоль-20-монолаурат (Tween 20) или полиэтиленгликоль-20-сорбитанмоноолеат (Tween 80), полигидроксиэтиленациловый эфир, особенно полигидроксиэтиленлаурил, -миристоил, -цетилстеарил или -олеоиловый простой эфир, как полигидроксиэтилен-4, или 6, или 8, или 10 или 12 и т.д.; -лауриловый простой эфир (в Brij сериях) или в соответствующих сложных эфирах, например полигидроксиэтилен-8-
 45 стеарат (Mugj 45), -лауратного или олеатного типа или в полиэтиленгликоль-20-касторовом масле 40, сорбитанмоноалкилат(например, в Arlacel или Span), в особенности сорбитанмонолаурат, ацил- или алканоил-N-метилглюкамиде, особенно в или деканоил- или додеканоил-N-метилглюкамиде, алкилсульфат (соль), например в лаурил- или олеоилсульфате, деоксихолате натрия, гликохолате натрия, олеате натрия,
 50 таурате натрия, соль жирной кислоты, такая как элаидат натрия, линолеат натрия, лаурат натрия, лизофосфолипид, такой как н-октадецилен(=олеоил)-глицерофосфатидиновая кислота, -фосфорилглицерин или -фосфорилсерин, н-ацил-, например, лаурил- или олеоилглицерофосфатидиновая кислота, -фосфорилглицерин

или -фосфорилсерин, н-тетрадецилглицерофосфатидная кислота, -фосфорилглицерин или -фосфорилсерин, соответствующий пальмитоэлоил-, елаидоил-, вассениллизофосфолипид или соответствующий фосфолипид с короткой цепью или другой поверхностью-активный полипептид.

5 81. Способ по п.68, отличающийся тем, что средний диаметр пенетранта находится между 30 и 500 нм, более предпочтительно между 40 и 250 нм, даже более предпочтительно между 50 и 200 нм и особенно предпочтительно между 60 и 150 нм.

82. Способ по п.68, отличающийся тем, что общая сухая масса капелек в составе находится в интервале от 0,01 до 40 мас.% от общей сухой массы состава, более предпочтительно она находится между 0,1 и 30 мас.% и наиболее предпочтительно находится между 0,5 и 20 мас.%.

10 83. Способ по п.68, отличающийся тем, что по крайней мере одно амфи菲尔ное соединение и/или по крайней мере одно крайне-активное соединение и поверхностью-активное соединение и/или по крайней мере одну гидрофильную жидкость и агент смешивают, если требуется отдельно, с образованием раствора, полученные частичные смеси или растворы затем последовательно объединяют для того, чтобы вызвать предпочтительно путем воздействия механической энергии, такой как встряхивание, перемешивание, вибрация, гомогенизация, воздействие ультразвуком, сдвиг, замораживание и распарка или фильтрование с использованием приемлемого 15 направленного давления, образование пенетрантов, которые ассоциируются с и/или включают агент.

20 84. Способ по п.83, отличающийся тем, что указанные амфи菲尔ные вещества растворяют в летучих растворителях, таких как спирты, особенно этанол, или в других фармацевтически приемлемых органических растворителях, таких как этанол, 1- и 2-пропанол, бензиловый спирт, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль или глицерин, другие 25 фармацевтически приемлемые органические растворители, такие как переохлаждающий газ, в особенности суперкритический газ CO₂, которые затем удаляют, особенно упариванием или разбавлением, перед проведением последней стадии.

30 85. Способ по п.68, отличающийся тем, что указанные агенты и пенетранты готовят для связывания, по крайней мере частично, после образования указанных пенетрантов, например после впрыскивания раствора лекарственного препарата в фармацевтически приемлемой жидкости, такой как этанол, 1- и 2-пропанол, бензиловый спирт, пропилен гликоль, полиэтиленгликоль) или глицерин, в сусpendingирующую среду одновременно с образованием пенетранта, возможно с использованием сорасторения лекарственного 35 препарата с по крайней мере несколькими пенегрантными ингредиентами.

35 86. Способ по п.68, отличающийся тем, что пенетранты, с которыми связывается агент, готовят непосредственно перед применением состава из пригодного концетранта или лиофилизата.

40 87. Способ по п.68, отличающийся тем, что состав наносят путем распыления, намазывания, накатывания или натирания на площадь поверхности нанесения, в частности, используя дозированный пульверизатор, спендер, валик, или губку, или негерметичный пластырь.

45 88. Способ по п.68, отличающийся тем, что барьера является часть тела животного или человека, предпочтительно кожа или по крайней мере частично кератинизированный эндотелий и/или назальная или любая другая слизистая оболочка.

50 89. Способ по п.68, отличающийся тем, что доза, наносимая на площадь поверхности находится между 0,1 и 40 мг см⁻², более предпочтительно находится между 0,25 и 30 мг см⁻² и более предпочтительно находится между 0,5 и 15 мг см⁻² в случае, если пенетрант наносят на кожу или по крайней мере на частично кератинизированный эндотелий.

90. Способ по п.68, отличающийся тем, что доза, наносимая на площадь поверхности, находится между 0,05 и 20 мг см⁻², более предпочтительно находится между 0,1 и 15 мг см⁻² и наиболее предпочтительно находится между 0,5 и 10 мг см⁻², в случае, если

пенетрант наносят на назальную или другую слизистую оболочку.

91. Способ по п.68, отличающийся тем, что доза, наносимая на площадь поверхности, находится между 0,0001 и 0,1 мг см⁻², более предпочтительно находится между 0,0005 и 0,05 мг см⁻² и наиболее предпочтительно находится между 0,001 и 0,01 мг см⁻², в случае,

5 если пенетрант наносят на тело растения, листья растения или иглы растения.

92. Способ по п.68, отличающийся тем, что его используют для вызова иммунного ответа у человека или других млекопитающих путем вакцинации указанных млекопитающих.

93. Способ по п.68, отличающийся тем, что его используют для вызова
10 терапевтического воздействия у человека или других млекопитающих.

15

20

25

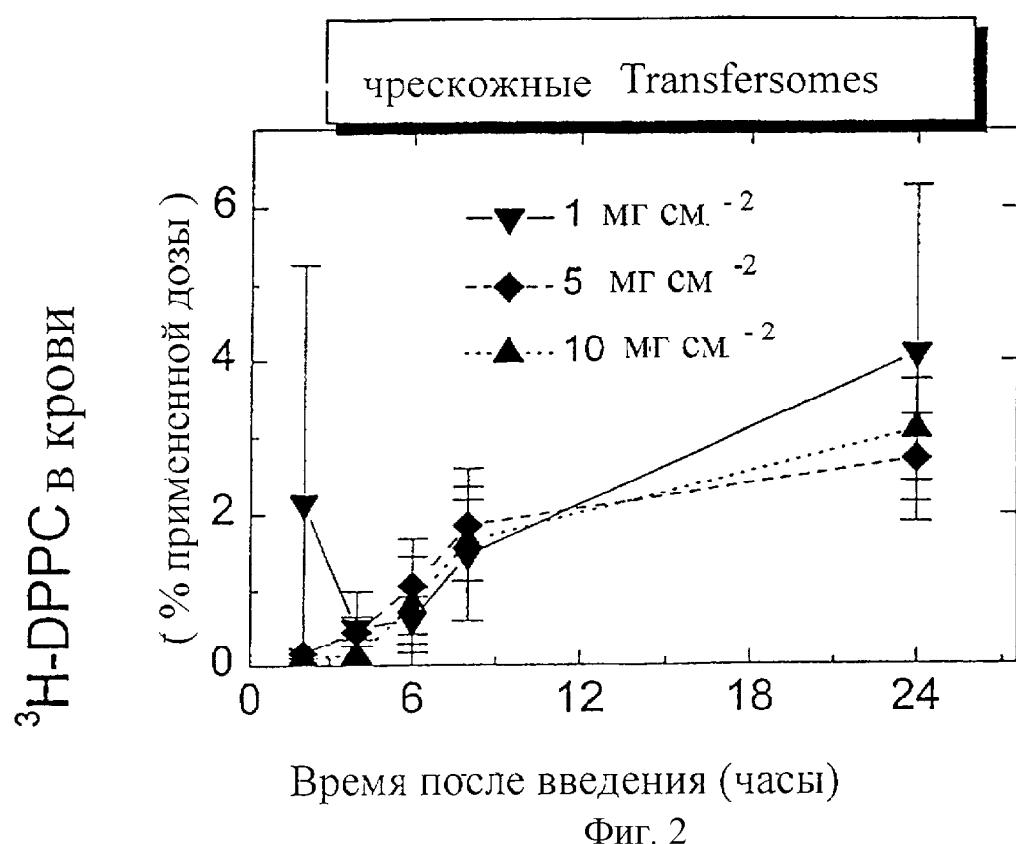
30

35

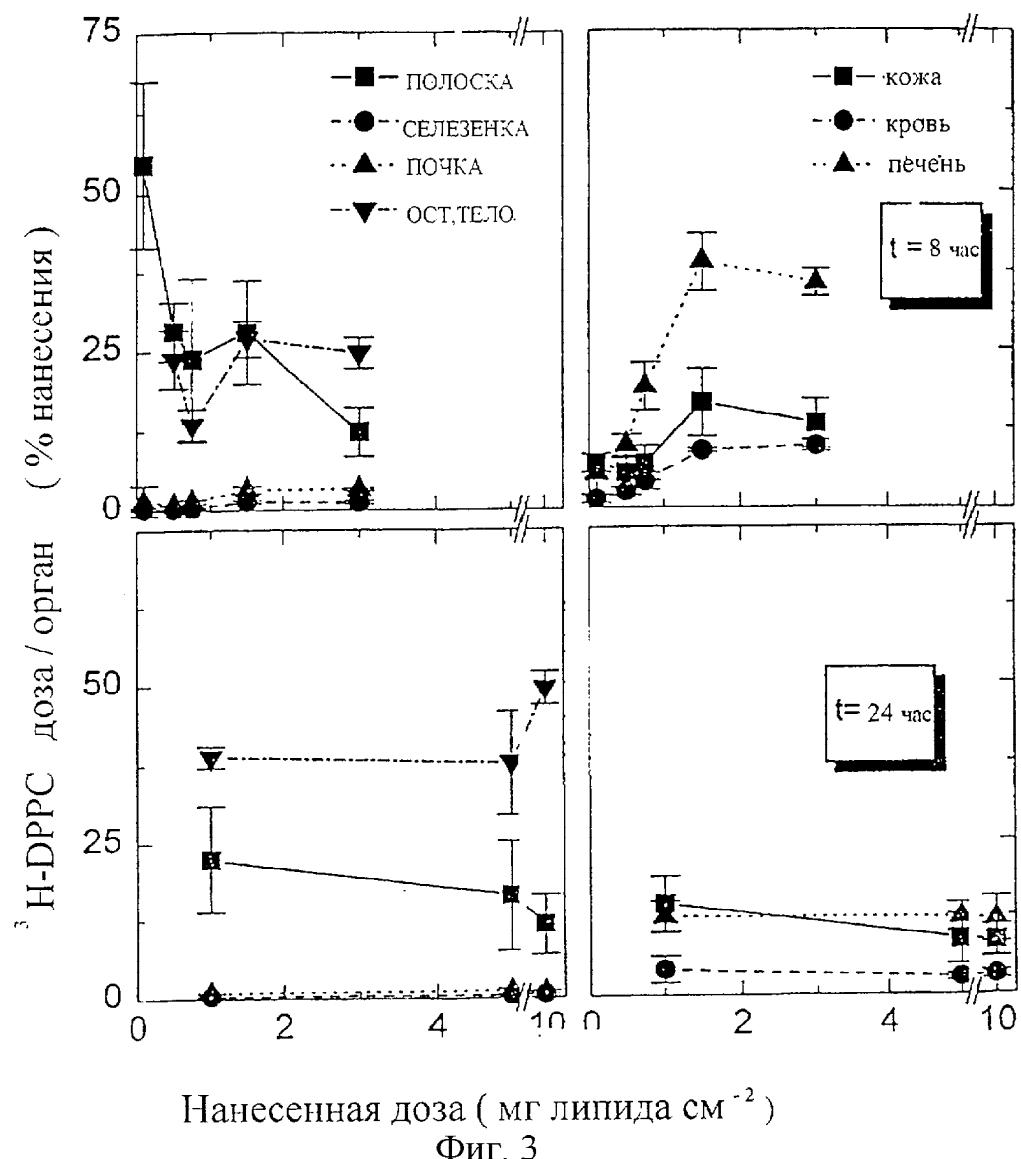
40

45

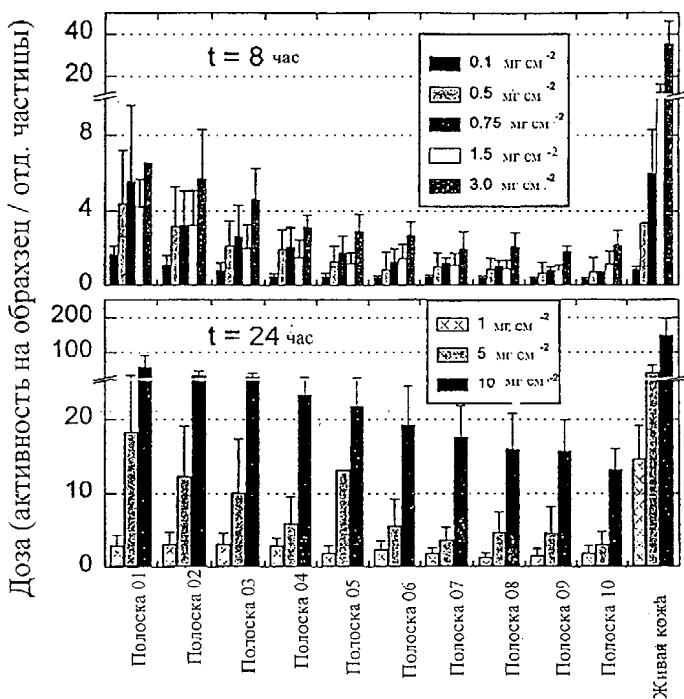
50



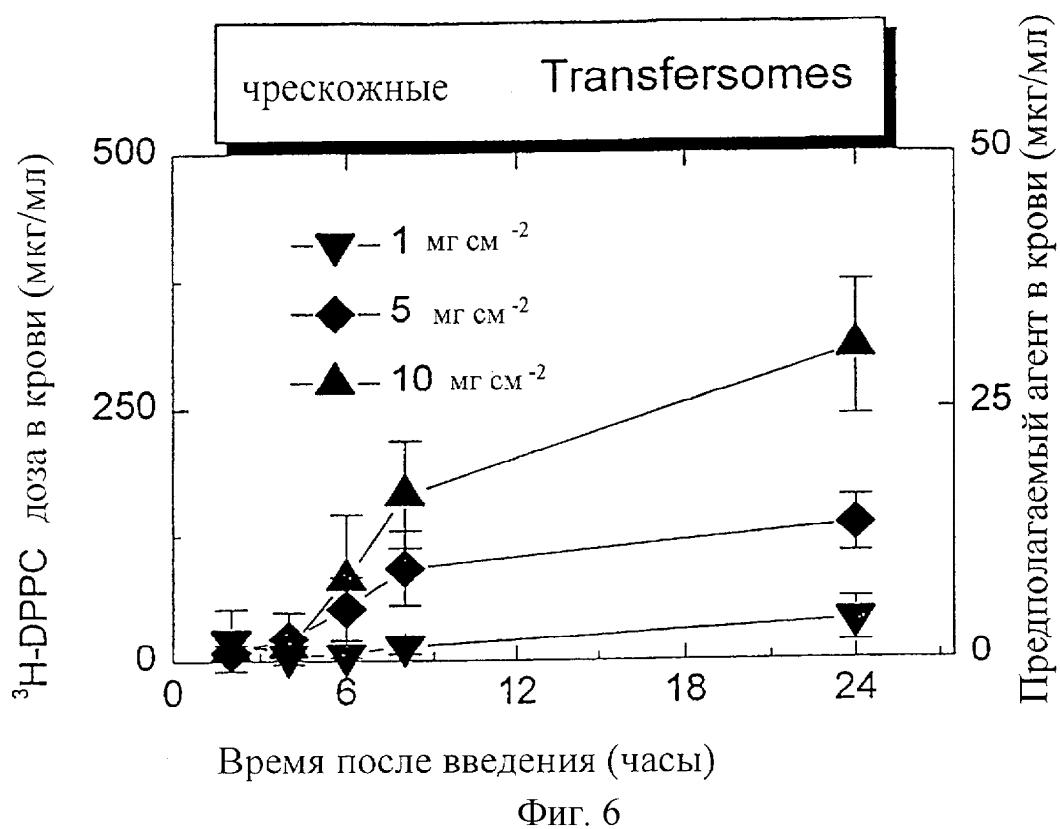
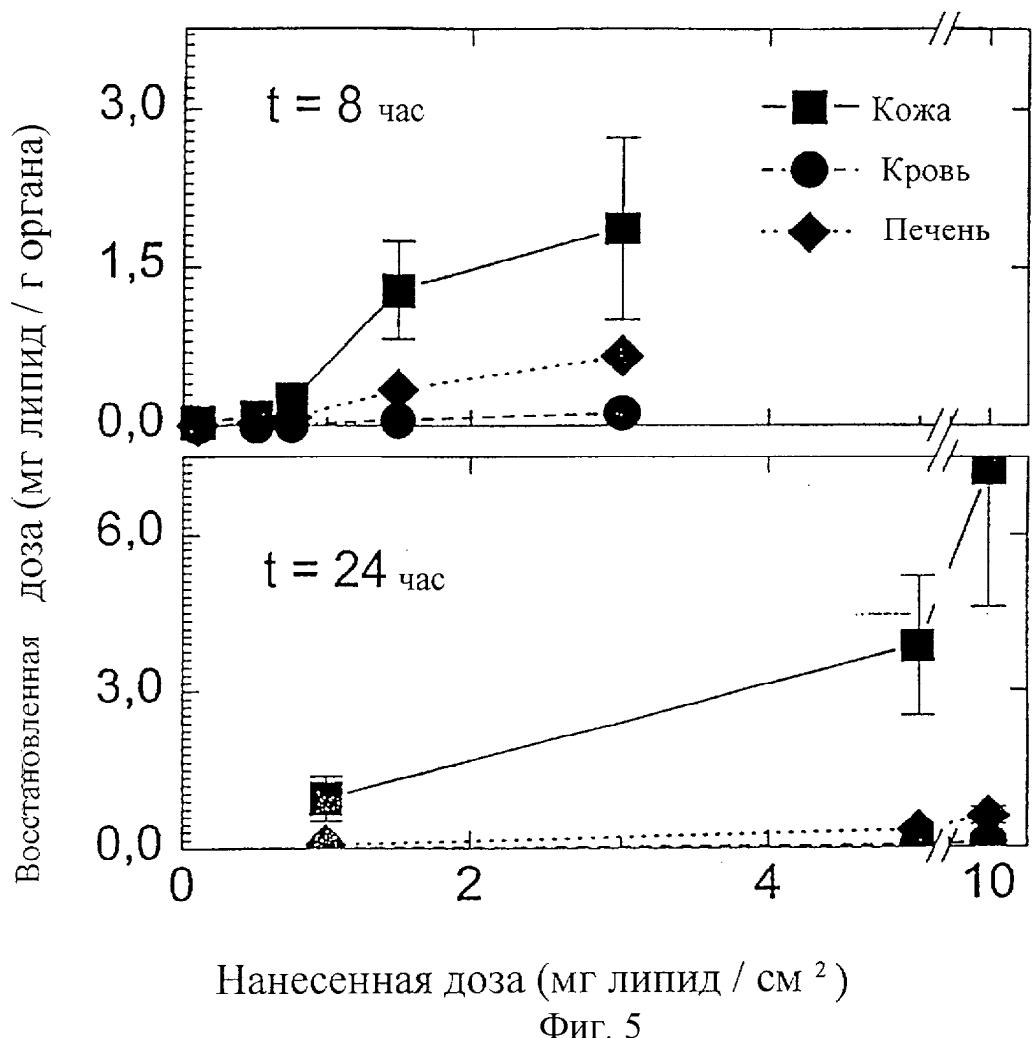
Фиг. 2

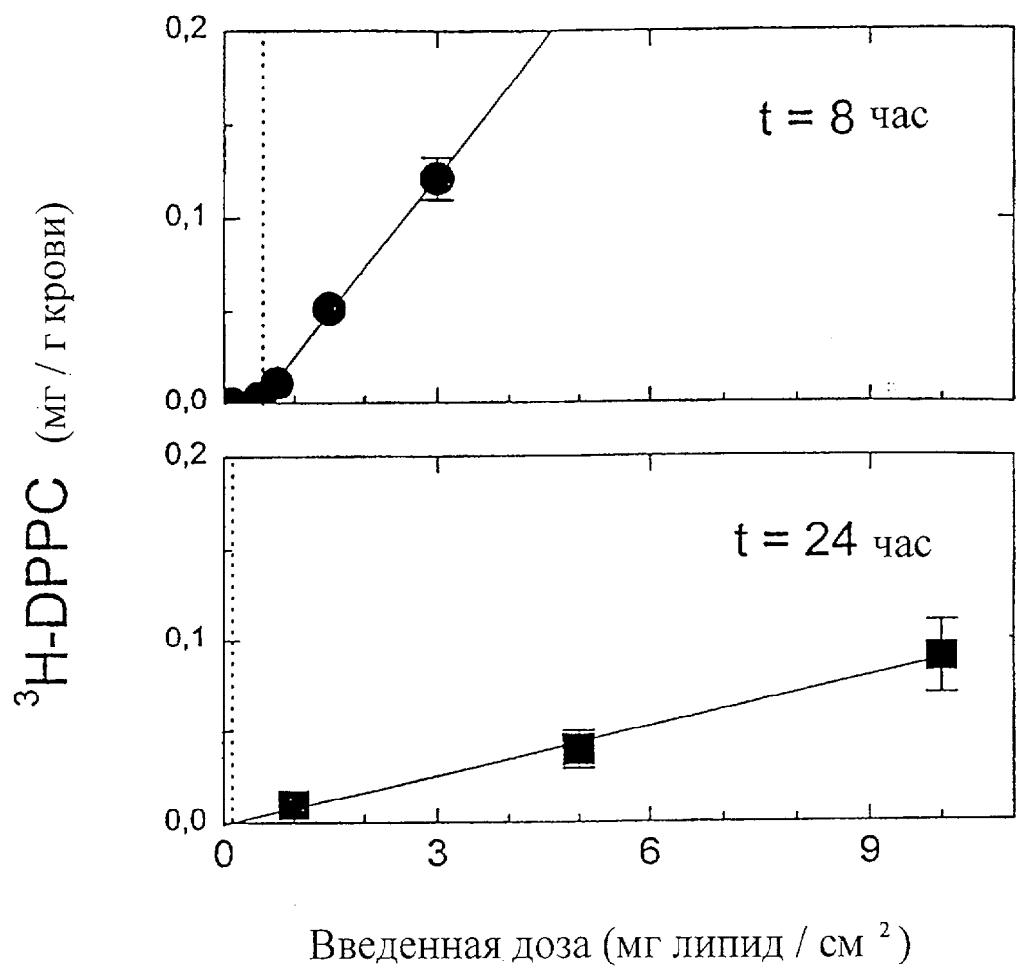


Нанесенная доза (мг липида см^{-2})
Фиг. 3

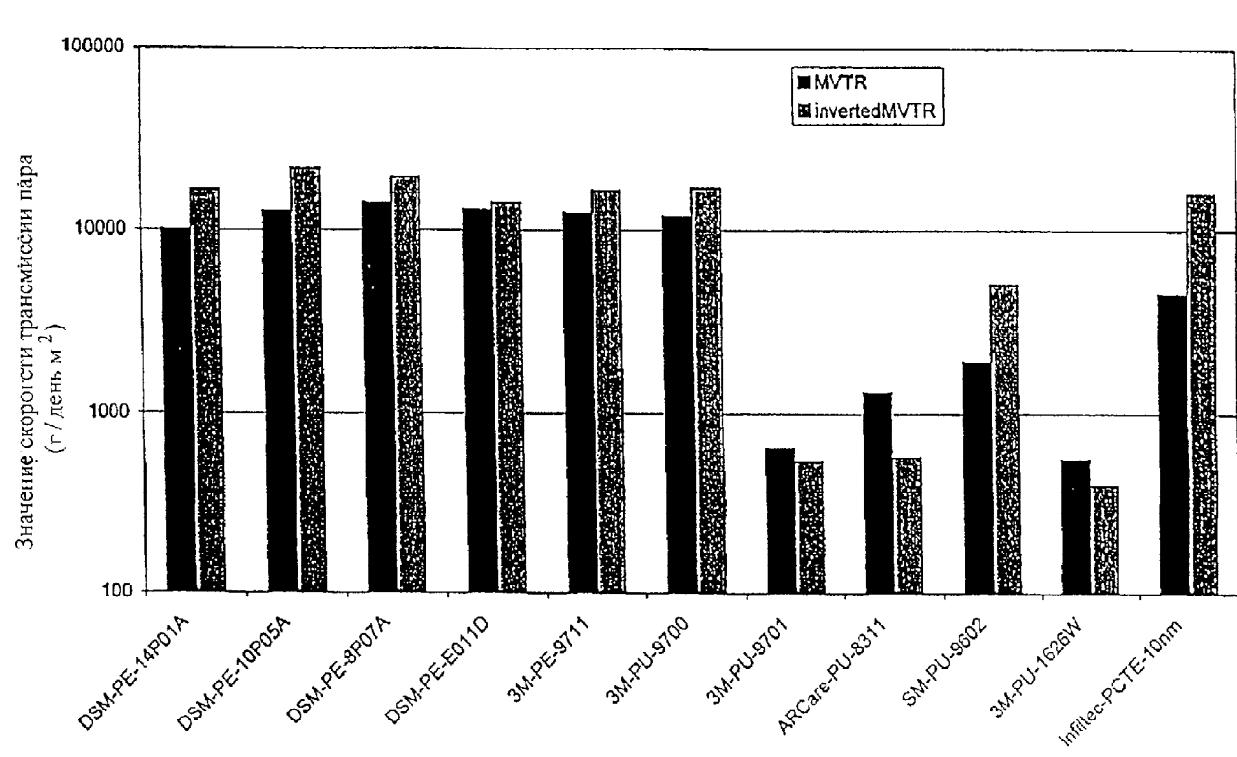


Фиг. 4



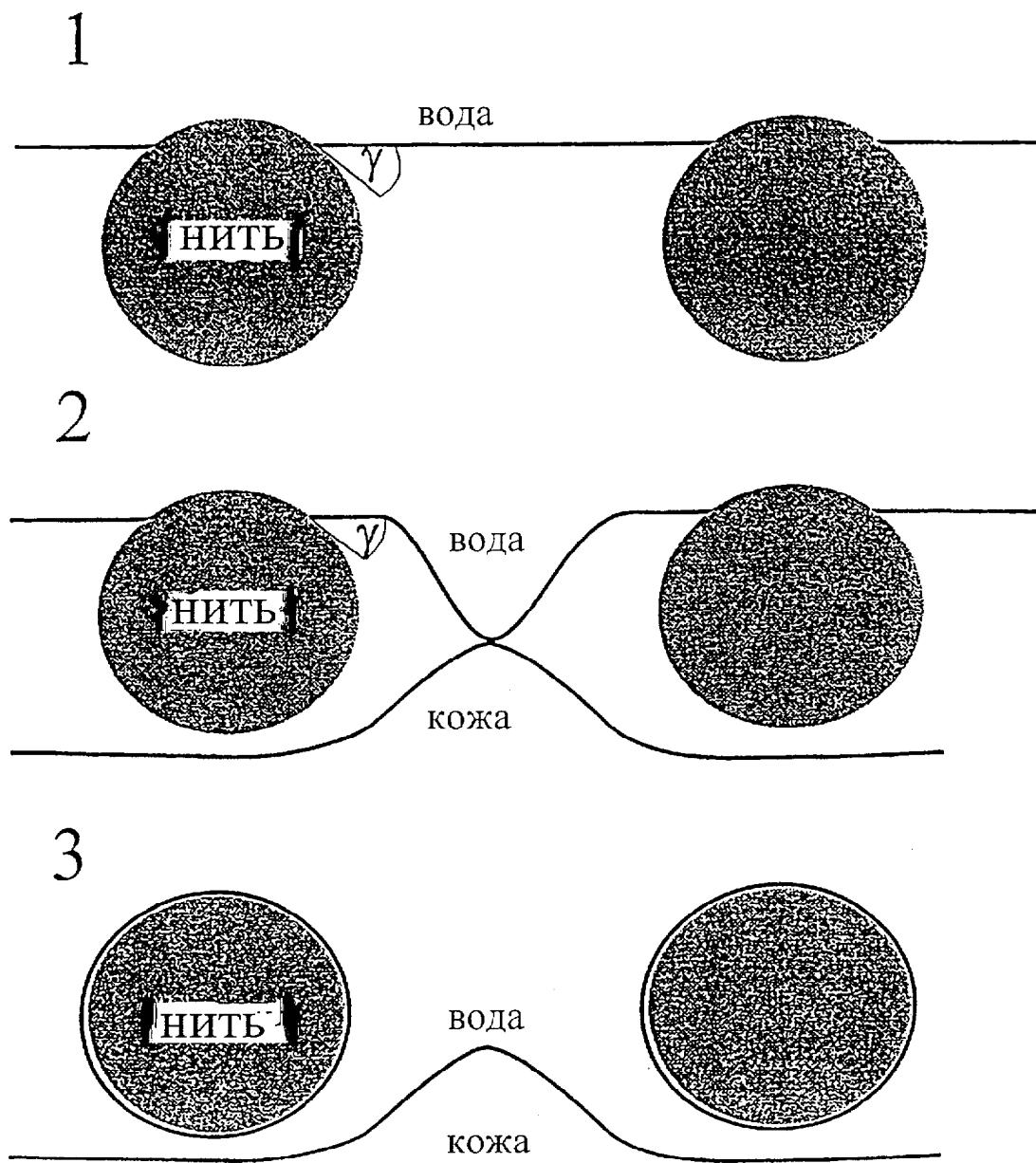


Значение скорости трансмиссии пара в эксперименте



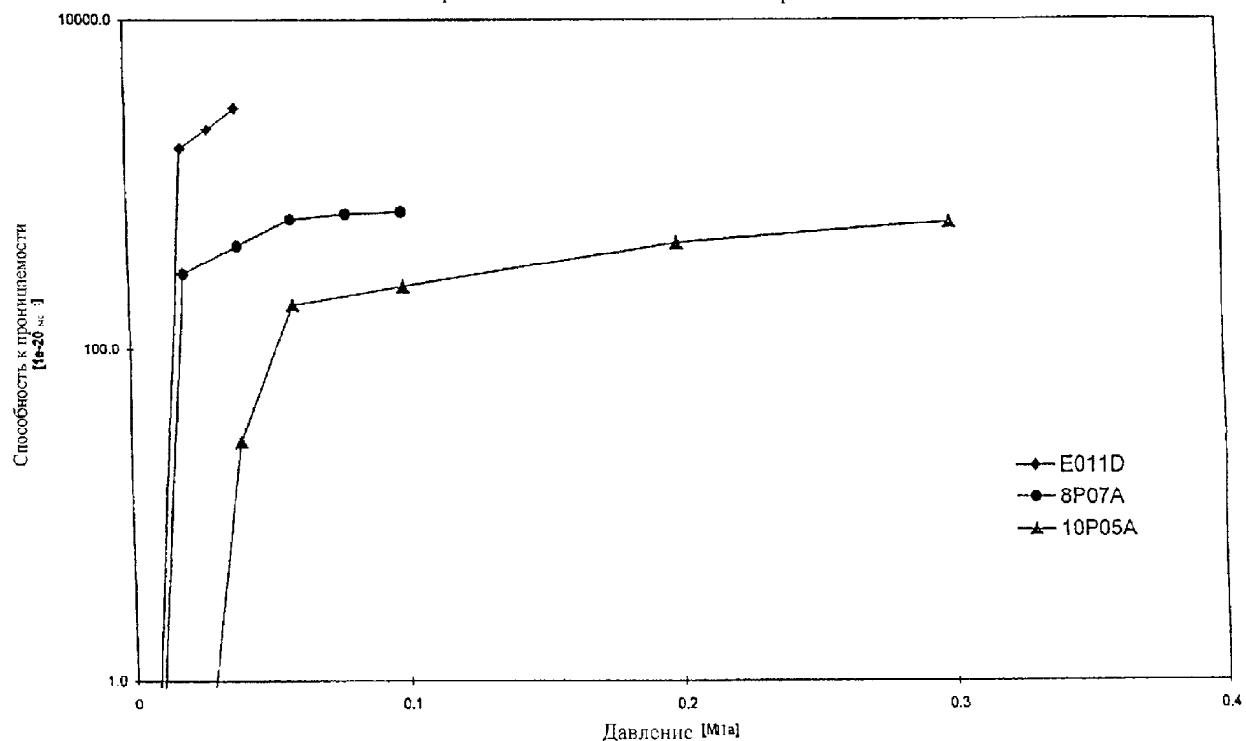
Тип мембранны (Производство-Материал-Артикуль)

Фиг. 8

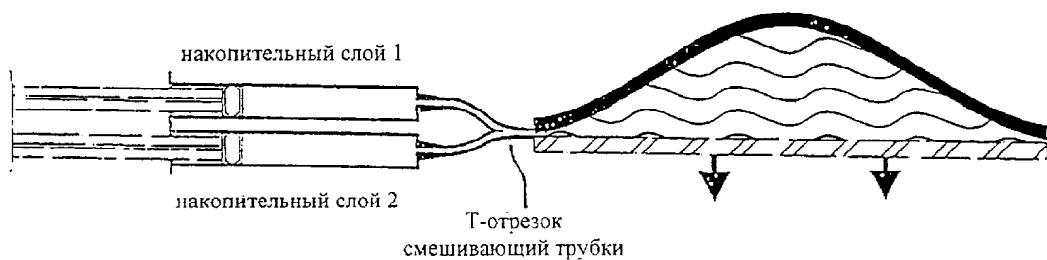


Фиг. 9

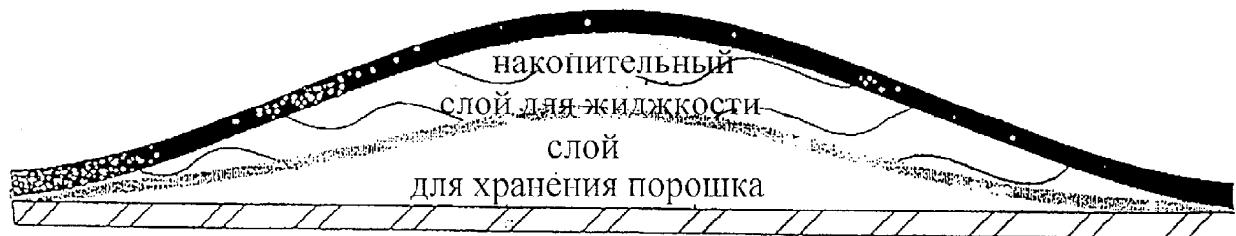
Способность проницаемости для Transfersomes
Ch.B.:261099-100 с различными полиэтиленовыми мембранами



Фиг. 10
смешивающий слой



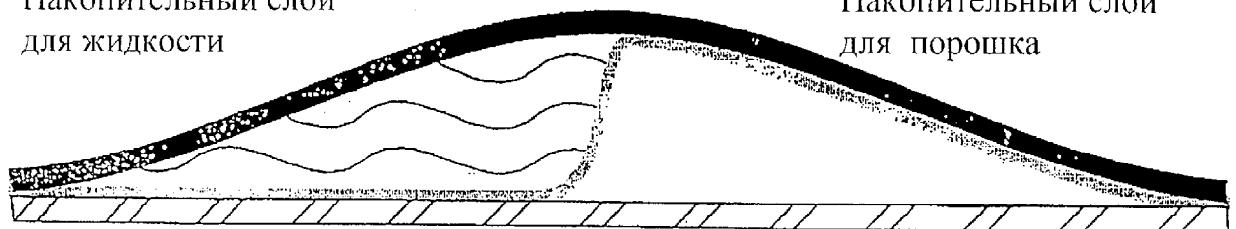
Фиг. 11



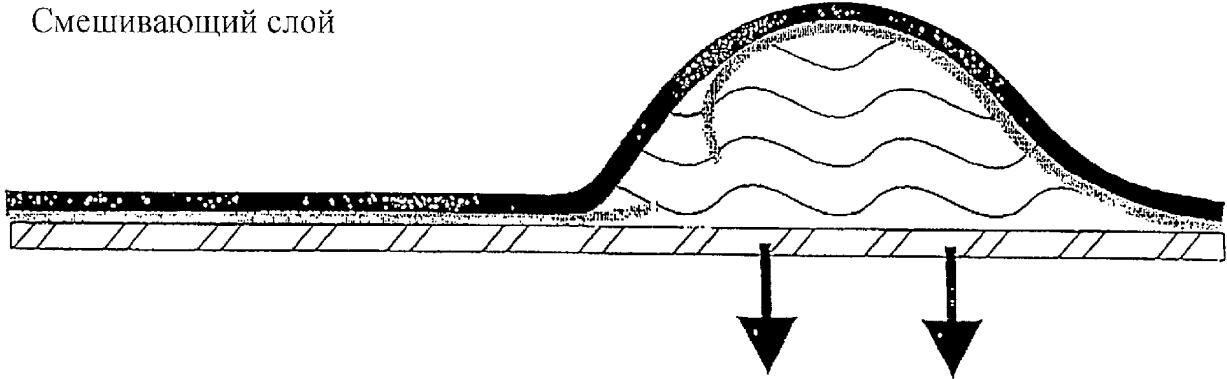
Фиг. 12

Накопительный слой
для жидкости

Накопительный слой
для порошка



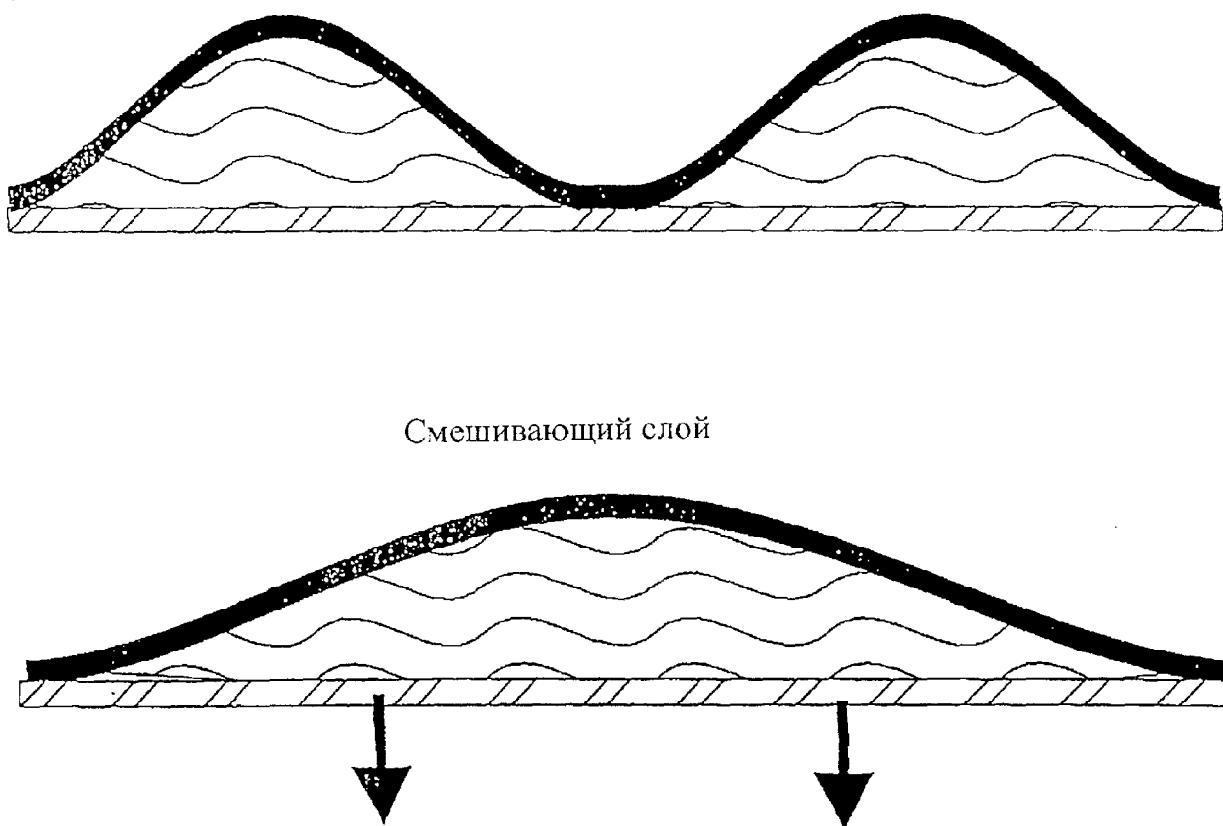
Смешивающий слой



Фиг. 13

Накопительный слой
для жидкости 1

Накопительный слой
для жидкости 2



Фиг. 14