

### Область техники

Изобретение относится к полутвердым и жидким формам для фармацевтического введения путем трансдермального применения, которые содержат фармацевтически активный ингредиент, который является фоточувствительным в интервале УФ, и по крайней мере один УФ светопоглощающий наполнитель (УФ-поглотитель).

Из числа полутвердых и жидких форм для трансдермального введения изобретение, в частности, относится к трансдермальным гелям, гелевая основа которых состоит из воды, спирта, по крайней мере одного полимера, образующего гель, и необязательно дополнительных ингредиентов. Такие гели также называются гидроспиртовыми гелями.

Присутствующий УФ-поглотитель является растворенным или диспергированным в геле.

### Уровень техники

Из патентной и технической литературы известно, что трансдермальное применение фармацевтически активных веществ имеет различные преимущества по сравнению с пероральным введением фармацевтического средства, такие как, например,

отсутствие метаболизма первого прохождения для активного ингредиента путем обхода желудочно-кишечного тракта,

синхронное высвобождение активного ингредиента в течение ряда часов, обусловленное депо-функцией кожи,

в результате чего достигается поддержание постоянных уровней в плазме крови.

В случае хорошо известных трансдермальных терапевтических систем до сегодняшнего дня существенно две различные фармацевтические формы были способными получить одобрение. Существует большое количество терапевтических пластырей, которые содержат активный ингредиент, растворенный или суспендированный в матриксе.

В последние годы, кроме того, хорошо зарекомендовали себя полутвердые трансдермальные формы для введения и, в частности, гели. Значительное преимущество этой формы по сравнению с трансдермальными пластырями состоит в лучшей переносимости кожей неокклюзионной фармацевтической формы. Дополнительные преимущества усматриваются в индивидуальном дозировании и в том, что пользователь явным образом не привлекает к себе внимание как лицо, которое является больным, или иным образом нуждается в лечении.

Различные фармацевтически активные ингредиенты, которые являются приемлемыми для трансдермального применения (например, нифедипин, никотин, производные арилпропионовой кислоты и бензофенона, гестоден, левоноргестрел, эстрадиол и другие гормоны, приемлемые для трансдермального введения) являются фоточувствительными. Фоточувствительные вещества поглощают излучение в пределах ультрафиолетового интервала (УФ, 280-400 нм). Воздействие света на фармацевтические препараты, содержащие фоточувствительные активные ингредиенты, вызывает фотохимическое разложение активных ингредиентов и, таким образом, может приводить к потере действия препарата. Более того, продукты разложения могут вызывать фототоксические или фотоаллергические реакции кожи. Например, известно, что при воздействии солнечного света кетопрофеновые гели и другие производные арилпропионовой кислоты и бензофенона приводят к повышенной частоте возникновения фототоксических и в некоторых случаях фотоаллергических кожных реакций, которые приписываются фотосенсибилизирующим свойствам веществ этого класса. Для того чтобы предотвратить такие процессы разложения, для трансдермальных препаратов, содержащих фоточувствительные активные ингредиенты, должны быть предприняты приемлемые защитные меры.

В области трансдермальных пластырей из-за их послойной конструкции, которая типично включает по крайней мере один адгезивный слой, содержащий активный ингредиент, и пластичную пленку с оборотной стороны (защитный слой), существует возможность размещения УФ-поглотителя в пространственном отношении отдельно от активного ингредиента. Изобретательские решения этой ситуации предложены, например, в EP 1449526. В случае пластырей, имеющих послойное строение, существует особая возможность обеспечения УФ-поглотителя в слое, который пространственно находится сверху слоя, содержащего активный ингредиент, так, что вредные лучи света должны сначала пройти через слой УФ-поглотителя до того, как они достигнут слоя, содержащего активный ингредиент. Активный ингредиент может, таким образом, особенно хорошо защищаться от УФ-света.

Этот принцип, однако, не может быть перенесен на другие трансдермальные фармацевтические формы, такие как растворы и полутвердые препараты, поскольку такие определенные возможности пространственного разделения активного ингредиента и УФ-поглотителя в форме для введения не предоставляются в этом случае.

В случае трансдермальных гелей, известных на сегодняшний день, защите от света уделяется внимание в отношении того, что препараты производятся в светонепроницаемых упаковках, обычно алюминированных мешочках/пакетах с герметизированной кромкой. Этот способ защиты полутвердого TTS от света в процессе хранения может, однако, быть недостаточным сам по себе. Это предполагает, что фоточувствительный активный ингредиент не подвергается более солнечному свету после применения препарата к коже. Защита от солнечного света может иметь место, например, путем ношения одежды поверх

сайта применения. Однако это представляет для пользователя, в сочетании с минимальной степенью одежды, нежелательное ограничение сайтов применения на теле, в частности, в районах с теплым климатом или во время климатически теплых периодов года.

Является известным, что УФ-часть солнечного света проникает в кожу. Таким образом, ультрафиолетовые лучи спектра В (УФВ) (280-320 нм) проходят через весь эпидермис вниз к базальному слою. Ультрафиолетовые лучи спектра А (УФА) (320-400 нм) проходят вглубь к соединительной ткани. Трансдермальные гели, как правило, применяют к очень большому участку (100-200 см<sup>2</sup> и более), и полный транспорт активного ингредиента из самого крайнего слоя кожи (роговой слой) вглубь до системы кровообращения занимает до 24 ч. Роговой слой, в частности, в качестве основного барьера проникновения функционирует как резервуар активного ингредиента, который сохраняет основную часть фармацевтического агента в течение часов. Полный спектр УФ-света может проникать в этот участок и, таким образом, вызывать фотохимические реакции разложения.

С этих точек зрения проблема чувствительности к свету в процессе применения в случае трансдермальных гелей является даже большей, чем в случае трансдермальных пластырей. В случае последних поверхность, подвергаемая воздействию, как правило, является намного меньшей и, кроме того, обеспечивается по крайней мере один защитный слой пластической пленки, который находится с наружной поверхности. Этот слой, как правило, всегда обеспечивает минимальную защиту от УФ.

Полутвердые TTS (гели), содержащие fotocувствительные фармацевтические активные ингредиенты, также являются известными из патентной литературы.

WO-A1-03/082960 описывает препарат геля, который может содержать фармацевтические активные ингредиенты. В WO-A1-01/60399 демонстрируется гель, содержащий диклофенак, а в описании WO-A2-02/051421 описывается композиция геля, содержащая по крайней мере один андрогенный стероид для лечения и/или профилактики гипогонадизма. Все патентные описания не содержат ссылки на проблему fotocувствительности и защиты от света в случае полутвердых форм для трансдермального применения.

#### **Описание изобретения**

Таким образом, задачей настоящего изобретения является сделать доступной полутвердую форму для трансдермального введения, содержащую fotocувствительный активный ингредиент, в которой система применения обеспечивает высокую стабильность без недостатков, которые известны при использовании традиционных полутвердых форм для трансдермального применения.

В то же время, вредные эффекты, такие как, например, поглощение веществ светофильтров организмом, что возможно происходит по причине намеренной защиты от света для пользователя, будут поддерживаться на таком низком уровне, насколько это возможно.

В соответствии с изобретением задача решается путем создания полутвердой или жидкой формы для введения, которая содержит УФ fotocувствительный фармацевтический активный ингредиент и по крайней мере один УФ-поглотитель без фармакологической активности и в используемых концентрациях, этот агент является присутствующим в растворенном или диспергированном состоянии в форме для введения.

В соответствии с изобретением полутвердая форма для введения может представлять собой гидроспиртовой гель. Формы применения, такие как кремы, растворы и суспензии, также являются преимущественными.

Неожиданно было обнаружено, что при приемлемом выборе УФ-поглотителя пространственное разделение между активным ингредиентом и УФ-поглотителем может быть достигнуто при следующих условиях применения.

В то время как трансдермальный активный ингредиент неизбежно относится к группе фармацевтических активных ингредиентов, которые легко проникают в кожу, УФ-поглотитель в соответствии с изобретением является выбранным из группы, которая состоит из веществ, которые пенетрируют или проникают в кожу настолько незначительно, насколько это возможно. Поскольку в фармацевтических формах в соответствии с изобретением трансдермальный гель или трансдермальный раствор изначально имеют форму смешанных друг с другом в исходном состоянии активного ингредиента и поглотителя, то при диффузии в кожу и через кожу возникает пространственное разделение обоих компонентов. Слабо проникающий УФ-поглотитель остается во внешних слоях кожи и, таким образом, пространственно находится между более глубоко проникающим активным ингредиентом и УФ-излучением, которое воздействует извне организма.

Для выбора подходящего УФ-поглотителя в соответствии с изобретением использовали логарифм коэффициента разделения между 1-октанолом и водой ( $\log P_{\text{окт}/\text{H}_2\text{O}}$ , обозначаемый  $\log P$  ниже) и молекулярный вес.

Коэффициент(ы) распределения [ $\log P$ ] УФ-поглотителя(ей) является(ются) предпочтительно большими чем 3,0 или меньшими чем 1,0, в частности, предпочтительно большими чем 5,0 или меньшими чем 0,0. Таким образом, предпочтительными являются УФ-поглотители, которые могут пенетрировать или проникать в кожу только в некоторой степени, поскольку они являются либо сильно липофильными, либо сильно гидрофильными.

Молярная масса УФ-поглотителя(ей) является предпочтительно большей чем 250 гмоль<sup>-1</sup>.

(А) УФ-поглотитель(и), обладающий(ие) молярной массой, большей чем 500 г/моль, является(ются) особенно предпочтительным(и). УФ-поглотители, обладающие молярной массой, большей чем 500 г/моль, имеют низкую силу пенетрации и проникновения в кожу.

В трансдермальной форме введения в соответствии с настоящим изобретением УФ-поглотитель(и) может(могут) присутствовать в количестве 1-10%, предпочтительно 2-5%.

Если полутвердая форма для введения в соответствии с изобретением содержит быстроиспаряющиеся составляющие, такие как, например, этанол, метанол, изопропанол или ДМСО, то количественное соотношение относится к сумме не быстро испаряющихся ингредиентов носителя или, другими словами, к композиции, остающейся на коже после удаления всех летучих составляющих.

Было возможным определить (а) вещества, поглощающие УФ, максимальное значение абсорбции для которых лежит в пределах диапазона волн, который отвечает за фотохимическое разложение активного ингредиента, который должен быть защищен. Если необходима защита в более широком УФ спектральном диапазоне или если максимум поглощения активного ингредиента лежит в этом диапазоне, то является преимущественным сочетать два вещества, поглощающие УФ, которые имеют различные максимумы абсорбции.

Кроме того, в полутвердых формах введения в соответствии с изобретением вещество(а), поглощающее(ие) излучение в УФ-диапазоне, может(могут) быть выбрано(ы) из группы, которая состоит из п-аминобензойной кислоты и производных п-аминобензойной кислоты, предпочтительно 2-этилгексил 4-диметиламинобензоата, а также коричной кислоты и ее производных, предпочтительно изоамил 4-метоксициннамата, а также 3-бензилиденборнан-2-она и производных бензилиденборнан-2-она, предпочтительно 3-(4')метилбензилиденборнан-2-она, 3-(4-сульфо)бензилиденборнан-2-она, а также производных салициловой кислоты, предпочтительно 4-изопропилбензилсалицилата, 2-этилгексилсалицилата, 3,3,5-триметилциклогексилсалицилата, а также 3-имидазол-4-ил-акриловой кислоты и ее эстеров, 2-фениленбензимидазол-5-сульфоновой кислоты, метиленбисбензотриазолилтетраметилбутилфенола, 2-циано-3,3-дифенилакриловой кислоты, бутилметоксидибензоилметана, а также бензофенонов или производных бензофенона, предпочтительно бензофенона-3, бензофенона-4.

В рамках понимания настоящего изобретения следующие вещества, абсорбирующие свет в УФ-диапазоне, и в этом случае, в основном в УФА-спектре, были признаны особенно приемлемыми: полиэтоксизтил 4-бис(полиэтоксил)аминобензоат, сульфат 2,2'-дигидрокси-4,4'-диметоксибензофенон-5,5'-динатрия, 2-этилгексил 4-метоксициннамат, метилсульфат 3-(4'-триметиламмоний)бензилиденборнан-2-она, 2,4,6-трианилин-п-(карбо-2'-этилгексил-1'-окси)-1,3,5-триазин, диоктилбутамидотриазин, бисэтилгексилоксифенол метоксифенилтриазин, терефталоилидендикамфорсульфоновая кислота, полимер N-[2(и 4)-(2-оксо-борн-3-илиденметил)бензил]акриламида, дрометриазолтрисилоксан и 2,2'-(1,4-фенилен)-бис(1Н-бензимидазол-4,6-дисульфоновая кислота, моносодиевая соль). Торговые наименования особенно предпочтительных УФ-поглотителей для УФА-спектра представляют собой Тинувин® 326 и Тиносорб® S, а также Мексорил® XL.

В случае веществ, которые имеют кислотную химическую реакцию, таких, как карбоновые кислоты или сульфоновые кислоты, также могут использоваться их фармацевтически приемлемые соли, такие как, предпочтительно, но без ограничения, соли К, Na и триэтаноламина (= ТЕА).

Кроме того, форма введения в соответствии с изобретением может содержать по крайней мере один гормон в качестве фармацевтически активного ингредиента.

Кроме того, в полутвердых ТТС в соответствии с изобретением фармацевтически активный(ые) ингредиент(ы) может(могут) представлять собой гестаген(ы), предпочтительно гестоден или левоноргестрел или эстроген(ы), предпочтительно этинилэстрадиол или комбинацию эстрогена и гестагена, предпочтительно гестоден и этинилэстрадиол, а также андрогены, предпочтительно тестостерон, метилтестостерон или метилнортестостерон (MENT), а также 7 $\alpha$ -метил-11 $\beta$ -фтор-19-нортестостерон (eF-MENT).

Агенты, образующие гель для формы полутвердого введения, являются предпочтительно выбранными из группы, которая включает целлюлозы, предпочтительно гидроксизтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, метилцеллюлозу, метилгидроксизтилцеллюлозу, метилгидроксипропилцеллюлозу, Na карбоксиметилцеллюлозу, хитозан-ЭДТА, высокодисперсный кремнезем, осажденный кремнезем, бентонит, крахмалы, предпочтительно кукурузный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, пшеничный крахмал, карбоксиметиламилопектин Na, трагакант, альгинаты, полиакрилаты, полиметакрилаты, кроссполимер полиакрилата и полиалкилакрилата, сополимер акрилоилдиметилтаурата и винилпирролидона, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон.

Изобретение объясняется более подробно с помощью следующих примеров.

Пример 1.

Кетопрофен представляет собой нестероидное противовоспалительное лекарственное средство (NSAID), которое используется в форме гелей, для лечения опухолей и воспалений мягких тканей возле сустава (например, сухожилий, влагалища сухожилий, связок и суставных капсул), в частности, в районе плеча и локтя, спортивных и случайных повреждений, таких как ушибы, вывихи и растяжения. Для таких гелей описываются фототоксические и фотоаллергические кожные реакции, которые возникают под

влиянием солнечного света. Активный ингредиент кетопрофен является защищенным от индуцированного светом разложения путем прибавления УФ-поглотителя Увинула DS 49.

Кетопрофен	2,5%
Карбопол 940	1%
Увинул DS 49	2%
(сульфонат 2,2'-дигидрокси-4,4'-диметоксибензофенон-5,5'-динатрия)	

Триэтаноламин (ТЕА)	1%
Изопропанол	20%
Пропиленгликоль	20%
ЭДТА	0,1%
Вода до	100%

Увинул DS 49 имеет молекулярный вес приблизительно 478,4 г/моль и арифметическое значение  $\log P$  -1,9.

Основу геля готовили из Карбопола, ТЕА и воды в соответствии с общеизвестными фармацевтическими процедурами. Затем в эту основу вводили Увинул DS 49 и ЭДТА. Изопропанол, пропиленгликоль и кетопрофен перемешивали и последовательно вводили в основу геля.

Пример 2.

Препараты, содержащие гестоден, могут использоваться для гормонзаместительной терапии. Под воздействием УФ-света могло возникать разложение активного ингредиента, а также сопровождающая его потеря активности.

Гестоден	1%
Увинул МС 80	2%
(2-этилгексил 4-метоксициннамат)	
Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля	10%
Изопропилмирикат	10%
Этанол	70%
Гидроксипропилцеллюлоза	1,5
Вода до	100%

Увинул МС 80 имеет молекулярный вес приблизительно 290 г/моль и арифметическое значение  $\log P$  5,37.

Гестоден и Увинул МС 80 растворяли в этаноле. Последовательно прибавляли моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, изопропилмирикат и воду и хорошо перемешивали. В сформированный гель вводили гидроксипропилцеллюлозу частями и оставляли для набухания в соответствии с фармацевтическими процедурами.

Пример 3.

Препараты, содержащие этинилэстрадиол, могут использоваться для гормонзаместительной терапии. Под воздействием УФ-света могло возникать разложение активного ингредиента, а также сопровождающая его потеря активности.

Этинилэстрадиол	0,2%
Тиносорб S	2%
(бисэтилгексилоксифенилметоксифенилтриазин)	
Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля	10%
Изопропилмирикат	10%
Этанол	70%
Гидроксипропилцеллюлоза	1,5%
Вода до	100%

Тиносорб S имеет молекулярный вес 627,80 г/моль и значение  $\log P$  коэффициента распределения 9.

Этинилэстрадиол и Тиносорб S растворяли в этаноле. Последовательно прибавляли моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, изопропилмирикат и воду и хорошо перемешивали. В сформированный гель вводили гидроксипропилцеллюлозу частями и оставляли для набухания в соответствии с фармацевтическими процедурами.

## Пример 4.

Комбинация гормонов этинилэстрадиола и гестодена может быть использована для контрацепции. Под воздействием УФ-света может возникать разложение активных ингредиентов и, таким образом, потеря активности.

Этинилэстрадиол	0,4%
Гестоден	1%
Тиносорб S	2%
(бисэтилгексилоксифенилметоксифенилтриазин)	
Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля	10%
Пропиленгликоль	5%
Карбопол 940	1%
Этанол	50%
Триэтаноламин (ТЕА)	1%

Этинилэстрадиол, гестоден и Тиносорб S растворяли в этанольной фазе. Гелевую основу готовили из Карбопола, ТЕА и воды в соответствии с общеизвестными фармацевтическими процедурами. Пропиленгликоль и моноэтиловый эфир диэтиленгликоля перемешивали, и затем этанольную фазу вводили в гель.

## Пример 5.

Активный ингредиент  $7\alpha$ -метил-11 $\beta$ -фтор-19-нор-тестостерон (eF-MENT) может использоваться в гормонзаместительной терапии у гипогонадного мужчины.

Пропиленкарбонат	10,0%
Этанол	54,0%
Очищенная вода	~29,0%
eF-MENT	0,8%
Тиносорб S	1,0%
Акрилат/C10-30 алкилакрилат	0,8%
Кросс-полимер (Пермулен TR-1)	
Метилцеллюлоза (Тилопур МН 1000)	0,5%
Глицерин 86%	1,0%
Циклометикон	1,5%
Изопропилмиристат	0,5%
Трис(гидроксиметил)аминометан	до pH 5,8

eF-MENT и Тиносорб S сначала растворяли в 96% этаноле. Пермулен TR-1 и НРС (Klucel HF) оставляли для набухания в этанольном растворе. Прибавляли пропиленкарбонат и смешивали при интенсивном перемешивании. После этого прибавляли изопропилмиристат и вновь проводили смешивание. Однородную смесь с помощью воронки вводили в систему миксера/гомогенизатора и перемешивали в течение недолгого времени. Потом смесь подвергали гомогенизации (например, при использовании роторно-статорного гомогенизатора) при 2000-3500 об/мин в течение 1 мин. Прибавляли 86% глицерин и полное количество очищенной воды (для впитывания) в виде свободной от шлира смеси в течение ряда подэтапов, и гель вновь отчетливо набухал. Его перемешивали (приблизительно 5 мин) до тех пор, пока не достигалось отчетливое видимое осветление геля. После этого циклометикон вводили в смесь при перемешивании. Затем при перемешивании в течение 3 подэтапов прибавляли водный раствор трометамин с силой 10% для нейтрализации. В конце процесса введения смесь вновь подвергали гомогенизации в течение 2 мин при 2700 об/мин.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Полутвердая или жидкая форма для трансдермального введения в виде гидроспиртового геля, характеризующаяся тем, что она включает гестаген, выбранный из гестодена или левоноргестрела, или эстроген, такой как этинилэстрадиол, либо андроген, предпочтительно выбранный из тестостерона, метилтестостерона, метилнортестостерона (MENT) или  $7\alpha$ -метил- $11\beta$ -фтор-19-нортестостерона (ef-MENT), в качестве УФ-фоточувствительного фармацевтического активного ингредиента, и содержит по крайней мере один УФ-поглотитель, не обладающий фармакологической активностью и имеющий молярную массу, большую чем  $500 \text{ гмоль}^{-1}$ , при этом УФ-поглотитель присутствует в растворенном и диспергированном состоянии в форме для введения.

2. Полутвердая или жидкая форма для трансдермального введения по п.1, отличающаяся тем, что коэффициент(ы) распределения  $[\log P]$  УФ-поглотителя(ей) является(являются) большим(и) чем 3,0 или меньшим(и) чем 1,0, в частности, предпочтительно большим(и) чем 5,0 или меньшим(и) чем 0,0.

3. Полутвердая или жидкая форма для трансдермального введения по п.1 или 2, отличающаяся тем, что УФ-поглотитель(и) является(являются) присутствующим(и) в количестве 1-10%, предпочтительно 2-5%, на основе суммы масс не быстро испаряющихся составляющих носителя.

4. Полутвердая или жидкая форма для трансдермального введения по любому из пп.1-3, отличающаяся тем, что вещество(вещества), поглощающее(ие) излучение в УФ диапазоне, является(являются) выбранным(и) из группы, которая состоит из п-аминобензойной кислоты и производных аминокислотной кислоты, 3-бензилиденборнан-2-она и производных бензилиденборнан-2-она, предпочтительно 3-(4')метилбензилиденборнан-2-она, 3-(4-сульфо)бензилиденборнан-2-она, метилсульфата 3-(4'-триметил-аммоний)бензилиденборнан-2-она, полимера N-[2(и 4)-(2-оксоборн-3-илиденметил)бензил]акриламида, а также производных салициловой кислоты.

5. Полутвердая или жидкая форма для трансдермального введения по любому из пп.1-4, отличающаяся тем, что в ней присутствует по крайней мере одно вещество, существенно поглощающее УФ-часть спектра, выбранное из группы, которая включает 2,4,6-трианилин-п-(карбо-2'-этилгексил-1'-окси)-1,3,5-триазин, диоктилбутамидотриазин, бисэтилгексилоксифенол, метоксибензилтриазин, 3-имидазол-4-илакриловую кислоту, 2-фениленбензимидазол-5-сульфоновую кислоту и ее соли K, Na и триэтанолamina (= ТЕА), 2,2'-(1,4-фенилен)бис(1H-бензимидазол-4,6-дисульфоновую кислоту, моноватриевую соль), метиленбисбензотриазолилтетраметилбутилфенол, дрометриазолтрисилоксан, 2-циано-3,3-дифенил-акриловую кислоту, терефталоилидендикамфорсульфоновую кислоту, бутилметоксидибензоилметан, а также бензофенон или производные бензофенона, предпочтительно бензофенон-3, бензофенон-4, сульфонат 2,2'-дигидрокси-4,4'-диметоксибензофенон-5,5'-динатрия.

6. Полутвердая или жидкая форма для трансдермального по любому из пп.1-5, отличающаяся тем, что два активных ингредиента содержатся в виде комбинации гестагена и эстрогена, предпочтительно гестодена и этинилэстрадиола.

7. Полутвердая или жидкая форма для трансдермального введения по любому из пп.1-6, отличающаяся тем, что она является бесцветной и прозрачной.

