



(51) МПК

A61K 9/12 (2006.01)*A61K 9/70* (2006.01)*A61K 31/4995* (2006.01)*A61P 25/00* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2008101926/15, 13.07.2006

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
13.07.2006(30) Конвенционный приоритет:
26.07.2005 US 60/702,961

(43) Дата публикации заявки: 10.09.2009

(45) Опубликовано: 10.05.2010 Бюл. № 13

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 02/092089 A1, 21.11.2002. RU
2004108849 A, 10.05.2005. RU 2044541 C1,
27.09.1995. RU 2004116343 A, 27.03.2005. RU
2163240 C2, 20.02.2001.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 26.02.2008(86) Заявка РСТ:
IB 2006/002081 (13.07.2006)(87) Публикация РСТ:
WO 2007/012963 (01.02.2007)Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24,
"НЕВИНПАТ", А.В.Поликарпову

(72) Автор(ы):

ДЖОНСОН Барбара Элис (US),
ЗИГЛЕР Карл Бернارد (US)

(73) Патентообладатель(и):

Пфайзер Продактс Инк. (US)

(54) ТРАНСДЕРМАЛЬНАЯ СИСТЕМА ДЛЯ ВАРЕНИКЛИНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине.
Описаны трансдермальные композиции,
содержащие варениклин или его
фармацевтически приемлемую солевую форму.
Трансдермальные композиции полезны в

отношении уменьшения интенсивности
тошноты и повышения приемлемости данного
лекарства для большей аудитории пациентов,
нуждающихся в его применении. 3 н. и 11 з.п. ф-
лы, 1 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 9/12 (2006.01)**A61K 9/70** (2006.01)**A61K 31/4995** (2006.01)**A61P 25/00** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2008101926/15, 13.07.2006**(24) Effective date for property rights:
13.07.2006(30) Priority:
26.07.2005 US 60/702,961(43) Application published: **10.09.2009**(45) Date of publication: **10.05.2010 Bull. 13**(85) Commencement of national phase: **26.02.2008**(86) PCT application:
IB 2006/002081 (13.07.2006)(87) PCT publication:
WO 2007/012963 (01.02.2007)Mail address:
**191036, Sankt-Peterburg, a/ja 24, "NEVINPAT",
A.V.Polikarpovu**

(72) Inventor(s):

**DZhONSON Barbara Ehlis (US),
ZIGLER Karl Bernard (US)**

(73) Proprietor(s):

Pfajzer Produkts Ink. (US)**(54) TRANSDERMAL SYSTEM FOR VARENICLINE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention concerns medicine.
Transdermal compositions containing varenicline or
pharmaceutically acceptable salt thereof.EFFECT: obtaining of transdermal compositions
beneficial in terms of nausea amelioration and
enhancement of the preparation availability among a
larger population of patients requiring it.

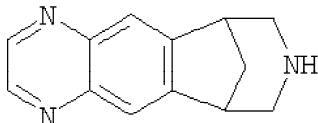
14 cl, 1 tbl, 5 ex

1. Область изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям для применения в медицине.

2. Предшествующий уровень техники

Варениклин имеет структуру:



Варениклин также известен как 5,8,14-триазатетрацикло[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-гексадека-2(11),3,5,7,9-пентаен или 7,8,9,10-тетрагидро-6,10-метано-6Н-пиразино[2,3-*h*][3]-бензазепин. Варениклин и его фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот упоминаются в международной патентной публикации WO 99/35131, опубликованной 15 июля 1999 г., содержание которой включено здесь путем ссылки.

Варениклин связывается с сайтами нейронного никотинового ацетилхолинового специфического рецептора и полезен в модуляции холинергической функции. Соответственно это соединение полезно в лечении различных состояний или заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими, воспалительное заболевание кишечника (включая, но не ограничиваясь ими, язвенный колит, гангренозную приодермию и болезнь Крона), синдром раздраженного кишечника, спастическую дистонию, хроническую боль, острую боль, брюшной спру, резервуарный илеит, вазоконстрикцию, тревогу, паническое расстройство, депрессию, биполярное расстройство, аутизм, расстройства сна, нарушение суточного ритма организма, амиотрофический боковой склероз (ALS), когнитивную дисфункцию, гипертензию, булимию, анорексию, ожирение, сердечные аритмии, гиперсекрецию желудочной кислоты, язвы, феохромоцитому, прогрессирующий супрануклеарный паралич, химические зависимости и аддикции (например, зависимости или аддикции к никотину (и/или табачным продуктам), алкоголю, бензодиазепинам, барбитуратам, опиоидам или кокаину), головную боль, мигрень, удар, травматическое повреждение головного мозга (ТВИ), обсессивно-компульсивное расстройство (OCD), психоз, хорею Хантингтона, позднюю дискинезию, гиперекинезию, дислексию, шизофрению, мультиинфарктную деменцию, связанное с возрастом снижение когнитивной функции, эпилепсию, включая малые приступы эпилепсии (абсанс), старческое слабоумие по типу Альцгеймера (AD), болезнь Паркинсона (PD), синдром гиперактивности с дефицитом внимания (АНДН) и синдром Туретта.

Варениклин представляет собой настолько высокоэффективное соединение, что лекарственные формы необходимо в высокой степени разбавлять эксципиентами. Эксципиенты обеспечивают лекарственные формы с соответствующей стабильностью, при этом также обеспечивая такие желаемые характеристики, как регуляция растворения лекарства (например, либо быстрое растворение, либо медленное растворение в системе с контролируемым высвобождением, как описано в публикациях совместно находящихся на рассмотрении заявок на патент США № 2003-0180360 A1, опубликованной 25 сентября 2003, и сер. №10/848464, поданной 18 мая 2004, содержание которых включено здесь полностью путем ссылки), маскировка неприятного вкуса, и обеспечивая соответствующие свойства для получения лекарственной формы (например, свойства прессования для таблеток). Наконец, из-за высокого разбавления эксципиентами способность варениклина к взаимодействию с самими эксципиентами или со следовыми примесями (то есть продуктами разложения)

эксципиентов может быть особенно проблематичной.

Существуют преимущества доставки варениклина в форме трансдермальной композиции. Например, по сравнению с пероральной лекарственной формой, такой как таблетка или капсула, доставка варениклина посредством трансдермальной композиции была бы предпочтительным выбором пациентов, которые имеют трудность в глотании таблеток, капсул или других твердых предметов.

Таблетированная лекарственная форма варениклина в некоторых случаях показала определенный уровень тошноты у пациентов. Существует необходимость уменьшить эти побочные эффекты. Постепенное высвобождение варениклина из лекарственной формы, какое могло бы иметь место в случае трансдермальной композиции, может быть полезно в отношении уменьшения интенсивности тошноты и повышения приемлемости данного лекарства для большей аудитории пациентов, нуждающихся в его применении. Наконец, можно предположить, что существовала бы более высокая степень одобрения, если бы пациент мог наложить трансдермальный пластырь, который доставляет терапевтически полезные уровни активного ингредиента в течение курса в один день или более длительного периода времени, по сравнению с приемом один или два раза в день таблетки или капсулы с водой. Соответственно существует необходимость в обеспечении трансдермальных лекарственных форм варениклина.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к трансдермальному применению варениклина и его фармацевтически приемлемых солевых форм, а также любых его пролекарств, которые здесь называют активным ингредиентом, и к способам доставки его индивидууму, в частности к таким композициям в форме покрытой адгезивом подложки, которые подходят для нанесения на кожу для обеспечения местного или системного терапевтического эффекта. Композиция содержит подложку, которая является гибко адаптируемой к поверхности кожи и имеет противоположные поверхности, которые являются соответственно дистальной и проксимальной по отношению к коже при нанесении; а также покрытие на проксимальной поверхности подложки. Это покрытие содержит (а) адгезив и (б) водорастворимый активный агент, содержащий варениклин или его соль, который присутствует в терапевтически эффективном суммарном количестве и диспергирован в матрице, которая содержит один или более чем один растворитель иной, нежели адгезив, в суммарном количестве от нуля до количества, меньшего, чем эффективное количество, солюбилизующее активный агент.

Когда один или более чем один растворитель, иной, нежели адгезив, например вода или многоатомный спирт, такой как полиэтиленгликоль или пропиленгликоль, определены здесь, как присутствующие в матрице в «количестве, меньшем, чем эффективное количество, солюбилизующее активный агент», следует понимать, что количество таких растворителей является недостаточным для растворения всего активного агента, присутствующего в покрытии. Активный агент может быть диспергирован в матрице в форме твердых частиц. Альтернативно, когда матрица образована преимущественно адгезивом, активный агент возможно может быть полностью или частично диспергирован на молекулярном уровне, то есть в твердом растворе, таком как матрица.

Изобретение также относится к способам получения таких композиций и к способам лечения, включающим введение таких композиций на кожу субъекта, нуждающегося в этом.

Настоящие композиции не ограничены способом, используемым для их получения. В иллюстративном способе активный агент растворяют в растворителе или смеси растворителей, например этанола и воды, перед смешиванием с адгезивом. Однако обычно растворитель или смесь растворителей позднее удаляют путем нагревания, так что конечная композиция согласно настоящему изобретению не содержит таких растворителей или содержит их в суммарном количестве, меньшем, чем эффективное количество, солюбилизующее активный агент.

В предпочтительном воплощении покрытие содержит слой, содержащий активный агент, диспергированный в матрице, которая содержит адгезив. Альтернативно покрытие может содержать два слоя: слой-источник, который содержит активный агент, примыкающий к подложке, и адгезивный слой, который является проксимальным по отношению к коже при нанесении. Возможно в таком покрытии между слоем-источником и адгезивным слоем находится мембрана, которая обеспечивает возможность прохождения активного агента.

В предпочтительных композициях покрытие дополнительно содержит один или более чем один усилитель проникновения через кожу. Предпочтительно также присутствует легкоудаляемая пленка. Эта пленка до использования примыкает к слою, который содержит адгезив, и удаляется перед нанесением композиции на кожу.

Другое воплощение представляет собой способ изготовления чувствительного по давлению адгезивного матричного пластыря для трансдермальной доставки, использующей активный ингредиент. В конкретном воплощении для трансдермального введения активный ингредиент может содержаться в матрице, из которой он высвобождается желаемым постепенным, постоянным и регулируемым образом. Проницаемость матрицы во время высвобождения активного ингредиента основывается на диффузии. Далее предложен способ системного лечения субъекта, при котором фармацевтическую композицию, предложенную здесь, наносят на поверхность кожи субъекта и оставляют в этом месте в течение периода времени, эффективного для обеспечения возможности трансдермальной доставки терапевтического количества активного агента.

Подробное описание изобретения

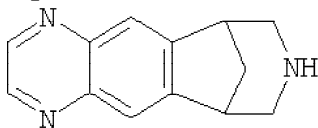
Настоящее изобретение относится к трансдермальному применению варениклина и его фармацевтически приемлемых солевых форм, а также любых его пролекарств, которые здесь называют активным ингредиентом, и способам доставки его индивидууму, в частности к таким композициям в форме покрытой адгезивом подложки, которые подходят для применения на кожу для обеспечения местного или системного терапевтического эффекта. В настоящем изобретении в качестве активного ингредиента используется варениклин или его фармацевтически приемлемая соль. Варениклин может быть использован как таковой или в форме его фармацевтически приемлемой соли, сольвата и/или гидрата. Хотя в настоящем изобретении может быть использована любая фармацевтически приемлемая форма варениклина, предпочтительно использовать солевую форму лекарства. Особенно предпочтительной солевой формой лекарства является L-тарtratная соль.

В частности, в настоящем изобретении предложен способ уменьшения никотиновой аддикции или содействия прекращению или уменьшению употребления табака у субъекта. Данный способ включает стадии введения субъекту количества варениклина, которое эффективно в уменьшении никотиновой аддикции или содействии прекращению или уменьшению употребления табака, посредством введения трансдермальной лекарственной формы лекарственного средства.

Настоящее изобретение может быть использовано для лечения расстройств или состояний, включая, но не ограничиваясь ими, воспалительное заболевание кишечника, неспецифический язвенный колит, гангренозную пиодермию, болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника, спастическую дистонию, хроническую
 5 боль, острую боль, брюшной спру, резервуарный илеит, вазоконстрикцию, тревогу, паническое расстройство, депрессию, биполярное расстройство, аутизм, расстройства сна, нарушение суточного ритма организма, амиотрофический боковой склероз (ALS), когнитивную дисфункцию, гипертензию, булимию, анорексию, ожирение, сердечные
 10 аритмии, гиперсекрецию желудочной кислоты, язвы, феохромоцитому, прогрессирующий супрануклеарный паралич, химические зависимости и аддикции; зависимости или аддикции к никотину, табачным продуктам, алкоголю, бензодиазепинам, барбитуратам, опиоидам или кокаину; головную боль, удар, травматическое повреждение головного мозга (ТБИ), обсессивно-компульсивное
 15 расстройство (OCD), психоз, хорею Хантингтона, позднюю дискинезию, гиперкинезию, дислексию, шизофрению, мультиинфарктную деменцию, связанное с возрастом снижение когнитивной функции, эпилепсию, малые приступы эпилепсии (абсанс), старческое слабоумие по типу Альцгеймера (AD), болезнь Паркинсона (PD), синдром гиперактивности с дефицитом внимания (АНДН), синдром Туретта и любое другое подобное расстройство или состояние, известное специалисту в данной области.

Термин «варениклин», как он используется здесь, означает лекарственное средство, которое связывается с сайтами нейронного никотинового ацетилхолинового
 20 специфического рецептора и полезно в модуляции холинергической функции.

Варениклин имеет общую формулу:



Термин «варениклин» включает исходное лекарственное средство и все его фармацевтически приемлемые соли и пролекарства. Исходное лекарственное средство варениклин описано в международной патентной публикации WO 99/35131,
 30 опубликованной 15 июля 1999, содержание которой полностью включено здесь путем ссылки. В любых воплощениях может быть использован варениклин или любые его фармацевтически приемлемые соли, сольваты и/или гидраты. Процедуры получения варениклина описаны в патенте США № 6410550, содержание которого включено
 35 здесь путем ссылки во всей своей полноте. Разделение рацемических смесей варениклина описано в WO 01/62736, которая включена здесь путем ссылки во всей своей полноте.
 40

Термин «мг А» относится к количеству миллиграмм активного лекарственного средства, основываясь на форме свободного основания лекарственного средства.

Термин «фармацевтически приемлемый» означает, что вещество или композиция
 45 должны быть совместимы химически, физически и/или токсикологически с другими компонентами, составляющими препарат, и/или с млекопитающим, которое лечат с его помощью.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» означает нетоксичные соли присоединения кислот, полученные из неорганических и органических кислот.
 50 Подходящие солевые производные включают, но не ограничены ими, галогениды, тиоцианаты, сульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, арилсульфонаты, алкилсульфаты, фосфонаты, гидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфонаты, алканоаты, циклоалкилалканоаты, арилалконаты, адипаты,

альгинаты, аспартаты, бензоаты, фумараты, глюкогептаноаты, глицерофосфаты, лактаты, малеаты, никотинаты, оксалаты, пальмитаты, пектинаты, пикраты, пивалаты, сукцинаты, тартараты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, диглюконаты, тирфторацетаты и тому подобное.

Термин «активный ингредиент» означает терапевтически активное соединение, варениклин, а также любые его пролекарства и фармацевтически приемлемые соли, гидраты и сольваты данного соединения и данных пролекарств.

Термин «ингредиенты» означает любые эксципиенты, разбавители, растворители, усилители проникновения, консерванты, буферы, гелеобразующие агенты, смазывающие вещества, носители, стабилизаторы, гели, красители, пигменты, поверхностно-активные вещества, инертные наполнители, вещества для повышения клейкости, текстурирующие агенты, пластификаторы, эмульгаторы и их смеси, которые объединяют в препарат с варениклином или любыми фармацевтически приемлемыми солями, гидратами и сольватами этого лекарственного средства.

Термин «соответствующий период времени» или «подходящий период времени» означает период времени, необходимый для достижения желаемого эффекта или результата. Например, смесь может перемешиваться до тех пор, пока не будет достигнуто эффективное распределение, которое находится в пределах приемлемого диапазона для данного применения или использования перемешанной смеси.

Термин «стандартная доза», «единица дозирования» или «стандартная лекарственная форма» означает физически дискретную единицу, которая содержит предопределенное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта.

Термин «эффективное количество», как используется здесь, означает количество, определенное с помощью таких заключений, которые известны в области уменьшения никотиновой аддикции или содействия прекращению или уменьшению потребления табака индивидуумом, причем оно должно быть эффективным для обеспечения измеримого облегчения у индивидуумов, которых лечат, такого как проявляемые улучшения, включая, но не ограничиваясь ими, более быстрое восстановление, снижение интенсивности или устранение симптомов, либо уменьшение жалоб, отсутствие зависимости от никотинсодержащих соединений, отсутствие желания вернуться к употреблению никотинсодержащих соединений, или другие измерения, соответствующие и известные специалистам в области медицины.

Настоящее изобретение имеет множество воплощений. В любом из этих воплощений фармацевтические композиции варениклина можно по желанию вводить в дозах, варьирующих от примерно 0,1 мг А вплоть до примерно 6 мг А в сутки (где мг А относится к мг активного лекарственного средства, основываясь на форме свободного основания лекарственного средства), более предпочтительно от примерно 0,5 до 4 мг А/сутки и наиболее предпочтительно от примерно 1 до 4 мг А в сутки в единой или разделенных дозах. Вариации в таких дозировках, однако, обязательно имеют место в зависимости от массы и состояния субъекта, которого лечат. В зависимости от индивидуальных реакций уровни дозирования ниже нижней границы вышеуказанного диапазона могут быть более чем соответствующими, хотя в других случаях даже большие дозы могут быть использованы без вызова любых вредных побочных эффектов. Конечную фармацевтическую композицию обрабатывают с получением стандартной лекарственной формы и затем упаковывают для распространения. Стадия обработки варьирует в зависимости от конкретной стандартной трансдермальной лекарственной формы. Специалистам в данной области

хорошо известны процедуры, используемые для производства различных стандартных лекарственных форм.

В настоящем изобретении предложены трансдермальные композиции, содержащие активный ингредиент, и способы доставки его индивидууму. Активный ингредиент в трансдермальной композиции постепенно высвобождается в системный кровоток через кожу. Более того, имеет смысл предполагать, что активный ингредиент в пределах трансдермальной композиции высвобождается через кожу в течение подходящего периода времени. Считается, что регулируемое высвобождение активного ингредиента из трансдермальной композиции предупреждает возникновение избыточных концентраций лекарственного средства в организме, что, в свою очередь, уменьшает или предотвращает такой побочный эффект, как тошнота.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению описывается здесь как «поверхность, покрытая адгезивом», общий термин, который следует понимать, как включающий наклейки, полоски, примочки, прокладки, пластыри, припарки и перевязочный материал, которые являются адгезивными по отношению к коже. Компоненты поверхности, покрытой адгезивом, описаны здесь со ссылкой на кожную поверхность, на которую композицию следует наносить. В применении к слою или поверхности здесь термин «проксимальный» означает направленный к поверхности кожи, а термин «дистальный» означает направленный от поверхности кожи, при условии, что композиция нанесена правильно.

Самый дистальный слой композиции представляет собой подложку, которая является гибкой для совместимости с поверхностью кожи. Для подложки может быть использован любой подходящий материал, но обычно это полимерная пленка, например используют пленку, содержащую одно или более чем одно из следующего: полиэтилен, поливинилхлорид, этилвинилацетат, полиуретан и полиэфир, либо тканый или нетканый материал, возможно ламинированный полимерной пленкой. Подложка может быть воздухонепроницаемой и/или водонепроницаемой, обеспечивая по существу окклюзионную повязку. Альтернативно может быть использована подложка, имеющая поры или другие средства для циркуляции воздуха к обрабатываемой области кожи. В настоящем изобретении предпочтительна подложка, представляющая собой этилвинилацетатную пленку, имеющую толщину от примерно 20 до примерно 100 мкм, например Mediflex® 1200 от Mylan Technologies, Inc.

Трансдермальную доставку можно осуществить с помощью разных средств. В устройствах доставки типа медицинской повязки используется мембрано-регулируемая система или матричная система, в которых источник активного ингредиента находится в адгезивном слое (S.Venkatraman, N.Davar, A.Chester and L.Kleiner in "An Overview of Controlled Release Systems" pp.445-452 in Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology ed Donald L. Wise, Marcel Dekker, Inc., NY 2000). Альтернативные способы включают в себя распыление активного ингредиента из жидкости так, что вследствие испарения жидкости активный ингредиент находится в более концентрированной форме на коже. Этот тип воплощения раскрыт в US 5958379 и включен в данное описание. Активный ингредиент может также быть нанесен на кожу в форме мази, крема, лосьона, раствора или пластыря, либо с помощью других средств, известных специалистам в данной области.

В конкретном воплощении для трансдермального введения активный ингредиент может содержаться в матрице, из которой он высвобождается желаемым постепенным, постоянным и регулируемым образом. Проницаемость матрицы во время высвобождения активного ингредиента основана на диффузии. Система этого

типа описана в патенте США № 4769028 и включена в описание посредством ссылки. Она состоит из непроницаемого защитного слоя, соединенного с ним источника активного соединения, изготовленного из полимерного соединения, контактного адгезивного слоя, который пронизан для активного ингредиента, соединенного с источником, и защитного слоя, покрывающего контактный адгезивный слой, который можно удалить перед применением. Другие воплощения включают слоистые источники, которые обладают такой высокой собственной клейкостью, что могут использоваться одновременно как контактно-адгезивные слои.

Одно полезное воплощение представляет собой способ изготовления чувствительного по давлению адгезивного матричного пластыря для трансдермальной доставки с использованием гидрофильных активных ингредиентов и их солей, как описано в US 6365178 B1, который включен в описание посредством ссылки. Стадии изготовления одного воплощения матричного трансдермального устройства представляют собой:

а) растворение эффективного количества гидрофильного активного ингредиента в водной дисперсии, содержащей водную фазу, гидрофобного чувствительного по давлению адгезива и возможно усилителя проникновения, с образованием смеси;

б) отливку из этой смеси пленки и выпаривание водной фазы с получением гидрофобной чувствительной по давлению адгезивной матричной пленки с активным ингредиентом, полностью в ней растворенным, и имеющей первую и вторую поверхности; и

в) насаивание удаляемой пленки на первую поверхность матричной пленки и по существу непроницаемого для лекарственного средства защитного слоя на вторую поверхность.

Предпочтительно адгезив на водной основе представляет собой акриловый сополимер, этиленвинилацетатный сополимер или полиизобутиленовый полимер или сополимер, который представляет собой двухфазную дисперсию водонерастворимых полимерных частиц в воде. Чувствительные по давлению адгезивы должны также быть фармацевтически приемлемыми.

Защитный слой, который прилипает к содержащему активный ингредиент адгезивному слою, служит в качестве верхнего слоя пластыря во время использования и функционирует как первичный структурный элемент трансдермального устройства. Защитный слой изготовлен из листа пленки предпочтительно гибкого эластомерного материала, который по существу непроницаем для активного ингредиента и любого усилителя проникновения, который может присутствовать. Защитный слой составляет обычно примерно 0,001-0,004 дюйма (0,0254-0,1016 мм) в толщину и состоит предпочтительно из материала, который позволяет с удобством наносить трансдермальное устройство на любую площадь кожи. Примеры полимеров, пригодных для защитного слоя, могут включать, но не ограничены ими, полиэтилен, полипропилен, полиэферы, полиуретаны, полиэтиленвинилацетаты, поливинилиденхлорид, блок-сополимеры, такие как РЕВАХ, и тому подобное. Защитный слой может также содержать ламинаты одного или более чем одного из вышеупомянутых полимеров.

Удаляемая пленка представляет собой одноразовый элемент, который служит только для защиты трансдермального устройства до его нанесения на кожу. Обычно удаляемую пленку формируют из материала, непроницаемого для активного ингредиента, усилителя проникновения и любого другого компонента трансдермального устройства, и она легко отслаивается от чувствительного по

давлению адгезива. Удаляемые пленки могут быть изготовлены из тех же материалов, что и защитный слой.

Адгезивный матричный слой активного ингредиента может, в дополнение к адгезиву, активному ингредиенту и возможному усилителю проникновения, также
5 содержать другие возможные ингредиенты, такие как загустители, эксципиенты, эмульгаторы, вещества для повышения клейкости, консерванты, пеногасители, антиоксиданты, поверхностно-активные вещества и тому подобное, которые являются нетоксичными и не мешают доставке активного ингредиента.

Другие воплощения медицинской повязки включают регулируемую скорость мембрану и/или источник активного ингредиента, диспергированный в твердом носителе, полутвердом носителе или мази, и раскрыты в US 4752478 и включены в описание посредством ссылки. Регулирующая скорость мембрана может представлять собой микропористую мембрану и может быть изготовлена из любого пористого
15 материала, обеспечивающего возможность прохождения активного ингредиента, такого как микропористый полипропилен, микропористый нейлон, микропористый поликарбонат, но не ограничиваясь ими. Другие материалы, которые могут быть использованы в качестве регулирующей скорости мембраны, включают в себя этиленвинилацетатные сополимеры и полиэтилен, как описано в US 4588580, и другие материалы, как описано в US 3797494, оба из которых включены в описание посредством ссылки.

Еще одно воплощение регулирующей скорости мембраны раскрыто в US 6375978 B1 и включено посредством ссылки. В этом воплощении регулирующая скорость мембрана может быть предварительно обработана с помощью процесса отжига для обеспечения стабильной функциональности мембраны с течением времени и более жестких условий хранения.

Для конкретного мембранного материала регуляция скорости устройства для
30 трансдермальной доставки лекарственного средства зависит от состава, размера пор и толщины регулирующей скорости мембраны, вязкости композиции активного ингредиента и любой диффузионной среды, которая может заполнять поры, но этим не ограничена.

Трансдермальное устройство может состоять из слоя-источника активного
35 ингредиента между защитным слоем и контактным адгезивным слоем, причем регулирующая скорость мембрана находится на проксимальной по отношению к коже стороне слоя-источника активного ингредиента. Источник лекарственного средства может возможно включать усилители проникновения и/или другие эксципиенты. Альтернативное воплощение данного устройства имеет отдельный источник усилителя проникновения, который локализован на проксимальной по отношению к коже стороне защитного слоя и отделен от источника активного ингредиента, который является проксимальным по отношению к коже, регулирующей
40 скоростью мембраной. Материал мембраны может быть выбран из следующих материалов, но не ограничиваясь ими: этиленвинилацетатные сополимеры, полиэтилен, сополимеры этилена, полиолефины, включая этиленоксидные сополимеры, такие как Engage® (DuPont Dow Elastomers), полиамиды, целлюлозные материалы, полиуретаны, блок-сополимеры полиэфиров и амидов, такие как PEBAH® (Elf Atochem North America Inc.) и поливинилацетат.

Источники(и) активного ингредиента и/или усилителя проникновения может(гут) представлять собой гель или полимер и может(гут) содержать водную или неводную композицию. Подходящие материалы, используемые в источнике, включают в себя, но

не ограничены ими, желатинизированное минеральное масло, полиизобутилен, стеарат алюминия, пропиленгликоль, сложные эфиры жирных кислот, натуральные и синтетические каучуки или другие полимерные материалы, силиконовые масла, полисилоксаны, полиакрилаты, этиленвинилацетатные сополимеры, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и вазелин. Усилители проникновения включают, но не ограничены ими, этанол и другие высшие спирты, N-децилметилсульфоксид (nDMS), полиэтиленгликоль монолаурат, дилаурат и родственные эфиры, глицерин моноолеат и родственные моно-, ди- и трифункциональные глицериды, диэтилтолуамид, Azone® (продукт от Nelson Research Corp.), N,N-диметиллаурамид, N,N-диметиллаураминоксид.

В дополнение к активному(ым) ингредиенту(ам) и усилителю(ям) проникновения трансдермальное устройство может включать стабилизаторы, красители, пигменты, инертные наполнители, вещества для повышения клейкости, эксципиенты и другие компоненты устройств трансдермальной доставки, которые известны в данной области техники.

В одном конкретном воплощении регулирующая скорость мембрана подвергнута процессу отжига для поддержания проницаемости в пределах предпочтительного диапазона даже после того, как трансдермальное устройство подвергалось воздействию повышенных температур. В предпочтительном воплощении используется регулирующая скорость мембрана, состоящая из этиленвинилацетатного (EVA) сополимера. Желаемой мембранной проницаемости достигают путем соответствующего выбора содержания винилацетата (VA) в сополимере в дополнение к соответствующим условиям отжига. Предпочтительные условия отжига включают в себя, например, температуру отжига примерно 45-75°C, наиболее предпочтительно примерно 52-72°C, в течение периода примерно 1-72 часа, наиболее предпочтительно примерно 2-36 часов, и содержание VA 4-18%, наиболее предпочтительно примерно 5-12%.

Для облегчения транспорта гидрофильных активных ингредиентов через кожу могут быть использованы другие трансдермальные воплощения. Некоторые такие способы включают в себя ионофорез, электро-осмос и электропорацию, как описано А.К.Банга в главе "Electrically Assisted Transdermal Delivery of Drugs" с.567-581 и Т.Чен, Р.Лангер и Дж.С.Вевер в главе "Transdermal Drug Delivery by Skin Electroporation" с.597-605 и С.Митраготри, Р.Лангер и Дж.Кост в главе "Enhancement of Transdermal Transport Using Ultrasound in Combination with Other Enhancers" сс.607-616 и Е.Р.Скотт, Дж.Б.Фиппс, Дж.Р.Гюри и Р.В.Падманабхан в главе "Electrotransport Systems for Transdermal Delivery: A Practical Implementation of Iontophoresis" с.617-659 в Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology. Donald L. Wise, ed., Marcel Dekker, Inc., NY 2000, и включено здесь путем ссылки. Одно такое воплощение представляет собой трансдермальную систему доставки с помощью Altea Therapeutics, которая образует микропоры в коже, как раскрыто в US 6183434 B1, и которая включена здесь путем ссылки. Система электротранспорта и ионофоретическая система раскрыты в US 6725090 B1 и US 6317629 B1 соответственно и обе включены здесь путем ссылки.

Еще одно воплощение трансдермальной лекарственной формы активного ингредиента представляет собой жидкий препарат, который распыляется на капельки, как описано в US 5958379, который включен здесь путем ссылки. После распыления композиция образует препарат в течение короткого периода времени, предпочтительно в пределах менее 4 секунд, на опрысканной поверхности тела,

особенно на опрысканной коже или слизистой оболочке, посредством чего образуется препарат, имеющий более высокую, по сравнению с исходной жидкой композицией, концентрацию активного ингредиента, который содержит активный ингредиент в тонкодиспергированном виде. Композицию можно наносить путем распыления

5 конкретного объема для достижения желаемой дозы.

Для достижения настолько быстрого испарения, чтобы жидкая композиция образовывала препарат на поверхности тела в пределах 4 секунд, более предпочтительно в течение промежутка времени менее чем 2 секунды и наиболее

10 предпочтительно в течение промежутка времени между 1 секундой и 0,01 секунды, композиция предпочтительно содержит, в дополнение к активному ингредиенту, такие жидкости, которые обеспечивают возможность распыления капелек с диаметром между 1 микроном и 1000 микрон, предпочтительно капелек, имеющих диаметры между 10 микронами и 100 микронами. Такие добавки могут быть использованы для

15 воздействия на поверхностное натяжение, электрокинетический потенциал и вязкость. В одном воплощении жидкая композиция имеет вязкость между 1 мПа·с и 100 мПа·с перед распылением, предпочтительно между 5 мПа·с и 25 мПа·с перед распылением. Жидкую композицию формируют таким образом, что концентрация активного

20 ингредиента препарата, образованного на покрытой спреем поверхности тела, на 25%-500%, предпочтительно на 50%-150% выше концентрации активного ингредиента в композиции перед распылением.

Возможные дополнительные ингредиенты жидкого препарата включают в себя гелеобразующий агент. Гелеобразующие агенты могут включать в себя, но не

25 ограничены ими, синтетические гелеобразующие агенты, такие как полимеры, особенно полиакрилаты, производные целлюлозы, поливинилспирты и/или поливинилацетат. Гелеобразующие агенты могут представлять собой натуральный гелеобразующий агент, предпочтительно фосфолипиды или смесь фосфолипидов, и в

30 частности фосфолипиды и/или смесь, выделенные из соевых бобов, подсолнечника и яиц. Конкретным фосфолипидом является фосфатидилхолин.

Жидкая композиция находится в форме дисперсии, раствора и/или суспензии. Данная композиция содержит жидкость в виде жидкой смеси, фармацевтически приемлемый органический растворитель или смесь растворителей и/или воду.

35 Предпочтительно жидкая композиция содержит органический растворитель или, в качестве смеси органических растворителей, один или несколько спиртов, которые могут быть легко выпарены. Легкоиспаряющиеся спирты с низкой молекулярной массой могут включать в себя, но не ограничены ими, этанол, пропанол-1, пропанол-2

40 и/или бутанол. Жидкая композиция в качестве органических растворителей может также включать только пропиленгликоль или пропиленгликоль в смеси с вышеупомянутыми спиртами. Конкретное воплощение включает в себя дисперсию, содержащую липосомы.

Жидкая композиция может включать в себя другие ингредиенты, такие как, но не

45 ограничиваясь ими, консерванты или буферы.

Используют распыляющее устройство, которое предпочтительно работает без пенообразователя и которое содержит распылитель с насосом, посредством чего от 20 до 300 микролитров жидкой композиции на одно распыление, в частности с размером капелек между 1 микроном и 1000 микрон, предпочтительно с размером капелек между 10 микронами и 100 микронами, испускаются посредством подходящей распылительной форсунки.

50

Другие признаки и воплощения настоящего изобретения будут очевидны из

следующих примеров, которые приведены для иллюстрации изобретения, а не для ограничения его намеченного объема.

Пример 1

В качестве способа измерения свойств кожной проницаемости активного ингредиента применяли диффузионную ячейку Франца, в которой используется мембрана из трупной кожи человека и рецепторная жидкость, такая как 1,0 М забуференный фосфатом физиологический раствор. Рецепторный отсек диффузионной ячейки Франца заполняли рецепторной жидкостью и диффузионную ячейку поддерживали при температуре 34,5°C. Трупную кожу человека вырезали с получением мембраны с площадью поверхности 1,767 см². Количество активного ингредиента, которое прошло через мембрану к различным моментам времени в течение периода от 6 до 48 часов, определяли с помощью ВЭЖХ анализа рецепторной жидкости. Каждый тест проводили в нескольких повторностях. Средний вычисленный поток через кожу и среднее количество, проникающее на квадратный сантиметр через 24 и 48 часов, для композиции I и II показаны в Таблице 1. Эти экспериментальные результаты, использующие методологию диффузионной ячейки Франца, показывают, что трансдермальная доставка этого соединения возможно основана на теоретических потоках активного ингредиента через кожу от 0,3 до 5 мкг/см²/ч.

Получение композиции

Композиция I: один грамм варениклина тартрата растворяли в 5 мл фосфатного буфера (pH 7,0). Эту композицию смешивали, используя вихревой смеситель, и обрабатывали ультразвуком в течение 5 минут. Раствор помещали в бутылку янтарного стекла, чтобы ограничить воздействие на него света. Варениклина тартрат растворился не полностью, и pH конечного раствора составил 3,41. Полученный насыщенный раствор без фильтрования использовали в *in vitro* исследовании кожной проницаемости с помощью диффузионной ячейки Франца для определения способности соединения самого по себе проникать через кожу.

Композиция II: сто миллиграмм варениклина тартрата помещали в 10 мл смеси пропиленгликоля и фосфатного буферного раствора (pH 7,0) в соотношении 50/50 об./об. Эту композицию смешивали, используя вихревой смеситель, и озвучивали в течение 5 минут. Полученная композиция представляла собой ненасыщенный раствор варениклина тартрата с концентрацией 10 мг/мл. Фактическая концентрация самого варениклина в этой композиции составила 5,85 мг/мл. pH конечного раствора составил 4,94. Эту композицию тестировали для определения потока в присутствии органических компонентов, и в этом случае использовали пропиленгликоль, поскольку он может потенциально быть использован в качестве растворителя и/или усилителя проницаемости в устройстве типа источника либо матричного типа.

Экспериментальные параметры диффузионной ячейки Франца

Аппарат: диффузионная ячейка Франца с системой автоматизированного забора образцов Хансена

Объем ячейки: 7,0 мл

Рецепторный раствор: забуференный фосфатом физиологический раствор (1,0 М)

Образцы мембраны: трупная кожа человека, абдоминальная, мужская

Тестируемые композиции:

композиция I: насыщенный фосфатный буферный раствор

композиция II: 1% варениклина тартрата в смеси пропиленгликоль/фосфатный буферный раствор в соотношении 50/50

Доза: 500 мкл по поверхности 1,767 см²; окклюзия

Продолжительность: 48 часов

Температура: 34,5°C

Объем образца: 1,0 мл

Промывающий объем: 1,5 мл

Анализ образца: ЖХ(жидкостная хроматография)/МС(масс-спектрометрия)/МС

Рассчитанный поток через кожу и проникающее количество для композиций I и II				Таблица 1
	Средний поток через кожу (мкг/см ² /ч)	Среднее проникающее количество за 24 ч (мг/см ²)	Среднее проникающее количество за 48 ч (мг/см ²)	
Препарат I	12,56±12,32	267±259	581±543	
Препарат II	2,41±0,26	37,9±16,0	49,3±20,0	

Пример 2 - Трансдермальная система матричного типа

Активный ингредиент смешивают с водной дисперсией NACOR 72-9965 (гидрофобный акриловый сополимер от National Starch) для получения 2%-ной (мас./мас.) концентрации активного ингредиента в высушенной пленке после отливки пленки. Адгезивную смесь распределяют на полимерной пленке с удаляемым покрытием (Rexam Release Technologies; W. Chicago, IL) и сушат при 60°C в конвективной печи и разрезают для получения дозы активного ингредиента 2 мг/А. Сухую пленку ламинируют полиэфирным пленочным ламинатом (SCOTCHPACK#1012, 3M Pharmaceuticals; St. Paul, MN).

Пример 3 - Трансдермальные системы матричного типа

(1) Активный ингредиент в форме основания или в солевых формах растворяют или диспергируют в полиакрилатном растворе, таком как Duro-Tak® 387-2052 адгезив. К адгезивной дисперсии добавляют соответствующий растворитель, усилитель и/или наполнитель и хорошо перемешивают. Из полученной смеси удаляют воздух и наслаивают ее на удаляемую пленку, такую как Medirelease® 2228, с образованием покрытия толщиной 0,5-2 мм. Адгезивный слой сушат при комнатной температуре в течение 5-10 минут, а затем при 40-80°C в течение 15-30 мин для удаления всех летучих растворителей. На адгезивную поверхность наносят подложку, такую как Mediflex® 1200. Полученные пластыри желаемого размера хранят в запечатанных упаковках.

(2) Активный ингредиент в форме основания или в солевых формах растворяют или диспергируют в адгезиве на основе полиизобутилена (PIB), таком как Duro-Tak® 87-6173. Следующие процедуры сходны с таковыми, описанными в предыдущем разделе.

(3) Активный ингредиент в форме основания или в солевых формах растворяют или диспергируют в адгезиве на основе силикона, таком как Bio-Psa® 7-4302. Следующие процедуры сходны с таковыми, описанными в предыдущем разделе.

Пример 4 - Регулирующая скорость мембрана, подвергнутая отжигу для лучшей стабильности

Активный ингредиент добавляли к смеси 95% этанола и очищенной воды. К активному раствору при перемешивании медленно добавляли 2% гидроксиэтилцеллюлозного гелеобразующего агента и перемешивали до тех пор, пока не получался ровный гель. На удаляемой пленке для системы формируют контактный адгезивный слой толщиной 0,05 мм путем распределения устойчивого к амину силиконового медицинского адгезива (XCF 2992, Dow Corning, Midland, MI) на полиэфирную пленку из раствора в гептане.

Отожженную и неотжженную регулирующую скорость мембрану,

содержащую EVA (9% VA), наслаивали под давлением на открытый адгезив для получения толщины порядка 2-3 мил ($5,08-7,62 \cdot 10^{-5}$ м) (отожженную регулируемую скорость мембрану перед наслаиванием под давлением на адгезивный слой выдерживали при 60°C в течение периода примерно 24 часа, а затем охлаждали до условий окружающей среды в течение примерно 48 часов).

Защитный слой, состоящий из мультислоев полиэфира, полиэтилена, алюминия, полиэфира и EVA (Scotchpak 1220, 3M Co., St. Paul, MN), использовали для упаковки активного водного геля между этим защитным слоем и системой удаляемая пленка/адгезив/регулирующая скорость мембрана, с использованием роторной термосваривающей установки. Запечатанный карман представляет собой форму такой величины, чтобы обеспечивать желаемое количество активного ингредиента порядка 0,5-6,0 мг.

Пример 5 - Распыляемая жидкость

Фармацевтическую композицию готовят из следующих ингредиентов:

10 г фосфолипидного гелеобразующего агента

16 г этанола

1 г активного ингредиента

0,5 г фосфатного буфера

дистиллированная вода для получения 100 г жидкой композиции

10 г фосфолипидного гелеобразующего агента гидратировали в примерно 30% по объему от общего количества воды. Активный ингредиент и этанол добавляли к гидратированному гелеобразующему агенту и перемешивали в гомогенизаторе высокого давления. Добавляли буфер и оставшуюся воду. Посредством гомогенизации получали средний диаметр пузырьков примерно 100 нм.

Формула изобретения

1. Трансдермальная композиция, содержащая варениклин или его фармацевтически приемлемую солевую форму и дополнительно содержащая подложку, имеющую противоположные поверхности, которые являются, соответственно, дистальной и проксимальной по отношению к коже при нанесении, с покрытием на проксимальной поверхности этой подложки, где покрытие содержит (а) адгезив и (б) варениклин или его фармацевтически приемлемую солевую форму в водорастворимой форме в терапевтически эффективном суммарном количестве и диспергированный в матрице.

2. Трансдермальная композиция по п.1, где матрица содержит адгезив.

3. Трансдермальная композиция по п.1, где покрытие содержит первый слой-источник, который содержит варениклин, примыкающий к подложке, и второй адгезивный слой, который является проксимальным по отношению к коже при нанесении, причем между слоем-источником и адгезивным слоем возможно находится мембрана, которая обеспечивает возможность прохождения варениклина.

4. Трансдермальная композиция по п.3, где покрытие дополнительно содержит один или более чем один усилитель проникновения через кожу, стабилизатор, краситель, пигмент, инертный наполнитель, вещество для повышения клейкости, гелеобразующий агент и возможный антиоксидант.

5. Трансдермальная композиция по п.4, где усилители проникновения выбраны из этанола и других высших спиртов, N-децилметилсульфоксида (nDMS), полиэтиленгликоля монолаурата, дилаурата и родственных эфиров, глицерина моноолеата и родственных моно-, ди- и трифункциональных глицеридов, диэтилтолуамида, 1-додецилазациклогептан-2-она, N,N-диметиллаурамида, N,N-

диметиллаурамина оксида и их смесей.

6. Трансдермальная композиция по п.1, где адгезив выбран из акрилового сополимера, этилен-винилацетатного сополимера и полиизобутиленового полимера или сополимера, который представляет собой двухфазную дисперсию водонерастворимых полимерных частиц в воде.

7. Трансдермальная композиция по п.1, где варениклин присутствует в количестве, которое высвобождает от примерно 0,1 мгА (количество миллиграмм активного лекарственного средства, основываясь на форме свободного основания лекарственного средства) до примерно 6 мгА в сутки.

8. Трансдермальная композиция по п.7, где варениклин присутствует в количестве, которое высвобождает от примерно 0,5 мгА до примерно 4 мгА в сутки.

9. Трансдермальная композиция по любому из пп.1-8 для применения в уменьшении никотиновой аддикции или содействии прекращению или уменьшению употребления табака у субъекта, где количество варениклина, которое эффективно в уменьшении никотиновой аддикции или содействии прекращению или уменьшению употребления табака вводят субъекту трансдермально.

10. Трансдермальная композиция по п.9, где варениклин присутствует в виде варениклина тартрата.

11. Способ изготовления чувствительного по давлению адгезивного матричного пластыря для трансдермальной доставки варениклина, включающий стадии, состоящие из:

а) растворения эффективного количества варениклина в водной дисперсии, содержащей водную фазу, гидрофобный чувствительный по давлению адгезив и возможно усилитель проникновения, с образованием смеси;

б) отливки из этой смеси пленки и выпаривания водной фазы с получением матричной пленки гидрофобного чувствительного по давлению адгезива, имеющей первую и вторую поверхности, причем варениклин полностью в ней растворен; и

в) наслаивания удаляемой пленки на первую поверхность матричной пленки и по существу непроницаемого для лекарственного средства защитного слоя на вторую поверхность, обеспечивая таким образом получение чувствительного по давлению адгезивного матричного пластыря для трансдермальной доставки варениклина.

12. Распыляемая жидкость для получения трансдермальной композиции варениклина или его фармацевтически приемлемой соли, содержащая фосфолипидный гелеобразующий агент, этанол, варениклин, фосфатный буфер и воду.

13. Распыляемая жидкость по п.12, дополнительно содержащая фосфолипидный гелеобразующий агент, этанол, фосфатный буфер и воду.

14. Трансдермальная композиция по п.6, где варениклин представляет собой свободное основание варениклина, и присутствует антиоксидант.