

### Область техники, к которой относится изобретение

Данное изобретение относится к чрескожным аэрозольным композициям для наружного применения, устройству для нанесения (распыления) на кожу аэрозольных композиций для чрескожной доставки и способу чрескожной доставки терапевтических агентов.

#### Предшествующий уровень техники

Принятые средства введения терапевтических агентов ("активных агентов") человеку или животному обычно ограничены до некоторой степени биологическими, химическими и физическими барьерами. Примерами физических барьеров являются кожа и различные оболочки органов, которые должны быть преодолены прежде, чем агент достигнет цели. Химические барьеры включают вариации pH, двойные липидные слои и разлагающие ферменты. Оба, как биологически, так и химически активные агенты, особенно чувствительны к данным барьерам.

Чрескожная доставка терапевтических агентов предлагает ряд присущих ей клинических преимуществ и преимуществ для пациента относительно традиционных пероральных препаратов в виде таблеток и капсул, в особенности для лекарственных препаратов, которые

не могут быть безопасно введены перорально, например, вследствие раздражающих эффектов на желудочно-кишечный тракт,

подвергаются всестороннему так называемому пресистемному метаболизму и, таким образом, в значительной мере инактивируются в печени сразу после перорального приема,

плохо всасываются или обладают низкой биодоступностью после перорального введения,

лучше всего действуют при доставке в маленьких унифицированных количествах в течение длительного периода времени, а не в виде "пиковых" количеств, которые могут быть связаны с побочными эффектами.

Введение физиологически активных агентов через кожу ("чрескожная доставка лекарственного препарата") привлекает к себе повышенное внимание, поскольку она не только представляет собой простой режим дозирования, но также обеспечивает относительно медленный и контролируемый путь высвобождения физиологически активного агента в большой круг кровообращения. Однако чрескожная доставка лекарственного препарата осложняется тем фактом, что кожа ведет себя как естественный барьер и вследствие этого транспорт агентов через кожу представляет сложный механизм.

По своей структуре кожа состоит из двух составных частей - относительно тонкого наружного слоя ("эпидермиса") и более толстого внутреннего участка ("дермы"). Наружный слой эпидермиса ("ороговевающий слой") состоит из уплощенных мертвых клеток, которые заполнены кератином. Область между уплощенными мертвыми клетками ороговевающего слоя заполнена липидами, которые образуют ламеллярные фазы, обуславливающие свойства кожи как естественного барьера.

Для эффективной чрескожной доставки физиологически активного агента, который наносят на поверхность кожи ("наружное нанесение"), агент должен сначала перераспределиться из носителя в ороговевающий слой, затем он, как правило, должен распространиться внутри ороговевающего слоя перед перераспределением из ороговевающего слоя в жизнеспособный эпидермис, дерму и кровоток.

Для преодоления ряда проблем, возникающих при чрескожной доставке, которые связаны с транспортом через дермальные слои ("чрескожная абсорбция (всасывание)"), физиологически активные агенты могут быть приготовлены с включением одного или более агентов, способствующих проникновению лекарственного препарата. Например, в препаратах для наружного применения в качестве носителя может быть использован водный раствор этанола. Этанол может действовать как агент, способствующий проникновению, который увеличивает поток активного агента через кожу вследствие эффекта растворителя увлекать за собой агент (см. статью Verneг и соавт., J. Pharm. Sci., 78 (5), 402-406, (1989)). Октил-параметоксициннамат (падимат-О), октилсалицилат и Азон™ представляют собой дополнительные примеры агентов, способствующих проникновению, которые, как было показано, улучшают чрескожное всасывание (см. патент США № 6299900).

В заявке РСТ/AUOO/01419 описан спрей без пропеллента для композиции кожного пластыря, который образует гибкий пористый кожный пластырь для улучшения заживления ран и введения лекарственного препарата, однако, композиция ограничена водорастворимыми соединениями.

Применение чрескожных аэрозольных систем доставки лекарственных препаратов имеет потенциальную возможность преодолеть ограничения существующих устройств для чрескожной доставки лекарственных препаратов, таких как чрескожные пластыри. В частности, потенциальная возможность избежать раздражения кожи (см. статью Morgan и соавт., J. Pharm. Sci. 87,1226-28, (1998)) дает существенное преимущество относительно существующих способов доставки с помощью пластыря и назальной доставки, оба из которых, как показано, вызывают реакции в области нанесения в до 50% случаев у пациентов, использующих дозированные формы данных типов (см. статью Lopes и соавт., Maturitas, 38, S31-39, (2001)).

Патент США № 6325990 касается пленкообразующей композиции для разбрызгивания на коже, которая содержит физиологически активный агент, полисилоксановый клей, стимулятор всасывания, растворитель, летучий силикон и пропеллент. Авторы обнаружили, что данное изобретение страдает от ряда недостатков.

В чрескожных системах, в которые введены оба компонента, лекарственный препарат и способствующий агент, важно, чтобы способствующий агент высвобождался со скоростью, которая будет приводить к оптимальному эффекту на проникновение лекарственного препарата через кожу. Вследствие этого в пленкообразующей системе адгезив должен демонстрировать эффективную проницаемость для лекарственного препарата и способствующего агента, определяемую профилем доставки рассматриваемого лекарственного препарата. Если растворимость либо лекарственного препарата, либо способствующего агента не оптимизирована, будет затронут профиль всасывания (см. статью Venkatraman и соавт., (1998)). Системы типа лекарственный препарат в адгезивной основе представляют собой более современные системы второго поколения, в которых лекарственный препарат диспергирован в самом адгезивном компоненте. Насыщенная растворимость многих соединений в адгезивах является низкой, поэтому возрастает тенденция к осаждению лекарственного препарата, приводя к уменьшению стабильности (см. статью Kotiyar и соавт., (2001)).

Жидкие наполнители (включая лекарственный препарат) будут до некоторой степени "пластифицировать" адгезив, что могло бы привести к образованию нежелательного остатка на коже. Этот "пластифицированный" остаток часто бывает липким, собирающим пыль и хлопковый пух и, вследствие этого, является косметически неприемлемым.

Существует необходимость в эффективной чрескожной композиции, которую можно легко нанести на кожу и которая обеспечивает эффективное чрескожное введение.

Неудивительно, что было обнаружено, что до настоящего времени не было дозированной чрескожной аэрозольной композиции, которая улучшает чрескожную доставку путем соответствующего выбора пропеллента и растворителя, существующей в виде однофазного раствора с выбранным агентом, способствующим проникновению, и не оставляющей остатка или пленки.

Не делают никаких допущений, что любая ссылка, включая любой патент или патентный документ, приведенные в данном описании, составляют предшествующий уровень техники. В частности, подразумевается, что, если не указано иначе, ссылка на какой-либо документ в данном контексте не означает допущения, что любой из данных документов образует часть общеизвестных основных знаний в области техники в Австралии или любой другой стране. Обсуждение ссылок позволяет утверждать, что их авторы заявляют, а заявитель сохраняет право на проверку точности и релевантности любого из документов, приведенных в данном контексте.

### **Сущность изобретения**

Данное изобретение является результатом исследований, касающихся готовых дозированных препаратов, которые содержат агенты, способствующие проникновению и повышающие чрескожное всасывание терапевтического агента.

Данное изобретение основывается, по меньшей мере, отчасти, на том выявленном факте, что улучшение чрескожной доставки может достигаться соответствующим выбором гидрофторуглеродного пропеллента, растворенного в низшем спирте, таком как этанол или изопропиловый спирт или их комбинация, и который может также существовать в виде однофазного раствора с выбранным агентом, способствующим проникновению. Кроме того, аэрозольная композиция может изначально содержать воду в количестве до 50 мас./об.%, предпочтительно до 10 мас./об.% воды и более предпочтительно может изначально содержать до 5 мас./об.% воды, не оказывая воздействия на способность летучего носителя растворять требуемое количество терапевтического агента и агента, способствующего проникновению, используемых в данных дозированных чрескожных аэрозольных композициях в их наиболее предпочтительной форме однофазных растворов.

Соответственно, в первом аспекте данное изобретение представляет композицию, включающую по меньшей мере один физиологически активный агент, по меньшей мере один агент, способствующий проникновению, и летучий фармацевтически приемлемый растворитель, содержащий низший спирт и гидрофторуглеродный пропеллент, а также необязательно до 50 мас./об.% воды, где физиологически активный агент, агент, способствующий проникновению в кожу, летучий фармацевтически приемлемый растворитель и пропеллент в комбинации предпочтительно образуют однофазный раствор.

Композиции с относительно более высоким содержанием воды (до 50 мас./об.% воды) могут быть использованы в наружном носителе, который можно наносить на раздраженную кожу, поврежденную кожу или слизистые оболочки, причем композиция может существовать в виде однофазного раствора, эмульсии или микроэмульсии, в которых активный агент и/или агент для проникновения либо полностью растворены в одной из вышеупомянутых фаз носителя, либо, альтернативно, диспергированы в одной из фаз данного носителя или их комбинации, например, когда физиологически активный агент находится в композиции в растворенном виде, а агент, способствующий проникновению в кожу, диспергирован в той же композиции.

Предпочтительными являются композиции, содержащие воду в количестве до 10 мас./об.%.

Композиция, соответствующая данному изобретению, может преодолевать, по меньшей мере, некоторые из недостатков композиций, описанных в вышеупомянутом патенте США № 6325990, которые

могут в результате представлять собой двухфазный раствор или эмульсию, в противоположность однофазному раствору, соответствующему данному изобретению.

Поглощение воды в полисилоксановых системах, таких как описаны в патенте США № 6325990, является моментом, на который следует обратить внимание, в силу необратимых изменений в свойствах полимера, вызываемых водой. Например, показано, что введение воды вызывает как набухание системы, так и нарушение способности адгезивного связывания (см. статью Cabanelas, et al., 2003). Любое поглощение воды во время хранения композиций, таких как описаны в патенте США № 6325990, может вызвать изменения физических свойств разделения фаз носителя, приводящие к снижению тенденции к выходу у физиологически активного агента и последующему уменьшению чрескожного проникновения и/или необходимости встряхивания контейнера, содержащего носитель, перед его нанесением на кожу.

Данное изобретение представляет также устройство для дозированного нанесения распыляемой композиции (спрея), содержащее вышеуказанную композицию для чрескожного применения.

Кроме того, данное изобретение представляет способ лечения субъекта физиологически активным агентом, предусматривающий нанесение чрескожной композиции, как описано выше в данном контексте, на участок кожи субъекта.

#### Перечень фигур, чертежей и иных материалов

На фигуре представлен график, показывающий увеличение проникновения в кожу бупирона, содержащегося в распыляемой композиции согласно изобретению, с течением времени.

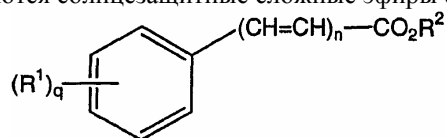
#### Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Композиция, соответствующая изобретению, содержит гидрофторуглеродный пропеллент. Гидрофторуглеродный пропеллент предпочтительно представляет собой гидрофторалкан, такой как HFC-134a или HFC 127. Наиболее предпочтительным гидрофторуглеродным пропеллентом является HFC-134a.

Обнаружено, что HFC-134a является особенно эффективным в композициях, предназначенных для введения чрескожно, как композиций, соответствующих изобретению, наносимых на кожу, причем HFC-134a дает большее насыщение лекарственного препарата по сравнению с другими пропеллентами, такими как диметилвый эфир. Авторами обнаружено, что быстрое получение высокого насыщения активного агента и агента, способствующего проникновению, на коже повышает уровень перераспределения лекарственного препарата и агента, способствующего проникновению, в кожу, быстро создавая резервуар активного агента и агента, способствующего проникновению, в кожу. Кроме того, авторами обнаружено, что включение HFC-134a приводит к сокращению времени высыхания, что позволяет физиологически активному агенту и агенту, способствующему проникновению, образовать аморфное отложение после испарения летучего носителя. При нанесении композиции на кожу предпочтительно, чтобы летучий растворитель испарялся и композиция становилась сухой наощупь в течение 2 мин, более предпочтительно в течение 1 мин, не оставляя остатка или пленки на коже.

Количество пропеллента в композиции, соответствующей изобретению, составляет предпочтительно от 15 до 50 об./об.% и более предпочтительно от 20 до 40 об./об.%.

Композиция, соответствующая изобретению, содержит агент, способствующий проникновению. Предпочтительными агентами, способствующими проникновению, для применения в композиции, соответствующей изобретению, являются солнцезащитные сложные эфиры формулы (I)



(I)

в которой  $R^1$  представляет собой водород, низший спирт, низшую алкоксигруппу, галогенид, гидроксигруппу или  $\text{NR}^3\text{R}^4$ ;

$R^2$  представляет собой  $\text{C}_8\text{-C}_{18}$ алкил;

каждый из  $R^3$  и  $R^4$  независимо обозначает водород, низший алкил или

$R^3$  и  $R^4$ , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероцикл;

$n$  обозначает 0 или 1,

$q$  обозначает 1 или 2,

при этом, когда  $n$  обозначает 0, а  $R^1$  представляет собой  $\text{NR}^3\text{R}^4$ , то  $\text{NR}^3\text{R}^4$  является паразаменным.

Особенно предпочтительными солнцезащитными сложными эфирами являются эфиры, выбранные из группы, состоящей из  $\text{C}_8\text{-C}_{18}$ алкилциннамата,  $\text{C}_8\text{-C}_{18}$ алкилметоксициннамата,  $\text{C}_8\text{-C}_{18}$ алкилсалицилата и их смесей. Более предпочтительно, когда агенты, способствующие проникновению, выбраны из палимата-О и октилсалицилата.

Количество агента, способствующего проникновению, который присутствует в композиции, соответствующей изобретению, предпочтительно находится в интервале от 0,1 до 10 мас./об.% и более предпочтительно от 2 до 8 мас./об.%.

Композиция, соответствующая изобретению, содержит низший спирт, предпочтительно этанол, пропанол (включая его изомеры) или их смесь. Предпочтительно, когда летучий растворитель содержит по меньшей мере 60 мас./об.% одного или более низших спиртов. Более предпочтительно, когда компонент, представляющий собой летучий растворитель, состоит, в основном, из этанола, изопропанола или их смеси. Он присутствует в количестве, достаточном для получения одной фазы с агентом, способствующим проникновению, и пропеллентом. Как правило, спирт будет присутствовать в количестве от 40 до 80 об./об.% и более предпочтительно от 50 до 70 об./об.%.

Выбор растворителя, используемого в композиции, может быть осуществлен на основании требующегося профиля чрескожной доставки, как измеряют посредством чрескожного проникновения с целью достижения необходимого фармакологического эффекта. Комбинации летучих растворителей, которые можно было бы использовать для получения желательного фармакологического эффекта, по массе, например, следующие:

Этанол : Изопропиловый спирт (IPA)	20-80:20-80
Этанол или IPA : Ацетон или Хлороформ	60-90:10-40

или их смеси.

Композиция, соответствующая изобретению, может содержать воду. Решение по поводу необходимости присутствия воды и количества воды будет зависеть от активного физиологического агента и его стабильности и взаимодействия с водой и от того, будет ли композиция наноситься на раздраженную кожу, поврежденную кожу или слизистые оболочки. В ряде случаев вода может быть эффективным растворителем, тогда как в других обстоятельствах нестабильность активного агента в присутствии воды может обуславливать то, что воду не включают. Несомненно, в некоторых случаях могут быть желательны специальные меры предосторожности против присутствия воды, такие как применение поглотителей влаги.

Композиция, соответствующая изобретению, включает физиологически активный агент. Примеры подходящих физиологически активных агентов включают стероид, производное гормона, нестероидное противовоспалительное лекарственное средство, опиоидный анальгетик, препарат против тошноты, антиэстроген, ингибитор ароматазы, ингибитор 5- $\alpha$ -редуктазы, транквилизатор, простагландин, противовирусный лекарственный препарат, соединение против мигрени, антигипертензивный агент, противомаларийное соединение, бронходилататор, антидепрессант, агент против болезни Альцгеймера, нейролептик или антипсихотический агент, антихолинергический агент, антипаркинсонический агент, антиандроген или анорексический агент.

Предпочтительные физиологически приемлемые агенты включают тестостерон, эстрадиол, этинилэстрадиол, левоноргестрел, прогестерон, норэтистерон ацетат, ибупрофен, кетопрофен, флурбипрофен, напроксен, диклофенак, фентанил, бупренорфин, скополамин, прохлорперазин, метоклопрамид, ондансетрон, тамоксифен, эпитиостанол, экземестан, оксипутинин, дарифенацин, толтеродин, ропинирол, гранисетрон, ривастигмин, буспирон, ризатриптин, золмитриптан, лацидипин, трописетрон, оланзапин и метилфенидат, 4-гидроксиандростендион и его производные, финастерид, дутастерид, туростерид, LY191704, МК-386, алпразолам, алпростадил, простациклин и его производные, мелатонин, н-докозанол, тромантадин, липофильные пролекарственные формы ацикловира, низкомолекулярный гепарин, эноксапарин, суматриптан, амлодипин, нитрендипин, примаксин, миноксидил, пролекарственные формы миноксидила, пилокарпин, салбутамол, тербуталин, сальметерол, ибогаин, бупропиан, ролипрам, такрин, флуфеназид, галоперидол, N-0923, ципротерон ацетат, MENT (7-метил-19-тестостерон) или мазиндол или фармацевтически приемлемую соль или производное любого из вышеперечисленных препаратов.

Примеры подходящих антихолинергических агентов включают оксипутинин, дарифенацин и толтеродин.

Более предпочтительно, когда физиологически приемлемые агенты включают апоморфин, оксипутинин, ропинирол, фентанил, гранисетрон, ривастигмин, буспирон, ризатриптан, золмитриптан, лацидипин, трописетрон, оланзапин и метилфенидат или фармацевтически приемлемую соль или производное любого из вышеперечисленных препаратов.

Один из аспектов изобретения представляет устройство для дозированного нанесения распыляемой композиции (спрея), содержащее композицию для чрескожного применения. Композиция, соответствующая изобретению, будет, как правило, оставаться под давлением внутри контейнера, так что значительная часть пропеллента находится в жидкой форме. Устройство для дозированного нанесения распыляемой композиции может содержать наконечник и средства для обеспечения дозирования аэрозольной композиции из наконечника. Устройство для дозированного нанесения распыляемой композиции может, кроме того, содержать средство пространственного отдаления наконечника данного устройства на заданное расстояние от кожи субъекта, на которую необходимо доставить распыляемую композицию.

Далее изобретение будет описано со ссылкой на последующие примеры. Следует понимать, что примеры приведены как иллюстрация изобретения и что они никоим образом не ограничивают объем изобретения.

## Пример 1.

Аэрозольную композицию для чрескожной доставки анальгетика готовят из следующей композиции:

Фентанил	5 мас./об. %
Октилсалицилат	8 мас./об. %
HFC-134a	30 об./об. %
IPA (95%)	до объема

## Пример 2.

Аэрозольную композицию для чрескожной доставки нестероидного противовоспалительного лекарственного средства готовят в виде однофазного раствора с использованием следующих компонентов:

Кетопрофен	5 мас./об. %
Октилсалицилат	4 мас./об. %
HFC-134a	30 об./об. %
Этанол (95%)	до объема

## Пример 3.

Аэрозольную композицию для чрескожной доставки антихолинергического лекарственного препарата готовят в виде однофазного раствора из нижеописанной композиции:

Оксибутинин	5 мас./об. %
Октилсалицилат	2,5 мас./об. %
HFC-134a	30 об./об. %
IPA (95%)	до объема

## Пример 4.

Аэрозольную композицию для чрескожной доставки лекарственного препарата против тревоги, наносимую на кожу, готовят в виде однофазного раствора из следующей композиции:

Буспирон	4 мас./об. %
Октилсалицилат	5 мас./об. %
HFC-134a	30 об./об. %
Этанол (95%)	до объема

## Пример 5.

Аэрозольную композицию для чрескожной доставки агента против болезни Паркинсона готовят в виде однофазного раствора из нижеописанной композиции:

Ропинирол	5 мас./об.%
Октилсалицилат	5 мас./об.%
HFC-134a	30 об./об.%
IPA (95%)	до объема

Пример 6.

Гранисетрон	5 мас./об.%
Октилсалицилат	8 мас./об.%
HFC-134a	30 об./об.%
Этанол (95%)	до объема

Пример 7.

Пример 7 описан со ссылкой на прилагаемый рисунок. На фигуре представлен график, показывающий проникновение буспирона в кожу с течением времени.

Применение пропеллента HFC в композиции будет приводить к образованию однофазного раствора с улучшенным насыщением лекарственным препаратом по сравнению с другими пропеллентами. Обеспечивая высокий уровень насыщения активного агента и агента, способствующего проникновению, на коже можно достигнуть образования аморфного отложения лекарственного препарата в ороговевшем слое. В результате можно ожидать повышения проникновения лекарственного препарата в кожу, как показано на фигуре.

Наконец, следует понимать, что различные другие модификации и/или изменения могут быть сделаны без выхода за пределы объема данного изобретения, как показано в данном контексте.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для чрескожной доставки, содержащая по меньшей мере один физиологически активный агент, по меньшей мере один агент, способствующий проникновению через кожу, фармацевтически приемлемый носитель, содержащий летучий растворитель, и пропеллент, содержащий HFC-134a, причем носитель, пропеллент и агент, способствующий проникновению, объединены с получением однофазного раствора по меньшей мере одного физиологически активного агента.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой летучий растворитель имеет давление насыщенного пара выше 35 мм рт.ст. при атмосферном давлении и температуре 32°C.

3. Композиция по п.1, в основном, свободная от адгезивов, образующих пленку на коже.

4. Композиция по п.1, характеризующаяся временем высыхания менее 2 мин, более предпочтительно менее 1 мин.

5. Композиция по п.4, в которой указанный пропеллент состоит только из HFC-134a.

6. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой пропеллент составляет от 15 до 50 об.% фармацевтической композиции в целом.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, в которой пропеллент составляет от 20 до 40 об.% композиции в целом.

8. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой агент, способствующий проникновению, содержит по меньшей мере один из солнцезащитных сложных эфиров.

9. Фармацевтическая композиция по п.8, в которой по меньшей мере один из солнцезащитных сложных эфиров выбран из группы, состоящей из C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>алкилциннамата, C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>алкилметоксициннамата, C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>алкилсалицилата и их смесей.

10. Фармацевтическая композиция по п.9, в которой агент, способствующий проникновению, представляет собой октилсалицилат или падимат-О.

11. Фармацевтическая композиция по п.8, содержащая от 0,1 до 10 мас.% агента, способствующего проникновению в кожу.

12. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой летучий растворитель содержит этанол, изопропанол или их смесь.

13. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой летучий растворитель содержит ацетон, хлороформ, низший спирт или их смеси и присутствует в количестве от 40 до 80 об.% фармацевтической композиции в целом.

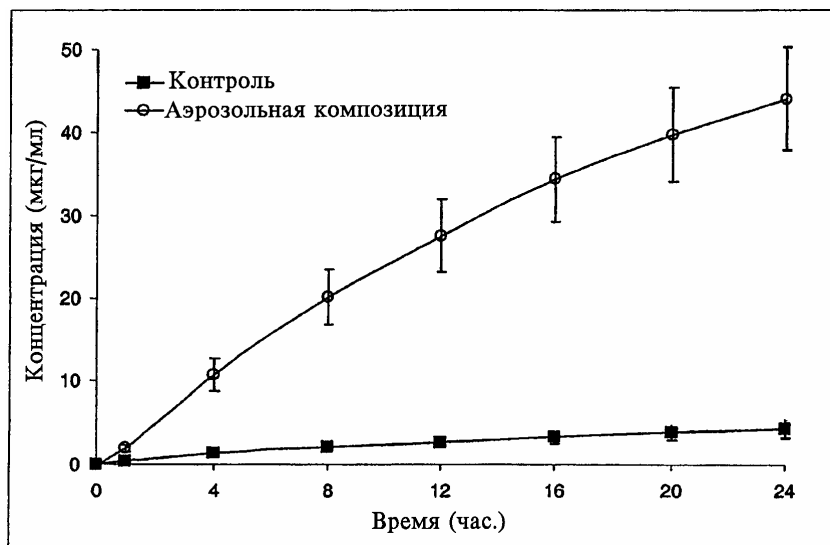
14. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой растворитель содержит ацетон, хлороформ, низший спирт или их смеси и присутствует в количестве от 50 до 70 об.% всей фармацевтической композиции.

15. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой по меньшей мере один физиологически активный агент выбран из группы, состоящей из стероида, производного гормона, нестероидного противовоспалительного лекарственного средства, опиоидного анальгетика, препарата против тошноты, антиэстрогена, ингибитора ароматазы, ингибитора 5- $\alpha$ -редуктазы, транквилизатора, простагландина, противовирусного лекарственного препарата, соединения против мигрени, антигипертензивного агента, противомаларийного соединения, бронходилататора, антидепрессанта, агента против болезни Альцгеймера, антихолинергического агента, нейролептика или антипсихотического агента, агента против болезни Паркинсона, антиандрогена или анорексического агента.

16. Фармацевтическая композиция по п.15, в которой по меньшей мере один физиологически активный агент выбран из группы, состоящей из тестостерона, эстрадиола, этинилэстрадиола, левоноргестрела, прогестерона, норэтистерона ацетата, ибупрофена, кетопрофена, флурбипрофена, напроксена, диклофенака, фентанила, бупренорфина, скополамина, прохлорперазина, метоклопрамида, ондансетрона, тамоксифена, эпитиостанола, экземестана, дарифенацина, 4-гидроксиандростендиона и его производных, финастерида, дутастерида, туростерида, LY191704, МК-386, алпразолама, алпростадила, простациклина и его производных, мелатонина, н-докозанола, тромантадина, липофильных пролекарственных форм ацикловира, низкомолекулярного гепарина, эноксапарина, суматриптана, амлодипина, нитрендипина, примакрина, миноксидила и его пролекарственных форм, пилокарпина, сальбутамола, тербуталина, сальметерола, ибобаина, бупропиана, ролипрама, такрина, флуфеназида, галоперидола, N-0923, ципротерона ацетата, MENT (7-метил-19-тестостерона) или мазиндола, или фармацевтически приемлемой соли, или производного любого из вышеперечисленных препаратов; более предпочтительно, когда физиологически активные агенты включают апоморфин, оксибутинин, фентанил, ропинирол, гранисетрон, ривастигмин, буспирон, ризатриптан, золмитриптан, лацидипин, трописетрон, оланзапин и метилфенидат, или фармацевтически приемлемую соль, или производное любого из вышеперечисленных препаратов.

17. Фармацевтическая композиция по п.1, предназначенная для размещения под давлением, с поддержанием указанного пропеллента в жидкой форме, в камере устройства для нанесения композиции распылением, содержащего клапан подачи композиции из камеры, наконечник для диспергирования композиции в виде аэрозоля и средства дозирования аэрозоля из наконечника.

18. Способ чрескожной доставки физиологически активного агента, отличающийся тем, что на кожу наносят аэрозольную композицию, содержащую физиологически активный агент, агент, способствующий проникновению в кожу, и фармацевтически приемлемый носитель, включающий летучий растворитель и пропеллент HFC-134a в форме однофазного раствора.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2/6