



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 219 926** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **A 61 K 31/325, 9/70, A 61 F**
13/02, A 61 P 25/28

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 2000120951/15, 08.01.1999

(24) Дата начала действия патента: 08.01.1999

(30) Приоритет: 12.01.1998 GB 9800526.7

(43) Дата публикации заявки: 10.08.2002

(46) Дата публикации: 27.12.2003

(56) Ссылки: GB 2203040 A, 12.10.1988. RU
93046501 A, 27.12.1995.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 14.08.2000

(86) Заявка РСТ:
EP 99/00078 (08.01.1999)

(87) Публикация РСТ:
WO 99/34782 (15.07.1999)

(98) Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов. Н.Н.Пивницкая

(72) Изобретатель: АСМУССЕН Бодо (DE),
ХОРСШТМАНН Михаэль (DE), КЕПКЕ Кай
(CH), ТИЕМЕССЕН Харри (DE)

(73) Патентообладатель:
НОВАРТИС АГ (CH),
ЛТС ЛОМАНН ТЕРАПИ-СИСТЕМЕ АГ (DE)

(74) Патентный поверенный:
Веселицкая Ирина Александровна

(54) **ЧРЕСКОЖНАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА (ЧТС), СОДЕРЖАЩАЯ АНТИОКСИДАНТ**

(57)
Изобретение относится к фармацевтике и
касается фармацевтической композиции,
включающей
(S)-N-этил-3-[1-диметиламино)этил]-N-метилф

енилкарбамат и антиоксидант, обладающей
повышенной стабильностью, а также
устройства для ее трансдермального
введения. 2 с. и 5 з. п.ф-лы.



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 219 926** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 31/325, 9/70, A 61 F**
13/02, A 61 P 25/28

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2000120951/15, 08.01.1999

(24) Effective date for property rights: 08.01.1999

(30) Priority: 12.01.1998 GB 9800526.7

(43) Application published: 10.08.2002

(46) Date of publication: 27.12.2003

(85) Commencement of national phase: 14.08.2000

(86) PCT application:
EP 99/00078 (08.01.1999)

(87) PCT publication:
WO 99/34782 (15.07.1999)

(98) Mail address:
101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10,
kv.15, "EVROMARKPAT", pat.pov. N.N.Pivnitskaja

(72) Inventor: ASMUSSEN Bodo (DE),
KhORSShTMANN Mikhaehl' (DE), KEPKE Kaj
(CH), TIEMESSEN Kharri (DE)

(73) Proprietor:
NOVARTIS AG (CH),
LTS LOMANN TERAPI-SISTEME AG (DE)

(74) Representative:
Veselitskaja Irina Aleksandrovna

(54) **ANTIOXIDANT-CONTAINING PERCUTANEOUS THERAPEUTIC SYSTEM**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to
pharmaceutical composition comprising

(S)-N-ethyl-3-[1-dimethylamino)ethyl]

-N-methylphenylcarbamate and an antioxidant
eliciting the enhanced stability and a
device for its transdermal administration.
EFFECT: valuable medicinal properties of
system. 7 cl, 3 ex

Текст описания в факсимильном виде (см. графическую часть).

Формула изобретения:

1. Фармацевтическая композиция, включающая (S)-N-этил-3-[1-диметиламино)этил]-N-метилфенилкарбамат (соединение А) в форме свободного основания или в форме кислотно-аддитивной соли и антиоксидант.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, включающая 1-40 мас.% соединения А в форме свободного основания или в форме кислотно-аддитивной соли.

3. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, в которой антиоксидант представляет собой токоферол, его сложные эфиры, аскорбиновую кислоту, бутилгидрокситолуол, бутилгидроксианизол или пропилгаллат, аскорбилпальмитат, предпочтительно α -токоферол или аскорбилпальмитат.

4. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, в которой антиоксидант присутствует в количестве от

примерно 0,01 до примерно 0,5% в пересчете на массу фармацевтической композиции.

5. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, в которой антиоксидант токоферол присутствует в количестве 0,1% в пересчете на массу фармацевтической композиции.

6. Фармацевтическая композиция по п.1, включающая а) соединение А в форме свободного основания в количестве 20-40 мас.%, б) полиметакрилат в количестве 10-30 мас.%, в) сополимер акрилата в количестве 40-60 мас.% и г) α -токоферол в количестве 0,05-0,3 мас.%, где общая масса фармацевтической композиции принята за 100%.

7. Трансдермальное устройство, включающее фармацевтическую композицию по п.1, защитный слой, являющийся подложкой для фармацевтической композиции, адгезив для контакта и фиксации фармацевтической композиции к защитному слою и разъединяющую прокладку, при отсутствии контакта которой с этим адгезивом она может быть отделена.

25

30

35

40

45

50

55

60

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, предназначенной для системного применения фенилкарбамата, например путем трансдермального введения. В частности, изобретение относится к фармацевтической композиции на основе такого фенилкарбамата, как (S)-N-этил-3-[1-диметиламино)этил]-N-метилфенилкарбамат (далее обозначен как соединение А), в форме свободного основания или кислотно-аддитивной соли, как это описано в заявке GB 2203040, содержание которой включено в настоящее описание в качестве ссылки.

Соединение А является ингибитором ацетилхолинэстеразы в центральной нервной системе, и оно может применяться, например, для лечения болезни Альцгеймера.

RU 2 2 1 9 9 2 6 C 2

RU 2 2 1 9 9 2 6 C 2

Трансдермальная композиция в форме бляшки описана в примере 2 заявки GB 2203040, согласно которому соединение А смешивают с двумя полимерами и пластификатором с получением вязкой массы. Эту массу наносят на фольгу, из которой нарезают бляшки.

К настоящему времени проведением обширных исследований было установлено, что соединение А чувствительно к разложению, в частности в присутствии кислорода. Было обнаружено, что трансдермальная композиция, описанная в GB 2203040, может разлагаться, вероятно, в результате окислительного разложения несмотря на образование окклюзивной полимерной матрицы вокруг соединения А и ее хранение в герметичной упаковке.

При создании настоящего изобретения было установлено, что могут быть получены стабильные фармацевтические композиции, которые включают соединение А и в которых происходит несущественное разложение этого соединения А в течение продолжительного периода времени, например в течение 2 лет, что подтверждено стандартными тестами, например испытаниями в жестких условиях.

Одним из объектов изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение А в форме свободного основания или кислотно-аддитивной соли и антиоксидант.

В испытаниях на стабильность в жестких условиях было установлено, что фармацевтические композиции по настоящему изобретению обладают пониженным содержанием полученных в результате разложения побочных продуктов.

Фармацевтические композиции по изобретению могут содержать высокие количества соединения А, например от 1 до 40 мас.%, в частности от 10 до 35%, преимущественно от 20 до 35%, например 30%.

К соединению А можно добавлять разнообразные фармацевтические разбавители и носители, известные в данной области. Разбавитель или носитель может содержать следовые количества свободных радикалов, что не влияет на стабильность фармацевтической композиции по изобретению.

Разбавитель или носитель предпочтительно представляет собой один или большее количество полимеров, более предпочтительно гидрофильный полимер

или полимеры. В предпочтительном варианте осуществления разбавитель или носитель выбирают по меньшей из одного полимера, выбранного из группы, включающей акрилатные полимеры и полиметакрилатные полимеры. Средняя молекулярная масса таких полимеров предпочтительно составляет от примерно 50000 до примерно 300000 Да, например от 100000 до 200000 Да. Полимеры предпочтительно способны образовывать пленку, что делает их совместимыми с кожей.

В качестве полимера можно, в частности, применять акрилатный сополимер, например сополимеры бутилакрилата, этилгексилакрилата и винилацетата. Предпочтительно полимер представляет собой сетчатый полимер. Предпочтительным акрилатным полимером является один из полимеров марки Durotak, поставляемый на рынок фирмой National Starch and Chemical Company, Zutphen, Нидерланды, например продукт Durotak 872-353 (обозначенный далее в настоящем описании как полимер А), продукт Durotak 387-2051 или продукт Durotak 387-2052 (обозначенный далее в настоящем описании как полимер Г).

Разбавитель или носитель предпочтительно присутствует в количестве до 90%, более предпочтительно 70 мас.% в пересчете на общую массу фармацевтической композиции.

Полимер, в случае гидрофильного полимера, может поглощать воду и является проницаемым для воды, например влаги из кожи, хотя полимер может быть и нерастворим в воде. Полимер может разбухать и обеспечивать высвобождение большого количества фармакологически активного агента, что приводит к получению высокого градиента концентраций фармакологически активного агента между поверхностью кожи и роговым слоем при значении рН от 4 до 7, предпочтительно при характерном для кожи значении рН, составляющем, например, примерно 5,5. При необходимости такие полимеры могут обладать растворимостью в органических растворителях.

Примеры приемлемых полимеров включают полиакриламид и его сополимеры, поливинилпирролидон (ПВП), сополимеры винилацетата/винилового спирта, поливиниловый спирт (ПВС) и его производные, этилцеллюлозу и другие производные целлюлозы и крахмала.

Предпочтительными полимерами являются гидрофильные полиакрилаты. Полиакрилат может быть замещен, например может представлять собой метакрилат. Они могут представлять собой имеющиеся в продаже сополимеры акрилата/метакрилата. Некоторые или все кислотные группы могут быть этерифицированы, например C_1 - C_{10} алкильными группами, в частности алкильными группами, имеющими 1-4 атома углерода, такими как метильные или этильные группы.

В качестве примеров имеющихся в продаже полимеров этого типа можно назвать следующие:

1) Полимеры метакрилата, содержащие C_1 - C_4 алкильные эфирные группы. Предпочтительно полимерная матрица представляет собой смесь акрилатного полимера и метакрилатного полимера, например, в массовом соотношении от 5:1 до 1:1, в частности от 4:1 до 2:1, прежде всего 3:1, например бутилметилакрилата и метилметилакрилата. Молекулярная масса (ММ), например, полимера Plastoid В фирмы Röhm, Дармштадт, Германия (обозначен в настоящем описании как полимер Б) составляет 20000 Да.

2) Полимеры сложных эфиров акрилата и метакрилата, содержащие метильные и этильные нейтральные эфирные группы и триметиламиноэтильные катионные эфирные группы. Могут присутствовать ионы хлора. Средняя молекулярная масса составляет 150000 Да. Вязкость (при 20°С) составляет максимум 15 сП. Показатель преломления составляет 1,380-1,385. Плотность составляет 0,815-0,835 г/см³. Соотношение катионных эфирных групп и нейтральных алкильных групп составляет 1:20, при этом щелочное число составляет 28,1 мг КОН на грамм полимера (Eudragit RL 100, зарегистрированный товарный знак фирмы Röhm), или 1:40, при этом щелочное число составляет 15,2 мг КОН на грамм полимера (Eudragit RS 100, зарегистрированный товарный знак также фирмы Röhm).

3) Полимеры метакрилатных эфиров, содержащие триметиламиноэтильные катионные эфирные группы и другие нейтральные C_1 - C_4 алкильные эфирные группы. Могут присутствовать ионы хлора. Средняя молекулярная масса составляет 150000 Да. Вязкость (при 20°С) составляет 10 сП. Показатель преломления составляет 1,38. Плотность составляет 0,815 г/см³. Щелочное число

составляет 180 мг КОН на грамм полимера (Eudragit E 100, зарегистрированный товарный знак также фирмы Röhm, обозначен в настоящем описании как полимер В).

При необходимости фармацевтическая композиция может содержать другие добавки, такие как пластификаторы и/или смягчители, предпочтительно совместимые с кожей поверхностно-активные вещества, например для придания эластичности фармацевтической композиции и/или для частичного или полного растворения соединения А.

В качестве примеров таких добавок можно назвать следующие:

1) Простые эфиры жирного спирта и полиоксиэтилена. Спирт может представлять собой, например, C_{12} - C_{18} спирт. Значение ГЛБ (гидрофильно-липофильного баланса) может находиться в диапазоне, например, от 10 до 18. Примером предпочтительного соединения является полиоксиэтилен(10)олеиловый эфир. Приемлемый простой эфир может иметь вязкость (при 25°С) примерно 100 сП, температуру отверждения примерно 16°С, значение ГЛБ 12,4 и кислотное число максимум 1,0 (Brij 97, зарегистрированный товарный знак фирмы Atlas Chemie, Германия).

2) Эфиры жирных кислот и полиоксиэтиленсорбитана. Жирная кислота может представлять собой C_{12} - C_{18} жирную кислоту. Значение ГЛБ может находиться в диапазоне, например, от 10 до 18. Примером предпочтительного соединения является полиоксиэтилен(20)сорбитанмоноолеат, например Твин 80 (зарегистрированный товарный знак фирмы Atlas Chemie, Германия).

3) Полиоксиэтиленовые(5-40) эфиры стеариновой кислоты, например продукт Mugi (зарегистрированный товарный знак), поставляемый на рынок фирмой Atlas Chemie, Германия.

4) Простые эфиры полиоксиэтиленгликоля и жирного спирта, например цетиловый эфир полиэтиленгликоля(6-25), глицеринполиэтиленрицинолеат, глицеринполиэтиленглицольстеарат (продукты серии Cremophor, зарегистрированный товарный знак фирмы BASF, Германия).

5) Полиоксиэтиленгликоли с ММ от 200 до 600 Да, например 300 или 400 Да.

6) Сложные эфиры простого эфира поли(2-7)этиленгликоля и глицерина, включающие по меньшей мере одну гидроксильную группу и алифатическую C_6 - C_{22} карбоновую кислоту, например полиэтиленгликоль(7)глицерилкокоат, например продукт Cetiol HE (зарегистрированный товарный знак фирмы Henkel, Германия).

7) (Низш.)алкиловые эфиры адипиновой кислоты, например ди-н-бутиладипат и диизопропиладипат.

8) Глицеринполиэтиленгликольрицинолеат, например продукт, содержащий 35 молей этиленоксидных звеньев и касторовое масло, например марки Cremophor EL (зарегистрированный товарный знак фирмы BASF, Германия).

9) Триацетин-(1,2,3).

10) Жирная кислота, например C_{12} - C_{18} жирная кислота.

11) Жирный спирт, например C_{12} - C_{18} жирный спирт.

Количество и тип необходимой добавки может зависеть от многочисленных факторов, например от значения ГЛБ поверхностно-активного вещества и требуемой эластичности фармацевтической композиции. Количество добавки не оказывает существенного влияния на способность полиакрилата образовывать пленки. Как правило, массовое соотношение поверхностно-активного вещества и полимера может находиться в диапазоне примерно от 1:10 до 5:1, например от 1:10 до 1:3.

Однако предпочтительно, чтобы такая добавка не присутствовала вообще или присутствовала в количестве менее 1 мас.% в пересчете на общую массу фармацевтической композиции.

Фармацевтическая композиция может содержать агенты, усиливающие проникновение через кожу, например 1-додецилазациклопептан-2-он (азон) и N,N-диэтил-м-толуамид (ДЭТА).

Количество и тип агента, усиливающего проникновение через кожу, и/или присутствующих добавок может зависеть от многочисленных факторов. Как правило, массовое соотношение агента, усиливающего проникновение через кожу, и гидрофильного полимера находится в диапазоне примерно от 1:1 до 1:10. Предпочтительно количество поверхностно-активного вещества и/или агента, усиливающего проникновение через кожу, составляет от примерно 3 до

примерно 50 мас.%, более предпочтительно от 20 до 40 мас.% в пересчете на массу фармацевтической композиции.

Однако предпочтительно, чтобы такая добавка не присутствовала вообще или присутствовала в количестве менее 1 мас.% в пересчете на общую массу фармацевтической композиции.

При необходимости фармацевтическая композиция может содержать гидрофобный эластомер, например синтетическую смолу. Такие смолы являются обычными для пластырей. Приемлемые смолы могут включать неразбухающие акрилатные смолы. При необходимости они могут обладать адгезивными свойствами. Массовое соотношение полимера, например гидрофильного полимера, и смолы может составлять, например, от 1:0,5 до 1:10. Смола может содержать модификаторы, наполнители, например, с температурой размягчения примерно 50–100°С. Такие наполнители могут обладать адгезивными или размягчающими свойствами. Примеры таких наполнителей включают смоляные кислоты, эфиры смоляных кислот и глицерина и фталата.

Предпочтительная фармацевтическая композиция по изобретению включает:

- а) (S)-N-этил-3-[1-диметиламино)этил]-N-метилфенилкарбамат, т.е. соединение А, в форме свободного основания в количестве от 20 до 40 мас.%,
- б) полиметакрилат в количестве от 10 до 30 мас.%,
- в) сополимер акрилата в количестве от 40 до 60 мас.% и
- г) α -токоферол в количестве от 0,05 до 0,3 мас.%,

где общая масса всей фармацевтической композиции принята за 100%.

Другим объектом настоящего изобретения является применение антиоксиданта для стабилизации фармацевтической композиции, содержащей соединение А.

До того, как при создании настоящего изобретения было установлено, что антиоксидант является необходимым для композиции по настоящему изобретению, его включение не считалось обязательным.

При создании изобретения неожиданно было установлено, что эффективное стабилизирующее действие достигается в том случае, когда антиоксидант выбирают из группы, включающей токоферол, его сложные эфиры, например

токоферолацетат, аскорбилпальмитат, аскорбиновую кислоту, бутилгидрокситолуол, бутилгидроксанизол или пропилгаллат, предпочтительно α -токоферол или аскорбилпальмитат. Целесообразно, чтобы антиоксидант присутствовал в количестве от примерно 0,01 до примерно 0,5%, например от 0,05 до 0,20%, в частности 0,15%, прежде всего 0,1 мас.% в пересчете на общую массу фармацевтической композиции.

Как указано в примере, фармацевтические композиции по изобретению, приготовленные по методу, описанному в приведенном ниже примере 1, и включающие 0,1% токоферола, после хранения в течение 2 месяцев в жестких условиях при 60°С содержат только 1,3% продуктов разложения, в то время как в аналогичных композициях, не содержащих токоферол, продукты разложения составляют 4,46%. Как указано в примере, фармацевтические композиции по изобретению, приготовленные согласно примеру 1 настоящего описания и включающие 0,15% токоферола, после хранения в течение 3 месяцев в жестких условиях при 40°С и 75%-ной относительной влажности содержат 0,25% продуктов разложения, в то время как в аналогичных композициях, не содержащих токоферол, продукты разложения составляют 1,09%.

Фармацевтическую композицию по изобретению предпочтительно применяют для трансдермального введения.

Еще одним объектом изобретения является трансдермальное устройство, которое предназначено для введения соединения А и которое включает фармацевтическую композицию, содержащую соединение А, защитный слой, являющийся подложкой для фармацевтической композиции, адгезив для фиксации фармацевтической композиции к защитному слою и разъединяющую прокладку, при отсутствии контакта которой с этим адгезивом она может быть отделена.

Фармацевтическая композиция может быть включена в дискретный тонкий слой, верхняя и нижняя поверхность которого могут быть покрыты слоем адгезива, поверхности которого в свою очередь представляют собой поверхности, контактирующие с защитным слоем и разъединяющей прокладкой.

Фармацевтическая композиция, включенная в дискретный слой, может содержать соединение А и другие эксципиенты в полимерной матрице, причем

полимерная матрица может включать вышеуказанные разбавитель или носитель. При необходимости соединение А может быть диспергировано или растворено в этой полимерной матрице.

В альтернативном варианте трансдермальное устройство может иметь более простую структуру, в которой полимерная матрица, содержащая фармацевтическую композицию, дополнительно включает адгезив. Для такой простой структуры не требуются слои вышеуказанного адгезива для фиксации и для допускающего разъединение закрепления соответственно защитного слоя и разъединяющей прокладки, поскольку содержащая соединение А полимерная матрица сама представляет собой адгезив.

Толщина содержащего фармацевтическую композицию слоя в трансдермальном устройстве может составлять порядка 20-100 мкм, более предпочтительно 60-100 мкм.

Защитный слой предпочтительно изготавливают из поли(этилентерефталатной) (ПЭТ) фольги. Защитный слой должен быть достаточно толстым для того, чтобы не сморщиваться, каковой эффект сморщивания может проявляться при длительном хранении и при движении кожи пациента. Как правило, толщина защитного слоя составляет, например, от 10 мкм до 15 мкм.

В предпочтительном варианте осуществления защитный слой представляет собой двойной слой, состоящий из указанного выше слоя ПЭТ и слоя ЭВА (сополимер этилена и винилацетата), например типа Scotch Pack 1012.

Разъединяющая прокладка может представлять собой выбрасываемый элемент, который служит для защиты фармацевтической композиции до ее применения. Как правило, разъединяющую прокладку изготавливают из материала, непроницаемого для соединения А и адгезива. Эта разъединяющая прокладка может быть легко отделена от адгезива. Предпочтительно разъединяющую прокладку изготавливать из поли(этилентерефталатной) (ПЭТ) фольги. Разъединяющая прокладка из ПЭТ-пленки толщиной примерно от 50 до 250 мкм, например 100 мкм, может быть нанесена на фармацевтическую композицию.

Разъединяющая прокладка может иметь силиконовое покрытие. Это покрытие предпочтительно состоит из любого фторсиликонового соединения, которое обычно применяется в данной области, например из полифторалкилсилоксана.

Такое фторсиликоновое покрытие особенно предпочтительно использовать в том случае, когда адгезив, применяемый для прикрепления фармацевтической композиции к разъединяющей прокладке, сам не является силиконовым адгезивом.

Адгезив может быть выбран из любого адгезива, пригодного для контакта с кожей, и предпочтительно представляет собой адгезив, в котором соединение А может быть по крайней мере частично растворено. Предпочтительно адгезив представляет собой контактный клей, склеивающийся при надавливании. Предпочтительный адгезив выбирают из устойчивых к действию аминов, склеивающихся при надавливании силиконовых адгезивов, известных в данной области, например они могут представлять собой адгезивы типа BIO-PSA, которые производятся фирмой Daw Corning Corporation, в частности BIO-PSA Q7-4302.

В наиболее простом по структуре трансдермальном устройстве адгезив фактически может представлять собой полимер полимерной матрицы.

Еще одним объектом изобретения является трансдермальное устройство, включающее защитный слой, слой, содержащий соединение А в полимерной матрице, разъединяющую прокладку и расположенный между содержащим соединение А слоем в полимерной матрице и разъединяющей прокладкой дискретный слой адгезивного материала, предназначенный для фиксации этого трансдермального устройства к коже пациента при наличии возможности его отделения.

Предпочтительно адгезивный материал представляет собой силиконовый адгезив, выбранный из описанных выше устойчивых к действию аминов, склеивающихся при надавливании силиконовых адгезивов.

Согласно еще одному варианту осуществления трансдермальное устройство имеет:

- а) защитный слой из полиметакриалата,

- б) соединение А в форме свободного основания в акрилатном сополимере,
- в) слой силиконового адгезива типа BIO-PSA Q7-4302,
- г) разъединяющую прокладку.

Как правило, трансдермальные устройства по изобретению могут быть изготовлены простым методом. Для данных композиций может использоваться процесс выпаривания растворителя. При этом все ингредиенты фармацевтической композиции могут быть смешаны в растворителе, например ацетоне, этилацетате или гексане, слиты на субстрат, который может действовать в качестве защитного слоя подложки или разъединяющей прокладки.

Описанное выше трансдермальное устройство, как правило, может изготавливаться в виде непрерывных полос и перед применением нарезаться с получением бляшек любого требуемого размера или конфигурации. Однако в полученных таким образом бляшках из слоистого материала содержащий фармацевтическую композицию слой на наружных концах может подвергаться действию атмосферных условий.

Поэтому в альтернативном варианте осуществления в изобретении предлагается трансдермальное устройство, в котором в полученных из него бляшках фармацевтическая композиция не подвергается воздействию атмосферных условий в процессе хранения или в процессе применения. В таких бляшках также понижена вероятность воздействия на соединение А кислорода. Трансдермальное устройство может представлять собой, например, непрерывный защитный слой, непрерывный слой разъединяющей прокладки и расположенную между ними в виде дискретных включений часть, включающую фармацевтическую композицию, причем защитный слой может иметь такую конфигурацию, которая позволяет ему соединяться с адгезивом разъединяющей прокладки таким образом, чтобы их можно было отделить друг от друга, при этом фармацевтическая композиция запечатывается в карман, образованный из внутренней поверхности защитного слоя и внутренней поверхности разъединяющей прокладки. Трансдермальное устройство, выполненное по этому варианту, может быть обозначено как бляшка с покрытием.

Описанный выше карман предпочтительно имеет достаточное количество адгезива для того, чтобы полностью инкапсулировать дискретную часть

фармацевтической композиции. Предпочтительно адгезив представляет собой описанный выше устойчивый к действию аминов склеивающийся при нажатии силиконовый адгезив.

Дополнительная отличительная особенность всех описанных выше трансдермальных устройств состоит в том, что они включают слой адгезива между фармацевтической композиций и разъединяющей прокладкой. Основной функцией этого слоя является фиксация разъединяющей прокладки, находящейся в контакте с остальной часть устройства, что защищает фармацевтическую композицию до ее применения. Однако, если адгезив представляет собой силиконовый адгезив, то слой может дополнительно действовать в качестве мембраны, через которую соединение А может проникать через кожу в организм пациента с контролируемой скоростью. Не основываясь на какой-либо теории, полагают, что соединение А, диспергируемое в полимерной матрице, обладает меньшей тенденцией к миграции в силиконовый адгезивный слой в процессе хранения. Следовательно, в силиконовом слое присутствует относительно низкая концентрация соединения А. Однако при применении кожа пациентов может обладать существенно большим сродством к соединению А, чем силиконовый слой, и соединение А в первоначальной низкой концентрации в силиконовом слое проникает в организм пациента. Неожиданно было установлено, что силиконовый слой предохраняет пациента от слишком быстрого поступления высокой дозы соединения А при применении устройства и вместо этого обеспечивает постепенное увеличение концентрации в организме пациента.

Трансдермальное устройство в виде бляшки с покрытием может быть изготовлено в виде непрерывной полосы или сетки и перед применением может нарезаться или разламываться по линии пониженной прочности, отделяющей каждое устройство, на бляшки, хотя эти устройства могут быть также изготовлены в виде дискретных бляшек.

Трансдермальные устройства по изобретению обычно имеют эффективную область контакта фармацевтической композиции и кожи, например от примерно 1 до примерно 80 см², предпочтительно примерно 10 см², и они могут применяться однократно с интервалами примерно каждые 1-7 дней,

предпочтительно 1-3 дня. Соединение А хорошо переносится в дозе 36 мг в форме свободного основания в виде бляшек по изобретению площадью до 80 см², содержащих 36 мг соединения А, из которых абсорбируется 12 мг.

Соединение А может, например, вводиться в дозе 8 мг в бляшке площадью примерно 10 см² один раз в день. Бляшка может наноситься, например, на живот, бедро, на кожу за ухом, на плечо или на верхнюю часть руки.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, необязательно в форме трансдермального устройства, может применяться для тех же показаний, что и известные композиции, содержащие соединение А. Точное количество соединения А, которое может применяться, зависит от многочисленных факторов, например от характеристик высвобождения лекарства из композиций, скорости проникновения лекарства, установленной в опытах *in vitro* и *in vivo*, требуемой продолжительности действия, формы соединения А, а для трансдермальных композиций - и от площади контакта с кожей и частью тела, к которой прикрепляют устройство. Количество композиции и, например, площадь контакта и т.д., могут быть определены обычными опытами по оценке биологической доступности путем сравнения уровней в крови действующих веществ после нанесения соединения А в композиции по изобретению на неповрежденную кожу и уровней в крови соединения А, обнаруженных после орального введения терапевтически эффективной дозы соединения.

При оральном введении соединение А хорошо переносится в начальной дозе 1,5 мг дважды в день, вводимой оральным путем, при этом доза может быть повышена до 3 мг дважды в день ко второй неделе. Возможно использование более высоких доз, например 4,5 мг дважды в день и даже 6 мг дважды в день. Было установлено, что переносимость может быть еще более хорошей при использовании трансдермального устройства, когда 24 мг абсорбируется в течение 24 ч.

Ниже изобретение проиллюстрировано на примерах.

Пример 1

Готовят композицию, включающую следующие компоненты (мас. %):

	(I)	(II)
соединение А	30%	30%
полимер	20% (А)	20% (Г)
метакрилат	49,85% (Б)	49,85% (В)
α -токоферол	0,15%	0,15%

Указанные компоненты добавляют к этилацетату и смешивают, получая вязкую массу. Эту массу распределяют на прозрачной ПЭТ-фольге, получая пленку толщиной 60 мкм. На высушенную массу наносят разъединяющую прокладку из ПЭТ-фольги толщиной 15 мкм. Полученное изделие нарезают на блишки площадью 10, 20, 30 или 40 см².

Прокладку удаляют перед нанесением на кожу.

Композиции и устройства по изобретению представляют собой стабильные при хранении системы. После хранения до 6 месяцев при комнатной температуре практически не обнаружено разложения.

Пример 2

Композицию готовят аналогично примеру 1, используя вместо α -токоферола аскорбилпальмитат. После хранения в течение по меньшей мере 4 месяцев при комнатной температуре обнаружены незначительные количества продуктов разложения.

Пример 3

Композицию готовят аналогично примеру 1, используя вместо α -токоферола смесь аскорбилпальмитата и α -токоферола. После хранения в течение по меньшей мере 4 месяцев при комнатной температуре обнаружены незначительные количества продуктов разложения.