



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2004112288/15, 23.04.2004

(24) Дата начала действия патента: 23.04.2004

(45) Опубликовано: 10.11.2005 Бюл. № 31

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 6479076 B2, 12.11.2002. EP 0848950 B1, 24.06.1998. RU 2161957 C1, 20.01.2001. EP 1372619 A2, 02.01.2004. US 5484604 B1, 16.01.1996.

Адрес для переписки:

125239, Москва, ул.Новопетровская, 10, кв.
61, А.М.Орлову

(72) Автор(ы):

Тенгиз Каш (DE),
Берт Уве Хартманн (DE),
Якобашвили Т.Ш. (RU)

(73) Патентообладатель(ли):

Тенгиз Каш (DE),
Берт Уве Хартманн (DE),
Якобашвили Тенгиз Шаломович (RU)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА И ПРЕПАРАТ ДЛЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ НИКОТИНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к никотинсодержащим препаратам, обладающим пролонгированным стимулирующим действием, используемым при отвыкании от курения. Препарат получают способом, при котором готовят гель-основу путем введения в 10-13% этанольный раствор сополимера N-винилпирролидона с эфиром органической ненасыщенной кислоты 2,5-3,0% геля гидроксипропилцеллюлозы в этаноле при массовом соотношении сополимер N-

винилпирролидона с эфиром органической ненасыщенной кислоты: гидроксипропилцеллюлоза в геле-основе от 7,0:1 до 7,5:1, затем при 30-35°C и постоянном перемешивании в полученный гель-основу последовательно вводят цетиловый спирт, изопропилмиристат, пропиленгликоль, предварительно расплавленную стеариновую кислоту, коллоидный диоксид кремния и никотин. Технический результат: повышение пролонгированного действия препарата. 2 н. и 1 з.п. ф-лы, 1 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 263 503** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 9/70, 31/465**

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2004112288/15, 23.04.2004**

(24) Effective date for property rights: **23.04.2004**

(45) Date of publication: **10.11.2005 Bull. 31**

Mail address:

**125239, Moskva, ul. Novopetrovskaja, 10, kv.
61, A.M.Orlovu**

(72) Inventor(s):

**Tengiz Kash (DE),
Bert Uve Khartmann (DE),
Jakobashvili T.Sh. (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Tengiz Kash (DE),
Bert Uve Khartmann (DE),
Jakobashvili Tengiz Shalomovich (RU)**

(54) METHOD FOR PREPARING PREPARATION AND PREPARATION FOR TRANSDERMAL ADMINISTRATION OF NICOTINE

(57) Abstract:

FIELD: medicine, narcology, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to nicotine-containing preparations possessing prolonged stimulating effect and used in loss the smoking habit. The preparation is prepared by a method involving preparing a gel-base by addition of 2.5-3.0% gel of hydroxypropylcellulose in ethanol to 10-13% ethanol solution of copolymer of N-vinylpyrrolidone with organic unsaturated acid ester in the mass ratio copolymer of N-vinylpyrrolidone with organic unsaturated acid

ester : hydroxypropylcellulose in gel-base = (7.0-1):(7.5-1). Then cetyl alcohol, isopropyl myristate, propylene glycol, preliminary melted stearic acid, colloidal silicon dioxide and nicotine are added successively to the prepared gel-base at constant stirring and temperature 30-35°C. Invention provides enhancing the prolonged effect of the preparation.

EFFECT: improved preparing method, enhanced and valuable properties of preparation.

3 cl, 1 tbl, 2 ex

Изобретение относится к никотинсодержащим препаратам, обладающим пролонгированным стимулирующим действием.

Известно, что при отвыкании от курения, когда концентрация никотина в плазме крови снижается, курильщики испытывают потребность в курении, в стимуляции никотином.

Известны никотинсодержащие препараты, облегчающие процесс отвыкания от курения путем удовлетворения потребности курильщика в никотиновой стимуляции, представляющие собой таблетки (RU 2153338), растворы для введения в нос (RU 2118897), аэрозоли для орального использования (GB 1528391), жевательные резинки (US 3901248), пластыри (DE 3438284). Все перечисленные препараты не позволяют контролировать поступающую дозу никотина, а кроме того, имеют недостаточно пролонгированное действие.

Наиболее близким к изобретению является известный способ получения препарата для трансдермального введения никотина путем смешения сополимера N-винилпирролидона с эфиром органической ненасыщенной кислоты, пропиленгликоля, гидроксипропилцеллюлозы, изопропилмиристата, стеариновой кислоты, аэросила, цетилового спирта, никотина и этанола (US 6479076). Процесс проводят с предварительным приготовлением геля-основы путем одновременного смешения всех компонентов, за исключением никотина, с последующим введением никотина в полученный в результате смешения гель-основу. В опытах с лабораторными крысами концентрация никотина в плазме снижалась через 24 часа более чем в 4 раза по сравнению с показателем через 2 часа после нанесения на кожу и более чем в 5 раз по сравнению с максимальной.

Технической задачей изобретений является повышение пролонгированного действия препарата.

Указанный технический результат достигается тем, что в способе получения препарата для трансдермального введения никотина путем смешения сополимера N-винилпирролидона с эфиром органической ненасыщенной кислоты, пропиленгликоля, гидроксипропилцеллюлозы, изопропилмиристата, стеариновой кислоты, коллоидной двуокиси кремния, цетилового спирта, никотина и этанола с предварительным получением геля-основы готовят гель-основу путем введения в 10-13% этанольный раствор сополимера N-винилпирролидона с эфиром органической ненасыщенной кислоты 2,5-3,0% геля гидроксипропилцеллюлозы в этаноле, при массовом соотношении сополимер N-винилпирролидона с эфиром органической ненасыщенной кислоты: гидроксипропилцеллюлоза в геле-основе от 7,0:1 до 7,5:1, затем при 30-35°C и постоянном перемешивании в полученный гель-основу последовательно вводят цетиловый спирт, изопропилмиристат, пропиленгликоль, предварительно расплавленную стеариновую кислоту, коллоидный диоксид кремния и никотин, причем процесс проводят при следующем соотношении компонентов, мас. %:

гель-основа	88,5-91,5
пропиленгликоль	1,90-2,00
изопропилмиристат	1,30-1,40
стеариновая кислота	1,90-2,00
коллоидная двуокись кремния	0,90-1,00
цетиловый спирт	1,90-2,00
никотин	остальное

Увеличение пролонгированного действия достигается за счет того, что препарат для трансдермального введения никотина получают указанным выше способом.

В качестве сополимера N-винилпирролидона с эфиром органической ненасыщенной кислоты можно использовать различные сополимеры, но предпочтительно используют сополимеры N-винилпирролидона с эфирами метакриловой, кротоновой или акриловой кислот при содержании эфира в сополимере предпочтительно от 20 до 80 мас. %. Предпочтительная молекулярная масса сополимера 60000-80000. Такие сополимеры широко известны, их получают радикальной сополимеризацией соответствующих

сомономеров, например, способом, описанным в US 6479076.

В качестве коллоидной двуокиси кремния можно использовать аэросил 300, Cab-o-sil и др.

Технический результат может быть получен только при указанных выше массовых соотношениях компонентов и строго определенной, также указанной выше, последовательности их введения, а также температуре смешения геля-основы с остальными компонентами. Отклонение любого из условий приводит к резкому падению длительности активного действия препарата.

Следующие примеры иллюстрируют изобретение.

Пример 1.

Предварительно готовят 3% гель гидроксипропилцеллюлозы в этаноле путем смешения компонентов и хранят его на холоде. Отдельно путем смешения компонентов готовят 12,2% раствор сополимера в этаноле. Используют сополимер N-винилпирролидона с лурилметакрилатом с содержанием N-винилпирролидона 70 мас.% и молекулярной массой 74000. Затем в раствор сополимера, непрерывно перемешивая, вводят гель гидроксипропилцеллюлозы в количестве, соответствующем массовому соотношению сополимер:гидроксипропилцеллюлоза 7,0:1, и получают гель-основу.

В закрытый сосуд, снабженный мешалкой и водяной рубашкой, содержащий 22,75 г (91,35 мас.%) гель-основы последовательно при постоянном перемешивании вводят 0,475 г (1,90 мас.%) цетилового спирта, 0,350 г (1,40 мас.%) изопропилмиристата, 0,500 г (2,00 мас.%) пропиленгликоля, 0,500 г (2,00 мас.%) предварительно расплавленной стеариновой кислоты, 0,250 г (1,00 мас.%) аэросила 300 и 0,175 г никотина. Процесс проводят при 30°C.

После перемешивания в течение 2-х часов препарат, содержащий 0,35 мас.% никотина, готов для изучения фармакинетики. Вязкость полученного препарата 10000 срс.

Для исследования были использованы 40 крыс по 250 г каждая, которым ежедневно наносились на бритые участки поверхности спины по 0,24 г препарата по изобретению и по US 6479076, содержащих 0,35 мас.% никотина. Уровень никотина в плазме крови определялся по содержанию легкоопределяемого метаболита никотина.

Результаты испытаний по примеру 1 и сравнительному примеру по US 6479076 приведены в таблице.

Таблица. Содержание никотина в плазме крови на 4-й день, нг/мл.		
Время после использования препарата, час.	Пример 1	Сравнительный пример
2	47	45
4	53	48
6	59	57
16	43	26
24	37	11

Из данных, приведенных в таблице, следует, что препарат по изобретению демонстрирует результат, в несколько раз превосходящий показатели известного препарата.

Пример 2.

Препарат готовили по примеру 1, но при массовом соотношении в геле-основе сополимергидроксипропилцеллюлоза 7,5:1 и следующем соотношении компонентов, мас. %:

гель-основа	89,6
пропиленгликоль	2,00
изопропилмиристат	1,40
стеариновая кислота	2,00
коллоидная двуокись кремния	1,00
цетиловый спирт	2,00
никотин	2,00

Полученный препарат был использован в клинических испытаниях на здоровых добровольцах. На участок кожи каждого из добровольцев нанесли по 0,5 мл препарата. Пробы мочи были взяты до использования и непосредственно после 4, 16, 24 и 36 часов после нанесения препарата. Результаты испытания и сравнительные по US 6479076 показали, что препарат для трансдермального введения никотина по примеру 2 также, как и по примеру 1, имеет более длительный активный эффект: в отличие от известного препарата, прекратившего действие после 28 часов, по истечении 36 часов препарат по изобретению еще оказывал активное действие.

Формула изобретения

1. Способ получения препарата для трансдермального введения никотина путем смешения сополимера N-винилпирролидона с эфиром органической ненасыщенной кислоты, пропиленгликоля, гидроксипропилцеллюлозы, изопропилмиристата, стеариновой кислоты, коллоидной двуокиси кремния, цетилового спирта, никотина и этанола с предварительным приготовлением геля-основы, отличающийся тем, что готовят гель-основу путем введения в 10-13%-ный этанольный раствор сополимера N-винилпирролидона с эфиром органической ненасыщенной кислоты 2,5-3,0%-ного геля гидроксипропилцеллюлозы в этаноле при массовом соотношении сополимер N-винилпирролидона с эфиром органической ненасыщенной кислоты: гидроксипропилцеллюлоза в геле-основе от 7,0:1 до 7,5:1, затем при 30-35°C и постоянном перемешивании в полученный гель-основу последовательно вводят цетиловый спирт, изопропилмиристат, пропиленгликоль, предварительно расплавленную стеариновую кислоту, коллоидный диоксид кремния и никотин, причем процесс проводят при следующем соотношении компонентов, мас. %:

Гель-основа	88,5-91,5
Пропиленгликоль	1,90-2,00
Изопропилмиристат	1,30-1,40
Стеариновая кислота	1,90-2,00
Коллоидная двуокись кремния	0,90-1,00
Цетиловый спирт	1,90-2,00
Никотин	Остальное

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве сополимера N-винилпирролидона с эфиром органической ненасыщенной кислоты используют сополимеры N-винилпирролидона с эфирами метакриловой, кротоновой или акриловой кислот при содержании эфира в сополимере от 20 до 80 мас. %.

3. Препарат для трансдермального введения никотина, включающий сополимер N-винилпирролидона с эфиром органической ненасыщенной кислоты, пропиленгликоль, гидроксипропилцеллюлозу, изопропилмиристат, стеариновую кислоту, коллоидную двуокись кремния, цетиловый спирт, никотин и этанол, отличающийся тем, что он получен способом по п.1.