

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **035087**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2020.04.27**

(21) Номер заявки  
**201791454**

(22) Дата подачи заявки  
**2015.12.23**

(51) Int. Cl. **A61K 47/10** (2006.01)  
**A61K 47/12** (2006.01)  
**A61K 47/22** (2006.01)

---

(54) **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ**

---

(31) **62/096,148**

(32) **2014.12.23**

(33) **US**

(43) **2017.12.29**

(86) **PCT/US2015/000302**

(87) **WO 2016/105530 2016.06.30**

(71)(72)(73) Заявитель, изобретатель и патентовладелец:

**ХОФФМАН СТИВЕН (US)**

(74) Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**

(56) CN-A-101045041  
WO-A1-2013109610

---

(57) Изобретение относится к композиции, увлажняющей кожу или облегчающей и/или увеличивающей трансдермальное проникновение лекарственных средств через кожу, содержащей от около 0,1 до около 40 об.% первого компонента, который представляет собой монододециловый эфир нонаэтиленгликоля; от около 0,01 до около 10 об.% второго компонента, который представляет собой лактам, имеющий от 3 до 10 атомов углерода; от примерно 0,1 до примерно 50 об.% C<sub>2-10</sub>алкилового спирта, который представляет собой глицерин, пропиленгликоль, этанол, изопропанол, 1-пропанол, бутанол, трет-бутанол, пентанол, 1-октанол или их комбинацию; от около 0,01 до около 15 об.% жирной кислоты, которая представляет собой линолевую кислоту, олеиновую кислоту или линоленовую кислоту, и воду. Данная композиция облегчает проникновение лекарственных средств через кожу, улучшает сухую кожу и увеличивает или поддерживает увлажнение кожи.

**B1**

**035087**

**035087**

**B1**

### **Перекрестная ссылка на родственные заявки**

Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/096148, поданной 23 декабря 2014 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

### **Уровень техники**

Трансдермальное введение лекарственных средств имеет много преимуществ, включая удобство и избежание метаболизма желудочно-кишечного тракта. Но в отсутствие средств, улучшающих проникновение, многие лекарственные средства не способны проникать через кожу в терапевтически эффективных концентрациях. В таком случае необходимы композиции, облегчающие проникновение лекарственных средств через кожу.

Также потеря влажности кожи приводит к сухой коже, что причиняет дискомфорт, боль или непривлекательный внешний вид. Также необходимы композиции, улучшающие сухую кожу и увеличивающие или поддерживающие увлажнение кожи.

### **Сущность изобретения**

Настоящее изобретение предлагает композиции, содержащие первый компонент, второй компонент, C<sub>2-10</sub>алкиловый спирт и органическую кислоту, имеющую от 1 до 25 атомов углерода, где первый и второй компоненты дополнительно описаны в данном документе. Также описаны способы производства и применения данных композиций.

### **Подробное описание иллюстративных вариантов осуществления**

Настоящее изобретение становится более понятным из подробного описания необходимых вариантов осуществления и примеров, включенных в него. В приведенном ниже описании и формуле изобретения применены некоторые термины, имеющие следующие значения.

Применяемый в описании и в формуле изобретения термин "содержащий" может включать варианты осуществления "состоящий из" и "состоящий в основном из". Термины "содержит(содержат)", "включает(включают)", "имеющий", "имеет", "может" "состоит из (состоят из)" и их варианты при применении в данном документе предназначены для неограниченных переходных фраз, терминов или слов, требующих присутствия названных ингредиентов/этапов и допускающих присутствие других ингредиентов/этапов. Вместе с тем такое описание требует описания композиций или процессов "состоящих из" и "состоящих в основном из" перечисленных ингредиентов/этапов, что допускает присутствие только названных ингредиентов/этапов вместе с любыми примесями, являющимися их производными, и исключает другие ингредиенты/этапы.

Если не указано иное, численные величины следует понимать включающими численные величины, которые остаются теми же при уменьшении до некоторого числа значащих цифр, и численные величины, отличающиеся от установленного значения на величину менее значения ошибки эксперимента стандартного метода измерения вида, описанного в настоящей заявке для определения величины.

Все диапазоны, описанные в данном документе, включают указанное предельное значение и являются независимо комбинируемыми (например, диапазон "от 2 до 10" включает предельные значения 2 и 10 и все средние значения). Предельные значения диапазона и любые величины, описанные в данном документе, не ограничиваются точным диапазоном или значением; они являются достаточно неточными для включения значений, аппроксимирующих данные диапазоны и/или значения.

При применении в данном документе аппроксимирующее выражение может быть применено для изменения любого количественного состава, который может изменяться, не приводя к изменению базовой функции, с которой связан. Соответственно значение, модифицированное термином или терминами, такими как "около" и "по существу", может не ограничиваться указанным точным значением в некоторых случаях. В некоторых случаях аппроксимирующее выражение может соответствовать точности прибора для измерения величины. Модификатор "около" также рассматривается как раскрывающий диапазон, определяющий абсолютные величины двух предельных значений. Например, выражение "от около 2 до около 4" также раскрывает диапазон "от 2 до 4". Термин "около" может относиться к плюс или минус 10% установленного числа. Например, "около 10%" может обозначать диапазон от 9 до 11% и "около 1" может означать от 0,9-1,1. Другие значения "около" могут быть выявлены из контекста, такие как округление, например, "около 1" может также означать от 0,5 до 1,4.

При применении в данном документе "алкил" относится к неразветвленным и разветвленным цепочкам с установленным числом атомов углерода, обычно от 1 до 20 атомов углерода, например от 1 до 8 атомов углерода, таким как от 1 до 6 или от 1 до 7 атомов углерода. Например, C<sub>1-6</sub> алкил охватывает как неразветвленные, так и разветвленные цепочки алкила с числом атомов углерода от 1 до 6. Когда названа алкильная группа, имеющая конкретное число атомов углерода, предполагается, что охвачены все цепочки разветвленных и неразветвленных видов, имеющие такое число атомов углерода; таким образом, например, "бутил" включает н-бутил, втор-бутил, изобутил и т-бутил; "пропил" включает н-пропил и изопропил. Примеры алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, изопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил, 3-метилпентил и т.п.

При применении в данном документе "алкенил" относится к ненасыщенной разветвленной или не-

разветвленной алкильной группе, имеющей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Группа может иметь либо цис- или трансконфигурацию около двойной связи (связей). Группа может также быть ароматической группой, например фенильным или фениленовым звеном. Типичные алкенильные группы включают, без ограничения этим, этенил; пропенилы, такие как проп-1-ен-1-ил, проп-1-ен-2-ил, проп-2-ен-1-ил (аллил), проп-2-ен-2-ил; бутенилы, такие как бут-1-ен-1-ил, бут-1-ен-2-ил, 2-метил-проп-1-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-2-ил, бута-1,3-диен-1-ил, бута-1,3-диен-2-ил; фенилен и т.п. В конкретных вариантах осуществления алкенильная группа имеет от 2 до 20 атомов углерода.

При применении в данном документе "алкинил" относится к ненасыщенной разветвленной или неразветвленной алкильной группе, имеющей по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь, полученную удалением двух молекул водорода от смежных атомов углерода материнского алкила. Типичные алкинильные группы включают, без ограничения этим, этинил; пропинылы, такие как проп-1-ин-1-ил, проп-2-ин-1-ил; бутинылы, такие как бут-1-ин-1-ил, бут-1-ин-3-ил, бут-3-ин-1-ил; и т.п. В конкретных вариантах осуществления алкинильная группа имеет от 2 до 20 атомов углерода.

Настоящее изобретение предлагает композиции, увлажняющие кожу или облегчающие и/или увеличивающие трансдермальное проникновение лекарственных средств через кожу. При применении в данном документе "увлажнять" относится к увеличению увлажнения или предотвращению дополнительной потери увлажнения. При применении в данном документе термин "трансдермальное проникновение" включает как подкожную доставку, так и трансмукозальную доставку, что является прохождением через кожу или мукозную ткань и в кровоток. При применении в данном документе относительно трансдермального проникновения термин "увеличение" относится к увеличению скорости, с которой лекарственное средство проникает через кожу или мукозную ткань и проникает в кровоток. Данные композиции включают первый компонент, второй компонент, спирт и органическую кислоту и в некоторых случаях воду. Другие композиции по изобретению дополнительно содержат лекарственное средство.

Согласно изобретению первый компонент содержит

соединение формулы I

$R-(OCH_2CH_2)_y-OH$  (I),

где R является  $C_{1-20}$ алкилом,  $C_{2-20}$ алкенилом или  $C_{2-20}$ алкинилом; и y имеет величину от 1 до 25;

тетрафункциональное блок-сополимерное поверхностно-активное вещество, завершающееся в первичных гидроксильных группах;

производную сорбитана;

$C_{8-10}$ алкиламмониевую соль;

соединение формулы II

$HO-(CH_2CH_2O)_m-C(CH_3)(C_4H_9)-C\equiv C-C(CH_3)(C_4H_9)-(OCH_2CH_2)_n-OH$  (II),

где m и n каждый независимо имеет величину от 1 до 25;

или их комбинацию.

В предпочтительных вариантах осуществления изобретения первый компонент является соединением формулы I. В некоторых вариантах осуществления R является  $C_{1-20}$ алкилом, который может быть либо неразветвленным или разветвленным алкилом. Предпочтительные соединения формулы I, где R является  $C_{1-20}$ алкилом, включают, например, цетмакрогол 1000; октадекан-1-ол этоксилированный; полиоксиэтилен(12)тридециловый эфир; полиоксиэтилен(10)тридециловый эфир; полиоксиэтиленовый эфир жирного спирта, полиоксиэтилена разветвленный нонилциклогексилловый эфир (TRITON N-101), нонаэтиленгликоля монододециловый эфир, 23-{[4-(2,4,4-триметил-2-пентанил)циклогексил]окси}-3,6,9,12,15,18,21-гептаоксатрикозан-1-ол и их комбинации. Нонаэтиленгликоля монододециловый эфир является наиболее предпочтительным.

В других вариантах осуществления R является  $C_{2-20}$ алкенилом, который может быть либо неразветвленным или разветвленным алкенилом. Предпочтительные соединения формулы I, где R является  $C_{2-20}$ алкенилом, включают, например, полиоксил(10)олеиловый эфир, полиэтиленгликоля трет-октилфениловый эфир (TRITON X-100) и их комбинации.

В еще одном варианте осуществления R является  $C_{2-20}$ алкинилом, который может быть либо неразветвленным или разветвленным алкинилом.

В тех вариантах осуществления, где первый компонент является соединением формулы I, y имеет величину от 1 до 25. В предпочтительном варианте осуществления y имеет величину от 5 до 15, предпочтительно от 8 до 10, где 9 имеет наиболее предпочтительное значение. В других вариантах осуществления y равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25.

В других аспектах изобретения первый компонент является тетрафункциональным блок-сополимерным поверхностно-активным веществом, завершающимся в первичных гидроксильных группах. Такие соединения являются коммерчески доступными под торговым названием TETRONIC и включают этилендиаминтетраakis (этоксилат-блок-пропоксилат).

В других вариантах осуществления изобретения первым компонентом является производное сорбитана, например полиоксиэтилен-сорбитана тетраолеат, 1,4-ангидро-6-О-пальмитоил-D-глюцитол (сорбитан, моногексадеканоат), полиэтиленгликоль-сорбитана монолаурат (например, TWEEN 20, TWEEN 40,

TWEEN 60, TWEEN 85) и их комбинации.

В других вариантах осуществления изобретения первый компонент является  $C_{8-10}$ алкиламмониевой солью, например метилтриалкил( $C_8-C_{10}$ )аммония хлоридом (ADOGEN 464).

В других вариантах осуществления первый компонент является соединением формулы II.

Композиции по изобретению могут содержать от около 0,1 до около 40 об.% первого компонента. В предпочтительных вариантах осуществления композиции содержат от около 1 до около 40 об.% первого компонента. В других вариантах осуществления композиции содержат от около 0,1 до около 5 об.% первого компонента. Например, композиции могут содержать около 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или около 40 об.% первого компонента.

Согласно изобретению композиции также включают второй компонент, который содержит соединение формулы III



где

каждый  $R^1$  является независимо H или  $C_{1-3}$ алкилом; и

$R^2$  и  $R^3$  являются независимым  $C_{1-7}$ алкилом или вместе с атомами, к которым они прикреплены, образуют лактам, имеющий от 3 до 10 атомов углерода,

сульфоксид;

мочевину;

этилацетат

или их комбинацию.

В предпочтительных вариантах осуществления второй компонент является соединением формулы III. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  является H. В других вариантах осуществления  $R^1$  является метилом, этилом, пропилом или изопропилом, наиболее предпочтительно метилом.

В тех вариантах осуществления, где  $R^2$  и  $R^3$  являются независимо  $C_{1-7}$ алкилом, каждый из  $R^2$  и  $R^3$  является независимо метилом, этилом, пропилом, изопропилом, бутилом, в-бутилом, т-бутилом, пентилом, гексилом или гептилом.

Предпочтительно  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомами, к которым они прикреплены, образуют лактам, имеющий от 3 до 10 атомов углерода. Например, лактам может включать 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода, которые могут быть частью лактамового кольца или которые могут образовывать экзоциклическое разветвление. Примеры предпочтительных лактамов включают пирролидоны, такие как 2-пирролидон, 1-метил-2-пирролидон, 5-метил-2-пирролидон и 1-этил-2-пирролидон. Предпочтительно лактам является 1-метил-2-пирролидиноном или 2-пирролидиноном.

В некоторых вариантах осуществления второй компонент является сульфоксидом, например диметилсульфоксидом.

В других вариантах осуществления второй компонент является мочевиной, например имидазолидиноном.

Композиции по изобретению могут содержать от около 0,01 до около 10 об.% второго компонента. В предпочтительных вариантах осуществления композиции содержат от около 0,01 до около 5 об.% второго компонента. В других вариантах осуществления композиции содержат от около 0,01 до около 4 об.% второго компонента. Например, композиции могут содержать около 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5 или около 10 об.% второго компонента.

В некоторых вариантах осуществления изобретения отношение, выраженное объемом первого компонента ко второму компоненту, составляет от около 10:1 до около 4:1.

Спирты для применения в композициях по изобретению включают  $C_{2-10}$ алкиловые спирты, имеющие по меньшей мере одну -ОН группу или по меньшей мере два -ОН звена. Например, предпочтительные спирты включают глицерол, пропиленгликоль, этанол, изопропанол, л-пропанол, бутанол, т-бутанол, пентанол, л-октанол, их комбинации, особенно предпочтительным является этанол.

Композиции по изобретению могут содержать от около 0,1 до около 50 об.%  $C_{2-10}$ алкилового спирта. В предпочтительных вариантах осуществления композиции содержат от около 1 до около 50 об.%  $C_{2-10}$ алкилового спирта. В других вариантах осуществления композиции содержат от около 0,1 до около 5 об.%  $C_{2-10}$ алкилового спирта. Например, композиции могут содержать около 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или около 50 об.%  $C_{2-10}$ алкилового спирта.

Композиции по изобретению также включают органическую кислоту, имеющую от 1 до 25 атомов углерода. Например, органические кислоты для применения в композициях по изобретению включают уксусную кислоту, аскорбиновую кислоту, молочную кислоту, гликолевую кислоту, пропионовую кислоту, их комбинации.

Другие органические кислоты для применения в изобретении включают жирные кислоты. При применении в данном документе термин "жирная кислота" имеет обычное значение, понятное специали-

сту в данной области техники, и включает молекулу, имеющую карбоксильную группу и углеводородную цепь. Описания числа атомов углерода в жирной кислоте в данном документе относятся к числу атомов углерода в углеводородной цепи жирной кислоты, независимо от того является ли углеводородная цепь неразветвленной или разветвленной.

При применении в данном документе термин "жирная кислота" включает насыщенные жирные кислоты, которые не содержат каких-либо двойных или тройных связей в углеводородной цепи. Насыщенные жирные кислоты включают, без ограничения этим, пропионовую кислоту (C3) (например, C3 показывает, что пропионовая кислота имеет 3 атома углерода в ее углеводородной цепи; число атомов углерода в углеводородной цепи других примеров жирных кислот показано аналогичным образом в данном документе), масляную кислоту (C4), валериановую кислоту (C5), капроновую кислоту (C6), энантовую кислоту (C7), каприловую кислоту (C8), пеларгоновую кислоту (C9), каприновую кислоту (C10), ундециловую кислоту (C11), лауриновую кислоту (C12), тридекановую кислоту (C13), миристиновую кислоту (C14), пентадекановую кислоту (C15), пальмитиновую кислоту (C16), маргариновую кислоту (C17), стеариновую кислоту (C18), изостеариновую кислоту (C18), нонадециловую кислоту (C19), арахидиновую кислоту (C20), гезьйкозановую кислоту (C21), бегеновую кислоту (C22), трикозановую кислоту (C23), лигноцериновую кислоту (C24), пентакозановую кислоту (C25), церотиновую кислоту (C26), гептакозановую кислоту (C27), монтановую кислоту (C28), нонакозановую кислоту (C29), меллисиновую кислоту (C30), гентриаконтановую кислоту (C31), лацериновую кислоту (C32), псилластеариновую кислоту (C33), геддовую кислоту (C34), церопластовую кислоту (C35) и гексатриаконтановую кислоту (C36).

При применении в данном документе термин "жирная кислота" также включает мононенасыщенные жирные кислоты, которые содержат одну двойную или тройную связь в углеводородной цепи, и полиненасыщенные жирные кислоты, которые содержат более одной двойной и/или тройной связи в углеводородной цепи. Такие кислоты включают, без ограничения этим,  $\omega$  3,  $\omega$  6,  $\omega$  9 жирные кислоты, другие жирные кислоты, такие как тетрадеценивая и пальмитолеиновая кислота и сопряженные жирные кислоты. Примеры мононенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот включают, без ограничения этим, (a)  $\omega$ -3 жирные кислоты, такие как гексадекатриеновая кислота (C16:3) (например, C16:3 показывает, что гексадекатриеновая кислота имеет 16 атомов углерода в своей углеводородной цепи и 3 двойные связи; несколько атомов углерода и двойные связи в углеводородной цепи других примеров ненасыщенных жирных кислот показаны аналогичным образом в данном документе), альфа линоленовая кислота (C18:3) и эйкозапентаеновая кислота (20:5), (b)  $\omega$ -6 жирные кислоты, такие как линолевая кислота (18:2), докозадиеновая кислота (C22:2), арахидоновая кислота (C20:4) и тетракозатетраеновая кислота (C24:5), (c)  $\omega$ -9 жирные кислоты, такие как олеиновая кислота (C18:1), айкозеновая кислота (C20:1) и нервоновая кислота (C24:1), и (d) сопряженные жирные кислоты, такие как румениковая кислота (C18:2), элеостеариновая кислота (C18:3) и румеленовая кислота (C18:3).

При применении в данном документе термин "жирная кислота" также включает разветвленные жирные кислоты. Примеры разветвленных жирных кислот включают, без ограничения этим, монометил разветвленные жирные кислоты, такие как 14-метилпентадекановая кислота, 6-метилкаприловая кислота, 4-метил-3-пентеновая кислота (пиротеребиновая кислота), 2-метил-2Е-бутеновая кислота (тигриновая кислота), 2-метил-2Z-бутеновая кислота (ангеликовая кислота), мультиметил-разветвленные кислоты, изопреноидные жирные кислоты (виттаталактон, политрансретгиноевая кислота), разветвленные метоксифирные кислоты и гидрокси- и другие жирные кислоты, такие как 2-гидроксиоктановая кислота и 4-оксопентановая кислота.

Композиции по изобретению могут содержать от около 0,01 до около 15 об.% органической кислоты. В одном варианте осуществления композиции содержат от около 1 до около 15 об.% органической кислоты. В предпочтительных вариантах осуществления композиции содержат от около 0,01 до около 5 об.% органической кислоты. В других вариантах осуществления композиции содержат от около 0,01 до около 3 об.% органической кислоты. Например, композиции могут содержать около 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14, 14,5 или около 15 об.% органической кислоты.

Композиции по изобретению могут быть безводными. При применении в данном документе "безводный" относится к композициям, содержащим менее 1 об.% воды, предпочтительно менее 0,05 об.% или менее 0,025 об.% воды. Способы определения содержания воды известны в данной области техники.

Композиции по изобретению могут включать воду. В некоторых вариантах осуществления композиции могут содержать до 99 об.% воды. В других аспектах композиции могут содержать 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95 или 99 об.% воды. В других вариантах осуществления композиции могут содержать 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99 об.% воды.

Композиции по изобретению, которые включают воду, могут, если необходимо, содержать одну или несколько физиологически приемлемых солей. Не вдаваясь в теорию, считаем, что регулируя количество присутствующей соли, можно регулировать глубину проникновения настоящей композиции в кожу, так как концентрация соли имеет, как правило, обратную зависимость с глубиной проникновения. Соли, применяемые в композициях, включают, без ограничения этим, хлорид натрия, хлорид калия и их смеси. Предпочтительная форма хлорида натрия является бактериостатическим раствором хлорида на-

трия.

Композиции по изобретению могут также включать лекарственное средство. При применении в данном документе термин "лекарственное средство" относится к соединениям, которые при введении пациенту в терапевтически активном количестве оказывают терапевтический эффект на пациента. Лекарственное средство может являться в данном документе медикаментом или биопрепаратом. Специалисту в данной области техники понятно, что термин "лекарственное средство" не ограничен медикаментами, или биопрепаратами, или материалами, получившими официальное утверждение.

Например, такие лекарственные средства включают, без ограничения этим, гормоны, такие как эстрогены, прогестины и андрогены, как для мужского, так и для женского здоровья, адренкортикальные стероиды и их синтетические аналоги для раздражения и/или различных проявлений недостаточности коры надпочечников или избытка гормона гипофиза, препараты от тошноты /противорвотные препараты, трициклические антидепрессанты, препараты от мигрени и другие обезболивающие препараты, НПВП и наркотические средства, снотворные средства, некоторые бета-блокаторы, альфа-блокаторы, миорелаксанты, диуретики, противомаларийные препараты, дерматологические препараты, антималярийные препараты, такие как лейпрорелин, гозерелин или гистрелин. В других вариантах осуществления лекарственное средство может быть, помимо прочего, средством для лечения болезни Альцгеймера, анаболитическим средством, болеутоляющим средством, анестезирующим средством, антацидным средством, противоастматическим средством, антихолинергическим средством, антилиполитическим средством, антикоагулянтом, противосудорожным средством, противодиарейным средством, противорвотным средством, противовоспалительным средством, противогрибковым средством, антималярийным средством, средством от мигрени, средством от тошноты, ЦНС антидепрессантом, противоопухолевым средством, средством против ожирения, средством для лечения болезни Паркинсона, жаропонижающим средством, спазмолитическим средством, антитромботическим средством, средством против урикемии, противоангинным средством, антигистаминным средством, противокашлевым средством, средством для подавления аппетита, биопрепаратом, дилататором церебральных сосудов, средством для центральной нервной системы, дилататором коронарных артерий, противоотечным средством, диуретиком, эритропоэтическим средством, отхаркивающим средством, успокоительным средством для желудочно-кишечного тракта, гормоном или агонистом и антагонистом гормонов, средством, обладающим свойствами агониста и антагониста на рецептор гормона, гипергликемическим средством, гипогликемическим средством, простагландином или простаноидом, эстрогеном или антиэстрогеном, прогестином или антипрогестином, андрогеном или антиандрогеном, опиатом, или опиоидным агонистом, или антагонистом, фенотиразином, бутирофеноном, бензамидом, глюкокортикоидом, антагонистом допаминовых рецепторов, снотворным средством, гипогликемическим средством, ионообменной смолой, слабительным средством, минеральной добавкой, муколитическим средством, нейромускулярным препаратом, НПВС, олигонуклеотидом, средством для лечения болезни Паркинсона, пептидом или полипептидом, периферическим вазодилататором, психотропным средством, полинуклеотидом, седативным средством, стимулирующим средством, тиреоидным средством, антитиреоидным средством, маточным релаксантом, средством для созревания шейки матки, средством для стимулирования родов, витамином, пролекарством или ренозаживляющим средством.

Терапевтические средства также включают бензоилпероксид, салициловую кислоту, йод и масло орегано.

Конкретные примеры лекарственных средств, подходящих для применения в композициях по изобретению, включают ропинирол, прамипексол, суматриптан, золмитриптан, ризатриптан, алмотриптан, элетриптан, наратриптан, фроватриптан, золпидем, залеплон, эзопиклон, рамелтеон, доксепин, кетопрофен, кеторолак, пироксикам, мелоксикам, диклофенак, мифепристон, улипристал, силденафил, варденафил, тадалафил, алпростадил, летрозол, анастразол, оксикодон, гидрокодон, бупренорфин, фентанил, суфентанил, алфентанил, морфин, налоксон, налтрексон, лейпрорелин, гозерелин, гистрелин, пиридоксин, доксиламин, дименгидринат, димедрол, меклизин, дипразин, прохлорперазин, дроперидол, метоклопрамид, галоперидол, преднизон, метилпреднизолон, кортизол, тиреотропин, тиротропин-релизинг гормон, эстрадиол, прогестерон, гонадотропин-релизинг гормон, агонисты или антагонисты гонадотропин-релизинг гормона и инсулин.

Дополнительные соединения, подходящие для применения в композициях по изобретению, включают эстрогены, которые могут быть полезны в качестве контрацептивов и/или в гормональной терапии менопаузы и других состояний эндокринной системы. Подходящие эстрогены, не упомянутые нигде в данной описании, включают этилэстрадиол и 17-бета-эстрадиол.

Дополнительные соединения, подходящие для применения в композициях по изобретению, включают прогестероны и прогестины, которые могут быть пригодны как контрацептивы, в гормональной терапии или и в том и в другом случае, для менопаузы и других эндокринных состояний. Подходящие прогестероны и прогестины, еще не упомянутые в данном описании, включают прогестерон, норгестимат, норэлгестромин (также называемый 17-деацетил норгестимат), норгестрел, левоноргестрел, ципротерон ацетат, гестоден, дезогестрел, диенгест, дроспиренон, норефиндрон и норефиндрон ацетат.

Другие соединения, подходящие для применения в композициях по изобретению, включают проти-

воинфекционные средства. Подходящие противомикробные средства, еще не упомянутые в данном описании, включают фентиконазол (основание, нитрат или оба) и флуконазол.

Дополнительные соединения, подходящие для применения в композициях по изобретению, включают биологически активные добавки и витамины. Подходящие биологически активные добавки и витамины, еще не упомянутые в данном документе, включают карбонат кальция, холекальциферол (метаболит витамина D), фолиевую кислоту, фолат и метафоллин.

Другие соединения, подходящие для применения в композициях по изобретению, включают соединения, необходимые для лечения нарушений центральной нервной системы (ЦНС). Подходящие соединения, необходимые для лечения нарушений центральной нервной системы (ЦНС), еще не упомянутые в данном описании, включают метилфенидат (например, для СДВГ), пароксетин (основание, мезилатная соль или оба), вальпроовую кислоту, карбонат лития, фентанил, лидокаин и ривастигмин.

В предпочтительных вариантах осуществления композиция изобретения включает лекарственное средство, являющееся антагонистом серотониновых рецепторов. Предпочтительно антагонист серотониновых рецепторов содержит антагонист 5-HT<sub>2</sub> рецепторов. Еще более предпочтительно антагонист серотониновых рецепторов выбран из ондасетрона, доласетрона, гранисетрона, трописетрона, палонсетрона или их солей.

Композиции по изобретению могут быть разработаны для нанесения на кожу или мукозную ткань пациенту, нуждающемуся в лечении. Композиции по изобретению могут готовиться в виде гелей, трансдермальных пластырей, лосьонов, кремов, спреев, аэрозолей, эмульсий или дисперсий. Соответствующие вспомогательные вещества для приготовления геля, трансдермального пластыря, лосьона, крема, спрея или аэрозоля известны специалисту в данной области техники и включают, без ограничения этим, стабилизирующие средства, эмульсификаторы, загустители, противомикробные средства, увлажнители, пропелленты, лиофилизирующие средства, полимеры и адгезивные средства, такие как самоклеящиеся материалы. В частности, вспомогательные вещества, применяемые для образования трансдермального клея, включают, без ограничения этим, спирты, гликоли, глицерин, бутилированный гидрокситолуол (ВНТ) и воду.

Также в объеме настоящего изобретения присутствуют способы, включающие нанесение любой из описанных композиций на кожу млекопитающего в течение времени и при условиях, эффективных для достижения проникновения по меньшей мере части композиции через кожу. Проникновение через кожу можно измерить, применяя методики, известные в данной области техники.

Композиции по изобретению можно применять для введения лекарственного средства млекопитающему. Например, в предпочтительных вариантах осуществления данные способы включают нанесение любой из описанных композиций на кожу млекопитающего на время и при условиях, эффективных для достижения проникновения по меньшей мере части лекарственного средства через кожу. Проникновение лекарственного средства через кожу можно измерить, применяя методики, известные в данной области техники.

Композиции по изобретению можно применять в способах увлажнения кожи. Например, данные способы могут включать определение участка кожи млекопитающего, имеющего неприемлемо низкий уровень увлажнения, и нанесение любой из описанных композиций на кожу. Предпочтительно уровень увлажнения увеличивается или не уменьшается.

Композиции, описанные в данном документе, можно наносить на любой подходящий участок кожи. Представляющие интерес поверхности кожи включают, без ограничения этим, руки, ноги, торс, голову, шею и т.д. Площадь поверхности, покрытой трансдермальной композицией, после нанесения обычно достаточного для введения необходимого количества средства в конкретных вариантах осуществления имеет величину в диапазоне от около 1 до около 200 см<sup>2</sup>.

Композиции, описанные в данном документе, могут наноситься одновременно или многократно за определенный промежуток времени, например курса лечения заболевания, где режим дозирования при нанесении пластырей за определенный период времени может составлять один раз в день, неделю, каждые две недели, ежемесячно и т.д.

Композиции по изобретению в некоторых вариантах осуществления включают в дополнение к вышеупомянутым компонентам один или несколько дополнительных компонентов. Дополнительные компоненты включают, без ограничения этим, усилитель трансдермального поглощения, консервант (например, парабен), антиоксидант, стабилизирующее средство, наполнитель, который содержит гидрофильный полимер; сшивающее средство; и пластифицирующее средство.

Следующие примеры приведены с целью проиллюстрировать композиции, способы и параметры настоящего изобретения. Примеры имеют чисто иллюстративный характер и не ограничивают изобретение материалами, условиями или технологическим режимом, изложенными в данном документе.

#### Примеры

Пример 1. Увлажняющая композиция.

Нонаэтиленгликоля монододециловый эфир (3 мл, 5,14 об.%), 1-метил-2-пирролидинон (0,3 мл, 0,515 об.%), этанол (4 мл, 6,86 об.%), олеиновую кислоту (1 мл, 1,72 об.%) и воду (50 мл, 85,8 об.%) соединяют для образования смеси. Полученную композицию наносят на участок сухой кожи или требую-

шей увлажнения, чтобы облегчить симптомы сухой кожи.

Пример 2. Водная композиция для трансдермального введения лекарственного средства.

Нонаэтиленгликоля монодециловый эфир (3 мл), 1-метил-2-пирролидинон (0,3 мл), этанол (4 мл), олеиновую кислоту (1 мл) и воду (50 мл) соединяют для образования смеси. Эффективное количество лекарственного средства соединяют со смесью для образования трансдермальной композиции. Трансдермальную композицию наносят на кожу пациента в некотором количестве в течение некоторого времени, достаточного для проникновения лекарственного средства через кожу и в кровоток пациента, для достижения терапевтического эффекта.

Пример 3. Безводные композиции для трансдермального введения лекарственного средства.

Нонаэтиленгликоля монодециловый эфир (3 мл), 1-метил-2-пирролидинон (0,3 мл), этанол (4 мл) и линоленовую кислоту (1 мл) соединяют для образования смеси. Эффективное количество лекарственного средства соединяют со смесью для образования трансдермальной композиции.

Пример 4. Трансдермальное введение лекарственного средства с применением безводной композиции.

Трансдермальную композицию из примера 3 наносят на кожу пациента в некотором количестве в течение некоторого времени, достаточного для проникновения лекарственного средства через кожу и в кровоток пациента, для достижения терапевтического эффекта.

Пример 5. Водная трансдермальная композиция на чувствительной ткани.

Композицию из примера 3 (1 мл) смешивают с 99 мл воды. Полученный водный раствор наносят на чувствительную ткань, например слизистую оболочку, в течение некоторого времени, достаточного для проникновения лекарственного средства через чувствительную ткань и в кровоток пациента, для достижения терапевтического эффекта.

Пример 6. Водная трансдермальная композиция для нормальной кожи.

Композицию из примера 3 (1 мл) смешивают с 49 мл воды. Полученная водная композиция может быть нанесена на нормальную кожу в течение некоторого времени, достаточного для проникновения лекарственного средства через кожу и в кровоток пациента, для достижения терапевтического эффекта.

Пример 7. Водная трансдермальная композиция инсулина.

Соединяют наонаэтиленгликоля монодециловый эфир (3 мл), 1-метил-2-пирролидинон (0,3 мл), этанол (4 мл) и линоленовую кислоту (1 мл). Затем добавляют инсулин (3 мл, 100 ед./мл, LANTUS SO-LOSTAR, Sanofi) для образования смеси. Затем смесь (1 мл) соединяют с 24 мл воды. Полученная водная композиция может быть нанесена на кожу или ткань в течение некоторого времени, достаточного для проникновения инсулина через кожу или ткань и в кровоток пациента, для достижения терапевтического эффекта.

Пример 8. Водная трансдермальная композиция инсулина.

Соединяют наонаэтиленгликоля монодециловый эфир (3 мл), 1-метил-2-пирролидинон (0,3 мл), этанол (4 мл) и линоленовую кислоту (1 мл). Затем добавляют инсулин (3 мл, 100 ед./мл, LANTUS SO-LOSTAR, Sanofi) для образования смеси. Затем смесь (1 мл) соединяют с 32,3 мл воды. Образующуюся водную композицию можно наносить на кожу или ткань в течение некоторого времени, достаточного для проникновения инсулина через кожу или ткань и в кровоток пациента, для достижения терапевтического эффекта.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, увлажняющая кожу или облегчающая и/или увеличивающая трансдермальное проникновение лекарственных средств через кожу, содержащая

от около 0,1 до около 40 об.% первого компонента, который представляет собой монодециловый эфир наонаэтиленгликоля;

от около 0,01 до около 10 об.% второго компонента, который представляет собой лактам, имеющий от 3 до 10 атомов углерода;

от примерно 0,1 до примерно 50 об.%  $C_{2-10}$ алкилового спирта, который представляет собой глицерин, пропиленгликоль, этанол, изопропанол, 1-пропанол, бутанол, трет-бутанол, пентанол, 1-октанол или их комбинацию;

от около 0,01 до около 15 об.% жирной кислоты, которая представляет собой линоленовую кислоту, олеиновую кислоту или линоленовую кислоту; и воду.

2. Композиция по п.1, где лактам является пирролидоном.

3. Композиция по любому из предшествующих пунктов, где лактам является 2-пирролидоном, 1-метил-2-пирролидоном, 5-метил-2-пирролидоном или 1-этил-2-пирролидоном.

4. Композиция по любому из предшествующих пунктов, где лактам является 1-метил-2-пирролидином.

5. Композиция по любому из предшествующих пунктов, где  $C_{2-10}$ алкиловый спирт является этанолом.

6. Композиция по любому из предшествующих пунктов, где отношение первого компонента ко второму компоненту составляет около 10:1.
7. Композиция по любому из предшествующих пунктов, содержащая около 36 об.% первого компонента; около 4 об.% второго компонента; около 48 об.%  $C_{2-10}$ алкилового спирта и около 12 об.% жирной кислоты.
8. Композиция по любому из пп.1-7 содержащая около 5 об.% первого компонента; около 0,5 об.% второго компонента; около 7 об.%  $C_{2-10}$ алкилового спирта; около 2 об.% жирной кислоты и около 85 об.% воды.
9. Композиция по любому из предшествующих пунктов в форме геля, трансдермального пластыря, лосьона, крема, спрея, эмульсии или дисперсии.
10. Композиция по любому из предшествующих пунктов, содержащая нонаэтиленгликоля монододециловый эфир, 1-метил-2-пирролидинон, этанол, олеиновую кислоту и воду.
11. Композиция по любому из предшествующих пунктов, содержащая нонаэтиленгликоля монододециловый эфир, 1-метил-2-пирролидинон, этанол, линоленовую кислоту и воду.
12. Композиция по любому из предшествующих пунктов, дополнительно содержащая лекарственное средство.
13. Композиция по п.12, где указанное лекарственное средство представляет собой инсулин.
14. Композиция по п.13, содержащая нонаэтиленгликоля монододециловый эфир, 1-метил-2-пирролидинон, этанол, олеиновую кислоту, воду и инсулин.
15. Композиция по п.13, содержащая нонаэтиленгликоля монододециловый эфир, 1-метил-2-пирролидинон, этанол, линоленовую кислоту, воду и инсулин.
16. Способ трансдермального введения композиции по любому из пп.1-15, включающий введение указанной композиции на кожу млекопитающего в течение времени и при условиях, эффективных для достижения проникновения по меньшей мере части композиции через кожу.
17. Способ трансдермального введения композиции по любому из пп.1-15, включающий этапы установления у млекопитающего участка кожи, имеющего нежелательно низкий уровень увлажнения, и нанесение указанной композиции на указанную кожу.
18. Способ трансдермального введения композиции по п.12, включающий нанесение указанной композиции на кожу млекопитающего в течение времени, достаточного для достижения проникновения по меньшей мере части лекарственного средства через кожу.

