



(51) МПК
C07C 217/62 (2006.01)
C07C 219/22 (2006.01)
C07C 213/10 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2005134170/04, 03.04.2004**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
03.04.2004

(30) Конвенционный приоритет:
08.04.2003 DE 10315917.7

(43) Дата публикации заявки: **27.07.2006**

(45) Опубликовано: **10.07.2010** Бюл. № 19

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 99/58478 A1, 18.11.1999. WO 01/35957 A1, 25.05.2001. WO 00/12070 A1, 09.03.2000. WO 94/11337 A1, 26.05.1994. RU 2167146 C2, 20.05.2001.**

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: **08.11.2005**

(86) Заявка РСТ:
EP 2004/003567 (03.04.2004)

(87) Публикация РСТ:
WO 2004/089872 (21.10.2004)

Адрес для переписки:
**101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
 кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.
 И.А.Веселищкой, рег. № 11**

(72) Автор(ы):

**БРАЙТЕНБАХ Армин (DE),
 МЕЗЕ Клаус (DE),
 ВОЛЬФФ Ханс-Михаэль (DE),
 ДРЕВС Роланд (DE)**

(73) Патентообладатель(и):

ЮСБ Фарма ГмбХ (DE)

(54) ВЫСОКОЧИСТЫЕ СЛОЖНЫЕ 3,3-ДИФЕНИЛПРОПИЛАМИНОМОНОЭФИРЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к сложным 3,3-дифенилпропиламиномоноэфирам в виде высокочистых оснований, в частности к (R)-2-[3-(1,1-диизопропиламино)-1-фенилпропил]-4-(гидроксиметил)фенилизобутирату (фезотеродин), к их получению и применению в качестве лекарственных средств для трансдермального и трансмукозного введения.

Технический результат - продукт, содержащий соединение (R)-2-[3-(1,1-диизопропиламино)-1-фенилпропил]-4-(гидроксиметил)фенилизобутират (фезотеродин) в виде свободного основания с содержанием соли менее 3 мас.% и со степенью чистоты выше 97 мас.%. 3 н. и 13 з.п. ф-лы, 4 ил., 4 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
C07C 217/62 (2006.01)
C07C 219/22 (2006.01)
C07C 213/10 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2005134170/04, 03.04.2004**

(24) Effective date for property rights:
03.04.2004

(30) Priority:
08.04.2003 DE 10315917.7

(43) Application published: **27.07.2006**

(45) Date of publication: **10.07.2010 Bull. 19**

(85) Commencement of national phase: **08.11.2005**

(86) PCT application:
EP 2004/003567 (03.04.2004)

(87) PCT publication:
WO 2004/089872 (21.10.2004)

Mail address:
**101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10, kv.15,
"EVROMARKPAT", pat.pov. I.A.Veselitskoj, reg.
№ 11**

(72) Inventor(s):

**BRAJTENBAKh Armin (DE),
MEZE Klaus (DE),
VOL'FF Khans-Mikhaehl' (DE),
DREVS Roland (DE)**

(73) Proprietor(s):

JuSB Farma GmbKh (DE)

(54) HIGHLY PURE 3,3-DIPHENYLPROPYLAMINO MONOESTERS

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.
SUBSTANCE: invention relates to 3,3-diphenylpropylamino monoesters in form of highly pure bases, particularly to (R)-2-[3-(1,1-diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(hydroxymethyl)phenylisobutyrate (fesoterodine), to their preparation and use as medicinal agents for

transdermal and transmucous administration.

EFFECT: obtaining a product which contains (R)-2-[3-(1,1-diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(hydroxymethyl)phenylisobutyrate (fesoterodine) as a free base containing less than 3 wt % salt with degree of purity of over 97 wt %.

17 cl, 4 dwg, 4 tbl, 5 ex

Настоящее изобретение относится к сложным 3,3-дифенилпропиламино-моноэфирам в виде высокочистых оснований, к их получению и применению в качестве лекарственных средств, прежде всего для трансдермального и трансмукозного введения.

5 За последние 50 лет значительно возросла доля пожилых людей в общей массе населения. У этой группы людей к наиболее распространенным заболеваниям, связанным с возрастными изменениями организма, относятся расстройства функции мочевого пузыря. Поэтому особое, все более важное значение приобретает
10 разработка максимально эффективной и щадящей терапии заболеваний мочевого пузыря.

При императивном недержании расстройство функции мочевого пузыря обусловлено нарушением функции его мышц. Причиной такого расстройства во многих случаях является стимуляция, соответственно гиперактивность мускариновых
15 рецепторов. Поэтому для терапии гиперактивности мочевого пузыря и связанных с этим симптомов, таких как повышенный позыв на мочеиспускание, недержание, поллакизурия или никтурия, предпочтительно применять антимускариновые действующие вещества толтеродин и оксибутинин.

20 Оксибутинин представляет собой эффективное антимускариновое действующее вещество, применение которого, однако, сопровождается значительными побочными действиями. При этом речь прежде всего идет о ярко выраженной сухости во рту, которая у многих пациентов вызывает крайне неприятные ощущения.

Преимущество толтеродина состоит предположительно в том, что в отличие от оксибутинина он обладает более низкой частотой мускариновых побочных явлений. В
25 организме толтеродин деалкилируется преимущественно под действием изофермента 2D6 цитохрома P-450, превращаясь в главный активный метаболит 2-[3-(1,1-диизопропиламино)-1-фенилпропил]-4-(гидроксиметил)фенол, а под действием
30 изофермента 3A4 цитохрома P-450 медленно деалкилируется, превращаясь в неактивный метаболит.

Поскольку толтеродин метаболизируется исключительно под действием изоферментов цитохрома P-450, существует потенциальная опасность взаимодействия толтеродина с другими действующими веществами, сопровождающегося их
35 разложением, например с варфарином (Colucci, Annals of Pharmacotherapy 33, 1999, с.1173), с противогрибковыми средствами, такими как кетоконазол (Bryne, Br. J. Clin. Pharmacol. 48, 1999, с.564), с макролидными антибиотиками или с ингибиторами протеазы. Подобная опасность существует прежде всего у так называемых
40 "медленных метаболизаторов" (людей со сниженной активностью системы цитохрома P450) с дефицитом изофермента 2D6, в организме которых толтеродин метаболизируется исключительно под действием изофермента 3A4 и в плазме которых толтеродин присутствует соответственно в значительно более высокой концентрации.

В заявке WO 99/58478 описаны новые производные 3,3-дифенилпропиламина в качестве мускариновых действующих веществ. Предлагаемые в этой публикации
45 производные 3,3-дифенилпропиламина представляют собой пролекарства 2-[3-(1,1-диизопропиламино)-1-фенилпропил]-4-(гидроксиметил)фенола, которые при прохождении через биологические мембраны и в плазме гидролизуются эстеразами.
50 Тем самым удается избежать зависящего от изофермента 2D6 механизма разложения.

Поэтому такие производные 3,3-дифенилпропиламина, например 2-[3-(1,1-диизопропиламино)-1-фенилпропил]-4-(гидроксиметил)фенилизобутират (МНН: фезотеродин), в отличие от толтеродина не склонны к накоплению в организме, в том

числе и в организме "медленных метаболизаторов", не взаимодействуют с индукторами, соответственно ингибиторами цитохрома Р-450 и обладают предпочтительным набором свойств, которыми определяется безопасность их применения с точки зрения их потенциального взаимодействия с другими действующими веществами и их накопления в организме.

С учетом сказанного выше преимуществами описанных в WO 99/58478 производных 3,3-дифенилпропиламина, прежде всего преимуществами фезотеродина, и определялась необходимость в их разработке. Именно особенностями пути метаболизма толтеродина и недостатками оксибутина (сухость во рту) объясняется потребность медицины в лекарственном средстве, не имеющем недостатков обоих вышеуказанных веществ.

Описанные в WO 99/58478 3,3-дифенилпропиламины получают взаимодействием 2-(3-диизопропиламино-1-фенилпропил)-4-гидроксиметилфенола в щелочных условиях с соответствующим хлорангидридом кислоты, например с хлорангидридом изомаляной кислоты (см. пример 3а в WO 99/58478). Следует, однако, отметить, что указанная реакция позволяет получать требуемый основной продукт (В) с выходом, составляющим лишь от примерно 90 до максимум примерно 94%. Продукт обычно содержит от 6 до 10% примесей, которыми являются исходное вещество (А), используемый ацилирующий агент, а также нежелательные продукты реакции в виде соответствующего сложного диэфира (С), сложного моноэфира (D) 4-гидроксигруппы (см. фиг.1), и продукты, образующиеся в результате димеризации/полимеризации.

Попытки авторов настоящего изобретения повысить избирательность реакции, например, за счет варьирования количества ацилирующего агента и/или за счет варьирования условий ацилирования (температуры, растворителей, концентраций, последовательности введения добавок и т.д.) не дали положительных результатов.

Безуспешными оказались также многочисленные попытки, направленные на выделение традиционными методами очистки из образовавшейся смеси содержащегося в ней продукта в виде высокочистого основания в количествах, удовлетворяющих требованиям фармацевтики.

Возможность очистки путем кристаллизации исключается, поскольку основания общей формулы I, например фезотеродин, получаемые описанным в EP 1077912 способом, представляют собой вязкие масла и до настоящего времени не удавалось кристаллизовать из содержащей их в качестве продукта смеси.

Попытки очистки путем перегонки также не дали положительных результатов.

Известно, однако, что чистота лекарственного вещества порядка 90-96 мас.% является недостаточной для фармацевтических препаратов. Более того, предпочтительная для применения в фармацевтических препаратах чистота лекарственного вещества обычно должна превышать 97 мас.%. Поэтому проблема получения 3,3-дифенилпропиламинов в виде высокочистых оснований осталась нерешенной.

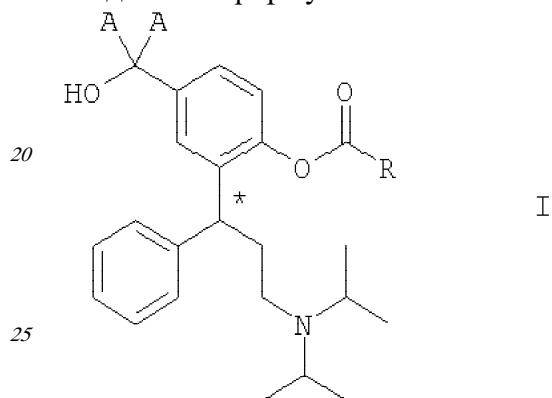
В заявке WO 01/35957 описаны стабильные кристаллические соли производных 3,3-дифенилпропиламина, преимущество которых перед аморфными солями состоит в их более высокой стабильности и чистоте. Подобные соли в принципе пригодны для применения в терапевтических целях и могут назначаться, например, для перорального или парентерального введения в организм.

Однако такие соли действующих веществ во многих случаях оказываются мало пригодными для их введения в организм некоторыми путями, например, для

трансдермального или трансмукозного применения, поскольку их ионная форма препятствует их проникновению через кожу, соответственно через слизистую в терапевтически эффективном количестве. Поэтому при трансдермальном или трансмукозном введении аминоксодержащее действующее вещество часто приходится применять в виде основания.

Согласно изобретению неожиданно было установлено, что получение свободного основания общей формулы I (приведенной ниже) с чистотой, превышающей, как правило, 97 мас.%, предпочтительно превышающей 98 мас.%, особенно предпочтительно превышающей 98,5 мас.%, наиболее предпочтительно превышающей 99 мас.%, и с хорошим выходом, составляющим более 80 мол.%, обычно более 90 мол.%, возможно путем его высвобождения из высокочистой кристаллической соли с помощью соответствующего реагента.

Объектом изобретения в соответствии с этим является свободное основание соединения формулы I



в которой А обозначает водород или дейтерий, а R представляет собой группу, выбранную из C₁-C₆алкила, C₃-C₁₀циклоалкила и фенила, каждый из которых может быть замещен C₁-C₃алкоксигруппой, фтором, хлором, бромом, иодом, нитрогруппой, аминогруппой, гидроксигруппой, оксогруппой, меркаптогруппой или дейтерием, и в которой помеченный символом * (звездочкой) C-атом может находиться в (R)-конфигурации, (S)-конфигурации или в смешанной конфигурации, отличающееся тем, что степень его чистоты составляет более 97 мас.%, предпочтительно более 98 мас.%, особенно предпочтительно более 98,5 мас.%, наиболее предпочтительно более 99 мас.%.

В одном из предпочтительных вариантов R выбран из группы, включающей метил, этил, изопропил, 1-пропил, 1-бутил, 2-бутил, трет-бутил, изобутил, пентил, гексил, C₄-C₈циклоалкил и фенил.

В одном из особенно предпочтительных вариантов R обозначает изопропил, и в этом случае соединение представляет собой 2-[3-(1,1-диизопропиламино)-1-фенилпропил]-4-(гидроксиметил)фенилизобутират (фезотеродин в виде основания).

В другом варианте осуществления изобретения соединения общей формулы I представлены в виде рацематов, т.е. в виде смесей молекул с (R)- и (S)-конфигурациями.

Еще в одном из предпочтительных вариантов помеченный символом * (звездочкой) C-атом находится в (R)-конфигурации, которую имеют предпочтительно более 98 мас.% соединения, особенно предпочтительно более 99 мас.% соединения, наиболее предпочтительно более 99,5 мас.% соединения.

В одном из наиболее предпочтительных вариантов соединения представляет собой (R)-2-[3-(1,1-диизопропиламино)-1-фенилпропил]-4-(гидроксиметил)фенилизобутират в виде высокочистого свободного основания

(фезотеродин в виде основания) со степенью чистоты выше 97 мас.%, предпочтительно выше 98 мас.%, особенно предпочтительно выше 98,5 мас.%, наиболее предпочтительно выше 99 мас.%.

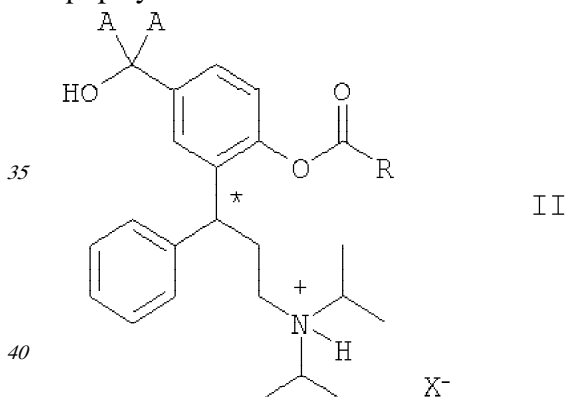
5 Под понятием "C₁-C₆алкил" согласно настоящему изобретению подразумевается содержащая от 1 до 6 С-атомов углеводородная группа с прямой или разветвленной цепью. К предпочтительным C₁-C₆алкильным группам относятся незамещенные группы с прямой или разветвленной цепью, выбранные прежде всего из группы, включающей метил, этил, пропил, изопропил, 1-бутил, 2-бутил, изобутил, трет-бутил, 10 пентил и гексил.

Под понятием "C₃-C₁₀циклоалкил" подразумевается циклическая углеводородная группа, содержащая от 3 до 10 атомов углерода.

15 Под понятием "высокочистый" согласно изобретению имеется в виду степень чистоты моноэфира общей формулы I, превышающая по меньшей мере 97 мас.%, предпочтительно превышающая 98 мас.%, особенно предпочтительно превышающая 98,5 мас.%, наиболее предпочтительно превышающая 99 мас.%, т.е. на долю диэфира, дигидроксисоединений, 4-моноэфиров или полимеров приходится соответственно незначительная часть. Степень чистоты при этом определяют с 20 помощью методов, рассмотренных ниже в соответствующем разделе настоящего описания.

Понятие "свободное основание" согласно изобретению означает, что соединение общей формулы I представлено в виде соли менее чем на 10 мас.%, предпочтительно менее чем на 5 или 3 мас.%, особенно предпочтительно менее чем на 1 мас.%. 25 Содержание соли при этом определяют с помощью методов, рассмотренных ниже в соответствующем разделе настоящего описания.

Предлагаемые в изобретении высокочистые основания общей формулы I можно получать путем их высвобождения из высокочистых кристаллических солей общей 30 формулы II



45 в которой A и R имеют указанные выше значения, а X⁻ обозначает остаток соответствующей физиологически совместимой кислоты и в которой помеченный символом * (звездочкой) С-атом может находиться в (R)-конфигурации, (S)-конфигурации или в смешанной конфигурации.

50 Кислотным остатком X⁻ может при этом служить прежде всего анион одной из кислот из группы, включающей соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, фосфорную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, щавелевую кислоту, янтарную кислоту, DL-яблочную кислоту, L-(-)-яблочную кислоту, D-(+)-яблочную кислоту, DL-винную кислоту, L-(+)-

винную кислоту, D-(-)-винную кислоту, лимонную кислоту, L-аспарагиновую кислоту, L-(+)-аскорбиновую кислоту, D-(+)-глюконовую кислоту, 2-оксопропионовую кислоту (пировиноградную кислоту), фуран-2-карбоновую кислоту (пироглициновую кислоту), бензойную кислоту, 4-гидроксibenзойную кислоту, салициловую кислоту, ванилиновую кислоту, 4-гидроксикоричную кислоту, галловую кислоту, гиппуровую кислоту (N-бензоилглицин), ацетуровую кислоту (N-ацетилглицин), флоретиную кислоту (3-(4-гидроксифенил)пропионовую кислоту), фталевую кислоту, метансульфоновую кислоту и оротовую кислоту, при этом особенно предпочтительны такие анионы кислот, как гидрофумарат и гидрохлорид.

Из указанного высокочистого соединения общей формулы II соответствующие высокочистые свободные основания высвобождают путем добавления пригодных для этих целей основных реагентов ("реагентов высвобождения"). В качестве примера подобных реагентов высвобождения можно назвать щелочные соединения из группы, включающей

- гидроксиды, карбонаты и гидрокарбонаты щелочных, щелочноземельных металлов и аммония,

- амины, полиамины и основные полиаминокислоты, которые могут быть представлены как в растворенном виде, так и в фиксированном на соответствующих носителях виде, и

- основные иониты,

предпочтительны при этом слабощелочные соединения с показателем кислотности (pK_B) 8-11.

Из числа реагентов высвобождения предпочтительно использовать те из них, которые препятствуют осаждению 3,3-дифенилпропиламиномоноэфира в виде свободного основания в используемом растворителе. Кроме того, следует избегать гидролиза эфирной связи.

При взаимодействии в водной среде, например, соединения формулы II с соответствующим гидрокарбонатом сначала в качестве промежуточного продукта образуется гидрокарбонат 3,3-дифенилпропиламиномоноэфира. При экстрагировании органическим растворителем, например дихлорметаном, путем встряхивания происходит улетучивание CO₂, что позволяет без дополнительной очистки получать из органической фазы малорастворимый в воде свободный сложный 3,3-дифенилпропиламиномоноэфир в виде высокочистого масла.

Такая технология позволяет предотвратить осаждение сложного 3,3-дифенилпропиламиномоноэфира непосредственно после его высвобождения, что в противном случае может привести к снижению чистоты и/или выхода продукта. При этом удается также избежать гидролиза эфирной связи.

Гидрокарбонаты соединений общей формулы I, прежде всего гидрокарбонат фезотеродина, в качестве предпочтительных промежуточных продуктов также являются объектом настоящего изобретения.

С учетом этого в качестве реагента высвобождения особенно предпочтительно использовать гидрокарбонат щелочного металла, щелочноземельного металла или аммония, наиболее предпочтителен из которых гидрокарбонат натрия.

Поэтому в одном из предпочтительных вариантов осуществления способа получения соединений с предлагаемыми в изобретении характеристиками сначала соль формулы II растворяют в воде и смешивают с основным реагентом высвобождения, например с предусмотренным для этой цели гидрокарбонатом. Затем смесь экстрагируют соответствующим растворителем путем встряхивания и

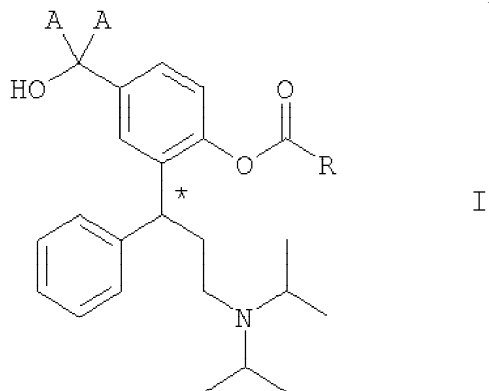
органическую фазу концентрируют до получения в качестве остатка высокочистого основания формулы I в виде вязкого масла. Этот вариант осуществления способа более подробно рассмотрен в примере 1B.

К пригодным для очистки свободного основания растворителям относятся прежде всего дихлорметан, трет-бутилметилловый эфир, диэтиловый эфир, этилацетат, этилметилкетон и толуол, особенно предпочтителен среди которых дихлорметан.

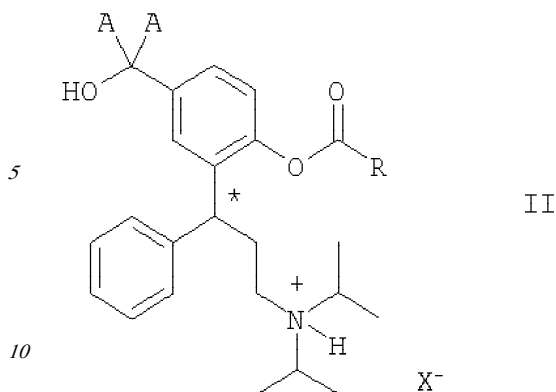
В другом варианте осуществления способа получения соединений с предлагаемыми в изобретении характеристиками сначала высокочистую соль формулы II растворяют в соответствующем растворителе, после чего пропускают через носитель, содержащий, например, фиксированный на его поверхности ионит. В этом случае высокочистое основание общей формулы I содержится в элюате.

Для получения (R)-2-[3-(1,1-диизопропиламино)-1-фенилпропил]-4-(гидроксиметил)фенилизобутирата в виде высокочистого свободного основания особенно предпочтительно использовать в качестве исходного соединения гидрофумарат (R)-2-[3-(1,1-диизопропиламмоний)-1-фенилпропил]-4-(гидроксиметил)фенилизобутирата.

Объектом изобретения в соответствии с этим является способ получения высокочистого основания общей формулы I



в которой А обозначает водород или дейтерий, а R представляет собой группу, выбранную из C₁-C₆алкила, C₃-C₁₀циклоалкила и фенила, каждый из которых может быть замещен C₁-C₃алкоксигруппой, фтором, хлором, бромом, иодом, нитрогруппой, аминогруппой, гидроксигруппой, оксогруппой, меркаптогруппой или дейтерием, и в которой помеченный символом * (звездочкой) C-атом может находиться в (R)-конфигурации, (S)-конфигурации или в смешанной конфигурации, со степенью чистоты выше 97 мас.%, предпочтительно выше 98 мас.%, особенно предпочтительно выше 98,5 мас.%, наиболее предпочтительно выше 99 мас.%, отличающийся тем, что высокочистое свободное основание общей формулы I выделяют с чистотой выше 97 мас.%, предпочтительно выше 98 мас.%, особенно предпочтительно выше 98,5 мас.%, наиболее предпочтительно выше 99 мас.%, из кристаллической соли общей формулы II



в которой А и R имеют указанные выше значения, а X⁻ обозначает остаток соответствующей физиологически совместимой кислоты и в которой помеченный
15 символом * (звездочкой) С-атом может находиться в (R)-конфигурации, (S)-конфигурации или в смешанной конфигурации.

Предпочтительным является предлагаемый в изобретении способ получения высокочистых оснований общей формулы I, в которых помеченный символом *
20 (звездочкой) С-атом находится в (R)-конфигурации и/или в которых заместитель R выбран из группы, включающей метил, этил, изопропил, 1-пропил, 1-бутил, 2-бутил, трет-бутил, изобутил, пентил и гексил.

Особенно предпочтительно предлагаемый в изобретении способ предназначен для
25 получения (R)-2-[3-(1,1-диизопропиламино)-1-фенилпропил]-4-(гидроксиметил)фенилизобутирата в виде высокочистого свободного основания, при этом в качестве исходного соединения формулы II наиболее целесообразно использовать гидрофумарат (R)-2-[3-(1,1-диизопропиламмоний)-1-фенилпропил]-4-(гидроксиметил)фенилизобутирата.

Способ получения высокочистых солей формулы II известен из WO 01/35957. С этой
30 целью сначала раствор 2-[3-(1,1-диизопропиламино)-1-фенилпропил]-4-(гидроксиметил)фенола подвергают в щелочном растворе взаимодействию с хлорангидридом соответствующей кислоты, например с хлорангидридом изомаасляной кислоты. Затем полученное таким путем основание с низкой степенью чистоты смешивают при нагревании с кислотой, например с фумаровой кислотой.
35 Образовавшуюся соль общей формулы II можно выкристаллизовывать из соответствующих растворителей. Полученные кристаллы вновь растворяют и перекристаллизовывают. Этот процесс при необходимости можно повторять несколько раз до получения в результате соединения формулы II с требуемой
40 степенью чистоты. Из таких солей описанным выше путем получают высокочистое основание формулы I. Выход высокочистого свободного основания формулы I составляет при этом, как правило, более 90% от теории в пересчете на количество используемого сложного 3,3-дифениламиномоноэфира формулы II.

45 В таблице 1 представлены результаты очистки фезотеродина в виде основания с помощью предлагаемого в изобретении способа.

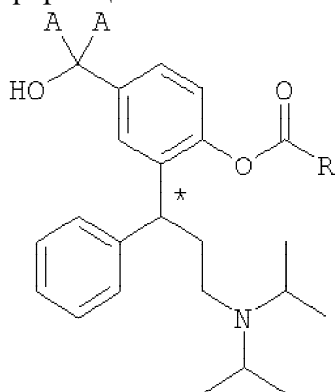
Таблица 1	
Стадии способа ^{a)}	Чистота соединения В или Е (%)
1. Химический синтез основания В из соединения А	94,37
2. Получение соли Е из основания В, полученного на стадии 1	92,58
3. Перекристаллизация полученной на стадии 2 соли Е	99,32
4. Высокочистое основание В, выделенное из полученной на стадии 3 соли Е	99,14

^{a)}Соединения А, В, С, Е: R обозначает изопропил, см. фиг.1.

Предлагаемые в изобретении высокочистые основания общей формулы I получают в виде масла, и они остаются стабильными при -20°C. При более высоких температурах, например при 2-8°C, предлагаемые в изобретении свободные основания предпочтительно хранить в присутствии осушителей.

Предлагаемый в изобретении способ впервые позволяет эффективно получать свободные основания общей формулы I в высокочистом виде. Предлагаемый в изобретении способ допускает возможность его расширения до масштабов промышленного получения высокочистых соединений, впервые предоставляя возможность получения фармацевтических композиций, содержащих высокочистые основания общей формулы I.

Еще одним объектом настоящего изобретения в соответствии с этим является фармацевтическая композиция, содержащая соединение общей формулы I



в которой А обозначает водород или дейтерий, а R представляет собой группу, выбранную из C₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила и фенила, каждый из которых может быть замещен C₁-C₃алкоксигруппой, фтором, хлором, бромом, иодом, нитрогруппой, аминогруппой, гидроксигруппой, оксогруппой, меркаптогруппой или дейтерием, и в которой помеченный символом * (звездочкой) C-атом может находиться в (R)-конфигурации, (S)-конфигурации или в смешанной конфигурации, а также по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, при этом свободное основание соединения формулы I имеет чистоту выше 97 мас.%, предпочтительно выше 98 мас.%, особенно предпочтительно выше 98,5 мас.%, наиболее предпочтительно выше 99 мас.%.

В одном из предпочтительных вариантов осуществления изобретения предлагаемая в нем фармацевтическая композиция содержит соединение общей формулы I, в которой R выбран из группы, включающей метил, этил, изопропил, 1-пропил, 1-бутил, 2-бутил, трет-бутил, изобутил, пентил и гексил, особенно предпочтительно представляет собой изопропил, а помеченный символом * (звездочкой) C-атом особенно предпочтительно находится в (R)-конфигурации.

В одном из наиболее предпочтительных вариантов осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит (R)-2-[3-(1,1-диизопропиламино)-1-фенилпропил]-4-(гидроксиметил)фенилизобутират в виде свободного основания (фезотеродин в виде свободного основания) со степенью чистоты по меньшей мере 97 мас.%, предпочтительно выше 98 мас.%, особенно предпочтительно выше 98,5 мас.%, наиболее предпочтительно выше 99 мас.%.

Поскольку предлагаемые в изобретении свободные основания восприимчивы к гидролизу, соответственно к переэтерификации, содержащие их фармацевтические

композиции рекомендуется хранить при температуре предпочтительно ниже 25°C, особенно предпочтительно ниже 8°C, в присутствии осушителей.

В предпочтительном варианте предлагаемые в изобретении свободные основания находятся в составе содержащей их фармацевтической композиции в слабокислой среде, т.е. при рН 3-7, предпочтительно при рН 3-6 или 3-5, поскольку стабильность свободных оснований в этих условиях является наиболее высокой.

По соображениям стабильности предпочтительно далее избегать наличия в фармацевтических композициях C₁-C₈-спиртов с короткой цепью, прежде всего C₁-C₄-спиртов.

Тип лекарственной формы, в виде которой может быть представлена фармацевтическая композиция, зависит прежде всего от предусматриваемого пути ее введения в организм, а также от требуемых свойств конкретной лекарственной формы. В соответствии с этим предлагаемая в изобретении фармацевтическая композиция может быть представлена, например, в виде лекарственных форм для перорального применения, таких как порошки, гранулы, таблетки, драже, капсулы, растворы или суспензии, в виде лекарственных форм для парентерального применения, таких как растворы или суспензии, в виде лекарственных форм для трансдермального применения, таких как трансдермальные терапевтические системы (ТТС), мази, кремы, пленки, примочки, спреи, гели или пены, или в виде лекарственных форм для трансмукозного применения, к которым относятся лекарственные формы для буккального или сублингвального применения, такие как таблетки с быстрым высвобождением действующего вещества, спреи, капли, лекарственные формы в виде облаток, мукоадгезивные пилюли или пластыри, лекарственные формы для назального применения, такие как примочки, капли, спреи или мази, и лекарственные формы для пульмонального применения, такие как аэрозоли.

В качестве фармацевтически приемлемых носителей в принципе могут использоваться вспомогательные вещества, известные специалистам в области фармацевтических технологий и описанные, например, у Sucker, Fuchs и Speiser, Pharmazeutische Technologie, изд-во Georg Thieme Verlag, Stuttgart, а также в других обзорных публикациях, посвященных соответствующим лекарственным формам.

Подобная фармацевтическая композиция может быть представлена в виде традиционной лекарственной формы, однако в зависимости от особых потребностей пациента может быть также представлена в виде лекарственной формы с быстрым высвобождением действующего вещества или в виде ретард-формы (форма с замедленным высвобождением действующего вещества).

Основания общей формулы I, например фезотеродин, способны, как неожиданно было установлено, проникать через мембраны. По этой причине они особенно пригодны для трансдермального или трансмукозного применения в составе соответствующих фармацевтических композиций.

Предлагаемые в изобретении высокочистые основания общей формулы I предпочтительно использовать в предназначенных для трансдермального или трансмукозного применения композициях с контролируемым высвобождением из них действующего вещества. Особенно предпочтительны при этом фармацевтические композиции, которые после определенной начальной фазы задержки обеспечивают проникновение высвобождающегося из них действующего вещества через кожу или слизистую оболочку пациента с постоянной скоростью на протяжении по меньшей мере 24 ч, предпочтительно по меньшей мере 48 ч. Для обеспечения такого

контролируемого высвобождения действующего вещества фармацевтическая композиция предпочтительно содержит по меньшей мере один полимерный слой, в котором высокочистое основание общей формулы I присутствует в диспергированном либо растворенном виде. Подбором состава подобного полимерного слоя можно
5 влиять на характеристику высвобождения из него действующего вещества. Так, например, растворимостью действующих веществ в полимерной матрице в решающей степени определяется режим высвобождения того или иного действующего вещества из трансдермальных или трансмукозных терапевтических систем, а тем самым и
10 скорость его проникновения через кожу, соответственно через слизистую оболочку.

Помимо этого в состав полимерного слоя могут входить обладающие свойствами контактных (активируемых при кратковременном прижатии) клеев вещества, позволяющие прикреплять и фиксировать фармацевтическую композицию на коже или слизистой оболочке пациента. Так, например, буккальную композицию можно
15 приготавливать в виде мукоадгезивной системы, из которой действующее вещество высвобождается постепенно, с замедлением. Для приклеивания к слизистой оболочке используют обладающие адгезионной способностью полимеры, соответственно сополимеры, такие, например, как ПВП (поливинилпирролидон), пектины, карбопол, полиакрилаты, производные целлюлозы, хитозан или полиоксиэтилен.

Соответствующие примеры таких веществ и более подробную информацию о них можно найти, в частности, в US 6210699, US 4855142, US 4680323, US 5700478, US 4948580, US 4715369, US 4876092, US 5750136, а также у Woodley, Clin. Pharmacokinet. 40, 2001, с.77, или у Singla, Drug Dev. Ind. Pharm. 26, 2000, с.913. Подобные полимеры,
25 соответственно сополимеры могут выполнять роль клейкой оболочки, например, у таблеток, но вместе с тем могут также, например, в предназначенном для буккального применения пластыре являться компонентом клейкой полимерной матрицы, в которой действующее вещество присутствует в растворенном или диспергированном
30 виде (Wong, Int. Journ. Pharm. 178, 1999, с.11).

В соответствии с этим согласно одному из вариантов осуществления изобретения фармацевтическая композиция для трансдермального введения в организм высокочистого основания формулы I представляет собой предназначенную для
35 буккального применения композицию, прежде всего в виде буккального пластыря по меньшей мере с одним полимерным слоем, в котором высокочистое основание общей формулы I присутствует в растворенном или диспергированном виде. Такой содержащий высокочистое основание полимерный слой предпочтительно обладает мукоадгезивными свойствами.

В одном из особенно предпочтительных вариантов осуществления изобретения фармацевтическая композиция для трансдермального введения в организм высокочистого основания формулы I представляет собой пластырь для
40 трансдермального введения в организм этого действующего вещества, называемый просто трансдермальным пластырем. Подобные трансдермальные пластыри (часто называемые также трансдермальными терапевтическими системами, сокращенно
45 ТТС) можно классифицировать по-разному, однако в большинстве случаев их подразделяют на три следующие основные группы.

К первой группе относятся ТТС резервуарного типа, в которых действующее
50 вещество присутствует в растворе или геле и поступает к коже пациента через регулируемую скорость такого его поступления к коже мембрану.

Ко второй группе относятся ТТС матричного типа, которые в свою очередь можно подразделять на ТТС ламинатного типа, в которых действующее вещество

содержится в слое (матрице) из неадгезивного полимера и которые для их прикрепления к коже могут содержать другие слои, например клеевой слой, однако могут фиксироваться на коже и отдельными клейкими пленками (лейкопластырями), и на ТТС монолитного типа, в которых действующее вещество содержится в слое контактного клея (клеевой матрице). Пример типичной структуры монолитной ТТС представлен на фиг.4. Схематично показанная на этом чертеже монолитная ТТС состоит из содержащей действующее вещество клеевой матрицы (1), из инертного по отношению к компонентам клеевой матрицы и непроницаемого для них тыльного слоя (2), который после нанесения ТТС на кожу располагается с обращенной от кожи стороны ТТС, а также удаляемого перед нанесением ТТС на кожу слоя (3).

К третьей группе ТТС относятся ионтофоретические системы, в которых проникновение действующего вещества через кожу дополнительно интенсифицируют за счет приложения электрического напряжения.

К особенно предпочтительным лекарственным формам согласно настоящему изобретению относятся ТТС матричного типа, из которых наиболее предпочтительными являются монолитные ТТС, в которых действующее вещество содержится во внедренном в клеевую матрицу виде.

В последующей части описания под понятием "полимерная матрица" или просто "матрица" подразумевается полимерсодержащий слой или полимерсодержащая масса, при этом в указанное понятие включено и понятие "клеевая матрица".

Под понятием "общая масса полимерной матрицы" согласно изобретению подразумевается масса полимерной матрицы, включая массу внедренного в нее действующего вещества и возможных вспомогательных веществ.

В качестве не ограничивающих примеров адгезионных полимеров, соответственно сополимеров, которые могут использоваться для изготовления трансдермальных устройств (систем) и которые могут содержать действующее вещество общей формулы I в растворенном, частично растворенном или диспергированном виде, можно назвать кремнийорганические (силиконовые) клеи, клеи на основе сополимеров этилена с винилацетатом (ЭВА-клеи), клеи на основе блоксополимеров стирола (SXS-клеи), акрилатные клеи, полиуретановые клеи, винилацетатные клеи, а также клейкие каучуки, например полиизобутилен, полибутадиен, неопрен или полиизопрен, равно как и соответствующие смеси этих клеев.

В качестве контактных клеев особенно пригодны используемые в технологии изготовления пластырей полимерные клеи силиконового типа, акрилатного типа, SXS-типа и ЭВА-типа, известные из уровня техники. Свойства этих клеев более подробно рассмотрены ниже.

Дозировка предлагаемых в изобретении соединений зависит от возраста, веса и состояния пациента, а также от методики и временных интервалов их введения в организм. Обычно эффективная суточная доза составляет от 0,5 до 20 мг. При пероральном введении обычно назначают по меньшей мере 3 мг/сутки, например от 3 до 15 мг/сутки, предпочтительно от 4 до 12 мг/сутки. Обычная суточная доза, например, фезотеродина для трансдермального или трансмукозного введения взрослому пациенту может составлять по меньшей мере 3 мг, предпочтительно от 3 до 15 мг, особенно предпочтительно от 4 до 12 мг. Исходя из этого фармацевтическая композиция, предназначенная для однократного применения в сутки, должна содержать предпочтительно от 3 до 15 мг высокочистого основания общей формулы I.

Если фармацевтическая композиция предназначена для трансдермального применения, то по соображениям надежности она обычно должна содержать

вводимое действующее вещество в примерно двойном количестве. В соответствии с этим типичная предлагаемая в изобретении композиция для трансдермального введения в организм высокочистого соединения общей формулы I содержит по меньшей мере 6 мг действующего вещества, однако в зависимости от

5 соответствующей дозировки и временного интервала между отдельными введениями может содержать и более 10, 20, 30, 40 или 50 мг высокочистого действующего вещества общей формулы I, например фезотеродина, из расчета на одну дозированную лекарственную форму. При пяти- или даже семидневном интервале

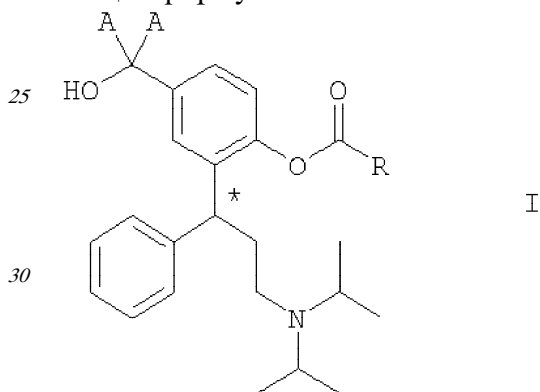
10 между введениями содержание действующего вещества в дозированной лекарственной форме может превышать 70, 80, 90 и даже 100 мг.

Под понятием "дозированная лекарственная форма" согласно изобретению подразумевается фармацевтическая композиция, которая содержит определенное количество действующего вещества и из которой оно при однократном введении в организм пациента высвобождается в течение заданного промежутка времени в терапевтически эффективном количестве. Тем самым понятие "дозированная лекарственная форма" включает согласно изобретению как таблетки, рассчитанные на

15 трехразовый прием в сутки, так и пластыри для недельного применения.

В соответствии с этим еще одним объектом настоящего изобретения является дозированная лекарственная форма, содержащая по меньшей мере 3 мг соединения общей формулы I

20



35 в которой А обозначает водород или дейтерий, а R представляет собой группу, выбранную из C₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила и фенила, каждый из которых может быть замещен C₁-C₃алкоксигруппой, фтором, хлором, бромом, иодом, нитрогруппой, аминогруппой, гидроксигруппой, оксогруппой, меркаптогруппой или дейтерием, и в которой помеченный символом * (звездочкой) C-атом может находиться в (R)-

40 конфигурации, (S)-конфигурации или в смешанной конфигурации, а также по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, при этом свободное основание соединения формулы I имеет чистоту выше 97 мас.%, предпочтительно выше 98 мас.%, особенно предпочтительно выше 98,5 мас.%, наиболее предпочтительно выше 99 мас.%.

45

В других вариантах осуществления изобретения дозированная лекарственная форма содержит по меньшей мере 10, 20, 30, 40, 50, 70, 80, 90 и даже более 100 мг высокочистого действующего вещества общей формулы I.

В одном из предпочтительных вариантов осуществления изобретения предлагаемая

50 в нем дозированная лекарственная форма содержит соединение общей формулы I, в которой R выбран из группы, включающей метил, этил, изопропил, 1-пропил, 1-бутил, 2-бутил, трет-бутил, изобутил, пентил и гексил, особенно предпочтительно представляет собой изопропил, а помеченный символом * (звездочкой) C-атом

особенно предпочтительно находится в (R)-конфигурации.

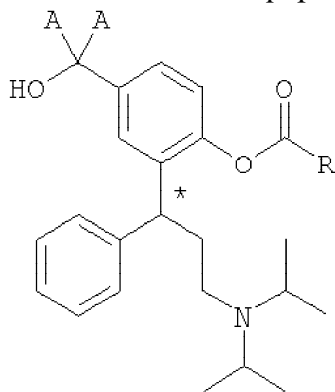
В одном из наиболее предпочтительных вариантов осуществления изобретения дозированная лекарственная форма содержит (R)-2-[3-(1,1-диизопропиламино)-1-фенилпропил]-4-(гидроксиметил)фенилизобутират в виде свободного основания (фезотеродин в виде свободного основания) со степенью чистоты по меньшей мере 97 мас.%, предпочтительно выше 98 мас.%, особенно предпочтительно выше 98,5 мас.%, наиболее предпочтительно выше 99 мас.%.

При использовании в качестве фармацевтической композиции трансдермальной лекарственной формы во избежание колебаний концентрации действующего вещества в плазме скорость его проникновения через кожу пациента должна быть постоянной. Поэтому скорость проникновения через кожу содержащегося в суточной дозе действующего вещества в установившемся режиме при площади покрываемого такой лекарственной формой участка поверхности кожи, равной 50 см², предпочтительно равной максимум 40 см², должна составлять более 6 мкг/см²/ч, предпочтительно более 8 мкг/см²/ч, особенно предпочтительно более 10 мкг/см²/ч, наиболее предпочтительно более 12 мкг/см²/ч, при этом скорость проникновения определяют в опыте *in vitro* на модели кожи человека по методу Tanojo, описанному в примере 3.2.

Настоящее изобретение относится также к получению лекарственных средств.

Предлагаемые в изобретении высокочистые основания могут применяться для получения соответствующего лекарственного средства, предназначенного прежде всего для лечения недержания мочи, наиболее предпочтительно для лечения непроизвольного мочеиспускания, а также для лечения гиперактивности детрузора, гиперактивности мочевого пузыря, поллакизурии, никтурии или императивного позыва на мочеиспускание.

Объектом изобретения в соответствии с этим является применение свободного основания общей формулы I



I

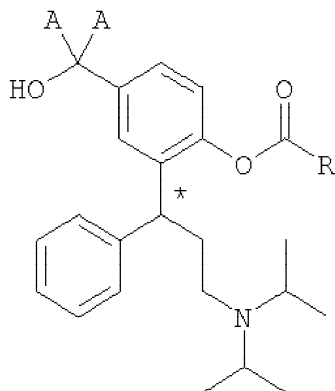
в которой А обозначает водород или дейтерий, а R представляет собой группу, выбранную из C₁-C₆алкила, C₃-C₁₀циклоалкила и фенила, каждый из которых может быть замещен C₁-C₃алкоксигруппой, фтором, хлором, бромом, иодом, нитрогруппой, аминогруппой, гидроксигруппой, оксогруппой, меркаптогруппой или дейтерием, и в которой помеченный символом * (звездочкой) C-атом может находиться в (R)-конфигурации, (S)-конфигурации или в смешанной конфигурации, при этом свободное основание соединения формулы I имеет чистоту выше 97 мас.%, предпочтительно выше 98 мас.%, особенно предпочтительно выше 98,5 мас.%, наиболее предпочтительно выше 99 мас.%, для получения лекарственного средства, предназначенного для трансдермального или трансмукозного введения.

В одном из предпочтительных вариантов осуществления изобретения для

получения вышеуказанного лекарственного средства используют соединение общей формулы I, в которой R выбран из группы, включающей метил, этил, изопропил, 1-пропил, 1-бутил, 2-бутил, трет-бутил, изобутил, пентил и гексил, особенно предпочтительно представляет собой изопропил, а помеченный символом * (звездочкой) C-атом особенно предпочтительно находится в (R)-конфигурации.

Высокочистые основания формулы I могут использоваться, например, для получения предназначенных для буккального применения лекарственных форм, к которым относятся, в частности, спреи, мукоадгезивные пилюли или быстрорастворяющиеся облатки и которые описаны, например, в WO 02/02085. Из числа других предпочтительных лекарственных форм, для получения которых используют основания формулы I, можно назвать, например, мази, кремы, примочки, спреи, пасты, пленки или содержащие действующее вещество пластыри. При этом высокочистое основание общей формулы I предпочтительно использовать для получения предназначенного для трансдермального или трансмукозного введения лекарственного средства в ретард-форме и с этой целью его целесообразно внедрять в адгезионную или неадгезионную полимерную матрицу.

Еще одним объектом изобретения в соответствии с этим является применение свободного основания общей формулы I



I

в которой A обозначает водород или дейтерий, а R представляет собой группу, выбранную из C₁-C₆алкила, C₃-C₁₀циклоалкила и фенила, каждый из которых может быть замещен C₁-C₃алкоксигруппой, фтором, хлором, бромом, иодом, нитрогруппой, аминогруппой, гидроксигруппой, оксогруппой, меркаптогруппой или дейтерием, и в которой помеченный символом * (звездочкой) C-атом может находиться в (R)-конфигурации, (S)-конфигурации или в смешанной конфигурации, при этом свободное основание соединения формулы I имеет чистоту выше 97 мас.%, предпочтительно выше 98 мас.%, особенно предпочтительно выше 98,5 мас.%, наиболее предпочтительно выше 99 мас.%, для получения лекарственного средства, предназначенного для трансдермального или трансмукозного введения, отличающееся тем, что соединение формулы I находится в растворенном или диспергированном виде в полимерном слое, предпочтительно в самоклеющемся слое.

В одном из предпочтительных вариантов осуществления изобретения для получения вышеуказанного трансдермального лекарственного средства используют соединение общей формулы I, в которой R выбран из группы, включающей метил, этил, изопропил, 1-пропил, 1-бутил, 2-бутил, трет-бутил, изобутил, пентил и гексил, особенно предпочтительно представляет собой изопропил, а помеченный символом * (звездочкой) C-атом особенно предпочтительно находится в (R)-конфигурации.

Предпочтительно высокочистое соединение общей формулы I представлено в виде свободного основания с содержанием связанной соли менее 10 мас.%, особенно

предпочтительно менее 5 или 3 мас.%, наиболее предпочтительно менее 1 мас.%.

Известные из WO 01/35957 высокочистые соли производных 3,3-дифенилпропиламина, например фумарат фезотеродина, не позволяют добиться при трансдермальном введении удовлетворительной с терапевтической точки зрения скорости их поступления в организм. Добавление к содержащей действующее вещество матрице заряженных молекул, таких, например, как силикаты или хитозан, равно как и интенсифицирующих проникновение действующего вещества через кожу средств, называемых активаторами чрескожного всасывания, таких как олеиновая кислота или пропиленгликольмонолаурат (ПГМЛ), также не позволяет достичь удовлетворительной скорости проникновения действующего вещества через кожу (таблица 2).

Высвобождение основания из соответствующей соли *in situ* за счет добавления силиката кальция во время приготовления клеевой матрицы, как это описано в WO 94/07486, обычно также не обеспечивает требуемой скорости проникновения действующего вещества через кожу человека (таблица 2), поскольку такое превращение соли в свободное основание *in situ*, как правило, не завершается полностью, вследствие чего слишком большая доля действующего вещества присутствует в матрице в протонированном виде. Поэтому при изготовлении предлагаемых в изобретении устройств соединение общей формулы I следует добавлять в образующую полимерную матрицу массу уже в виде высокочистого свободного основания.

Таблица 2

Партия №	Контактный клей	Метод переработки	Содержание действующего вещества (мас.% фезотеродина)	Удельная масса матрицы (г/м ²)	Скорость проникновения в мкг/см ² /сутки (в установленном режиме, через 24 ч)	
					через кожу мыши	через кожу человека
20111080 ¹	акрилат	в растворителе	15	100	705	не опр.
20302060 ¹	акрилат	в растворителе	15	87	не опр.	332,64
20111085 ¹	ЭВА	в расплаве	15	84	510	323,7
20111086 ¹	силикон	в расплаве	15	63	495	не опр.
20302062 ¹	силикон	в расплаве	15	100	не опр.	544,89
20111087 ¹	SXS	в расплаве	15	89	460	383,8
20302063 ¹	силикон + ПВАц ⁶	в расплаве	15	83	не опр.	501,09
20002031 ²	акрилат	в растворителе	15, фумарат	105	27	не опр.
20104035 ^{2,3}	акрилат/ОК	в растворителе	15, фумарат	110	84	не опр.
20106061 ⁴	силикон	в растворителе	15, фумарат	60	не опр.	24,2
20106043 ⁵	силикон	в расплаве	15, DiOH ⁵	101	не опр.	2,3

Примечания:
сокращение "не опр." означает "не определяли",
¹к матрице добавляли фезотеродин в виде свободного основания,
²сравнительный пример, при получении использовали фумарат фезотеродина,
³сравнительный пример, при получении использовали фумарат фезотеродина с олеиновой кислотой (ОК) в качестве активатора чрескожного всасывания,
⁴сравнительный пример, получение путем высвобождения основания *in situ* из фумарата в клеевой матрице,
⁵сравнительный пример, при получении использовали дигидроксиметаболит(2-[3-(1,1-диизопропиламино)-1-фенилпропил]-4-(гидроксиметил)фенол) фезотеродина,
⁶ПВАц означает "поливинилацетат".

На фиг.2 показано, что ТТС, в которых (R)-фезотеродин в виде высокочистого основания внедрен в количестве 15 мас.% в соответствующую клеевую матрицу SXS-или ЭВА-типа, обеспечивают в опытах *in vitro* такую скорость проникновения

действующего вещества через кожу человека, которая при соответствующей площади покрываемой поверхности кожи, составляющей от 5 до 50 см², позволяет определить терапевтически требуемую суточную дозу, как это представлено ниже в таблице 3.

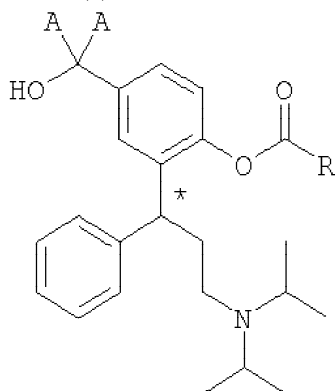
Таблица 3

Скорость проникновения фезотеродина через кожу человека (мг/сутки) в пересчете на площадь ТТС						
Площадь ТТС	5 см ²	10 см ²	20 см ²	30 см ²	40 см ²	50 см ²
Контактный клей						
ЭВА	1,6	3,2	6,5	9,7	13	16
SXS	1,9	3,8	7,6	11,4	15,2	19
силикон/церезин + ПВАц	2,5	5	10	15	20	25
акрилат (Durotak 87-4287)	1,7	3,3	6,6	10	13,3	16,7

Использовавшаяся в опытах *in vitro* модель, предложенная Tanojo (Journ. Control Rel. 45, 1997, сс.41-47), оказалась наиболее удачной моделью, в которой измеренная *in vitro* скорость проникновения через кожу в максимальной степени соотносится с аналогичными показателями скорости *in vivo*, полученными в ходе различных клинических исследований. Отсюда следует, что применение предлагаемых в изобретении ТТС позволяет обеспечить проникновение действующего вещества через кожу со скоростью, необходимой для его поступления в организм в терапевтически требуемой суточной дозировке, составляющей по меньшей мере 3 мг, например от 3 до 15 мг, предпочтительно от 4 до 12 мг или от 6 до 12 мг.

При использовании матриц на основе акрилата и силикона также удалось достичь *in vitro* сопоставимой скорости проникновения фезотеродина (высокоочищенное свободное основание) через кожу млекопитающего (фиг.3, таблица 2).

Еще одним объектом изобретения в соответствии с этим является применение свободного основания общей формулы I



в которой А обозначает водород или дейтерий, а R представляет собой группу, выбранную из С₁-С₆алкила, С₃-С₆циклоалкила и фенила, каждый из которых может быть замещен С₁-С₃алкоксигруппой, фтором, хлором, бромом, иодом, нитрогруппой, аминогруппой, гидроксигруппой, оксогруппой, меркаптогруппой или дейтерием, и в которой помеченный символом * (звездочкой) С-атом может находиться в (R)-конфигурации, (S)-конфигурации или в смешанной конфигурации, при этом свободное основание соединения формулы I имеет чистоту выше 97 мас.%, предпочтительно выше 98 мас.%, особенно предпочтительно выше 98,5 мас.%, наиболее предпочтительно выше 99 мас.%, для получения лекарственного средства, предназначенного для трансдермального введения, отличающееся тем, что соединение

формулы I внедряют в полимерный слой, предпочтительно в самоклеящийся полимерный слой, с получением лекарственного средства, высвобождающееся из которого соединение общей формулы I поступает в организм млекопитающего через его кожу, прежде всего в организм человека через его кожу, в суточной дозировке, составляющей от 0,5 до 20 мг/сутки, предпочтительно по меньшей мере 3 мг/сутки, например от 3 до 15 мг/сутки, особенно предпочтительно от 4 до 12 мг/сутки, наиболее предпочтительно от 6 до 12 мг/сутки.

В одном из предпочтительных вариантов осуществления изобретения для получения вышеуказанного лекарственного средства используют соединение общей формулы I, в которой R выбран из группы, включающей метил, этил, изопропил, 1-пропил, 1-бутил, 2-бутил, трет-бутил, изобутил, пентил и гексил, особенно предпочтительно представляет собой изопропил, а помеченный символом * (звездочкой) C-атом особенно предпочтительно находится в (R)-конфигурации.

В особенно предпочтительных вариантах осуществления изобретения лекарственное средство содержит в качестве действующего вещества фезотеродин в виде высокочистого основания.

Согласно одному из особенно предпочтительных вариантов объектом изобретения в соответствии с этим является применение высокочистого соединения общей формулы I для получения лекарственного средства, которое

а) имеет самоклеящийся полимерный слой, содержащий фезотеродин в виде высокочистого основания, и

б) высвобождает фезотеродин в виде высокочистого основания, обеспечивая его проникновение через кожу со скоростью от 0,5 до 25 мг/сутки, предпочтительно по меньшей мере 3 мг/сутки, например от 3 до 15 мг/сутки, особенно предпочтительно от 4 до 12 мг/сутки.

Как показано на фиг.2, высвобождение действующего вещества из подобных лекарственных средств происходит после некоторой начальной фазы задержки практически с постоянной скоростью в течение по меньшей мере 24 ч.

Согласно другому особому варианту изобретение в соответствии с этим относится к применению высокочистого соединения общей формулы I, например фезотеродина, для получения лекарственного средства, из которого раствор соединения общей формулы I после начальной фазы задержки высвобождается с постоянной скоростью в течение по меньшей мере 24 ч, предпочтительно в течение 36 или 48 ч.

Под выражением "установившийся режим" согласно настоящему изобретению имеется в виду скорость проникновения действующего вещества через кожу, устанавливающаяся по завершении начальной фазы задержки после первичного наложения предлагаемого в изобретении устройства на кожу.

Под выражением "скорость проникновения в установившемся режиме" подразумевается скорость проникновения действующего вещества через кожу, устанавливающаяся по завершении начальной фазы задержки.

Под выражением "постоянная скорость проникновения" согласно настоящему изобретению имеется в виду скорость проникновения в установившемся режиме, при которой соединение общей формулы I транспортируется через кожу человека с некоторой средней скоростью, которой присуща определенная, внутренняя изменчивость CV во времени, которая не превышает 30%, предпочтительно не превышает 20%, и которая рассчитывается в соответствии с уравнением $CV = (sd : \bar{x}) \times 100\%$ (расчеты см. в "Parameters for Compartment-free Pharmacokinetics", под ред. Cawello, изд-во Shaker Verlag, Aachen, 1999, с.112). Суточную дозу при этом

вводят в организм со средней скоростью проникновения, рассчитываемой делением суточной дозы на 24 ч (и выражаемой мг/ч), при величине изменчивости CV, равной 30%. Для специалиста в данной области очевидно, что постоянная скорость проникновения устанавливается только по завершении начальной стадии "прилива" действующего вещества к коже (фазы задержки) после первичного наложения устройства на кожу. Поэтому при расчете постоянной скорости проникновения фазу задержки не учитывают.

Под выражением "скорость проникновения через кожу человека" согласно изобретению подразумевается, если не указано иное, скорость, измеренная *in vitro* на модели кожи человека по методу Tanojo, описанному в примере 3.2.

К предпочтительным полимерным матрицам относятся самоклеящиеся полимерные матрицы ЭВА-типа, SXS-типа, силиконового типа или акрилатного типа, свойства и получение которых более подробно рассмотрены ниже.

Силиконовые клеи

Предпочтительными контактными силиконовыми клеями являются аминостойкие, активируемые при кратковременном прижатии (контактные) полиорганосилоксановые клеи.

Контактные силиконовые клеи представляют собой в большинстве случаев полидиметилсилоксаны, однако в принципе в таких клеях вместо метильных групп могут присутствовать также другие органические остатки, такие, например, как этильные или фенильные группы. Подобные аминостойкие контактные силиконовые клеи отличаются обычно тем, что они вообще не содержат свободные силанольные функциональные группы или содержат лишь небольшое их число, поскольку Si-OH-группы подверглись алкилированию.

Такие клеи описаны в EP 180377. К особенно предпочтительным клеям данного типа относятся конденсаты или смеси силиконовых смол и полиорганосилоксанов, описанные, например, в US RE 35474.

Соответствующие клеи выпускаются, например, фирмой Dow Corning в виде так называемых био-АКП-клеев (АКП означает "активируемый при кратковременном прижатии"). Особенно пригодными при этом являются смеси био-АКП-клеев Q7-4301 и Q7-4201, прежде всего в их соотношении в интервале от 40:60 до 60:40.

Пластыри-матрицы на основе силиконового клея преимущественно изготавливают методами, основанными на применении растворителей. С этой целью на первой стадии из контактных клеев и действующего вещества приготавливают раствор в органическом растворителе или в смеси растворителей. На второй стадии раствор распределяют ровным слоем и ламинируют, после чего удаляют растворитель. Такой метод описан, например, в WO 99/49852.

Альтернативный метод, в котором не используются органические растворители, основан на применении расплава клея. При осуществлении этого метода полимер, соответственно контактный клей расплавляют нагреванием до температуры в интервале от 70 до 200°C, предпочтительно от 90 до 160°C, наиболее предпочтительно от 100 до 150°C, и в гомогенизированный расплав матрицы вводят действующее вещество. После непродолжительной гомогенизации содержащую действующее вещество клеевую матрицу вновь охлаждают, вследствие чего действующее вещество подвергается термической нагрузке в течение обычно менее 5 мин, а при необходимости в течение менее 4, 3, 2 и даже менее 1 мин. В результате действующее вещество оказывается внедренным в отвержденный полимерный расплав. В ходе этого процесса действующее вещество максимально защищено от нежелательного

влияния внешних факторов (света, кислорода).

Преимущество этого метода перед методом, основанным на использовании растворителей, состоит в том, что высокочистые основания общей формулы I не подвергаются воздействию растворителей, а их можно сразу же вводить в расплав
 5 клея, где после непродолжительной гомогенизации происходит их стабилизация в остывающей полимерной матрице. Подобный метод, основанный на использовании расплава, предпочтительно проводить в экструдере, например в двухчервячном
 10 экструдере, как это описано в WO 99/48493.

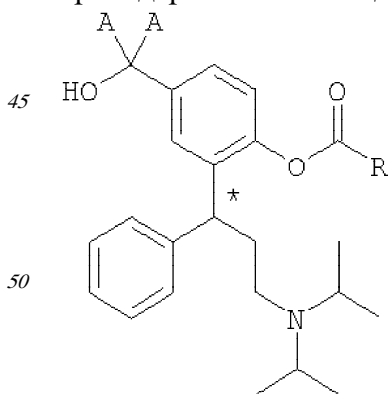
Силиконовые клеи при указанных выше температурах их переработки обычно имеют слишком вязкую консистенцию, т.е. их динамическая вязкость превышает 150 Па·с. В патентной литературе описаны различные методы снижения вязкости
 15 силиконовых клеев за счет примешивания к ним пригодных для этой цели добавок (пластификаторов) и придания им таким путем способности к образованию расплава. В качестве примера таких пластификаторов для силиконов можно назвать
 20 глицеринмонолаурат или лаурилат, описанные в EP 835136, воски формулы R-C(O)-OR', описанные в EP 360467, алкилметилсилоксановые воски, описанные в EP 524775, силосированные полиэфирные воски, описанные в EP 663431, или органические воски, описанные в US RE 36754.

Обычно пластификаторы добавляют к силиконовому клею в количестве от 1 до 30 мас.% в пересчете на общую массу способной образовывать расплав клеевой смеси. Предпочтительны в качестве пластификаторов органические воски, описанные в US
 25 RE 36764, например озокерит, церезин, парафин, канделильный воск, карнаубский воск, пчелиный воск или смеси этих восков, наиболее предпочтительны из которых озокерит и церезин.

Предварительно приготовленные, способные к образованию расплава контактные силиконовые клеи, в частности смеси таких силиконовых клеев с церезином или
 30 озокеритом, можно приобрести у фирмы Dow Corning, шт. Мичиган. За счет добавления к контактному силиконовому клею церезина в количестве 10 мас.% удалось, например, снизить динамическую вязкость получаемой клеевой смеси при
 35 температуре переработки 150°C со значения, превышающего 150 Па·с, до значения ниже 50 Па·с. Подобную клеевую смесь, содержащую контактный силиконовый клей, можно успешно перерабатывать методом, основанным на использовании расплава, в интервале температур от 70 до 200°C, прежде всего от 100 до 150°C.

Согласно изобретению неожиданно было установлено, что способные к образованию расплава контактные силиконовые клеи могут эффективно применяться
 40 для трансдермального введения соединений общей формулы I.

Еще одним объектом изобретения в соответствии с этим является устройство для трансдермального введения в организм соединения формулы I



I

в которой А обозначает водород или дейтерий, а R представляет собой группу, выбранную из С₁-С₆алкила, С₃-С₁₀циклоалкила и фенила, каждый из которых может быть замещен С₁-С₃алкоксигруппой, фтором, хлором, бромом, иодом, нитрогруппой, аминогруппой, гидроксигруппой, оксогруппой, меркаптогруппой или дейтерием, и в которой помеченный символом * (звездочкой) С-атом может находиться в (R)-конфигурации, (S)-конфигурации или в смешанной конфигурации, отличающееся тем, что соединение общей формулы I в виде свободного основания со степенью чистоты выше 97 мас.%, предпочтительно выше 98 мас.%, особенно предпочтительно выше 98,5 мас.%, наиболее предпочтительно выше 99 мас.%, внедрено в самоклеющийся полимерный слой (клеевую матрицу), в состав которого входит аминостойкий силикон.

В одном из особенно предпочтительных вариантов осуществления изобретения основу клеевой матрицы образует способная к образованию расплава смесь из контактного силиконового клея и по меньшей мере одного пластификатора, например озокерита. В предлагаемую согласно изобретению матрицу на основе силикона предпочтительно вводить в качестве действующего вещества фезотеродин в виде высокочистого свободного основания.

Под понятием "способность к образованию расплава" подразумевается при этом, что динамическая вязкость контактного клея при обычной для основанного на использовании расплава метода рабочей температуре, например 160°C, составляет максимум 150 Па·с, предпочтительно максимум 120 Па·с.

Еще одним объектом изобретения является предназначенное для трансдермального введения соединения общей формулы I лекарственное средство, имеющее клеевую матрицу, которая содержит

а) от 50 до 99 мас.% контактного клея в виде смеси из

1) 70-99 мас.% аминостойкого силиконового клея и

2) 1-30 мас.%, предпочтительно 3-15 мас.%, приемлемого пластификатора, предпочтительно органического воска, особенно предпочтительно выбранного из группы, включающей озокерит, церезин, парафин, канделильный воск, карнаубский воск, пчелиный воск и смеси этих восков, особенно предпочтительны из которых озокерит и церезин, и

б) от 1 до 40 мас.% соединения общей формулы I, внедренного в нее в виде высокочистого свободного основания.

Контактные силиконовые клеи являются коммерчески доступными продуктами и выпускаются, например, фирмой Dow Corning в виде био-АКП-клеев Q7-4300 или Q7-4200. Способные к образованию расплава силиконовые клеи указанного типа, состоящие из смесей АКП-клея Q7-4300 с органическими восками, такими как озокерит или церезин, также можно приобрести у фирмы Dow Corning.

На фиг.3 показаны графики скорости проникновения действующего вещества через кожу мыши, построенные на основе данных, полученных *in vitro* при применении пластыря, изготовленного на основе силиконового клея основанным на использовании его расплава методом и содержавшего озокерит в качестве пластификатора для клеевой матрицы, а также внедренный в нее фезотеродин в виде высокочистого свободного основания.

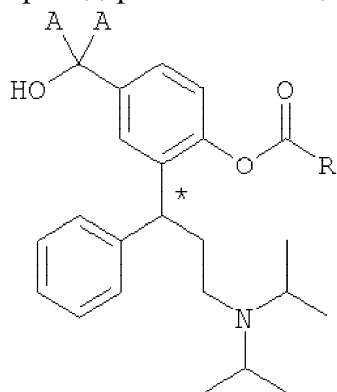
ЭВА-клеи

Контактные ЭВА-клеи представляют собой способные к образованию расплава контактные клеи на основе сополимеров этилена с винилацетатом (ЭВА-клеи). Такие ЭВА-клеи описаны, в частности, в патенте US 4144317. ЭВА-клеи отличаются

хорошими клеящими свойствами, простотой получения и переработки, а также хорошей переносимостью кожей. ЭВА-клеи можно приобрести, например, у фирмы Beardow Adams (13/BA).

Касательно переработки названных клеев методом, основанным на использовании расплава, справедливо в принципе все сказанное выше в отношении силиконовых клеев, за исключением того, что к ЭВА-клеям обычно не требуется добавлять пластификаторы.

Еще одним объектом изобретения в соответствии с этим является устройство для трансдермального введения в организм соединения формулы I



I

в которой А обозначает водород или дейтерий, а R представляет собой группу, выбранную из C₁-C₆алкила, C₃-C₁₀циклоалкила и фенила, каждый из которых может быть замещен C₁-C₃алкоксигруппой, фтором, хлором, бромом, иодом, нитрогруппой, аминогруппой, гидроксигруппой, оксогруппой, меркаптогруппой или дейтерием, и в которой помеченный символом * (звездочкой) С-атом может находиться в (R)-конфигурации, (S)-конфигурации или в смешанной конфигурации, отличающееся тем, что соединение общей формулы I в виде свободного основания со степенью чистоты выше 97 мас.%, предпочтительно выше 98 мас.%, особенно предпочтительно выше 98,5 мас.%, наиболее предпочтительно выше 99 мас.%, внедрено в самоклеящийся полимерный слой (клеевую матрицу), в состав которого входит контактный клей ЭВА-типа.

В одном из особенно предпочтительных вариантов осуществления изобретения клеевую матрицу на основе ЭВА-клея получали методом, основанным на использовании расплава. В качестве действующего вещества в такую предлагаемую в изобретении матрицу на основе ЭВА-клея предпочтительно при этом вводить фезотеродин в виде высокочистого свободного основания.

На фиг.2 и 3 показаны графики скорости проникновения действующего вещества через кожу человека, соответственно через кожу мыши, построенные на основе данных, полученных *in vitro* при применении пластыря, изготовленного на основе ЭВА-клея основанным на использовании его расплава методом и содержащим внедренный в клеевую матрицу фезотеродин в виде высокочистого свободного основания.

Контактные SXS-клеи

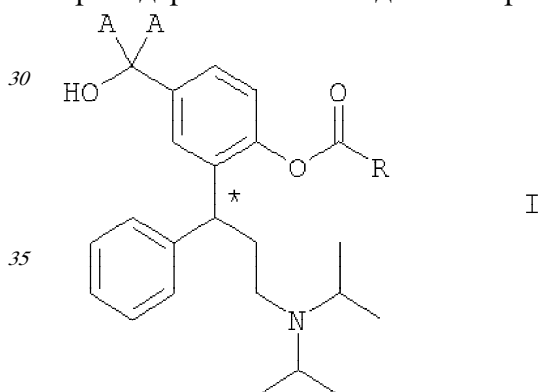
Контактные SXS-клеи можно перерабатывать и основанным на использовании растворителей методом, и основанным на использовании расплава методом. Под понятием "контактные SXS-клеи" (далее SXS-клеи) согласно изобретению подразумеваются клеи на основе блоксополимеров стирола, макромолекулы которых несут на концах неэластомерные стирольные блоки, а в средней части - эластомерные блоки. Эластомерными блоками могут служить, например, полиэтиленбутилен,

полиэтиленпропилен, полибутадиен, полиизобутилен или полиизопрופן.
Соответствующие SXS-клеи описаны, в частности, в патентах US 5559165 и US 5527536,
и они отличаются хорошими клеящими свойствами, простотой получения и
переработки, а также хорошей переносимостью кожей.

5 Контактные SXS-клеи имеются в продаже (например, под названием Duro Tak 378-3500, продукт фирмы National Starch & Chemical) либо их можно получать самостоятельно в червячном расплавителе при изготовлении содержащих действующее вещество пластырей.

10 С этой целью, например, соответствующие количества (по меньшей мере указанных ниже компонентов) блоксополимера стирола (например, типа Kraton GX1657 или Kraton D-1107CU фирмы Shell) с алифатической и/или ароматической смолой (например, типа Regalite R1090, Regalite R1010 или Regalite R1100 фирмы Keyser Mackay)
15 и маслом (например, типа Ondina 933 или Ondina 941 фирмы Shell) подают из отдельных дозирующих устройств в червячный расплавитель, где они смешиваются между собой и расплавляются. На последней стадии в полученный таким путем контактный клей в червячный расплавитель дозируют действующее вещество и полученную массу наносят ровным слоем на пленки. Полимер, смолу и масло обычно
20 используют в массовом соотношении между ними, составляющем, например, 100:120:20 или 100:200:50. Варьируя это количественное соотношение между указанными компонентами, свойства SXS-клея можно соответственно согласовывать с требуемыми свойствами ТТС (клейкость, минимальная текучесть в холодном состоянии, продолжительность сохранения клейкости, профиль высвобождения
25 действующего вещества и т.д.).

Еще одним объектом изобретения в соответствии с этим является устройство для трансдермального введения в организм соединения формулы I



40 в которой А обозначает водород или дейтерий, а R представляет собой группу, выбранную из C₁-C₆алкила, C₃-C₁₀циклоалкила и фенила, каждый из которых может быть замещен C₁-C₃алкоксигруппой, фтором, хлором, бромом, иодом, нитрогруппой, аминогруппой, гидроксигруппой, оксогруппой, меркаптогруппой или дейтерием, и в
45 которой помеченный символом * (звездочкой) C-атом может находиться в (R)-конфигурации, (S)-конфигурации или в смешанной конфигурации, отличающееся тем, что соединение общей формулы I в виде свободного основания со степенью чистоты выше 97 мас.%, предпочтительно выше 98 мас.%, особенно предпочтительно выше 98,5 мас.%, наиболее предпочтительно выше 99 мас.%, внедрено в
50 самоклеящийся полимерный слой (клеевую матрицу), в состав которого входит контактный клей на основе SXS.

В одном из особенно предпочтительных вариантов осуществления изобретения клеевую матрицу на основе SXS получали методом, основанным на использовании

расплава. В качестве действующего вещества в предлагаемую в изобретении матрицу на основе SXS предпочтительно при этом вводить фезотеродин в виде высокочистого свободного основания.

На фиг.2 и 3 показаны графики скорости проникновения действующего вещества через кожу человека, соответственно через кожу мыши, построенные на основе данных, полученных *in vitro* при применении пластыря, изготовленного на основе SXS-клея основанным на использовании его расплава методом и содержащего внедренный в него фезотеродин в виде высокочистого свободного основания.

Поскольку SXS-клеи проявляют тенденцию к окислению, к клеевым матрицам на их основе предпочтительно добавлять антиоксиданты. В качестве примера пригодного для этой цели антиоксиданта можно назвать Irganox® (продукт фирмы CIBA).

Акрилатные клеи

Полиакрилаты получают радикальной полимеризацией производных (мет)акриловой кислоты, при этом в качестве других мономеров могут использоваться также иные соединения, такие, например, как винилацетат. Под понятием "полиакрилат" согласно изобретению подразумеваются полимеры, содержащие звенья на основе акриловой кислоты и/или метакриловой кислоты, равно как и их сополимеры и смеси.

Подбором соответствующих мономеров получаемым из них контактными клеями можно в принципе придавать особые свойства, т.е. обеспечивать оптимальную способность растворять действующее вещество, требуемую подвижность действующего вещества в матрице, а также обеспечивать требуемую скорость его транспорта через кожу. Следует отметить, что скорость транспорта действующего вещества через кожу существенно ограничена коэффициентом его распределения и его всасыванием через кожу.

Активируемый при кратковременном прижатии клей (контактный клей) полиакрилатного типа может представлять собой гомополимер и/или сополимер по меньшей мере одного производного акриловой кислоты и/или метакриловой кислоты в виде раствора в органическом растворителе. Контактный клей полиакрилатного типа может быть сшиваемым или несшиваемым. Сшивающий агент связывает полимерные цепи с помощью реакционноспособных групп. В результате подобного сшивания может повышаться когезия контактного клея.

Полимерный контактный клей полиакрилатного типа предпочтительно состоит по меньшей мере из мономеров, выбранных из группы, включающей акриловую кислоту, акриламид, гексилакрилат, 2-этилгексилакрилат, гидроксиэтилакрилат, октилакрилат, бутилакрилат, метилакрилат, глицидилакрилат, метакриловую кислоту, метакриламид, гексилметакрилат, 2-этилгексиламидакрилат, октилметакрилат, метилметакрилат, глицидилметакрилат, винилацетат, винилпирролидон и аллилакрилат.

К числу предпочтительных контактных полимерных клеев акрилатного типа относятся сшиваемые контактные клеи, получаемые полимеризацией мономеров в следующих их комбинациях:

2-этилгексилакрилат/N-бутилакрилат/бутилакрилат/акриловая кислота,

2-этилгексилакрилат/N-бутилакрилат/винилацетат/акриловая кислота,

2-этилгексилакрилат/винилацетат/акриловая кислота,

2-этилгексилакрилат/винилацетат/аллилакрилат,

2-этилгексилакрилат/винилацетат/дивинилбензол/акриловая кислота,

2-этилгексилакрилат/винилацетат/аллилметакрилат/акриловая кислота,

2-этилгексилакрилат/винилацетат/2-гидроксиэтилакрилат,

2-этилгексилакрилат/винилацетат/2-гидроксиэтилметакрилат,
 2-этилгексилакрилат/диэтиловый эфир фумаровой кислоты/акриловая кислота,
 2-этилгексилакрилат/диэтиловый эфир малеиновой кислоты/2-гидроксиэтилакрилат.

В качестве примера предпочтительных сшивающих агентов можно назвать
 5 следующие соединения: дифенилметан-4-диизоцианат, гексаметилендиизоцианат,
 ацетилацетонат титана, ацетилацетонат алюминия, ацетилацетонат железа,
 ацетилацетонат цинка, ацетилацетонат магния, ацетилацетонат циркония, 2-этил-1,3-
 гександиолтитанат, тетраизооктилтитанат, тетранонилтитанат, полифункциональные
 10 производные пропиленимина, эфирные производные меламина-формальдегидных
 смол, уретановые смолы с высокой степенью метилирования и имино-меламиновые
 смолы.

Несшиваемые контактные клеи предпочтительно получать полимеризацией
 мономеров в следующих их комбинациях:

15 2-этилгексилакрилат/N-бутилакрилат/винилацетат,
 2-этилгексилакрилат/винилацетат,
 2-этилгексилакрилат/N-бутилакрилат/винилацетат/аллилакрилат,
 2-этилгексилакрилат/N,N-бутилакрилат/аллилметакрилат,
 20 2-этилгексилакрилат/N-бутилакрилат/винилацетат/дивинилбензол,
 2-этилгексилакрилат/диэтиловый эфир фумаровой кислоты/аллилакрилат,
 2-этилгексилакрилат/диэтиловый эфир малеиновой кислоты/аллилакрилат,
 2-этилгексилакрилат/N-бутилакрилат/акриламид/винилацетат/аллилакрилат,
 2-этилгексилакрилат/N-бутилакрилат/изобутилакрилат/винилацетат/аллилакрилат.

25 Помимо этого некоторые контактные клеи указанного выше типа можно
 использовать в виде водной дисперсии (контактные клеи дисперсионного типа).
 Преимущество, связанное с использованием таких контактных клеев дисперсионного
 типа, состоит в том, что в процессе нанесения из них покрытий и их сушки не
 30 происходит испарения горючих или токсичных растворителей.

Контактные клеи дисперсионного типа предпочтительно получать полимеризацией
 мономеров в следующих их комбинациях:

N-бутилакрилат/изобутилакрилат/акриловая кислота,
 2-этилгексилакрилат/N-бутилакрилат/акриловая кислота,
 35 2-этилгексилакрилат/N-бутилакрилат/2-гидроксиэтилакриламид,
 2-этилгексилакрилат/N-бутилакрилат/винилацетат/акриламид,
 2-этилгексилакрилат/N-бутилакрилат/винилацетат/2-гидроксиэтилакрилат,
 2-этилгексилакрилат/N-бутилакрилат/аллилакрилат/акриловая кислота,
 40 2-этилгексилакрилат/N-бутилакрилат/винилацетат/дивинилбензол.

Для улучшения физических свойств контактного клея или для их согласования с
 особыми требованиями пригодные для применения согласно изобретению
 полиакрилаты сшивают с помощью ионов многовалентных металлов. Обычно ионы
 металлов используют в виде хелатных соединений металлов, растворимых в
 45 органических растворителях. Наиболее пригодны для применения в качестве
 сшивающих агентов ацетилацетонат алюминия и ацетилацетонат титана.

При использовании согласно изобретению в качестве контактного клея
 полиакрилатного контактного клея его способность растворять действующее
 50 вещество зависит в основном от типа и количества содержащихся в таком клее
 свободных функциональных групп.

К числу наиболее предпочтительных для применения в предлагаемом в изобретении
 устройстве контактных клеев относятся полиакрилаты с полярными группами, прежде

всего со свободными гидроксигруппами. В качестве примера подобных контактных клеев можно назвать полиакрилаты, для получения которых полярные мономеры, такие, например, как гидроксиэтилакрилат, гидроксиэтилметакрилат, акриловая кислота или метакриловая кислота, используют в количестве порядка 1-10 мас.%,
5 особенно предпочтительно в количестве 3-8 мас.%, наиболее предпочтительно в количестве 4-6 мас.%. Подобные контактные клеи имеются в продаже под торговым названием Duro-Tak® (фирма National Starch & Chemicals, Гамбург).

В предлагаемом в изобретении устройстве наиболее предпочтительно использовать
10 контактные клеи полиакрилатного типа, при получении которых мономеры гидроксиэтилакрилат и/или гидроксиэтилметакрилат примешивают в процессе полимеризации в количестве 3-8 мас.%, особенно предпочтительно в количестве 4-6 мас.%.
15

Подобный контактный клей можно получать в соответствии с описанным в US 5498418 общим способом следующим путем. Контактный клей указанного типа можно получать путем радикальной полимеризации. На первой стадии в органическом растворителе приготавливают смесь из 21-40 мас.% винилацетата, 55-70 мас.% C₂-C₈алкилового эфира акриловой кислоты и 3-10 мас.% C₂-
20 C₄гидроксиалкилового эфира акриловой кислоты (содержание мономеров в смеси должно составлять в общей сложности 100 мас.%).

На второй стадии к смеси примешивают обычный сшивающий агент в органическом растворителе, а также в некоторых случаях примешивают действующее
25 вещество, качество которого должно соответствовать предусматриваемой цели применения трансдермального устройства (пластыря), при необходимости в органическом растворителе.

В завершение на третьей стадии полученную смесь особого сополимера акрилата с винилацетатом подвергают на дополнительном этапе сшиванию при одновременном
30 нагревании и удалении органического растворителя или смеси используемых растворителей. Полученное действующее вещество особым образом путем последовательного и дополнительного сшивания указанного сополимера акрилата с винилацетатом "встраивают" в материал контактного клея.

В другом варианте сополимер акрилата с винилацетатом можно полимеризовать и
35 сшивать в отсутствие действующего вещества. В этом случае действующее вещество добавляют в процессе переработки сополимера акрилата с винилацетатом при изготовлении пластыря. Относительная вязкость этого сополимера акрилата с винилацетатом составляет от 3,0 до 4,2 при 20°C.

К смеси в дополнение к винилацетату предпочтительно добавлять мономеры 2-этилгексилакрилат и гидроксиэтилакрилат. Для последующего сшивания особого сополимера акрилата с винилацетатом целесообразно использовать эфир титановой
40 кислоты, состоящий из полибутилтитаната и/или ацетилацетоната титана, предпочтительно в количестве от 0,3 до 3 мас.% в пересчете на массу сополимера.

Процесс изготовления предлагаемой в изобретении ТТС может включать
45 следующие стадии. Сначала приготавливают раствор сополимера, получаемого радикальной полимеризацией смеси мономеров, состоящей из 21-40 мас.% винилацетата, 55-70 мас.% C₂-C₈алкилового эфира акриловой кислоты и 1-10 мас.% C₂-
50 C₄гидроксиалкилового эфира акриловой кислоты, с добавлением в некоторых случаях действующего вещества в количестве, необходимом для предусмотренной цели применения ТТС, а также обычного сшивающего агента либо смеси таких агентов, после чего полученный раствор наносят на защитную пленку ТТС слоем требуемой

толщины и в завершение путем нагрева удаляют растворитель или смесь растворителей, что в конечном итоге приводит к дополнительному сшиванию особого сополимера акрилата и винилацетата.

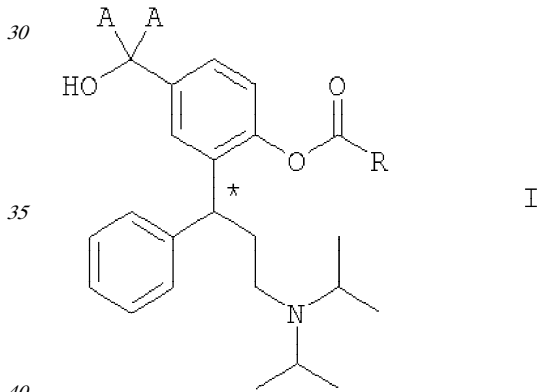
5 В одном из вариантов осуществления подобного процесса сополимер акрилата с винилацетатом и в некоторых случаях действующее вещество, а также сшивающий агент сначала растворяют в растворителе, содержащем 20-40 мас.% этанола или смеси этанола с метанолом, при определенном соотношении между твердыми компонентами, состоящими на 40-60 мас.% из смеси сополимера акрилата с
10 винилацетатом, сшивающего агента и действующего вещества.

В другом, предпочтительном, варианте осуществления изобретения действующее вещество добавляют к дисперсии лишь после сшивания акрилата и затем ее после гомогенизации наносят на защитную пленку.

15 Особый, включенный в настоящее описание в качестве ссылки пример получения подобного контактного клея на основе сополимера акрилата с винилацетатом приведен в патенте US 5498418, начиная со строки 61 в колонке 2 и заканчивая строкой 10 в колонке 3.

Наиболее предпочтительными для использования согласно изобретению
20 контактными клеями являются клеи Duro-Tak® 387-2287 и Duro-Tak® 387-4287 (выпускаемые фирмой National Starch & Chemicals, Гамбург). В одном из особенно предпочтительных вариантов осуществления изобретения контактный клей Duro-Tak смешивают в пригодном для этой цели растворителе с требуемым количеством действующего вещества и полученную таким путем гомогенную дисперсию
25 распределяют ровным слоем требуемой толщины. В завершение при повышенной температуре (50-70°C) удаляют растворитель или смесь растворителей.

Еще одним объектом изобретения в соответствии с этим является устройство для трансдермального введения в организм соединения формулы I



в которой А обозначает водород или дейтерий, а R представляет собой группу, выбранную из C₁-C₆алкила, C₃-C₁₀циклоалкила и фенила, каждый из которых может быть замещен C₁-C₃алкоксигруппой, фтором, хлором, бромом, иодом, нитрогруппой,
45 аминогруппой, гидроксигруппой, оксогруппой, меркаптогруппой или дейтерием, и в которой помеченный символом * (звездочкой) C-атом может находиться в (R)-конфигурации, (S)-конфигурации или в смешанной конфигурации, отличающееся тем, что соединение общей формулы I в виде свободного основания со степенью чистоты выше 97 мас.%, предпочтительно выше 98 мас.%, особенно предпочтительно
50 выше 98,5 мас.%, наиболее предпочтительно выше 99 мас.%, внедрено в полимерный слой, предпочтительно в самоклеящийся полимерный слой (клеевую матрицу), который содержит по меньшей мере один полимер акрилатного типа и/или метакрилатного типа.

В качестве действующего вещества в предлагаемую в изобретении матрицу на основе акрилата предпочтительно внедрять фезотеродин в виде высокочистого свободного основания.

На фиг.3 показан график скорости проникновения действующего вещества через кожу мыши, построенный на основе данных, полученных *in vitro* при применении пластыря, изготовленного на основе акрилатного клея основанным на использовании его расплава методом и содержащего внедренный в него фезотеродин в виде высокочистого свободного основания.

Вспомогательные вещества и добавки

Описанные выше содержащие действующее вещество полимерные матрицы в предлагаемых согласно изобретению устройствах могут содержать также другие вспомогательные вещества и добавки. В качестве примера при этом можно назвать буферы, гидротропные солюбилизаторы, химические стабилизаторы, антиоксиданты, другие вспомогательные вещества для замедления высвобождения действующего вещества (ретарданты), а также активаторы чрескожного всасывания.

Активаторы чрескожного всасывания можно добавлять, например, для увеличения проникающего через кожу количества действующего вещества либо для уменьшения размеров устройства и соответственно площади покрываемого им участка кожи. В качестве не ограничивающих объем изобретения примеров наиболее часто используемых активаторов чрескожного всасывания можно назвать спирты, прежде всего спирты с короткой цепью, такие как этанол, жирные спирты, такие как лауриловый спирт, многоатомные спирты, такие как глицерин, амиды, например, ароматические амиды, такие как N,N-диэтил-м-толуамид, аминокислоты, азоны, масла, такие, в частности, как ментол или мятное масло, жирные кислоты и их эфиры, такие, например, как олеиновая кислота, лауриловая кислота, изопропилмиристант или глицеринмонолаурат, макроциклы, такие, например, как циклопентадеканон, фосфолипиды, такие как лецитин, 2-пирролидоны, а также сульфоксиды, такие, в частности, как диметилсульфоксид.

Благодаря хорошей способности свободных оснований общей формулы I проникать через кожу в предпочтительных вариантах осуществления изобретения предлагается отказаться от добавления активаторов чрескожного всасывания.

В качестве других компонентов к клеевой матрице можно добавлять гидрофильный компонент, такой, например, как гидрофильный полимер. Подобные гидрофильные полимеры могут служить в качестве гидротропных солюбилизаторов, соответственно ингибиторов кристаллизации соединений общей формулы I и способствовать равномерному их распределению в клеевой матрице.

Гидрофильные полимеры, пригодные для использования в предлагаемой в изобретении ТТС, можно выбирать, например, из группы, включающей полисахариды, замещенные полисахариды, полиэтиленоксиды, поливинилацетаты, поливинилпирролидоны (ПВП), ПВП с соответствующими пластификаторами, полиэтиленгликоли, полипропиленгликоли, полиакрилаты, сополимеры поливинилпирролидона и (поли)винилацетата, сополимеры этилена и винилацетата, а также поливиниловые спирты с соответствующими пластификаторами, например глицерином.

К предпочтительным гидрофильным полимерам относятся ПВП, полиэтиленоксиды (ПЭО), поливинилацетаты (ПВАц), а также сополимеры ПВП с винилацетатом.

Гидрофильные полимеры можно добавлять к клеевому слою, например, в

количестве от 0,5 до 40 мас.% в пересчете на его общую массу. Предпочтительно добавлять гидрофильные полимеры в количестве от 2 до 25 мас.%, особенно предпочтительно от 2 до 15 мас.% или от 2 до 10 мас.%.

Для переработки методом, основанным на использовании расплава, особенно пригодны такие гидрофильные полимеры, динамическая вязкость расплава которых при температурах ниже 170°C составляет максимум 150 Па·с, предпочтительно менее 120 Па·с, особенно предпочтительно менее 80 Па·с. При слишком низкой динамической вязкости гидрофильного полимера при требуемой температуре его переработки к нему необходимо предварительно добавлять соответствующий пластификатор, например глицерин.

Добавление указанных выше гидрофильных полимеров может оказаться целесообразным прежде всего в случае обладающих очень высокой гидрофобностью клеевых матриц, например силиконовых, полиизобутиленовых или SXS-матриц.

Сложные 3,3-дифенилпропиламиномоноэфиры в виде свободных оснований проявляют, о чем уже упоминалось в WO 01/35957, тенденцию к уменьшению своего содержания, обусловленному, например, гидролизом и переэтерификацией. Согласно изобретению, однако, неожиданно было установлено, что стабильность сложных 3,3-дифенилпропиламиномоноэфиров можно значительно повысить при их включении в матрицы с гидрофильными компонентами.

Так, например, если после 6-месячного хранения при 5°C свободное основание фезотеродин в виде масла разлагается примерно на 3-4%, то при внедрении фезотеродина в матрицы, содержащие полярные компоненты, его количество не уменьшается вовсе либо уменьшается в гораздо меньшей степени.

В качестве примера таких матриц, которые обеспечивают стабилизацию сложного моноэфира общей формулы I, можно назвать матрицы, содержащие полиакрилаты, прежде всего полиакрилаты с полярными группами, ЭВА или смеси силиконовых клеев с гидрофильными полимерами, например ПВП или ПЭО (таблица 4).

Таблица 4			
Стабилизация фезотеродина в различных матрицах при хранении			
Матрица	Коэффициент стабилизации ¹ при хранении при 5°C	Коэффициент стабилизации ¹ при хранении при 25°C и 60%-ной относ. влажности	Метод переработки
ЭВА	7	4,5	в расплаве
силикон/церезин	-	-	в расплаве
силикон + 2% ПВП	2	2	в растворителе
силикон/церезин + 5% ПЭО	3	2,5	в расплаве
полиакрилат	разложение не наблюдается ²	13	в растворителе
полиизобутилен (ПИБ)	-	-	в растворителе
SXS	-	1,1	в расплаве

Примечания: ¹коэффициент стабилизации определяли делением среднемесячного уменьшения содержания фезотеродина при его хранении в виде исходного материала (масло) на среднемесячное уменьшение его содержания при хранении в матрицах, ²к концу периода измерений через 6 месяцев.

Из приведенных в таблице 4 данных следует, что внедрение фезотеродина в матрицы, состоящие из ЭВА-клея, полиакрилатного клея или смесей силиконового клея с гидрофильными полимерами, такими как ПЭО или ПВП, позволяет значительно повысить стабильность фезотеродина, а именно, независимо от метода переработки (в расплаве или растворителе).

Один из вариантов осуществления изобретения относится в соответствии с этим к матрицам, соответственно к фармацевтическим композициям или устройствам, в

которых соединения общей формулы I в виде свободного основания значительно медленнее претерпевают снижение своего содержания по сравнению с их хранением в виде масла в идентичных условиях в не внедренном в полимер состоянии. К предпочтительным относятся такие варианты, в которых при хранении при 5°C и/или 25°C обеспечивается по меньшей мере 2-, 3-, 7- или 10-кратное повышение стабильности сложного 3,3-дифенилпропиламиномоноэфира по сравнению с аналогичными показателями при его хранении в свободном виде.

К особенно предпочтительным предлагаемым в изобретении фармацевтическим композициям, соответственно устройствам относятся таковые, в которых свободное основание присутствует в полимерном слое, в котором содержание соединения общей формулы I после 6-месячного хранения при 4°C снижается менее чем на 3%, предпочтительно менее чем на 2% или 1%, а после 3-месячного хранения при 25°C и 60%-ной относительной влажности воздуха снижается менее чем на 10%, предпочтительно менее чем на 5%, особенно предпочтительно менее чем на 3% или 1,5%.

Предпочтительными матрицами являются таковые, которые содержат от 50 до 95 мас.% контактного клея, выбранного из группы, включающей

- акрилатные клеи, а также их сополимеры, прежде всего акрилатные клеи с полярными группами, например со свободными гидроксигруппами,

- ЭВА-клеи,

- силиконовые клеи, содержащие от 2 до 25 мас.%, предпочтительно от 2 до 10 мас.%, гидрофильного полимера, выбранного прежде всего из ПЭО, ПВП и ПВАц,

- SXS- или ПИБ-клеи, содержащие от 2 до 25 мас.%, предпочтительно от 2 до 10 мас.%, гидрофильного полимера,

- смеси из гидрофильных контактных клеев (например, полярных полиакрилатов) и гидрофобных контактных клеев (например, силиконовых, SXS- или ПИБ-клеев).

К наиболее предпочтительным контактным клеям для получения предлагаемых в изобретении матриц относятся полиакрилаты, прежде всего полиакрилаты с полярными группами. Подобные матрицы не только обеспечивают исключительно эффективный профиль высвобождения фезотеродина, но и обладают высокой способностью стабилизировать сложный 3,3-дифенилпропиламиномоноэфир.

Как показывает практика, оптимальными для пациентов являются ТТС с площадью максимум примерно 50 см². Обычно ТТС имеет площадь, равную 40 см², предпочтительны, однако, ТТС с площадью от 5 до 35 см², особенно предпочтительно от 10 до 30 см².

Удельная масса матриц в ТТС варьируется обычно в пределах от 30 до 300 г/см², предпочтительны при этом матрицы с удельной массой от 40 до 200 г/см², прежде всего от 40 до 150 г/см².

Количество внедряемого в ту или иную конкретную матрицу действующего вещества зависит от ее емкости и ее способности высвободить действующее вещество, а также от способа ее получения.

Обычно действующее вещество целесообразно внедрять в матрицу в количестве от 5 до примерно 40 мас.% в пересчете на ее общую массу вместе с действующим веществом, при этом для изготовления ТТС, рассчитанной на применение в течение 1-3 суток, максимальное количество внедряемого в матрицу действующего вещества предпочтительно ограничивать более низкими значениями, лежащими в пределах от 7 до 30 мас.%, прежде всего от 8 до 20 мас.%. При необходимости получения

лекарственного средства, рассчитанного на введение в организм соединения общей формулы I в течение 7 суток, действующее вещество можно использовать в нем в сравнительно более высоких концентрациях, составляющих, например, 14-15 мас.%.
5

В соответствии с этим концентрация действующего вещества в матрице (в мг на 1 см² ее площади) составляет от 0,1 до 12, предпочтительно от 0,25 до 7,5, особенно предпочтительно от 0,3 до 4, наиболее предпочтительно от 0,6 до 2,5. В устройствах, рассчитанных на применение в течение 7 суток, концентрация действующего вещества в матрице предпочтительно должна составлять не менее 2 мг/см².

10 Еще одним объектом изобретения является способ профилактики и/или лечения недержания мочи, гиперактивности детрузора, гиперактивности мочевого пузыря, поллакизурии, никтурии или императивного позыва на мочеиспускание, заключающийся в том, что в организм млекопитающего, прежде всего человека, нуждающегося в профилактике или лечении указанных заболеваний, вводят
15 соединение общей формулы I в виде свободного основания с предлагаемой в изобретении степенью чистоты, указанной выше.

Ниже изобретение более подробно проиллюстрировано на примерах.

Примеры

20 1. Получение фезотеродина в виде высокочистого основания

А. Получение фезотеродина в виде основания (формула В, см. фиг.1, R представляет собой изопропил)

К охлажденному до -3°C раствору 59,8 г (175,1 моля) (R)-2-[3-(диизопропиламино)-1-фенилпропил]-4-(гидроксиметил)фенола (формула А, см. фиг.1), растворенному в 750
25 мл дихлорметана, в течение примерно 10 мин по каплям при перемешивании и охлаждении на ледяной бане добавляли раствор 18,6 г хлорангидрида изомаасляной кислоты в 250 мл дихлорметана. Через примерно 5 мин в осадок выпадало белое вещество. К этому веществу в течение 5 мин по каплям при перемешивании и
30 охлаждении на ледяной бане добавляли раствор 17,7 г триэтиламина в 250 мл дихлорметана. Затем смесь последовательно по одному разу промывали 250 мл воды, 250 мл примерно 5%-ного водного раствора NaHCO₃ и 250 мл воды. Высушенный над Na₂SO₄ дихлорметановый экстракт концентрировали на роторном испарителе до
35 постоянства массы с получением в результате вязкотекучего масла бледно-желтого цвета.

Выход сырого продукта: 63,7 г (88,5%).

Чистота соединения формулы В по данным ЖХВР-анализа составила в этом примере 94,1%. Обычный диапазон чистоты этого соединения составляет 90,5-94,4%. В
40 опыте с перегонкой в высоком вакууме происходило разложение соединения формулы В с образованием соединений формул А и С.

Б. Получение фумарата (формула Е, фиг.1, R представляет собой изопропил, X обозначает гидрофумарат)

45 Раствор 41,87 г (102 ммоль) эфира (R)-2-(3-диизопропиламино-1-фенилпропил)-4-гидроксиметилфенилизомасляной кислоты (формула В) в 90 мл 2-бутанона смешивали при нагревании с фумаровой кислотой (11,81 г, 102 ммоль). После растворения кислоты медленно добавляли при перемешивании циклогексан (20-30 мл) вплоть до начала помутнения.

50 Бесцветную гомогенную смесь выдерживали сначала в течение 18 ч при комнатной температуре, а затем в течение нескольких часов при 0°C. Выпавшие в осадок бесцветные кристаллы отделяли вакуум-фильтрацией, промывали небольшим количеством смеси циклогексана и 2-бутанона (в соотношении 90:10, об.%) и сушили в

вакууме при 30°C.

Выход: 44,6 г (83,1% от теории) гидрофумарата (формула E) эфира (R)-2-(3-диизопропиламино-1-фенилпропил)-4-гидроксиметилфенилизомасляной кислоты в виде бесцветных чешуек.

$t_{пл}$. 98,8°C, после второй кристаллизации из той же самой смеси растворителей получили продукт с $t_{пл}$ 103°C.

$[\alpha]_D^{20} = +6,0$ (c=1,0, этанол); -19,3 (c=1,0, ацетонитрил).

1H -ЯМР (CDCl₃): в частности 6,84 част./млн для C \underline{H} =гидрофумарат-аниона.

^{13}C -ЯМР (CDCl₃): в частности 135,58 част./млн и 170,56 част./млн для олефиновых и карбонильных атомов углерода гидрофумарат-аниона.

Чистота полученного в этом примере соединения формулы E (по данным ЖХВР-анализа) составила 99,2%.

В. Получение фезотеродина в виде высокочистого основания (формула B, фиг.1, R представляет собой изопропил)

250 г (0,474 моля) кристаллического фумарата (R)-2-[3-(диизопропиламино)-1-фенилпропил]-4-(гидроксиметил)-фенил-2-метилпропаноата (формула E) добавляли при перемешивании к 1 л воды и нагревали до 30°C. По истечении примерно 30 мин образовывался почти прозрачный раствор. К этому охлажденному до комнатной температуры раствору в течение примерно 10 мин порциями добавляли при перемешивании 96,0 г гидрокарбоната натрия. К почти прозрачному бесцветному водному раствору гидрокарбоната фезотеродина добавляли 1 л дихлорметана. После непродолжительного перемешивания при комнатной температуре (интенсивное образование CO₂) дихлорметановую фазу отделяли и последовательно по одному разу промывали 0,2 л 5%-ного водного раствора гидрокарбоната натрия и 0,2 л воды. После фильтрации прозрачную бесцветную дихлорметановую фазу концентрировали на ротормном испарителе при температуре бани порядка 40°C до постоянства массы с созданием в завершение вакуума с помощью мембранного насоса (конечное давление 5 мбар). В результате получили эфир (R)-2-(3-диизопропиламино-1-фенилпропил)-4-гидроксиметилфенилизомасляной кислоты (формула B) в виде почти бесцветного вязкого масла.

Выход: 180,6 г (92,6%).

$[\alpha]_D^{20} = +5,9$ (c=1,0, этанол); -6,7 (c=1,0, ацетонитрил).

ЯМР (CDCl₃): 19,01, 19,95, 20,59, 21,12, 34,28, 36,89, 41,88, 42,32, 43,90, 48,78, 64,68, 122,57, 125,59, 126,16, 126,86, 127,96, 128,54, 136,88, 138,82, 143,92, 147,90, 175,69 (част./млн).

Чистота полученного в этом примере соединения составила по данным ЖХВР-анализа 99,0%. Обычный диапазон чистоты этого соединения составляет 98,7-99,5%.

1H - и ^{13}C -ЯМР: резонансные сигналы для гидрофумарат-аниона не были обнаружены (ср. формулу E).

Длительно это соединение предпочтительно хранить в темноте в атмосфере аргона при -20°C.

Г. Получение гидрокарбоната (формула E, фиг.1, R представляет собой изопропил, X обозначает гидрокарбонат)

Фезотеродин (107,7 мг, эфир (R)-2-(3-диизопропиламино-1-фенилпропил)-4-гидроксиметилфенилизомасляной кислоты, формула B) покрывают слоем дистиллированной воды и перемешивают при комнатной температуре. После 2-дневного перемешивания реакционная смесь по-прежнему остается двухфазной. В

верхней, водной фазе по данным тонкослойной хроматографии (силикагель, система растворителей: петролейный эфир/ацетон/триэтиламин в соотношении 70:20:10, об.%) отсутствует какой-либо органический материал (формула В или Е).

5 Через эту двухфазную реакционную смесь при комнатной температуре и при перемешивании пропускают слабый поток диоксида углерода. Растворение нижней, масляной фазы (фезотеродина) в водной фазе полностью, до образования прозрачного раствора завершается по истечении двух дней.

10 ^{13}C -ЯМР-спектр гидрокарбоната фезотеродина (значения δ): 14,11, 15,36, 15,51, 29,32, 31,09, 38,95, 43,31, 52,38, 60,45, 120,04, 124,07, 124,33, 124,83, 126,12, 131,97, 136,55, 139,06, 144,60, 157,46 (HCO_3^-), 175,75.

15 Полученные значения (значения δ) хорошо согласуются с данными ^{13}C -ЯМР-спектроскопии гидрохлорида фезотеродина, полученного путем растворения основания в 1-молярной соляной кислоте: 13,26, 15,32, 15,48, 29,29, 31,06, 38,95, 43,34, 52,42, 60,49, 120,10, 124,18, 124,38, 124,85, 126,13, 131,97, 136,50, 139,02, 144,61, 175,94.

2. Получение матриц ТТС

2.1. Получение матрицы на основе силиконового клея методом, основанным на использовании расплава

20 8,5 г контактного клея на силиконовой основе, представляющего собой смесь контактного силиконового клея Био-АКП Q7-4300 (фирма Dow Corning, шт. Мичиган) с 5 мас.% озокерита (фирма Dow Corning), в течение примерно 20 мин нагревали до 150°C до образования гомогенного расплава. Затем добавляли 1,5 г фезотеродина (высокочистое свободное основание) и смесь в течение последующих 5 мин выдерживали при 150°C. Далее смесь гомогенизировали вручную и наносили на предварительно нагретую пленку (120°C, ширина зазора 250 мкм). Для опытов по высвобождению действующего вещества пленку нарезали на кусочки площадью 5 см².

30 2.2. Получение матрицы на основе акрилатного клея методом, основанным на использовании растворителя

1,5 г фезотеродина в виде высокочистого основания растворяли в дихлорметане и добавляли к 8,5 г раствора клея Duro Tak® 387-2287 (в этилацетате). Образовавшуюся смесь перемешивали до получения гомогенной дисперсии. Затем эту дисперсию наносили ровным слоем на пленку (вытяжка по Эрихсену 100 мкм, 6 мм/с, сушка: 30 мин при 50°C).

2.3. Получение матрицы на основе SXS-клея методом, основанным на использовании расплава

40 100 частей блоксополимера стирола (тип Kraton D1107CU), 150 частей смолы (тип Regalite R 1090), 20 частей масла (тип Ondina) и 1 часть антиоксиданта (тип Irganox) смешивали между собой и расплавляли при высокой температуре, равной 140°C. Затем к расплаву, взятому порциями по 8,5 г, добавляли 1,5 г фезотеродина (в виде высокочистого свободного основания) и смесь в течение последующих 1-5 мин выдерживали при 140°C. Затем смесь гомогенизировали механическим путем и наносили на предварительно нагретую пленку (120°C, 250 мкм). Для опытов пленку нарезали на кусочки требуемого размера.

2.4. Получение матрицы на основе ЭВА-клея методом, основанным на использовании расплава

50 8,5 г ЭВА-клея нагревали в течение примерно 20 мин до 160°C до образования гомогенного расплава. Затем к этому расплаву добавляли 1,5 г, соответственно 1,65 г фезотеродина в виде высокочистого основания, после чего смесь гомогенизировали вручную. В завершение смесь наносили на предварительно нагретую (до 120°C)

поверхность охлаждающего цилиндра типа Chill-Roll. Полученную пленку (для опытов по исследованию проникновения действующего вещества через кожу) нарезали на кусочки площадью по 5 см².

3. Опыты по исследованию высвобождения действующего вещества

3.1. Определение проникновения действующего вещества на модели кожи мыши

Скорость проникновения действующего вещества через кожу мыши определяли в горизонтальной диффузионной ячейке, используя кусочки кожи толщиной порядка 120-150 мкм, взятые с брюшка и спины животных. Среда: фосфатный буферный раствор (0,066-молярный), рН 6,2, 32°С.

Высвобождение действующего вещества определяли жидкостной хроматографией высокого разрешения (ЖХВР).

3.2. Определение проникновения действующего вещества на модели кожи человека

(а) Экспериментальная часть

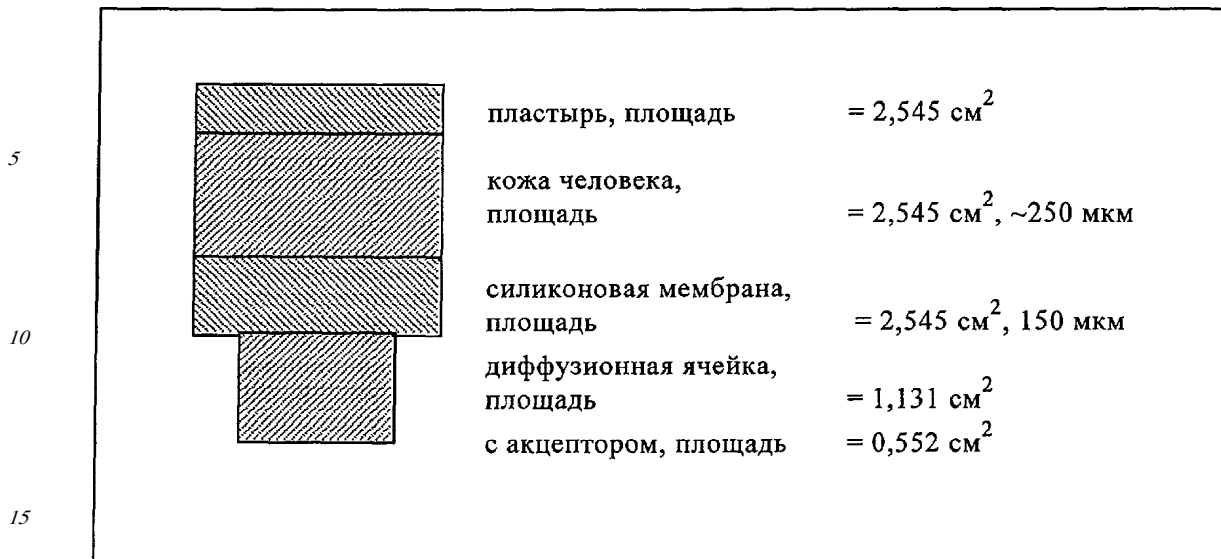
Проникновение фезотеродина через кожу человека определяли в основном по методике, описанной у Н.Таноjo и др. в Journ. Control Rel. 45, 1997, сс.41-47, но используя вместо силиконовой мембраны диализную мембрану [Diachema, тип 10.14, фирма Dianorm, Мюнхен, Германия, изготовлена из нейтральной целлюлозы, предельная крупность проходящих через мембрану молекул 5000 Да, толщина (в сухом состоянии) 25 мкм, предварительная обработка согласно инструкции изготовителя].

В опытах использовали кусочки кожи человека толщиной порядка 250 мкм, взятые из абдоминальной области. ТТС с площадью поверхности 2,545 см² накладывали на кусочек кожи такой же площади, при этом кожа прилегала к силиконовой мембране с ее обращенной от акцептора стороны (схема 1). В качестве акцепторной фазы использовали ЗФР (забуференный фосфатом физиологический раствор, 0,066-молярный) с рН 6,2 и температурой 32±0,5°С. Опыты проводили в течение 72 ч при расходе, равном 5 мл/ч, отбирая пробы каждые 3 ч. В моменты взятия проб среду, в которую высвобождалось действующее вещество, заменяли на свежую среду с температурой 32±0,5°С и количество высвободившегося фезотеродина определяли с помощью ЖХВР.

Скорость проникновения Q(t) определяли в пересчете на площадь измерительной ячейки (0,552 см²) по следующей формуле:

$$Q(t) [\text{мкг/см}^2] = \text{концентрация фезотеродина} \times \text{объем акцептора} / 0,552 \text{ см}^2$$

Схема 1



(б) Анализ высвобождения действующего вещества

Проникновение действующего вещества через препараты кожи определяли с помощью ЖХВР (колонка Spherizorb 5CN, 25 см) при следующих условиях: 4 об. части ацетонитрила/6 об. частей Н₂О/0,1% об. части ТФУК, 35°С, 225 нм, скорость потока 1 мл/мин.

4. Определение чистоты действующего вещества

Химическую чистоту фезотеродина определяли с помощью ЖХВР, основанной на разделении компонентов на неподвижной обращенной фазе и градиентном элюировании системой растворителей.

Материалы и оборудование (в качестве примера)

Ацетонитрил для ЖХВР, метансульфоновая кислота (<99%, фирма Fluka), вода (очищенная, пригодного для ЖХВР качества), насос Waters 510, печь для нагрева колонки (нагревательный модуль Water Column Heater Modul, 35°С), дозатор проб (Waters Wisp 717, инъектируемый объем 20 мкл), УФ-детектор (Shimatzu SPD 10A), колонка (150×3,9 мм, Symmetry Shield RP8, номер по каталогу фирмы Waters: WAT 200655).

Подвижная фаза

Ацетонитрил с 0,05% метансульфоновой кислоты (об.%), компонент А.

Вода с 0,05% метансульфоновой кислоты (об.%), компонент Б.

Программа градиентного элюирования: время (мин) 0,0 - 15% компонента А и 85% компонента Б, через 15 мин - 60% компонента А и 40% компонента Б, через 20 мин - 15% компонента А и 85% компонента Б, скорость потока 1,2 мл/мин.

Концентрация каждого из эталонных растворителей соединений формул А, В и С (фиг.1, R представляет собой изопропил) составляла от 10 до 250 мкг/мл. При более высоких концентрациях наблюдались "хвосты" со взаимным наложением пиков.

Обработка данных

Для анализа полученных данных по методу 100% суммировали средние значения площадей всех хроматографических пиков (по результатам трех измерений) и полученное значение принимали за 100%. Площади отдельных пиков [в %] относили к этому значению. Время удерживания для соединений формул А, В и С (в мин) 5,9 г, 9,0 и 12,6.

5. Определение содержания остаточной соли

¹Н-ЯМР-спектроскопией на резонансной частоте 200 МГц или 500 МГц

регистрировали спектры фезотеродина в виде чистого основания в CDCl_3 в качестве растворителя и в результате электронного интегрирования групп характеристических резонансных сигналов получили следующие значения:

$\delta=6,97$ част./млн (дуплет, ароматический водород, H^6 , 1H),

$\delta=4,59$ част./млн (синглет, $\text{HO}-\text{CH}_2$, 2H),

$\delta=4,10$ част./млн (триплет, H^1 -пропил, 1H).

Содержание остаточной соли (в мол.%) можно рассчитать, отнеся полученные значения к резонансному сигналу аниона, например гидрофумарата ($\delta=6,84$ част./млн, $=\text{CH}-$, 2H).

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция, обладающая антиму斯卡риновой активностью, включающая продукт, содержащий соединение (R)-2-[3-(1,1-диизопропиламино)-1-фенилпропил]-4-(гидроксиметил)фенилизобутират (фезотеродин) и фармацевтически приемлемый носитель, отличающаяся тем, что фезотеродин представлен в виде свободного основания с содержанием соли менее 3 мас.% и со степенью чистоты выше 97 мас.%.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой фармацевтически приемлемый носитель представляет собой полимер.

3. Фармацевтическая композиция по п.1, значение pH которой равно 3,0-6,0.

4. Фармацевтическая композиция по одному из пп.1-3, предназначенная для трансдермального или трансмукозного введения в организм.

5. Фармацевтическая композиция по одному из пп.1-3, содержащая полимерный слой, в который фезотеродин внедрен в растворенном или диспергированном виде.

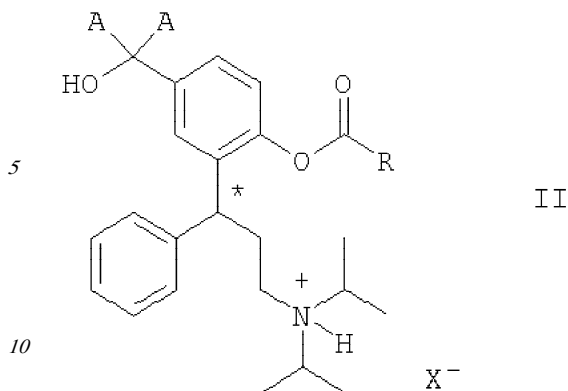
6. Фармацевтическая композиция по п.5, в которой полимерный слой содержит контактный клей, который позволяет фиксировать фармацевтическую композицию на коже или на слизистой оболочке пациента.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, в которой полимерный слой содержит контактный клей, который позволяет фиксировать фармацевтическую композицию на коже или на слизистой оболочке пациента и который выбран из группы контактных клеев на основе силикона, акрилата, SXS, ПИБ или ЭВА.

8. Фармацевтическая композиция по п.6, которая представляет собой трансдермальную терапевтическую систему, в которой действующее вещество внедрено в клеевую матрицу.

9. Фармацевтическая композиция по п.1, которая представляет собой дозированную лекарственную форму, содержащую от 3 до 15 мг фезотеродина.

10. Способ получения продукта, содержащего фезотеродин, путем высвобождения основания из имеющей чистоту по меньшей мере 97 мас.% и содержащую менее 3 мас.% солей кристаллической соли общей формулы II



в которой А обозначает водород, и R обозначает изопропил, а X^- обозначает остаток соответствующей физиологически совместимой кислоты, отличающийся тем, что соединение формулы II подвергают взаимодействию с соответствующим реагентом высвобождения с показателем кислотности рКв 8-11, который не приводит к осаждению фезотеродина и который выбирают из группы, включающей

(а) гидрокарбонаты щелочных металлов, щелочноземельных металлов или аммония,

(б) амины, полиамины и основные полиаминокислоты и

(в) основные иониты.

11. Способ получения продукта по п.10, отличающийся тем, что фезотеродин высвобождают из кристаллической соли формулы II добавлением гидрокарбоната щелочного металла, щелочноземельного металла или аммония.

12. Способ получения продукта по п.11, отличающийся тем, что после высвобождения высокочистого основания фезотеродина из кристаллической соли формулы II водный раствор экстрагируют встряхиванием с органическим растворителем и высокочистое основание фезотеродина получают затем путем концентрирования органической фазы, при этом органический растворитель выбирают из группы, включающей дихлорметан, этилметилкетон, этилацетат, трет-бутилметилловый эфир, диэтиловый эфир и толуол.

13. Применение фармацевтической композиции, обладающей антиму斯卡риновой активностью, по одному из пп.1-9 для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения недержания мочи, гиперактивности детрузора, гиперактивности мочевого пузыря, поллакизурии, никтурии или императивного позыва на мочеиспускание.

14. Применение по п.13, при котором лекарственное средство предназначено для трансдермального или трансмукозного введения в организм.

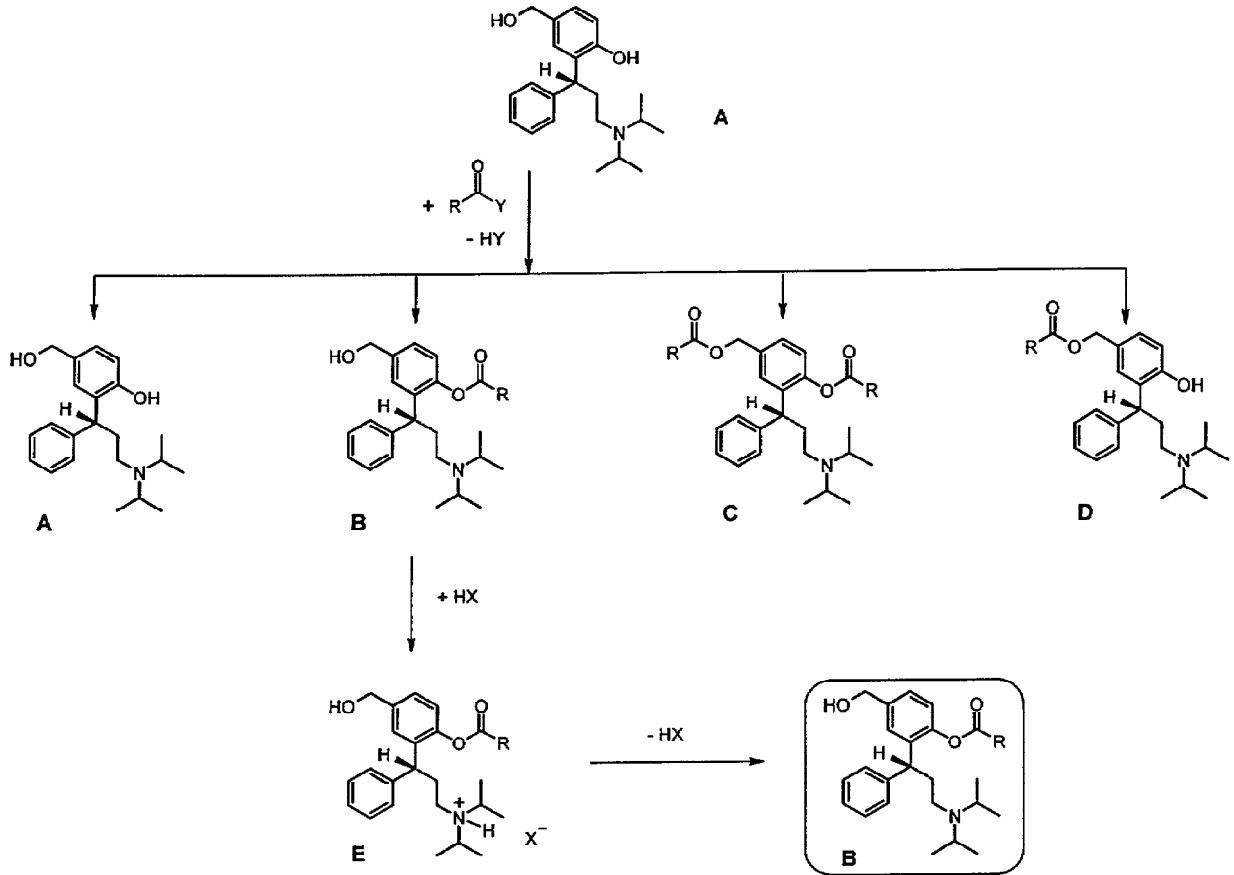
15. Применение по п.14, при котором лекарственное средство представляет собой пластырь.

16. Применение по п.15, при котором лекарственное средство

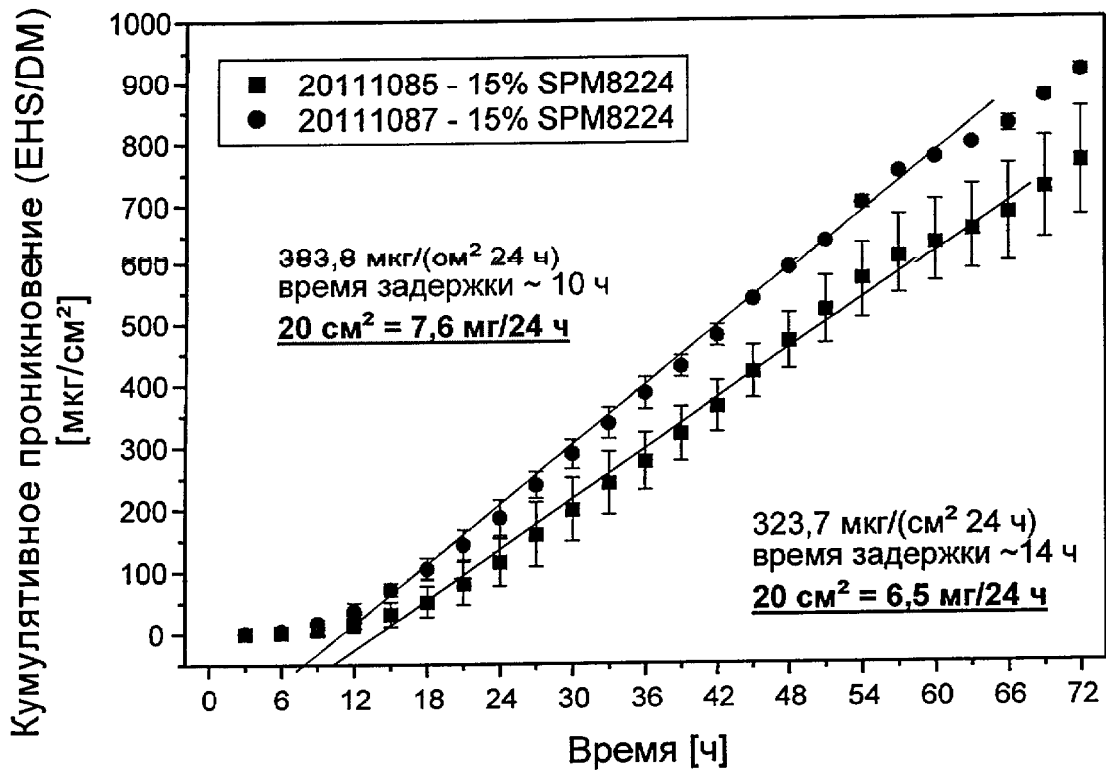
а) имеет самоклеящийся полимерный слой с внедренным в него фезотеродином в виде высокочистого основания и

б) способно высвобождать фезотеродин со скоростью его проникновения через кожу человека, составляющей от 3 до 15 мг/сутки.

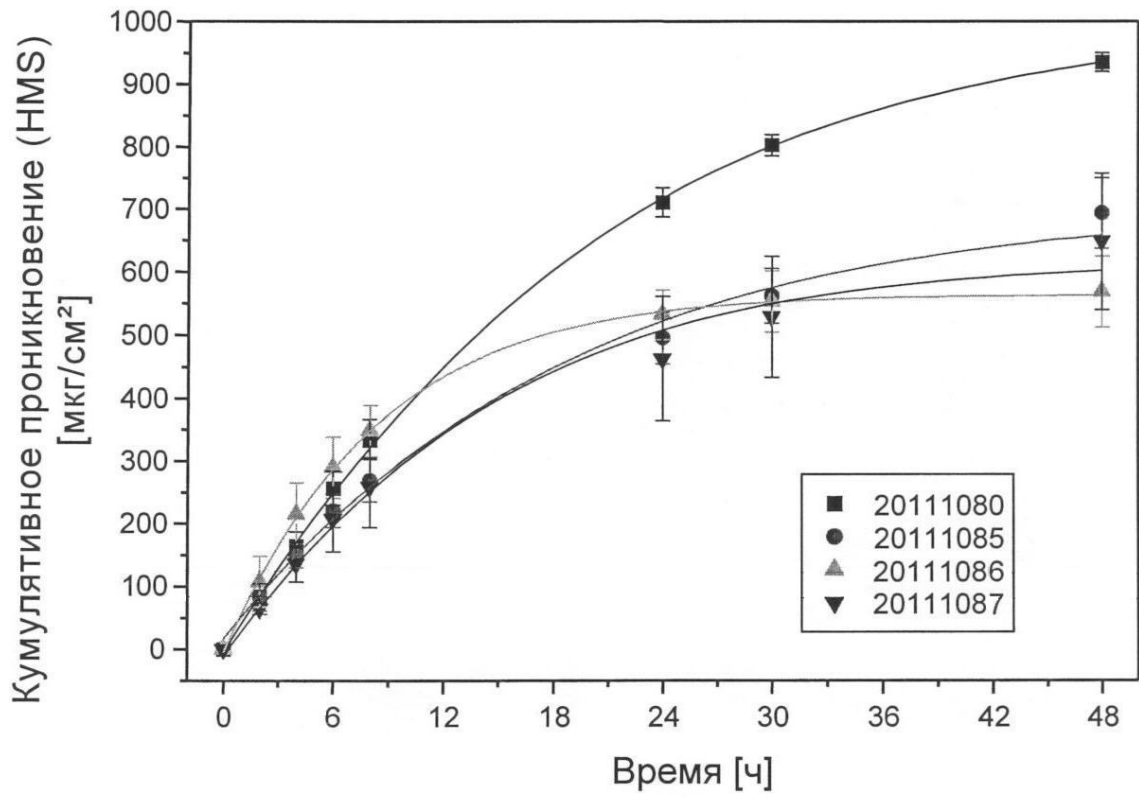
17. Гидрокарбонат фезотеродина.



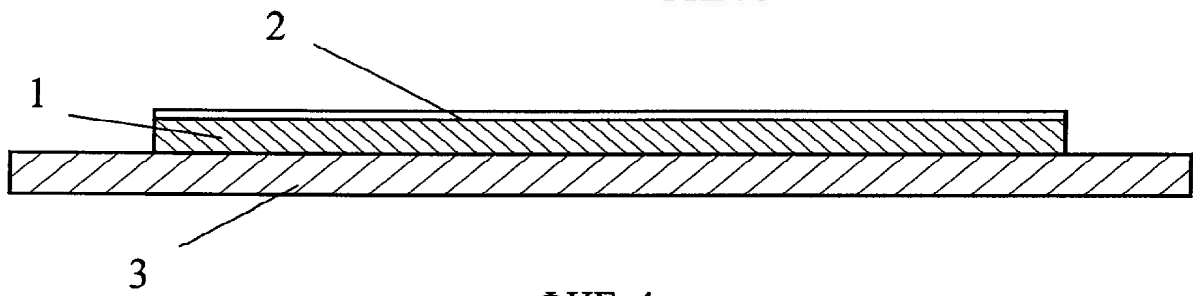
ФИГ. 1



ФИГ. 2



ФИГ. 3



ФИГ. 4