



УКРАЇНА

(19) UA (11) 50807 (13) C2

(51) 6 A61K31/18,31/63,47/06,
47/10,47/32, 47/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) НІМЕСУЛІДНА ГЕЛЕВА СИСТЕМА ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ І СПОСІБ ЇЇ ОТРИМАННЯ
(ВАРІАНТИ)

1

(21) 99084652
(22) 20 02 1998
(24) 15 11 2002
(86) PCT/EP98/00990, 20 02 1998
(31) MI97A000408
(32) 25 02 1997
(33) IT
(46) 15 11 2002, Бюл №11, 2002 р
(72) Бадер Стефано, ІТ, Ейсерманн Енріке, СН,
Монті Тіціана, ІТ
(73) ГЕЛСІНН ГЕЛСКЕР С А, СН
(56) EP-A-0 532 900
EP-A-0 812 587
WO-A-98/01124
US-A-5 716 609
(57) 1 Німесулідна композиція для місцевого за-
стосування в формі гелевої системи, яка включає
карбоксивініловий полімер, нейтралізований вод-
ними розчинами слабких основ або поліакриламід-
ізопарафіну і розчинник, вибраний з групи, що
включає етанол, ізопропанол, моноетиловий етер
діетанолгліколю і має вміст води в діапазоні 40-
95% за масою
2 Композиція згідно з п 1, в якій етанол і
ізопропанол використовують у концентрації від 5%
до 20% за масою
3 Композиція згідно з п 2, в якій згадана концен-
трація складає 10% за масою
4 Композиція згідно з п 1, в якій моноетиловий
етер діетиленгліколю використовують у концен-
трації в діапазоні від 5% до 40%
5 Композиція згідно з п 4, в якій згадана концен-
трація складає 15%
6 Композиція згідно з будь-яким із пп 1-5, в якій
слабкою основою, яку використовують для нейт-
ралізації карбоксивінілового полімеру, є триетано-
ламін або діізопропаноламін

2

7 Композиція згідно з будь-яким із пп 1-6, в якій
активний інгредієнт німесулід диспергований з
концентрацією 0,5-7% за масою
8 Композиція згідно з будь-яким із вищезгаданих
пунктів, яка, крім того, включає добавки, вибрані з
пом'якшувальних засобів, зволожуючих засобів,
засобів для підвищення абсорбції, консервантів
9 Композиція згідно з п 8, в якій консервантами є
імідазолінова сечовина, парабени та етилендіа-
мінтетраоцтова кислота
10 Композиція згідно з п 8, в якій засобом підви-
щення абсорбції є капринові/каприлові етери та
гліцерил (8) ОЕ
11 Спосіб отримання композиції згідно з будь-
яким із пп 1-3, в якому
- готують дисперсну фазу, яка містить карбоксиві-
ніловий полімер, що утворює гель,
- додають в неї спиртовий розчинник, дисперсію
активної речовини німесулід, консервантів і ста-
білізаторів,
- нейтрализують смолу вибраною основою
12 Спосіб отримання композиції згідно з будь-
яким із пп 4-5, в якому
- готують водну фазу, яка містить водорозчинені
консерванти та однорідно диспергований карбок-
сивініловий полімер,
- готують фазу, яка містить консерванти (парабе-
ни) в моноетиловому етері діетиленгліколю і дис-
персію активної речовини та вводять у вищевказа-
ну фазу капринові/каприлові етери і гліцерил (8)
ОЕ,
- суспендують фазу, яка містить активну речовину
у водній фазі, яка містить карбоксивініловий
полімер, для отримання дисперсії, в яку
- вводять водний розчин стабілізаторів з наступ-
ною нейтралізацією смоли вибраною основою

Цей винахід належить до німесулідних компо-
зицій для місцевого застосування на основі геле-
вих систем

Німесулід - це відома антизапальна речовина,
терапевтична ефективність якої вже перевірена,

але який має небажані хіміко-фізичні характерис-
тики, головною перешкодою для використання
німесулід в композиціях для місцевого застосу-
вання є його нерозчинність у воді та з іншого боку
погана розчинність у розчинниках/вихідних матері-

(13) C2
(11) 50807
(19) UA

алах, які звичайно застосовують у таких композиціях

Деякі композиції німесуліді для зовнішнього використання описані в WO 96/11002, вони містять дисперсії часток активної речовини в складовій, яка при застосуванні в кремах містить гідрофільний полімер, маслянисту речовину, поверхнево-активну речовину, основу і воду

В заявці не згадуються гелеві системи, зокрема такі, в яких активна речовина диспергована в розчинниках, інших, ніж вода, крім того, композиції згідно з WO 96/11002 не вирішують деякі проблеми відносно стабільності системи і біоспроможності активної речовини

Знайдено, що комбінація гелю на основі карбоксивінілового полімеру або інших придатних активних речовин, які утворюють гель, з дисперсією німесуліді в розчинниках, вибраних з етанолу, ізопропанолу або моноетилового етеру діетиленгліколю, дає суттєві переваги щодо стабільності системи і вивільнення та абсорбції активної речовини, що покращує біоспроможність

Утворення гелю відбувається переважно за рахунок нейтралізації карбоксивінілполімерної смоли в кислотній формі, яка має властивості слабкої кислоти, щодо використання основи для нейтралізації, особливо придатними виявилися слабкі основи, наприклад, триетаноламін або діізопропамоламін у співвідношенні кислоти і основи 1 : 1

Карбоксивініловий полімер, який використовують в процесі утворення гелю, одержують, починаючи з акрилової/метакрилової кислоти в кількості від 0.1% до 5% за масою, краще від 0.5% до 2.5%. Крім того, як речовину, що утворює гель, можна успішно використати поліакриламід-ізопарафін, відомий під назвою Serigel (Seric)

Використання безводних розчинників для приготування гелевих систем згідно з винаходом має безперечні переваги в плані хіміко-фізичних характеристик і вивільнення та абсорбції німесуліді. Зокрема, винахід стосується використання розчинників етанолу, ізопропанолу та моноетилового етеру діетиленгліколю, причому останній, завдяки властивості розчиняти ліпідний шкіряний шар, виявився особливо ефективним

У результаті розчину, прискорюється абсорбція німесуліді, це може негативно впливати на гідратацію шкіри, але гель на основі карбоксивінілового полімеру набуває властивості створювати плівку і наліт

В'язкість і рН композицій згідно з винаходом може змінюватися в широкому діапазоні відносно в'язкості від кількох сантипуаз до вище 100 000, тоді як найкращий діапазон рН складає від 5 до 7. Кількість води може змінюватися від 40% до 95% за масою, тоді як кількість розчинника, що також залежить від сприяння випарюванню водної фази, складає від 5% до 20% за масою для етанолу і ізопропанолу, найкраще приблизно 10%, з іншого боку дифузія і проникнення моноетилового етеру діетиленгліколю пов'язані з концентраціями від 5% до 40%, найкраще приблизно 15% за масою

Активна речовина може бути диспергована в широкому діапазоні концентрацій, найкраще від 0.5% до 7% за масою

Композиції згідно з винаходом можуть також

включати ліпофільне середовище, наприклад каприлові або капринові етери, які здатні покращувати абсорбцію, а також такі кінцеві властивості, як здатність розтікатися та відчування на шкірі

Крім того, для обмеження будь-якої небажаної дії, спричиненої діліпідизацією розчинника, можуть бути використані відповідні консервантні системи та ліпофільні похідні матеріали

Консервантна система забезпечує мікробіологічний захист за допомогою широкого спектру антимікробних речовин, таких як імідазолінова речовина і збалансована парабенова суміш, іншою гарантією стабільності є присутність секвестранту (засобу для пом'якшення води), наприклад етилендіамінтетраоцтової кислоти, яка здатна хелувати будь-які шкідливі іони для підтримання відповідного коефіцієнту в'язкості

Приймаючи до уваги високий відсотковий вміст води, треба згадати, що етилендіамінтетраоцтова кислота гарантує посилюючу дію на консервантну систему проти мікроорганізмів

Композиції згідно з винаходом можуть також вміщати речовини для пом'якшення/зволоження, такі як (в % за масою) цетилові етери (1-15), холестерол (0.3-0.5), гліцерин (1-30), ізопропіловий міристал (1-10), ізопропіловий палмітат (0.05-5.5% по масі), лецитин (1-20), ланолинові спирти (0.5-15), вазелін (4-95), соєві ліпіді (1-20), а також речовини для підвищення абсорбції шкіри, такі як 2-пропілдон (0.1-10), пропіленгліколь (5-50), похідні пропілдону (0.1-10)

Композиції згідно з винаходом можуть приготуватися згідно зі способом, який включає

- приготування дисперсної фази, яка містить карбоксивініловий полімер, що утворює гель,
- додавання спиртового розчинника, дисперсію активної речовини німесуліді, додавання консервантів та стабілізаторів,
- стабілізацію смоли вибраною основою

У разі використання систем, в яких розчинником є моноетиловий спирт діетиленгліколю, спосіб може включати

- приготування водної фази, яка містить консерванти, що розчиняються в воді, та рівномірно диспергований карбоксивініловий полімер,
- приготування фази, яка містить консерванти (парабени) в моноетиловому етері діетиленгліколю і дисперсію активної речовини. Додавання фази, яка містить каприлові/капринові етери та гліцерил 8-оксиетипенат, далі гліцерил (8)ОЕ,
- приготування дисперсії, суспендування фази, яка містить активну речовину в водній фазі, що містить карбоксивініловий полімер,
- приготування стабілізаторів, які відповідно розчинені в водній фазі,
- нейтралізацію смоли вибраною основою

Композиції згідно з винаходом мають такі переваги

- здатність розчиняти німесуліді,
- швидкий механізм вивільнення гелевого носія,
- спроможність прискорювати абсорбцію,
- зменшення спричиненої дегідратації

Композиції згідно з винаходом виявилися як такі, що добре переносяться як тваринами (кроли та морські свинки), так і на людях

Ефективність композицій згідно з винаходом досліджували, використовуючи відомі фармакологічні дослідження, такі як спричинена ультрафіолетовими променями еритема морських свинок, індуковане кротоновою олією запалення вуха морських свинок, індукована карагенином гранульома пацюків

Адсорбцію шкіри вивчали, використовуючи ^{14}C німесулід як на пацюках, так і на людях-волонтерах, в обох випадках не спостерігали значні системні концентрації німесуліду

Композиції згідно з винаходом були також клінічно досліджені на 200 пацієнтах, хворих на тендиніт верхньої кінцівки або розтягнення зв'язки у легкій формі, згідно з контрольним подвійним сліпим експериментом

Композиції згідно з винаходом виявилися статистично ефективними в порівнянні з нешкідливими ліками, що призначаються для заспокоєння хворих

Далі наведені приклади деяких препаратів, які одержано згідно з винаходом

ПРИКЛАД 1

Фаза	Інгредієнт	Відсоткове відношення маси
Фаза А	Очищена вода	за потребою
	Імідазолінілова сечовина	0 20
	Тетранатрієва сіль етилендіамін-тетраоцтової кислоти	0 10
Фаза Б	Карбомер (CARBOPOL 1382)	1 20
Фаза В	Суміш парабенів	0 20
	Вазелін	1 00
Фаза Г	Ізопропанол	10 00
Фаза Д	Німесулід	-
Фаза Е	Очищена вода	10 00
	Тріетаноламін	0 60

Приготовляли композиції з 4 концентраціями німесуліду, 2,3,4,5- відсотковим відношенням маси, кожна концентрація в трьох порціях по 5кг

Фазу А+Б, тобто дисперсію Карбополу в розчині води та консервантів одержували шляхом розбухання гелю протягом двох днів при кімнатній температурі до досягнення однорідної дисперсії. Фазу В приготували в лопатній мішалці GJanke & Kinkel, тип РМ43 з підігрівом на водяній бані

Після додавання ізопропанолу проводили гомогенізацію в гомогенізаторі Guarniero Mantelli, тип F43CV2

Крім того, спосіб приготування може здійснюватися шляхом диспергування Карбополу в воді в турбінній лопатній вакуумній мішалці, перемішування після додавання, фази В і гомогенізації в турбінній мішалці після додавання ізопропанолу

Як консервант використовували паракомбін, порошкову суміш метилу, етилу, пропілу, бутил р-

гідроксибензоатів Метил, етил та пропіл описані в Фармакопеї Італії, видання XI Бутил р-гідроксибензоат описаний в Фармакопеї США XXIII

Цю суміш додавали з імідазолініловою сечовиною

ПРИКЛАД 2

		Відсоткове відношення маси	
Вода		83 40	
Етанол		10 00	
Німесулід		3 00	
Карбомер (CARBOPOL 1382)		1 40	
Петролатум		1 00	
Тріетаноламін		0 70	
Імідазолінілова сечовина		0 20	
Метил, етил, пропілові парабени		0 20	
Тетранатрієва сіль етилендіамін-тетраоцтової кислоти		0 10	
Хіміко-фізичні характеристики	Під час приготування	Через 45 днів при кімнатній температурі	Через 45 днів при кімнатній температурі 40°C
Зовнішній вигляд РН	Непрозорий білий гель 5 00	Непрозорий білий гель 5 03	Непрозорий білий гель 4 98

Ніякі ознаки відділення або зменшення в'язкості не спостерігались

ПРИКЛАД 3

		Відсоткове відношення маси	
Вода		83 40	
Ізопропанол		10 00	
Німесулід		3 00	
Карбомер (CARBOPOL 1382)		1 40	
Петролатум		1 00	
Тріетаноламін		0 60	
Імідазолінілова сечовина		0 20	
Метил, етил, пропілові парабени		0 20	
Тетранатрієва сіль етилендіамін-тетраоцтової кислоти		0 10	
Хіміко-фізичні характеристики	Під час приготування	Через 45 днів при кімнатній температурі	Через 45 днів при кімнатній температурі 40°C
Зовнішній вигляд РН	Непрозорий білий гель 5 00	Непрозорий білий гель 5 03	Непрозорий білий гель 5 01

Ніякі ознаки відділення або зменшення в'язкості не спостерігались

ПРИКЛАД 4

Фаза	Інгредієнт	Відсоткове відношення маси
Фаза А	Очищена вода	за потребою
	Гліцерил (8) ОЕ Каприлат/капринат	2 00
	Імідазолінілова сечовина	0 20
	Тетранатрієва сіль етилендіамін-тетраоцтової кислоти	0 10
Фаза Б	Карбомер (CARBOPOL 1382)	1 00
Фаза В	Суміш парабенів	0 20
	Моноетиловий етер діетиленгліколю	15 00
	Німесулід	-
Фаза Г	Очищена вода	10 00
	Тріетаноламін	0 50

Приготовляли композиції з 4 концентраціями німесуліду, 2,3,4,5- відсотковим відношенням маси, кожна концентрація в трьох порціях по 5кг

ПРИКЛАД 5

			Відсоткове відношення маси
Вода			83 40
Моноетиловий етер діетиленгліколю			15 00
Німесулід			3 00
Карбомер (CARBOPOL 1382)			1 00
Каприлові/капринові гліцериди поліетиленгліколю			2 00
Тріетаноламін			0 50
Імідазолінілова сечовина			0 20
Метил, етил, пропілові парабени			0 20
Тетранатрієва сіль етилендіамін-тетраоцтової кислоти			0 10
Хіміко-фізичні характеристики	Під час приготування	Через 45 днів при кімнатній температурі	Через 45 днів при кімнатній температурі 40°C
Зовнішній вигляд РН	Непрозорий білий гель 5 20	Непрозорий білий гель 5 18	Непрозорий білий гель 5 21

Ніякі ознаки відділення або зменшення в'язкості не спостерігались

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71