



УКРАЇНА

(19) UA (11) 42734 (13) C2

(51) 7 C07C311/08, C07C229/26,
C08B37/16, A61K31/63, A61K47/48

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ВОДОРОЗЧИННА СІЛЬ НІМЕСУЛІДУ, ВОДНИЙ РОЗЧИН СОЛІ НІМЕСУЛІДУ, КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ НІМЕСУЛІДУ, СПОСІБ ОТРИМАННЯ ВОДОРОЗЧИННОЇ СОЛІ НІМЕСУЛІДУ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЮВАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

(21) 96031021

(22) 16.06.1995

(24) 15.11.2001

(31) 9400582

(32) 16.06.1994

(33) BE

(86) PCT/BE95/00055, 16.06.1995

(46) 15.11.2001, Бюл. № 10, 2001 р.

(72) Піротт Бернард, BE, Піель Жеральдін, BE, Невен Філіпп, BE, Дельновій Ізабель, BE, Гежі Жозеф, BE

(73) ЕУРОФАРМАСЬЮТИКЕЛЗ С.А., BE

(56) WO, A, 9117774, 28.11.1991

(57) 1. Соль нимесулида, растворимая в воде, **отличающаяся** тем, что она образована в результате реакции нимесулида и L-лизина.

2. Соль по п. 1, **отличающаяся** тем, что она содержит 1 моль L-лизина на 1 моль нимесулида.

3. Водный раствор соли нимесулида, **отличающийся** тем, что он содержит соль нимесулида по п. 1 или 2 и L-аргинин.

4. Водный раствор по п. 3, **отличающийся** тем, что весовое отношение соли нимесулида и L-аргинина составляет ориентировочно 1/1.

5. Композиция на базе нимесулида, **отличающаяся** тем, что она содержит смесь нимесулида, L-лизина и, в случае необходимости, L-аргинина и/или одного циклодекстрина.

6. Композиция на базе нимесулида, **отличающаяся** тем, что она содержит соль нимесулид-L-лизин по п. 1 или 2, в смеси по меньшей мере с одним циклодекстрином.

7. Композиция на базе нимесулида, **отличающаяся** тем, что она содержит комплекс нимесулида, по меньшей мере с одним циклодекстрином, в смеси с L-лизином.

8. Композиция на базе нимесулида, **отличающаяся** тем, что она содержит комплекс нимесулид-L-лизин-циклодекстрин.

9. Композиция по одному из пп. 5-8, **отличающаяся** тем, что циклодекстрин выбран из группы, содержащей α -, β - и γ -циклодекстрины, их гидраты, их производные и их смеси.

10. Композиция по п. 9, **отличающаяся** тем, что производные циклодекстрина выбраны из алкило-

вых и гидроксильных производных циклодекстрина.

11. Композиция по одному из пп. 5-10, **отличающаяся** тем, что молярное отношение нимесулид/L-лизин/циклодекстрин составляет от 1/1/1 до 1/2/1.

12. Способ приготовления растворимой в воде соли нимесулида по одному из пп. 1-2, **отличающийся** тем, что растворяют нимесулид и L-лизин в метаноле и отделяют метанол от полученной таким образом смеси фильтрацией и/или концентрированием при помощи испарения.

13. Способ по п. 12, **отличающийся** тем, что приготавливают два отдельных метаноловых раствора, содержащих соответственно нимесулид и L-лизин, которые затем вводят в контакт для получения указанной смеси.

14. Способ по одному из пп. 12-13, **отличающийся** тем, что для растворения по меньшей мере нимесулида используют метанол, нагретый до температуры, близкой к точке его кипения.

15. Способ по п. 14, **отличающийся** тем, что метанол нагревают до температуры 54-64°C.

16. Фармацевтическая композиция для лечения воспалительных заболеваний, **отличающаяся** тем, что она содержит эффективное количество соли нимесулида по одному из пп. 1-2 или водного раствора соли нимесулида по одному из пп. 3-4, или композиции нимесулида по одному из пп. 5-11, объединенной с возможными терапевтическими добавками.

17. Фармацевтическая композиция по п. 16, **отличающаяся** тем, что в случае композиции на базе нимесулида она содержит в качестве добавки L-лизин.

18. Соль нимесулида по любому из пп. 1-2 для приготовления лекарственного средства для лечения воспалительных заболеваний.

19. Водный раствор соли нимесулида по любому из пп. 3-4 для приготовления лекарственного средства для лечения воспалительных заболеваний.

20. Композиция нимесулида по любому из пп. 5-11 для приготовления лекарственного средства для лечения воспалительных заболеваний.

(19) UA (11) 42734 (13) C2

Настоящее изобретение имеет отношение к созданию соли нимесулида, растворимой в воде, и к ее приготовлению, причем содержащий эту соль водный раствор содержит соединения на базе нимесулида с циклодекстринами, а также касается использования этих солей нимесулида, их водных растворов и композиций на базе нимесулида.

Как известно, нимесулид, который также известен как N-(4-нитро-2-феноксифенил) метансульфонамин или 4-нитро-2-феноксиметансульфонанилид, представляет собой хорошо известное лекарство, используемое для лечения воспалительных заболеваний, таких как, например, ревматические заболевания и острые воспалительные процессы. Однако, недостатком этого лекарства является его очень низкая растворимость в воде, что препятствует его использованию в некоторых лекарственных применениях, таких как растворы для питья или для инъекции, а также в некоторых других применениях перорально, таких как таблетки или гранулы с бурным выделением газа. С другой стороны, известно, что соли нимесулида в растворах, известные до настоящего времени, в особенности натриевая соль, имеют pH щелочного характера, что следует учитывать при их использовании в виде инъекций. Кроме того, натриевая соль нимесулида, хотя и является растворимой, имеет тот недостаток, что вместе с собой она высвобождает ионы натрия, которые зачастую противопоказаны. Известна также из заявок на патенты WO 91/17774 и 94/02177 возможность образования комплексов нимесулида с циклодекстринами, однако в действительности такие комплексы позволяют только умеренно повысить растворимость в воде не превращенного в соль нимесулида, например, порядка 0,05 мг/мл (величина, определенная по диаграмме растворимости), то есть в 5 раз выше растворимости нимесулида (0,01 мг/мл).

Основной задачей настоящего изобретения является устранение указанных недостатков за счет создания соли нимесулида, существенно растворимой в воде, которая, в частности, может быть использована для приготовления растворов для питья или для инъекции нимесулида, причем с полным сохранением фармакологических и/или терапевтических противовоспалительных свойств нимесулидовой кислоты.

Для этой цели в соответствии с настоящим изобретением соль образована продуктом реакции нимесулида и L-лизина.

Преимущественно, эта соль содержит ориентировочно 1 моль L-лизина на моль нимесулида.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения предусматривается создание водного раствора указанной соли нимесулида в комбинации с L-аргинином, причем весовое отношение соли нимесулида к L-аргинину составляет преимущественно 1/1.

Настоящее изобретение имеет также отношение к созданию композиций на базе нимесулида, для того, чтобы еще более существенно увеличить растворимость в воде нимесулида по сравнению с солью нимесулид-L-лизин.

Для этого в соответствии с настоящим изобретением производят объединение нимесулида и L-лизина с по меньшей мере одним циклодекстрином, в виде смеси этих компонентов, а именно, одной смеси соли нимесулид-L-лизин с циклодекстрином, одного комплекса нимесулид-циклодекстрин в смеси с L-лизином или еще одного комплекса нимесулид-L-лизин-циклодекстрин.

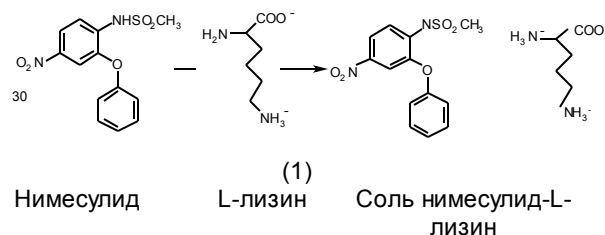
В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения циклодекстрин выбран из группы, содержащей α -, β - и γ -циклодекстрины, их гидраты, их производные и их смеси.

Наконец, изобретение имеет отношение также к приготовлению указанных выше солей нимесулида, также как и к применению в водных растворах этих солей и указанных выше композиций.

В соответствии с одним из вариантов осуществления настоящего изобретения, нимесулид и L-лизин растворяют в метаноле и удаляют метанол из полученной смеси классическими способами, такими как концентрированно испарением с последующей фильтрацией, причем метанол, использованный для растворения нимесулида, нагревается преимущественно до температуры, близкой к его точке кипения, предпочтительно до температуры от 54 до 64°C.

Как это только что было указано, растворимая в воде соль нимесулида в соответствии с настоящим изобретением образована продуктом реакции нимесулида с аминной кислотой L-лизина в виде моногидрированной не превращаемой в соль (не образующей соли) формы. Эта соль нимесулида и L-лизина или соль нимесулид-L-лизин содержит 1 моль L-лизина на 1 моль нимесулида.

Преимущественно соблюдают соотношение моль на моль нимесулида и L-лизина в ходе приготовления соли в метаноловом растворе, так как избыток того или иного компонента реакции кислоты - щелочи является источником загрязнения конечного продукта. Реакция кислота - щелочь для приготовления соли нимесулид-L-лизин соответствует следующей схеме реакции:



Рабочие условия указанной реакции следующие. Нимесулид растворен в горячем состоянии в метаноле, преимущественно при температуре, близкой к точке кипения метанола, предпочтительно, при температуре от 54 до 64°C. Что касается L-лизина, то он также растворен в метаноле, преимущественно, также в метаноле, нагретом до температуры от 54 до 64°C, однако это не является обязательным. Действительно, можно было бы предусмотреть приготовление метанолового раствора L-лизина при комнатной температуре, который затем вливается в горячий метаноловый раствор нимесулида. В любом случае, горячий мета-

нол позволяет одновременно растворять кислоты нимесулида и L-лизин. Следовательно, реакция между кислотой (нимесулид) и щелочью (L-лизин) осуществляется за счет ввода в контакт или перемешивании двух растворов, что дает в результате соль нимесулид-L-лизин, которая, путем концентрирования или при оставлении в покое при низкой температуре, дает возможность кристаллизоваться желаемой соли. Эта соль после ее сбора на фильтре может быть промыта метанолом, что позволяет предполагать, что загрязнители этой соли (не преобразованный избыток кислоты нимесулида или, наоборот, не преобразованный избыток лизина) будут устранены этой промывкой метанолом, так как они имеют в нем достаточную растворимость.

Что касается длительности контакта между двумя метаноловыми растворами, то он чрезвычайно короток, так как реакция кислота - щелочь протекает мгновенно.

В соответствии с настоящим изобретением можно также существенно увеличить растворимость соли нимесулид-L-лизин в воде, объединяя ее с L-аргинином. Получают особенно удовлетворительные результаты в том случае, когда используют водные растворы соли нимесулид-L-лизин, в которых весовое отношение соли нимесулида к L-лизину имеет порядок 1/1.

Одновременное использование L-лизина и циклодекстрина позволяет в соответствии с настоящим изобретением увеличить растворимость нимесулида до максимальной величины, превышающей 20 мг/мл (эта величина определяется по диаграмме растворимости), то есть в 2.000 раз относительно растворимости нимесулида. Композиции на базе нимесулида в соответствии с настоящим изобретением состоят из смесей или комплексов нимесулида, L-лизина и циклодекстрина. Они также могут иметь форму одной смеси нимесулида, L-лизина и циклодекстрина, одной смеси соли нимесулид-L-лизин и циклодекстрина, одного комплекса нимесулид-циклодекстрин в смеси с L-лизином или еще одного комплекса нимесулид-L-лизин-циклодекстрин.

Преимущественно в качестве циклодекстрина используют α -, β - и γ -циклодекстрины, их гидраты, их производные, такие как производные алкилового и гидроксиалкилового циклодекстрина, и их смеси. Молярное отношение нимесулид-L-лизин и циклодекстрин варьирует предпочтительно между 1/1/1 и 1/2/1.

Эти композиции на базе нимесулида приготовлены в водных растворах и получены в твердом состоянии путем концентрирования раствора при пониженном давлении или же при помощи любой другой техники, такой как лиофилизация и распыление.

Далее приведены примеры приготовления соли нимесулид-L-лизин и водных растворов с использованием соли нимесулид-L-лизин, также как и композиций нимесулид-L-лизин-циклодекстрин в форме комплексов или простых смесей.

Пример 1: Приготовление соли нимесулид-L-лизин Растворяют нимесулид (3,08 г; 0,01 моль) в горячем метаноле (100 мл), который поддерживается при 60°C, а затем добавляют метаноловый раствор (50 мл) "гидрата" L-лизина (Janssen Chi-

mica; 1, 64 г; 0,01 моль, в пересчете на моногидрированный лизин). Полученный оранжевый раствор затем в случае необходимости фильтруется в горячем состоянии для удаления легких оставшихся замутнений. Прозрачный метаноловый фильтрат концентрируется в ротационном испарителе до получения объема 80 мл. Суспензия полученной соли затем охлаждается при температуре +4°C в течении 2 часов. Осадок собирают на фильтре из спеченного стекла, дважды промывают небольшим объемом метанола, а затем сушат (для получения ± 3 г). Оранжевый фильтрат, добавочный к диэтиловому эфиру (150 мл), охлаждают при температуре -30°C в течении 2 дней для получения второго потока менее чистой соли.

Точка плавления приготовленной соли нимесулида в метаноловом растворе: 200-204°C с разложением. Точка плавления второго приготовленного потока, выпавшего в осадок из эфира: 188-201°C с разложением.

Элементарный анализ

Теоретический анализ:	N: 12,33 C: 50,21 H: 5,77 S: 7,05
соль (метанол):	N: 12,43 C: 50,07 H: 5,88 S: 6,80
соль (эфир):	N: 12,65 C: 50,11 H: 6,18 S: 6,35.

Спектры ИК и ЯМР подтверждают, что соль нимесулид-L-лизин представляет собой действительно новое соединение с физико-химическими свойствами, которые отличаются от свойств физической смеси, образованной равными частями нимесулида и L-лизина.

Спектры ИК

Фиг. 1: спектр нимесулида.

Фиг. 2: спектр безводного L-лизина.

Фиг. 3: спектр соли нимесулид-L-лизин в соответствии с настоящим изобретением.

Фиг. 4: спектр физической смеси нимесулида и L-лизина.

Фиг. 5: наложение спектров фигур 1, 2 и 3 в диапазоне от 800 до 1800 cm^{-1} .

Можно, в частности, наблюдать, что имеющаяся (фиг. 1) на спектре нимесулида полоса поглощения N-H, которая продлена до 3284 cm^{-1} (которая, следовательно, имеет отношение к фрагменту $-\text{SO}_2\text{NH}-$, задействованному в солеобразовании) исчезает в спектре соли (фиг. 3) (так как, в принципе, этот фрагмент становится равным $-\text{SO}_2\text{N}^{(-)}$ в структуре солевого раствора), но наблюдается в спектре (фиг. 4) физической смеси.

С другой стороны, спектр (фиг. 5), который визуализирует наложение спектров фиг. 1, 2 и 3 в диапазоне от 800 до 1800 cm^{-1} , демонстрирует, что соль (а) имеет полосы поглощения, которые отличаются от полос кислоты нимесулида (b) и лизина (c). В частности, можно указать, что чистые полосы поглощения около 900 cm^{-1} , около 1150 cm^{-1} и около 1250 cm^{-1} кислоты нимесулида исчезли в спектре соли.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что в соли образуется определенное число новых связей характеристик поглощения в ИК, что, вероятно, свидетельствует о депротонации функции $-SO_2NH-$ нимесулида.

Спектры ЯМР

Фиг. 6: спектр кислоты нимесулида в дейтеризованном DMSO ($\div HMDs$) между 0 и 10 млн⁻¹.

Фиг. 7: спектр кислоты нимесулида в дейтеризованном DMSO ($\div HMDs$) между 5 и 15 млн⁻¹.

Фиг. 8: спектр соли нимесулида с L-лизин в дейтеризованном DMSO ($\div HMDs$) между 0 и 10 млн⁻¹.

Фиг. 9: спектр соли нимесулида с L-лизин в дейтеризованном DMSO ($\div HMDs$) между 5 и 15 млн⁻¹.

Спектр фиг. 7 демонстрирует присутствие для кислоты нимесулида в значительной степени дезэкранированного протона (кислота), соответствующего протону функции $-SO_2NH-$.

В сравнении со спектром фиг. 7, спектр соли фиг. 8 демонстрирует исчезновение у 10 млн⁻¹ сигнала протона $-SO_2NH-$.

С другой стороны, в сравнении со спектром фиг. 6, спектр фиг. 7 демонстрирует появление дополнительных сигналов, соответствующих протонам C-H лизина.

Можно также наблюдать, что превращение в соль (солеобразование) нимесулида при помощи лизина генерирует функцию $-SO_2NH-$, которая, принимая во внимание увеличение электронной плотности, связанной с отрицательным зарядом, вызывает общее экранирование протонов части нимесулида. В частности, три протона метила, присутствующие в спектре фиг. 6 около 3,0 млн⁻¹ для кислоты, перемещаются для соли к 2,5 млн⁻¹.

Пример 2: Приготовление водного раствора соли нимесулид-L-лизин с добавкой L-аргинина.

Для осуществления растворения 10 мг нимесулида на миллилитр водного раствора используют приготовленную в примере 1 соль нимесулид-L-лизин (15 мг) с добавкой 15 мг L-аргинина. Эта композиция соли нимесулид-L-лизин с L-аргинином позволяет существенно увеличить растворимость соли в воде. В этой связи можно отметить, что растворенная в воде соль нимесулид-L-лизин расширяется в части нерастворимой кислоты нимесулида.

Растворимая в воде соль нимесулид-L-лизин в соответствии с настоящим изобретением оказывает существенное противовоспалительное действие при лечении воспалительных процессов, когда используется кислота нимесулида. Поэтому соль в соответствии с настоящим изобретением может быть использована для приготовления растворов нимесулида, применяемых в виде питья или в виде инъекций, при использовании соответствующей рецептуры, например, с добавлением L-аргинина. В этой связи можно отметить, что известные соли нимесулида (соль натрия или аминные соли) в растворе создают относительно щелочную pH, что необходимо иметь в виду при их использовании в виде инъекций. Напротив, соль нимесулид-L-лизин, с добавлением L-аргинина или без него, создает в растворе значительно менее щелочную pH, чем соли щелочных металлов, что представляет собой, как это известно

специалистам, очень важное преимущество по сравнению с последними.

Растворимая в воде соль нимесулид-L-лизин в соответствии с настоящим изобретением может приниматься пациентами в соединении с различными фармацевтическими добавками, такими как разбавители, консерванты, эмульгаторы, подслащивающие средства и ароматизаторы, причем прием может осуществляться перорально, парентерально или ректально.

При приеме перорально применяют драже, гранулы, пастилки, таблетки, капсулы, растворы, сиропы, эмульсии, которые содержат классические добавки или добавки галенной фармации. Эти галенные формы могут высвобождать действующее начало нормальным образом или с программированием во времени.

При приеме парентерально используют любое подходящее транспортирующее средство, например, стерильную воду.

При приеме ректально используют свечи, ректальные капсулы, растворы или желе.

Активное соединение может приниматься изолированно или в сочетании с другими активными продуктами, имеющими аналогичную или отличающуюся активность.

Приведенный далее пример выявляет роль β - и γ -циклодекстринов (β -CD и γ -CD) в растворимости соли нимесулид-L-лизин.

Пример 3: Диаграмма растворимости соли нимесулид-L-лизин в функции количества β -CD и γ -CD.

Избыток соли нимесулид-L-лизин вводится в суспензию с 20 мл воды, содержащей возрастающие концентрации β -CD и γ -CD (0,10, 20, 30, 40, 50, 100, 200, 300, мМ). Полученная совокупность перемешивалась при 20°C в течение 10 дней. Затем производилась фильтрация смесей через мембрану 0,45 мкм. Растворенный нимесулид подвергался количественному анализу при помощи спектрофотометрии на длине волны 397 нм после соответствующего разбавления раствором NaOH 0,1N. В табл. 1 сведены полученные результаты.

Таблица 1

Концентрация β - и γ -CD (мМ)	Нимесулид, растворенный в присутствии β -CD		Нимесулид, растворенный в присутствии γ -CD	
	мг/мл	мМ	мг/мл	мМ
0	5,42	17,60	5,42	17,60
10	6,97	22,60	8,75	28,40
20	8,60	27,90	12,00	38,90
30	10,41	33,80	15,22	49,40
40	11,77	38,20	17,68	57,30
50	16,32	52,90	23,63	76,60
100	25,31	82,10	30,27	98,20
200	25,23	81,80	30,16	97,80

Эти результаты представлены на фиг. 10.

Пример 4: Приготовление ассоциации нимесулид-L-лизин- β -CD при молекулярном отношении 1/1/1.

2,63 г β -CD, 10 H₂O (2×10^{-3} моля) и 0,62 г нимесулида (2×10^{-3} моля) введены в суспензию с 40 мл воды и при перемешивании доведены до тем-

пературы 85-90°C. К суспензии небольшими порциями добавляется моногидрированный L-лизин, до его полного растворения (0,48-0,50 г L-лизина: $2,9 \cdot 10^{-3}$ моля). Раствор концентрируется в ротационном испарителе до получения вязкой светопрозрачной (прозрачной) жидкости (± 8 мл). Жидкость оставляют на 24 часа при окружающей температуре. Медленно появляется кристаллический осадок. На следующий день осадок собирают на фильтре, промывают минимальным количеством дистиллированной воды и сушат. Собирают $\pm 1,27$ г желтого кристаллического продукта.

Композиция нимесулид-L-лизин- β -CD может быть получена, исходя из соли нимесулид-L-лизин и из β -CD при постепенном добавлении моногидрированного L-лизина до его полного растворения в суспензии, нагреваемой до 85-90°C. Получают одинаковое отношение задействованных полных молярных фракций β -CD, нимесулида и L-лизина. Анализ полученного состава:

Композиция нимесулид-L-лизин- β -CD. 10 H ₂ O	Теоретическое содержание	Измеренная величина
Элементарный анализ:		
% N	3,17	3,57
% C	41,39	42,06
% H	6,61	7,15
% S	1,81	1,67
Содержание воды (%) *	10,17	10,40
Содержание нимесулида (%) **	17,42	17,51

* Измерение по методу Карла Фишера.

** Количественный анализ при помощи спектрофотометрии в видимой области спектра на длине волны 397 нм, после соответствующего разбавления NaOH 0,1N.

Элементарный анализ (C, H, N, S) и анализ содержания воды и нимесулида показывают, что полученное твердое соединение практически соответствует комбинации соли нимесулид-L-лизин и β -CD в молекулярном отношении 1/1/1, и объединено с 10 молекулами воды кристаллизации. Следовательно, использованный избыток L-лизина удален при фильтрации твердого вещества.

Пример 5: Приготовление комплекса включения нимесулид-L-лизин- β -CD при помощи распыления.

6,16 г нимесулида ($2 \cdot 10^{-3}$ моля) введены в суспензию с 200 мл дистиллированной воды, к которой добавлены 6,56 г L-лизина ($4 \cdot 10^{-3}$ моля). Суспензия подвергалась обработке ультразвуком в течение 5 минут, а затем при интенсивном перемешивании (Мешалка Ultraturrax™) доводилась до температуры 50°C. Затем в 200 мл дистиллированной воды распылялись 26,3 г (β -CD. 10 H₂O ($2 \cdot 10^{-3}$ моля) и производился нагрев до 50°C. Затем суспензия β -CD добавлялась к суспензии нимесулида и L-лизина. Перемешивание сохраняли еще 15 минут. В результате получают оранжевый раствор.

Затем раствор подвергался распылению (распылитель Niro Atomizer Mobile) при следующих условиях:

Давление: 2-3 бара
Температура на входе: 150-160°C
Температура на выходе: 60-70°C
Расход: ± 25 мл/мин
Выход составил $\pm 80\%$.

Полученный продукт является ярко-оранжевым порошком, без запаха, и соответствует комплексу или комбинации нимесулид-L-лизин- β -CD. 8H₂O (1/2/1) или, что более вероятно, комплексу нимесулид-L-лизин- β -CD. 8H₂O (1/1/1), с избытком молекулярного эквивалента L-лизина. Элементарный анализ дает следующие результаты.

Процентное содержание	Теоретическая величина*	Измеренное значение
C	42,85	42,84
H	6,72	6,64
N	4,48	4,34
S	1,70	1,38

*Для композиции нимесулид-L-лизин- β -CD. 8H₂O (1/2/1).

Выделенный продукт имеет следующие характеристики:

Растворимость в воде: 350 мг/мл (60,7 мг нимесулида/мл).

Растворимость в HCl 0,1N: 48,02 мкг нимесулида/мл.

Растворимость при pH 6,8: 2,37 мг нимесулида/мл.

pH раствора при 2%: 8,85-8,95.

Содержание воды: 7,6%.

Содержание нимесулида: 15,67%.

Ультрафиолетовый (УФ) спектр в диапазоне между 250 и 500 нм (фиг. 11) показывает, что весь нимесулид находится в ионизированной форме (нимесулид-L-лизин), так как нет максимума поглощения при 297 нм, соответствующего максимуму поглощения кислоты нимесулида.

Испытания (доказательства) включения.

Тепловой дифференциальный анализ (ATD): На фиг. 12 показана термограмма, полученная при тепловом дифференциальном анализе (ATD) продукта, полученного распылением. Термограмма ATD соли нимесулид-L-лизин (фиг. 13) представляет эндотерму плавления при 208°C, а L-лизин имеет эндотерму плавления 225°C. Физическая смесь соли нимесулид-L-лизин+L-лизин+ β -CD, реализованная таким образом, чтобы получить такие же молекулярные фракции, что и у распыленных продуктов (фиг. 15), позволяет вновь обнаружить характеристическую эндотерму соли и L-лизина.

Эндотерма перед 100°C соответствует потере воды. Следует отметить (фиг. 12), что комплекс более не имеет характеристическую эндотерму соли нимесулид-L-лизина, что доказывает наличие включения в твердом состоянии соли нимесулид-L-лизин в β -CD. Напротив, при температуре около 225°C вновь можно обнаружить избыток L-лизина и потерю воды ранее 100°C.

Пример 6: Приготовление комплекса включения нимесулид-L-лизин - γ -CD при помощи распыления.

3 г нимесулида ($9,73 \cdot 10^{-3}$ моля) введены в суспензию с 200 мл дистиллированной воды, к ко-

торой добавлены 3,2 г L-лизина ($1,95 \times 10^{-3}$ моля). Суспензия подвергалась обработке ультразвуком в течение 5 минут, а затем при интенсивном перемешивании (Мешалка Ultraturrax™) доводилась до температуры 50°C. Затем в 200 мл дистиллированной воды распылялись 13,88 г γ -CD. $7\text{H}_2\text{O}$ ($9,73 \times 10^{-3}$ моля) и производился нагрев до 50°C. Затем суспензия γ -CD добавлялась к суспензии нимесулид+L-лизин. Перемешивание сохраняли еще 15 минут. В результате получают оранжевый раствор. Затем раствор подвергался распылению (распылитель Niro Atomizer Mobile) при следующих условиях.

Давление:	2-3 бара
Температура на входе:	150-160°C
Температура на выходе:	60-70°C
Расход:	± 25 мл/мин

Выход составил $\pm 80\%$.

Полученный продукт является ярко-оранжевым порошком, без запаха, и имеет следующие характеристики:

Растворимость в воде: 300 мг/мл (47,67 мг нимесулида/мл).

Растворимость в HCl 0,1N: 20,28 мкг нимесулида/мл.

Растворимость при pH 6,8: 1,71 мг нимесулида/мл.

pH раствора при 2%: 8,98.

Содержание воды: 5,98%

Содержание нимесулида: 14,94%.

Испытания включения

Тепловой дифференциальный анализ (ATD): На фиг. 16 показана термограмма, полученная при тепловом дифференциальном анализе (ATD) комплекса, а на фиг. 17 показана термограмма, полученная при тепловом дифференциальном анализе (ATD) смеси нимесулид-L-лизин+L-лизин+ γ -CD. Для комплекса вновь находим потерю воды ниже 100°C и избыток L-лизина при $\pm 227^\circ\text{C}$, однако эндотерма у 208°C соответствует соли нимесулид-L-лизин. При использовании этой техники в твердом состоянии выявлено включение.

ATD показывает, что нимесулид в виде соли нимесулид-L-лизин практически полностью включен в β - и γ -CD в виде комплекса включения, и что твердая комбинация, выделенная (изолированная) распылением, является ассоциацией этого комплекса включения с избытком L-лизина.

Пример 7: Испытание включения в β -CD в растворе при помощи ЯМР.

Для доказательства возможного существования включения в водном растворе было проведено исследование при помощи ЯМР 80 МГц и 400 МГц D_2O . Образование раствора соли нимесулид-L-лизин и ассоциации нимесулид-L-лизин- β -CD (1/1/1) производилось в присутствии избытка L-лизина (два эквивалента L-лизина на один эквивалент нимесулида) для того, чтобы избежать любого риска освобождения небольшого количества кислоты нимесулида, очень мало растворимой в воде, а также чтобы находиться в тех же стехиометрических пропорциях, что и для комплексов, приготовленных распылением. Спектры снимались для диапазона от 0 до 10 млн⁻¹.

Фиг. 18: спектр ЯМР 80 МГц соли нимесулид-L-лизин в D_2O , в диапазоне от 0 до 10 млн⁻¹, в присутствии избытка L-лизина.

Фиг. 19: спектр ЯМР 80 МГц β -CD в D_2O от 0 до 10 млн⁻¹

Фиг. 20: спектр ЯМР 80 МГц комплекса нимесулид-L-лизин- β -CD в D_2O от 0 до 10 млн⁻¹, в присутствии избытка L-лизина.

Спектр фиг. 18 показывает присутствие между 7 - 8,5 млн⁻¹ ароматических протонов нимесулида, около 4,7 млн⁻¹ HOD, около 3 млн⁻¹ экранированных протонов нимесулида (три протона метила вблизи от SO_2N) и метиленовой группы (CH_2N) лизина. Около 1,5-2 млн⁻¹ вновь находят другие протоны L-лизина.

Спектр фиг. 19 показывает присутствие около 4,7 млн⁻¹ HOD и около 3-4 млн⁻¹ протонов циклодекстрина.

Спектр фиг. 20 (комплекс) вновь позволяет найти различные характеристические группы протонов, при некоторых их сдвигках.

На фиг. 21 и 22 показан участок между 3 и 4,5 млн⁻¹, характеристический для протонов β -CD и, соответственно, для β -CD и комплекса. Сравнение этих спектров ясно демонстрирует перемещение пиков, вызванное включением нимесулида в β -CD.

На фиг. 23 и 24 показан участок между 6 и 9 млн⁻¹, характеристический для протонов ароматических ядер нимесулида. Сравнение этих спектров демонстрирует перемещение характеристических пиков ароматических протонов нимесулида.

Анализы при помощи ЯМР 400 МГц подтверждают эти первые результаты.

Фиг. 25: спектр ЯМР 400 МГц β -CD в D_2O .

Фиг. 26: спектр ЯМР 400 МГц смеси нимесулид-L-лизин- β -CD (1/2/1) в D_2O , характеристический участок β -CD.

Фиг. 25 позволяет различать различные протоны β -CD. На этой фигуре можно заметить, что наиболее подверженными воздействию являются протоны 3-H и 5-H. Этот тип поведения является типичным для включения ароматических молекул в циклодекстрины. В самом деле, протоны 3-H и 5-H являются протонами, локализованными внутри полости циклодекстрина.

Фиг. 27: спектр ЯМР 400 МГц соли нимесулид-L-лизин+избыток L-лизина, характеристический участок ароматической части.

Фиг. 28: спектр ЯМР 400 МГц смеси нимесулид-L-лизин- β -CO (1/2/1).

И здесь можно констатировать перемещения характеристических участков ароматических частей нимесулида. Цикл № 2 показывает группу протонов типа AA' BB' C, которая могла бы быть отнесена к группам пиков a и b. Так как эти группы протонов сохраняют одинаковую симметрию в присутствии β -CD, то это говорит о том, что цикл 2 сохраняет свое свободное вращение и, следовательно, не является включенным. Вероятно включенным в растворе является цикл 1, который включен в β -CD.

Пример 8: Сравнение растворимостей при различных pH.

В приведенной ниже табл. 2 проведено сравнение растворимости в функции pH нимесулида, соли нимесулид-L-лизин, комбинации нимесулид-L-лизин-β-CD (1/2/1), полученной распылением, комбинации нимесулид-L-лизин-γ-CD (1/2/1), полученной распылением, также как и растворимости смесей соли нимесулид-L-лизин с эквивалентом дополнительного L-лизина и β- или γ-CD, чтобы

соблюсти такие же пропорции, что и в указанных комбинациях.

Можно констатировать, что комплексы и физические смеси дают сравнимые результаты. Следовательно, комплексообразование имеет место *in situ*, в растворе. Именно поэтому используют также L-лизин как простой эксципиент.

Таблица 2

Растворимости, выраженные в мкг нимесулида на мл

pH	1,5	3,0	4,0	5,0	6,0	6,8
Нимесулид	4,8	4,6	4,6	4,9	7,0	14,8
Нимесулид-L-лизин	8,5	5,1	4,3	4,6	9,9	41,7
Комплексы						
Нимесулид-L-лизин-β-CD (1/2/1), полученный распылением	48,0	37,9	31,1	46,1	504,6	2373,0
Нимесулид-L-лизин-γ-CD (1/2/1), полученный распылением	20,3	11,3	11,1	12,5	62,4	1711,2
Физические смеси						
Нимесулид-L-лизин+L-лизин+β-CD	31,9	21,2	24,8	45,1	470,9	2391,6
Нимесулид-L-лизин+L-лизин+γ-CD	10,2	8,4	8,8	8,5	68,3	1766,2

Пример 9: Исследование влияния L-лизина на повышение растворимости в воде твердой комбинации, полученной распылением водного аммиачного раствора нимесулида и β-CD.

В 350 мл воды были размешаны 20 г нимесулида. 85,4 г β-CD были размешаны в 800 мл дистиллированной воды. Обе суспензии были объединены и произведена добавка 20 мл аммиачного раствора 16,7%. Получают раствор, который распыляют при следующих условиях:

Расход: ±14 мл/мин

Температура на входе: 140-150°C

Температура на выходе: 80°C.

Выделенный продукт имеет следующие характеристики:

Ярко-желтый порошок с запахом аммиака.

Содержание воды: 5,06%

Содержание нимесулида: 20,03%

Содержание $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$: 0,48%.

2 г выделенного продукта ($1,3 \times 10^{-3}$ моля нимесулида) были использованы для образования суспензии в 40 мл воды и поддерживались при температуре 25°C в ходе постепенной добавки моногидрированного L-лизина. Было получено полное растворение твердого вещества, так как количество моногидрированного L-лизина составляло $0,30 \pm 0,02$ г ($1,8 \times 10^{-3}$ моля).

Такая же операция, проведенная при 80°C, дает сравнимый результат (полное растворение твердого вещества) при добавке $0,21 \pm 0,02$ г моногидрированного L-лизина ($1,3 \times 10^{-3}$ моля). Оба желтых раствора при хранении в течение нескольких дней при окружающей температуре не дали никакого осадка.

В результате проведенного эксперимента было вновь показано, что одновременное использование L-лизина и циклодекстрина позволяет значительно увеличить растворимость нимесулида.

Далее приведено несколько примеров, не имеющих ограничительного характера, фармацевтических композиций на базе нимесулида в соответствии с настоящим изобретением.

Пример 10: Таблетки или желатинированные капсулы 50 и 100 мг нимесулида:

	50 мг нимесулида	100 мг нимесулида
Комплекс нимесулид-L-лизин-β-CD (1/2/1)	266,5 мг	533,0 мг
Карбонат кальция	54,0 мг	108,0 мг
Explotab (торговая марка) (супердезинтератор)	18,0 мг	36,0 мг
Avicel (торговая марка) (микрокристаллическая целлюлоза)	18,0 мг	36,0 мг
Всего:	356,5 мг	713 мг

Пример 11: Таблетки или желатинированные капсулы 50 и 100 мг нимесулида:

	50 мг нимесулида	100 мг нимесулида
Нимесулид-L-лизин	73,7 мг	147,4 мг
Р-циклодекстрин	184,2 мг	368,5 мг
L-лизин	23,7 мг	47,4 мг
Карбонат кальция	57,1 мг	114,2 мг
Explotab™ (супердезинтератор)	19,0 мг	38,0 мг
Avicel PH 200™ (микрокристаллическая целлюлоза)	19,0 мг	38,0 мг
Всего:	376,7 мг	753,4 мг

Пример 12: Таблетки или желатинированные капсулы 50 и 100 мг нимесулида:

	50 мг нимесулида	100 мг нимесулида
Нимесулид	50мг	100мг
β-циклодекстрин	184,1 мг	368,2 мг
L-лизин	47,4 мг	94,8 мг
Карбонат кальция	57,1 мг	114,2 мг
Explotab™ (супердезинтератор)	19,0 мг	38,0 мг
Avicel PH 200™ (микрокристаллическая целлюлоза)	19,0 мг	38,0 мг
Всего:	376,6 мг	753,2 мг

Пример 13: Таблетки или желатинированные капсулы 50 и 100 мг нимесулида:

	50 мг нимесу- лида	100 мг нимесу- лида
Нимесулид- β -CD	249,6 мг	499,2 мг
L-лизин	47,4 мг	94,8 мг
Карбонат кальция	57,1 мг	114,2 мг
Explotab™ (супердезинте- ратор)	19,0 мг	38,0 мг
Avicel PH 200™ (микрокри- сталлическая целлюлоза)	19,0 мг	38,0 мг
Всего:	392,1 мг	784,2 мг

Сухое гранулирование составляющих Примеров 10, 11, 12 и 13 дает гранулы, из которых после добавки стеарата магния 1% можно получить таблетки, либо которые могут быть помещены в желатинированные капсулы или же в пакетики.

Гранулы	Эквивалент 50 мг нимесулида	Эквивалент 50 мг нимесулида
Сорбитол	2500 мг	4000 мг
Лимонная эс- сенция	15 мг	30 мг
Сахарин на- трия	5 мг	5 мг

Для примеров 11, 12 и 13 комплекс образован in situ (в пробирке).

Пример 15 : Раствор для перорального применения:

Комплекс нимесулид-L- лизин- β -CD (1/2/1)	5,330 г
Гидроксипропил-	0,600 г

целлюлоза	
Метилпарабен	0,210 г
Пропилпарабен	0,090 г
Сахарин натрия	0,100 г
Вода	достаточное количе- ство для образова- ния 300 мл

Гидроксипропилцеллюлоза растворена ориентировочно в 80 мл теплой воды, содержащей растворенный комплекс. Другие добавки вводятся таким образом, чтобы получить однородный раствор. Каждая столовая ложка (15 мл) содержит 50 мг нимесулида.

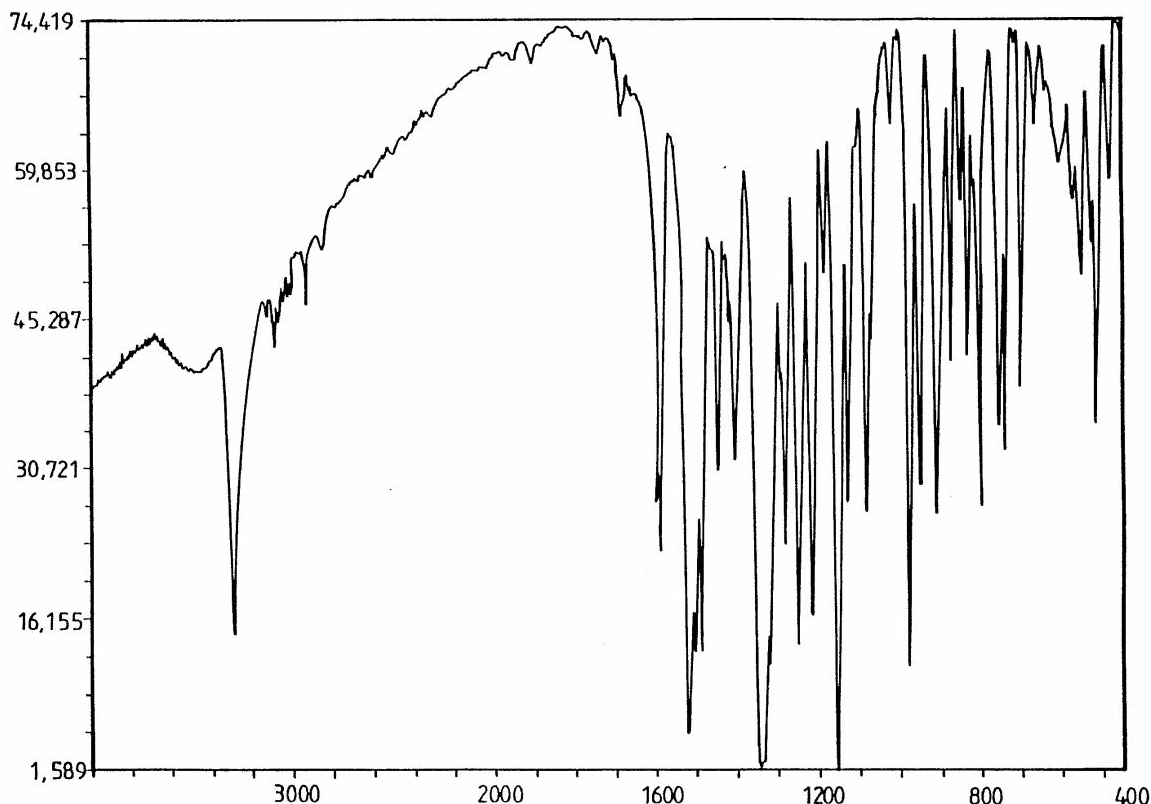
Пример 15: Раствор для проведения инъекции, содержащий 5 мг/мл нимесулида:

Комплекс нимесулид-L-лизин- γ -CD (1/2/1)	334,67 мг
NaCl достаточное количество для образования изотонического раствора	(± 70 мг)
Вода для инъекции	10 мл

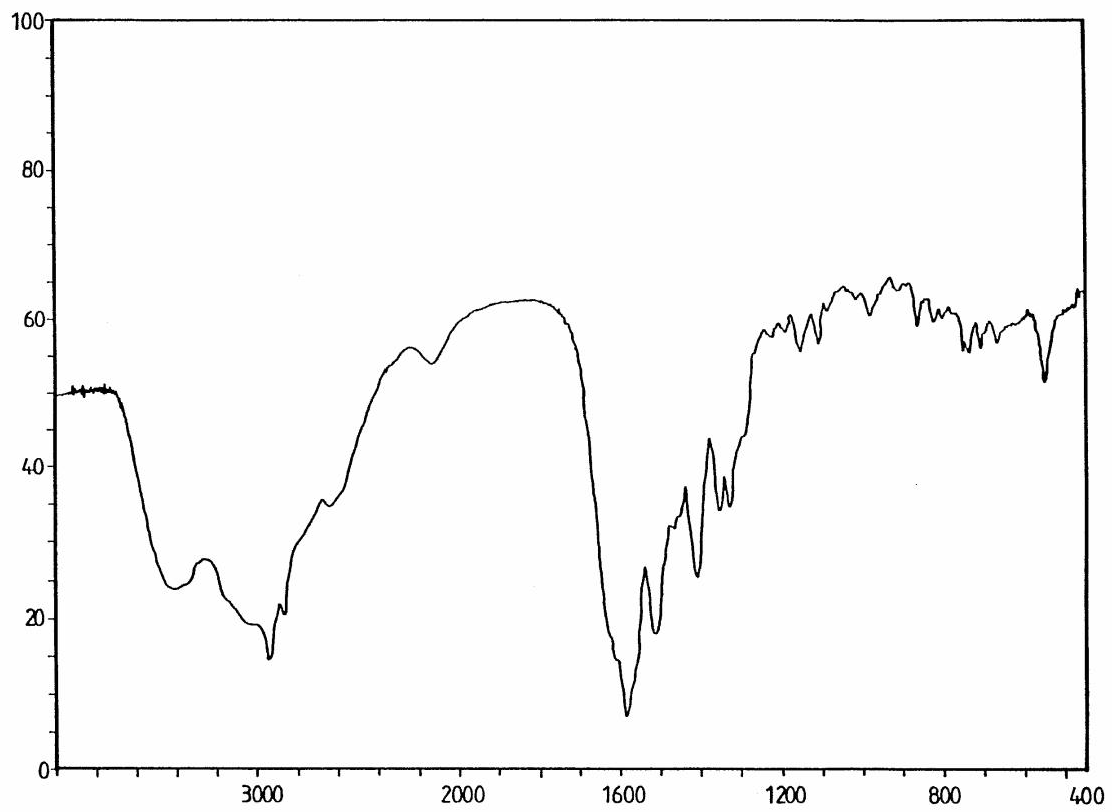
Составляющая γ -CD, использованная для приготовления раствора, представляет собой γ -CD апиrogenного качества. После стерилизующей фильтрации раствор помещают в соответствующий флакон (пузырек).

В различных рецептурах использованы либо комплексы непосредственно, либо смеси для образования растворимых in situ (в пробирке) комплексов.

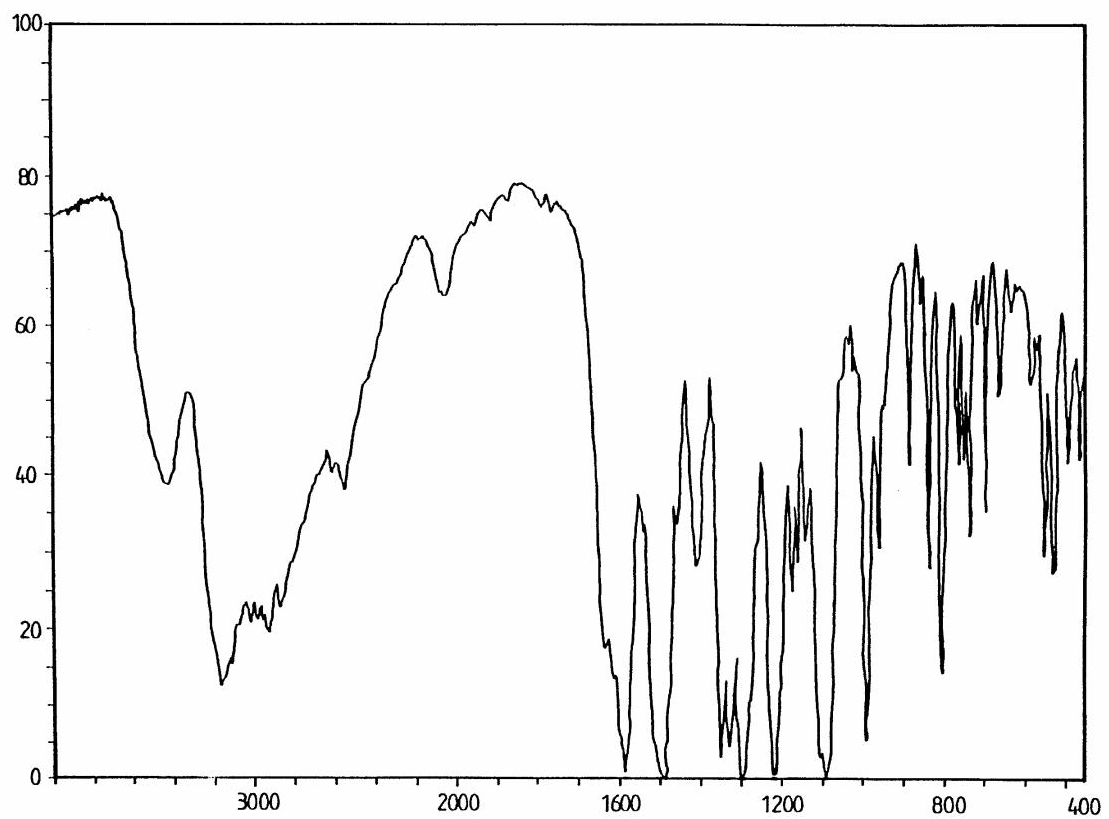
Возможно получение и других рецептов, таких как свечи, помадки.



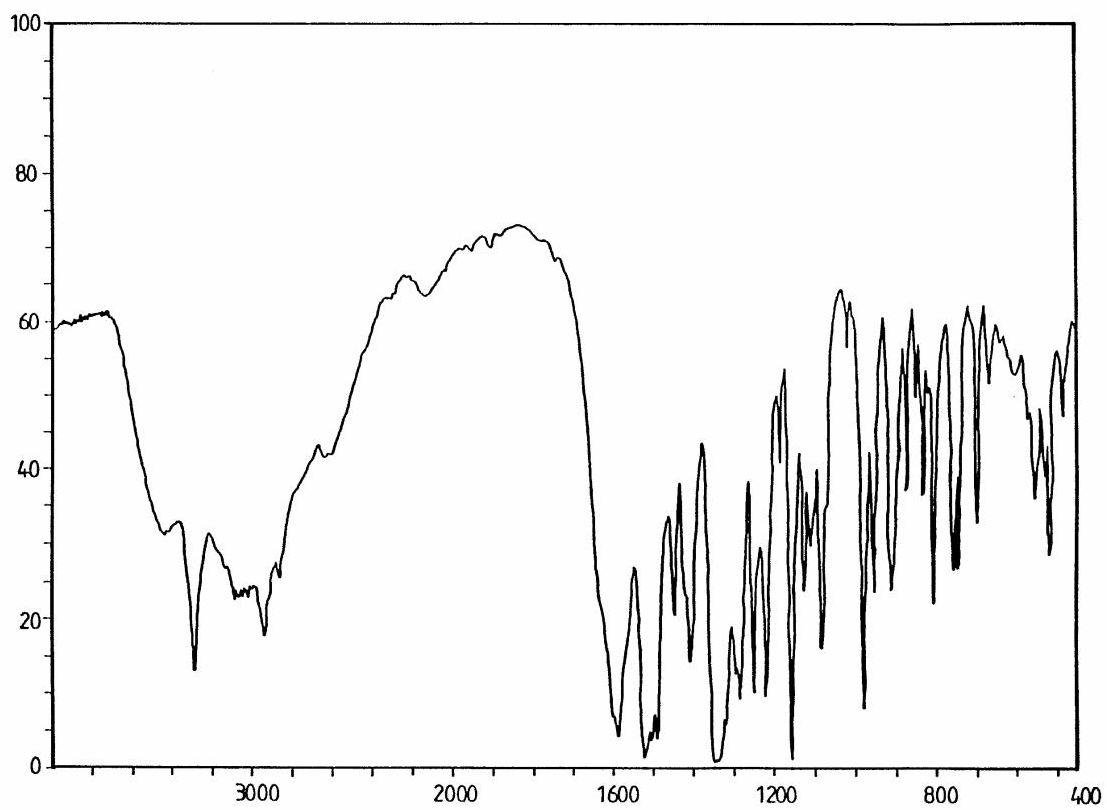
Фиг. 1



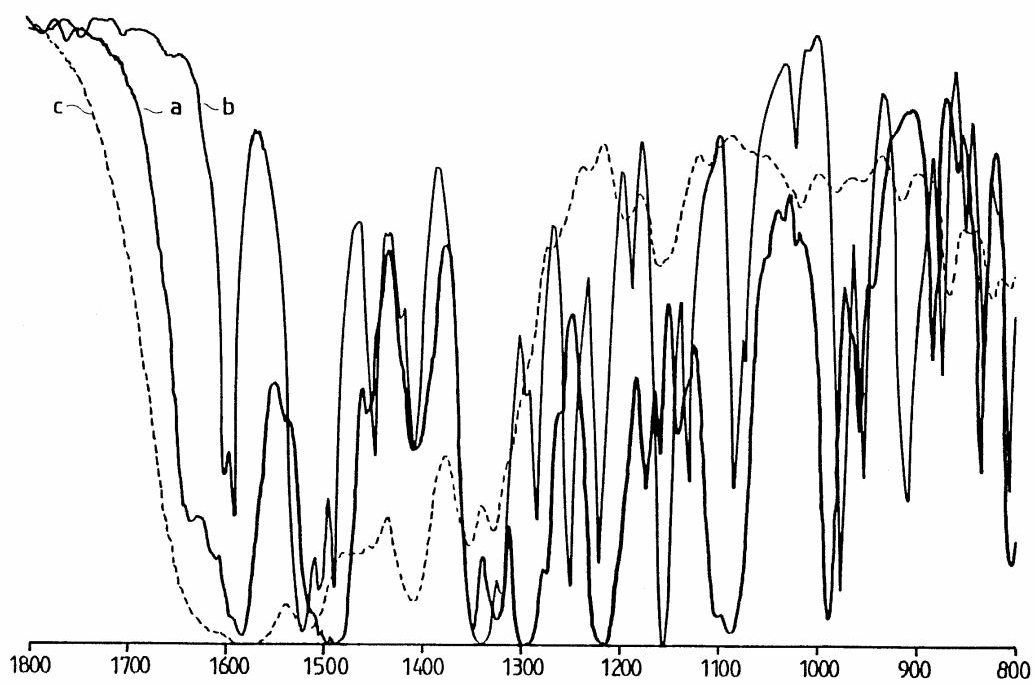
Фиг. 2



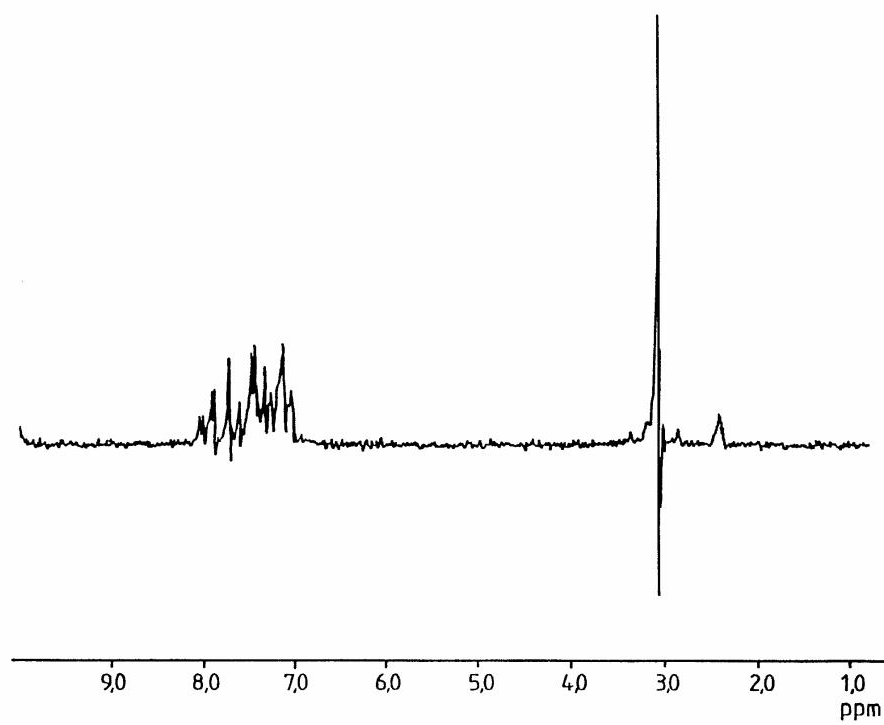
Фиг. 3



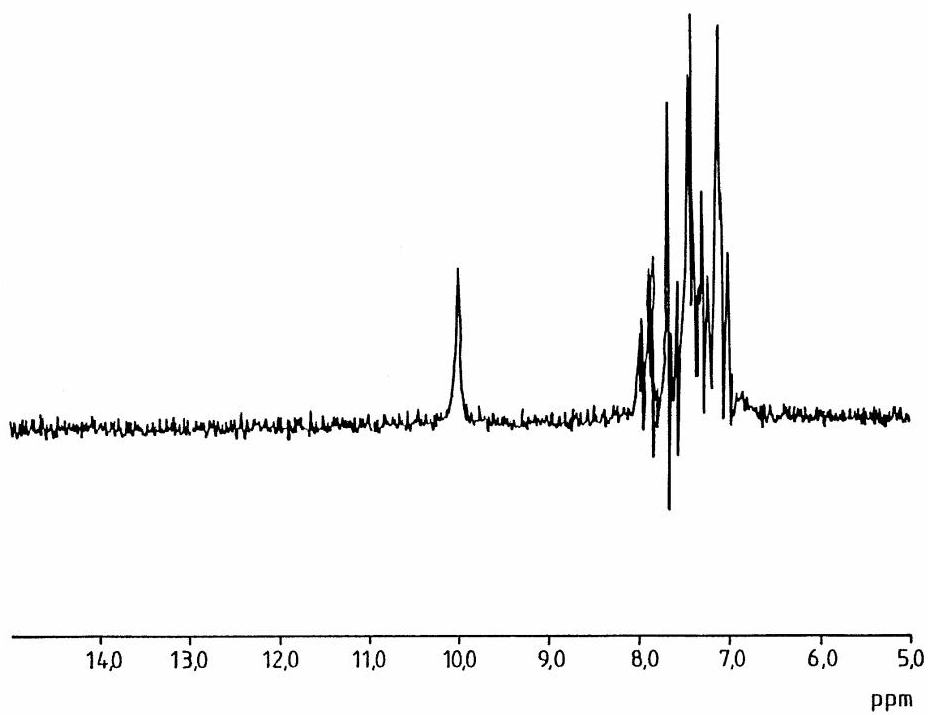
Фиг. 4



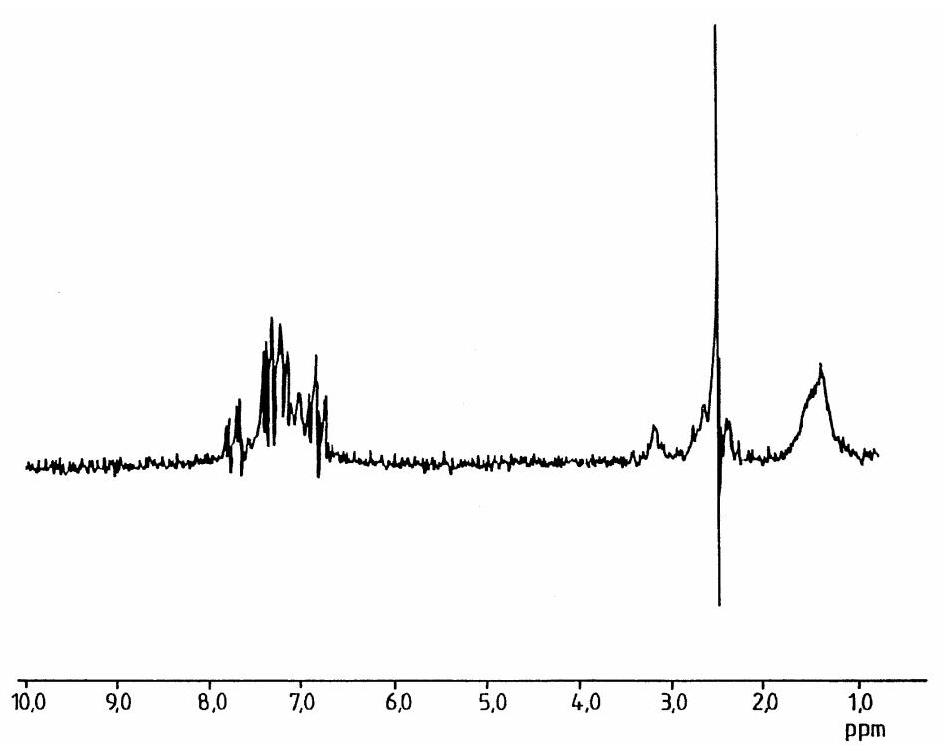
Фиг. 5



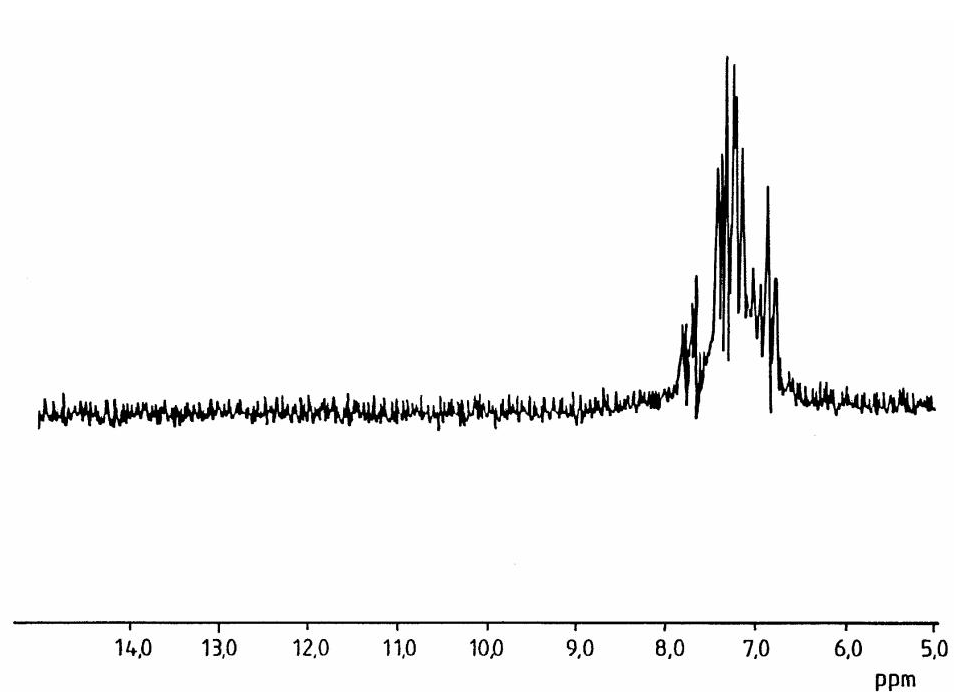
Фиг. 6



Фиг. 7

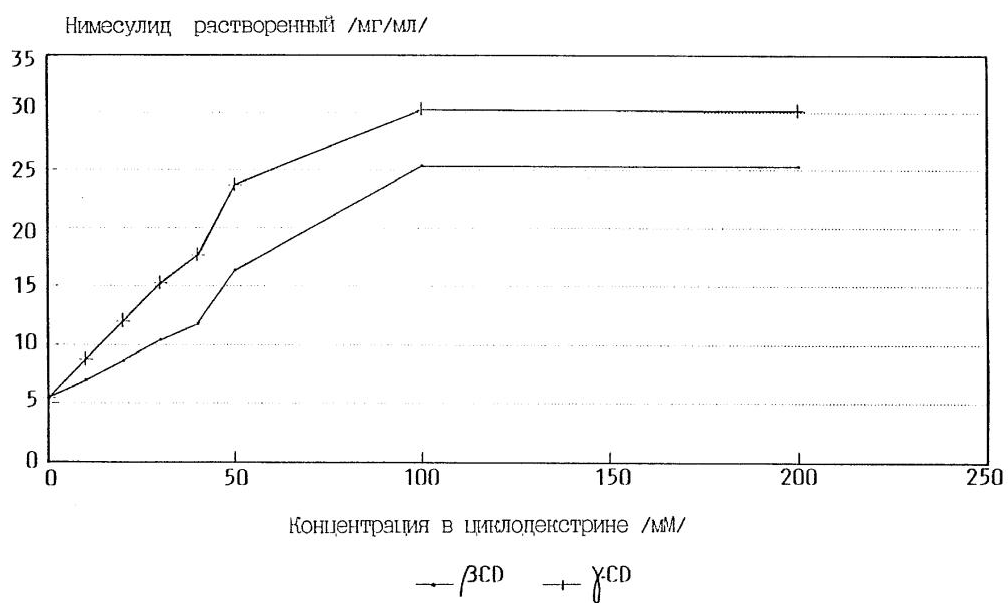


Фиг. 8



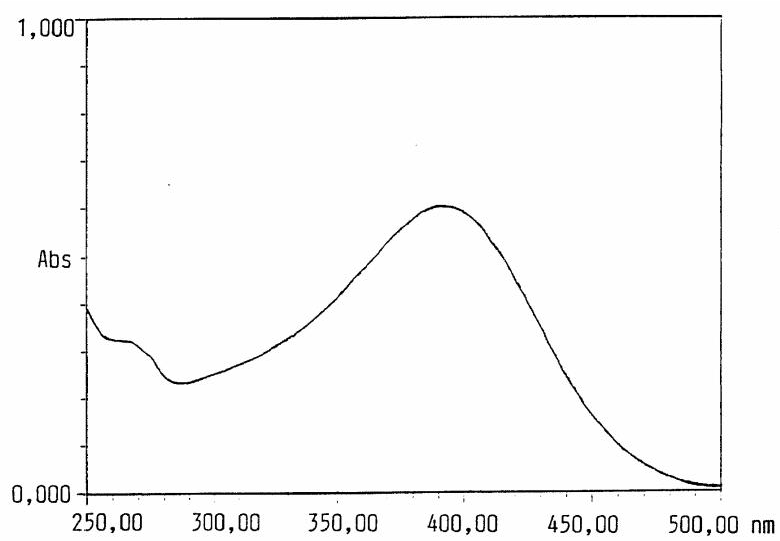
Фиг. 9

Диаграмма растворимости соли нимесулид-лизин



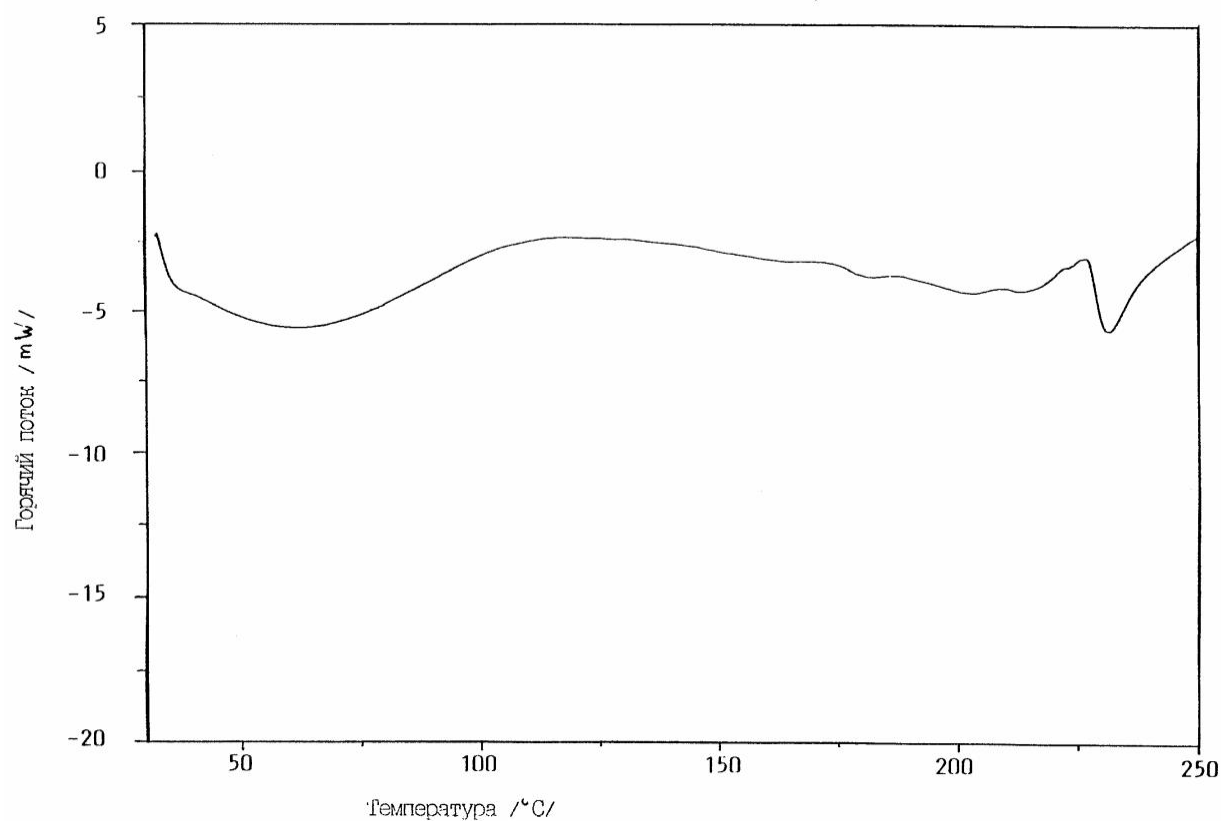
10 дней при температуре 20°C

Фиг. 10



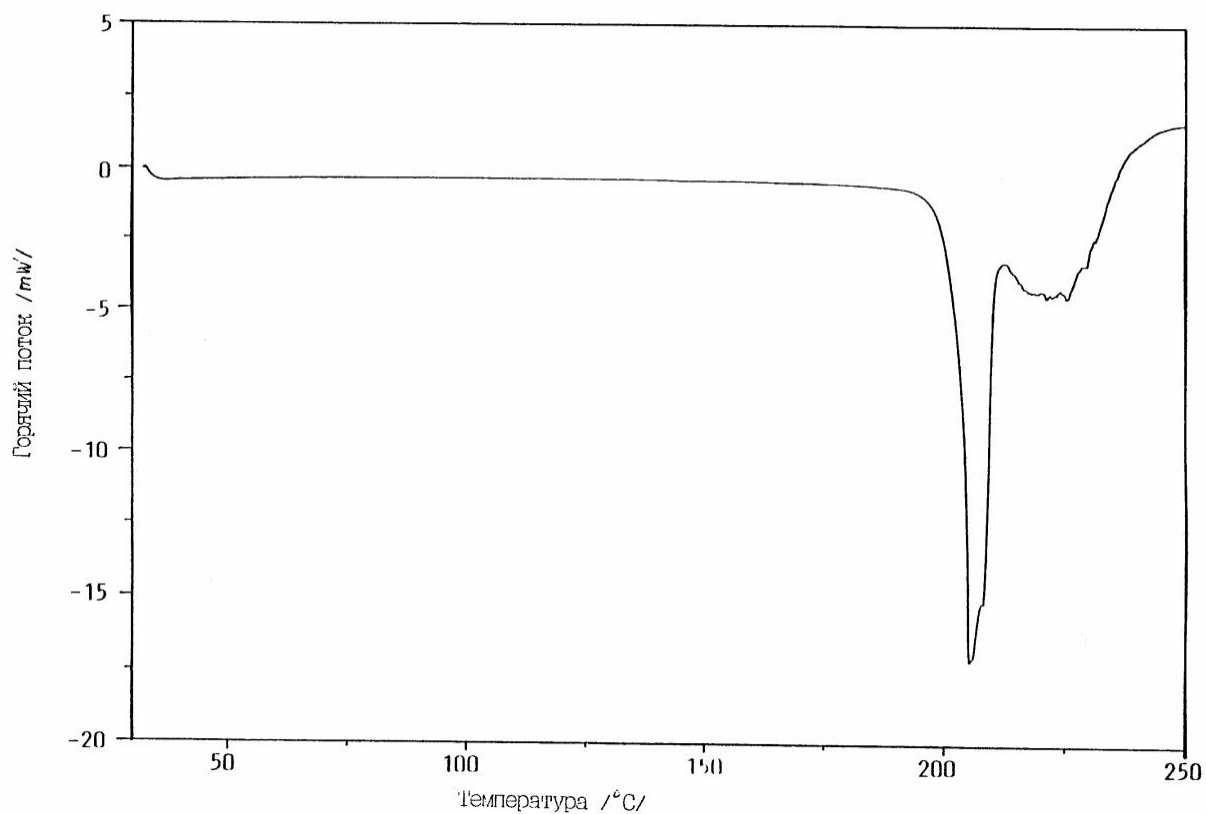
Фиг. 11

Термограмма комплекса нимесулид-*L*-лизин- β CD, полученного распылением



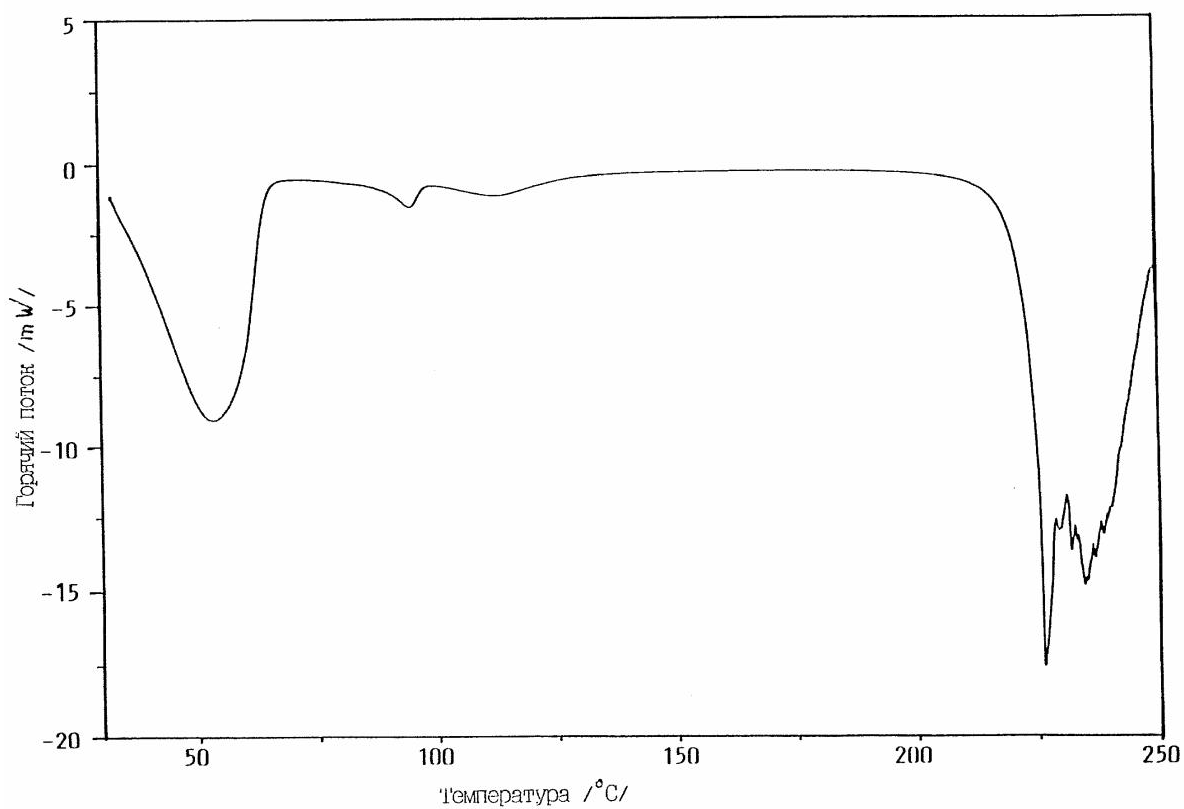
Фиг. 12

Термограмма соли нимесулид-*L*-лизин

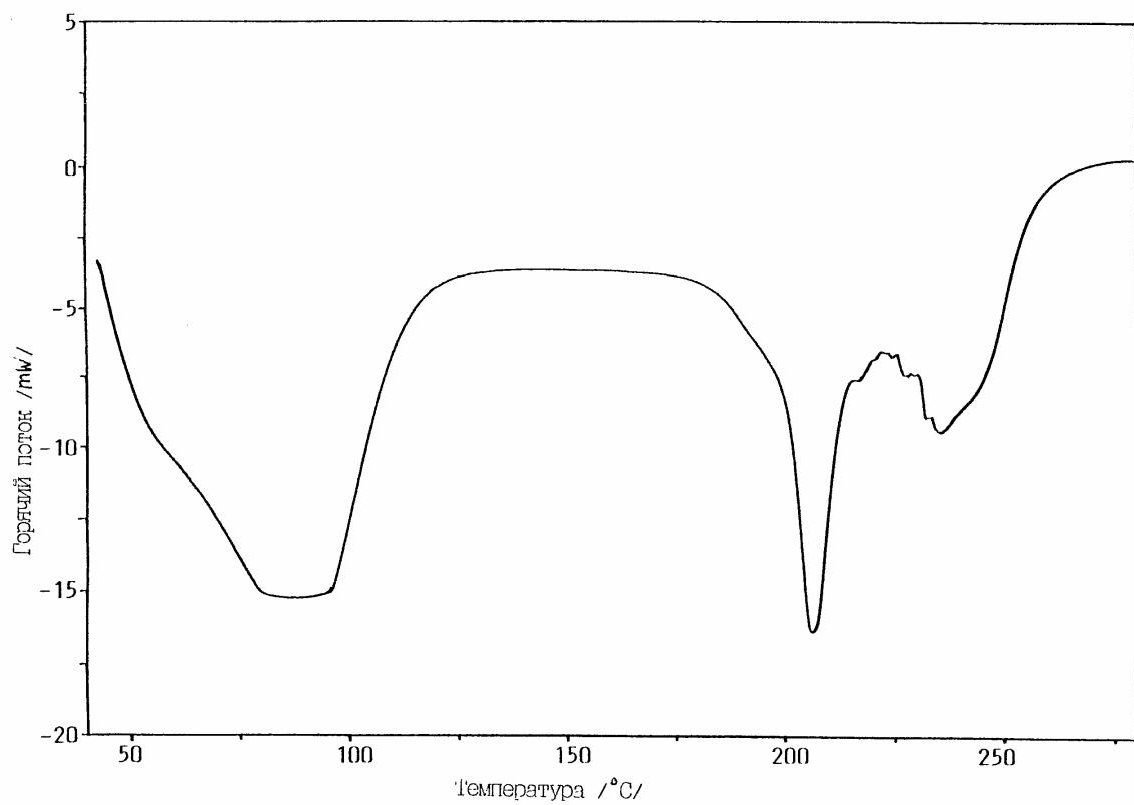


Фиг. 13

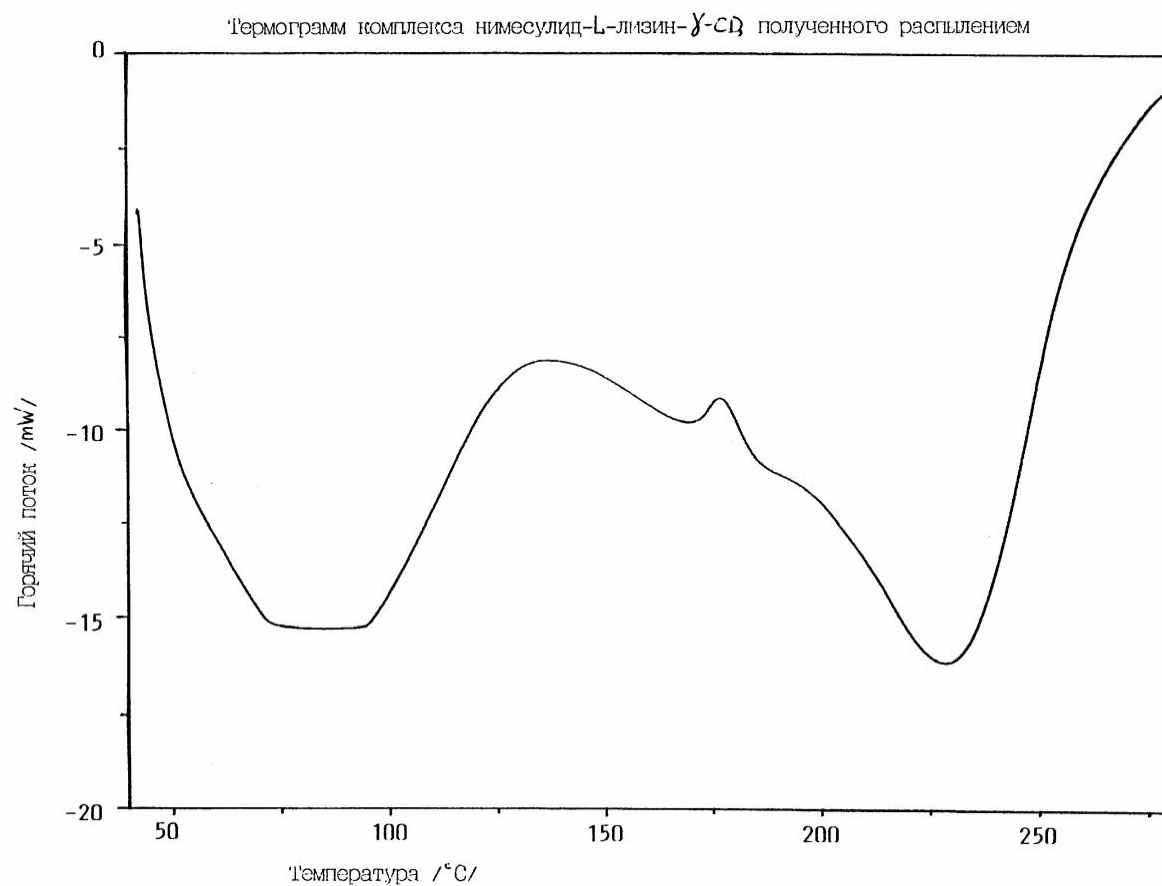
Термограмма L-лизина



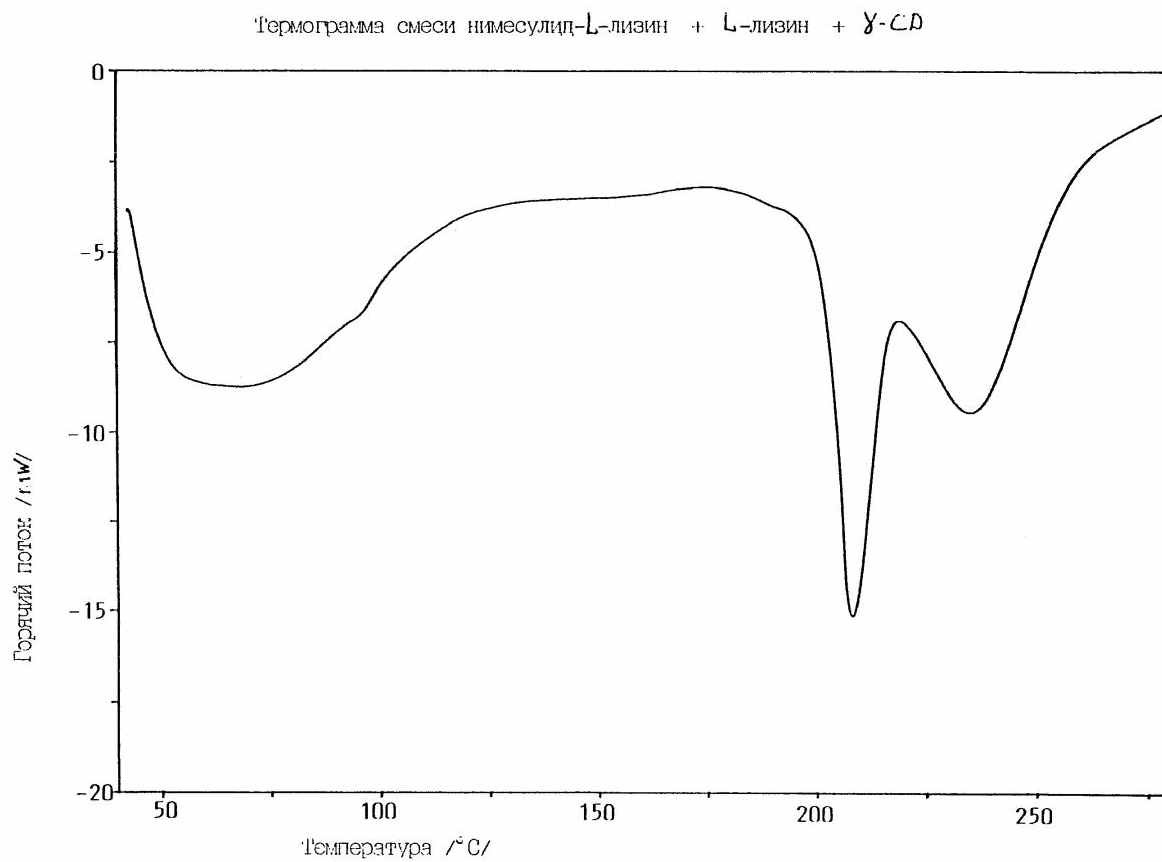
Фиг. 14

Термограмма смеси нимесулид-L-лизин + L-лизин + β -CD

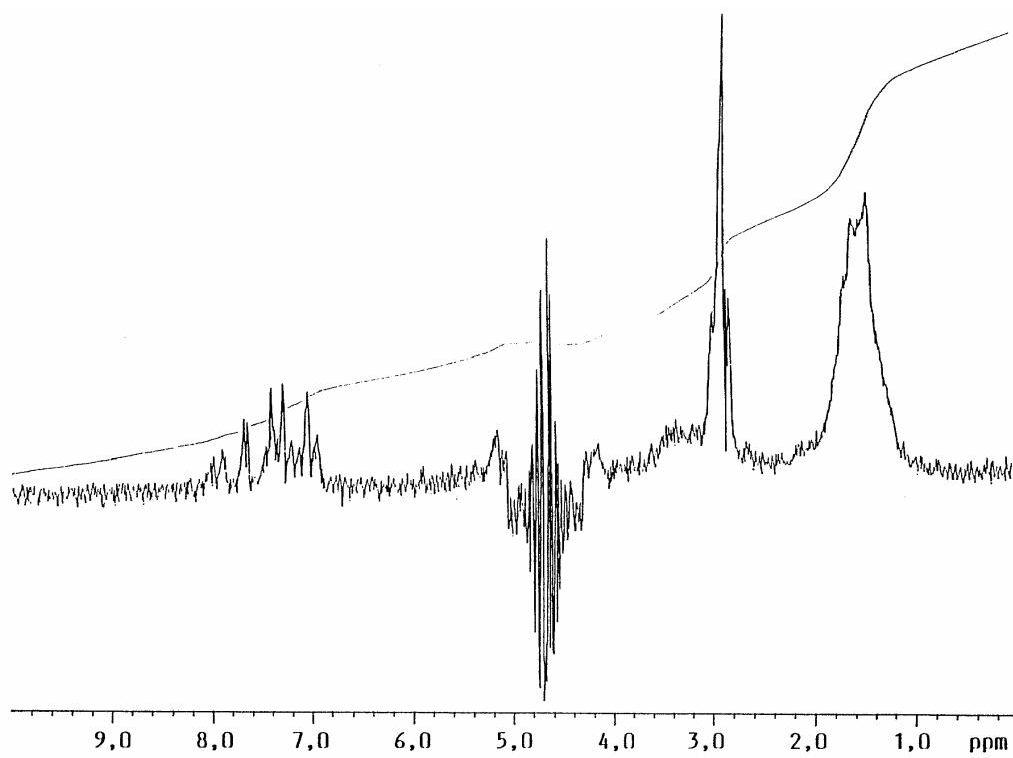
Фиг. 15



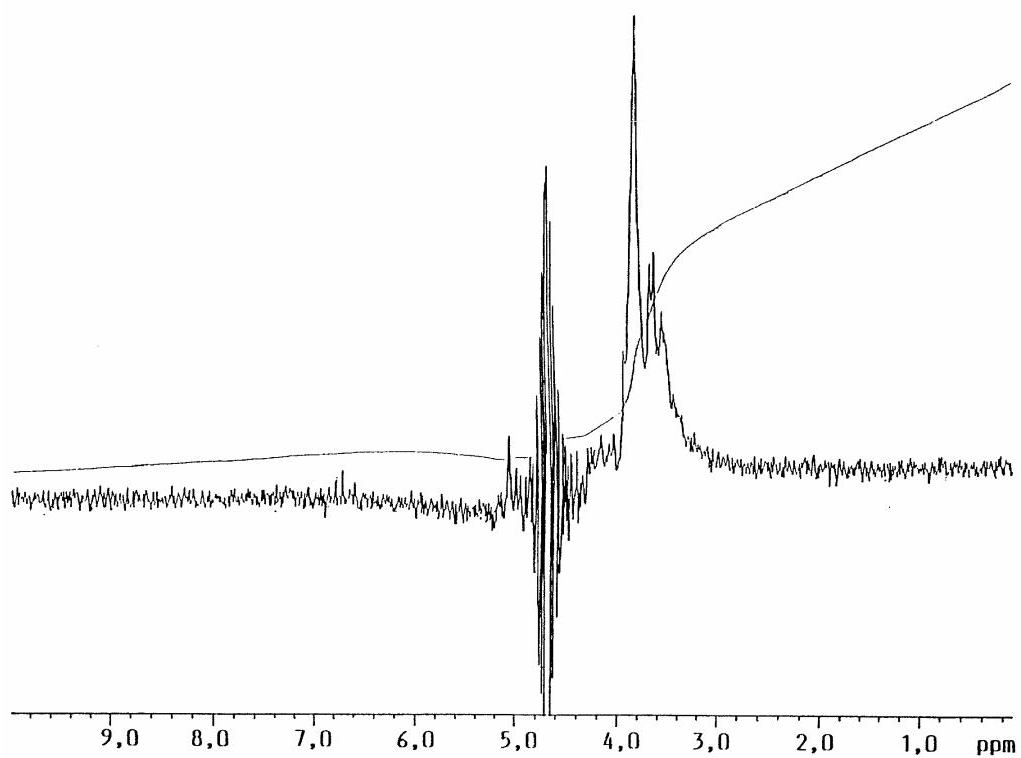
Фиг. 16



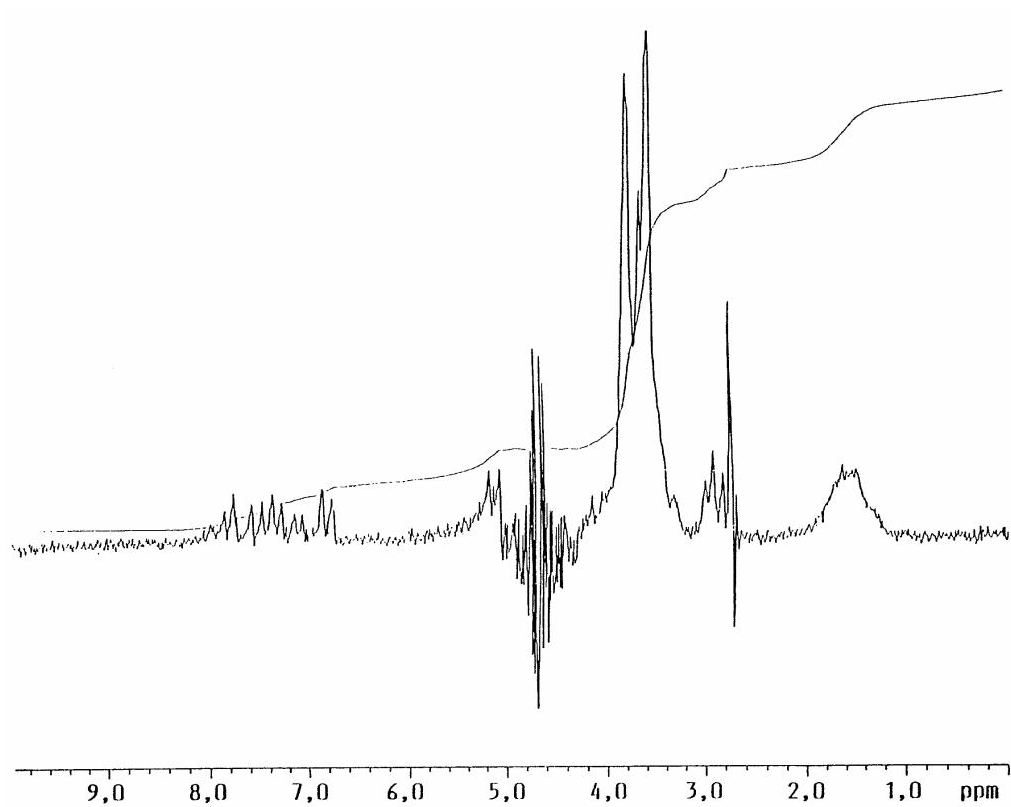
Фиг. 17



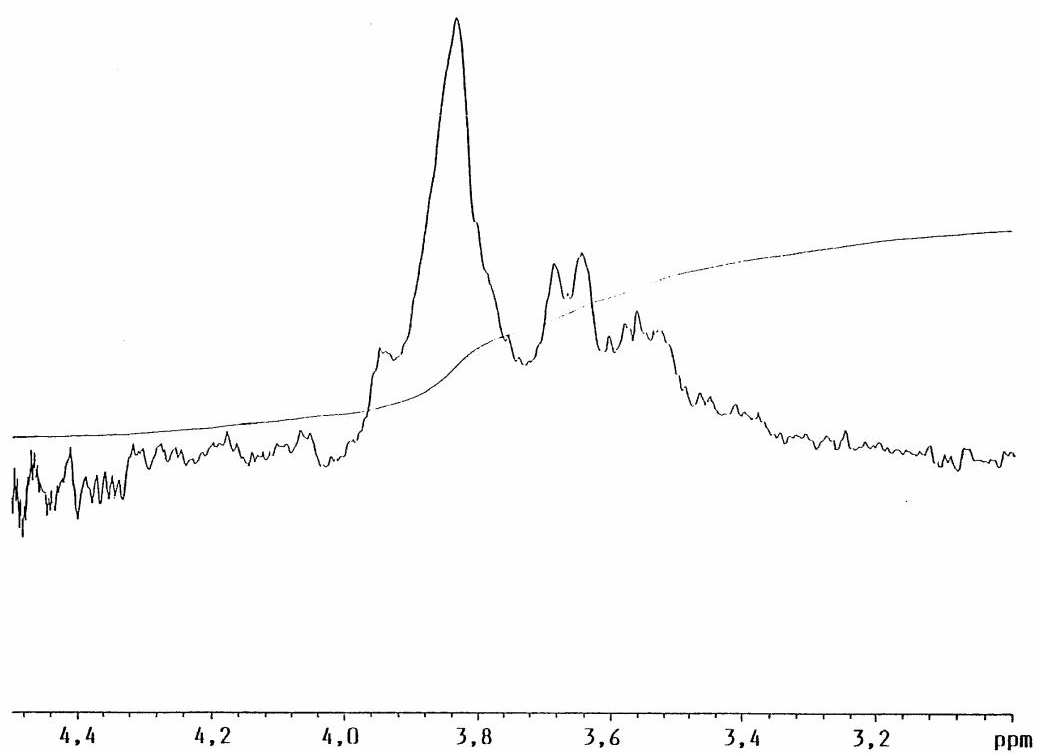
Фиг. 18



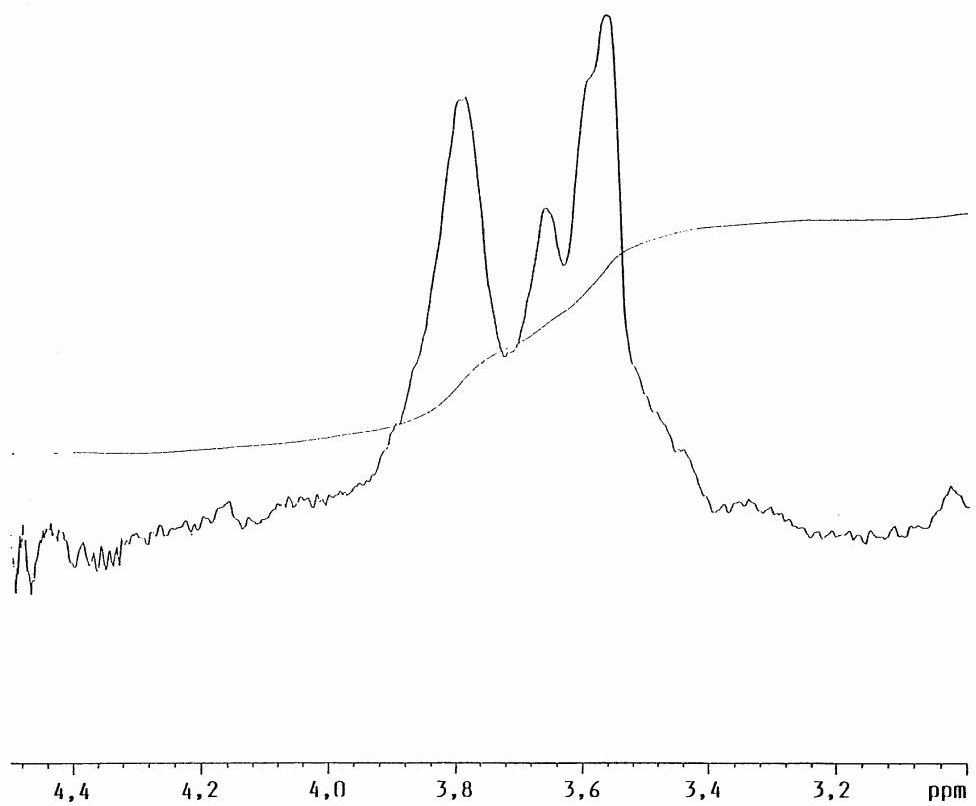
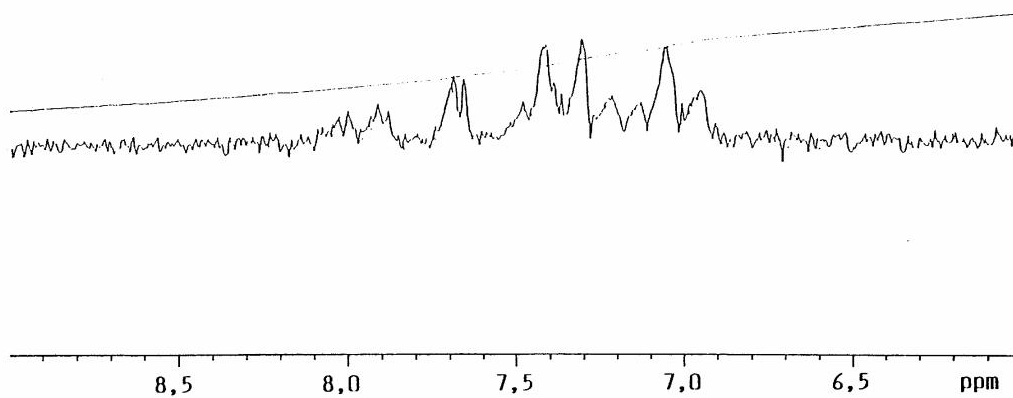
Фиг. 19

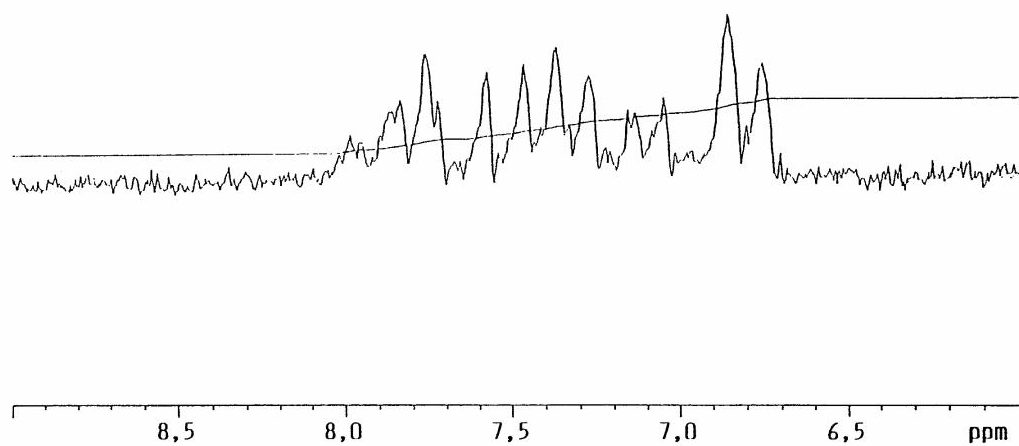


Фиг. 20

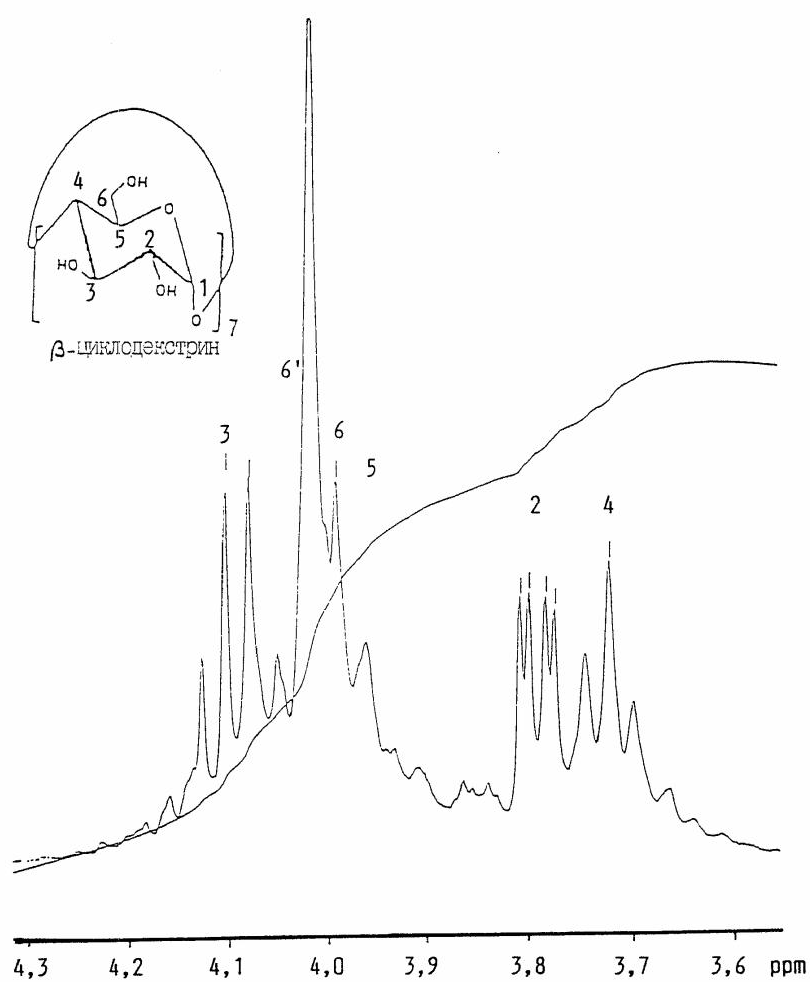


Фиг. 21

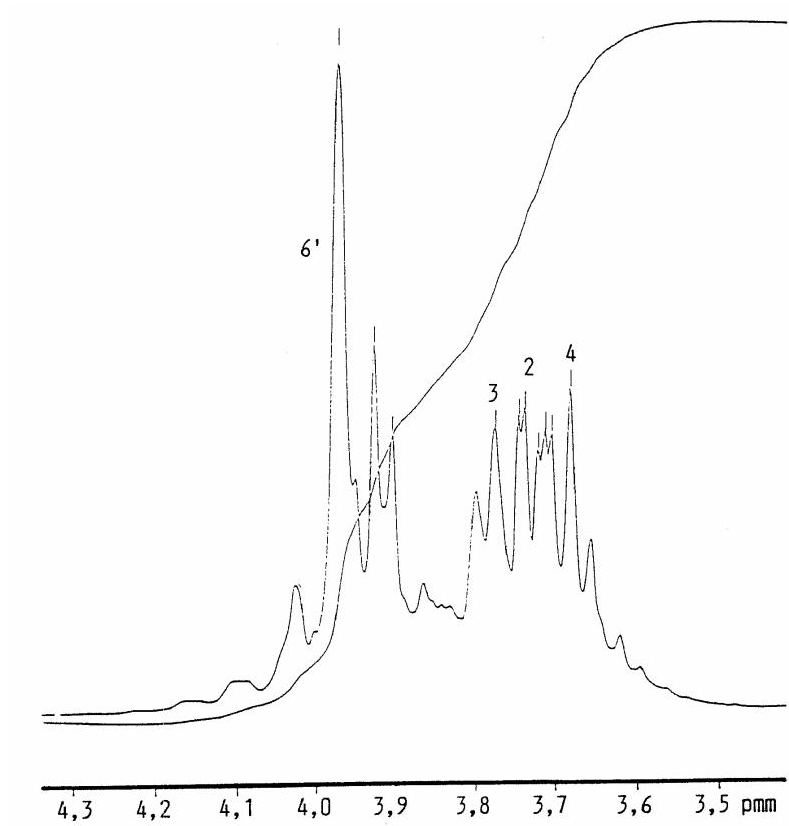
**Фиг. 22****Фиг. 23**



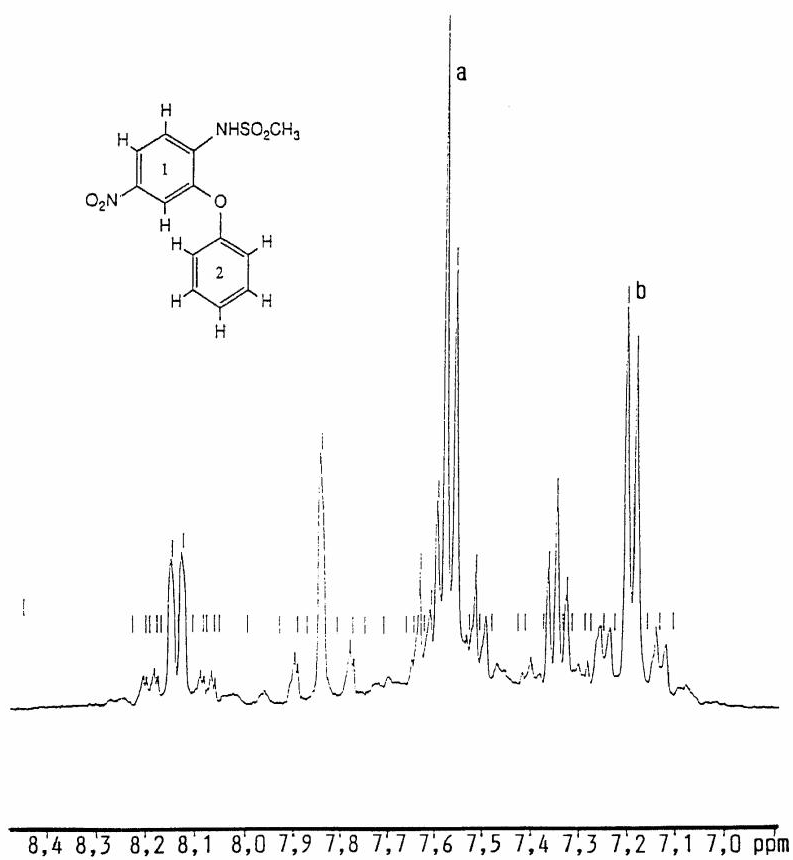
Фиг. 24



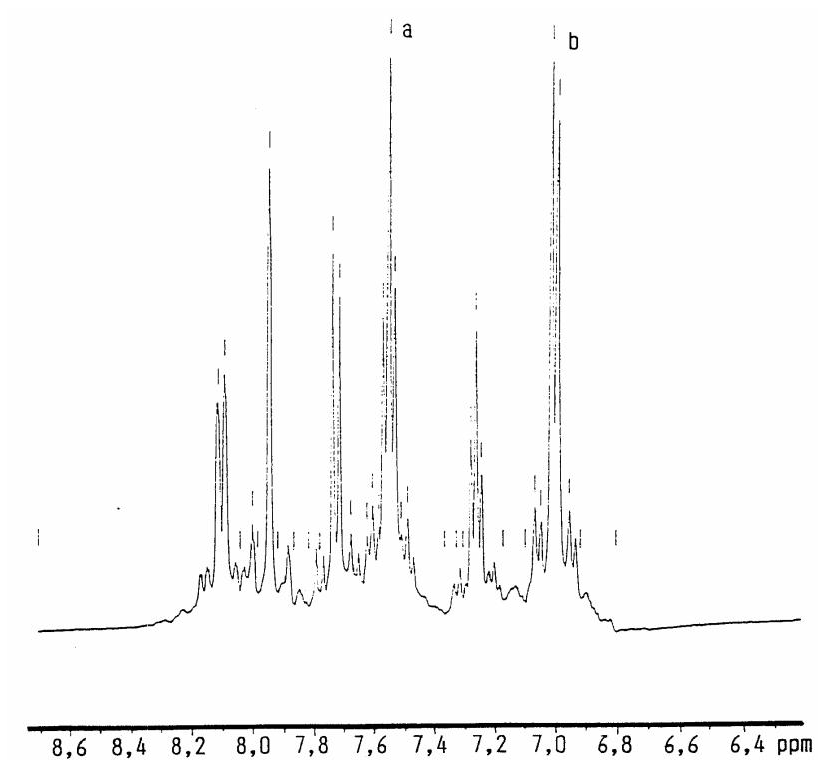
Фиг. 25



Фиг. 26



Фиг. 27



Фиг. 28

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2002 р. Формат 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
