



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41973 (13) C2

(51) 7 A61K31/18, A61K31/085,
A61P29/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**(54) ТЕРАПЕВТИЧНА АНАЛГЕЗУЮЧА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ІН'ЕКЦІЙ, ЩО МІСТИТЬ NIMESULIDE - N-(4-НІТРО-2-ФЕНОКСИФЕНІЛ)-МЕТАНСУЛЬФОНАМІД, ТА СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ**

(21) 96072921

(22) 19 07 1996

(24) 15 10 2001

(31) 1389/Del/89, 2046/Del/95, 2047/Del/95,
2048/Del/95

(32) 25 07 1995, 08 11 1995, 08 11 1995, 08 11 1995

(33) IN, IN, IN, IN

(46) 15 10 2001, Бюл. № 9, 2001 р

(72) Раджеш Джейн, IN, Амарджит Сінгх, IN

(73) ПАНАСЕА БІОТЕК ЛІМІТЕД, IN

(56) US, 5,283,261, February 1994

(57) 1 Терапевтическая анальгезирующая фармацевтическая композиция для инъекций, содержащая Nimesulide - N-(4-нитро-2-феноксибензил)-метансульфонамид, отличающаяся тем, что она содержит % мас /об

N-(4-нитро-2-феноксибензил)-
метансульфонамид 2,5-10

наполнитель, улучшающий
парентеральное поглощение, 90-97,5,

где указанный наполнитель содержит % мас /об

диметилацетамид 5-12

бензилбензоат 20-50

этилолеат 30-65

2 Фармацевтическая композиция для инъекций по п 1, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит бензиловый спирт в количестве до 10 %мас /об

3 Фармацевтическая композиция для инъекций по п 1, отличающаяся тем, что она содержит % мас /об

диметилацетамид 10

бензилбензоат 40

бензиловый спирт 2

этилолеат 30-65

4 Фармацевтическая композиция для инъекций по п 3, отличающаяся тем, что указанный бензилбензоат частично заменяют препаратом Cremophor EL в количестве 5-10% мас /об

5 Фармацевтическая композиция для инъекций по п 1, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит антиоксидант

6 Терапевтическая анальгезирующая фармацевтическая композиция для внутримышечного введения, отличающаяся тем, что она содержит %

мас /об

N-(4-нитро-2-феноксибензил)-
метансульфонамид 2,5-10
диметилацетамид 5-12
бензилбензоат 20-50
этилолеат 30-65

7 Терапевтическая анальгезирующая фармацевтическая композиция для внутримышечного введения по п 6, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит бензиловый спирт в количестве до 10% мас /об

8 Способ получения терапевтической анальгезирующей композиции для внутримышечного введения, содержащей N-(4-нитро-2-феноксибензил)метансульфонамид, включающий смешивание компонентов и растворение, отличающийся тем, что смешивают 5% -12% мас /об диметилацетамида и 20% - 50% мас /об бензилбензоата в контейнере, затем добавляют к нему 3% - 7% мас /об N-(4-нитро-2-феноксибензил)метансульфонамида и перемешивают до полного растворения, отдельно смешивают бензиловый спирт в количестве до 10% и части 30% - 65% мас /об этилолеата, добавляют полученную смесь к смеси диметилацетамида и бензилбензоата при медленном перемешивании и получают требуемую анальгезирующую композицию для инъекций

9 Способ по п 8, отличающийся тем, что диметилацетамид и бензилбензоат смешивают в количествах 10% мас /об и 40% мас /об соответственно, а N-(4-нитро-2-феноксибензил)метансульфонамид добавляют к указанной смеси в количестве 5% мас /об

10 Способ по п 8, отличающийся тем, что бензиловый спирт и этилолеат смешивают в количествах 2% мас /об и 30%-65% мас /об соответственно

11 Способ по п 8, отличающийся тем, что используемый бензилбензоат заменяют частично препаратом Cremophor EL в количестве 5% -10% мас /об

12 Способ по п 8, отличающийся тем, что к композиции дополнительно добавляют антиоксидант

(19) UA (11) 41973 (13) C2

Настоящее изобретение относится к новой терапевтической анальгезирующей фармацевтической композиции для инъекций, содержащей Nimesulide, который представляет собой N-(4-нитро, 2-феноксибензил) метансульфонамид, предназначенной для внутримышечного применения, а также способу ее получения

Использование Nimesulide для внутримышечного применения в качестве анальгезирующего средства обычно не приносит успеха потому, что Nimesulide практически не растворяется в воде, а применение его составов обычно на масляной основе или в виде суспензии, приводит к образованию жировых депо в мышечных тканях, что не позволяет достичь основной цели быстрого ослабления боли

Изучение рынка и обзор литературы показывают, что публикации по парентеральной лекарственной форме Nimesulide отсутствуют (Drugs, 48 (3)431-454, 1994)

Технология приготовления Nimesulide для инъекций известна и описана в патенте PCT № WO 95/34533, в котором используется солевая форма Nimesulide (Nimesulide-L-лизин), усложненная циклодекстринами. Сообщалось о том, что достигнута максимальная растворимость, равная 2,4 мг/мл, что не является пригодным для внутримышечного введения, поскольку при этом требуются очень большие объемы при применении терапевтических доз. Известно оральное применение дозы nimesulide, находящейся в интервале от 100 до 400 мг в день. Предполагается, что внутримышечная доза составляет половину оральной дозы, то есть для введения 50 мг лекарства потребуется приблизительно 20 мл раствора, описанного в известном решении, см. WO 95/34533

В то же время в настоящем изобретении сообщается о технологии приготовления лекарственной формы nimesulide, предназначенной для внутримышечного введения, которая содержит родственную молекулу лекарственного препарата в подходящей основе с концентрацией 50 мг/мл. С таким составом терапевтически эффективные дозы nimesulide могут применяться обычным образом. Более того, предлагаемая композиция позволяет гибко изменять введение в интервале от 0,5 мл до 3,0 мл при концентрации раствора 50 мг/мл в зависимости от требований дозировки

В настоящем изобретении используется способ увеличения растворимости вещества для достижения таких высоких концентраций nimesulide и не используются солевые формы или комплексированные средства, как это применялось в известных решениях

Целью настоящего изобретения является создание новой терапевтической анальгезирующей композиции, содержащей nimesulide, для внутримышечного введения, при помощи которого nimesulide быстро поглощается и распределяется в жидкостях тела

Еще одной целью настоящего изобретения является создание способа приготовления предлагаемой новой терапевтической анальгезирующей композиции, предназначенной для внутримышечного введения

Предлагается новая терапевтическая анальгезирующая композиция для внутримышечного введения, содержащая

1 Nimesulide	2,5% - 10% масса/объем
2 Наполнитель, улучшающий парентеральное поглощение	90% - 97,5% масса/объем

Упомянутый наполнитель, улучшающий парентеральное поглощение, содержит

1 Диметилацетамид	5% - 12% масса/объем
2 Бензилбензоат	20% - 50% масса/объем
3 Бензиловый спирт	0% - 10% масса/объем
4 Этилолеат	30% - 65% масса/объем

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения предлагается новая терапевтическая анальгезирующая композиция для инъекций, содержащая

1 Nimesulide	5% масса/объем
2 Диметилацетамид	10% масса/объем
3 Бензилбензоат	40% масса/объем
4 Бензиловый спирт	2% масса/объем
5 Этилолеат	30% - 65% масса/объем

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения используемый бензилбензоат частично заменяется на 5% - 10% по массе/объему препарата Cremophors EL (касторовое масло, гликорированное полиэтиленоксидом)

В соответствии с еще одним предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения к упомянутой анальгезической композиции, предназначенной для инъекций, добавляется общеизвестный противокислитель такой, например, как аскорбил пальмитат, бутилксианизол, бутилгидроксианизол, пропилгаллат и а-токоферол

В настоящем изобретении предлагается также способ получения этой новой терапевтической анальгезирующей композиции, предназначенной для инъекций, состоящий из следующих этапов

(а) 5% - 12% по массе/объему диметилацетамида и 20% - 50% по массе/объему бензилбензоата смешиваются в емкости, оборудованной мешалкой, при малой скорости перемешивания (1000 - 1500 оборотов в минуту) и к этой смеси добавляют 3% - 7% по массе/объему Nimesulide и перемешивают до полного растворения,

(б) 0% - 10% бензилового спирта и часть 30% - 65% по массе/объему этилолеата смешивают в контейнере, оборудованном мешалкой,

(с) Смесь, полученную на этапе (а), добавляют к смеси, полученной на этапе (б), при медленном перемешивании, после чего объем полученной смеси доводится до 100 мл добавлением оставшейся части этилолеата, что приводит к получению требуемой анальгезической композиции, предназначенной для инъекций

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения в предлагаемом способе на этапе (а) указанного способа смешиваются 10% по массе/объему диметилацетамида и 40% по массе/объему бензил-

бензоата и к этой смеси добавляется 5% по массе/объему Nimesulide. На этапе (b) упомянутого способа смешиваются 2% по массе/объему бензилового спирта и часть 30% - 65% по массе/объему этилолеата.

Предпочтительно, чтобы этап (c) указанного способа выполнялся при непрерывном продувании азота, а получаемый в результате раствор пропусклся через нейлоновый мембранный фильтр с ячейкой 0,22 мкм.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения к уже полученной указанной анальгезирующей предназначенной для инъекций композиции добавляется общеизвестный антиокислитель такой, например, как аскорбил пальмитат, бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуол, пропилгаллат и аскорбиновая кислота.

Настоящее изобретение иллюстрируется нижеследующими примерами получения анальгезирующей предназначенной для инъекций композиции.

Пример 1

(a) Смешать 10 г диметилацетамида и 40 г бензилбензоата в емкости, оборудованной мешалкой при малой скорости перемешивания (1000 - 1500 оборотов в минуту) при температуре 25-30°C. Добавить к этой смеси 5 г Nimesulide небольшими порциями и перемешать до полного растворения.

(b) Смешать 10 г препарата Stemetor EL и некоторое количество этилолеата в контейнере, оборудованном мешалкой, при комнатной температуре.

(c) Смесь, полученную на этапе (a), добавить к смеси, полученной на этапе (b), при медленном перемешивании и мешать в течение примерно 30 минут. Довести полученный объем до 100 мл добавлением этилолеата и фильтровать через нейлоновый мембранный фильтр с ячейкой 0,22 мкм, чтобы сделать смесь стерильной.

Пример 2

(a) Смешать 20 г диметилацетамида и 76 г бензилбензоата в емкости, оборудованной мешалкой, при малой скорости перемешивания при температуре 25-30°C. Добавить к полученной смеси 10 г Nimesulide небольшими порциями одновременно и перемешать до полного растворения.

(b) Смешать 4 г бензилового спирта и некоторое количество этилолеата в контейнере,

оборудованном мешалкой, при комнатной температуре.

(c) Смесь, полученную на этапе (a), добавить к смеси, полученной на этапе (b), при медленном перемешивании и мешать в течение примерно 30 минут. Довести полученный объем до 200 мл добавлением этилолеата и фильтровать через нейлоновый мембранный фильтр с ячейкой 0,22 мкм, чтобы сделать смесь стерильной.

Предлагаемая анальгезирующая предназначенная для инъекций композиция на проведенных предварительных преклинических исследованиях и испытаниях на животных показала, что она обладает заметной анальгезирующей интенсивностью воздействия. Более того, было показано отсутствие токсичности даже при повторных применениях на том же самом участке. Не наблюдалось случаев некроза тканей или какие-либо другие побочные действия. Анальгезирующая доза находится в интервале от 0,16 мг/кг до 8,4 мг/кг. Эта анальгезирующая композиция весьма эффективна и используется при обработке острых болезненных состояний типа послеоперационных травм, болей, связанных с раковыми заболеваниями, спортивных травм и им подобных.

Было показано, что анальгезирующее действие предлагаемой терапевтической композиции зависит от дозы, и она прошла тестирование на подострую токсичность и неспецифическую токсичность.

Исследование преклинической токсикологии показало следующие данные при $LD_{50} = 129,55$ мг/кг $ED_{50} = 3$ мг/кг при величине терапевтического индекса, равной 43,13 на мышах. Это свидетельствует о высокой безопасности предлагаемой композиции.

Предлагаемая терапевтическая анальгезирующая предназначенная для инъекций композиция представляет собой не простую смесь, а обладает свойствами, которые отличаются от суммы общих свойств входящих в нее компонентов, как это утверждалось выше.

Поскольку многие явно различные варианты осуществления настоящего изобретения могут быть выполнены в пределах его объема и сущности, то подразумевается, что это описание изобретения приведено здесь только для иллюстрации и не ограничивается никоим образом.

Тираж 50 экз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 - 72 - 89 (03122) 2 - 57 - 03