



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 57075

(13) C2

(51) 7 A61K31/192,47/18

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) НАПІВТВЕРДА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ ДЕКСКЕТОПРОФЕН-ТРОМЕТАМОЛ, ТА СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ**

1

(21) 99116289  
(22) 04 06 1998  
(24) 16 06 2003  
(86) PCT/EP98/03333, 04 06 1998  
(31) P 9701213  
(32) 04 08 1997  
(33) ES  
(46) 16 06 2003, Бюл. № 6, 2003 р.  
(72) Маулен Каселлас Давід, ES, Паломер Бенет Альберт, ES, Гарсія Перес Луїса, ES  
(73) ЛАБОРАТОРІОС МЕНАРІНІ S A, ES  
(56) WO-A-94/11332  
ES-A-538 994  
BE-A-886 486  
US-A-5 091 182  
(57) 1 Спосіб одержання напівтвердої фармацевтичної композиції, що містить як терапевтичний засіб сіль (+)-(S)-2-(3-бензоілфеніл)пропіонової кислоти з трометаміном (декскетопрофен-трометамол), гелеутворюючий засіб та фармакологічно прийнятний амін як нейтралізуючий засіб, при якому здійснюють додавання розчину нейтралізуючого аміну та декскетопрофен-трометамолу до дисперсії гелеутворюючого засобу у придатному розчиннику

2

2 Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що як гелеутворюючий засіб використовують карбоксивініловий полімер  
3 Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що нейтралізуючий засіб вибирають з групи, що складається з трометаміну, триетаноламіну чи діетаноламіну  
4 Спосіб за п. 3, який відрізняється тим, що нейтралізуючий засіб є трометаміном  
5 Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, який відрізняється тим, що величину pH доводять до 5-7  
6 Спосіб за п. 5, який відрізняється тим, що величину pH доводять до 6-6,5  
7 Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, який відрізняється тим, що напівтвердою композицією є гель або крем  
8 Напівтверда фармацевтична композиція, що містить декскетопрофен-трометамол, гелеутворюючий засіб та нейтралізуючий засіб, який вибирають з групи, що складається з трометаміну, триетаноламіну чи діетаноламіну  
9 Композиція за п. 8, яка відрізняється тим, що нейтралізуючий засіб є трометаміном  
10 Композиція за п. 8, яка відрізняється тим, що гелеутворюючий засіб є карбоксивініловим полімером

Згідно з винаходом запропоновано спосіб виготовлення напівтвердої фармацевтичної композиції (гелю чи крему), що містить декскетопрофен-трометамол та різні аміни як нейтралізуючі засоби, для місцевого лікування запальних процесів у людини. Отримані у такий спосіб фармацевтичні композиції також є об'єктом винаходу, вони виявляють переваги, що є наслідком високої стабільності при зберіганні без помітних змін виду продукту з часом, а також їх зниженої алергенної та фотоалергенної активності.

Використання напівтвердих фармацевтичних композицій (гелю чи крему), нестероїдних антизапальних засобів (НСАЗЗ) є звичайним при лікуванні запальних синдромів.

Більшість використовуваних в терапії НСАЗЗ,

наприклад, похідних арилпропіонової чи арилоцтової кислот, мають в своїй структурі кислотну функціональну групу. Карбоксивінілові полімери (карбомер чи carbopol<sup>(R)</sup>) можна використовувати для виготовлення гелів з цим типом НСАЗЗ як гелеутворюючі засоби, ці полімери потребують обов'язкової присутності нейтралізуючої основи для збільшення їх в'язкості та досягнення коректного гелеутворення з ними. Для отримання гарного гелеутворення зі сполуками цього типу основа повинні нейтралізувати як гелеутворюючий засіб, так і активний інгредієнт. Основами, що найширше використовують для цього, є такі аміни, як триетаноламін та діетаноламін. Нещодавно як нейтралізуючий засіб для виготовлення препарату гелю для використання в терапії внаслідок його придат-

(13) C2

(11) 57075

(19) UA

них фізико-хімічних характеристик, а також низької токсичності було використано також трометамін [DCI trometamol, 2-аміно-2-(гідроксietил)-1,3-пропандіол] (K D Brenecker, Pharm Ind 51 (2) 199-202 (1989))

Трометамін має помітні переваги з точки зору фізико-хімічних та токсикологічних характеристик у порівнянні зі звичайно використовуваними амінами, як-то тріетаноламін та діетаноламін. Оскільки фізико-хімічні характеристики є важливими, трометамін є слабоосновним полярним аміном ( $pK_b=7,8$ ), який утворює буферний розчин з величиною pH приблизно як у плазми, тому його використовують також як ізотонічний розчин (Martindale 31-st Ed) та для регулювання pH тіла та крові при її переливанні. З точки зору токсикологічних характеристик тріетаноламін та діетаноламін показані як потенційно небезпечні, зокрема, канцерогенні, сполуки на моделях *in vitro* (A Santamaria et al Ecotoxicol Environ Saf 34 (1) 56-58 (1996)) та на гризунах *in vivo* (Y Konishi et al FundamentAppl Toxicol 18 (1) 25-29 (1992), R L Melnick et al J Appl Toxicol 14 (1) 1-9 (1994) та там же 14 (1) 1-9 (1994)), при пероральному та місцевому застосуванні. З іншого боку, тріетаноламін при включенні у креми чи гелі викликає реакцію подразнення внаслідок його комбінації з іншими компонентами рецептури, наприклад, стеаратами. Ці сполуки показують потужну подразливу дію на людину (T L Batten et al Contact Dermatitis 30:159-161 (1994)). В свою чергу, трометамін зменшує ризик утворення канцерогенних нитрозамінів чи позбавляє від нього (K D Brenecker, Pharm Ind 51 (2) 199-202 (1989)), при цьому, будучи первинним аміном, він утворює нестабільні нитрозаміни, які розкладаються у присутності нитрозуючого агента. Більш того, трометамін сам по собі використовують як медикамент при респіраторних та метаболічних ацидозних синдромах (USP XXIII та Європейська фармакопея III вид.)

В літературі описано виготовлення фармацевтичних композицій з трометаміном для перорального прийому нестероїдних антизапальних сполук. В цих композиціях терапевтичний засіб, наприклад, дифлюнізал, змішують з трометаміном та потрібним активатором (A Philips, EP 293529, 1988), або використовують сіль терапевтичного засобу, наприклад, декскетопрофен-трометамол (G Carganico et al, IS 9202260, 1992), який посилює швидкість перорального поглинання медикаменту та початок його анальгетичної дії.

Як згадано вище, трометамін нещодавно було використано як нейтралізуючий засіб при виготовленні гелів для терапевтичного застосування. Фізичні характеристики утворених фармацевтичних композицій подібні до отриманих з тріетаноламіном, оскільки pH, в'язкість, органолептичні характеристики та стійкість при зберіганні є важливими (H Kim et al, JP 07309938, 1995 та S Tambunc et al, Pharm Res 13 (2) 279-83 (1996)). Більш того, використання трометаміну як нейтралізуючого засобу дозволяє внаслідок його низької основності додавати амін у більшій за стехіометричну кількість, і як наслідок, область максимальної в'язкості не має місця після стехіометричного додавання

аміну, як це відбувається при використанні тріетаноламіну та діетаноламіну, але після додавання більшої кількості аміну, буферна ємність утвореної композиції набагато вища (K D Brenecker, Pharm Ind 51 (2) 199-202 (1989)). Трометамін використано у фармацевтичних напівтвердих композиціях (гелі та ліпосоми) для лікування прищів та псоріазу (P M Charu, WO 9533389, 1995 та J C Hager, DE 4322158, 1995) в окиситичних гелях, що містять простагландини E, A та F2a (M Kravciv et al, CS 276067, 1992 та CS 277720, 1993), а разом з саліциловою та нікотиновою кислотами, у мазях для анальгетичного місцевого лікування м'язового болю ревматичного та артритного походження або після спортивного тренування (GB 1106580, 1968). Наприкінці, напівтверді фармацевтичні композиції описано як такі, що містять сіль трометаміну з кеторолаком для застосування цієї сполуки у формі зубної пасти (P F Cavanaugh et al, WO 9628144 A1, 1996) або розчину для полоскання роти (P F Cavanaugh et al Inflammopharmacology 3 (4) 313 (1995) та G R Kelm et al J Pharm Sci 85 (8) 842 (1996)) при лікуванні пародонтозу та інших захворювань.

Мета винаходу тому полягає в отриманні гелю анальгетичного та антизапального засобу, декскетопрофен-трометамолу, що повністю стабільний при зберіганні без помітних змін вигляду продукту в часі.

Відповідно рівню техніки, поліакриловий гелі арилпропіонової кислоти можна виготовити з активного інгредієнту як вільної кислоти, розчиняючи її в такому придатному розчиннику, як етанол, та змішуванням її з дисперсією, утвореною карбомером та водою, а наприкінці нейтралізуючи її фізіологічно прийнятним аміном, як-то тріетаноламіном, діетаноламіном або трометаміном, отримуючи потрібний гелі. Гелі декскетопрофену (в межах концентрацій 1 - 3%), виготовлений згідно з цим способом з використанням в якості аміну тріетаноламіну та діетаноламіну, має тенденцію ставати непрозорим через 1 - 6 місяців внаслідок осадження активного інгредієнту як такого, або як солі з нейтралізуючим аміном. Це осадження навіть сильніше помітно при температурах нижче 20°C, які звичайно часто відповідають умовам зберігання.

Згідно з винаходом, особливо при використанні в якості нейтралізуючого засобу трометаміну, осадження не відбувається, отриманий гелі має високу стабільність (більшу за 2 роки) та сприятливі реологічні та тиксотропні характеристики.

Несподівано, при виготовленні цього гелю з використанням в якості активного інгредієнту декскетопрофен-трометамолу замість декскетопрофену та аміну в кількості, що якраз необхідна для нейтралізації гелеутворюючого засобу, не спостерігали осадження з будь-яким з використовуваних амінів, в якості яких можна застосовувати велике число таких амінів, як тріетаноламін, діетаноламін, трометамін, особливо кращим та зручним є використання трометаміну також в якості нейтралізуючого засобу, з огляду на його однорідність, з аміном, що утворює сіль з активним інгредієнтом та, поверх усього, дає знижену токсичність. Гелі декскетопро-

рофен-триметамолу, виготовлений з триметаміном, виявляється помітно менш фотоалергічним за звичайні гелі

Використання декскетопрофен-триметамолу як терапевтичного засобу разом з тріетаноламіном чи діетаноламіном враховують при потребі зниження вмісту аміну в гелі

Спосіб виготовлення гелю з вмістом декскетопрофен-триметамолу з концентрацією 1,5 - 4,5% (що відповідає 1 - 3% декскетопрофену) звичайно включає спершу утворення дисперсії з вмістом 0,5 - 5,0% карбомеру, 10 - 40% етанолу та 60 - 90% демінералізованої води, як варіант, у присутності придатної ароматизуючої олії (0,05 - 0,5% від загальної кількості гелю) Цю дисперсію далі змішують з розчином декскетопрофен-триметамолу (1,5 - 4,5% від загальної кількості гелю) та такого придатного аміну (0,5 - 3% від загальної кількості гелю), як триметамін, тріетаноламін чи діетаноламін, в демінералізованій воді (4 - 10% основи від загальної кількості гелю) Після утворення стійкого гелю доводять рН до величини 5 - 7, переважно 6 - 6,5 Наприкінці гелі деаерують під неглибоким вакуумом При використанні в якості нейтралізуючого засобу триметаміну декскетопрофен-триметамол можна також виготовити *in situ* В цьому випадку спосіб включає виготовлення 1 - 3% розчину декскетопрофену від загальної кількості гелю в етанолі (25-40%), що містить придатну ароматизуючу олію (0,05 - 0,5%), який далі додають до дисперсії 0,5 - 5,0% карбомеру у воді Через певний час, 15 - 30 хвилин, для надійної гомогенізації утвореної дисперсії до неї додають декскетопрофен триметамін в еквімолярній по відношенню до декскетопрофену кількості (0,5 - 1,5%), а під кінець карбомер нейтралізують 0,5 - 3% фізіологічно сумісного аміну, як-то тріетаноламін, діетаноламін чи триметамін з доведенням рН до величини 5 - 7, переважно 6 - 6,5 Наприкінці гелі деаерують під неглибоким вакуумом

Гелі згідно з винаходом мають довготермінову стабільність при зберіганні у звичайних умовах (15 - 35°C) протягом довгого часу та виявляють чудову антизапальну та анальгетичну дію без помітної токсичної дії при безпосередньому нанесенні на шкіру

Нижченаведені приклади ілюструють спосіб згідно з винаходом

Приклад 1 Виготовлення гелю на основі (+)-(S)-2-(3-бензоілфеніл)пропіонату триметаміну з триметаміном як нейтралізуючим засобом

Реактор на 200л, що обладнаний мішалкою, завантажують 40,8л етанолу, 0,1кг придатної ароматизуючої олії, 57,5л демінералізованої води та

1,5 карбомеру Суміш перемішують до утворення гомогенної дисперсії 15 хвилин Утворену дисперсію змішують з розчином 1,4кг триметаміну, 1,85кг (+)-(S)-2-(3-бензоілфеніл)пропіонату та 5,65л води і перемішують до отримання надійного розподілу 15 хвилин Після цього перемішування зупиняють і доводять рН до 6 - 6,5 Наприкінці гелі деаерують під неглибоким вакуумом

Приклад 2 Виготовлення гелю на основі (+)-(S)-2-(3-бензоілфеніл)пропіонату триметаміну з діетаноламіном як нейтралізуючим засобом

Реактор на 200л, що обладнаний мішалкою, завантажують 40,8л етанолу, 0,1кг придатної ароматизуючої олії, 57,5л демінералізованої води та 1,5 карбомеру Суміш перемішують до утворення гомогенної дисперсії 15 хвилин Утворену дисперсію змішують з розчином 1,04кг діетаноламіну, 1,85кг (+)-(S)-2-(3-бензоілфеніл)пропіонату та 6,01л води і перемішують до отримання надійного розподілу 15 хвилин Після цього перемішування зупиняють і доводять рН до 6 - 6,5 Наприкінці гелі деаерують під неглибоким вакуумом

Приклад 3 Виготовлення гелю на основі (+)-(S)-2-(3-бензоілфеніл)пропіонату триметаміну з тріетаноламіном як нейтралізуючим засобом

Реактор на 200л, що обладнаний мішалкою, завантажують 40,8л етанолу, 0,1кг придатної ароматизуючої олії, 57,5л демінералізованої води та 1,5 карбомеру Суміш перемішують до утворення гомогенної дисперсії 15 хвилин Утворену дисперсію змішують з розчином 1,58кг тріетаноламіну, 1,85кг (+)-(S)-2-(3-бензоілфеніл)пропіонату та 5,47л води і перемішують до отримання надійного розподілу 15 хвилин Після цього перемішування зупиняють і доводять рН до 6 - 6,5 Наприкінці гелі деаерують під неглибоким вакуумом

Приклад 4 Виготовлення гелю на основі (+)-(S)-2-(3-бензоілфеніл)пропіонової кислоти

Реактор на 1500л, що обладнаний мішалкою, завантажують 408л етанолу, 12,5кг (+)-(S)-2-(3-бензоілфеніл)пропіонової кислоти та 0,1кг придатної ароматизуючої олії Суміш перемішують 15 хвилин, потім змішують з дисперсією 15кг карбомеру та 575л демінералізованої води, що виготовлена змішуванням двох компонентів та енергійним перемішуванням механічною мішалкою Утворену дисперсію перемішують до отримання надійної гомогенізації 20 хвилин, а потім змішують з розчином 21 кг триметаміну та 55,5 л демінералізованої води та перемішують до отримання надійного розподілу 15 хвилин Після цього перемішування зупиняють і доводять рН до 6 - 6,5 Наприкінці гелі деаерують під неглибоким вакуумом