



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41974 (13) C2

(51) 7 A61K31/04, A61K31/18,  
A61P29/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ТЕРАПЕВТИЧНА ПРОТИЗАПАЛЬНА ТА АНАЛГЕТИЧНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ, ЩО МІСТИТЬ NIMESULIDE (ВАРІАНТИ), ТА СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ

(21) 96072922

(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 Сингх, IN

(73) ПАНАСЕА БІОТЕК ЛІМІТЕД, IN

(56) US, A, 4 557 934, 1985

US, A, 5 283 261, 1994

US, A, 5 380 761, 1995

US, A, 5 446 070, 1995

EP, A, 0159168, 1985

WO, A, 91 17774, 1991

WO, A, 94 28031, 1994

WO, A, 95 34533, 1995

(57) 1. Терапевтическая противовоспалительная и анальгетическая фармацевтическая композиция для местного/трансдермального применения, содержащая активное вещество и наполнитель/основу, отличающаяся тем, что в качестве активного вещества она содержит Nimesulide – N-(4-нитро-2-феноксифенилметансульфонамид), а в качестве наполнителя – основу/наполнитель, улучшающий трансдермальное поглощение, при следующем соотношении компонентов

Nimesulide	0,1 - 10% мас./мас
------------	--------------------

основа/наполнитель,	
---------------------	--

улучшающий трансдер-	
----------------------	--

мальное поглощение	90 - 99,9% мас./мас,
--------------------	----------------------

причем указанная основа/наполнитель, улучшающий трансдермальное поглощение содержит

усилитель трансдермаль-	
-------------------------	--

ного поглощения	0,5 - 80% мас./мас
-----------------	--------------------

наполнитель/основу	5,0 - 97% мас./мас,
--------------------	---------------------

а указанная основа/наполнитель содержит воду в количестве 1 - 15% мас./мас

2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит гелеобразующий агент/загуститель в количестве 0,2% - 19% мас./мас

3. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит поверхностно-активное вещество в количестве до 12% мас./мас

4. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит нейтрализующее

средство/средство коррективы pH в количестве до 2,0% мас./мас

5. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанный усилитель трансдермального поглощения выбран из C<sub>12-24</sub> моно- или полиненасыщенных жирных кислот или их соответствующих спиртов

6. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанный усилитель трансдермального поглощения выбран из сульфоксидов, амидов или пирролидонов

7. Композиция по п. 6, отличающаяся тем, что указанный усилитель трансдермального поглощения представляет собой диметилацетамид

8. Композиция по п. 3, отличающаяся тем, что указанное поверхностно-активное вещество представляет собой фармацевтически приемлемое поверхностно-активное гидрофильное или липофильное поверхностно-активное вещество или их смесь

9. Композиция по п. 8, отличающаяся тем, что указанное поверхностно-активное вещество выбрано из полиоксиэтилен-сорбитовых эфиров жирных кислот, блок-сополимеров полиоксиэтилена-полиоксипропилен, полиоксиэтиленовых эфиров жирных кислот, пропиленгликолевых моно- и диэфиров жирных кислот, липофильных поверхностно-активных веществ, сорбитовых эфиров жирных кислот или моноглицеридов

10. Композиция по п. 2, отличающаяся тем, что указанный гелеобразующий агент/загуститель выбран из синтетических или полусинтетических полимерных материалов, полиакрилата и полиакрилатных сополимерных смол, целлюлозы и целлюлозных производных или поливиниловых смол

11. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что вода присутствует в количестве 9-11% мас./мас

12. Композиция по п. 11, отличающаяся тем, что вода присутствует в количестве 9,5-10,5% мас./мас

13. Композиция по п. 4, отличающаяся тем, что нейтрализующее средство/средство коррективы pH выбрано из группы, состоящей из бикарбоната натрия, гидроксида натрия, гидроксида калия, буры, гидрофосфата натрия и дигидрофосфата натрия

14. Композиция по п. 4, отличающаяся тем, что нейтрализующее средство/средство корректив-

ки pH представляет собой полярный органический амин

15 Композиция по п 1, **отличающаяся** тем, что наполнитель/основа выбрана из фармацевтически приемлемых низших ( $C_{1-5}$ ) алканолов, водорастворимых макрогелей, 1,2-пропиленкарбоната, пропан-1,2-диола, 1,2-пропиленгликоля, глицеролтриацетата, глицерол(1,2,3)-триацетина или низших кетонов

16 Терапевтическая противовоспалительная и анальгетическая фармацевтическая композиция для местного трансдермального применения, содержащая активное вещество и наполнитель/основу, **отличающаяся** тем, что в качестве активного вещества она содержит Nimesulide – N-(4-нитро-2-феноксифенилметансульфонамид), в качестве наполнителя/основы - наполнитель/основу, содержащую воду, при этом указанная композиция дополнительно содержит усилитель трансдермального поглощения, гелеобразующий агент/загуститель и поверхностно-активное вещество, при следующем соотношении компонентов

Nimesulide	0,1 - 10% мас /мас
усилитель трансдермального поглощения	0,5-60% мас /мас
гелеобразующий агент/загуститель	0,2-19% мас /мас
наполнитель/основа, содержащая воду	5-97% мас /мас
поверхностно-активное вещество	до 12% мас /мас

17 Терапевтическая противовоспалительная и анальгетическая фармацевтическая композиция для местного трансдермального применения, содержащая активное вещество и наполнитель/основу, **отличающаяся** тем, что в качестве активного вещества она содержит Nimesulide – N-(4-нитро-2-феноксифенилметансульфонамид) и дополнительно - усилитель трансдермального поглощения, гелеобразующий агент/загуститель, поверхностно-активное вещество и нейтрализующее средство/средство корректировки pH, при следующем соотношении компонентов

Nimesulide	0,1-10% мас /мас
усилитель трансдермального	

ного поглощения	0,5-60% мас /мас
гелеобразующий агент/загуститель	0,2-19% мас /мас
наполнитель/основа	5-97% мас /мас
поверхностно-активное вещество	до 12% мас /мас
нейтрализующее средство/средство корректировки pH	до 2% мас /мас

18 Композиция по п 1, **отличающаяся** тем, что она не образует пятен

19 Композиция по п 16, **отличающаяся** тем, что она не образует пятен

20 Композиция по п 17, **отличающаяся** тем, что она не образует пятен

21 Способ получения терапевтической противовоспалительной и анальгетической фармацевтической композиции для местного/трансдермального применения, включающий смешивание компонентов композиции, **отличающийся** тем, что смешивание проводят следующим образом

(а) смешивают 0,5% - 30% мас /мас усилителя трансдермального поглощения с 2,5% - 30% мас /мас одним или более наполнителей или основ,

(б) к полученной на стадии (а) смеси добавляют 0,1% - 10% мас /мас Nimesulide с последующим перемешиванием полученной смеси до полного растворения,

(в) перемешивают отдельно 0,5% - 12% мас /мас поверхностно-активного вещества, 0,2% - 50% мас /мас гелеобразующего средства/загустителя и 2,5% - 30% мас /мас одного или более наполнителей или основ, после чего перемешивают всю смесь,

(г) смесь, полученную на стадии (б), добавляют к смеси, полученной на этапе (в) при перемешивании до получения требуемой композиции

22 Способ по п 21, **отличающийся** тем, что на стадии (г) к композиции добавляют нейтрализующее средство или средство для корректировки pH для нейтрализации или корректировки pH смеси

23 Способ по п 22, **отличающийся** тем, что нейтрализующее средство или средство для корректировки pH добавляют в количестве до 2,0% мас /мас

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

Лекарственный препарат, предназначенный для трансдермального поглощения, должен проходить через различные слои кожи прежде, чем он достигнет места своего действия

Эти слои кожи различаются по своей природе, одни из них являются гидрофильными, тогда как другие - липофильные (Montagna W Parakkhal PF The Structure and Function of the Skin, 3rd ed Academic Press, New York, 1974) Соответственно, любое лекарственное средство, ко-

торое используется трансдермально, должно обладать как гидрофильными, так и липофильными свойствами Nimesulide, который представляет собой азотосодержащее соединение (4 нитро, 2 феноксифенил метансульфонамид), является высоко гидрофобным лекарственным препаратом и, следовательно, рассматривается как плохой кандидат для трансдермального поглощения При прикладывании к коже он поглощается в минимальных количествах или не поглощается вовсе

Трансдермальный путь поступления вещества в организм при применении противовоспалительных средств обладает многими преимуществами по сравнению с оральным способом применения, а именно меньшая дозировка, более низкая токсичность/побочное действие, отсутствует раздражение желудочно-кишечного тракта,

отсутствует синдром сбрасывания дозы в тело и, кроме того, имеется возможность более точного выбора места применения (Chien YW Novel Drug Delivery System, Marcel Dekker, New York, 1982)

Изучение рынка и обзор литературы показали, что в настоящее время отсутствуют подходящие эффективные составы Nimesulide для трансдермального применения

В патенте, описывающем молекулу лекарственного препарата Nimesulide (Патент США № 3,840,597), приводится использование Nimesulide в качестве противовоспалительного средства в дозах от 1 мг до 500 мг на кг массы тела в виде крема, геля, пластырей и тому подобных форм. Согласно проведенным исследованиям было показано, что этот лекарственный препарат либо выпадает в осадок в обычном составе, либо осаждался при прикладывании к коже человека в виде обычного геля или крема в выше зафиксированной дозировке и практически трансдермальное поглощение не происходило. Непреодолимым затруднением является присущая Nimesulide нерастворимость в водной среде и, вследствие этого, применение такой лекарственной формы, которая может содержать Nimesulide в достаточно высокой концентрации, чтобы обеспечить полезное использование и удовлетворить требуемым критериям в части биологической доступности, то есть обеспечить эффективное поглощение с кожной поверхности

В патенте США № 5,446,070, выданном группе авторов во главе с Mantell, раскрывается пластичная ограниченная композиция, обладающая биологической адгезией. Настоящее изобретение, однако, не является ни ограниченной композицией, ни биоадгезивной композицией. Предлагаемая композиция является неограниченной в том смысле, что она может применяться на больших участках тела, воздействуя на месте воспаления, например на синовиальную жидкость в суставах

Во-вторых, если патент, выданный Мантеллу, ограничивается концентрацией растворителя в пределах от 5 до 70% по массе, то концентрация растворителя в настоящем изобретении доходит до 99,99%, поскольку предлагаемая композиция представляет собой накладываемую без ограничений композицию

Кроме того, в патенте, выданном Мантеллу и др., требуется применение пластификатора, тогда как в настоящем изобретении пластификатор не требуется в виду его бесполезности

Что касается наличия полисахаридов, то в настоящем изобретении они используются совместно с неполисахаридами, а концентрация полисахаридов составляет в процентном отношении гораздо меньшую величину по массе, чем значение 20-30% по массе, принятое в описании изобретения Мантеллы

Кроме того, использование полисахаридов в изобретении Мантеллы в большом количестве обуславливается необходимостью биоадгезии, что в данном случае не требуется

Мантелл, кроме того, заявляет воду как существенный фактор, тогда как в настоящем изобретении наличие воды в композиции является необходимым

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)

Целью настоящего изобретения является создание терапевтической композиции, содержащей Nimesulide в сочетании с другими соединениями, которые изменяют гидрофобное свойство Nimesulide, а также способ ее получения, что делает возможным использование упомянутой композиции для прямого применения на коже при лечении воспалений с помощью трансдермального поглощения

Другой целью настоящего изобретения является создание новой терапевтической композиции, содержащей Nimesulide в сочетании с другими соединениями, что делает возможным использование упомянутой композиции для прямого применения на коже при лечении воспалений с помощью трансдермального поглощения при уровнях дозы, которые гораздо ниже, чем применяемые уровни в известных решениях

Предлагается новая терапевтическая противовоспалительная и анальгезирующая фармацевтическая композиция для местного использования, содержащая

- |   |                         |
|---|-------------------------|
| 1 Nimesulide  | 0,1% - 10% масса/масса  |
| 2 Наполнитель, улучшающий трансдермальное поглощение                              | 90% - 99,9% масса/масса |
| Упомянутый наполнитель, улучшающий трансдермальное поглощение, действует как пре- |                         |

концентрат микроносителя или микроноситель и содержит

- |  |                        |
|--|------------------------|
| 1 Усилитель трансдермального поглощения, описанный здесь             | 0,5% - 60% масса/масса |
| 2 Поверхностно-активное вещество, описанное здесь                    | 0,0% - 12% масса/масса |
| 3 Гелеобразующий агент/загуститель, описанный здесь                  | 0,2% - 19% масса/масса |
| 4 Один или более наполнителей/основ, включая воду, как описано здесь | 5% - 97% масса/масса   |

Предпочтительно наполнитель, улучшающий трансдермальное поглощение композиции, содержит

- |  |                        |
|--|------------------------|
| 1 Усилитель трансдермального поглощения, описанный здесь | 0,5% - 60% масса/масса |
| 2 Поверхностно-активное вещество, описанное здесь        | 0,0% - 12% масса/масса |

- 3 Гелеобразующий агент/загуститель, описанный здесь 0,2% - 19% масса/масса
- 4 Один или более наполнителей/основ, включая воду, как описано здесь 5% - 97% масса/масса

Требуемая концентрация воды в композиции находится в интервале от 1% до 15% по массе, предпочтительно 9% - 11% по массе и более предпочтительно в интервале от 9,5% до 10,5% по массе

Кроме вышеприведенных ингредиентов композиция содержит также нейтрализующее средство или средство корректировки pH в соответствии с приведенным описанием в интервале от 0,0% до 2,0%

В соответствии с настоящим изобретением было найдено, что имеется возможность улучшить растворимость и доставить высоко гидрофобное лекарственное средство типа Nimesulide к месту воздействия с помощью трансдермального способа поступления вещества в организм. Настоящее изобретение включает в себя и способ введения Nimesulide в состав, который позволит увеличить растворимость лекарственного препарата и переносить его сквозь барьеры кожи в интактное состояние к месту воздействия

Предпочтительным является наполнитель, улучшающий трансдермальное поглощение композиции, содержащий

- 1 Усилитель трансдермального поглощения, описанный здесь 6% - 15% масса/масса
- 2 Поверхностно-активное вещество, описанное здесь 0,5% - 12% масса/масса
- 3 Гелеобразующий агент/загуститель, описанный здесь 0,5% - 19% масса/масса
- 4 Один или более наполнителей/основ, включая воду, как описано здесь 5% - 60% масса/масса

Предпочтительное содержание Nimesulide находится в интервале от 1% до 5% по массе. Более предпочтительно, чтобы композиция для местного применения содержала также нейтрализующее средство/средство корректировки pH, как это описано здесь, в интервале от 0,0% до 2,0% по массе

Новая терапевтическая противовоспалительная и анальгезирующая композиция для местного применения в соответствии с настоящим изобретением изготавливается способом, который состоит из следующих этапов

(а) 0,5%-30% по массе усилителя трансдермального поглощения смешивается с 2,5% - 30% по массе количеством одного или более наполнителей или основ в контейнере при перемешивании и к полученной смеси добавляют 0,1% - 10% по массе Nimesulide и перемешивают до полного растворения,

(b) 0,5% - 12% по массе поверхностно активного вещества, 0,2% - 50% по массе гелеобразующего средства/загустителя и 2,5% - 30% по массе

одного или более наполнителей или основ смешивают в гомогенизаторе до получения гомогенизированной смеси,

(с) Смесь, полученную на этапе (а), добавляют к гомогенизированной смеси, полученной на этапе (b), при перемешивании без образования завихрений, чтобы избежать азрации смеси. После этого путем добавления 0,0%-2,0% нейтрализующего средства или средства корректировки pH смесь нейтрализуется или же ее pH доводится до кислотного значения при медленном перемешивании, что приводит к получению требуемой противовоспалительной и анальгезической композиции

В качестве вещества, способного улучшить трансдермальное поглощение, могут использоваться предпочтительно C<sub>12-24</sub> моно- или полиненасыщенные жирные кислоты, как например, вакценовая, цис-вакценовая, линолевая, линоленовая, элаидиновая, олеиновая, петроселиновая, эруковая или ацетэруковая кислоты, или любой из соответствующих им спиртов, особенно олеиновой кислоты или олеиновый спирт, или 1-додецила за циклогептан-2-один, известный также как азон, окислы сернистого алкила типа диметилсульфоксид, n-децил метилсульфоксид, амиды типа диметилацетамид, диметилформамид и N,N-диетилм-толуамид, пирропидоны типа 2-кетопирропидин и N-метил-2 пирропидин

В качестве поверхностно-активных веществ могут использоваться любые фармацевтически приемлемые гидрофильные или липофильные сурфактанты или их смеси, особенно пригодными для этой цели являются продукты реакции натуральных или гидрированных растительных масел и этиленгликоля, то есть полиоксиэтилен гликопированные натуральные или гидрированные растительные масла, например, полиоксиэтилен гликопированное натуральное или гидрированное касторовое масло, особенно различные тенсиды (вещества, улучшающие поверхностное натяжение жидкостей), имеющиеся под фирменным названием CREMOPHOR, в частности CREMOPHOR RH 40 и CREMOPHOREL. Для такого использования пригодны также и другие сурфактанты, доступные под фирменными названиями NIKKOL, например, NIKKOL HCO-60,

полиоксиэтиленовые эфиры сорбита и жирных кислот, например моно- и трилаурил, палмитил, стеарил и олеил эфиры, которые имеются на рынке под фирменным названием TWEEN, предпочтительно TWEEN 40 и TWEEN 80,

блок-сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилена, например, те, которые имеются на рынке под фирменным названием POLOXAMER, предпочтительно, POLOXAMER 188,

полиоксиэтиленовые эфиры жирных кислот, например, полиоксиэтиленовые эфиры стеариновой кислоты, коммерчески доступные под фирменным названием MYRJ, а также полиоксиэтиленовые эфиры жирных кислот, коммерчески доступные под фирменным названием CEIOL HE,

пропиленгликолевые эфиры моно- и дижирных кислот, такие как пропиленгликолевый эфир дикаприлевой кислоты, пропиленгликолевый эфир дилауровой кислоты, пропиленгликолевый эфир гидроксистеариновой кислоты, пропиленгликолевый эфир изостеариновой кислоты,

пропиленгликолевый эфир лауриловой кислоты, пропиленгликолевый эфир рицинолевой кислоты, пропиленгликолевый эфир стеариновой кислоты

Примерами подходящих липофильных поверхностно-активных веществ являются продукты переэтерификации триглицеридов натурального растительного масла и полиалкиленовых многоатомных спиртов. Предпочтительными являются продукты, полученные путем переэтерификации 2 молярных частей триглицеридов натурального растительного масла с одной молярной частью полиэтиленгликоля (например, имеющего среднюю молекулярную массу в интервале от 200 до 800). Различные виды подобных продуктов переэтерификации являются коммерчески доступными под фирменным названием LABRAFIL, предпочтительно LABRAFIL M 1944 CS,

эфиры сорбита и жирных кислот коммерчески доступны под фирменным названием SPAN, включая эфиры сорбита - монолаурила, -монопальмитила, -моностеарила, -тристеарила, -моноолеила и триолеила,

моноглицериды, например, глицерол моноолеат, глицерол монопальмитат и глицерол моностеарат, коммерчески доступные под фирменными названиями MYVATEX, MYVAPIEX и MYVEROL

В качестве гелеобразующего средства/загустителя могут использоваться любые известные фармацевтически приемлемые средства, включая синтетические и полусинтетические полимерные материалы, полиакриловые и полиакриловые сополимерные смолы, например, полиакриловая кислота и смолы полиакриловой кислоты/метаакриловой кислоты, которые являются коммерчески доступными под фирменным названием CARBOPOL, в частности CARBOPOL 934, 940 и 941, и EUDRAGIT, в частности EUDRAGIT E, L, S, RL и RS,

целлюлоза и ее производные, включая алкиловые целлюлозы, например, метил-, этил- и пропилен-целлюлоза, гидроксипропил-целлюлоза, например, гидроксипропил целлюлоза, гидроксипропил алкилцеллюлоза, такая как гидроксипропил-метил-целлюлоза, ацилированные целлюлозы, например, целлюлоза-ацетаты, целлюлоза ацетат фталаты и их соли, такие как содиумкарбоксиметилцеллюлоза,

поливиниловые смолы, включая поливинилацетаты и спирты, а также другие полимерные материалы, в том числе альгинаты, например, альгиновая кислота и ее соли, например, альгинат натрия и пропиленгликольальгинат

В качестве нейтрализующего средства/корректора pH могут использоваться такие обычные средства, как бикарбонат натрия, гидроокись натрия, гидроокись калия, бура, вторичный кислый фосфат натрия и первичный кислый фосфат натрия. Предпочтительно использование полярных органических аминов типа диэтиламин, диизопропаноламин, триэтиламин и триэтанолламин

В качестве наполнителя/основы могут использоваться следующие вещества

фармацевтически приемлемые низшие (имеющие C<sub>1-5</sub>) спирты, в частности этанол, раст-

воримые в воде макроголы типа полиэтиленгликоля, имеющие среднюю молекулярную массу от 200 до 600 1,2-карбонатный пропилен, пропан-1, 2-диол и 1,2-пропиленгликоль, глиуеролтриацетат или (1,2,3)-триацетин, могут вводиться и низшие кетоны, в частности, ацетон и 1,2,3-пропанэтриол

Для обеспечения гидрофильности к композиции может добавляться вода в различной концентрации

Фармацевтически приемлемый C<sub>1-5</sub> алкил или тетрагидрофурурил, ди- или неполный или с низкой молекулярной массой моно- или полиоксисилканеидол, в частности те, которые выпускаются под фирменными названиями TRANSCUTOL и COLYCOFUROL

В качестве основы, имеющей липофильную фазу для получения эмульсий, могут использоваться триглицериды жирных кислот, предпочтительно среднецепные триглицериды жирных кислот, растительные масла типа кокосовое масло, оливковое масло, касторовое масло и их производные, этилолеат

В качестве основы при получении упомянутой терапевтической композиции в виде мази могут использоваться жирные кислоты, жиры, масла и воски животного происхождения типа воск пчел, спермацеты, ланолин, воски растительного происхождения или минерального происхождения типа твердого, мягкого и жидкого парафинов

Лекарственные формы для местного применения составляются так, чтобы окончательный продукт было просто применять и он не вызывал окрашивания. Для указанной терапевтической композиции в виде аэрозольного состава для местного применения в качестве фармацевтически приемлемых газов-вытеснителей могут использоваться хлорфторкарбоны, например, Propellant 11, Propellant 12, Propellant 114, углеводородные пропелленты типа n-бутана, изобутана и пропана, пропелленты со сжиженным газом, например, закись азота, двуокись углерода и азот

Новая терапевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением может использоваться в следующих формах

- 1 Водный гель местного применения
- 2 Эмульсия типа масло-в-воде или вода-в-масле или микроэмульсия или крем
- 3 Раствор для местного применения
- 4 Мазь
- 5 Аэрозольный состав для местного применения

Предлагаемая терапевтическая композиция может накладываться на кожу с применением физической формы энергии типа электрической энергии или ультразвуковой энергии с целью улучшения эффекта трансдермального поглощения лекарственного препарата

Далее это изобретение будет описано со ссылками на нижеследующие примеры

#### Пример 1

Получение лекарственной формы в виде геля местного применения

№№ п/п	Компонент	Количество, г
1	Nimesulide	2,0
2	Диметилацетамид	22,0
3	Этиловый спирт	40,0
4	Ацетон	10,0
5	Cremophor RH 40	4,0
6	Пропиленгликоль	38,0
7	Полиэтиленгликоль 400	48,8
8	Carbopol 934	4,0
9	Вода	30,0
10	Диэтиламин	1,2
Всего		200,0

Этап(а) Диметилацетамид смешивается с этиловым спиртом и ацетоном при температуре 30°C в контейнере при помешивании. К этой смеси добавляется Nimesulide и перемешивается до полного растворения.

Этап (b) Пропиленгликоль, полиэтиленгликоль 400 и вода смешиваются в гомогенизаторе. К полученной гомогенизированной смеси добавляется небольшими порциями 1,5% по массе карбополя 934 одновременно при комнатной температуре, а скорость гомогенизатора удерживается примерно на уровне 1500-2000 оборотов в минуту.

Этап (с) Смесь, полученную на этапе (а) добавляют к смеси, полученной на этапе (b) при перемешивании без образования завихрений для того, чтобы избежать аэрации смеси, предпочтительно, в вакууме (25 мм ртутного столба). Полученная смесь нейтрализуется путем медленного добавления диэтиламина при медленном перемешивании при температуре 25-30°C и в вакууме (25 мм ртутного столба) до образования состава геля.

#### Пример 2

Получение лекарственной формы в виде эмульсии местного применения.

№№ п/п	Компонент	Количество, г
1	Nimesulide	1,0
2	Transcutol	35,0
3	Вода	10,0
4	Вторичный кислый фосфат натрия	0,1
5	Cremophor RH 40	5,0
6	Labrafil M 1944 CS	10,0
7	Глицерилмоностеарат	8,0
8	Стеариновая кислота	13,0
9	Этилолеат	2,9
10	Диметилсульфоксид	15,0
Всего		100,0

Растворить Nimesulide в смеси (6), (7), (8), (9) и (10) с подогревом. Отдельно смешать (2), (3), (4) и (5) и к этому медленно добавить смесь с Nimesulide при помешивании.

#### Пример 3

Получение лекарственной формы в виде раствора для местного применения.

№№ п/п	Компонент	Количество, г
1	Nimesulide	1,0
2	Диметилформамид	10,0
3	Вода	2,0
4	Этиловый спирт	20,1
5	Пропиленгликоль	25,0
6	Полиэтиленгликоль 400	42,0
7	Гидроксипропилметил-целлюлоза	1,0
8	Триэтаноламин	0,2
9	Вода	1,0
Всего		100,0

Растворить Nimesulide в (2) при перемешивании, а (3), (4), (5), (6), (7) и (8) добавить с перемешиванием до получения чистого раствора.

#### Пример 4

Получение лекарственной формы в виде мази для местного применения.

№№ п/п	Компонент	Количество, г
1	Nimesulide	2,0
2	Диметилсульфоксид	21,0
3	Глицерилмоноостеарит	16,0
4	Минеральное масло	62,1
5	Медицинский вазелин	97,0
6	Вода	2,0
Всего		200,0

Нагреть (3), (4) и (5) и добавить при перемешивании раствор Nimesulide в диметилсульфоксиде

**Пример 5**  
Получение аэрозольной лекарственной формы для местного применения

№№ п/п	Компонент	Количество, г
1	Nimesulide	1,0
2	Диметилацетамид	10,0
3	Этиловый спирт	10,0
4	Cremophor RH 40	10,0
5	Propellant 114	29,0
6	Propellant 12	39,0
7	Вода	1,0
Всего		100,0

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

Уровни доз предлагаемой новой противовоспалительной и анальгезирующей композиции являются много ниже уровней доз обычных составов Nimesulide при одинаковой эффективности результатов

Различные формы терапевтической композиции, приготовленной в соответствии с настоящим изобретением, были подвергнуты исследованиям в лабораторных условиях на степень облегчения под действием лекарственного препарата, используя при этом разрешенную фармакопеей США модифицированную установку растворения, соединенную с ячейкой усилителя (Pharm Tech Jan 1995, 52-58) В качестве среды растворения использовался фосфатный буферный раствор с pH 7,4 Результаты исследования показали, что накопленное лекарственное облегчение и поток

проникновения были пропорциональны лекарственной нагрузке

Предлагаемые композиции подверглись также стандартному фармакологическому тестированию для измерения противовоспалительного действия в отношении эдемы крысиных лап и эритемы морских свинок Эти тесты показали заметную интенсивность воздействия по сравнению с плацебо

Предлагаемая терапевтическая композиция была испытана также на шестидесяти здоровых добровольно согласившихся людях в отношении появления раздражения или других нежелательных побочных эффектов Случаев раздражения/побочных эффектов не наблюдалось

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