



УКРАЇНА

(19) UA (11) 42795 (13) C2

(51) 7 A61K31/18, A61K9/06, A61K47/14,  
A61K47/16, A61K47/30, A61K47/44,  
A61P29/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ЗОВНІШНЬОГО ЗАСТОСУВАННЯ, ЩО МІСТИТЬ НІМЕСУЛІД, І СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ

(21) 97052403

(22) 01.04.1996

(24) 15.11.2001

(31) PCT/JP95/02045

(32) 05.10.1995

(33) WO

(86) PCT/JP96/00849, 01.04.1996

(46) 15.11.2001, Бюл. № 10, 2001 р.

(72) Міята Сатору, JP, Танігуті Ясуакі, JP, Масуда Кендзі, JP, Кавамура Йоїті, JP

(73) ГЕЛСІНН ГЕЛСКЕР С. А., СН

(56) US, A, 4534980, 1985

(57) 1. Противовоспалительное средство для наружного применения, содержащее нимесулид в качестве активного ингредиента и основу, в которой нимесулид введен в указанную основу в тонкоизмельченном виде.

2. Противовоспалительное средство по п. 1, отличающееся тем, что нимесулид введен в количестве 0,1-5% по массе.

3. Противовоспалительное средство по п. 1, отличающееся тем, что его pH составляет 4-8.

4. Противовоспалительное средство по п. 1, отличающееся тем, что основа содержит гидрофильный полимер, белый петролатум, маслянистое вещество, неионное ПАВ, воду, щелочное вещество и/или усилитель всасывания.

5. Противовоспалительное средство по п. 4, отличающееся тем, что усилитель всасывания является органическим основанием, хротамитомом, эфиром среднецепной жирной кислоты, L-ментолом и/или бензиловым спиртом.

6. Противовоспалительное средство по п. 5, отличающееся тем, что органическое основание является диизопропаноламином, меглумином, триэтаноламином и/или 1-(2-гидроксизтил)пирролидином.

7. Противовоспалительное средство по любому из пп. 1-6, отличающееся тем, что лекарственная

форма выполнена в виде пастообразного препарата.

8. Противовоспалительное средство по п. 7, отличающееся тем, что нимесулид в количестве 0,1-5% по массе введен в желеобразную основу пасты, содержащую (в % по массе) 0,2-3 гидрофильного полимера, 2-20 маслянистого вещества, 0,5-7 неионного ПАВ, 0,01-5 щелочного вещества и 50-90 воды.

9. Противовоспалительное средство по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что лекарственная форма выполнена в виде мазеобразного препарата.

10. Противовоспалительное средство по п. 9, отличающееся тем, что 0,1-5% по массе нимесулида смешано с петролатумномасляной основой, содержащей (в % по массе) 35-80 белого петролатума, 2-20 маслянистого вещества и 0,5-7 неионного ПАВ.

11. Способ получения противовоспалительного средства для наружного применения, который включает постепенное введение нимесулида в качестве активного ингредиента в виде тонкоизмельченных частиц в основу и распределение нимесулида в ней перемешиванием.

12. Способ по п. 11, отличающийся тем, что в качестве основы используют расплавленный нагретом маслянистый компонент.

13. Способ по п. 11, отличающийся тем, что маслянистую фазу расплавленных нагретом маслянистых компонентов и водную фазу, в которой растворены водорастворимые компоненты, соединяют перемешиванием и используют как основу.

14. Способ по любому из пп. 11-13, отличающийся тем, что в качестве тонкоизмельченного используют нимесулид с диаметром частиц 0,01-75 мкм.

Изобретение относится к противовоспалительному средству для наружного применения с нимесулидом как активным ингредиентом, а конкретно - к такому противовоспалительному, содержащему нимесулид как активный ингредиент и основу, средству для наружного применения, в ко-

тором нимесулид смешан с основой в тонкоизмельченном виде, и к способу его получения.

Нестероидные противовоспалительные препараты имеют тот недостаток, что при оральном введении вызывают расстройства желудочно-кишечного тракта. Для устранения этого недостатка

были проведены работы по их усовершенствованию, причем некоторые коммерческие продукты были введены в клиническую практику. Однако применяемые ныне средства дают недостаточный клинический эффект, даже если проявляют эффективность в базисных тестах.

Нимесулид (4-нитро-2-феноксиметансульфонанилид) - одно из нестероидных противовоспалительных средств, впервые синтезированное фирмой Riker Co. в США, а затем примененное как оральный препарат в Европе фирмой Helsinn Co. в Швейцарии. Известно, что, в отличие от обычных кислотных противовоспалительных средств, нимесулид селективно подавляет PGE<sub>2</sub>(COX<sub>2</sub>) и является новым клинически эффективным фармацевтическим средством.

Известны патент США 3480597 на вещество и акцептованные заявки Японии (Kokoku) Sho-58-35989, Sho-59-50984 и Sho-59-44311 на способ. Однако в указанных источниках не приведены рабочие примеры реальных фармацевтических составов, хотя и упоминаются такие лекарственные формы, как капсула, паста, гель, пластырь и т. п.

Дополнительно можно отметить японскую выложенную заявку на патент (Kohyo) Hei-6-502842 на основе РСТ-заявки, относящуюся к фармацевтическому препарату на основе нимесулида. Эта заявка касается получения соединения нимесулида с циклодекстрином для придания нимесулиду водорастворимости и улучшения его всасываемости в желудочно-кишечном тракте. Такое средство не применимо наружно и, следовательно, неизвестно ни использование нимесулида как препарата для наружного применения, ни его реальное использование для наружного применения в виде специальных лекарственных форм.

Несмотря на равную или большую, чем у индометацина, который считается сильнодействующим противовоспалительным средством, фармакологическую эффективность, существует ряд нерешенных проблем использования нимесулида как препарата для местного наружного применения. Во-первых, он плохо растворим в воде и разных органических растворителях. Во-вторых, при смешивании нимесулида с растворителем с высокой растворяющей способностью возникают раздражение и растрескивание кожи, зуд и гиперемия. В-третьих, даже если нимесулид растворен, полученный фармацевтический препарат оказывается ярко-желтым и потому неприятным на вид. В-четвертых, применяемые фармацевтические составы пачкают контактирующую с ними одежду.

Таким образом, попытки использования нимесулида в качестве препарата для наружного применения были безуспешны.

В основу изобретения положена задача создать такое, содержащее нимесулид, противовоспалительное средство для наружного применения при местном лечении, которое обладало бы превосходной впитываемостью, исключало бы неприятную окраску и оберегало бы кожу.

В итоге обширных исследований недостатков применения нимесулида как препарата для наружного применения изобретатели обнаружили, что их можно избежать, если нимесулид введен в основу в тонкоизмельченном виде, что и предложено согласно изобретению. В этом случае нимесулид

неожиданно проявляет фармацевтическую эффективность, равную или большую, чем у фармацевтических препаратов в виде его растворов. При этом может быть уменьшен расход дисперсионной среды и, соответственно, повышена сохранность кожи. Далее, в отличие от раствора нимесулида не возникает окрашивание фармацевтического препарата. Таким образом, могут быть разрешены все вышеуказанные проблемы наружного применения.

Поставленная задача конкретно решена тем, что нимесулид как активный ингредиент в тонкоизмельченном виде введен в основу, содержащую маслянистое вещество, неионное ПАВ, щелочное вещество, воду и/или усилитель всасывания. Более конкретно, 0,1-5% по массе нимесулида как активного ингредиента для получения препарата для наружного применения в виде пасты или мази вводят в виде мелких частиц и распределяют перемешиванием в основе, которая дополнительно содержит гидрофильный полимер, или белый петролатум.

Нимесулид, как активный ингредиент, может быть использован в любой форме так долго, пока он находится в основе в тонкоизмельченном виде. С учетом затрат на измельчение и перемешивание предпочтителен диаметр частиц нимесулида 0,01 мкм или более. С другой стороны, с учетом способности к трансдермальному всасыванию и чувствительности при применении (из-за ощущения шероховатости) предпочтителен диаметр 75 мкм или менее, т. е. размер проходящих через сито 200 меш частиц, более предпочтителен - 0,5-50 мкм и еще более предпочтителен - 1-30 мкм).

Противовоспалительное средство для наружного применения, согласно изобретению, можно изготовить следующим способом. Например, пасту изготавливают перемешиванием масляной фазы расплавленных масляных компонентов и водной фазы, в которой растворены водорастворимые компоненты, добавлением нимесулида в виде тонкоизмельченных частиц, перемешиванием и охлаждением. Мазь изготавливают введением нимесулида в виде тонкоизмельченных частиц в расплав масляных компонентов при перемешивании и охлаждении с дальнейшим перемешиванием и охлаждением.

Желательно, чтобы фармацевтический препарат имел pH=4-8, а с учетом раздражения кожи и способности к трансдермальному всасыванию - предпочтительно 5-7.

Примерами основы для получения противовоспалительного средства для наружного применения, согласно изобретению, служат: так называемая желеобразная паста, содержащая гидрофильный полимер, маслянистое вещество, неионное ПАВ, щелочное вещество и воду; стеаратная паста, изготовленная из высшего спирта, углеводорода, эфира жирной кислоты, многоатомного спирта, щелочи, антисептика, воды и т. п.; гидрофильная мазь или впитываемый мазеобразный крем, согласно Японской фармакопее, изготовленный из белого петролатума, ПАВ, высшего спирта, углеводорода, эфира жирной кислоты, многоатомного спирта, антисептика, воды и т. п.; FAPG-основа, содержащая высший спирт, многоатомный спирт и им подобные. С учетом транс-

дермального всасывания в форме пасты наиболее предпочтителен фармацевтический препарат, полученный смешиванием (в % по массе) 0,1-5 нимесулида и так называемой желеобразной основы, содержащей 0,2-3 гидрофильного полимера, 2-20 маслянистого вещества, 0,5-7 неионного ПАВ, 0,01-5 щелочного вещества и 50-90 воды. В форме мази наиболее предпочтителен фармацевтический препарат, полученный смешиванием (в % по массе) 0,1-5 нимесулида с петролатумной массой, содержащей 35-80 белого петролатума, 2-20 маслянистого вещества и 0,5-7 неионного ПАВ.

Компоненты основы согласно изобретению детально описаны ниже.

Примерами гидрофильных полимеров служат: карбоксивиниловые полимеры (CARBOPOL 940, 941 фирмы B. F. Goodrich Chemical Co.; HIBIS-WAKO 104, 105 фирмы Wako Pure Chemical Industries, Ltd. и т. п.); гидроксипропилцеллюлоза (HPC-L, HPC-M фирмы Nippon Goda Co., Ltd. и т. п.); полиоксиэтиленполиоксипропиленовый блок-сополимер (Lutrol F68 фирмы BASF Co., и т. п.). Эти гидрофильные полимеры могут быть использованы отдельно или как смесь двух или более полимеров и взяты, предпочтительно, в количестве 0,2-3, а более предпочтительно - 0,5-2% по массе с учетом вязкости и липкости пасты.

Примерами маслянистого вещества служат: такие эфиры жирных кислот как диизопропиладипат, диизопропилсебацат, диэтилсебацат, триглицериды среднецепных жирных кислот, пропиленгликоли среднецепных жирных кислот, изопропилмиристат и т. п.; такие жирные кислоты как стеариновая, олеиновая, миристиновая и т. п.; такие высшие спирты как цетиловый, стеариловый, цетостеариловый, олеиловый, бегениловый и т. п.; такие углеводороды как белый петролатум, жидкий парафин, сквален и т. п.; такие растительные жиры и масла как оливковое, хохобовое, касторовое и т. п.; и другие такие маслянистые вещества, как хротамитон, бензиловый спирт и т. п. При изготовлении пасты вводят 2-20, предпочтительно, 5-15% по массе маслянистого вещества с учетом способности пасты к размазыванию, трансдермального всасывания, липкости, блеска и неустойчивости препаратов при изготовлении (например, расслаивания) и т. п. При изготовлении мази его вводят в количестве 2-20, предпочтительно, 3-7% по массе.

Примерами ПАВ служат: такие сорбитановые эфиры жирных кислот как моностеарат или сесквистеарат сорбитана и т. п.; такие глицериды жирных кислот как глицерилмоностеарат, диглицерилмоноолеат и т. п.; такие полиоксиэтиленсорбитановые эфиры жирных кислот как полиоксиэтилен(2)сорбитанмоностеарат, полиоксиэтилен(20)сорбитанмоноолеат и т. п.; такие полиэтиленгликолевые эфиры жирных кислот, как полиоксиэтилен(10)моностеарат, полиоксиэтилен(10)монолаурат и т. п.; такие полиоксиэтиленалкиловые эфиры как полиоксиэтилен(9)лауриловый эфир, полиоксиэтилен(23)цетиловый эфир и т. п.; такие полиоксиэтиленалкилфениловые эфиры как полиоксиэтилен(10)нонилфениловый эфир, полиоксиэтилен(10)октилфениловый эфир и т. п.; и такое полиоксиэтиленгидрированное касторовое масло как полиоксиэтилен(10)- или полиоксиэтилен(60)-ги-

дрированное касторовое масло и т. п. Эти ПАВ могут быть использованы отдельно или в смеси двух и более ПАВ в количестве 0,5-7, предпочтительно, 1-5% по массе.

Примерами щелочного вещества служат такие неорганические или органические основания как гидроксид калия, гидроксид натрия, триэтанолламин, диизопропанолламин, моноэтанолламин и т. п., причем органические основания предпочтительны с точки зрения трансдермального всасывания. Эти вещества могут быть взяты в количестве 0,01-5, предпочтительно, 0,1-2% по массе.

Кроме того, в вышеописанные фармацевтические препараты для усиления трансдермального всасывания нимесулида может быть введен усилитель всасывания, выбранный в зависимости от типа фармацевтического состава. Примерами усилителей всасывания служат: органические основания, хротамитон, эфиры среднецепных жирных кислот, L-ментол, бензиловый спирт и т. п. Органические основания, образуя соли с нимесулидом, придают ему водорастворимость и способствуют его высвобождению из основы. Примерами органических оснований служат: диизопропанолламин, меглумин, триэтанолламин и 1-(2-гидроксиэтил)пирролидин, причем первый и последний наиболее предпочтительны.

Усилитель всасывания вводят в количестве 0,1-20, предпочтительно, 0,2-10% по массе или отдельно, или в виде смеси двух и более усилителей.

Вышеописанное щелочное вещество и органическое основание как усилителя всасывания служат в препарате также регуляторами pH. Так, при слишком низком (например, 3 и менее) pH фармацевтического препарата высокая кислотность вызывает сильное раздражение кожи, а при слишком высоком (например, 9 и более) pH уменьшается трансдермальное всасывание лекарственного вещества, появляется сильное раздражение кожи, и фармацевтический препарат приобретает желтый цвет. Поэтому pH фармацевтического препарата регулируют на уровне 4-8 введением соответствующего количества вышеуказанного щелочного вещества или усилителя всасывания.

Наряду с вышеописанными компонентами, при перемешивании могут быть введены животные масла и жиры, парафины, углеводороды, антисептики, смачиватели и т. п. Примеры животных масел и жиров - говяжий, свиной, конский и т. п. жир; парафинов - микрокристаллический парафин, монтан-воск, пчелиный воск и т. п.; углеводородов - парафин, церезин и т. п.; антисептиков - метилпарабен, пропилпарабен, бутилпарабен и т. п.; смачивателей - такие многоатомные спирты как глицерин, 1,3-бутиленгликоль, пропиленгликоль, дипропиленгликоль и т. п. Эти добавки могут быть введены в количестве, обычно применяемом в пасто- и мазеобразных препаратах.

Более детально изобретение описано в следующих примерах.

#### Пример 1

Компонент	% по массе
1. Нимесулид (частицы Ø5-20 мкм)	3
2. Карбоксивиниловый полимер	1

Компонент	% по массе
3. Диизопропилсебацинат	5
4. Изопропилмиристат	10
5. Хротамитон	3
6. Полиоксиэтилен(20)сорбитан-моностеарат	5
7. Метилпарабен	0,1
8. Пропилпарабен	0,1
9. Диизопропаноламин	0,5
10. Очищенная вода	72,3
	100,0

Компоненты 3, 4, 5, 6 и 8 расплавили при нагреве до 75°C, при 75°C добавили к ним отдельно приготовленный раствор компонента 7 в, примерно, 90% компонента 10 и перемешали до эмульгирования. К эмульсии при 50°C постепенно добавили компонент 2 и тщательно перемешали, также постепенно добавили и диспергировали перемешиванием компонент 1, наконец, добавили заранее приготовленный раствор компонента 9 в остатке компонента 10 и перемешиванием массы до гомогенного вида получили пастообразный противовоспалительный препарат, содержащий нимесулид.

#### Пример 2

Компоненты	% по массе
1. Нимесулид (частицы Ø20-40 мкм)	3
2. Карбоксивиниловый полимер	1
3. Диизопропилсебацинат	5
4. Изопропилмиристат	10
5. Хротамитон	3
6. Полиоксиэтилен(20)сорбитан-моностеарат	5
7. Метилпарабен	0,1
8. Пропилпарабен	0,1
9. Диизопропаноламин	0,5
10. Очищенная вода	72,3
	100,0

Компоненты 3, 4, 5, 6 и 8 расплавили при нагреве до 75°C, при 75°C добавили к ним отдельно приготовленный раствор компонента 7 в, примерно, 90% компонента 10 и перемешали до эмульгирования. К эмульсии при 50°C постепенно добавили компонент 2 и тщательно перемешали, также постепенно добавили и диспергировали перемешиванием компонент 1, наконец, добавили заранее приготовленный раствор компонента 9 в остатке компонента 10 и перемешиванием массы до гомогенного вида получили пастообразный противовоспалительный препарат, содержащий нимесулид.

#### Пример 3

Компоненты	% по массе
1. Нимесулид (частицы Ø5-20 мкм)	3
2. Карбоксивиниловый полимер	1
3. Диэтилсебацинат	5
4. Триглицерид среднецепной жирной кислоты	8
5. Хротамитон	3

Компоненты	% по массе
6. Полиоксиэтилен(20)сорбитан-моностеарат	5
7. Метилпарабен	0,1
8. Пропилпарабен	0,1
9. 1-(2-гидроксиэтил)пирролидин	0,5
10. Очищенная вода	74,3
	100,0

Компоненты 3, 4, 5, 6 и 8 расплавили при нагреве до 75°C, при 75°C добавили к ним отдельно приготовленный раствор компонента 7 в, примерно, 90% компонента 10 и перемешали до эмульгирования. К эмульсии при 50°C постепенно добавили компонент 2 и тщательно перемешали, также постепенно добавили и диспергировали перемешиванием компонент 1, наконец, добавили заранее приготовленный раствор компонента 9 в остатке компонента 10 и перемешиванием массы до гомогенного вида получили пастообразный противовоспалительный препарат, содержащий нимесулид.

#### Пример 4

Компоненты	% по массе
1. Нимесулид (частицы Ø5-20 мкм)	5
2. Карбоксивиниловый полимер	1
3. Диэтилсебацинат	5
4. Триглицерид среднецепной жирной кислоты	8
5. Хротамитон	3
6. Полиоксиэтилен(20)сорбитан-моностеарат	5
7. Метилпарабен	0,1
8. Пропилпарабен	0,1
9. 1-(2-гидроксиэтил)пирролидин	0,5
10. Очищенная вода	72,3
	100,0

Компоненты 3, 4, 5, 6 и 8 расплавили при нагреве до 75°C, при 75°C добавили к ним отдельно приготовленный раствор компонента 7 в, примерно, 90% компонента 10 и перемешали до эмульгирования. К эмульсии при 50°C постепенно добавили компонент 2 и тщательно перемешали, также постепенно добавили и диспергировали перемешиванием компонент 1, наконец, добавили заранее приготовленный раствор компонента 9 в остатке компонента 10 и перемешиванием массы до гомогенного вида получили пастообразный противовоспалительный препарат, содержащий нимесулид.

#### Пример 5

Компоненты	% по массе
1. Нимесулид (частицы Ø0,5-10 мкм)	3
2. Карбоксивиниловый полимер	1
3. Диизопропиладипат	5
4. Изопропилмиристат	10
5. L-ментол	3
6. Полиоксиэтилен(20)сорбитан-моностеарат	5
7. Метилпарабен	0,1

Компоненты	% по массе
8. Пропилпарабен	0,1
9. Диизопропаноламин	0,5
10. Очищенная вода	72,3
	100,0

Компоненты 3, 4, 5, 6 и 8 расплавили при нагреве до 75°C, при 75°C добавили к ним отдельно приготовленный раствор компонента 7 в, примерно, 90% компонента 10 и перемешали до эмульгирования. К эмульсии при 50°C постепенно добавили компонент 2 и тщательно перемешали, также постепенно добавили и диспергировали перемешиванием компонент 1, наконец, добавили заранее приготовленный раствор компонента 9 в остатке компонента 10 и перемешиванием массы до гомогенного вида получили пастообразный противовоспалительный препарат, содержащий нимесулид.

Пример 6

Компоненты	% по массе
1. Нимесулид (частицы Ø0,5-10 мкм)	0,5
2. Стеариновая кислота	5
3. Диизопропиладипат	3
4. Цетиловый спирт	5
5. Триглицерид среднецепной жирной кислоты	7
6. Полиоксиэтилен(23)цетиловый эфир	3
7. Сорбитанмоностеарат	1
8. 1,3-бутиленгликоль	5
9. Диизопропаноламин	1
10. Бензоат натрия	0,1
11. Очищенная вода	69,4
	100,0

Компоненты 2, 3, 4, 5, 6 и 7 расплавили при нагреве до 75°C, при 75°C добавили к ним отдельно приготовленный раствор компонентов 8, 9 и 10 в компоненте 11 и перемешали до эмульгирования. К эмульсии при температуре 50°C или менее постепенно добавили компонент 1 и перемешиванием массы до гомогенного вида получили пастообразный противовоспалительный препарат, содержащий нимесулид.

Пример 7

Компоненты	% по массе
1. Нимесулид (частицы Ø0,5-10 мкм)	3
2. Хротамитон	3
3. Диэтилсебацинат	5
4. Микрокристаллический воск	10
5. Триглицерид среднецепной жирной кислоты	7
6. Пропиленгликольэфир жирной кислоты	10
7. Бегениловый спирт	4
8. Диизопропаноламин	0,2
9. Дипропиленгликоль	7
10. Пропиленгликольмоностеарат	7
11. Белый петролатум	43,8
	100,0

Компоненты 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 и 11 расплавили при нагреве до 80°C, при 50°C постепенно ввели компонент 1 и, диспергируя при перемешивании, получили противовоспалительную мазь, содержащую нимесулид.

Пример 8 - Пастообразный препарат с частицами активного ингредиента Ø75-180 мкм

Компоненты	% по массе
1. Нимесулид (частицы Ø75-180 мкм)	3
2. Карбоксивиниловый полимер	1
3. Изопропилмиристат	15
4. Полиоксиэтилен(20)сорбитанмоностеарат	5
5. Метилпарабен	0,1
6. Пропилпарабен	0,1
7. Пропиленгликоль	3
8. Дитаноламин	0,5
9. Очищенная вода	72,3
	100,0

Компоненты 3, 4, и 6 расплавили при нагреве до 75°C, при 75°C добавили к ним отдельно приготовленный раствор компонентов 6 и 7 в, примерно, 90% компонента 9 и перемешали до эмульгирования. К эмульсии при 50°C постепенно добавили компонент 2 и тщательно перемешали, также постепенно добавили и диспергировали перемешиванием компонент 1, наконец, добавили заранее приготовленный раствор компонента 8 в остатке компонента 9 и перемешиванием массы до гомогенного вида получили пастообразный противовоспалительный препарат, содержащий нимесулид.

Справочный пример - Пастообразный препарат, содержащий активный ингредиент в виде раствора

Компоненты	% по массе
1. Нимесулид	3
2. Карбоксивиниловый полимер	1
3. Изопропилмиристат	15
4. Полиоксиэтилен(20)сорбитанмоностеарат	5
5. Метилпарабен	0,1
6. Пропилпарабен	0,1
7. 1,3-бутиленгликоль	3
8. Дитаноламин	6
9. Очищенная вода	66,8
	100,0

Компоненты 3, 4, и 6 расплавили при нагреве до 75°C, при 75°C добавили к ним отдельно приготовленный раствор компонентов 5 и 7 в, примерно, 90% компонента 9 и перемешали до эмульгирования. К эмульсии при 50°C постепенно добавили компонент 2 и тщательно перемешали, также постепенно добавили и диспергировали перемешиванием компонент 1, наконец, добавили заранее приготовленный раствор компонента 8 в остатке компонента 9 и перемешиванием массы до гомогенного вида получили пастообразный противовоспалительный препарат, содержащий нимесулид.

## Испытания препарата

Пример 1. Тест на подавление отека ноги крысы, вызванного каррагином

Противовоспалительное действие пастообразных препаратов согласно примерам 1, 2, 5, 7 и 8 и справочному примеру, и коммерчески доступного пастообразного препарата индометацина исследовали при подавлении вызванного каррагином отека лапы крысы.

## Методика тестирования

Испытуемые лекарственные препараты апплицировали на подошвы стоп правых лап самцов крыс линии Wister массой 132-150 г и изолировали упаковочной пленкой, после чего животных, во избежание слизывания препарата, фиксировали шейными пластмассовыми хомутами в индивидуальных клетках. Через 4 часа после аппликации препараты полностью удаляли пропитанными теплой водой тампонами и немедленно подкожно в подошвы ступней лап вводили по 0,1 мл физиологического раствора, содержащего 1% каррагинина. Через 3 часа измеряли объем лапы, а отечность количественно оценивали сравнением с объемом лапы до введения вызывающего воспаление вещества. Результаты приведены в табл. 1.

Из данных табл. 1 ясно, что противовоспалительный эффект фармацевтических препаратов по примерам 1, 2, 5, 7 и 8 гораздо выше, чем у коммерчески доступного пастообразного препарата индометацина, и равен или выше, чем у пасто-

образного препарата с растворенным нимесулидом по справочному примеру.

## Пример 2 - Тест на окрашивание

Изготовленные согласно изобретению и справочному примеру пастообразные препараты нанесли на хлопчатобумажную одежду и наблюдали за изменением ее цвета. Результаты теста приведены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, при применении препарата по справочному примеру с нимесулидом в виде раствора одежда окрашивается, а пастообразные препараты по примерам 1 и 2, согласно изобретению, практически не изменяют ее цвет.

## Промышленная применимость

Противовоспалительное средство для наружного применения, согласно изобретению, в которое нимесулид введен в тонкоизмельченном виде, равно или превышает, по фармацевтической эффективности, препараты, которые содержат нимесулид в виде раствора, не раздражает кожу, безопасно и не пачкает кожу и одежду, ибо оно не окрашено. Соответственно, изобретение весьма полезно как дерматологическое средство для лечения экземы, дерматита и им подобных заболеваний и как противовоспалительный препарат для наружного применения в ортопедии для лечения хронического ревматизма суставов, остеоартритов, периартритов плечевых суставов, тендовагинитов, миалгий, отека и посттравматических болей.

Таблица 1

Испытуемые пастообразные препараты (введенное количество - 100 мг на участок)	Количество животных	Уровень отека (% через 3 часа)
Контроль	8	77,6
Паста по примеру 1	8	38,9
Паста по примеру 2	8	35,1
Паста по примеру 5	8	45,6
Паста по примеру 7	8	50,6
Паста по примеру 8	8	64,6
Паста по справочному примеру	8	53,1
Паста с коммерческим индометацином	8	68,6

Таблица 2

Испытуемые пастообразные препараты	Внешний вид препарата через некоторое время	Окрашивание одежды
по примеру 1	слегка желтоватая белая паста	почти незаметно
по примеру 2	слегка желтоватая белая паста	почти незаметно
по справочному примеру	желтая паста	желтая окраска

---

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 60х84 1/8.  
Обсяг \_\_\_\_\_ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. \_\_\_\_\_

---

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

---