



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 76097

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 9/08

A61P 29/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ВНУТРІШНЬОМ'ЯЗОВОЇ ІН'ЕКЦІЇ, ЩО МІСТИТЬ ЛОКСОПРОФЕН

1

(21) 2002086717

(22) 13.12.2001

(24) 17.07.2006

(86) PCT/KR01/02161, 13.12.2001

(31) 2000/76298

(32) 14.12.2000

(33) KR

(46) 17.07.2006, Бюл. № 7, 2006 р.

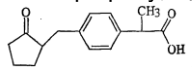
(72) Лі Сунг-Те, KR, Хан Шін, KR, Пак Ву-Іль, KR, Лі Чул-Кіу, KR, Кім Хі-Сьон, KR

(73) ШІН ПУНГ ФАРМАСЬЮТІКЕЛ КО., ЛТД., KR

(56) Sugimoto M. et al. "Inhibition of prostaglandin production in the inflammatory tissue by loxoprofen-Na, an anti-inflammatory prodrug" - Biochem. Pharmacol. 1991 Nov. 27; 42 (12):2363-8.

Matsuda K. et al. "Naganuma H., Kawahara Y. "Inhibition of prostaglandin synthesis by sodium 2-[4-(2-oxocyclopentylmethyl)phenyl]propionate dehydrate (CS-600), a new anti-inflammatory drug, and its active metabolite in vitro and in vivo - Biochem. Pharmacol. 1984 Aug 1;33(15):2473-8.

(57) 1. Фармацевтична композиція для внутрішньом'язової ін'єкції, що містить від 2% до 20% локсопрофену, що описується такою формулою



або його фармацевтично прийнятну сіль як активний інгредієнт, у воді для ін'єкцій у сполученні зі стабілізатором або солібізувальною добавкою і являє собою розчин, котрий має рН у межах від 3,5 до 7,5.

Даний винахід стосується нового фармацевтичного препарату, що містить локсопрофен. Зокрема, винахід стосується препарату для внутрішньом'язової ін'єкції, котрий як активний інгредієнт містить локсопрофен або його фармацевтично прийнятну сіль, що дає чудовий протизапальний, безпобічний ефект.

Локсопрофен (хімічна назва: 2[4-(2-оксоциклопентил)феніл]пропіонова кислота) являє

2

2. Композиція за п.1, яка відрізняється тим, що фармацевтично прийнятною сіллю локсопрофену є натрійлоксопрофен.

3. Композиція за п.1, яка відрізняється тим, що вона є стерилізованою шляхом обробки за високих температур у вакуумі або шляхом асептичної фільтрації.

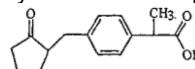
4. Композиція за п.1, яка відрізняється тим, що водою для ін'єкцій є дистильована вода для ін'єкцій або буферний розчин для ін'єкцій.

5. Композиція за п.4, яка відрізняється тим, що буферним розчином для ін'єкцій є фосфатний буфер або натрійдигідрофосфат (NaH_2PO_4) - лимоннокислотний буферний розчин з рН у межах від 3,5 до 7,5.

6. Композиція за п.5, яка відрізняється тим, що фосфат має форму солі натрію або калію, є безводним або гідратом, а лимонна кислота може мати зневоднену форму або гідратовану форму.

7. Композиція за п.1, яка відрізняється тим, що стабілізатор вибирають із групи речовин, яка складається із піросульфату натрію, бісульфіту натрію (NaHSO_3), метабісульфіту натрію ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) і етилендіамінтетраоцтової кислоти.8. Композиція за п.1, яка відрізняється тим, що солібілізуювальну добавку вибирають із групи речовин, яка складається із гідроксиду натрію (NaOH), бікарбонату натрію (Na_2HCO_3), карбонату натрію (Na_2CO_3), гідроксиду калію (KOH), соляної кислоти (HCl) й оцтової кислоти (CH_3COOH).

собою нестероїдальний протизапальний медикамент (NSAID) пропіонокислотного типу, який описується такою структурною формулою:



Цей медикамент у звичайній практиці використовують у формі натрієвої солі, тобто у формі натрійлоксопрофену.

Натрійлоксопрофен є ефективним засобом лі-

(13) C2

(11) 76097

(19) UA

кування ревматоїдного артриту, деформівного артриту, люмбосакральної деформації, адгезивно-го капсуліту і шийно-плечового синдрому. Відомою є також ефективність цього медикаменту у заспокоюванні післяопераційних і післятравматичних болів, а також болів після видалення зубів. Сьогодні він знаходить широке застосування у формі таблеток для внутрішнього споживання.

Цей медикамент викликає менші гастроентеричні розлади порівняно з будь-якими іншими NSAID пропівіонокислотного типу, але все ж дає такі побічні ефекти, як гастроентеричні розлади і виразки травних органів при довготривалому вживанні. З цієї причини останнім часом було проведено декілька досліджень з метою створення трансдермальних препаратів з цим медикаментом і, зокрема, адгезивних препаратів пролонгованого звільнення [PCT/JP1997/02936, Заявка на патент Кореї №98-41351 (01 жовтня 1998), Патент США №4,740,374 (26 квітня 1988р.), PCT/WO95/16440 (22 червня 1995р.), заявка на патент Кореї №96-38430 (05 вересня 1996р.)]. Такі трансдермальні препарати мають ту перевагу, що вони дозволяють пом'якшити побічні ефекти або незручності від введення препаратів внутрішнього вживання у пацієнтів, що мають труднощі з оральною абсорбцією або потребують довготривалого вживання медикаментів. Проте, такі препарати подібно добре відомим адгезивним препаратам повинні також містити полімери, а отже можуть викликати висипи на шкірі, зумовлені довготривалою адгезією, або шкірну алергію, наприклад, свербіж, коросту, тощо. Вони викликають у пацієнтів також інші побічні ефекти, наприклад, дискомфорт при русі. Крім того, навіть якщо швидкість абсорбції медикаменту крізь шкіру можна було б регулювати, він все одно потребував би довгого часу для досягнення бажаного терапевтичного ефекту, що зумовлюється різницею у швидкості трансдермальної абсорбції та абсорбованій кількості медикаменту, зумовленою з одного боку болем, а з іншого - фізичною конституцією пацієнтів. Таким чином, трансдермальні препарати мають той недолік, що вони не можуть використовуватися в таких випадках швидкої медичної допомоги, як заспокоювання сильних болів.

Механізм реакції натрійлоксопрофену відрізняється від такого у кетопрофену й ібупрофену - загальновідомих NSAID пропівіонокислотного типу. Натрійлоксопрофен характеризується чудовим протизапальним, болезаспокійливим ефектом, зумовленим гальмівною дією на біосинтез простагландину - каузального агента запалення і болю. Отже натрійлоксопрофен є промедикаментом, який перетворюється *in vivo* на транс-ОН-метаболіт, тобто на 2-[пара-(транс-2-гідроксициклопентил)феніл]пропівіонову кислоту в процесі метаболізму кетонредуктазою при пероральному прийомі. Цей метаболіт викликає чудовий протизапальний, болезаспокійливий ефект внаслідок гальмівної дії на циклооксигеназу - простагландинсинтетазу [Matsuda et al., Japanese Journal of Inflammation, Vol.2, No.3, Summer, pp.263-266 (1983)]. Кетонредуктаза розподіляється, головним чином, у печінці або нирках [Tanaka et al., Japanese Journal of Inflammation, Vol.3, No.3,

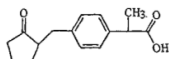
Spring, pp.151-155 (1983)]. Цей фермент піддає метаболічному перетворенню натрійлоксопрофену на транс-ОН-метаболіт, що демонструє сильний протизапальний, болезаспокійливий ефект. Про цей фермент відомо також, що він існує на поверхні шкіри, вказуючи еквівалентний фармакологічний ефект [Патент США №4,740,374 (26 квітня 1988)]. З погляду на це, пероральні препарати - таблетки з локсопрофеном або його фармацевтично прийнятною сіллю як активним інгредієнтом - знайшли широке промислово-комерційне розповсюдження (Loxonin або Loxfen). Останнім часом ведуться також дослідження зовнішніх форм застосування цих препаратів - адгезивних і лейкопластирних форм. Що ж стосується внутрішньом'язової ін'єкції цього медикаменту, то публікації з цього питання на сьогоднішній день відсутні.

Як зазначалося вище, внутрішнє споживання розроблених дотепер препаратів локсопрофену у випадках важкої оральної абсорбції та гастроентеричних розладів зв'язане з певними труднощами. Але лейкопластирна форма цього медикаменту поки що не була достатньо широко і повно досліджена. Трансдермальні препарати локсопрофену повинні містити також багато таких допоміжних агентів, як підсилювачі проникнення, а отже можуть викликати такі побічні ефекти, як висипи на шкірі. Крім того, при довготривалій адгезії на відповідних ділянках тіла вони можуть викликати такі форми дискомфорту, як обмеження руху. Зокрема, оскільки запалення і болі найчастіше виникають на ділянках суглобів, застосування лейкопластирної форми для підшкірної абсорбції матиме, очевидно, численні проблеми щодо безперервного забезпечення бажаних фармакологічних ефектів, наприклад, через те, що вони легко відстають від шкіри внаслідок руху суглобу.

Таким чином, виникає потреба у створенні нового препарату локсопрофену, який би міг застосовуватися також до пацієнтів, котрі мають труднощі з оральною абсорбцією, і який дозволив би усунути перешкоди, зумовлені трансдермальним застосуванням.

З метою створення нового препарату локсопрофену авторами винаходу були проведені широкі дослідження. В результаті було виявлено, що натрійлоксопрофен здатний давати чудовий протизапальний, болезаспокійливий ефект не тільки на шкіру, але також на м'язи через перетворення на транс-ОН-метаболіт кетонредуктазою. Виходячи з цього, автори винайшли, що внутрішньом'язова ін'єкція локсопрофену може також застосовуватися до пацієнтів, які мають труднощі з оральною абсорбцією. Крім того, було знайдено, що новий препарат має еквівалентний пероральним препаратам або вищий ніж у них болезаспокійливий ефект навіть за менших споживаних кількостей, а дія його є швидшою і не супроводжується побічними ефектами, що мають місце при застосуванні пероральних препаратів. На цьому ґрунті і був створений даний винахід.

Отже даний винахід стосується фармацевтичної композиції для внутрішньом'язової ін'єкції, котра (композиція) як активний інгредієнт містить локсопрофен, описуваний такою формулою:



або його фармацевтично прийнятну сіль.

У кращому варіанті здійснення фармацевтично прийнятною сіллю локсопрофену є натрійлоксопрофен.

Нижче винахід розглядається більш докладно. Як зазначалося вище, локсопрофен або його фармацевтично прийнятна сіль при внутрішньому вживанні абсорбується в гастроінтестинальному тракті в інактивованих формах. Після цього вони перетворюються на транс-ОН-метаболіти під дією кетонредуктаз у печінці або нирках, створюючи чудовий протизапальний, безпозаспокійливий ефект. Вони перетворюються також на транс-ОН-метаболіти під дією кетонредуктаз на шкірі, викликаючи такий самий ефект. Однак авторами винаходу було знайдено, що у м'язах ці речовини також перетворюються на транс-ОН-метаболіти кетонредуктазами, даючи подібний ефект, зокрема, еквівалентний або вищий, ніж у таблеток, навіть при кількостях 1/2-2/3 від кількості таблеток. Крім того, перше, що потребується у загальному випадку при лікуванні пацієнтів, котрі страждають від болів, є забезпечення протизапального, безпозаспокійливого ефекту. Внутрішньом'язова ін'єкція за даним винаходом забезпечує також швидку дію, що задовольняє цій вимозі.

Винаходом пропонується підходящий для внутрішньом'язових ін'єкцій препарат локсопрофену, який дозволяє вирішити проблеми з побічними ефектами пероральних препаратів, таких як таблетки, тобто обмеження у застосуванні до пацієнтів, що мають труднощі з оральною абсорбцією або отримують гастроентеричні розлади при довготривалому вживанні. Водночас цей препарат дозволяє вирішити проблеми з побічними ефектами від препаратів зовнішнього застосування, наприклад, дискомфорту при застосуванні, шкірної алергії, тощо. Особливо вигідним він є при застосуванні до пацієнтів, що потребують швидкого фармакологічного ефекту.

З належним прописуванням препарату за даним винаходом не виникає жодних труднощів. Для забезпечення стабільності при зберіганні препарату можна застосовувати придатний до ін'єкцій водний розчин кислоти або буфер (наприклад, фосфатний), який, регулюючи рН препарату, надає ін'єкційній системі високої фізичної і хімічної стабільності.

Зокрема, препарат за даним винаходом можна готувати шляхом розчинення локсопрофену або його фармацевтично прийнятної солі у воді для ін'єкцій у комбінації зі стабілізатором або солюбілізуювальною добавкою і стерилізації одержаного розчину, наприклад, при високій температурі у вакуумі або шляхом асептичної фільтрації. Як воду для ін'єкцій можна використовувати дистильовану воду або буфер, наприклад, фосфатний буфер або цитратний буфер на основі натрійдигідрофосфат (NaH_2PO_4)-лимонної кислоти з рН у межах від 3,5 до 7,5. Цей фосфат може мати форму натрієвої або калієвої солі, бути безводним або гідратом, а лимонна кислота також може

мати як зневоднену, так і гідратовану форму. Як стабілізатор відповідно до даного винаходу можна застосовувати піросульфід натрію, бісульфід натрію (NaHSO_3), метабісульфід натрію ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) або етилендіамінтетраоцтову кислоту. Солюбілізуювальною добавкою може служити основа, наприклад, гідроксид натрію (NaOH), бікарбонат натрію (NaHCO_3), карбонат натрію (Na_2CO_3) і гідроксид калію (KOH), або ж кислота, наприклад, соляна кислота (HCl) або оцтова кислота (CH_3COOH).

У кращому варіанті здійснення препарат за даним винаходом має форму розчину з рН у межах від 3,5 до 7,5 або порошку, приготованого шляхом стерилізації і сушки виморожуванням. Концентрація активного інгредієнту при цьому знаходиться в межах від 2% до 20%.

На Фіг.1 показаний порівнювальний графік розподілу концентрації медикаменту -локсопрофену у формі таблеток і внутрішньом'язових ін'єкцій - у плазмі крові.

Нижче розглянуто приклади, які дозволяють краще зрозуміти сутність даного винаходу. Зрозуміло, що зазначені тут матеріали і результати експериментів мають виключно ілюстративне спрямування і жодною мірою не обмежують даного винаходу, рамки якого повністю визначені наведеною нижче формулою винаходу.

Приготування розчину для ін'єкцій

Приклад 1

Натрійлоксопрофен і піросульфід натрію були розчинені в дистильованій воді для ін'єкцій. Розчин стерилізували при високій температурі у вакуумі і заливали в 1мл ампулу для виконання внутрішньом'язової ін'єкції (Таблиця 1).

Таблиця 1

Склад 1мл препарату
локсопрофену для внутрішньом'язової ін'єкції

Інгредієнти	Вміст
Натрійлоксопрофен	6,81% (мас/об.)
Піросульфід натрію	0,2% (мас/об.)
Дистильована вода для ін'єкцій	до 1мл

Приклад 2

Натрійлоксопрофен і піросульфід натрію були розчинені у дистильованій воді для ін'єкцій. До розчину для встановлення його рН на рівень 6 додали розбавлену соляну кислоту. Одержаний в результаті розчин стерилізували при високій температурі у вакуумі або шляхом асептичної фільтрації і заливали в 1мл ампулу для виконання внутрішньом'язової ін'єкції (Таблиця 2).

Таблиця 2

Склад 1мл препарату
локсопрофену для внутрішньом'язової ін'єкції

Інгредієнти	Вміст
Натрійлоксопрофен	6,81% (мас/об.)
Піросульфід натрію	0,1% (мас/об.)
Дистильована вода для ін'єкцій	до 1мл
Розбавлена соляна кислота	скільки потрібно (рН6)

Приклад 3

Натрійлоксопрофен і піросульфід натрію були розчинені у дистильованій воді для ін'єкції. До розчину для встановлення його рН на рівень 5 додали розбавлену соляну кислоту. Одержаний в результаті розчин стерилізували при високій температурі у вакуумі або шляхом асептичної фільтрації і заливали в 1мл ампулу для виконання внутрішньом'язової ін'єкції (Таблиця 3).

Таблиця 3

Склад 1мл препарату
локсопрофену для внутрішньом'язової ін'єкції

Інгредієнти	Вміст
Натрійлоксопрофен	6,81% (мас/об.)
Піросульфід натрію	0,1% (мас/об.)
Дистильована вода для ін'єкцій	до 1мл
Розбавлена соляна кислота	скільки потрібно (рН5)

Приклад 4

Натрійлоксопрофен і метабісульфіт натрію були розчинені у дистильованій воді для ін'єкції. До розчину для встановлення його рН на рівень 4 додали розбавлену соляну кислоту. Одержаний в результаті розчин стерилізували при високій температурі у вакуумі або шляхом асептичної фільтрації і заливали в 1мл ампулу для виконання внутрішньом'язової ін'єкції (Таблиця 4).

Таблиця 4

Склад 1мл препарату
локсопрофену для внутрішньом'язової ін'єкції

Інгредієнти	Вміст
Натрійлоксопрофен	6,81% (мас/об.)
Метабісульфіт натрію ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$)	0,2% (мас/об.)
Дистильована вода для ін'єкцій	до 1мл
Розбавлена соляна кислота	скільки потрібно (рН4)

Приклад 5

Для приготування фосфатного буферного розчину з величиною рН6,5 у дистильованій воді для ін'єкції були розчинені дигідрофосфат калію і гідроксид натрію. У приготованому таким чином буферному розчині були розчинені натрійлоксопрофен і піросульфід натрію. Одержаний в результаті розчин стерилізували при високій температурі у вакуумі або шляхом асептичної фільтрації і заливали в 1мл ампулу для виконання внутрішньом'язової ін'єкції (Таблиця 5).

Таблиця 5

Склад 1мл препарату
локсопрофену для внутрішньом'язової ін'єкції

Інгредієнти	Вміст
Натрійлоксопрофен	6,81% (мас/об.)
Піросульфід натрію	0,2% (мас/об.)
Дигідрофосфат калію (KH_2PO_4)	0,68% (мас/об.)
Гідроксид натрію (NaOH)	0,06% (мас/об.)
Дистильована вода для ін'єкцій	до 1мл

Приклад 6

Для приготування цитратного буферного розчину з рН5,4 на основі натрійдигідрофосфату і

лимонної кислоти у дистильованій воді для ін'єкції були розчинені дигідрофосфатдодекагідрат натрію і лимонна кислота. У приготованому таким чином буферному розчині були розчинені натрійлоксопрофен і піросульфід натрію. Одержаний у результаті розчин стерилізували при високій температурі у вакуумі або шляхом асептичної фільтрації і заливали в 1мл ампулу для виконання внутрішньом'язової ін'єкції (Таблиця 6).

Таблиця 6

Склад 1мл препарату
локсопрофену для внутрішньом'язової ін'єкції

Інгредієнти	Вміст
Натрійлоксопрофен	6,81% (мас/об.)
Піросульфід натрію	0,2% (мас/об.)
Дигідрофосфатдодекагідрат натрію ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$)	1,45% (мас/об.)
Лимонна кислота	0,53% (мас/об.)
Дистильована вода для ін'єкцій	до 1мл

Приклад 7

Для приготування фосфатного буферного розчину з рН6,8 у дистильованій воді для ін'єкції були розчинені дигідрофосфат калію і безводний моногідрофосфат натрію. У приготованому таким чином буферному розчині були розчинені натрійлоксопрофен і піросульфід натрію. Одержаний у результаті розчин стерилізували при високій температурі у вакуумі і заливали в 1мл ампулу для виконання внутрішньом'язової ін'єкції (Таблиця 7).

Таблиця 7

Склад 1мл препарату
локсопрофену для внутрішньом'язової ін'єкції

Інгредієнти	Вміст
Натрійлоксопрофен	6,81% (мас/об.)
Піросульфід натрію	0,2% (мас/об.)
Дигідрофосфат калію (KH_2PO_4)	0,34% (мас/об.)
Безводний моногідрофосфат натрію (NaHPO_4)	0,34% (мас/об.)
Дистильована вода для ін'єкцій	до 1мл

Приклад 8

Для приготування фосфатного буферного розчину з рН7,0 у дистильованій воді для ін'єкції були розчинені дигідрофосфат калію і гідроксид натрію. У приготованому таким чином буферному розчині були розчинені натрійлоксопрофен і піросульфід натрію. Одержаний у результаті розчин стерилізували при високій температурі у вакуумі і заливали в 1мл ампулу для виконання внутрішньом'язової ін'єкції (Таблиця 8).

Таблиця 8

Склад 1мл препарату
локсопрофену для внутрішньом'язової ін'єкції

Інгредієнти	Вміст
Натрійлоксопрофен	6,81% (мас/об.)
Піросульфід натрію	0,2% (мас/об.)
Дигідрофосфат калію (KH_2PO_4)	0,68% (мас/об.)
Гідроксид натрію (NaOH)	0,12% (мас/об.)
Дистильована вода для ін'єкцій	до 1мл

Приклад 9

Для приготування фосфатного буферного розчину з pH7,4 у дистильованій воді для ін'єкції були розчинені дигідрофосфат калію і гідроксид натрію. У приготованому таким чином буферному розчині були розчинені натрійлоксопрофен і піросульфід натрію. Одержаний у результаті розчин стерилізували при високій температурі у вакуумі і заливали в 1мл ампулу для виконання внутрішньом'язової ін'єкції (Таблиця 9).

Таблиця 9

Склад 1мл препарату
локсопрофену для внутрішньом'язової ін'єкції

Інгредієнти	Вміст
Натрійлоксопрофен	6,81% (мас/об.)
Піросульфід натрію	0,4% (мас/об.)
Дигідрофосфат калію (KH_2PO_4)	0,68% (мас/об.)
Гідроксид натрію (NaOH)	0,16% (мас/об.)
Дистильована вода для ін'єкцій	до 1мл

Приклад 10

У дистильованій воді для ін'єкції були розчинені натрійлоксопрофен, піросульфід натрію і манітол. Розчин стерилізували при високій температурі у вакуумі і заливали в 1мл ампулу для виконання внутрішньом'язової ін'єкції (Таблиця10).

Таблиця 10

Склад 1мл препарату
локсопрофену для внутрішньом'язової ін'єкції

Інгредієнти	Вміст
Натрійлоксопрофен	6,81% (мас/об.)
Піросульфід натрію	0,4% (мас/об.)
Манітол	5,0% (мас/об.)
Дистильована вода для ін'єкцій	до 1мл

Приготування порошку для ін'єкцій

Приклад 11

У дистильованій воді для ін'єкції були розчинені натрійлоксопрофен і манітол. Розчин піддали асептичній фільтрації і влили у флакон. Далі вміст флакону піддали сушці виморожуванням, у результаті чого був отриманий сухий порошок. Перед застосуванням продукту до флакону влили 1 мл дистильованої води із окремої тари, суміш перемішали до повного розчинення і, таким чином, утворення препарату для внутрішньом'язових ін'єкцій (Таблиця 11).

Таблиця 11

Склад 1мл препарату
локсопрофену для внутрішньом'язової ін'єкції

Інгредієнти	Вміст
Натрійлоксопрофен	6,81% (мас/об.)
Піросульфід натрію	0,4% (мас/об.)
Манітол	20,0% (мас/об.)
Дистильована вода для ін'єкцій	до 1мл

Приклад 12

Для приготування фосфатного буферного розчину з pH6,5 у дистильованій воді для ін'єкції бу-

ли розчинені дигідрофосфат калію і гідроксид натрію. У приготованому таким чином буферному розчині були повністю розчинені манітол, натрійлоксопрофен і піросульфід натрію. Одержаний у результаті розчин піддали асептичній фільтрації і залили у флакон. Далі вміст флакону піддали сушці виморожуванням, у результаті чого був отриманий сухий порошок. Перед застосуванням продукту до флакону влили 1мл дистильованої води із окремої тари, суміш перемішали до повного розчинення і, таким чином, утворення препарату для внутрішньом'язових ін'єкцій (Таблиця 12).

Таблиця 12

Склад 1мл препарату
локсопрофену для внутрішньом'язової ін'єкції

Інгредієнти	Вміст
Натрійлоксопрофен	6,81% (мас/об.)
Піросульфід натрію	0,4% (мас/об.)
Дигідрофосфат калію (KH_2PO_4)	20,0% (мас/об.)
Гідроксид натрію (NaOH)	0,06% (мас/об.)
Манітол	25,0% (мас/об.)
Дистильована вода для ін'єкцій	до 1мл

Приклад 13

Для приготування розчину об'ємом 1мл у дистильованій воді для ін'єкції були розчинені локсопрофен і бікарбонат натрію. До розчину добавили піросульфід натрію, і суміш перемішали до повного розчинення. Одержаний у результаті розчин піддали асептичній фільтрації і залили у флакон. Далі вміст флакону піддали сушці виморожуванням, у результаті чого був отриманий сухий порошок. Перед застосуванням продукту до флакону влили 1 мл дистильованої води із окремої тари, суміш перемішали до повного розчинення і, таким чином, утворення препарату для внутрішньом'язових ін'єкцій (Таблиця 13).

Таблиця 13

Склад 1мл препарату
локсопрофену для внутрішньом'язової ін'єкції

Інгредієнти	Вміст
Локсопрофен	6,25% (мас/об.)
Піросульфід натрію	0,4% (мас/об.)
Бікарбонат натрію (NaHCO_3)	2,13% (мас/об.)
Дистильована вода для ін'єкцій	до 1мл

Приклад 14

Для приготування розчину об'ємом 1мл у дистильованій воді для ін'єкції були розчинені локсопрофен і гідроксид натрію. До розчину добавили піросульфід натрію, і суміш перемішали до повного розчинення. Одержаний у результаті розчин піддали асептичній фільтрації і залили у флакон. Далі вміст флакону піддали сушці виморожуванням, у результаті чого був отриманий сухий порошок. Перед застосуванням продукту до флакону влили 1мл дистильованої води із окремої тари. Суміш перемішали до повного розчинення і, таким чином, утворення препарату для внутрішньом'язових ін'єкцій (Таблиця 14).

Таблиця 14

Склад 1мл препарату
локсопрофену для внутрішньом'язової ін'єкції

Інгредієнти	Вміст
Локсопрофен	6,25% (мас/об.)
Піросульфід натрію	0,4% (мас/об.)
Гідроксид натрію (NaOH)	2,13% (мас/об.)
Дистильована вода для ін'єкцій	до 1мл

Експеримент 1. Порівняння концентрацій локсопрофену у плазмі крові пацієнтів після вживання препарату у формі таблеток і внутрішньом'язових ін'єкцій.

Було проведено порівняння та оцінка концентрацій локсопрофену у плазмі крові самок пацієнтів породи SD 6-тижневого віку без специфічного патогенезу після внутрішньом'язових ін'єкцій препарату, приготованого згідно з Прикладом 1, і прийому таблеток локсопрофену, виготовлених фармакологічним виробництвом (контрольний локсонін).

У контрольній групі препарат вводили піддослідним тваринам перорально однократною дозою 10мг/кг. В експериментальній групі препарат вводили шляхом внутрішньом'язових ін'єкцій однократною дозою 5мг/кг. Кров у тварин відбирали для аналізу на 2, 5, 10, 20, 30, 60, 120 і 180 хвилин після введення препарату. Далі проводили аналіз концентрацій медикаменту в плазмі крові. Аналіз показав такі результати щодо зміни концентрації локсопрофену (мкг/л) у часі (хвилини).

Таблиця 15

Порівняння концентрацій
локсопрофену у плазмі крові після вживання
препарату у формі таблеток і внутрішньом'язових ін'єкцій

Час, хвилини	Концентрація медикаменту в плазмі після внутрішньом'язових ін'єкцій, мкг/мл	Концентрація медикаменту в плазмі після прийому таблеток, мкг/мл
2	4,0	4,1
5	4,5	5,5
10	5,6	5,8
20	6,5	7,4
60	5,4	6,5
120	4,1	5,0
180	2,8	3,7

Як можна бачити в Таблиці 15, оскільки внутрішньом'язові ін'єкції робилися з дозою приблизно 50% від дози таблетованого препарату, концентрація медикаменту в плазмі крові була трохи меншою, ніж після прийому таблеток. Але криві концентрації медикаменту в плазмі крові тварин експериментальної і контрольної груп були подібними одна до одної (Фіг.1).

Експеримент 2. Тест на стабільність препарату для внутрішньом'язових ін'єкцій. Були досліджені зразки препаратів локсопрофену для внутрішньом'язових ін'єкцій, приготованих згідно з Прикладом 1 і витриманих за кімнатної температури, температур 50° і 60°C протягом 1, 3 і 4 тижнів відповідно.

Вимірювання вмісту медикаменту і величин pH у цих препаратах дали такі результати (див. Таблиця 16).

Таблиця 16a

Зміна вмісту медикаменту в препаратах
локсопрофену для внутрішньом'язових ін'єкцій

Температура зберігання	На початку досліджень	1 тиждень	3 тижні	4 тижні
Кімнатна т-ра	100,1%	99,8%	99,7%	99,9%
50°C	99,6%	98,6%	99,5%	99,8%
60°C	99,6%	100,1%	99,3%	98,9%

Таблиця 16b

Зміна величини pH препаратів
локсопрофену для внутрішньом'язових ін'єкцій

Температура зберігання	На початку досліджень	1 тиждень	3 тижні	4 тижні
Кімнатна т-ра	6,46	6,43	6,43	6,42
50°C	6,44	6,44	6,44	6,44
60°C	6,44	6,44	6,44	6,45

По результатах, наведених у Таблиці 16, добре видно, що як вміст медикаменту, так і величина pH препарату локсопрофену для внутрішньом'язових ін'єкцій були стабільними і не зазнавали суттєвих змін.

Експеримент 3. Порівняння дії локсопрофену, споживаного у формі таблеток і внутрішньом'язових ін'єкцій, на набряк задньої кінцівки пацюка.

1) Піддослідні тварини. Самці пацієнтів породи SD віком більше 6 тижнів без специфічного патогенезу.

2) Випробуваний матеріал і дози препарату, що вводився піддослідним тваринам. Як речовину, що викликала виникнення набряку, використовували 1% лямбда-карагенан IV типу (фірма Sigma Co.), який вводили шляхом підшкірної ін'єкції у нижню частину лапи пацюка. Натрійлоксопрофен готували у формі 5мг/2мл і 10мг/10мл розчинів для внутрішньом'язових ін'єкцій з фосфатним буфером згідно зі способом, описаним у Прикладі 5. Приготовані препарати вводили шляхом внутрішньом'язових ін'єкцій з дозою 5мг/2мл/кг і перорально з дозою 10мг/мл/кг, відповідно.

3) Методика випробувань і обчислювальна формула. На ділянці гомілковостопного суглобу лівої задньої кінцівки пацюка була помічена стандартна точка, після чого за допомогою плетизмометра (фірми Hugo Sacks & Coulbourn) був виміряний об'єм стопи перед введенням препарату. Випробувані препарати вводилися пацюкам шляхом внутрішньом'язових ін'єкцій і перорально. Через 20 хвилин у ліву задню кінцівку пацюка шляхом внутрішньом'язової ін'єкції вводили 1% карагенан дозою 0,1мл на тварину. Через 2 години 30 хвилин вимірювали об'єм стопи тварини і обчислювали ступінь набряку і ступінь інгібування набряку за допомогою таких формул:

ступінь набряку (%) = [(набряк стопи після ін'єкції речовини, що викликає набряк, - набряк стопи перед ін'єкцією речовини, що викликає набряк)/набряк стопи перед ін'єкцією речовини, що

викликає набряк]×100;

ступінь інгібування набряку (%) = 100 - [середній ступінь набряку в групі тварин, яким вводили випробуваний матеріал/середній ступінь набряку в групі тварин, що не піддавалися обробці, ×100].

4) Оцінка результатів. Різниця в ступені інгібування набряку між експериментальною і контроль-

ною групами оцінювалася за методикою ANOVA. Результати цієї оцінки показали, що інгібування набряку знаходилося на рівні $p < 0,05$.

5) Ступінь набряку і ступінь інгібування набряку. Отримані в цих випробуваннях результати наведені в Таблиці 17.

Таблиця 17

Порівняння набряку стопи після введення
локспрофену у формі таблеток і шляхом внутрішньом'язових ін'єкцій

Експериментальна група	Спосіб введення	Доза на масу тіла	Кількість пацієнтів	Ступінь набряку, %	Ступінь інгібування набряку, %
Контроль	Без обробки	-	4	133,2±8,3	-
Ін'єкція	В/м ін'єкція	5мг/кг	4	36,0±18,8*	73,0
Таблетка	Пероральний	10мг/кг	4	31,7±19,0*	76,2

* $P < 0.05$ відносно контрольної групи.

(Ступінь набряку поданий як середня величина ± стандартне відхилення).

Як можна бачити в Таблиці 17, внутрішньом'язові ін'єкції натрійлокспрофену дозою 5мг/кг давали 73% ступеня інгібування набряку. З іншого боку, пероральне введення натрійлокспрофену дозою 10мг/кг давало ступінь інгібування набряку 76,2%. Отже еквівалентного інгібування можна досягти шляхом внутрішньом'язових ін'єкцій з дозою, що складає лише 50% від дози препарату для перорального прийому.

Експеримент 4. Порівняння болезаспокійливого ефекту локспрофену у пацієнтів у формі таблеток і внутрішньом'язових ін'єкцій.

1) Піддослідні тварини. Самці мишей породи ICR віком 5 тижнів без специфічного патогенезу.

2) Випробуваний матеріал і дозування препарату. Натрійлокспрофен готували у формі розчинів 5мг/2мл і 10мг/10мл у фосфатному буфері за методикою, описаною в Прикладі 5. Приготовані розчини вводили шляхом внутрішньом'язових ін'єкцій з дозою 5мг/2мл/кг і перорально з дозою 10мг/10мл/кг, відповідно. На 20 хвилині після введення препарату тваринам, як речовину, що викликає біль, вводили 0,7% оцтову кислоту у дистильованій воді шляхом внутрішньом'язових ін'єкцій з дозою 10мг/кг. Через 5 хвилин після цього протягом 10 хвилин підраховували кількість болісно-імпульсивних реакцій піддослідних тварин.

3) Порівняння болезаспокійливого ефекту. Результати експерименту наведені в Таблиці 18.

Таблиця 18

Порівняння болезаспокійливого ефекту
локспрофену, введенного у формі таблеток і шляхом внутрішньом'язових ін'єкцій

Група	Спосіб введення	Доза на масу тіла	Кількість мишей	Болісно-імпульсні реакції	Ступінь інгібування болю, %
Контрольна	Без обробки	-	18	35,6±10,8	-
Ін'єкції	В/м ін'єкції	5мг/кг	13	16,5±10,4*	53,7
Таблетки	Пероральний	10мг/кг	15	17,7±8,0*	64,0

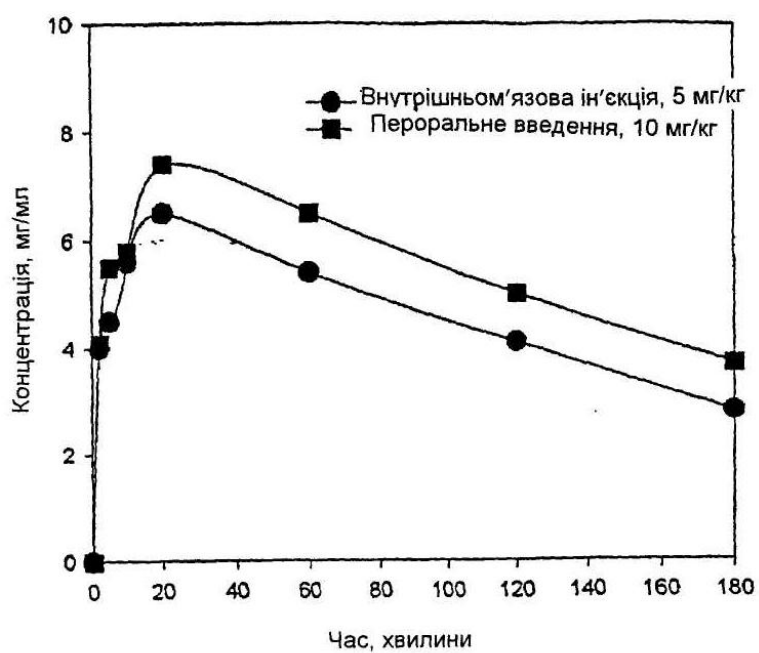
* $P < 0,05$ відносно контрольної групи.

(Кількість болісно-імпульсивних реакцій подана як середня величина ± стандартне відхилення).

Як можна бачити в Таблиці 18, внутрішньом'язові ін'єкції натрійлокспрофену з дозою 5мг/кг давали ступінь інгібування болю 53,7%. З іншого боку, пероральне введення натрійлокспрофену з дозою 10мг/кг давало ступінь інгібування болю 64,0%. Таким чином, переважаючий ступінь інгібування болю можна було отримувати при внутрішньом'язових ін'єкціях з дозою, що складала лише 50% від дози препарату при пероральному способі введення.

Практичне застосування

Внутрішньом'язові ін'єкції препарату за даним винаходом можуть застосовуватися до пацієнтів, що мають труднощі з оральною абсорбцією, і давати при цьому еквівалентний або вищий протизапальний і болезаспокійливий ефект при вживанні препарату навіть у менших кількостях порівняно з пероральним прийомом. Крім того, запропонований препарат здатний чинити швидку дію, не супроводжуючи її побічними ефектами, зумовленими підшкірною абсорбцією.



ФІГ. 1