

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) **201590269** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2015.05.29

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2013.07.31

(54) **ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ, СОДЕРЖАЩИЙ ИНГИБИТОРЫ СОХ**

(31) 13/562,686

(32) 2012.07.31

(33) US

(86) PCT/HU2013/000080

(87) WO 2014/020366 2014.02.06

(71) Заявитель:
ЭГИШ ДЬЁДСЕРДЬЯР ЗРТ. (HU)

(72) Изобретатель:
Микулашик Эндре, Шпаитш Тамаш,
Сакайне Шинка Агота (HU)

(74) Представитель:
Харин А.В., Котов И.О., Буре Н.Н.
(RU)

(57) Раскрыты композиции в виде геля, подходящие для местного введения активного соединения, обладающего слабой растворимостью и слабым чрескожным проникновением, например, соединений, представляющих собой ингибиторы СОХ-2, способы их получения и способы их применения для лечения показаний, подлежащих лечению этим активным соединением.

201590269
A1

201590269

A1

ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ, СОДЕРЖАЩИЙ ИНГИБИТОРЫ СОХ

Область техники

Настоящее изобретение относится к трансдермальным препаратам, содержащим ингибиторы циклооксигеназы (СОХ - cyclooxygenase).

Трансдермальные препараты, например, гели, важны и полезны для доставки фармацевтически активных соединений. Такие препараты предоставляют возможность для введения лекарственных средств пациентам, имеющим затруднения при приеме внутрь пероральных препаратов, или в случаях, когда следует заменять пролонгированное введение парентеральных лекарственных средств. Кроме того, эти препараты предоставляют возможность локализованного введения лекарственного средства, что, таким образом, предотвращает побочные эффекты и подходит для введения активных ингредиентов, претерпевающих быстрый и интенсивный метаболизм после перорального введения. В частности, существует необходимость в трансдермальных препаратах в виде гелей, которые доставляют активные соединения, представляющие собой противовоспалительные и/или болеутоляющие фармацевтически активные соединения, например, ингибиторы СОХ или селективные ингибиторы СОХ, например, ингибиторы СОХ-2, предпочтительно целекоксиб, деракоксиб, вальдекоксиб, рофекоксиб, тильмакоксиб или другие подобные известные соединения, в частности, целекоксиб, включая его различные известные кристаллические формы и его различные соли, например, кристаллические формы I, II, III, IV и V.

Предшествующий уровень техники

Трансдермальные фармацевтические препараты характеризуют *in vitro* путем измерения проникновения активного ингредиента через природные или искусственные мембраны или *in vivo* путем исследований чрескожного проникновения. Такой способ и прибор для измерения разработаны и раскрыты в документе WO 2010089619.

Доставка ингибиторов СОХ-2, в частности, местным путем, имеет много проблем, поскольку эти соединения обладают очень низкой растворимостью, высокой температурой плавления и низким потенциалом проницаемости в

известных местных препаратах, обладающих приемлемыми органолептическими (сенсорными) характеристиками.

Необходимо, чтобы препарат проявлял соответствующее чрескожное проникновение, чтобы достичь надлежащей терапевтической цели, а также предпочтительными органолептическими свойствами, такими как подходящая консистенция без прилипания (клейкости) к коже или одежде, соответствующая вязкость, приятный цвет и хорошая способность к намазыванию.

Кроме того, необходимо, чтобы препарат обладал хорошей физико-химической стабильностью, особенно при охлаждении, и микробиологической стабильностью. В случае слаборастворимого активного ингредиента, такого как целекоксиб, препарат должен также повышать растворимость активного ингредиента. Кроме того, данные препараты должны быть легко изготавливаемыми в промышленном масштабе.

Например, в процессе воспроизведения экспериментов Soliman с соавторами (S.M.Soliman, N.SAbdel-Malak, O.N.El-Gazayerly, A.A.Abdel-Rehim: Formulation of microemulsion gel systems for transdermal delivery of celecoxib: In vitro permeation, antiinflammatory activity and skin irritation tests. [DrugDisc&Ther.2010; 4(6):459-471]), хотя технически гель был получен, этот продукт был непригоден для разработки препарата вследствие термической нестабильности и неудовлетворительной консистенции вследствие высокой клейкости.

Краткое изложение сущности изобретения

Авторами изобретения найдено решение обсуждаемых выше проблем местной доставки ингибиторов COX-2 путем применения препарата, обладающего превосходными органолептическими характеристиками, при этом также обеспечивающего хорошее чрескожное проникновение и надлежащую стабильность.

Соответственно, трансдермальный препарат согласно настоящему изобретению представляет собой композицию в виде геля, содержащую активный ингредиент, представляющий собой ингибитор COX, предпочтительно селективный ингибитор COX-2, солюбилизатор, увлажняющий агент, гелеобразующий агент, летучий силоксановый агент и растворитель.

Необязательно этот препарат может также содержать агент, усиливающий проникновения, и осаждающий агент.

Лекарственные средства, предпочтительные в препаратах согласно настоящему изобретению, представляют собой селективные ингибиторы COX-2, известные, как полезные для лечения воспаления, колоректальных полипов (поскольку они обладают действиями на аномально делящиеся клетки, такие как клетки предраковых колоректальных полипов), менструальных болей, спортивных травм, остеоартрита, ревматоидного артрита и боли, например, острой боли, а также для снижения риска пептической язвы. Воплощения изобретения подходят для применения кристаллических или аморфных форм активных ингредиентов. Предпочтительным лекарственным средством этих препаратов является целекоксиб, являющийся селективным ингибитором COX-2, обладающий приблизительно в 7,6 раз более высоким сродством в отношении COX-2, чем в отношении COX-1. Таким образом, противовоспалительная активность целекоксиба только редко сопровождается желудочно-кишечными побочными эффектами, часто испытываемыми с неселективными нестероидными противовоспалительными активными ингредиентами.

Изобретение также включает применение препаратов для показаний, известных для данного активного ингредиента. Например, в изобретение включен способ лечения воспаления, колоректальных полипов, менструальных болей, спортивных травм, остеоартрита, ревматоидного артрита и боли, например, острой боли, а также для снижения риска пептической язвы, путем введения композиции, раскрытой в данном изобретении, местным путем.

Преимущество препарата согласно настоящему изобретению заключается в том, что он обеспечивает путь для удобного местного введения стабильного лекарственного средства, являющегося ингибитором COX-2, например, для облегчения боли, при этом предотвращая побочные эффекты, которые могут встречаться после перорального введения.

Описание изобретения

Препарат согласно настоящему изобретению содержит описанные ниже ингредиенты в описанных ниже количествах (количества и проценты количеств,

обсуждаемые в настоящем изобретении, приведены по массе на основе композиции в целом, если не указано иное):

I) активное соединение, например, ингибитор COX, предпочтительно ингибитор COX-2, например, целекоксиб, деракоксиб, вальдекоксиб, рофекоксиб и/или тильмакоксиб, в частности, целекоксиб, и, в частности, предпочтительно его кристаллическую форму. Активный ингредиент предпочтительно находится в форме частиц. Хотя активный ингредиент необязательно должен быть микронизированным, но в предпочтительных воплощениях микронизированные формы обладают преимуществом для дополнительного усиления растворимости активного ингредиента. Тем не менее, возможно получение систем доставки согласно настоящему изобретению, где активный ингредиент растворен частично или полностью.

Количество активного соединения, например, целекоксиба, должно составлять от 0,5 до 10%, предпочтительно от 1 до 6%, более предпочтительно от 1,5 до 5%, и особенно предпочтительно приблизительно 2%.

II) может присутствовать соединение или натуральная смесь, способная к усилению проникновения активного ингредиента, например, целекоксиба, включая, но не ограничиваясь ими, ментол, тимол, эфирные масла, такие как лавандовое масло или косточковые масла, такие как миндальное масло, или растительные масла и т.д. Предпочтительно присутствие агента, усиливающего проникновение.

В качестве усилителей проникновения могут быть также полезны терпеновые соединения, такие как изоборнеол, ирон, оцимен, карвеол, карвотанацетон, карвоментон, карвон, карен, карон, камфен, камфора, гераниол, цимен, сабинен, сафранал, циклоцитрал, цитрал, цитронеллал, цитронелловая кислота, цитронеллол, цинеол, сильвестрен, туйиловый спирт, туйон, терпинеол, терпинен, терпинолен, трициклен, нерол, пинен, пинокамфеол, пинол, пиперитинон, феллендрал, фелландрен, фенхен, фенхиловый спирт, перрилиловый спирт, перрилиловый альдегид, борнеол, мирцен, ментол, ментон, ионол, ионон, линалоол или лимонен. Можно также использовать эфирные масла, содержащие такие соединения.

Соображения при выборе соединения, эфирного масла или натуральной смеси должны учитывать аллергии, запах, например, неприятный запах или

приятный запах, потенциал соединения для раздражения кожи, потенциал при вызове побочных эффектов и т.д. Предпочтительной среди возможностей является ментол или лавандовое масло, в частности, ментол.

Количество соединения, усиливающего проникновение, например, ментола или лавандового масла, в частности, ментола, составляет от 0,5 до 10%, предпочтительно от 0,7 до 5%, более предпочтительно от 1 до 2%, и, в частности, предпочтительно приблизительно 1%.

III) солюбилизатор или систему солюбилизаторов, имеющую по меньшей мере два солюбилизующих компонента. Солюбилизаторы хорошо известны из уровня техники. Авторы изобретения обнаружили, что в препарате согласно настоящему изобретению солюбилизаторы могут быть предпочтительно выбраны из полиэтиленгликолей, сложных эфиров сорбита с жирными кислотами, пегилированных сложных эфиров сорбита с жирными кислотами (полисорбатов), алкиловых эфиров полиэтиленгликоля, блок-сополимеров полиоксиэтилена и полиоксипропилена и силиконовых алкилгликолей.

При использовании системы солюбилизаторов, имеющей по меньшей мере два солюбилизующих компонента, солюбилизующая способность этой системы обычно значительно улучшена по сравнению с использованием отдельного солюбилизатора. Обнаружено, что особенно полезны солюбилизаторы, обладающие высокими значениями гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ), то есть выше 10, предпочтительно выше 12, например, 13, и более предпочтительно приблизительно от 14 до 20. В качестве примера, следующие солюбилизаторы: Твин 60, Бридж-58, Коллифор Р-407 можно использовать в качестве отдельного солюбилизатора или в качестве компонентов системы солюбилизаторов в препарате согласно настоящему изобретению.

Авторы изобретения обнаружили, что солюбилизатор, известный как Бридж-58, также известный как гексадециловый эфир полиэтиленгликоля или полиоксиэтилен (20) цетиловый эфир, особенно подходит для усиления растворимости соединений, являющихся ингибиторами COX-2, в частности, целекоксиба.

Количество Бридж-58 находится в диапазоне от 3 до 25%, предпочтительно от 4 до 15%, более предпочтительно от 5 до 10% и, в частности, предпочтительно приблизительно 7%.

В одном воплощении изобретения солюбилизатор, используемый в препарате, представляет собой Бридж-58. Особенно предпочтительно использовать комбинацию Бридж-58 с Коллифором P407, также известным как блок-сополимер полиэтиленгликоля-полипропиленгликоля-полиэтиленгликоля. Данная комбинация приводит в результате к усиленному солюбилизирующему эффекту, в частности, при повышении физической стабильности препарата, где активный ингредиент находится в растворенном состоянии, и для таких препаратов данная комбинация неожиданно является лучшей, чем другие солюбилизаторы, отдельно или в комбинации, например, комбинации Твина 60 и этанола. Дополнительные предпочтительные комбинации солюбилизаторов включают, но не ограничены ими, комбинацию полиэтиленгликоля 1000 (ПЭГ 1000) и Бридж-58 и PEG 1000, Бридж-58 и Коллифора P407.

Альтернативные комбинации включают Твин 60, также известный как полиоксиэтилен (20) сорбитанмоностеарат, либо с Бридж-58, либо с Коллифором P407, либо другие комбинации, где оба солюбилизатора имеют значения ГЛБ выше 10, предпочтительно выше 12, например, 13, и более предпочтительно приблизительно от 14 до 20.

Дополнительным преимуществом Коллифора P407 является его способность к действию в качестве загустителя и/или связующего вещества геля.

Солюбилизаторами, которые можно дополнительно включать в систему солюбилизаторов, являются Спан 60 и Эмульгатор 10. Обнаружено, что некоторые из солюбилизаторов, известных из предшествующего уровня техники, по отдельности неадекватно усиливают растворимость активных соединений до желаемой степени, но могут обеспечить некоторое преимущество, когда находятся в комбинации с солюбилизатором, имеющим высокое значение ГЛБ.

При использовании комбинации солюбилизаторов или системы солюбилизаторов количество ее отдельного компонента может быть приблизительно таким же, как при его отдельном использовании. Таким

образом, количество Бридж-58 в системе солюбилизаторов является таким же, как при его отдельном использовании.

Количество каждого из солюбилизаторов в системе может быть одинаковым. Например, количество Коллифора Р407 в комбинации или даже при отдельном использовании находится в диапазоне от 3 до 25%, предпочтительно от 4 до 15%, более предпочтительно от 5 до 10%, и особенно предпочтительно приблизительно 7%.

Отношение по массе каждого солюбилизатора в системе солюбилизаторов, например, когда присутствуют два, может составлять от 1:10 до 10:1, предпочтительно от 1:5 до 5:1, более предпочтительно от 1:2 до 2:1, и особенно предпочтительно 1:1.

Комбинация Коллифора Р407 и Бридж-58, например, в смеси 1:1, приводит в результате к повышенной физической стабильности препарата, где активный ингредиент находится в растворенной форме.

IV) увлажняющий агент или смазывающее вещество, например, полиэтиленгликоль (ПЭГ). Предпочтительным среди ПЭГ является ПЭГ 1000. Тем не менее, можно использовать любой ПЭГ от ПЭГ 200 до ПЭГ 20000. Предпочтительны полиэтиленгликоли, имеющие молекулярную массу, равную или меньшую 1000 и представляющие собой жидкости или находящиеся в полутвердом состоянии.

ПЭГ 1000 улучшает пригодность к обработке ингредиентов препарата, которые можно растворять в ПЭГ 1000 даже при низких температурах. Тем не менее, повышение концентрации ПЭГ 400 от, например, 10% до 20% не улучшает ни стабильность, ни проникновение через мембрану, и поэтому считали, что ПЭГ нельзя рассматривать в качестве растворителя, например, солюбилизатора, в препаратах по изобретению. Неожиданное повышение солюбилизирующего эффекта и проникновения через мембрану, вероятно, является результатом добавления комбинации Коллифора Р407 и Бридж-58, который может быть даже дополнительно усилен, например, за счет ПЭГ или других солюбилизаторов и/или увлажняющих агентов и/или компонента, усиливающего проникновение, такого как ментол.

ПЭГ, кроме того, что он служит в качестве увлажняющего агента, также, как оказалось, повышает растворимость активного ингредиента, например, целекоксиба.

Количество ПЭГ, предпочтительно ПЭГ 1000, находится в диапазоне от 2 до 25%, предпочтительно от 5 до 20%, более предпочтительно от 8 до 15%, и особенно предпочтительно приблизительно 10%.

Дополнительно или в качестве альтернативы ПЭГ можно использовать другие увлажняющие агенты, если они обеспечивают результаты, сравнимые с ПЭГ, в композиции.

V) гелеобразующий агент или загуститель, предпочтительно соединения, представляющие собой Карбополы, предпочтительно Карбопол 980, также известный как полимеризованный сложный эфир проп-2-еновой кислоты. Карбопол 980 представляет собой полимер, являющийся высокоэффективным загустителем, и идеален для получения препаратов в виде прозрачных водных и водно-спиртовых гелей. Дополнительно или в качестве альтернативы Карбопола 980 возможны другие гелеобразующие агенты, известные на уровне техники.

Количество гелеобразующего агента может быть настолько низким, чтобы оно было достаточным для обеспечения образования геля. Например, для Карбопола 980 это количество находится в диапазоне от 0,1 до 2%, предпочтительно от 0,2 до 1,5%, более предпочтительно от 0,3 до 1%, и особенно предпочтительно приблизительно 0,5%.

VI) необязательно осаждающий агент или регулятор pH, например, водный раствор гидроксида натрия, при условии, что такой агент необходим для установки подходящего диапазона pH или осаждения геля, в сочетании с определенным гелеобразующим агентом. Дополнительные или альтернативные осаждающие агенты могут быть полезны при получении препаратов. Например, при использовании Карбопола в качестве гелеобразующего агента для получения геля возможно использование раствора гидроксида натрия (NaOH) в качестве осаждающего агента. В случае других гелеобразующих агентов может быть необходим другой осаждающий агент, известный из уровня техники. В случае некоторых систем гелей осаждающий агент не требуется.

Концентрация раствора осаждающего агента или регулятора pH может варьировать, но предпочтительно составляет 10 масс./об. %.

Количество осаждающего агента должно быть достаточным, чтобы довести pH до 5,5-7,5 для гелеобразующего агента, набухающего в воде, и в характерном случае оно находится в диапазоне от 0,5 до 2%, предпочтительно от 0,7 до 1,5%, более предпочтительно от 0,8 до 1,2%, и особенно предпочтительно приблизительно 1%.

VII) летучий силоксановый агент, предпочтительно присутствующий в виде покрытия на поверхности частиц активного ингредиента, или предпочтительно система летучих силоксановых покрывающих агентов, имеющая по меньшей мере два компонента, представляющих собой летучие силоксановые покрывающие агенты, которую используют для покрытия частиц активного ингредиента. Летучий силоксановый покрывающий агент должен быть в высокой степени летучим, чтобы он был способен испаряться с кожи после нанесения.

В документах WO2009007764 и WO2010089617 раскрыты трансдермальные препараты в виде геля, представляющие собой дисперсии твердых частиц активного ингредиента, покрытых высоколетучим силоксаном или смесью таких силоксанов, в водных гелях. Силоксаны, как определено в отношении их летучести, которые раскрыты в этих заявках, то есть гексаметилдисилоксан, октаметилтрисилоксан и декаметилциклопентасилоксан, полезны в настоящем изобретении для покрытия частиц активного соединения. Другие компоненты, способные к покрытию ингредиента в форме частиц и к испарению после нанесения на кожу, также полезны вместо описанных выше силоксановых соединений. Особенно предпочтительными летучими силоксанами для покрытия частиц активного ингредиента являются неполярные, не функционализированные силоксаны, то есть эти силоксаны не содержат какую-либо полярную функциональную группу.

Особенно предпочтительна комбинация гексаметилдисилоксана и декаметилциклопентасилоксана. Таким образом, в предпочтительном воплощении изобретения препарат содержит силиконовую жидкость (Silicone Fluid) 0,65 cSt (гексаметилдисилоксан) и St-циклометикон 5-NF (декаметилциклопентасилоксан).

Воплощения изобретения, включающие St-циклометикон 5-NF, обладают улучшенными органолептическими свойствами.

Количество силиконовой жидкости 0,65 cSt при использовании в комбинации и даже при отдельном использовании находится в диапазоне от 1 до 25%, предпочтительно от 5 до 20%, более предпочтительно от 8 до 15% и особенно предпочтительно приблизительно 10%.

Количество St-циклометикона 5-NF при использовании в комбинации и даже при отдельном использовании находится в диапазоне от 1 до 25%, предпочтительно от 3 до 15%, более предпочтительно от 4 до 10% и особенно предпочтительно приблизительно 5%.

Когда активный ингредиент находится в форме суспензии, используемое количество силоксана должно быть достаточным для адекватного покрытия частиц активного ингредиента во избежание их взаимного перемешивания с матриксом геля, содержащим солюбилизаторы и компонентов, усиливающих проникновение, до испарения силоксанового покрытия после нанесения на кожу. Слишком низкое количество может привести к частичному растворению частиц активного ингредиента, что, таким образом, влияет на чрескожное проникновение и на стабильность.

Отношение по массе силоксановых покрывающих агентов, например, когда присутствуют два агента, может составлять от 1:10 до 10:1, предпочтительно от 1:5 до 5:1, наиболее предпочтительно от 1:2 до 2:1, включая 1:1.

VIII) и, наконец, очищенную воду или в некоторых воплощениях изобретения в дополнение к воде добавляют растворитель, например, спирт, до достижения 100%.

В некоторых воплощениях изобретения описанный выше препарат дополнительно к воде включает растворители, например, различные спирты и т.д. Дополнительные ингредиенты в композиции возможны, если они не оказывают негативного влияния на ее эффективность или органолептические характеристики. Например, композиция может дополнительно содержать красящие вещества, ароматические вещества, дополнительные лечебно-косметические средства или нутрицевтические средства. Такие соединения известны из предшествующего уровня техники.

В одном воплощении изобретения композиция по изобретению включает:
соединение, являющееся селективным ингибитором COX-2,
по меньшей мере одно соединение, способное к усилению чрескожного проникновения активного ингредиента,
по меньшей мере один солюбилизатор,
по меньшей мере один увлажняющий агент,
по меньшей мере один гелеобразующий агент,
по меньшей мере один осаждающий агент,
по меньшей мере один летучий силоксановый покрывающий агент и
по меньшей мере один растворитель.

Препараты могут находиться либо в форме геля в виде раствора, где активный ингредиент растворен в геле, либо в форме геля в виде суспензии/дисперсии, где активный ингредиент находится в форме частиц, суспендированных и диспергированных в геле. Тем не менее, возможно получение препарата, где активный ингредиент присутствует в геле частично в растворенной, а частично в суспензионной форме одновременно. В таких препаратах доля активного ингредиента, присутствующего в суспензии (то есть в форме частиц) может быть выбрана свободно.

В случае суспензионных гелей, твердые частицы активного ингредиента покрыты одним или более силоксанов и диспергированы в геле с получением, таким образом, трансдермального препарата, обладающего свойствами, подобными свойствам гелей в виде растворов согласно настоящему изобретению, например, стабильностью на холоде и хорошим чрескожным проникновением, но обеспечивающего дополнительные преимущества, например, еще более повышенную стабильность, например, стабильность при хранении, в частности, физико-химическую и микробиологическую стабильность.

Предпочтительная композиция по изобретению включает:

Целекоксиб от 0,5 до 10%

Ментол от 0,5 до 10%

Бридж-58 от 3 до 25%

Коллифор Р407 от 3 до 25%, тем не менее, данный ингредиент может отсутствовать,

ПЭГ 1000 от 2 до 25%

Карбопол 980 от 0,25 до 2%

Водный раствор NaOH (10 масс./об.%) от 0,1% до 5%

Силиконовая жидкость 0,65 cSt от 1 до 25%

St-циклометикон 5-NF от 1 до 25%

Очищенная вода до 100%.

Более предпочтительная композиция, представляющая собой гель в виде раствора, включает:

Целекоксиб 2%

Ментол 1%

Бридж-58 7%

Коллифор Р407 7%,

ПЭГ 1000 10%

Карбопол 980 0,5%

Водный раствор NaOH (10 масс./об.%) 1%

Силиконовая жидкость 0,65 cSt 10%

St-циклометикон 5-NF 5%

Очищенная вода до 100%.

Более предпочтительная композиция, представляющая собой суспензионный гель, содержащая активный ингредиент в форме частиц, включает:

Целекоксиб 2%

Ментол 1%

Бридж-58 5%

ПЭГ 1000 10%

Карбопол 980 0,5%

Раствор NaOH 10% 1%

Силикон 0,65 cSt 5%

St-циклометикон 5-NF 5%

Очищенная вода до 100%.

Количества, указанные в данном описании, могут варьировать для каждого ингредиента, например, на 20%, более предпочтительно на 10%.

В описанных выше препаратах ментол может быть заменен, например, лавандовым маслом или миндальным маслом.

В описанных выше препаратах можно использовать один или оба ингредиента из силиконовой жидкости 0,65 cSt и St-циклометикона 5-NF, предпочтительно оба ингредиента.

Согласно действительным требованиям к применению вязкость геля можно изменять путем модифицирования концентрации гелеобразующего агента и при необходимости количества осаждающего агента. Снижение концентрации гелеобразующего агента до 0,25-0,4% приводит в результате к сниженной вязкости.

В предпочтительном воплощении настоящего изобретения частицы активного ингредиента, например, целекоксиба, окружены летучим силоксановым покрытием. В данном покрытии ни одно из активных ингредиентов, солюбилизаторов и геля не является растворимым. Таким образом, физическая форма суспензии сохраняется, даже, несмотря на то, что в результате прямого контакта целекоксиб растворялся бы в солюбилизаторе, а препарат даже более стабилен, чем в случае, когда активное соединение растворялось бы.

Как только препарат переносят на кожу, и летучее силоксановое покрытие испаряется, барьер для растворения исчезает, и активный ингредиент вступает в контакт с эксципиентами и растворяется в них, в частности, в солюбилизаторах. Такое изменение физической формы препарата усиливает абсорбцию и чрескожное проникновение. Данный препарат, таким образом, проявляет контролируемое высвобождение, а также контролируемую абсорбцию активного ингредиента.

Когда гель, содержащий частицы целекоксиба, покрытые силоксанами (то есть суспензионный гель в отличие от геля в виде раствора) распределяют на коже или другой поверхности тела, и температура препарата повышается, например, от 24 до 32°C, летучие силоксаны испаряются. В ходе испарения летучих силоксанов препарат становится раствором (то есть частицы целекоксиба солюбилизируются, растворяются), и раствор абсорбируется кожей.

В предпочтительном воплощении изобретения, где используют целекоксіб в качестве активного ингредиента в геле суспензионного типа, основу геля получают из Карбопола 980, воды и раствора NaOH (Карбопол: сополимер, образующий гель акрилатного типа). Ментол добавляют для усиления проникновения активного ингредиента после испарения силоксанов, и он также служит в качестве ароматического вещества. Бридж-58 функционирует в качестве солюбилизатора, и ПЭГ 1000 функционирует в качестве увлажняющего агента. Наконец, используемыми силоксансодержащими агентами являются SF 0,65 и St-циклометикон 5-NF.

Как правило, композиции могут быть получены способом, включающим следующие стадии:

- набухание по меньшей мере одного гелеобразующего агента по меньшей мере в одном растворителе, и при необходимости нейтрализация по меньшей мере одним осаждающим агентом до pH 5,5-7,5, или иначе получение основы геля,

- подогрев по меньшей мере одного солюбилизатора приблизительно до 50°C и растворение в нем по меньшей мере одного увлажняющего агента и по меньшей мере одного соединения, способного к усилению проникновения активного ингредиента, в результате чего образуется расплав, перемешивание расплава с образованием геля,

- смешивание вместе силоксановых покрывающих агентов, если их количество более одного,

- соединение, являющееся селективным ингибитором COX-2, необязательно в микронизированной форме, диспергируют по меньшей мере в одном силоксановом покрывающем агенте и гомогенизируют, необязательно с помощью коллоидной мельницы, в результате чего образуется суспензия, и

- эту суспензию перемешивают в геле и гомогенизируют, необязательно с помощью коллоидной мельницы,

где данный способ включает взаимное замещение по меньшей мере одного соединения, способного к усилению проникновения активного ингредиента, и соединения, являющегося селективным ингибитором COX-2, в описанных выше стадиях способа.

В предпочтительном воплощении изобретения способ получения суспензионного препарата является таким, как описано ниже:

i) дают возможность для набухания Карбопола 980 в воде и нейтрализуют раствором NaOH до pH 5,5-7,5, в результате чего образуется гель.

ii) Бридж-58 подогревают приблизительно от 40 до 50°C, и ПЭГ-1000 и ментол растворяют в этой смеси, в результате чего образуется расплав.

iii) Этот расплав медленно перемешивают в геле.

iv) Два силоксановых компонента взаимно растворяют (то есть смешивают).

v) Микронизированный целекоксиб диспергируют в смеси силоксанов и гомогенизируют, предпочтительно с помощью коллоидной мельницы.

vi) Суспензию активного ингредиента в силоксанах перемешивают в геле и гомогенизируют, предпочтительно с помощью коллоидной мельницы.

Согласно следующему предпочтительному воплощению изобретения способ получения суспензионного препарата выполняют, как описано ниже. После получения геля путем набухания гелеобразующего агента и добавления осаждающего агента солюбилизатор или компоненты системы солюбилизаторов и увлажняющий агент смешивают с основой геля с образованием первой смеси. Летучие силоксановые компоненты и ментол смешивают по отдельности, и активный ингредиент, предпочтительно целекоксиб, суспендируют в полученной таким образом смеси с образованием суспензии. Наконец, суспензию добавляют к первой смеси и гомогенизируют.

В случае гелей в виде растворов активный ингредиент находится в растворенном состоянии в геле, содержащем солюбилизаторы. Частицы активного ингредиента не присутствуют. Тем не менее, в воплощении изобретения ментол (используемый в качестве усилителя проникновения для активного ингредиента, например, целекоксиба) покрыт силоксанами. Невзирая на вышесказанное, возможно получение препарата, в котором активный ингредиент частично находится в растворенном состоянии, а частично присутствует в виде частиц.

Получение гелей типа растворов выполняют путем, по существу подобным пути получения гелей суспензионного типа с небольшими модификациями. Активный ингредиент, например, целекоксиб, растворяют в

смеси солюбилизатора с увлажняющим агентом, нагретой приблизительно до 50°C. Силоксановый ингредиент и компонент, усиливающий проникновение, например, ментол, диспергируют в основе геля, полученной согласно способу, раскрытому выше, и гомогенизируют, например, используя коллоидную мельницу. Наконец, раствор активного ингредиента в смеси солюбилизатора с увлажняющим агентом перемешивают в основе геля и гомогенизируют, например, используя коллоидную мельницу.

При способе получения, альтернативном способу получения, раскрытому выше, вместо диспергирования активного агента в силоксанах ментол, используемый в качестве усилителя проникновения, диспергируют в силоксанах, а активное соединение растворяют в солюбилизаторах.

При следующем альтернативном способе получения гелеобразующий агент диспергируют в воде и дают возможность его набухания. Осаждающий агент растворяют в подходящем растворителе, предпочтительно в воде, и набухший гель нейтрализуют. Солюбилизаторы, представляющие собой Бридж-58, Коллифор Р-407 и ПЭГ-1000, плавят вместе приблизительно при 40°C. Затем активный ингредиент, например, целекоксиб, и, если он присутствует, агент, усиливающий проникновение. Например, ментол, растворяют в этом композитном расплаве. Силоксановый компонент смешивают в полученной таким образом массе, содержащей солюбилизаторы и активный ингредиент, и гомогенизируют. Наконец, нейтрализованный гель и смесь солюбилизаторов, активного ингредиента и силоксанового компонента медленно смешивают и гомогенизируют.

Эти препараты могут быть альтернативно получены путем поточного производства, используя замкнутую регулируемую систему производства.

Препараты по изобретению можно вводить путем применения пластыря. Тем не менее, предпочтительно не использовать пластырь.

В препарате по изобретению предпочтительно не используют высшие спирты и их сложные эфиры, например, насыщенные или ненасыщенные высшие алифатические спирты, имеющие от 8 до 22 атомов углерода.

Оценку проникновения через мембрану проводят с помощью электростатической ячейки Hanson с замкнутой мембранной поверхностью, акцепторная фаза представляет собой водный буфер, где образец осаждают на

мембране. Результаты приведены в виде кумулятивного количества активного ингредиента в течение 6-часового периода тестирования проникновения через мембрану, выраженного в микрограммах/квадратный сантиметр. Мембрана, используемая для тестирования проникновения, представляла собой мембрану из смешанного сложного эфира целлюлозы, а акцепторная фаза представляла собой фосфатный буфер.

Примеры

Референсные препараты получены согласно способу, раскрытому в документе WO2009007764, путем покрытия частиц активного ингредиента летучим силоксаном.

Пример 1

Препарат в виде геля, где активный ингредиент находится в растворенном состоянии (гель типа раствора)

Целекоксиб 2%, активный ингредиент

Ментол 0,66%, усилитель проникновения

Бридж-58 7%, солюбилизатор

Коллифор Р407, 7% солюбилизатор

ПЭГ1000 10%, увлажняющий агент

Карбопол 980 0,5%, гелеобразующий агент

10% раствор NaOH 1%, осаждающий агент

Силикон 0,65 сSt 5%, силоксановая добавка

Очищенная вода до 100% основы, растворитель

Свойства:

Гель белого цвета превосходной консистенции с запахом ментола, имеющий значение проникновения через мембрану (6 часов) 1398 микрограммов/квадратный см.

Оценка:

Гель, содержащий активный ингредиент, представляет собой солюбилизованную форму. Он может быть легко получен в промышленном масштабе. Обладает хорошим проникновением через мембрану, а также хорошей консистенцией и хорошими органолептическими свойствами.

Активный ингредиент микронизирован с использованием оборудования для измельчения Fritsch Pulverisette 14. Кристаллизация отсутствует. Полученная композиция обладает превосходной консистенцией и способностью к нанесению. Обладает быстрым проникновением через мембрану *in vitro*.

В Примере 2 предложен суспензионный препарат активного ингредиента в виде геля, полученный раскрытым выше способом.

Пример 2

Препарат в виде геля, где активный ингредиент находится в твердом состоянии (суспензионный гель)

Целекоксиб 2%, активный ингредиент

Ментол 1%, усилитель проникновения

Бридж-58 5%, солюбилизатор

ПЭГ 1000 10%, увлажняющий агент

Карбопол 980 0,5%, гелеобразующий агент

10% раствор NaOH 1%, осаждающий агент

Силиконовая жидкость 0,65 cSt 5%, силоксановый покрывающий агент

ST-циклометикон 5-NF 5%, силоксановый покрывающий агент

Очищенная вода до 100% основа, растворитель

Свойства:

Гель белого цвета превосходной консистенции с запахом ментола, имеющий значение проникновения через мембрану (кумулятивное, 6 часов) 478 микрограммов/квадратный см.

Оценка:

Гель, содержащий активный ингредиент, представляет собой суспензионную форму. Он может быть легко получен в промышленном масштабе. Обладает быстрым проникновением через мембрану, превосходной консистенцией и превосходными органолептическими свойствами.

Сравнительные примеры 1 и 2 представляют собой эксперименты с гелями, которые близко приспособлены к подходу, предпринятому в документах WO 2009007764 и WO 2010089617.

Сравнительный пример 1

Композиция:

Целекоксиб 3%, активный ингредиент

Карбопол 980 0,5%, гелеобразующий агент
10 (масс/об)% раствор NaOH 1%, осаждающий агент
Силикон 0,65 cSt 3,3%, силоксановое покрывающее вещество
Силикон 100 cSt 10%, силоксановое покрывающее вещество
Очищенная вода до 100%, основа, растворитель

Признаки:

Легко намазываемый, без запаха, не клейкий гель, обладающий кумулятивным проникновением (6 часов) 3,1 микрограмма/квадратный см.

Оценка:

Классический стабильный гель, который может быть легко получен. Хотя этот гель можно легко применять, и он обладает хорошей консистенцией, он обладает слабым чрескожным проникновением.

Сравнительный пример 2

Целекоксиб 3%, активный ингредиент
Карбопол 980 0,5%, гелеобразующий агент
10 (масс./об.)% раствор NaOH, 1% осаждающий агент
Силикон 0,65 cSt 10%, силоксановое покрывающее вещество
Силикон 100 cSt 1%, силоксановое покрывающее вещество
Очищенная вода до 100%, основа, растворитель

Признаки:

Легко намазываемый, без запаха, не клейкий гель, обладающий кумулятивным проникновением (6 часов) 4,8 микрограмма/квадратный см.

Оценка:

Классический стабильный гель, который может быть легко получен. Хотя этот гель можно легко применять, и он обладает хорошей консистенцией, он обладает слабым чрескожным проникновением.

Выводы из приведенных выше экспериментов:

Проникновение активного ингредиента может быть несколько увеличено путем варьирования количество силоксановых ингредиентов, но желаемый диапазон не может быть достигнут.

В Сравнительном примере 3 используют подход к усилению проникновения целекоксиба с использованием ментола вместе с различными солюбилизаторами. Было обнаружено, что смесь целекоксиба и ментола

растворяется в большинстве протестированных солюбилизаторов (в сравнительном примере 3 предложено воплощение изобретения с Твином 60), но только те из них, которые имеют высокое значение ГЛБ, могут поддерживать эту смесь в водной фазе. Было обнаружено, что ни один из солюбилизаторов не подходит один для образования эмульсии в этих экспериментах, поскольку активный ингредиент немедленно начинает кристаллизоваться. При использовании комплексного эмульгатора (солюбилизаторов с высоким ГЛБ с солюбилизаторами с низким ГЛБ) может образоваться эмульсия, которая кристаллизуется через несколько часов. Этот раствор стабилен только в течение короткого времени (24 часа).

Сравнительный пример 3

Композиция:

Целекоксиб 3%, активный ингредиент

Ментол 3%, ароматическое вещество, усилитель проникновения

Твин 60 12%, солюбилизатор

Этанол 10%, солюбилизатор

Карбопол 980 0,5%, гелеобразующий агент

10% раствор NaOH 1%, осаждающий агент

Силикон 0,65 сSt 5%, силоксановый ингредиент

Очищенная вода до 100%, основа, растворитель

Признаки:

Желтоватый, медовый, вязкий, клейкий гель, имеющий значение проникновения через мембрану (6 часов) 2341 микрограммов/квадратный см.

Оценка:

Получение данной композиции легко выполнимо. Превосходное проникновение *in vitro*. Тем не менее, физическое состояние, консистенция и возможность нанесения геля являются слабыми.

На основе приведенной выше композиции сравнительного примера 3 дополнительные подобные композиции были получены путем варьирования количества активного ингредиента от 3 до 6%, количества ментола от 1 до 2% и количества Твин 60 от 12 до 24%, каждый раз используя 1% Карбопол для получения подходящей консистенции геля.

Проникновение через мембрану увеличивается при повышении содержания активного ингредиента, но непропорционально. Увеличение вязкости геля значительно ухудшает проникновение через мембрану.

В композиции Сравнительного примера 3 и примеров, основанных на нем, кристаллизацию наблюдали после 3-4 суток хранения.

Приведенные выше примеры можно повторить с подобным успехом путем замены ингредиентов, раскрытых в общем или конкретно, и/или рабочих параметров данного изобретения ингредиентами и параметрами, описанными в приведенных выше примерах.

Без дополнительной разработки считают, что специалисты в данной области техники могут, используя приведенное выше описание, применить настоящее изобретение в его самом полном объеме. Приведенные выше предпочтительные конкретные воплощения изобретения, таким образом, следует рассматривать исключительно как иллюстративные и никоим образом не ограничивающие остальную часть изобретения.

На основании приведенного выше описания специалист в данной области техники может легко установить существенные характеристики данного изобретения и, не отклоняясь от его сущности и объема, может производить различные изменения и модификации изобретения, чтобы приспособить его к различным применениям и условиям.

Полные описания всех заявок, патентов и публикаций, цитируемых в данном изобретении, включены в данное изобретение посредством ссылки для раскрытия материалов, упомянутых в изобретении, относящихся к этим заявкам, патентам и публикациям.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция в виде геля, включающая:
соединение, представляющее собой селективный ингибитор СОХ-2 (циклооксигеназа-2),
по меньшей мере один солюбилизатор,
по меньшей мере один увлажняющий агент,
по меньшей мере один гелеобразующий агент,
по меньшей мере один осаждающий агент,
по меньшей мере один летучий силоксановый агент, и
по меньшей мере один растворитель.
2. Композиция по п. 1, дополнительно включающая соединение, усиливающее проникновение.
3. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что селективный ингибитор СОХ-2 присутствует в композиции в форме твердых частиц.
4. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что селективный ингибитор СОХ-2 растворяют в композиции.
5. Фармацевтическая композиция, включающая:
селективный ингибитор СОХ-2, образующий множество твердых частиц,
по меньшей мере один солюбилизатор,
увлажняющий агент,
гелеобразующий агент,
растворитель, включающий воду, и
по меньшей мере один летучий силоксановый агент, покрывающий селективный ингибитор СОХ-2,
где твердые частицы диспергированы в композиции, и
при этом композиция содержит суспензионный гель.
6. Композиция по п. 5, где солюбилизатор включает гексадециловый эфир полиэтиленгликоля.
7. Композиция по п. 5, где гексадециловый эфир полиэтиленгликоля составляет приблизительно от 5 до 10% композиции.
8. Композиция по п. 6, где солюбилизатор включает блок-сополимер полиэтиленгликоль-полипропиленгликоль-полиэтиленгликоль.

9. Композиция по п. 8, где блок-сополимер полиэтиленгликоль-полипропиленгликоль-полиэтиленгликоль составляет приблизительно от 5 до 10% композиции.

10. Композиция по п. 5, где солюбилизатор включает по меньшей мере одно из следующих веществ: гексадециловый эфир полиэтиленгликоля, блок-сополимер полиэтиленгликоль-полипропиленгликоль-полиэтиленгликоль, полиэтиленгликоль 1000, полиоксиэтилен (20) сорбитанмоноолеат, Спан 60 и Эмульгатор 10.

11. Композиция по п. 5, где солюбилизатор включает производное полиэтиленгликоля, имеющее от 2 до 25 оксиэтиленовых групп.

12. Композиция по п. 5, где значение гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ) солюбилизатора составляет от 14 до 20.

13. Композиция по п. 5, где солюбилизатор включает гексадециловый эфир полиэтиленгликоля и полиэтиленгликоль 1000.

14. Композиция по п. 5, где увлажняющий агент включает полиэтиленгликоль.

15. Композиция по п. 5, где гелеобразующий агент включает полимеризованный сложный эфир проп-2-еновой кислоты.

16. Композиция по п. 5, где полимеризованный сложный эфир проп-2-еновой кислоты составляет приблизительно от 0,3 до 1% композиции.

17. Композиция по п. 5, где летучий силоксановый агент включает по меньшей мере одно из следующих веществ: гексаметилдисилоксан и декаметилциклопентасилоксан.

18. Композиция по п. 17, где гексаметилдисилоксан составляет приблизительно от 8 до 15% композиции.

19. Композиция по п. 17, где декаметилциклопентасилоксан составляет приблизительно от 4 до 10% композиции.

20. Композиция по п. 5, где селективный ингибитор COX-2 включает целекоксиб.

21. Композиция по п. 5, где селективный ингибитор COX-2 составляет приблизительно от 0,5 до 10% композиции.

22. Композиция по п. 5, дополнительно включающая осаждающий агент.

23. Композиция по п. 22, где осаждающий агент включает NaOH.

24. Композиция по п. 22, где осаждающий агент составляет приблизительно от 0,5 до 1,2% композиции.

25. Композиция по п. 5, дополнительно включающая агент, усиливающий проникновение.

26. Композиция по п. 5, где растворитель состоит по существу из водного растворителя.

27. Композиция по п. 5, включающая:

целекоксиб в количестве 2%,

ментол в количестве 1%,

гексадециловый эфир полиэтиленгликоля в количестве 5%,

полиэтиленгликоль 1000 в количестве 10%,

полимеризованный сложный эфир проп-2-еновой кислоты в количестве 0,5%,

10% раствор NaOH в количестве 1%,

гексаметилдисилоксан в количестве 5%,

декаметилциклопентасилоксан в количестве 5%, и

очищенную воду.

28. Фармацевтическая композиция, включающая:

селективный ингибитор COX-2,

по меньшей мере один солюбилизатор,

увлажняющий агент,

гелеобразующий агент,

растворитель, включающий воду, и

по меньшей мере один летучий силоксановый агент,

при этом композиция содержит гель в виде раствора.

29. Композиция по п. 28, где солюбилизатор включает гексадециловый эфир полиэтиленгликоля.

30. Композиция по п. 28, где гексадециловый эфир полиэтиленгликоля составляет приблизительно от 5 до 10% композиции.

31. Композиция по п. 29, где солюбилизатор включает блок-сополимер полиэтиленгликоль-полипропиленгликоль-полиэтиленгликоль.

32. Композиция по п. 31, где блок-сополимер полиэтиленгликоль-полипропиленгликоль-полиэтиленгликоль составляет приблизительно от 5 до 10% композиции.

33. Композиция по п. 28, где солюбилизатор включает по меньшей мере одно из следующих веществ: гексадециловый эфир полиэтиленгликоля, блок-сополимер полиэтиленгликоль-полипропиленгликоль-полиэтиленгликоль, полиэтиленгликоль 1000, полиоксиэтилен (20) сорбитанмоностеарат, Спан 60 и Эмульгатор 10.

34. Композиция по п. 28, отличающаяся тем, что значение ГЛБ солюбилизатора составляет от 14 до 20.

35. Композиция по п. 28, где солюбилизатор включает гексадециловый эфир полиэтиленгликоля и полиэтиленгликоль 1000.

36. Композиция по п. 28, где солюбилизатор включает гексадециловый эфир полиэтиленгликоля, полиэтиленгликоль 1000 и блок-сополимер полиэтиленгликоль-полипропиленгликоль-полиэтиленгликоль.

37. Композиция по п. 28, где увлажняющий агент включает полиэтиленгликоль.

38. Композиция по п. 28, где гелеобразующий агент включает полимеризованный сложный эфир проп-2-еновой кислоты.

39. Композиция по п. 28, где полимеризованный сложный эфир проп-2-еновой кислоты составляет приблизительно от 0,3 до 1% композиции.

40. Композиция по п. 28, где летучий силоксановый агент включает по меньшей мере одно из следующих веществ: гексаметилдисилоксан и декаметилциклопентасилоксан.

41. Композиция по п. 40, где гексаметилдисилоксан составляет приблизительно от 8 до 15% композиции.

42. Композиция по п. 40, где декаметилциклопентасилоксан составляет приблизительно от 4 до 10% композиции.

43. Композиция по п. 28, где селективный ингибитор COX-2 включает целекоксиб.

44. Композиция по п. 28, где селективный ингибитор COX-2 составляет приблизительно от 0,5 до 10% композиции.

45. Композиция по п. 28, дополнительно включающая осаждающий агент.

