

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045811**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.12.28

(21) Номер заявки
202092342

(22) Дата подачи заявки
2019.03.28

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НИМЕСУЛИДА ДЛЯ МЕСТНОГО
НАНЕСЕНИЯ**

(31) **201841012092; 201841012093**

(32) **2018.03.30**

(33) **IN**

(43) **2021.01.20**

(86) **PCT/IB2019/052520**

(87) **WO 2019/186440 2019.10.03**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ДР. РЕДДИ'З ЛАБОРАТОРИЗ
ЛИМИТЕД (IN)**

(72) Изобретатель:
**Кумар Амит, Могаллапалли Лакшми
Варахала Сетти, Чудхури Ануп
Авиджит, Сасмал Прадип Кумар,
Сони Раджив (IN)**

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(56) EP-B1-1150661
D.V. Derle et al., Indian J. Pharm. Sci., 2006,
68(5):622-625, DOI: 10.4103/0250-474X.29630,
abstract

(57) Изобретение относится к фармацевтической композиции для местного применения, содержащей от 2 до примерно 5% мас./мас. нимесулида, апротонный полярный растворитель и по меньшей мере один рН-независимый полимер, представленные в массовом соотношении от примерно 0,01:1,0 до примерно 0,1:1,0. Изобретение также относится к способу облегчения боли и/или воспаления в суставах у субъекта, нуждающегося в этом. Способ включает нанесение указанной фармацевтической композиции для местного применения. Изобретение позволяет снизить частоту дозирования и повысить комплаентность пациента.

B1

045811

045811

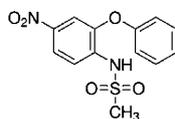
B1

Область техники, к которой относится изобретение

Заявка на данное изобретение относится к топической (т.е. предназначенной для местного нанесения) фармацевтической композиции нимесулида. Она также относится к способу лечения у пациента заболеваний, связанных с болью и/или воспалением суставов, путем нанесения таких топических фармацевтических композиций нимесулида.

Предпосылки изобретения

Нимесулид имеет химическое название N-(4-нитро-2-феноксифенил)метансульфонамид, и его представляет следующая формула:



Нимесулид является селективным ингибитором COX-2 и относится к нестероидному противовоспалительному лекарственному средству (NSAID), которое с некоторых пор хорошо известно и которое обладает обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным действием. Он практически не растворяется в воде, хорошо растворяется в ацетоне и плохо растворяется в этаноле. Его используют для лечения остеоартрита и внесуставных ревматических заболеваний, посттравматических и послеоперационных воспалений и болевых симптомов, сильной лихорадки и при первичной дисменорее.

Нимесулид вводят главным образом перорально. Одним из недостатков перорального введения композиций нимесулида является то, что пациент может испытывать неприятные побочные эффекты, включая раздражение желудочно-кишечного тракта. Хотя такое раздражение может привести к хроническому расстройству желудка, в некоторых случаях оно может быстро проявиться в виде спонтанного желудочного кровотечения, которое может быть опасным для жизни. Применение пероральных композиций нимесулида для лечения локальной боли и воспаления часто может вызывать проблемы, особенно у пациентов, имеющих расстройства желудочно-кишечной системы. Для того, чтобы избежать системных побочных эффектов, были разработаны различные топические формы нимесулида для местного нанесения.

Нимесулид входит в состав различных топических препаратов, таких как гели, кремы или мази. Обычно такие топические препараты рекомендуют наносить три раза в день (TID) или четыре раза в день (QID). Такие топические препараты широко доступны на рынке, но данное лекарственное средство имеет недостатки, связанные с неблагоприятными физико-химическими характеристиками. Основным препятствием для разработки топических препаратов нимесулида является его нерастворимость в воде и, с другой стороны, его плохая растворимость в растворителях/исходных материалах, обычно используемых в таких препаратах. Растворенный нимесулид может дать преимущество немедленной доступности свободного лекарства в желательном месте действия, и поэтому с использованием различных фармацевтических растворителей получали топические препараты, включающие растворенный нимесулид. Однако, когда такие продукты наносят местно, это может вызвать раздражение, и на коже и/или на одежде может образоваться неприятное желтоватое пятно.

В случае топических композиций нимесулида другой большой проблемой является чрескожное проникновение. Нимесулид имеет низкую проникающую способность и требует относительно длительного периода времени после нанесения. В частности, при острых нарушениях появляется необходимость в увеличении скорости всасывания в месте нанесения. Хотя известно, что для устранения вышеуказанной проблемы используются поверхностно-активные вещества и эксципиенты, обеспечивающие чрескожное проникновение, такие вещества имеют свои ограничения. В частности, поверхностно-активные вещества вызывают раздражение в месте основного нанесения.

В уровне техники имеется несколько сообщений о топических препаратах нимесулида. EP 0880965 относится к крему на основе микронизированной композиции нимесулида; WO 2016/116909, RU 2593777, IN 204642, IN 183577, US 5716609, RU 2181285 относятся к гелевым топическим композициям нимесулида.

Для топических композиций местного действия консистенция является важной особенностью, которая помогает наносить композицию местно на кожу. Композиция должна способствовать процессу введения путем предоставления однородной желательной консистенции на стабильном уровне на протяжении всего срока хранения лекарственного средства, что также способствует усилению проникновения лекарственного средства.

В области топической доставки нимесулида существует неудовлетворенная потребность, связанная с указанными выше требованиями, предъявляемыми к топическому введению нимесулида, как обсуждается выше в настоящем описании.

Поэтому целью настоящего изобретения является топическая фармацевтическая композиция нимесулида с эффективной локальной доставкой с целью лечения боли и/или воспаления суставов, предотвращающая возможное окрашивание или проблемы, связанные с цветом, снижающая частоту дозирования, обладающая желательной стабильностью и однородной вязкоэластичной консистенцией при нанесении.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 показывает профили модуля накопления (G') и модуля потерь (G'') для примера 6, примера 11 и примера 14 при измерениях с использованием амплитудной развертки в диапазоне деформации сдвига 0,01-100%.

Фиг. 2 показывает профили модуля накопления (G') и модуля потерь (G'') для примера 6, примера 11 и примера 14 при измерениях с использованием развертки по частоте в диапазоне 100-0,1 рад/с.

Фиг. 3 показывает профили коэффициента потерь ($\operatorname{tg}\delta$) для примера 6, примера 11 и примера 14, вычисленного как отношение модуля потерь (G'') к модулю накопления (G'), когда указанные модули измеряют с использованием развертки по частоте в диапазоне 100-0,1 рад/с.

Описание вариантов осуществления

В настоящем документе изложены детали одного или нескольких вариантов осуществления настоящего изобретения. Модификации вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, а также другие варианты осуществления будут очевидны специалистам в данной области техники после изучения информации, приведенной в данном документе. Информация, приведенная в данном документе, и, в частности, конкретные детали описанных иллюстративных вариантов осуществления приводятся в первую очередь для ясности понимания, и из нее не следует выводить никаких необязательных ограничений.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют те значения, с которыми они обычно понимаются специалистом в данной области техники.

Определения

Термины, используемые в настоящем документе, имеют указанные далее значения.

При использовании в настоящем документе "включающий" представляет собой "неограничивающий" термин и означает перечисленные элементы или их эквиваленты по структуре или функции плюс любой другой элемент или элементы, которые не были названы. Термины "имеющий" и "включающий" также следует интерпретировать как неограничивающие, если контекст не указывает на иное. Все диапазоны, перечисленные в настоящем описании, включают граничные точки, в том числе те, которые определяют диапазон "между" двумя величинами.

При использовании в настоящем описании единственное число также охватывает, наряду с единственным числом, и множественное число, или наоборот, где бы это явно ни упоминалось при необходимости. Например, ссылка на "эксципиент" включает один или несколько таких эксципиентов, а ссылка на "указанный носитель" включает один или несколько таких носителей.

Такие термины, как "примерно", "вплоть до", "как правило", "по существу" и подобные, следует интерпретировать как модифицирующие термин или величину таким образом, что они не являются абсолютными. Такие термины будут определяться обстоятельствами и терминами, которые они модифицируют, согласно тому, как такие термины понимаются специалистами в данной области техники. Это включает по крайней мере степень ожидаемой экспериментальной ошибки, технической ошибки и погрешности прибора в данном эксперименте, методе или приборе, используемых для измерения величины. Термин "примерно" используется для придания некоторой гибкости граничной точке числового диапазона, предусматривая, что заданное значение может быть "немного выше" или "немного ниже" данной граничной точки. При использовании в настоящем документе термин "примерно" означает небольшую вариацию приведенной величины, предпочтительно в пределах 10% от этой конкретной величины. Как бы то ни было, термин "примерно" может означать и более высокие допустимые вариации, в зависимости, например, от используемого экспериментального метода. Указанные вариации приведенной величины будут понятны специалисту и находятся в контексте настоящего изобретения.

Термин "субъект", используемый в настоящем документе, относится к человеку или млекопитающему, не являющимся людьми. Этот термин не обозначает какой-то определенный возраст или пол. "Пациент" относится к человеку или млекопитающему, не являющимся людьми, пораженным заболеванием или расстройством. В некоторых аспектах настоящего изобретения этому субъекту поставлен диагноз с необходимостью лечения или предупреждения или смягчения боли и/или воспаления суставов и родственных заболеваний.

При использовании в настоящем документе термины "лечение" или "лечащий" относятся к исцелению или по существу к исцелению от состояния, а также к снижению интенсивности по меньшей мере одного симптома состояния и включают профилактическое лечение и терапевтическое лечение. Как будет понятно среднему специалисту в данной области техники, лечение, которое назначают до клинического проявления состояния, является профилактическим лечением (т.е. оно защищает субъекта от развития состояния). Если лечение назначают после проявления состояния, лечение является терапевтическим (т.е. оно предназначено для уменьшения, ослабления, регулирования или поддержания имеющегося состояния и/или побочного эффекта, связанного с состоянием). Эти термины относятся к медицинской помощи субъекту с целью существенного лечения, облегчения, стабилизации или по существу предупреждения состояния, включая, но не ограничиваясь указанным, профилактическое лечение для предотвращения, предотвращения, устранения, предупреждения, остановки или создания препятствий для появле-

ния чего-то или снижения тяжести чего-то случившегося, особенно путем опережающего действия. Как таковые, термины "лечение" или "лечащий" включают, без ограничения, подавление развития интересующего состояния; остановку или предупреждение развития интересующего состояния; снижение тяжести интересующего состояния; ослабление интенсивности или успокоения симптомов, связанных с интересующим состоянием; вызывание регрессии интересующего состояния или одного или нескольких симптомов, связанных с интересующим состоянием; и предупреждение интересующего состояния или предупреждение развития интересующего состояния. При использовании в настоящем описании термин "лечение" включает лечение и/или профилактику физического и/или психического состояния или устранения развившихся состояний, связанных с болью и/или воспалением суставов, как только они установлены, или ослабление интенсивности характерных симптомов такого состояния.

Термин "боль и/или воспаление суставов" относится к дискомфорту, боли или воспалению, проявляющимся в любой части сустава, включая хрящ, кость, связки, сухожилия или мышцы. Он также относится к артриту или артралгии, которые представляют собой воспаление или боль в самом суставе, включая коленные, бедренные, локтевые, плечевые или шейные суставы. Боль и/или воспаление суставов могут быть легкими, вызывающими болезненное ощущение только после определенной активности, или они могут быть тяжелыми, даже ограничивающими движение, в частности, при нагрузке, и могут быть очень болезненными.

Термин "композиция" относится к композициям в топических лекарственных формах, что обычно понимается как предназначенность для нанесения на поверхности тела, такие как кожа. Такие топические лекарственные формы включают, без ограничения, гель, мазь, крем, эмульгель, лосьон, линимент, целебную мазь (англ. salve), бальзам и т.п. или их комбинации, которые наносятся на кожу в качестве лечения для облегчения боли и/или воспаления суставов у пациента, нуждающегося в этом.

Термин "эмульгель", используемый в настоящем документе, относится к комбинированной лекарственной форме гелей и эмульсии в форме гелированной эмульсии, причем эта эмульсия имеет тип либо "масло в воде", либо "вода в масле", которую загеливают, смешивая с подходящим гелеобразователем. Такой эмульгель может существенно улучшить проникновение лекарства и дает легче переносимую лекарственную форму, которая облегчает значительную сухость кожи и раздражение, вызываемые лекарством после многократного его нанесения.

Термин "коммерчески доступная композиция нимесулида", используемый в настоящем описании, относится к наносимым местно композициям, содержащим 1% нимесулида или его фармацевтических эквивалентов или его терапевтических эквивалентов. Например, в некоторых вариантах осуществления такая коммерчески доступная композиция включает Найз-гель® (NISE Gel®), который продается на рынке от компании Dr. Reddy's Laboratories Limited, Индия, и который является топической композицией, содержащей 1% нимесулида с эксципиентами, такими как N-метилпирролидон, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, изопропиловый спирт, карбомер, бутилированный гидроксизанол, тиомерсал и одноосновный фосфат калия. Такую 1% композицию рекомендовано наносить на пораженный участок три раза в день (TID) или четыре раза в день (QID).

Термины "модуль накопления (G')" и "модуль потерь (G'')", используемые в настоящем документе, относятся к эластичности, которая характеризует вязкость, измеренную в колебательных реологических испытаниях, и которая определяет соотношение между напряжением сдвига (сила на единицу площади) и деформацией сдвига (пропорциональная деформация) в композиции. Обычно "модуль накопления (G')" относится к эластичности, а "модуль потерь (G'')" относится к вязкости композиции.

Термин "tgδ", используемый в настоящем документе, относится к отношению модуля потерь (G'') к модулю накопления (G'). Чисто эластичный материал может иметь tgδ=0, в то время как чисто вязкий материал может иметь tgδ=∞. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, будучи вязкоэластичной по природе, имеет величины tgδ примерно 1.

Термин "стабильная", используемый в настоящем документе, относится к физической и химической стабильности топической фармацевтической композиции нимесулида по настоящему изобретению, которая остается чистой/прозрачной; и лекарственное средство присутствует в количестве не менее 85% от изначально определенного количества, а совокупная примесь составляет не более чем примерно 2,0%, и снижение вязкости составляет не более чем 2,0% относительно начальной вязкости при хранении в течение периода по меньшей мере примерно 90 дней при 25°C/относительной влажности (RH) 60% и/или при 40°C/относительной влажности (RH) 75%.

В соответствии с настоящим изобретением предлагается топическая фармацевтическая композиция, включающая:

- (i) от 2 до около 5% мас./мас. нимесулида;
- (ii) по меньшей мере один апротонный полярный растворитель, выбранный из одного или нескольких из диметилсульфоксида, диметилизосорбида, диметилформамида, этилацетата, n-метилпирролидона, диметилацетамида, диэтилсебацината, диизопропиладипата, пропиленкарбоната или их комбинаций;
- (iii) по меньшей мере один pH-независимый полимер, выбранный из одного или нескольких из полиакриламида/полиакрилатов, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилме-

тилцеллюлозы, метилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, желатина, гидрофильного коллоидного оксида кремния или их комбинаций; и

(iv) один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов,

где рН-независимый полимер и апротонный полярный растворитель присутствуют в массовом соотношении от примерно 0,01:1,0 до примерно 0,1:1,0 и где указанная композиция демонстрирует концентрацию в плазме, примерно в 3 раза более высокую по сравнению с коммерчески доступной топической композицией, включающей гель с 1% нимесулида.

В одном варианте осуществления композиция характеризуется падением вязкости не более чем 2,0% относительно начальной вязкости при хранении в течение периода времени по меньшей мере примерно 90 дней при 40°C/относительной влажности (RH) 75%.

В одном варианте осуществления композиция демонстрирует модуль накопления (G') примерно 811-примерно 532 Па при измерении с использованием диапазона частот 100-0,1 рад/с при 25°C.

В другом варианте осуществления композиция демонстрирует модуль потерь (G'') примерно 243-примерно 42 Па при измерении с использованием диапазона частот 100-0,1 рад/с при 25°C.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления топическая композиция нимесулида по настоящему изобретению демонстрирует $\tan\delta$, т.е. отношение модуля накопления к модулю потерь, примерно 0,26-примерно 0,09, когда указанные модули измеряют с использованием диапазона частот 100-0,1 рад/с при 25°C.

В одном варианте осуществления композиция демонстрирует модуль накопления (G') примерно 444-примерно 53 Па при измерении с использованием амплитудной развертки в диапазоне деформаций сдвига 0,01-100% при 25°C.

В другом варианте осуществления композиция демонстрирует модуль потерь (G'') примерно 63-примерно 103 Па при измерении с использованием амплитудной развертки в диапазоне деформаций сдвига 0,01-100% при 25°C.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления топическая композиция нимесулида по настоящему изобретению демонстрирует $\tan\delta$, т.е. отношение модуля накопления к модулю потерь, от примерно 0,12 до примерно 2,2, когда указанные модули измеряют с использованием амплитудной развертки в диапазоне деформаций сдвига 0,01-100% при 25°C.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления топическая фармацевтическая композиция нимесулида по настоящему изобретению имеет вязкость не менее чем примерно 5500 П (пуаз) в течение по меньшей мере примерно 90 дней при 40°C/относительной влажности (RH) 75%.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления топическая фармацевтическая композиция нимесулида по настоящему изобретению имеет вязкость от примерно 5500 до примерно 8000 П в течение по меньшей мере примерно 90 дней при 40°C/относительной влажности (RH) 75%.

В еще одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления топическая фармацевтическая композиция нимесулида по настоящему изобретению характеризуется падением вязкости не более чем примерно 5,0% относительно исходной вязкости в течение по меньшей мере примерно 4 ч при 25°C при измерении при скорости сдвига примерно 500 об/мин.

В еще одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления топическая фармацевтическая композиция нимесулида по настоящему изобретению имеет совокупное падение вязкости от примерно 3,0 до примерно 5,0% относительно исходной вязкости в течение по меньшей мере примерно 4 ч при 25°C при измерении при скорости сдвига примерно 500 об/мин.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления топическая фармацевтическая композиция нимесулида по настоящему изобретению включает терапевтически эффективное количество нимесулида примерно 2% мас./мас.

В одном варианте осуществления композиция характеризуется падением вязкости не более чем примерно 2,0% относительно исходной вязкости в течение по меньшей мере примерно 90 дней при 40°C/относительной влажности (RH) 75%.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления нимесулид включает, без ограничения, оба энантиомера нимесулида (правовращающий и левовращающий энантиомеры) в их по существу чистой форме. Количество нимесулида, используемого в композиции по настоящему изобретению, составляет от 2,0 до примерно 5,0% мас./мас.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления топическая фармацевтическая композиция нимесулида по настоящему изобретению включает по меньшей мере один рН-независимый полимер и по меньшей мере один апротонный полярный растворитель, присутствующие в массовом соотношении по меньшей мере примерно 0,01:1,0.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления топическая фармацевтическая композиция нимесулида по настоящему изобретению включает по меньшей мере один рН-независимый полимер и по меньшей мере один апротонный полярный растворитель, присутствующие в массовом соотношении примерно 0,01:1,0-0,1:1,0.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления топическая фармацевтическая композиция нимесулида по настоящему изобретению включает по меньшей мере один рН-независимый поли-

мер и по меньшей мере два апротонных полярных растворителя, присутствующих в массовом соотношении от примерно 0,01:1,0 до примерно 0,1:1,0.

В еще одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления топическая фармацевтическая композиция нимесулида по настоящему изобретению включает по меньшей мере один рН-независимый полимер и по меньшей мере два апротонных полярных растворителя, присутствующих в массовом соотношении примерно 0,01:1,0, 0,02:1,0, 0,03:1,0, 0,04:1,0, 0,05:1,0, 0,06:1,0, 0,07:1,0, 0,08:1,0, 0,09:1,0 или 0,1:1,0.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления топическая фармацевтическая композиция нимесулида по настоящему изобретению включает нимесулид и по меньшей мере один рН-независимый полимер, присутствующие в массовом соотношении не более чем 1,5:1,0.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления топическая фармацевтическая композиция нимесулида по настоящему изобретению включает нимесулид и по меньшей мере один рН-независимый полимер, присутствующие в массовом соотношении от примерно 0,5:1,0 до примерно 1,5:1,0.

В еще одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления топическая фармацевтическая композиция нимесулида по настоящему изобретению включает нимесулид и по меньшей мере один рН-независимый полимер, присутствующие в массовом соотношении примерно 0,5:1,0, 0,6:1,0, 0,7:1,0, 0,8:1,0, 0,9:1,0, 1,0:1,0, 1,1:1,0, 1,2:1,0, 1,3:1,0, 1,4:1,0 или 1,5:1,0.

В настоящей заявке рН-независимые полимеры используют для придания желательных тиксотропных свойств и вязкоэластичного характера композиции по настоящему изобретению. Примеры таких рН-независимых полимеров включают один полимер или комбинацию полимеров, выбранных из полиакриламида/полиакрилатов, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, желатина, гидрофильного коллоидного оксида кремния (AEROSIL® 200) или их комбинаций. Неограничивающие примеры полиакриламида/полиакрилатов включают, без ограничения, сополимер гидроксиэтилакрилата и акрилоилдиметилтаурата натрия, продаваемый под названием SEPINEO DERM; смесь сополимер акрилоилдиметилтаурата натрия/изогексадекан/полисорбат 80, имеющуюся в продаже под названием SEPINEO P600; смесь полиакриламид/изопарафин C13-14/лаурет-7, такую, как, например, продукт, продаваемый под названием SEPIGEL 305; группу акриловых полимеров, соединенных с гидрофобными цепями, таких как сополимер ПЭГ-150/децил/SMDI, продаваемый под названием ACULYN 44 (поликонденсат, включающий в качестве компонентов по меньшей мере полиэтиленгликоль, содержащий 150 или 180 молей этиленоксида, дециловый спирт и метилен-бис-(4-циклогекселизоцианат) (SMDI), 35 мас.% в смеси пропиленгликоля (39%) и воды (26%)); группу модифицированных крахмалов, таких как модифицированный картофельный крахмал, продаваемый под названием STRUCTURE SOLANACE, или их комбинации.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления топическая фармацевтическая композиция нимесулида по настоящему изобретению включает рН-независимые полимеры, выбранные из группы гидрофильного коллоидного оксида кремния, продаваемого под названием Aerosil® 200, твердого полиакриламида/полиакрилатов, подобных сополимеру гидроксиэтилакрилата и акрилоилдиметилтаурата натрия, продаваемому под названием Sepineo DERM®, смеси сополимер акрилоилдиметилтаурата натрия/изогексадекан/полисорбат 80, продаваемый под названием Sepineo P600®, или их комбинаций.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления топическая фармацевтическая композиция нимесулида по настоящему изобретению включает по меньшей мере два рН-независимых полимера, выбранных из группы гидрофильного коллоидного оксида кремния, продаваемого под названием Aerosil® 200, и твердого полиакриламида, подобного сополимеру гидроксиэтилакрилата и акрилоилдиметилтаурата натрия, продаваемому под названием Sepineo DERM®.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления топическая фармацевтическая композиция нимесулида по настоящему изобретению включает по меньшей мере два рН-независимых полимера, выбранных из группы гидрофильного коллоидного оксида кремния, продаваемого под названием Aerosil® 200, и смеси сополимер акрилоилдиметилтаурата натрия/изогексадекан/полисорбат 80, продаваемой под названием Sepineo P600.

Количество рН-независимых полимеров, которое можно использовать в настоящем документе, составляет от примерно 1,5 до примерно 5% мас./мас. от композиции.

Количество рН-независимых полимеров, которое можно использовать в настоящем документе, составляет примерно 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5 или 5% мас./мас. от композиции.

Подходящие растворители, которые можно использовать в настоящем документе, выбирают из апротонных полярных растворителей, которые являются полярными растворителями, которые не содержат кислотный водород и не действуют как донор водородной связи. Такие растворители обеспечивают сольubilization нимесулида и приводят к оптимальной стабильности, максимальной растворимости и минимальной деградации лекарственного средства в композиции. Примеры таких апротонных полярных растворителей включают диметилсульфоксид, диметилизосорбид, диметилформамид, этилацетат, н-метилпирролидон, диметилацетамид, пропиленкарбонат или их комбинации.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления топическая фармацевтическая композиция нимесулида по настоящему изобретению включает апротонный полярный растворитель, выбранный из диметилсульфоксида, диметилизосорбида или их комбинации.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления топическая фармацевтическая композиция нимесулида по настоящему изобретению включает комбинацию двух апротонных полярных растворителей, выбранных из диметилсульфоксида и диметилизосорбида.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления топическая фармацевтическая композиция нимесулида по настоящему изобретению включает комбинацию двух апротонных полярных растворителей, выбранных из диметилсульфоксида и диметилизосорбида, присутствующих в массовом соотношении по меньшей мере примерно 1,0:1,0.

В еще одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления топическая фармацевтическая композиция нимесулида по настоящему изобретению включает комбинацию двух апротонных полярных растворителей, выбранных из диметилсульфоксида и диметилизосорбида, присутствующих в массовом соотношении от примерно 1,0:1,0 до примерно 3,0:1,0.

Количество апротонных полярных растворителей, которые можно использовать в настоящем документе, находится в диапазоне от примерно 25 до примерно 55% мас./мас. от композиции.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к топической фармацевтической композиции нимесулида, включающей терапевтически эффективное количество нимесулида, причем указанная композиция находится в форме эмульгеля.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к топической фармацевтической композиции нимесулида в форме эмульгеля, причем указанная композиция включает терапевтически эффективное количество нимесулида, по меньшей мере два эмульгатора, по меньшей мере один гелеобразователь/полимер и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления топическая фармацевтическая композиция нимесулида по настоящему изобретению включает по меньшей мере два эмульгатора и нимесулиды, присутствующие в массовом соотношении от примерно 3,7:1,0 до примерно 5,7:1.

Примеры таких эмульгаторов включают, без ограничения, полиоксиэтиленстеараты, смесь стеарата ПЭГ-6 и пальмитостеарата этиленгликоля и стеарата ПЭГ-32, продаваемую под названием Tefose® 63, моно- и диглицериды и полиоксилстеарат, продаваемый под названием Gelot™ 64, дикаприлат/дикапрат полиэтиленгликоля, продаваемый под названием Labrafac™ PG, полочсил-20-цетостеариловый эфир, полиоксиэтиленсорбитан монолаурат, продаваемый под названием Tween 20, полиоксиэтиленсорбитан монопальмитат, продаваемый под названием Tween 40, полиоксиэтиленсорбитан моностеарат, продаваемый под названием Tween 60, полиоксиэтиленсорбитан моноолеат, продаваемый под названием Tween 80, полиоксиэтиленсорбитановые эфиры жирных кислот, полиоксиэтилированное касторовое масло, полиоксил-40-гидрированное касторовое масло, продаваемое под названием Cremophor® RH 40, эфиры жирных кислот, такие как глицерилмоностеарат, глицерилдистеарат, моноолеат глицерина, ацелированные моноглицериды, и комбинации, включающие один или несколько из вышеуказанных материалов, известные специалисту в данной области техники. Количество по меньшей мере двух эмульгаторов, которые можно использовать в настоящем документе, колеблется от примерно 5,0 до примерно 15,0% мас./мас. от композиции.

Примеры таких гелеобразователей/полимеров включают, без ограничения, карбомер и производные карбомера, поливинилпирролидон, камедь рожкового дерева, поливиниловый спирт, сшитый полиакрилат, гуаровую камедь, камедь бобов рожкового дерева, поллаксомеры, полисахариды и целлюлозные полимеры, такие как карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, и комбинации, включающие один или несколько из вышеуказанных материалов, известных специалисту в данной области техники. Количество гелеобразователей, которые можно использовать в настоящем документе, находится в диапазоне от примерно 0,5 до примерно 3,0% мас./мас. от композиции.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления эмульгелевая композиция по настоящему изобретению также включает один или несколько растворителей, предпочтительно апротонных растворителей, для обеспечения растворения нимесулида, что приводит к оптимальной стабильности, максимальной растворимости и минимальной деградации лекарственного средства в композиции. Примеры таких растворителей включают, без ограничения, диметилсульфоксид, диметилизосорбид, диметилформамид, этилацетат, н-метилпирролидон, диметилацетамид, диэтилсебацинат, диизопропиладипат, пропиленкарбонат или их комбинации.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления эмульгелевая композиция по настоящему изобретению также включает воду в количестве от примерно 25,0 до примерно 45,0% мас./мас. от композиции. Использование воды придает эмульгелевой композиции способность не нагреваться за счет выделения тепла во время гидратации.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления эмульгелевую композицию по настоящему изобретению наносят на сустав по меньшей мере 2 раза в день, и она не вызывает существенного

раздражения кожи.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления топическая фармацевтическая композиция нимесулида по настоящему изобретению также включает один или несколько усилителей проникновения, которые способствуют повышению скорости переноса лекарственного средства сквозь кожу. Примеры таких усилителей проникновения, которые можно использовать в настоящем документе, включают, без ограничения, полиолы, гликоли, простые эфиры, простые эфиры гликолей, сложные эфиры, сульфоксиды, жирные кислоты, эфиры жирных кислот, жирные спирты, эфирные масла, терпены, терпеноиды, пегилированные эфиры жирных кислот, пегилированные жирные спирты и их комбинации, включая полиэтиленгликоль, монолаурат полиэтиленгликоля и бутандиол; сульфоксиды, включая диметилсульфоксид и децилметилсульфоксид; простые эфиры, включая моноэтиловый эфир диэтиленгликоля и моноэтиловый эфир диэтиленгликоля; жирные кислоты, включая лауриновую кислоту, олеиновую кислоту и валериановую кислоту; эфиры жирных кислот, включая изопропилмирилат, изопропилпальмитат, метилпропионат и этилолеат; азотистые соединения, включая мочевины, диметилацетамид, диметиласорбид, диметилформамид, 2-пирролидон, этаноламин, метил-2-пирролидон, диэтанолламин и триэтанолламин; терпены; терпеноиды; алканоны; органические кислоты, включая салициловую кислоту, лимонную кислоту и янтарную кислоту; этанол, изопропиловый спирт, ацетон, циклометикон, диметикон или их комбинации. Количество таких усилителей проникновения, которые можно использовать в настоящем документе, находится в диапазоне от примерно 1 до примерно 30% мас./мас. от композиции.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления топическая фармацевтическая композиция нимесулида по настоящему изобретению также включает один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, выбранных из модификатора pH; носитель и, необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, используемых в косметической или фармацевтической областях, таких как хелатообразователи, антиоксиданты, солнцезащитные фильтры, консерванты, наполнители, электролиты, влагоудерживающие вещества, красители, обычные минеральные или органические кислоты или основания, отдушки, эфирные масла, косметические активные компоненты, увлажнители, витамины, незаменимые жирные кислоты, сфинголипиды, соединения для автозагара, такие как дигидроксиацетон, и успокаивающие и защитные агенты для кожи, такие как аллантаин; или их комбинации.

Термин "модификатор pH", используемый в настоящем документе, относится к веществу, которое придает составу кислотный pH. Нимесулид является молекулой со слабокислыми свойствами, которая имеет склонность оставаться в неионизированной форме при кислотном pH. Таким образом, поддержание окружающей микросреды нимесулида при любом pH ниже его pKa обеспечивает эффект отсутствия окрашивания. Композиция по настоящему изобретению имеет pH меньше чем примерно 6,5 или в диапазоне от примерно 2 до примерно 5. Композиция по настоящему изобретению может иметь pH примерно 3. Модификатор pH, используемый в настоящем документе, выбирают, без ограничения, из лимонной кислоты, хлороводородной кислоты, олеиновой кислоты, яблочной кислоты, винной кислоты, фумаровой кислоты, фосфорной кислоты или их комбинаций. Кожа и одежда обычно имеют некоторую буферную способность из-за присутствия молекул оснований. Таким образом, требуется избыток подкислителя в композиции для того, чтобы отрегулировать сдвиг pH. Количество подкислителя, который можно использовать в настоящем документе, находится в диапазоне от примерно 1 до примерно 5% мас./мас. от композиции.

Термин "носитель", используемый в настоящем документе, относится к веществу, которое придает композиции по настоящему изобретению вид чистой, нежирной, нелипкой и однородной композиции. Носитель, используемый в настоящем документе, выбирают, без ограничения, из глицерина, пропиленгликоля, дипропиленгликоля, дипеларгоната пропиленгликоля, лаурогликоля, полиэтиленгликоля, олеиновой кислоты, изостеариновой кислоты, глицерилмоноолеата, этоксилигликоля или их комбинаций.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления топическая фармацевтическая композиция нимесулида по настоящему изобретению также включает воду в количестве менее 50% мас./мас. от композиции. Использование воды придает гелевой композиции способность не нагреваться за счет выделения тепла во время гидратации.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления топическая фармацевтическая композиция по настоящему изобретению также включает один или несколько загустителей, которые способствуют увеличению скорости чрескожного транспорта лекарственного средства сквозь кожу.

Примеры таких загустителей, которые можно использовать в настоящем документе, включают, без ограничения, цетиловый спирт, цетеариловый спирт, цетостеариловый спирт, стеариловый спирт; воски, включая пчелиный воск, масло какао, масло ши, шерстяной воск; камеди, включая аравийскую камедь, трагакантовую камедь, камедь бобов рожкового дерева, гуаровую камедь, ксантановую камедь, целлюлозную камедь, камедь склероция, каррагинановую камедь, камедь карайи, смолу или их комбинации. Количество таких загустителей, которые могут присутствовать в композиции по настоящему изобретению, колеблется от примерно 1,0 до примерно 10,0% мас./мас. от композиции.

Подходящие примеры отдушек, которые можно использовать в настоящем документе, включают,

без ограничения, растительные экстракты и эфирные масла, подобные эвкалиптовому, лимонному, апельсиновому, коричному, мятному, мандариновому, грейпфрутовому маслу, маслу мяты кудрявой, мяты перечной, гвоздичному или розмариновому маслу, или синтетические отдушки, такие как ванилин и тихий ландыш. Количество отдушек, которые можно использовать в настоящем документе, находится в диапазоне от примерно 0,07 до примерно 0,3% мас./мас. от композиции.

Подходящие примеры хелатообразователей, которые можно использовать в настоящем документе, включают, без ограничения, этилендиаминтетрауксусную кислоту и ее производные или соли, дигидроксисэтилглицин или их комбинации.

Подходящие примеры консервантов, которые можно использовать в настоящем документе, включают, без ограничения, хлорид бензалкония, феноксиэтанол, бензиловый спирт, бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), бутилированный гидроксианизол (ВНА), бензоат натрия, диазолидинилмочевину и парабены или их комбинации.

Подходящие примеры влагоудерживающих веществ, которые можно использовать в настоящем документе, включают, без ограничения, глицерин и сорбит.

Другими подходящими фармацевтически приемлемыми эксципиентами, которые можно использовать для составления композиции по настоящему изобретению, являются любые эксципиенты, известные специалистам в данной области техники и описанные в документе Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986), включенном в настоящее описание посредством ссылки.

В данной области техники хорошо известно, что использование поверхностно-активных веществ в топических композициях является обычной практикой. Однако такое использование может вызывать раздражение кожи. Обычно используют поверхностно-активные вещества, выбранные из неионных поверхностно-активных веществ или поверхностно-активных веществ с величиной ГЛБ (гидрофильно-липофильный баланс) от 7 до 9, однако, как упоминалось, это может вызывать нежелательное воздействие на кожу.

В некотором аспекте вышеуказанных вариантов осуществления топическая фармацевтическая композиция нимесулида по настоящему изобретению практически не содержит поверхностно-активных веществ, причем указанными поверхностно-активными веществами являются жирные кислоты, алкилсульфонаты, хлорид бензалкония, диоктилсульфосукцинат натрия (докузат натрия) и лаурилсульфат натрия (додecilсульфат натрия), сорбитановые эфиры жирных кислот, витамин Е ТPGS, полиоксиэтилен-сорбитановые эфиры жирных кислот, полиоксиэтилированные касторовые масла, гидрированные касторовые масла, натрий таурохолевая кислота, 1-пальмитоил-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфохолин, лецитин, другие фосфолипиды и моно- и диглицериды, полиоксиэтилированные глицериды жирных кислот, стеариловый спирт, холестерин, полиоксиэтилированное рициновое масло, глицериды полиэтиленгликоля, полоксамеры и их комбинации.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления топическая фармацевтическая композиция нимесулида по настоящему изобретению после местного нанесения не приводит к существенному раздражению кожи.

В другом аспекте вышеуказанных вариантов осуществления топическая фармацевтическая композиция нимесулида по настоящему изобретению после местного нанесения по меньшей мере примерно 2 раза в день не приводит к существенному раздражению кожи.

В еще одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления топическая фармацевтическая композиция нимесулида по настоящему изобретению после местного нанесения по меньшей мере от примерно 2 до примерно 4 раз в день не приводит к существенному раздражению кожи.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу облегчения боли и/или воспаления суставов у субъекта, нуждающегося в этом, включающему нанесение топической фармацевтической композиции нимесулида по изобретению, описанную выше в данном документе.

Причем указанную композицию наносят примерно 2 раза в день, чтобы давать концентрацию в плазме в стационарном состоянии, по меньшей мере в 3 раза более высокую по сравнению с коммерчески доступной топической композицией, включающей гель с 1% нимесулида, наносимой примерно 3 или 4 раза в день.

В одном варианте осуществления указанная композиция, когда она нанесена на указанный сустав, демонстрирует концентрацию в синовиальной жидкости по меньшей мере в 3 раза более высокую по сравнению с коммерчески доступной топической композицией, включающей гель с 1% нимесулида, через примерно 4 ч после нанесения.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления настоящее изобретение относится к способу, включающему нанесение топической фармацевтической композиции нимесулида, причем указанная композиция демонстрирует концентрацию в синовиальной жидкости, примерно в 3-4 раза более высокую по сравнению с коммерчески доступной топической композицией, включающей гель с 1% нимесулида.

В одном варианте осуществления композиция, когда она нанесена на указанный сустав, демонстрирует концентрацию в плазме, по меньшей мере в 2 раза более высокую по сравнению с коммерчески доступной топической композицией, включающей гель с 1% нимесулида, примерно через 4 ч после

нанесения.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления настоящее изобретение относится к способу, включающему нанесение топической фармацевтической композиции нимесулида, причем указанная композиция включает не менее чем примерно 2% мас./мас. нимесулида.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу облегчения боли и/или воспаления суставов у пациента, нуждающегося в этом, включающему топическое нанесение фармацевтической композиции нимесулида на сустав, причем указанную композицию наносят на указанный сустав по меньшей мере примерно 2 раза в день.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу облегчения боли и/или воспаления суставов у пациента, нуждающегося в этом, включающему нанесение топической фармацевтической композиции нимесулида, причем указанная композиция включает от примерно 2 до примерно 5% мас./мас. нимесулида; и указанная композиция, когда ее наносят примерно 2 раза в день, демонстрирует концентрацию в плазме, по меньшей мере в 3 раза более высокую по сравнению с коммерчески доступной топической композицией, включающей гель с 1% нимесулида, нанесенную примерно 3 или 4 раза в день.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу облегчения боли и/или воспаления суставов у пациента, нуждающегося в этом, включающему топическое нанесение фармацевтической композиции нимесулида, причем указанная композиция после топического нанесения не приводит к существенному раздражению кожи.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления настоящее изобретение относится к способу облегчения боли и/или воспаления суставов у пациента, нуждающегося в этом, включающему топическое нанесение фармацевтической композиции нимесулида, причем указанная композиция после топического нанесения по меньшей мере примерно 2 раза в день не приводит к существенному раздражению кожи.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления топическую фармацевтическую композицию по настоящему изобретению получают любыми обычными известными способами.

В одном варианте осуществления указанный способ включает стадии (а) получения смеси растворителей и эксципиентов; (b) растворения подходящего модификатора рН в (а); (с) добавления нимесулида и подходящего рН-независимого полимера к (b) и (d) добавления подходящего носителя для образования желательной лекарственной формы.

В другом варианте можно получить топическую фармацевтическую композицию нимесулида в форме эмульгеля, причем соответствующий способ включает стадии (а) получения масляной фазы путем смешивания подходящих растворителей масла и эксципиентов; (b) получения водной фазы путем смешивания воды, подходящего носителя и гелеобразователей; (с) добавления полученной масляной фазы (а) к водной фазе (b) при подходящей температуре с последующим перемешиванием для образования желательной лекарственной формы.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления топическая фармацевтическая композиция нимесулида по настоящему изобретению стабильна в течение по меньшей мере примерно 90 дней, когда она хранится при 40°C/относительной влажности (RH) 75%.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления топическая фармацевтическая композиция нимесулида по настоящему изобретению составлена в виде подходящих лекарственных форм, которые включают, без ограничения, гель, мазь, крем, эмульгель, лосьон, линимент, спасатель, бальзам и т.п. или их комбинации.

Термин "гель", используемый в настоящем описании, относится к топической фармацевтической композиции нимесулида по настоящему изобретению, включающей от примерно 2 до примерно 5% мас./мас. нимесулида, которая по своей природе не является окрашивающей.

Топическая фармацевтическая композиция по настоящему изобретению не дает или по существу не вызывает окрашивания кожи или одежды после нанесения по сравнению с коммерчески доступной гелевой композицией с 1% нимесулида.

В некоторых вариантах осуществления термин "гель" относится к гомогенной чистой/прозрачной относительно вязкоэластичной и тиксотропной лекарственной форме при 25°C, которая обеспечивает падение вязкости не более чем примерно на 2,0% относительно исходной вязкости при хранении в течение периода по меньшей мере в 90 дней при 40°C/относительной влажности (RH) 75%.

В одном аспекте вышеуказанных вариантов осуществления топическая фармацевтическая композиция нимесулида по настоящему изобретению представляет собой гель.

В одном варианте осуществления топическую фармацевтическую композицию нимесулида по настоящему изобретению можно использовать для лечения или облегчения боли и/или воспаления суставов, связанных с костно-мышечной системой, остеоартритом или ревматоидным артритом и относящимися к ним симптомами.

В одном варианте осуществления топическую фармацевтическую композицию нимесулида по настоящему изобретению также можно вводить совместно (одновременно или последовательно) с одним или несколькими полезными фармацевтическими средствами в форме коммерчески доступных лекарст-

венных форм, или которые можно разработать в подходящих фармацевтически приемлемых лекарственных формах для лечения или облегчения боли и/или воспаления суставов и связанных с ними состояний.

Подходящие примеры фармацевтических средств, которые можно вводить совместно, выбирают, без ограничения, из системных и топических стероидных и нестероидных противовоспалительных средств, которые, в целом, хорошо известны в данной области техники; или любых других коммерчески доступных противовоспалительных лекарственных форм и/или устройств и т.п. или их смесей.

Топические композиции по настоящему изобретению могут быть частью набора или устройства и могут заполнять ламинатные тубы, банки, пузырьки, насосы, аэрозольные контейнеры и любую другую форму упаковки, которая облегчает топическое нанесение. Композиции предназначены для местного нанесения либо вручную, либо с использованием обычного аппликатора для удобства пациента и легкости нанесения. Доза, число и частота нанесений могут быть определены специалистом в области лечения состояний, таким как лечащий врач, дерматолог и т.п.

Для упаковки могут быть использованы ламинатные тубы. Особенности и преимущества ламинатных туб включают способность сохранять гладкость, гибкость и мягкость, увеличивать срок хранения, превосходные барьерные свойства, превосходную способность к герметизации, устойчивость к выцветанию печати, возможность закрытия с контролем вскрытия с использованием запечатанного носика, возможность горячего тиснения фольгой. Тубы HDPE также можно использовать для упаковки. Примерами являются предварительно тисненные однослойные пластиковые тубы, изготовленные из смесей LDPE/LLDPE путем экструзии и снабженные защелкивающимися откидными колпачками, изготовленными из полипропилена.

Настоящее изобретение также проиллюстрировано примерами, которые приводятся только лишь для того, чтобы проиллюстрировать фармацевтические композиции, описанные выше, и которые не ограничивают объем документа. Некоторые модификации и эквиваленты будут очевидны специалистам в данной области техники, и предполагается, что они включены в объем настоящего изобретения.

Настоящее изобретение поясняется ниже с обращением к следующим далее примерам. Однако специалисту в данной области техники будет понятно, что конкретные способы и полученные результаты являются только иллюстрацией настоящего изобретения и не должны интерпретироваться как ограничивающие настоящую заявку. Приведенные далее примеры могут включать компиляцию данных, которые представляют собой репрезентативные данные, собранные в различное время в ходе разработки и экспериментов, связанных с настоящим изобретением.

Примеры

Примеры 1-15.

Получают топические фармацевтические композиции нимесулида по настоящему изобретения согласно следующим далее табл. 1 и 2.

Таблица 1

Композиция	Пр-1	Пр-2	Пр-3	Пр-4	Пр-5	Пр-6	Пр-7
	% мас./мас.						
Нимесулид	2	2	2	2	2	2	2
Диметилизосорбид	15	15	15	15	15	15	15
Диметилсульфоксид	25	25	25	25	25	25	25
Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля	15	15	15	15	15	15	15
Лимонная кислота, моногидрат	3	3	3	3	3	3	3
Гидрофильный коллоидный гидроксид кремния	0	0,1	0,25	0,25	0	0,1	0,1
Сополимер гидроксиэтилакрилата/акрилоилдиметилтаурата натрия	2,25	2,25	2,25	2,25	2,25	1,90	2,25
Тихий ландыш	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Пропиленгликоль	30,8	32,55	32,4	29,4	29,65	29,9	29,55
Вода	5	5	5	8	8	8	8
Всего	100	100	100	100	100	100	100

Таблица 2

Композиция	Пр-8	Пр-9	Пр-10	Пр-11	Пр-12	Пр-13	Пр-14	Пр-15
	% мас./мас.							
Нимесулид	2	2	2	2	2	2	1	2
Диметилизосорбид	15	15	10	15	15	15	0	0
Диметилсульфоксид	25	25	25	25	25	25	25	25
Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля	15	15	20	15	15	15	25	15
Лимонная кислота, моногидрат	3	3	3	3	3	3	3	3
Гидрофильный коллоидальный гидроксид кремния	0,1	0,25	0	0	0	0,1	0	0
Сополимер акриламида/акрилоилдиметилтаурата натрия /изогексадекан и полисорбат 80	4	4	4	4	4	4	4	0
Сополимер гидроксиэтилакрилат/акрилоилдиметилтаурат натрия	0	0	0	0	0	0	0	2,9
Тихий ландыш	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Пропиленгликоль	30,8	30,65	30,9	30,9	27,9	27,8	31,9	25
Полиэтиленгликоль	0	0	0	0	0	0	0	19
Вода	5	5	5	5	8	8	10	8
Всего	100	100	100	100	100	100	100	100

Процедура.

1. Получают гомогенную смесь, смешивая диметилизосорбид, диметилсульфоксид и монометильный эфир диэтиленгликоля.

2. В смеси со стадии 1 растворяют лимонную кислоту с последующим добавлением нимесулида.

3. Тихий ландыш, гидрофильный коллоидный гидроксид кремния и сополимер гидроксиэтилакрилат/акрилоилдиметилтаурат натрия или смесь сополимер акриламида/акрилоилдиметилтаурата натрия/изогексадекан и полисорбат 80 смешивают и добавляют к смеси со стадии 2.

4. При перемешивании к смеси со стадии 3 добавляют пропиленгликоль и воду с образованием однородной прозрачной лекарственной формы.

Пример 16.

Фармацевтические композиции, полученные в примерах 5-7, 12 и 13, подвергают хранению при 40°C/относительной влажности (RH) 75% в течение 90 дней. Композиции исследуют на падение вязкости относительно исходной вязкости с использованием вискозиметра Брукфильда RVDV при 1 об/мин со шпинделем № 29 в течение 5 мин при 25°C. Результаты приводятся в следующей далее табл. 3.

Таблица 3

Пример №	Вязкость (пуаз)				Падение, %		
	Исходная	15 дней	30 дней	90 дней	15 дней	30 дней	90 дней
Пр-5	4010	6500	6390	-	-3,67	-1,91	-
Пр-6	4640	-	4790	5060	-	-1,50	-4,20
Пр-7	6720	6800	6990	-	-1,19	-4,02	-

Пример 17.

Эффект сдвига на падение вязкости для фармацевтических композиций, полученных в примерах 7 и 13, исследуют с использованием вискозиметра Брукфильда RVDV при 1 об/мин со шпинделем № 29 в течение 5 мин при скорости сдвига 450-500 об/мин при 25°C. Результаты приводятся в следующей далее табл. 4.

Таблица 4

Время (час)	Вязкость (пуаз)		Кумулятивное падение, %	
	Пр-6	Пр-13	Пр-6	Пр-13
1	4540	6200	-	-
2	4940	5670	-	8,55
3	4780	5600	3,24	9,67
4	4680	5510	5,26	11,13
6	4390	-	11,13	-

Пример 18.

Фармакокинетические параметры фармацевтических композиций, полученных в примерах 10, 11, включающих 2% нимесулида, и в примере 14, включающей 1% нимесулида, исследуют в сравнении с Найз-гелем® (1% нимесулида), продаваемым Dr. Reddy's Laboratories Limited, Индия. Исследование проводят с использованием крыс и композицию наносят на правый коленный сустав (1,5×2 см) с 8-часовым промежутком между нанесениями. Собирают образцы из синовиальной жидкости и плазмы через 1, 4, 8,

9, 16 и 24 ч, используя 4 крысы в каждый момент времени; результаты приводятся в следующих далее табл. 5-8.

Таблица 5

Синовиальная жидкость				
Параметры	Найз-гель®	Пр-10	Пр-11	Пр-14
T _{max} (час)	16	24	16	24
C _{max} (нг/мл)	9	28	55	12
AUC ₍₀₋₈₎ (час.нг/мл)	16	48	185	25
AUC ₍₈₋₂₄₎ (час.нг/мл)	122	441	523	124
AUC ₍₀₋₄₎ (час.нг/мл)	138	489	709	149

Таблица 6

Уровни в синовиальной жидкости						
Композиция	Время (час)					
	1	4	8	9	16	24
	Концентрация в синовиальной жидкости (нг/мл)					
Найз-гель®	0,5	0,8	6,3	5,6	8,6	8,0
Пр - 10	2,3	5,7	11,6	27,9	-	28,2
Пр - 11	4,6	39,4	19,4	7,6	54,9	17,7
Пр - 14	1,0	4,9	2,7	8,5	5,8	11,5

Таблица 7

Уровни в плазме						
Композиция	Время (час)					
	1	4	8	9	16	24
	Концентрация в плазме (нг/мл)					
Найз-гель®	9,78	22,5	422	200	579	635
Пр - 10	145	368	663	1610	-	1060
Пр - 11	500	223	961	462	917	1030
Пр - 14	57,7	168	122	540	250	912

Таблица 8

Плазма				
Параметры	Найз-гель®	Пр-10	Пр-11	Пр-14
T _{max} (час)	24	9	24	24
C _{max} (нг/мл)	635	1610	1030	912
AUC ₍₀₋₈₎ (час.нг/мл)	943	2900	3740	948
AUC ₍₈₋₂₄₎ (час.нг/мл)	7880	21100	13300	7740
AUC ₍₀₋₄₎ (час.нг/мл)	8830	24000	17100	8690

Пример 19.

Фармацевтические композиции, полученные в примерах 6 и 11, подвергаются исследованиям на стабильность в течение по меньшей мере 3 месяцев. Результаты приводятся в следующих далее табл. 9 и 10 соответственно.

Таблица 9

Пример 6

Тестовый параметр	Описание	Вязкость (пуаз)	рН	Анализ	Родственные вещества			
					Примесь С	Примесь С	SMU	Всего
Критерии приемлемости	Бледно-желтый до желтого прозрачный гель без видимого постороннего вещества	Для сведения	Для сведения	NLT 90,0%, мас./мас., и NMT 110,0%, мас./мас., требуемого	NMT 0,20 %	NMT 0,20 %	NMT 0,20 %	NMT 0,50 %
Исходная	Соответствует	4640	2,61	99,8	ND	ND	0,04	0,05
1M 40°C/75% RH		4790	2,63	98,68	ND	ND	0,0	0,0
2M 40°C/75% RH		4930	2,68	98,21	ND	ND	0,0	0,0
3M 40°C/75% RH		5060	2,62	100,6	ND	ND	0,0	0,0
3M 30°C/65% RH		4860	2,63	100,6	ND	ND	0,0	0,0
3M 25°C/60% RH		4680	2,66	100,6	ND	ND	0,0	0,0
Примечания NLT: не менее чем NMT: не более чем ND: не обнаружено SMU: единственная макс. неизвестная примесь								

Таблица 10

Пример 11

Тестовый параметр	Описание	Вязкость (пуаз)	рН	Анализ	Родственные вещества			
					Примесь С	Примесь С	SMU	Всего
Критерии приемлемости	Бледно-желтый до желтого прозрачный гель без видимого постороннего вещества	Для сведения	Для сведения	NLT 90,0%, мас./мас., и NMT 110,0%, мас./мас., требуемого	NMT 0,20 %	NMT 0,20 %	NMT 0,20 %	NMT 0,50 %
Исходная	Соответствует	2640	2,7	100,6	ND	ND	0,05	0,05
1M 40°C/75% RH		-	2,73	102,2	ND	ND	0,05	0,05
2M 40°C/75% RH		-	2,39	100,48	ND	ND	0,05	0,05
3M 40°C/75% RH		820	2,73	98,75	ND	ND	0,06	0,06
3M 30°C/65% RH		1780	2,72	99,28	ND	ND	0,04	0,04
3M 25°C/60% RH		2070	2,77	100,25	ND	ND	0,05	0,05
6M 40°C/75% RH		490	2,66	100,4	ND	ND	0,04	0,05
6M 30°C/65% RH		1370	2,64	100,4	ND	ND	0,04	0,05
6M 25°C/60% RH		1720	2,63	99,8	ND	ND	0,04	0,05
9M 30°C/65% RH		1090	2,71	101,6	ND	ND	0,0	0,0
9M 25°C/60% RH		1500	2,67	101,2	ND	ND	0,0	0,0

Пример 20.

Фармацевтические композиции, полученные в примерах 6, 11 и 14, подвергаются исследованиям на модуль накопления (G'), модуль потерь (D'') и коэффициент потерь ($tg\delta$) с использованием реометра Anton Paar Rheometer (MCR 102) с параллельной пластиной № 25 при 25°C. Исследование и результаты приводятся в следующей далее табл. 11 и показаны на фиг. 1-3.

Таблица 11

Фигура №	Исследуемые параметры	Условие исследования	Интерпретация (характеристики лекарственной формы)
Фиг. 1	Профили модуля накопления	Амплитудная развертка в диапазоне деформаций сдвига 0,01-100 %	Продолженная точка пересечения указывает на большую эластичность
Фиг. 2	(G') и модуля потерь (G'')	Частота качания в диапазоне 100-0,1	Небольшая потеря вязкости указывает на
		радиан/секунда	вязкую природу
Фиг. 3	Профили коэффициента потерь (tg δ)	Отношение модуля потерь (G'') к модулю накопления (G')	Меньший коэффициент потерь указывает на большую устойчивость

Пример 21.

Фармакокинетический параметр фармацевтической композиции, полученной в примере 6 и включающей 2% нимесулида, исследуют в открытом рандомизированном перекрестном сравнительном исследовании биодоступности с тремя видами обработки, тремя периодами, в стационарном состоянии, на здоровых взрослых мужчинах в условиях голодания при сравнении с Найз-гелем® (1% нимесулида, эталонный продукт), продаваемым Dr. Reddy's Laboratories Limited, Индия. Композицию наносят на колено (правое или левое), площадь 10×10 см, длина 3 см. Гель с 2% мас./мас. нимесулида (испытываемый продукт) наносят BID (с 12-часовым интервалом), а гель с 1% нимесулида (эталонный продукт) наносят TID (с 8-часовым интервалом) и QID (с 6-часовым интервалом) натошак. Концентрация в плазме в стационарном состоянии измеряется и приводится в табл. 12. Композиция геля с 2% нимесулида согласно настоящему изобретению, наносимая BID, показала в 3 раза более высокое воздействие, чем эталонный продукт Найз-гель 1%, наносимый TID или QID.

Таблица 12

PK параметры (n=24)	Единицы	T (BID)	R1 (TID)	R2 (QID)	T/R1	T/R2
C _{max} ss	(пг/мл)	44576	13416	14905	3,3	3,0
AUC _{0-24ss}	(пг/мл*час)	764642	232461	250609	3,3	3,1
T, гель с 2% нимесулида, наносили BID; R1 Найз-гель 1%, наносили TID, и R2, Найз-гель 1%, наносили QID						

Примеры 22-26.

Получают топические фармацевтические композиции нимесулида по настоящему изобретению в форме эмульгеля, показанные в следующей далее табл. 13.

Таблица 13

Композиция	Пр-22	Пр-23	Пр-24	Пр-25	Пр-26
	%, мас./об.				
Нимесулид	2	1	2	2	1
N-Метилпирролидон	-	10	-	-	-
Диметилсульфоксид	-	-	-	-	5
Диметилизосорбид	10	10	10	10	10
Диэтилсебацат	20	-	22	22	20
Диизопропиладипат	20	15	20	20	-

Цетиловый спирт	4	5	-	-	-
Олеиновая кислота	-	-	3	3	-
Изостеариновая кислота	-	5	-	-	-
Смесь стеарата ПЭГ-6, пальмитостеарата этиленгликоля и стеарата ПЭГ-32 (Tefose® 63)	-	-	3	3	
Моно- и диглицериды и полиоксилстеарат (Gelot™ 64)	-	-	0,5	0,5	
Дикапролат/Дикапрат пропиленгликоля (Labrafac™ PG)	4	3	-	-	3
Полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло	1	1	1	1	1
Полисорбат 20	5	-	5	5	3,5
Полиоксил-20-цетостеариловый эфир	1,5	2	-	-	-
Глицерилмоностеарат	-	3	-	-	-
Бутилированный гидрокситолуол	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Карбомер 980	1	1,25	1,25	1,25	1,25
Бензоат натрия	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Нарцисс 938	-	-	0,1	-	-
Дистиллированная вода	30	40	28	30	40
Пропиленгликоль	1,3	3,55	3,95	2,05	3,55
Всего	100	100	100	100	100

Процедура.

1. Получают масляную фазу путем растворения подходящего количества N-метилпирролидона, диметилсульфоксида, диметилизосорбида, диэтилсебагината, диизопропиладипата, цетилового спирта, олеиновой кислоты, изостеариновой кислоты, бутилированного гидрокситолуола, Tefose® 63, Gelot™ 64, Labrafac™ PG, полиоксил 40 гидрогенизированного касторового масла, полиоксил-20-цетостеарилового эфира и/или глицерилмоностеарата при 65-75°C.

2. Получают водную фазу путем смешивания подходящего количества бензоата натрия, нарцисса 938, дистиллированной воды, пропиленгликоля с последующим диспергированием карбомера 980 при 65-75°C.

3. Выполняют эмульгирование, добавляя полученную масляную фазу в водную фазу с последующим перемешиванием при комнатной температуре для образования гомогенного эмульгеля.

Пример 27.

Фармацевтическую композицию, полученную в примере 22, подвергают исследованиям на стабильность в течение по меньшей мере 6 месяцев. Результаты приводятся в следующей далее табл. 14.

Таблица 14

Условия	Описание	Анализ, %	Анализ антиоксидант / консервант, %		Родственные вещества		рН (10% суспензия, мас./об.)	Вязкость (пуаз) 100 об/мин., шпиндель 1
			Бензоат натрия	Бутирил. гидрокситолуол	Макс. % одной неизвестной примеси	Все примеси, %		
Начальн.	Белый гель	95,6	98,1	97,2	0,05	0,05	4,12	8,74
25°C/60%RH								
1 м.	Беловатый гель	102,0	98,4	98,1	0,06	0,06	4,12	6,97
2 м.	Беловатый гель	97,4	99,7	100,1	0,07	0,07	4,13	9,21
3 м.	Беловатый гель	99,1	98,4	97,9	0,06	0,06	4,17	9,13
6 м.	Бледно-желтый гель	99,4	99,5	97,5	0,09	0,18	3,98	8,98
12 м.	Беловатый гель	-	98,0	96,2	0,14	0,21	3,80	8,18
40°C/75%RH								
1 м.	Беловатый гель	98,1	97,8	94,2	0,05	0,05	4,00	7,78
2 м.	Бледно-желтый гель	101,4	99,3	94,0	0,07	0,13	3,97	7,91
3 м.	Бледно-желтый гель	101,3	98,3	93,4	0,09	0,15	3,93	7,71
6 м.	Желтый гель	100,4	100,0	89,5	0,16	0,22	3,84	7,16

Пример 28.

Фармакокинетические параметры фармацевтических композиций, полученных в примерах 22-24 и примере 26, исследуют при сравнении с Найз-гелем® (1% нимесулида), продаваемым Dr. Reddy's Laboratories Limited, Индия. Исследование проводят с использованием крыс, и композицию наносят на правое колено (1,5×2 см) с интервалом 8 ч. Образцы собирают из синовиальной жидкости и плазмы через 1, 4, 8, 9, 16 и 24 ч с использованием 4 крыс в каждый момент времени; результаты приводятся в следующих далее табл. 15-17.

Таблица 15

Параметры	Синовиальная жидкость				
	Найз-гель®	Пр. 22	Пр. 23	Пр. 24	Пр. 26
T _{max} (час)	24	10	1	16	10
Концентрация в 4 часа (нг/мл)	2	-	-	6	-
C _{max} (нг/мл)	11	22,8	4,13	35	13,7
AUC ₍₀₋₈₎ (час.нг/мл)	23	-	-	83	-
AUC ₍₈₋₂₄₎ (час.нг/мл)	133	-	-	466	-
AUC ₍₀₋₂₄₎ (час.нг/мл)	155	333	62,5	549	198

Таблица 16

Композиция	Уровни в синовиальной жидкости					
	Время (час)					
	1	4	8	9	16	24
	Концентрация в синовиальной жидкости (нг/мл)					
Найз-гель®	1,1	2	7	7	8	11
Пример 24	1,3	6	30	23	35	25

Таблица 17

Плазма					
Параметры	Найз-гель®	Пр-22	Пр-23	Пр-24	Пр-26
T _{max} (час)	18	2	6	8	2
C _{max} (нг/мл)	359	2526	521	1570	1789
AUC ₍₀₋₈₎ (час.нг/мл)	1120	-	-	4420	-
AUC ₍₈₋₂₄₎ (час.нг/мл)	5090	-	-	20600	-
AUC ₍₀₋₄₎ (час.нг/мл)	6210	28387	7674	25100	16011

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Топическая фармацевтическая композиция, включающая:

(i) от 2 до около 5% мас./мас. нимесулида;

(ii) по меньшей мере один апротонный полярный растворитель, выбранный из одного или нескольких из диметилсульфоксида, диметилизосорбида, диметилформамида, этилацетата, н-метилпирролидона, диметилацетамида, диэтилсебагината, диизопропиладипата, пропиленкарбоната или их комбинаций;

(iii) по меньшей мере один рН-независимый полимер, выбранный из одного или нескольких из полиакриламида/полиакрилатов, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, желатина, гидрофильного коллоидного оксида кремния или их комбинаций; и

(iv) один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов,

в которой рН-независимый полимер и апротонный полярный растворитель присутствуют в массовом соотношении от примерно 0,01:1,0 до примерно 0,1:1,0, и

где указанная композиция демонстрирует концентрацию в плазме, примерно в 3 раза более высокую по сравнению с коммерчески доступной топической композицией, включающей гель с 1% нимесулида.

2. Композиция по п.1, в которой указанное терапевтически эффективное количество нимесулида составляет примерно 2% мас./мас. нимесулида.

3. Композиция по п.1, в которой указанный апротонный полярный растворитель представляет собой диметилсульфоксид.

4. Композиция по п.1, в которой указанные один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов включают один или несколько модификаторов рН и носителей.

5. Композиция по п.4, в которой указанный модификатор рН выбран из одного или нескольких модификаторов из числа лимонной кислоты, хлороводородной кислоты, олеиновой кислоты, яблочной кислоты, винной кислоты, фумаровой кислоты, фосфорной кислоты или их комбинаций.

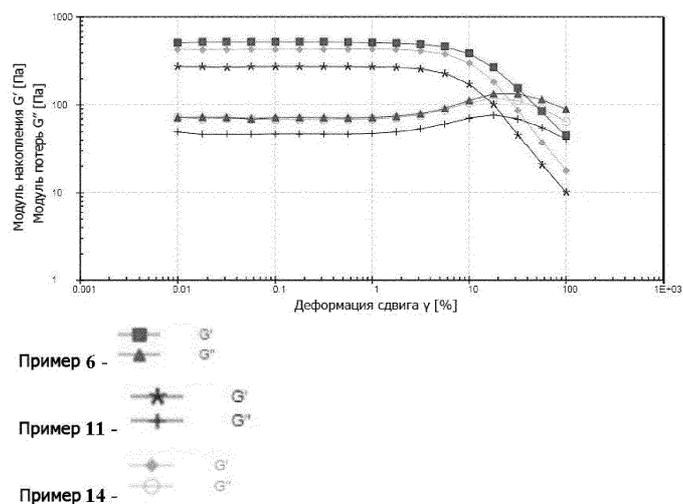
6. Композиция по п.1, имеющая рН меньше чем примерно 6,5.

7. Композиция по п.4, в которой указанный носитель выбран из одного или нескольких носителей из числа глицерина, пропиленгликоля, дипропиленгликоля, дипеларгоната пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, лаурогликоля, олеиновой кислоты, изостеариновой кислоты, глицерилмоноолеата, этокси-дигликоля или их комбинаций.

8. Композиция по п.1, дополнительно включающая один или несколько усилителей проникновения, выбранных из полиэтиленгликоля, монолаурата полиэтиленгликоля, бутандиола, диметилсульфоксида, децилметилсульфоксида, моноэтилового эфира диэтиленгликоля, монометилового эфира диэтиленгликоля, лауриновой кислоты, олеиновой кислоты, валериановой кислоты, изопропилмиристата, изопропилпальмитата, метилпропионата, этилолеата, мочевины, диметилацетамида, диметилизосорбида, диметилформамида 2-пирролидона, этаноламина, метил-2-пирролидона, диэтанолamina, триэтанолamina, терпенов, терпеноидов, алканонов, салициловой кислоты, лимонной кислоты, янтарной кислоты, этанола, изопропилового спирта, ацетона, циклометикона, диметикона или их комбинаций.

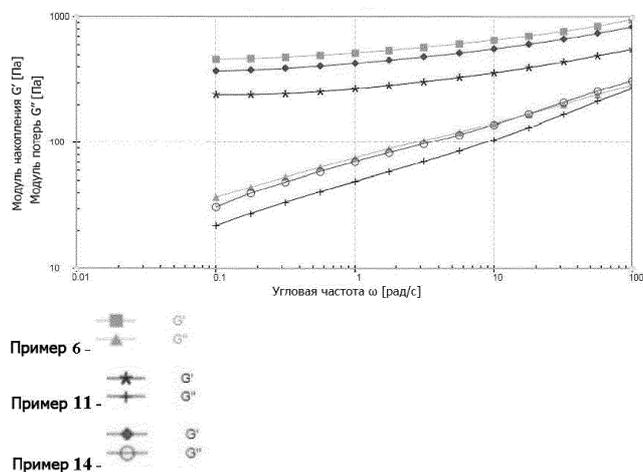
9. Способ облегчения боли и/или воспаления суставов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий нанесение топической фармацевтической композиции по п.1, причем указанную композицию наносят примерно 2 раза в день, чтобы давать концентрацию в плазме в стационарном состоянии, по меньшей мере в 3 раза более высокую по сравнению с коммерчески доступной топической композицией, включающей гель с 1% нимесулида, наносимой примерно 3 или 4 раза в день.

Профили амплитудной развертки

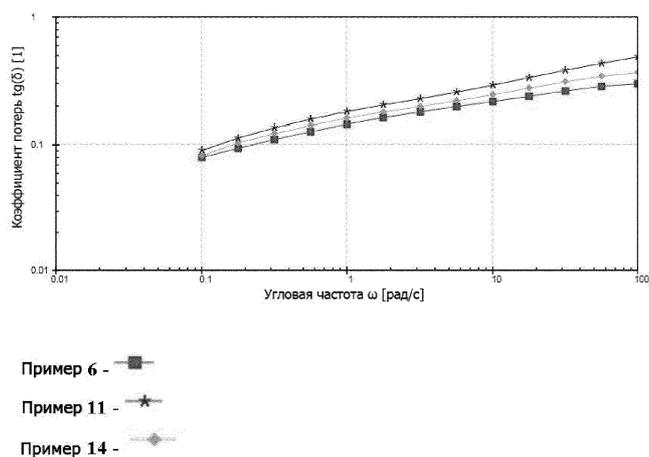


Фиг. 1

Профили с разверткой по частоте



Фиг. 2

Профили коэффициента потерь ($\text{tg } \delta$)

Фиг. 3