

(19)



(10)

LT 4329 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

-
- (11) Patento numeris: **4329**
- (51) Int. Cl.⁶: **A61K 31/18**
A61K 9/06
A61K 47/10
A61K 47/14
A61K 47/16
A61K 47/30
A61K 47/44
- (21) Paraiškos numeris: **97-100**
- (22) Paraiškos padavimo data: **1997 06 03**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1997 12 29**
- (45) Patento paskelbimo data: **1998 04 27**
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/JP96/00849**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1996 04 01**
- (85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1997 06 03**
- (31, 32, 33) Prioritetas: **PCT/JP95/02045, 1995 10 05**
- (72) Išradėjas:
Satoru Miyata, JP
Yasuaki Taniguchi, JP
Kenji Masuda, JP
Yoichi Kawamura, JP
- (73) Patento savininkas:
HELSINN HEALTHCARE S.A., Via Pian Scairolo, 6912 Pazzallo, CH
- (74) Patentinis patikėtinis:
Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT
-

- (54) Pavadinimas:
Išorinio vartojimo priešūždegiminis agentas

- (57) Referatas:

Išorinio vartojimo priešūždegiminis agentas, kuriame kaip veiklusis ingredientas yra nimesulidas, disperguotas pagrindo komponente; jis yra gerai absorbuojamas, nekenksmingas ir nenusispalvina.

Išradimo sritis ir pramoninis panaudojimas

Šis išradimas yra susijęs su priešūždegiminiu agentu, skirtu išoriniam vartojimui, į kurį įeina nimesulidas, kaip veiklusis ingredientas. Konkrečiau, šis išradimas yra susijęs su priešūždegiminiu agentu, skirtu išoriniam vartojimui, į kurį įeina nimesulidas, kaip veiklusis ingredientas, ir pagrindo komponentas, kuriame nimesulidas yra įterptas į pagrindo komponentą disperguotoje būsenoje, o taip pat ir su šio agento pagaminimo būdu.

Ankstesnis technikos lygis

Nesteroidiniai priešūždegiminiai preparatai turi tokį trūkumą, kad vartojant peroraliniu būdu, jie sukelia skrandžio ir žarnų trakto sutrikimus. Norint išvengti šio trūkumo, buvo atlikti įvairūs tyrimai, bandant sukurti priešūždegiminį agentą išoriniam vartojimui, ir klinikiniam naudojimui buvo pateikti keli prekybiniai produktai. Tačiau iki šiol sukurtas išorinio vartojimo priešūždegiminis agentas turi nepakankamą klinikinį poveikį net ir tuo atveju, kai jis yra veiksmingas pagrindiniuose testuose.

Nimesulidą (4-nitro-2-fenoksimesansulfonanilidą), kuris yra vienas iš nesteroidinių priešūždegiminių agentų, pirmą kartą susintetino Riker Co. Jungtinėse Valstijose ir po to jį, kaip peroralinio vartojimo preparatą, ištobulino Europoje Helsinn Co. Šveicarijoje. Kadangi jis yra skirtingas nuo įprastų rūgštinių priešūždegiminių agentų, yra žinoma, kad nimesulidas selektyviai inhibuoja PGE2 (COX2), ir jis yra naujo tipo farmacinis agentas, kuris, kaip galima tikėtis, bus efektingas klinikiniam naudojimui.

Nagrinėjant ankstesnį, su nimesulidu susijusį technikos lygį, reikia pacituoti US patentą Nr. 3480597, aprašantį medžiagą, ir gavimo būdą aprašančius patentus: ekspertų patikrintą Japonijos patento publikaciją (*Kokoku*) Sho-58-35989, ekspertų patikrintą Japonijos patento publikaciją (*Kokoku*) Sho-58-50984 ir ekspertų patikrintą Japonijos patento publikaciją (*Kokoku*) Sho-59-44311. Tačiau šiuose literatūros šaltiniuose nėra aprašymų arba darbinių

pavyzdžių, susijusių su konkrečiais farmaciniais preparatais, nors juose minimos dozuotos formos, tokios kaip kapsulės, kremai, geliai, dangalai ir pan.

Be to, kaip literatūros šaltinis gali būti pacituota atvira Japonijos patento paraiška (*Kohyo*) Hei-6-502842, paremta paraiška tarptautiniam patentui, susijusi su nimesulido farmaciniu preparatu. Šis patentas yra skirtas nimesulido inkliuzijos junginio su ciklodekstrinu pagaminimui, kad būtų gaunamas vandenyje tirpus nimesulidas, norint padidinti tirpumą vandenyje ir tuo pačiu padidinti nimesulido absorbciją iš skrandžio ir žarnų trakto. Todėl šio išradimo objektas nėra išorinis vartojimas. Taigi, nėra žinoma jokio literatūros šaltinio, kuriame būtų aiškiai aprašomas nimesulido, kaip išorinio vartojimo preparato, panaudojimas, ir nežinoma atvejo, susijusio su tikru išoriniu nimesulido panaudojimu konkrečioje dozuotoje formoje.

Nors nimesulidas turi farmakologinį poveikį lygų arba netgi didesnę nei indometacinas, kuris laikomas labai stipriai veikiančiu priešuždegiminiu agentu, vis tik yra keletas neišspręstų problemų, susijusių su jo, kaip išorinio preparato, topiniu vartojimu. Šios problemos yra: 1) nimesulidas yra blogai tirpus ir nelengvai ištirpinamas vandenyje ir įvairiuose organiniuose tirpikliuose; 2) norint ištirpinti nimesulidą, reikia pridėti labai gerai soliubilizuojančio tirpiklio, kuris sukelia problemas, tokias kaip odos suerzinimas, odos sutrūkinėjimas, niežėjimas ir staigus uždegimas; 3) net ir ištirpinus nimesulidą, gauti farmaciniai preparatai labai pageltonuoja ir jų išvaizda labai pablogėja; 4) naudojami farmaciniai preparatai sutepa drabužius, kurie liečiasi su preparatu.

Taigi susidaro padėtis, kad atsisakoma bandyti panaudoti nimesulidą, kaip išorinį preparatą.

Problemos, kurias turi išspręsti išradimas

Šio išradimo tikslas yra gauti išorinio panaudojimo priešuždegiminį agentą, turintį nimesulido, topiniam vartojimui, kuris yra nimesulido išorinis preparatas, rodantis puikią absorbciją ir neturintį problemų, susijusių su spalvos atsiradimu bei nekenksmingumu odai.

Šių problemų sprendimo būdai

Atlikę plačius tyrimus, nagrinėdami aukščiau aprašytus nimesulido, kaip išorinio preparato, trūkumus, išradėjai atrado, kad visi aukščiau aprašyti trūkumai išnyksta, kai nimesulidas disperguotoje formoje sumaišomas su pagrindo komponentu, ir pateikė šį išradimą. Tai yra, kai nimesulidas įmaišomas disperguotoje formoje į pagrindo komponentą, jis turi stebėtinai gerą farmakologinį poveikį, lygų arba netgi geresnį nei farmacinio preparato, kuriame nimesulidas yra įmaišytas ištirpintoje formoje, poveikis. Be to, gali būti sumažintas soliubilizuojančio agento kiekis ir todėl pagerinamas nekenksmingumas odai. Dar daugiau, buvo nustatyta, kad neatsiranda farmacinio preparato spalvos pasikeitimo, skirtingai nuo pilnai ištirpinto tipo farmacinių preparatų. Tai yra, gali būti išspręstos visos aukščiau aprašytos išorinio vartojimo preparato problemos.

Konkrečiau, šio išradimo tikslas yra pasiekiamas, įmaišant nimesulidą, kaip veiklųjį ingredientą, disperguotoje formoje į pagrindo komponentą, kuris apima alyvos tipo medžiagą, nejoninį paviršiaus aktyvų agentą, bazinę medžiagą, vandenį ir/arba absorbciją didinančią medžiagą. Tiksliau, 0,1-5 masės% nimesulido, kaip veikliosios medžiagos, smulkių dalelių pavidalu disperguojama ir įmaišoma į pagrindo komponentą, kuriame yra dar ir hidrofilinio polimero arba baltojo vazelino, pagaminant išorinio vartojimo preparatą, tokį kaip kremas arba tepalas.

Nimesulidas, kaip veiklusis ingredientas, pagrindo komponente gali būti naudojamas bet kokioje formoje, kokioje jį galima pagaminti smulkių dalelių pavidalu. Disperguojamų dalelių sumalimo lengvumo ir kainos požiūriu, tinkamas nimesulido dalelių skersmuo yra 0,01 μm arba daugiau. Antra vertus, transderminės absorbcijos ir aplikacijos pojūčio (grubumo pojūtis) požiūriu, tinkamesni skersmenys yra 75 μm arba mažesni, t.y. tokio dydžio dalelės, kurios praeina per 200-akūčių sieta, geriau nuo 0,5 iki 50 μm , o geriausia nuo 1 iki 30 μm .

Šio išradimo išorinio vartojimo priešuždegiminis agentas gali būti pagamintas tokiu būdu. Pavyzdžiui, kremo pavidalo agentas gaminamas,

pridedant ir maišant karštai išlydytos alyvos tipo komponentų fazę ir vandeninę fazę, kurioje ištirpinti vandenyje tirpūs komponentai; pridedant nimesulidą smulkių dalelių pavidalu; ir toliau maišant ir šaldant. Tepalas pagaminamas, pridedant nimesulidą smulkių dalelių pavidalu į karštai išlydytus alyvos tipo komponentus maišant ir šaldant, ir po to vėl maišant ir šaldant.

Pageidautina kontroliuoti farmacinio preparato pH, kad jis būtų nuo 4 iki 8, geriau nuo 5 iki 7, odos erzinimo ir transderminės absorbcijos požiūriu.

Šio išradimo priešūždegiminio išorinio vartojimo preparato pagaminimui naudojamo pagrindo pavyzdžiai apima taip vadinamą gelinį kremą, kuriame yra hidrofilinis polimeras, alyvos tipo medžiaga, nejoninis paviršiaus aktyvusis agentas, bazinė medžiaga ir vanduo; susigeriantį kremą, pagaminamą iš aukštesniojo alkoholio, angliavandenilio, riebalų rūgšties esterio, polihidroksilinio alkoholio, bazės, antiseptiko, vandens ir pan.; hidrofilinį tepalą arba absorbuojamo tepalo kremą pagal *The Japanese Pharmacopeia*, pagaminamą iš baltojo vazelino, paviršiaus aktyviosios medžiagos, aukštesniojo alkoholio, angliavandenilio, riebalų rūgšties esterio, polihidroksilinio alkoholio, antiseptiko, vandens ir pan.; ir FAPG pagrindą, kuriame yra aukštesnysis alkoholis, polihidroksilinis alkoholis ir pan. Kaip kremo pavidalo agento receptas, tinkamiausias transderminės absorbcijos požiūriu, yra farmacinis preparatas, gaunamas pridedant 0,1-5 masės.% nimesulido į taip vadinamą gelio kremo pagrindą, kuriame yra 0,2-3 masės.% hidrofilinio polimero, 2-20 masės.% alyvos tipo medžiagos, 0,5-7 masės.% nejoninio paviršiaus aktyviojo agento, 0,01-5 masės.% bazinės medžiagos ir 50-90 masės.% vandens. Kaip tepalo pavidalo preparato receptas labiausiai tinkamas yra farmacinis preparatas, gaunamas pridedant 0,1-5 masės.% nimesulido į vazelino tepalą, turintį 35-80 masės.% baltojo vazelino, 2-20 masės.% alyvos tipo medžiagos ir 0,5-7 masės.% nejoninio paviršiaus aktyviojo agento.

Dabar šio išradimo pagrindiniai komponentai aprašomi smulkiau.

Hidrofilinio polimero pavyzdžiais yra karboksivinilo polimerai (CARBOPOL 940, 941, kuriuos gamina B.F. Goodrich Chemical Co., HIBISWAKO 104, 105, kuriuos gamina Wako Pure Chemical Industries, Ltd., ir

pan.), hidroksipropilceliuliozė (HPC-L, HPC-M, kurią gamina Nippon Soda Co., Ltd., ir pan.), polioksietileno-polioksipropileno blokinis kopolimeras (Lutrol F68, kurį gamina BASF Co., ir pan.). Šie hidrofiliniai polimerai gali būti naudojami vieni arba kaip dviejų arba daugiau polimerų mišinys; klampumo ir lipnumo požiūriu geriau, kai jų kiekiai yra 0,2-3 masės%, o geriausia 0,5-2 masės%.

Alyvos tipo medžiagos pavyzdžiais yra riebalų rūgščių esteriai, tokie kaip diizopropiladipatas, diizopropilsebacatas, dietilsebacatas, vidutinio ilgio riebalų rūgščių trigliceridai, vidutinio ilgio riebalų rūgščių propilenglikoliai, izopropilo miristatas ir pan.; riebalų rūgštys, tokios kaip stearino rūgštis, oleino rūgštis, miristino rūgštis ir pan.; aukštesnieji alkoholiai, tokie kaip cetanolis, stearilo alkoholis, cetostearilo alkoholis, oleino alkoholis, behenilo alkoholis ir pan.; angliavandeniliai, tokie kaip baltasis vazelinai, skystas parafinas, skvalanas ir pan.; augaliniai aliejai ir riebalai, tokie kaip alyvų aliejus, hohobos aliejus, ricinos aliejus ir pan.; ir kitos alyvos tipo medžiagos, tokios kaip krotamitonas, benzilo alkoholis ir panašios. Kremo pavidalo preparatų atveju kremo pasiskleidimo, transderminės absorbcijos, lipnumo, blizgesio ir preparatų nestabilumo (t.y. skysčių atsiskyrimo) požiūriu, alyvos tipo medžiagos kiekis mišinyje turi būti 2-20 masės%, geriau 5-15 masės%. Tepalo pavidalo preparatų atveju, alyvos tipo medžiagos kiekis mišinyje yra 2-20 masės%, geriau 3-7 masės%.

Paviršiaus aktyviojo agento pavyzdžiais yra riebalų rūgščių sorbitano esteriai, tokie kaip sorbitano monostearatas, sorbitano seskvistearatas ir pan.; riebalų rūgščių glicerolio esteriai, tokie kaip glicerolio monostearatas, diglicerolio monooleatas ir pan.; riebalų rūgščių polioksietilensorbitano esteriai, tokie kaip polioksietilen(20)sorbitano monostearatas, polioksietilen(20)sorbitano monooleatas ir pan.; riebalų rūgščių polietilenglikolio esteriai, tokie kaip polioksietileno(10) monostearatas, polioksietileno(10) monolauratas ir pan.; polioksietilenalkilo eteriai, tokie kaip polioksietileno(9) laurilo eteris, polioksietileno(23) cetilo eteris ir pan.; polioksietilenalkilfenilo eteriai, tokie kaip polioksietileno(10) nonilfenilo eteris,

polioksietileno(10) oktilfenilo eteris ir pan.; ir polioksietileno hidrintas ricinos aliejus, toks kaip polioksietileno(10) hidrintas ricinos aliejus, polioksietileno(60) hidrintas ricinos aliejus ir pan. Šie paviršiaus aktyvieji agentai gali būti naudojami vieni arba kaip dviejų arba daugiau agentų mišinys, kurių kiekis yra 0,5-7 masės%, geriau 1-5 masės%.

Bazinės medžiagos pavyzdžiais yra neorganinės arba organinės bazės, tokios kaip kalio hidroksidas, natrio hidroksidas, trietanolaminas, diizopropanolaminas, monoetanolaminas ir pan.; transderminės absorbcijos požiūriu tinkamesnės yra organinės bazės. Bazinės medžiagos kiekis mišinyje yra 0,01-5 masės%, geriau 0,1-2 masės%.

Be to, norint padidinti transderminę nimesulido absorbciją, į aukščiau aprašytus farmacinius preparatus galima pridėti absorbciją stiprinančių medžiagų, priklausomai nuo farmacinės receptūros tipo. Absorbciją stiprinančių medžiagų pavyzdžiais yra organinės bazės, krotamitonas, vidutinio ilgio riebalų rūgščių esteriai, l-mentolis, benzilo alkoholis ir pan. Organinė bazė palengvina nimesulido išsilaisvinimą iš pagrindo, kadangi ji padaro nimesulidą tirpiu vandenyje, sudarydama druską su nimesulidu. Organinės bazės pavyzdžiais yra diizopropanolaminas, megluminas, trietanolaminas ir 1-(2-hidroksietil)pirolidinas; labiausiai tinkamos yra diizopropanolaminas ir 1-(2-hidroksietil)pirolidinas. Absorbciją stiprinančios medžiagos kiekis mišinyje yra 0,1-20 masės%, geriau 0,2-10 masės%, kuri yra viena arba kaip dviejų arba daugiau medžiagų mišinys.

Aukščiau aprašyta bazinė medžiaga ir organinė bazė, kaip absorbciją stiprinanti medžiaga, veikia ir kaip preparato pH kontroliuojantis agentas. Tai yra, kai farmacinio preparato pH yra per mažas (pvz., 3 arba mažiau), didelis rūgštingumas erzina odą. Kai pH yra per didelis (pvz., 9 arba daugiau), sumažėja medicininio preparato transderminė absorbcija, labai erzinama oda ir farmacinis preparatas įgauna geltoną spalvą. Tokiu būdu, farmacinio preparato pH kontroliuojamas geriausiai 4-8 ribose, pridėdant aukščiau aprašytos bazinės medžiagos arba absorbciją stiprinančios medžiagos reikiamą kiekį.

Apart aukščiau aprašytų komponentų, galima pridėti ir sumaišyti gyvulinių aliejų ir riebalų, vaškų, angliavandenilių, antiseptikų, drėkinančių medžiagų ir pan. Gyvulinių aliejų ir riebalų pavyzdžiais yra jautienos lajus, kiaulienos lajus, arklienos aliejus ir pan. Vaškų pavyzdžiais yra smulkiakristalinis vaškas, kalnų vaškas, bičių vaškas ir pan. Angliavandenilių pavyzdžiais yra parafinas, cerezinas ir pan. Antiseptikų pavyzdžiais yra metilparabenas, propilparabenas, butilparabenas ir pan. Drėkinančių medžiagų pavyzdžiais yra polihidroksiliniai alkoholiai, tokie kaip glicerolis, 1,3-butilenglikolis, propilenglikolis, dipropilenglikolis ir pan. Šių priedų kiekiai mišinyje gali būti tokie, kokie paprastai yra naudojami kremų ir tepalų receptūrose.

PAVYZDŽIAI

Šis išradimas smulkiau pailiustruojamas toliau duodamais pavyzdžiais.

1 pavyzdys

Komponentas	masės%
(1) Nimesulidas (dalelių skersmuo: 5-20 μm)	3
(2) Karboksivinilo polimeras	1
(3) Diizopropilsebacatas	5
(4) Izopropilmiristatas	10
(5) Krotamitonas	3
(6) Polioksietilen(20)sorbitano monostearatas	5
(7) Metilparabenas	0,1
(8) Propilparabenas	0,1
(9) Diizopropanolaminas	0,5
(10) Grynas vanduo	72,3
	100

(3), (4), (5), (6) ir (8) komponentai išlydomi šildant 75 °C temperatūroje. Šioje temperatūroje pridedamas atskirai pagamintas tirpalas, ištirpinant (7) komponentą apie 90 % (10) komponento, ir mišinys maišomas, kad susidarytų emulsija. (2) komponentas laipsniškai dedamas 50 °C temperatūroje, ir mišinys kruopščiai maišomas. Po to, laipsniškai dedamas (1) komponentas ir disperguojamas maišant. Po to pridedamas tirpalas, pagamintas ištirpinant (9) komponentą likusiame (10) komponente, ir mišinys maišomas tol, kol jis

pasidaro homogeninis. Taip gaunamas priešūždegiminis kremo pavidalo preparatas, turintis nimesulido.

2 pavyzdys

Komponentas	masės%
(1) Nimesulidas (dalelių skersmuo: 20-40 μm)	3
(2) Karboksivinilo polimeras	1
(3) Diizopropilsebacatas	5
(4) Izopropilmiristatas	10
(5) Krotamitonas	3
(6) Polioksietilen(20)sorbitano monostearatas	5
(7) Metilparabenas	0,1
(8) Propilparabenas	0,1
(9) Diizopropanolaminas	0,5
(10) Grynas vanduo	72,3
	100

(3), (4), (5), (6) ir (8) komponentai išlydomi šildant 75 °C temperatūroje. Šioje temperatūroje pridedamas atskirai pagamintas tirpalas, ištirpinant (7) komponentą apie 90 % (10) komponento, ir mišinys maišomas, kad susidarytų emulsija. (2) komponentas laipsniškai dedamas 50 °C temperatūroje, ir mišinys kruopščiai maišomas. Po to, laipsniškai dedamas (1) komponentas ir disperguojamas maišant. Po to pridedamas tirpalas, pagamintas ištirpinant (9) komponentą likusiame (10) komponente, ir mišinys maišomas tol, kol jis pasidaro homogeninis. Taip gaunamas priešūždegiminis kremo pavidalo preparatas, turintis nimesulido.

3 pavyzdys

Komponentas	masės%
(1) Nimesulidas (dalelių skersmuo: 5-20 μm)	3
(2) Karboksivinilo polimeras	1
(3) Dietilsebacatas	5
(4) Vidutinio ilgio riebalų rūgšties trigliceridas	8
(5) Krotamitonas	3
(6) Polioksietilen(20)sorbitano monostearatas	5
(7) Metilparabenas	0,1
(8) Propilparabenas	0,1
(9) 1-(2-Hidroksietil)pirolidinas	0,5
(10) Grynas vanduo	74,3

100

(3), (4), (5), (6) ir (8) komponentai išlydomi šildant 75 °C temperatūroje. Šioje temperatūroje pridedamas atskirai pagamintas tirpalas, ištirpinant (7) komponentą apie 90 % (10) komponento, ir mišinys maišomas, kad susidarytų emulsija. (2) komponentas laipsniškai dedamas 50 °C temperatūroje, ir mišinys kruopščiai maišomas. Po to, laipsniškai dedamas (1) komponentas ir disperguojamas maišant. Po to pridedamas tirpalas, pagamintas ištirpinant (9) komponentą likusiame (10) komponente, ir mišinys maišomas tol, kol jis pasidaro homogeninis. Taip gaunamas priešuždegiminis kremo pavidalo preparatas, turintis nimesulido.

4 pavyzdys

Komponentas	masės%
(1) Nimesulidas (dalelių skersmuo: 5-20 µm)	5
(2) Karboksivinilo polimeras	1
(3) Dietilsebacatas	5
(4) Vidutinio ilgio riebalų rūgšties trigliceridas	8
(5) Krotamitonas	3
(6) Polioksietilen(20)sorbitano monostearatas	5
(7) Metilparabenas	0,1
(8) Propilparabenas	0,1
(9) 1-(2-Hidroksietil)pirolidinas	0,5
(10) Grynas vanduo	72,3
	100

(3), (4), (5), (6) ir (8) komponentai išlydomi šildant 75 °C temperatūroje. Šioje temperatūroje pridedamas atskirai pagamintas tirpalas, ištirpinant (7) komponentą apie 90 % (10) komponento, ir mišinys maišomas, kad susidarytų emulsija. (2) komponentas laipsniškai dedamas 50 °C temperatūroje, ir mišinys kruopščiai maišomas. Po to, laipsniškai dedamas (1) komponentas ir disperguojamas maišant. Po to pridedamas tirpalas, pagamintas ištirpinant (9) komponentą likusiame (10) komponente, ir mišinys maišomas tol, kol jis pasidaro homogeninis. Taip gaunamas priešuždegiminis kremo pavidalo preparatas, turintis nimesulido.

5 pavyzdys

Komponentas	masės%
(1) Nimesulidas (dalelių skersmuo: 0,5-10 µm)	3
(2) Karboksivinilo polimeras	1
(3) Diizopropiladipatas	5
(4) Izopropilmiristatas	10
(5) l-Mentolis	2
(6) Polioksietilen(20)sorbitano monostearatas	5
(7) Metilparabenas	0,1
(8) Propilparabenas	0,1
(9) Diizopropanolaminas	0,5
(10) Grynas vanduo	73,3
	100

(3), (4), (5), (6) ir (8) komponentai išlydomi šildant 75 °C temperatūroje. Šioje temperatūroje pridedamas atskirai pagamintas tirpalas, ištirpinant (7) komponentą apie 90 % (10) komponento, ir mišinys maišomas, kad susidarytų emulsija. (2) komponentas laipsniškai dedamas 50 °C temperatūroje, ir mišinys kruopščiai maišomas. Po to, laipsniškai dedamas (1) komponentas ir disperguojamas maišant. Po to pridedamas tirpalas, pagamintas ištirpinant (9) komponentą likusiame (10) komponente, ir mišinys maišomas tol, kol jis pasidaro homogeninis. Taip gaunamas priešuždegiminis kremo pavidalo preparatas, turintis nimesulido.

6 pavyzdys

Komponentas	masės%
(1) Nimesulidas (dalelių skersmuo: 5-20 µm)	0,5
(2) Stearino rūgštis	5
(3) Diizopropiladipatas	3
(4) Cetanolis	5
(5) Vidutinio ilgio riebalų rūgšties trigliceridas	7
(6) Polioksietilen(23)etilo eteris	3
(7) Sorbitano monostearatas	1
(8) 1,3-butilenglikolis	5
(9) Diizopropanolaminas	1
(10) Natrio benzoatas	0,1
(11) Grynas vanduo	69,4
	100

(2), (3), (4), (5), (6) ir (7) komponentai išlydomi šildant 75 °C temperatūroje. Šioje temperatūroje pridedamas atskirai pagamintas tirpalas, ištirpinant (8), (9) ir (10) komponentus (11) komponente, ir mišinys maišomas,

kad susidarytų emulsija. (1) komponentas laipsniškai dedamas 50 °C arba žemesnėje temperatūroje, ir mišinys maišomas tol, kol jis pasidaro homogeninis. Taip gaunamas priešūždegiminis kremo pavidalo preparatas, turintis nimesulido.

7 pavyzdys

Komponentas	masės%
(1) Nimesulidas (dalelių skersmuo: 0,5-0 μm)	3
(2) Krotamitonas	3
(3) Dietilsebacatas	5
(4) Mikrokristalinis vaškas	10
(5) Vidutinio ilgio riebalų rūgšties trigliceridas	7
(6) Riebalų rūgšties polietilenglikolio esteris	10
(7) Behenilo alkoholis	4
(8) Diizopropanolaminas	0,2
(9) Dipropilenglikolis	7
(10) Propilenglikolio monostearatas	7
(11) Baltasis vazelinas	43,8
	100

(2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10) ir (11) komponentai išlydomi šildant 80 °C temperatūroje. (1) komponentas laipsniškai dedamas 50 °C temperatūroje ir disperguojamas maišant. Taip gaunamas priešūždegiminis tepalo pavidalo preparatas, turintis nimesulido.

8 pavyzdys (Dispersinio tipo kremo preparatas, kurio veikliojo ingrediento dalelių skersmuo yra 75-180 μm)

Komponentas	masės%
(1) Nimesulidas (dalelių skersmuo: 75-180 μm)	3
(2) Karboksivinilo polimeras	1
(3) Izopropilmiristatas	15
(4) Polioksietilen(20)sorbitano monostearatas	5
(5) Metilparabenas	0,1
(6) Propilparabenas	0,1
(7) Propilenglikolis	3
(8) Dietanolaminas	0,5
(9) Grynas vanduo	72,3
	100

(3), (4) ir (6) komponentai išlydomi šildant 75 °C temperatūroje. Šioje temperatūroje pridedamas atskirai pagamintas tirpalas, ištirpinant (6) ir (7) komponentus apie 90 % (9) komponento, ir mišinys maišomas, kad susidarytų

emulsija. (2) komponentas laipsniškai dedamas 50 °C temperatūroje, ir mišinys kruopščiai maišomas. Po to, laipsniškai dedamas (1) komponentas ir disperguojamas maišant. Po to pridedamas tirpalas, pagamintas ištirpinant (8) komponentą likusiame (9) komponente, ir mišinys maišomas tol, kol jis pasidaro homogeninis. Taip gaunamas prieš uždegiminis kremas pavidalo preparatas, turintis nimesulidą.

Standartinis pavyzdys (Kremo pavidalo preparatas, kuriame veiklusis ingredientas yra ištirpęs)

Komponentas	masės%
(1) Nimesulidas	3
(2) Karboksivinilo polimeras	1
(3) Izopropilmiristatas	15
(4) Polioksietilen(20)sorbitano monostearatas	5
(5) Metilparabenas	0,1
(6) Propilparabenas	0,1
(7) 1,3-Butilenglikolis	3
(8) Dietanolaminas	6
(9) Grynas vanduo	66,8
	100

(3), (4) ir (6) komponentai išlydomi šildant 75 °C temperatūroje. Šioje temperatūroje pridedamas atskirai pagamintas tirpalas, ištirpinant (5) ir (7) komponentus apie 90 % (9) komponento, ir mišinys maišomas, kad susidarytų emulsija. (2) komponentas laipsniškai dedamas 50 °C temperatūroje, ir mišinys kruopščiai maišomas, kad ištirptų (2) komponentas. Po to, laipsniškai dedamas (1) komponentas ir maišoma. Po to pridedamas tirpalas, pagamintas ištirpinant (8) komponentą likusiame (9) komponente, ir mišinys maišomas tol, kol jis pasidaro homogeninis. Taip gaunamas prieš uždegiminis kremas pavidalo preparatas, turintis nimesulidą.

1 išbandymo pavyzdys: Karagenino sukeltos žiurkės kojos edemos slopinimo testas

Kremo tipo preparatų, aprašytų 1, 2, 5, 7 ir 8 pavyzdžiuose bei standartiniame pavyzdyje, o taip pat ir prekybinio indometacino turinčio kremo

tipo preparato priešūždegiminis aktyvumas buvo tirtas remiantis karagenino sukeltos žiurkės kojos edemos slopinimu.

Metodika

Tiriamoji medžiaga buvo uždėta ant Wister žiurkių patinėlių, sveriančių 132-150 g, dešinėsios kojos pado ir dešinėsios kojos padas buvo fiksuotas, padengiant jį vyniojimo plėvele. Uždėjus vaistą, gyvuliukai buvo surakinti plastikiniais kaklo varžtais ir patalpinti į atskirus narvus, norint išvengti vaisto prarijimo. Praėjus 4 valandoms po vaisto uždėjimo, vaistas buvo pilnai pašalintas, panaudojant sugeriančią medvilnę, kurioje buvo šiek tiek šilto vandens. Tuoj pat po to, po kojos pado oda suleista fiziologinio tirpalo (0,1 ml), kuriame buvo 1 % karagenino. Po 3 valandų matuotas kojos tūris ir išskaičiuotas pabrinkimo vystymosi santykis, išeinant iš kojos tūrio prieš proflogistinės medžiagos suleidimą.

Bandymo rezultatai parodyti 1 lentelėje.

1 lentelė

Mėginys (vartotas kiekis: 100 mg/kojai)	Gyvuliukų skaičius	Pabrinkimo vystymosi santykis (%) (po 3 val.)
Kontrolė	8	77,6
1 pavyzdžio kremo preparatas	8	38,9
2 pavyzdžio kremo preparatas	8	35,1
5 pavyzdžio kremo preparatas	8	45,6
7 pavyzdžio kremo preparatas	8	50,6
8 pavyzdžio kremo preparatas	8	64,6
Standartinio pavyzdžio kremo preparatas	8	53,1
Prekybinis indometacino kremo preparatas	8	68,6

Iš 1 lentelės rezultatų matyti, kad 1, 2, 5, 7 ir 8 pavyzdžių farmaciniai preparatai rodo didesnę priešūždegiminę poveikį, lyginant su prekybiniu indometacino kremo tipo preparatu; šis poveikis yra lygus arba netgi didesnis už standartinio pavyzdžio, kuriame nimesulidas yra ištirpintoje formoje, poveikį.

2 išbandymo pavyzdys: Nusispalvinimo testas

Buvo pagaminti ir paskleisti ant medvilninio audinio šio išradimo kremo pavidalo preparatai ir standartinis pavyzdys, ir stebimas jų nusispalvinimo laipsnis. Rezultatai parodyti 2 lentelėje.

2 lentelė

Mėginys	Išvaizda preparato pagaminimo metu	Audinio nusispalvinimas
1 pavyzdžio kremo preparatas	Šiek tiek gelsvai baltas kremas	Beveik nenusispalvino
2 pavyzdžio kremo preparatas	Šiek tiek gelsvai baltas kremas	Beveik nenusispalvino
Standartinio pavyzdžio kremo preparatas	Geltonas kremas	Geltona spalva

Kaip matyti iš 2 lentelės, audinys buvo spalvotas standartinio pavyzdžio kremo preparato, kuriame nimesulidas yra ištirpintoje būsenoje, atveju, o 1 ir 2 pavyzdžio kremo preparatai beveik nerodė nusispalvinimo.

Išradimo preparatų poveikis

Šio išradimo priešūždegiminis išorinio vartojimo agentas, kuriame nimesulidas yra įmaišytas disperguotoje būsenoje, turi farmakologinį poveikį lygų arba netgi didesnį, nei ištirpinto tipo preparato poveikis, neerzina odos, yra nekenksmingas ir netepa odos ir drabužių, nes jis yra nespalvotas. Iš to seka, kad šis išradimas yra ypatingai naudingas, kaip agentas dermatologijos srityje, gydant egzemą, dermatitą ir pan., ir kaip priešūždegiminis išorinio vartojimo preparatas ortozės srityje, gydant chronišką sąnarių reumatizmą, osteoartritą, pečių sąnarių periartritą, peritendinitą, malagiją ir tumentiją, bei skausmus po sužeidimo.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Išorinio vartojimo priešūždegiminis agentas, besiskiriantis tuo, kad jis susideda iš nimesulido, kaip veikliojo ingrediento, ir pagrindo komponento, kuriame minėtas nimesulidas yra pridėtas disperguotoje būsenoje į minėtą pagrindo komponentą.

2. Išorinio vartojimo priešūždegiminis agentas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad pridėto nimesulido kiekis yra nuo 0,1 iki 5 masės%.

3. Išorinio vartojimo priešūždegiminis agentas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad jo pH yra nuo 4 iki 8.

4. Išorinio vartojimo priešūždegiminis agentas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėtas pagrindo komponentas susideda iš hidrofilinio polimero, baltojo vazelino, alyvos tipo medžiagos, nejoninio paviršiaus aktyviojo agento, vandens, bazinės medžiagos ir/arba absorbciją stiprinančios medžiagos.

5. Išorinio vartojimo priešūždegiminis agentas pagal 4 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėta absorbciją stiprinanti medžiaga yra organinė bazė, krotamitonas, vidutinio ilgio riebalų rūgšties esteris, l-mentolis ir/arba benzilo alkoholis.

6. Išorinio vartojimo priešūždegiminis agentas pagal 5 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėta organinė bazė yra diizopropanolaminas, megluminas, trietanolaminas ir/arba 1-(2-hidroksietil)pirolidinas.

7. Išorinio vartojimo priešūždegiminis agentas pagal bet kurį iš 1-6 punktų, besiskiriantis tuo, kad jo dozuota forma yra kremo pavidalo preparatas.

8. Išorinio vartojimo priešūždegiminis agentas pagal 7 punktą, besiskiriantis tuo, kad jame 0,1-5 masės% nimesulido pridėta į gelio tipo kremo pagrindą, susidedantį iš 0,2-3 masės% hidrofilinio polimero, 2-20 masės% alyvos tipo medžiagos, 0,5-7 masės% nejoninio paviršiaus aktyviojo agento, 0,01-5 masės% bazinės medžiagos ir 50-90 masės% vandens.

9. Išorinio vartojimo priešūždegiminis agentas pagal bet kurį iš 1-7 punktų, besiskiriantis tuo, kad jo dozuota forma yra tepalo pavidalo preparatas.

10. Išorinio vartojimo priešūždegiminis agentas pagal 9 punktą, besiskiriantis tuo, kad jame 0,1-5 masės% nimesulido pridėta į vazelino tepalo pagrindo komponentą, susidedantį iš 35-80 masės% baltojo vazelino, 2-20 masės% alyvos tipo medžiagoss ir 0,5-7 masės% nejoninio paviršiaus aktyviojo agento.

11. Išorinio vartojimo priešūždegiminio agento gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad jis susideda iš laipsniško nimesulido, kaip veikliojo komponento, smulkių dalelių formoje pridėjimo į pagrindo komponentą ir nimesulido dispergavimo maišant.

12. Būdas pagal 11 punktą, besiskiriantis tuo, kad kaip pagrindo komponentą naudoja alyvos tipo komponentą, išlydytą šildant.

13. Būdas pagal 11 punktą, besiskiriantis tuo, kad maišant sumaišo alyvos fazę, sudarytą iš išlydytų šildant alyvos tipo komponentų, ir vandeninę fazę, kurioje ištirpinti vandenyje tirpūs komponentai, ir šį mišinį naudoja kaip pagrindo komponentą.

14. Būdas pagal bet kurį iš 11-13 punktų, besiskiriantis tuo, kad kaip smulkių dalelių formos nimesulidą naudoja nimesulidą, kurio vidutinis dalelių skersmuo yra 0,01-75 μm .