

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **033950**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2019.12.12**

(21) Номер заявки  
**201590269**

(22) Дата подачи заявки  
**2013.07.31**

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

**(54) ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ, СОДЕРЖАЩИЙ ИНГИБИТОРЫ СОХ**(31) **13/562,686**(32) **2012.07.31**(33) **US**(43) **2015.05.29**(86) **PCT/HU2013/000080**(87) **WO 2014/020366 2014.02.06**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ЭГИШ ДЬЁДСЕРДЬЯР ЗРТ. (HU)**

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

(74) Представитель:  
**Харин А.В., Буре Н.Н. (RU)**

(56) US-A1-2005096371  
WO-A1-2011149645  
WO-A2-03035080  
WO-A2-2010089617

(57) В изобретении раскрыта фармацевтическая композиция, обладающая активностью ингибитора СОХ-2, в форме суспензионного геля, включающая селективный ингибитор СОХ-2, представляющий собой целекосиб, в количестве от 0,5 до 10 мас.%, в форме твердых частиц, солюбилизатор, представляющий собой блок-сополимер полиэтиленгликоль-полипропиленгликоль-полиэтиленгликоль, в количестве 4 мас.%, увлажняющий агент, представляющий собой полиэтиленгликоль 1000, в количестве 10 мас.%, гелеобразующий агент, представляющий собой полимеризованный сложный эфир проп-2-еновой кислоты, в количестве от 0,25 до 2 мас.%, летучий силоксановый агент, представляющий собой комбинацию гексаметилдисилоксана в количестве от 5 до 20 мас.% и декаметилциклопентасилоксана в количестве от 4 до 10 мас.%, покрывающий частицы селективного ингибитора СОХ-2, осаждающий агент, представляющий собой 10% раствор NaOH, в количестве от 0,1 до 5 мас.%, и растворитель, включающий воду, где покрытые твердые частицы диспергированы в композиции. Фармацевтическая композиция согласно изобретению обладает превосходными органолептическими характеристиками, при этом также обеспечивает хорошее чрескожное проникновение и надлежащую стабильность.

**B1****033950****033950****B1**

### Область техники

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

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

### Предшествующий уровень техники

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

Доставка ингибиторов COX-2, в частности, местным путем имеет много проблем, поскольку эти соединения обладают очень низкой растворимостью, высокой температурой плавления и низким потенциалом проницаемости в известных местных препаратах, обладающих приемлемыми органолептическими (сенсорными) характеристиками.

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

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

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

### Краткое изложение сущности изобретения

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

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

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

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

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

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

### Описание изобретения

Препарат согласно настоящему изобретению содержит описанные ниже ингредиенты в описанных ниже количествах (количества и проценты количеств, обсуждаемые в настоящем изобретении, приведены по массе на основе композиции в целом, если не указано иное).

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

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

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

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

Соображения при выборе соединения, эфирного масла или натуральной смеси должны учитывать аллергии, запах, например неприятный запах или приятный запах, потенциал соединения для раздражения кожи, потенциал при вызове побочных эффектов и т.д. Предпочтительной среди возможностей является ментол или лавандовое масло, в частности ментол.

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

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

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

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

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

В одном воплощении изобретения солюбилизатор, используемый в препарате, представляет собой Бридж-58. Особенно предпочтительно использовать комбинацию Бридж-58 с Коллифором Р407, также известным как блок-сополимер полиэтиленгликоля-полипропиленгликоля-полиэтиленгликоля. Данная комбинация приводит в результате к усиленному солюбилизирующему эффекту, в частности, при повышении физической стабильности препарата, где активный ингредиент находится в растворенном состоянии, и для таких препаратов данная комбинация неожиданно является лучшей, чем другие солюбилизаторы, отдельно или в комбинации, например комбинации Твина 60 и этанола. Дополнительные предпочтительные комбинации солюбилизаторов включают, но не ограничены ими, комбинацию полиэтиленгликоля 1000 (ПЭГ 1000) и Бридж-58 и PEG 1000, Бридж-58 и Коллифора Р407.

Альтернативные комбинации включают Твин 60, также известный как полиоксиэтилен (20) сорбитанмоностеарат, либо с Бридж-58, либо с Коллифором Р407, либо другие комбинации, где оба солюбилизатора имеют значения ГЛБ выше 10, предпочтительно выше 12, например 13, и более предпочтительно приблизительно от 14 до 20.

Дополнительные преимуществами Коллифора Р407 является его способность к действию в качестве загустителя и/или связующего вещества геля.

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

При использовании комбинации солюбилизаторов или системы солюбилизаторов количество ее отдельного компонента может быть приблизительно таким же, как при его отдельном использовании. Таким образом, количество Бридж-58 в системе солюбилизаторов является таким же, как при его отдельном использовании.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VI) Необязательно осаждающий агент или регулятор pH, например водный раствор гидроксида на-

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В одном воплощении изобретения композиция по изобретению включает соединение, являющееся селективным ингибитором COX-2, представляющее собой целекоксиб, в количестве от 0,5 до 10 мас.%, в форме твердых частиц;

необязательно, соединение, способное к усилению чрескожного проникновения активного ингредиента

ента, в количестве от 1,0 до 2,0 мас.%, предпочтительно представляющее собой ментол;  
солюбилизатор, представляющий собой блок-сополимер полиэтиленгликоль-полипропиленгликоль-полиэтиленгликоль, в количестве 4 мас.%;  
увлажняющий агент, представляющий собой полиэтиленгликоль 1000, в количестве 10 мас.%;  
гелеобразующий агент, представляющий собой полимеризованный сложный эфир проп-2-еновой кислоты, в количестве от 0,25 до 2 мас.%;  
осаждающий агент, представляющий собой 10% раствор NaOH, в количестве от 0,1 до 5 мас.%;  
летучий силоксановый агент, представляющий собой комбинацию гексаметилдисилоксана в количестве от 5 до 20 мас.% и декаметилциклопентасилоксана в количестве от 4 до 10 мас.%, покрывающий частицы селективного ингибитора СОХ-2; и  
растворитель, включающий воду.

Препараты находятся в форме геля в виде суспензии, где активный ингредиент находится в форме частиц, суспендированных в геле.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

смешивание вместе силоксановых покрывающих агентов, если их количество более одного;  
соединение, являющееся селективным ингибитором СОХ-2, необязательно в микронизированной

форме, диспергируют по меньшей мере в одном силоксановом покрывающем агенте и гомогенизируют, необязательно с помощью коллоидной мельницы, в результате чего образуется суспензия; и

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

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

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

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

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

iii) Этот расплав медленно перемешивают в геле.

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

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

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

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

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

Получение гелей типа растворов выполняют путем, по существу подобным пути получения гелей суспензионного типа с небольшими модификациями. Активный ингредиент, например целекоксиб, растворяют в смеси солиubilизатора с увлажняющим агентом, нагретой приблизительно до 50°C. Силоксановый ингредиент и компонент, усиливающий проникновение, например ментол, диспергируют в основе геля, полученной согласно способу, раскрытому выше, и гомогенизируют, например, используя коллоидную мельницу. Наконец, раствор активного ингредиента в смеси солиubilизатора с увлажняющим агентом перемешивают в основе геля и гомогенизируют, например, используя коллоидную мельницу.

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

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

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

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

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

Оценку проникновения через мембрану проводят с помощью электростатической ячейки Hanson с замкнутой мембранной поверхностью, акцепторная фаза представляет собой водный буфер, где образец осаждают на мембране. Результаты приведены в виде кумулятивного количества активного ингредиента в течение 6-часового периода тестирования проникновения через мембрану, выраженного в микрограм-

мах/квадратный сантиметр. Мембрана, используемая для тестирования проникновения, представляла собой мембрану из смешанного сложного эфира целлюлозы, а акцепторная фаза представляла собой фосфатный буфер.

### Примеры

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

В примере 1 предложен суспензионный препарат активного ингредиента в виде геля, полученный раскрытым выше способом.

Пример 1.

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

целкоксиб 2%, активный ингредиент,  
ментол 1%, усилитель проникновения,  
бридж-58 5%, солюбилизатор,  
ПЭГ 1000 10%, увлажняющий агент,  
Карбопол 980 0,5%, гелеобразующий агент,  
10% раствор NaOH 1%, осаждающий агент,  
силиконовая жидкость 0,65 cSt 5%, силоксановый покрывающий агент,  
ST-циклометикон 5-NF 5%, силоксановый покрывающий агент,  
очищенная вода до 100% основа, растворитель.

Свойства.

Гель белого цвета превосходной консистенции с запахом ментола, имеющий значение проникновения через мембрану (кумулятивное, 6 ч) 478 мкг/см<sup>2</sup>.

Оценка.

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

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

Сравнительный пример 1.

Композиция.

Целкоксиб 3%, активный ингредиент,  
Карбопол 980 0,5%, гелеобразующий агент,  
10 (мас./об.)% раствор NaOH 1%, осаждающий агент,  
силикон 0,65 cSt 3,3%, силоксановое покрывающее вещество,  
силикон 100 cSt 10%, силоксановое покрывающее вещество,  
очищенная вода до 100%, основа, растворитель.

Признаки.

Легко намазываемый, без запаха, не клейкий гель, обладающий кумулятивным проникновением (6 ч) 3,1 мкг/см<sup>2</sup>.

Оценка.

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

Сравнительный пример 2.

Целкоксиб 3%, активный ингредиент,  
Карбопол 980 0,5%, гелеобразующий агент,  
10 (мас./об.)% раствор NaOH, 1% осаждающий агент,  
силикон 0,65 cSt 10%, силоксановое покрывающее вещество,  
силикон 100 cSt 1%, силоксановое покрывающее вещество,  
очищенная вода до 100%, основа, растворитель.

Признаки.

Легко намазываемый, без запаха, не клейкий гель, обладающий кумулятивным проникновением (6 ч) 4,8 мкг/см<sup>2</sup>.

Оценка.

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

Выводы из приведенных выше экспериментов.

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

В сравнительном примере 3 используют подход к усилению проникновения целкоксиба с использованием ментола вместе с различными солюбилизаторами. Было обнаружено, что смесь целкоксиба и ментола растворяется в большинстве протестированных солюбилизаторов (в сравнительном примере 3

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

Сравнительный пример 3.

Композиция.

Целекоксиб 3%, активный ингредиент,  
ментол 3%, ароматическое вещество, усилитель проникновения,

Твин 60 12%, солюбилизатор,

этанол 10%, солюбилизатор,

Карбопол 980 0,5%, гелеобразующий агент,

10% раствор NaOH 1%, осаждающий агент,

силикон 0,65 cSt 5%, силоксановый ингредиент,

очищенная вода до 100%, основа, растворитель.

Признаки.

Желтоватый, медовый, вязкий, клейкий гель, имеющий значение проникновения через мембрану (6 ч) 2341 мкг/см<sup>2</sup>.

Оценка.

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

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

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

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

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

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

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

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

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, обладающая активностью ингибитора СОХ-2, в форме суспензионного геля, включающая

селективный ингибитор СОХ-2, представляющий собой целекоксиб, в количестве от 0,5 до 10 мас.%, в форме твердых частиц;

солюбилизатор, представляющий собой блок-сополимер полиэтиленгликоль-полипропиленгликоль-полиэтиленгликоль, в количестве 4 мас.%;

увлажняющий агент, представляющий собой полиэтиленгликоль 1000, в количестве 10 мас.%;

гелеобразующий агент, представляющий собой полимеризованный сложный эфир проп-2-еновой кислоты, в количестве от 0,25 до 2 мас.%;

летучий силоксановый агент, представляющий собой комбинацию гексаметилдисилоксана в количестве от 5 до 20 мас.% и декаметилциклопентасилоксана в количестве от 4 до 10 мас.%, покрывающий частицы селективного ингибитора СОХ-2;

осаждающий агент, представляющий собой 10% раствор NaOH, в количестве от 0,1 до 5 мас.%;

растворитель, включающий воду, где покрытые твердые частицы диспергированы в композиции.

2. Композиция по п.1, дополнительно включающая агент, усиливающий проникновение, в количестве от 1,0 до 2,0 мас. %.

3. Композиция по п.2, где агент, усиливающий проникновение, представляет собой ментол.

