

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043211**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.04.28

(21) Номер заявки
202092546

(22) Дата подачи заявки
2019.04.25

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/14 (2017.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/4422 (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01)

(54) МЕСТНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНАЛЬНЫХ ТРЕЩИН И ГЕМОРРОИДАЛЬНЫХ УЗЛОВ

(31) 1020180083244

(32) 2018.04.25

(33) BR

(43) 2021.03.02

(86) PCT/EP2019/060643

(87) WO 2019/207059 2019.10.31

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ФЕРРИНГ Б.В. (NL)

(72) Изобретатель:
**Де Соза Тейшейра Леонардо, Де
Фариа Жеане Роберти Сантана, Де
Кастро Мело Ногейра Жильбиа,
Морейра Мундим Ирам, Морейра
Резек Лаура, Пиментел Итапема
Алвес Карина, Бруно Беллорио
Карини, Родригес Фернандес Сара,
Пиментел Итапема Алвес Вивиане,
Вули Де Мендонса Фильо Роберт
Фредерик (BR)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) US-A1-2008317679

EP-A1-0680759

WO-A1-2017117268

DATABASE WPI Week 201657 Thomson
Scientific, London, GB; AN 2016-46694T
XP002792721, & WO 2016/118040 A1 (GETMAN M
A), 28 July 2016, (2016-07-28), abstract

WO-A2-9836733

RO-A0-126996

Anonymous: "Rectal dilator -
Wikipedia", 20 February 2019, (2019-02-20),
pages 1-1, XP055603043, Retrieved
from the Internet:URL:https://en.wikipedia.org/wiki/Rectal_dilator, [retrieved on 2019-07-08]

(57) Изобретение относится к местной фармацевтической композиции для применения в анальной области против анальных трещин и геморроидальных узлов, включая послеоперационный период после геморроидэктомии. Фармацевтическая композиция содержит анальное расширяющее средство, мукоадгезивный полимер и неводный носитель. Также описан способ производства фармацевтической композиции.

B1**043211****043211****B1**

Область, к которой относится заявка

Изобретение относится к местной фармацевтической композиции для применения в анальной области против анальных трещин и геморроидальных узлов, включая послеоперационный период после геморроидэктомии.

Описание уровня техники

Анальная трещина представляет собой аноректальное заболевание, которым страдает по меньшей мере 11% мировой популяции. Эта патология характеризуется разрывом или очагом изъязвления на коже, которая выстилает анальный канал или край ануса, и часто приводит к появлению спазмов и кровотечению в ходе опорожнения. В дополнение к спазмам и кровотечению в анальной области, ее основными симптомами являются боль в ходе дефекации, зуд, раздражение кожи анальной области и ректальный пролапс у некоторых пациентов. Этим заболеванием также страдают мужчины и женщины всех возрастов, и их наиболее частыми причинами являются режим питания, синдром раздраженного кишечника, болезнь Крона и локальная травма.

Лечение анальной трещины часто вовлекает применение анестетика для контроля боли, применение терапевтических подушечек и ожидание заживления раны (которое обычно происходит в пределах 6-8 недель после начала лечения). В некоторых случаях, в зависимости от тяжести раны, глубины раны и степени кровотечения, пациент может быть подвергнут хирургической операции по ушиванию раны.

Анальная трещина является состоянием, отдельным от геморроя, который состоит в расширении подслизистых аноректальных вен вследствие повышенного венозного давления в геморроидальном сплетении. Наружные геморроидальные узлы возникают ниже зоны пектения и покрыты чешуйчатым или кожным эпителием. Внутренние геморроидальные узлы, с другой стороны, находятся во внутреннем геморроидальном сплетении выше пектиновой линии и покрыты столбчатой слизистой оболочкой или переходным эпителием. Основными симптомами у пациентов с геморроем являются: кровотечение, выпадение геморроидального сосочка, боль или дискомфорт в анальной области, острое воспаление (тромбоз с признаками флебита или без них), раздражение или перианальный дерматит и ощущение неполного освобождения прямой кишки после опорожнения.

Как правило, лечение геморроя вовлекает: изменение режима питания пациента, адекватную гигиену области и применение местных средств, таких как антисептики, сосудорасширяющие средства и анестетики.

Другие способы лечения, общие для геморроя и анальных трещин, описаны ниже. Применение местных кортикостероидов может снижать местное воспаление. Однако эта группа лекарственных средств имеет малую эффективность при лечении заболевания (отсутствуют клинические данные, свидетельствующие об уменьшении отека, кровоизлияния или геморроидальной протрузии в результате применения этих лекарственных средств). Однако местные кортикостероиды имеют в качестве побочного эффекта риск инфекции и кожной атрофии.

Ботулотоксин уже используется экспериментально для лечения анальных трещин. Лабораторные исследования показали, что его эффективность является сходной с эффективностью нитратных мазей. Хотя и с более низкой частотой неблагоприятных эффектов, он обеспечивает более низкую частоту заживления и более высокую частоту повторного возникновения, чем хирургическая сфинктеротомия. Стоимость лечения является высокой, и используемая доза и технология не являются стандартизированными. Длительное применение ботулотоксина может приводить к инфекции, местной гематоме, геморроидальному тромбозу и возможности временного недержания.

Лидокаин, цинхокаин и другие анестетики амидного типа используют местно для симптоматического улучшения у пациентов с анальными трещинами. Анестетики амидной группы являются более часто используемыми, чем другие группы анестетиков, для местного применения в этой области, поскольку они не вызывают аллергических реакций и сенсибилизации подобно анестетикам сложнэфирного типа, которые метаболизируются в метилпарабензойную кислоту.

Применение бетанехола для лечения трещин обеспечивает хороший клинический ответ с низкой встречаемостью осложнений и побочных эффектов. Однако в лабораторных испытаниях, сравнивающих бетанехол с дилтиаземом, было обнаружено, что дилтиазем обеспечивает успешный клинический ответ в течение большего периода времени и меньшую частоту рецидивов при лечении анальных трещин и геморроя.

Некоторые блокаторы кальциевых каналов (такие как дилтиазем и нифедипин) используют для лечения анальных трещин и в послеоперационном периоде после геморроидэктомии путем снижения давления покоя сфинктера, способствования заживлению раны во внутренней области и на границе анальной полости. В статье Dr. Carlos Walter Sobrado, Faculty of Medicine, University of Sao Paulo, Treatment of Anorectal Diseases, опубликованной в ноябре 2013 года, утверждается, что применение 2% местного дилтиазема в мази продемонстрировало частоту заживления 75%, в то время как местный 0,2% нифедипин достигал частоты заживления от 80 до 90%. В E. A. Carapeti, et al., Topical Diltiazem and Bethanechol Decrease Anal Sphincter Pressure Without Side Effects, 1999, описано применение дилтиазема для местного и перорального нанесения при лечении анальных трещин, демонстрируя предпочтительность местного применения этого вещества в концентрации 2%.

Как правило, вышеупомянутые активные вещества доступны в форме индивидуализированных мазей, состоящих из состава на основе вазелинового масла и дополнительных элементов, таких как Aloe vera, вяжущие средства и антисептики, которые часто временно ингибируют симптомы заболевания без устранения состояния анальной трещины эффективно и надолго.

Вазелиновое масло (VASELINE®, вазелин), в качестве фармакологического эксципиента, наиболее часто используемого для производства местных составов для лечения анальных трещин, имеет серьезные недостатки в отношении лечения трещин, как дополнительно описано ниже. Вазелиновое масло, несмотря на хорошую растекаемость, не обладает хорошей адгезией к коже человека, часто стекая каплями (особенно при температурах выше 35°C), пачкая одежду пациента и не удерживая активные ингредиенты лекарственного средства в контакте с кожей человека в течение терапевтически достаточного количества времени.

Более того, необходимость повторного нанесения кремов, мазей и гелей для лечения анальных трещин и геморроя является распространенной жалобой в проктологической литературе.

Когда необходимо лечение более чем одним активным ингредиентом, является преимущественным наличие активных веществ в одном составе по различным причинам:

(i) при применении различных лекарственных средств для различных активных веществ, пациент сталкивается с неудобством, состоящим в двойном применении продуктов в его анальной области (неудобство, которое также ухудшает чувствительность трещин);

(ii) при нанесении продуктов с различными активными веществами пациент сначала наносит слой продукта, содержащего первое активное вещество, на пораженные области, а затем наносит второй слой со вторым активным веществом на первый слой (очевидно, что в этой ситуации активное вещество второго слоя может иметь замедленное всасывание через кожу человека вследствие присутствия первого слоя); и

(iii) путем комбинирования двух различных активных веществ с общепринятыми эксципиентами, конечный пользователь не может предсказать препятствование одного состава другому, например, взаимодействия активного вещества с другим составом.

Остается потребность в местном составе для нанесения на анальные трещины и геморроидальные узлы, который включает по меньшей мере один активный ингредиент, ингибирующий боль, и по меньшей мере один активный ингредиент для расслабления тонуса анальных мышц, где два действующих вещества скомбинированы в стабильном и адекватном составе. Предпочтительно, состав уменьшает неудобства и недостатки вазелинового масла, например, он не стекает после применения, обеспечивая более высокую адгезию к пациенту в ходе лечения и обеспечивая стабильность активных веществ.

Задачи изобретения

Задачей изобретения является состав, который позволяет комбинирование двух или более эффективных лекарственных средств для лечения анальных трещин, геморроидальных узлов, и лечение анальной области. В определенных вариантах осуществления состав включает функциональные эксципиенты для растекаемости, адгезии и вязкости, пригодные для нанесения местного лекарственного средства в анальной области. В определенных вариантах осуществления состав можно эффективно наносить один раз в сутки.

Краткое описание изобретения

Было обнаружено, что гели преодолевают некоторые недостатки составов мазей (например, мазей, содержащих компоненты, такие как жидкое и/или твердое вазелиновое масло). Гели представляют собой полужесткие системы, состоящие из трехмерной сети с переплетением частиц или макромолекул, сольватированных дисперсной фазой. Гели могут быть классифицированы на гидрогели, когда непрерывная фаза является водной, и органогели, когда непрерывная фаза представляет собой органический растворитель.

Кроме того, было обнаружено, что органогели имеют улучшенные свойства относительно гидрогелей в отношении активных веществ, предусматриваемых в рамках настоящего изобретения. Было обнаружено, что вода в составе геля может вызывать нежелательные изменения, такие как:

(i) создание среды, способствующей пролиферации микроорганизмов, которым для выживания нужна вода;

(ii) прямое химическое изменение активных веществ путем реакций, таких как гидролиз, вызываемых средой; и

(iii) физическая нестабильность состава.

Настоящее изобретение относится к местной фармацевтической композиции, пригодной для нанесения на анальную область, которая содержит: местный анестетик для местного применения, анальное расширяющее средство (в совокупности "активные ингредиенты"), неводный носитель, мукоадгезивный полимер, предпочтительно, доставляемые в одном органоэле. В определенных вариантах осуществления анальное расширяющее средство является единственным активным ингредиентом. Также изобретение относится к процессу производства местной фармацевтической композиции, который включает следующие последовательные стадии:

Стадия 1: в подходящую емкость добавить неводный носитель, нагреть до 20-50°C;

Стадия 2: добавить активный ингредиент(ы) и встряхнуть;
 Стадия 3: охладить раствор, при необходимости, до 20-40°C и отставить;
 Стадия 4: добавить полимер, такой как мукоадгезивный полимер, вместе с неводным носителем; и
 Стадия 5: необязательно добавить антиоксидант к продукту стадии 4, встряхнуть до полной гомогенизации.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к местной фармацевтической композиции, пригодной для нанесения на анальную область, причем указанная фармацевтическая композиция содержит следующие элементы: мукоадгезивный полимер, необязательно местный анестетик (например, для местного применения), анальное расширяющее средство и носитель. Как правило, носитель является неводным. Под "анальным расширяющим средством" подразумевают любое сосудорасширяющее средство, такое как "нитраты и нитриты" (например, нитроглицерин/глицерилтринитрат (GTN), изосорбитдинитрат, изосорбитмоноститрат, бутилнитрит, амилнитрит) и "блокаторы кальциевых каналов" (например, амлодипин, дилтиазем, фелодипин, израдипин, никардипин, нифедипин, низолдипин, верапамил), которые можно применять посредством местного применения и которые имеют локальный эффект на анальный сфинктер.

"Неводный носитель" относится к компоненту состава, который служит для формирования, растворения, суспендирования или однородного смешения с другими ингредиентами для облегчения его введения, или дает возможность получить фармацевтическую форму; причем указанный компонент является по существу свободным от воды (например, менее 1% об./об., менее 0,5% об./об. или даже менее 0,1% воды). Иллюстративные соединения для неводного носителя включают, отдельно или в комбинациях: масло на основе триглицеридов каприловой и каприновой кислоты, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, монодиглицерид средней цепи, касторовое масло, полиэтиленгликоль (ПЭГ, например ПЭГ 400), минеральное масло, кокосовое масло, олеиновую кислоту, триглицериды средней цепи, каприлокапроилмакрогол-8 глицерид, пропиленгликоль, глицерин и производные полиэтиленгликоля. Предпочтительная комбинация соединений для носителя включает пропиленгликоль, полиэтиленгликоль 400, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля и каприлокапроилмакрогол-8 глицерид.

Как правило, неводные носители, используемые в составе по изобретению, представляют собой: моноэтиловый эфир пропиленгликоля, и/или полиэтиленгликоля, и/или диэтиленгликоля, и/или каприлокапроилмакрогол-8 глицерид, которые часто присутствуют в количестве от 5,0 до 90,0% мас./мас., таком как от 70 до 90% мас./мас., или от 80 до 90% мас./мас. В определенных вариантах осуществления неводный носитель составляет от 70 до 90% мас./мас., от общей композиции, с от 10 до 20% мас./мас. (от 14 до 18% мас./мас.) ПЭГ 400, от 25 до 35% мас./мас. (от 30 до 35% мас./мас.) пропиленгликоля, от 20 до 30% мас./мас. (20-25% мас./мас.) моноэтилового эфира диэтиленгликоля и от 10 до 20% мас./мас. (от 14% до 18% мас./мас.) каприлокапроилмакрогол-8 глицеридов.

Более предпочтительно, настоящее изобретение относится к органогелю для лечения анальных трещин и/или геморроидальных узлов в анальном канале с использованием состава, состоящего из мукоадгезивной платформы, неводного носителя, гидрохлорида дилтиазема в качестве анального расширяющего средства и лидокаина (например, гидрохлорид) в качестве местного анестетика.

"Органогель" представляет собой тип геля, состоящий из гелеобразующего средства, диспергированного в органическом растворителе (например, неводном носителе).

В одном варианте осуществления дилтиазема гидрохлорид является анальным расширяющим средством, поскольку было показано, что этот блокатор кальциевых каналов является эффективным в отношении снижения давления покоя анального сфинктера. Он уже показал хорошие результаты при лечении хронической анальной трещины и при лечении геморроя, включая послеоперационный период после геморроидэктомии. Исследования, сравнивающие применение перорального и местного дилтиазема для снижения максимального анального давления, показали, что местный был более эффективным с меньшими побочными эффектами и частотами излечения, сходными с частотами излечения для местного нитроглицерина.

В определенных вариантах осуществления дилтиазем присутствует в концентрациях от 0,1 до 10%, таких как от 0,5 до 5%, в частности, от 1 до 3%, более конкретно от 1 до 2% (например, 1%, 2%).

В определенных вариантах осуществления, анестетиком является лидокаина гидрохлорид или основание лидокаина.

Как правило, концентрации двух активных веществ в составе по изобретению представляют собой: лидокаина гидрохлорид или основание лидокаина в количестве от 0,5 до 5% мас./мас.; и дилтиазема гидрохлорид в количестве от 0,1 до 10% мас./мас. Составы также могут включать мукоадгезивные полимеры: гидроксипропилметилцеллюлоза, и/или альгинат натрия, и/или гидроксипропилцеллюлоза, и/или гидроксипропилцеллюлоза в количестве от 0,1 до 10% мас./мас.

В дополнение к комбинации двух вышеупомянутых активных веществ в одной фармацевтической композиции, изобретение также относится к помещению таких активных веществ в форме геля, имеющего подходящую вязкость, растекаемость и адгезию, который решает проблемы, связанные с вазелиновым маслом.

Биоадгезия является явлением на поверхности раздела, при котором два материала, по меньшей мере один из которых имеет биологическое происхождение, удерживаются вместе в течение длительного периода времени межфазными силами. Сцепление может быть между искусственным материалом и биологическим субстратом, такое как адгезия между полимером и биологической мембраной. Адгезия может быть определена как сцепление, вызываемое контактом чувствительного к давлению адгезива и поверхностью.

Мукоадгезия представляет собой свойство, являющееся результатом использования биоадгезивных полимеров, обладающих способностью связываться с биологическими субстратами посредством связывания с мукозальным слоем или с клеточной мембраной. Этот признак позволяет продлить время нахождения препарата в области действия или всасывание, увеличивая контакт лекарственного средства с кожей и/или слизистым эпителиальным барьером. Предпочтительно, мукоадгезивные полимеры, используемые в рамках настоящего изобретения, обладают способностью увеличивать время нахождения как на коже, так и на слизистой оболочке анальной области.

Некоторыми примерами мукоадгезивных полимеров являются производные целлюлозы (например, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза), карбомеры, полиэтиленгликоли, поликарбофил, полигидроксипропилметакрилат, полоксамеры, этиленполиоксиды, поливинилпирролидон (повидон), винилы, поливиниловый спирт, производные полиакриловой кислоты, пироксиллин, гиалуроновая кислота, альгинат натрия и/или кальция, полисахариды, гуммиарабик, агар, пектин, трагакант, каррагенан, полипептиды, казеин, желатин, камедь карайя, гуаровая камедь, ксантановая смола, пектин и хитозан. Особенно пригодные мукоадгезивные полимеры включают гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, альгинат натрия и/или гидроксипропилметилцеллюлозу.

Гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC) представляет собой неионный растворимый в холодной воде гидрофильный полимер, который образует вязкий коллоидный раствор, практически нерастворимый в горячей воде, в хлороформе, этаноле (95%) и простом эфире, но растворим в смесях этанола и дихлорметана, смесях метанола и дихлорметана и смесях воды и спирта. Гидроксипропилметилцеллюлоза в определенной степени растворима в водных растворах ацетона, смесях дихлорметана и пропан-2-ола и других органических растворителях. HPMC имеет некоторую буферную силу и может формировать системы, независимые от pH. Среди различных типов HPMC наиболее широко используемыми для получения набухающих матричных систем являются те, которые относятся к категории высоковязких - HPMC 2208, HPMC 2906 и HPMC 2910, в соответствии со спецификациями USP XXV/NF XX.

Гидроксипропилцеллюлоза (HEC) представляет собой неионный эфир, получаемый в результате переработки целлюлозной пульпы или целлюлозной пульпы, растворимой в воде при комнатной температуре, используемый в качестве загустителя общего назначения. Он является биodeградируемым, инертным и формирует гидроколлоид с различными применениями в промышленности. Он растворим как в горячей, так и в холодной воде, образуя прозрачные и однородные растворы. Он практически нерастворим в ацетоне, этаноле (95%), простом эфире, толуоле и большинстве других органических растворителей. В некоторых полярных растворителях, таких как гликоли, гидроксипропилцеллюлоза также растворима или частично растворима. Водные растворы HEC являются относительно стабильными при pH 2-12 без эффективного изменения вязкости. Растворы гидроксипропилцеллюлозы являются менее стабильными при pH ниже 5,0, когда происходит их гидролиз. При высоких pH может происходить окисление. Гидроксипропилцеллюлоза подвергается ферментативной деградации с утратой вследствие этого вязкости раствора. Ферменты, которые катализируют эту деградацию, продуцируются многими бактериями и грибами, присутствующими в внешней среде. Таким образом, для длительного хранения такого эксципиента в водные растворы следует добавлять противомикробный консервант. Такой полимер можно использовать в широком множестве растворимых в воде противомикробных консервантов. Однако пентахлорфенат натрия вызывает немедленное снижение вязкости при добавлении к растворам HEC.

Гидроксипропилцеллюлоза (HPC) представляет собой неионный частично замещенный эфир поли(гидроксипропил)целлюлозы, совместимый с катионными поверхностно-активными веществами. HPC в высокой степени растворим в воде при температуре ниже 38°C, формируя прозрачный коллоидный раствор. В горячей воде он нерастворим и преципитирует в виде набухших хлопьев при температуре от 40 до 45°C. Он растворим в нескольких полярных растворителях, таких как спирты короткой цепи (этанол, изопропиловый спирт и т.д.) и гликоли, такие как пропиленгликоль, но нерастворим в глицерине. Он также нерастворим в алифатических углеводородах, таких как масла, и ароматических углеводородах. Он несовместим с метилпарабеном и пропилпарабеном.

Как правило, гидроксипропилметилцеллюлозу, и/или гидроксипропилцеллюлозу комбинируют в количестве от 0,1 до 10% мас./мас. для обеспечения характеристик органолептического характера.

Альгинат натрия является следующим подходящим мукоадгезивным полимером. Альгинат представляет собой линейный сополимер, состоящий из α -L-гулуруновой и β -D-мануруновой кислот со связями 1-4. Материал широко варьируется с точки зрения соотношения между остатками мануруновой (M) и гулуруновой (G) кислот, а также их структуры последовательности и степени полимеризации. Таким

образом, материал может иметь чередующиеся последовательности остатков MG и блоки, состоящие из двух или более остатков M или G. Альгинат натрия слабо растворим в воде, образуя вязкий коллоидный раствор. Он практически нерастворим в спирте (95%), простом эфире, хлороформе и смесях спирт/вода, в которых содержание этанола составляет более 30% по массе. Также он практически нерастворим в других органических растворителях и подкисленных водных растворах, в которых pH меньше 3. Характеристики гелей зависят от соотношения M/G и количества поперечных связей между полимерными цепями. Гели образуются в присутствии двухвалентных катионов, таких как Ca^{2+} или Mg^{2+} , и присутствия последовательностей остатков гулурановой кислоты.

В одном примере состав по изобретению включает от 0,5 до 10% мас./мас. гидроксипропилцеллюлозы (HPC). В другом примере альгинат натрия и/или гидроксипропилцеллюлоза присутствует в количестве от 0,5 до 10% мас./мас.

В другом варианте осуществления изобретения для производства фармацевтической композиции используют адъювант для заживления кожи. Хотя этот элемент не является необходимым для заживления ран, его применение может способствовать репарации тканей, обеспечивая более быстрое заживление с лучшими результатами. Некоторыми примерами адъювантов для заживления кожи являются: папаин, D-пантенол, прополис, подсолнечное масло, альгинат кальция, масло из семян винограда, гиалуроновая кислота, ромашка или календула лекарственная. В конкретном варианте осуществления адъювант для заживления кожи представляет собой D-пантенол, например, используемый в количестве от 0,5 до 5% мас./мас.

Составы по изобретению также могут включать один или несколько антиоксидантов. Антиоксиданты, которые можно использовать, включают: токоферол в альфа-форме (от 0,01 до 1,0% мас./мас.), гамма- и бета-форме (от 0,01 до 1,0% мас./мас.); аскорбиновую кислоту (от 0,01 до 1,0% мас./мас.); моногидрат лимонной кислоты (от 0,01 до 1,0% мас./мас.); аскорбилпальмитат (от 0,01 до 1,0% мас./мас.); бутилированный гидрокситолуол (от 0,01 до 1,0% мас./мас.); бутилированный гидроксианизол (от 0,01 до 1,0% мас./мас.); эриторбовую кислоту (от 0,01 до 1,0% мас./мас.); фумаровую кислоту (от 0,01 до 1,0% мас./мас.); яблочную кислоту (от 0,01 до 1,0% мас./мас.); метионин (от 0,01 до 1,0% мас./мас.); монотиоглицерин (от 0,01 до 1,0% мас./мас.); метабисульфит и бисульфит натрия (от 0,01 до 1,0% мас./мас.); пропиленгликоль пропионовой кислоты (от 0,01 до 1,0% мас./мас.); аскорбат натрия (от 0,01 до 1,0% мас./мас.); сульфоксилат формальдегида натрия (от 0,01 до 1,0% мас./мас.); сульфит натрия (от 0,01 до 1,0% мас./мас.); тиосульфат натрия (от 0,01 до 1,0% мас./мас.); диоксид серы (от 0,01 до 1,0% мас./мас.); тимол и полиэтиленгликоль сукцинат витамина E (от 0,01 до 1,0% мас./мас.).

Неводный носитель предназначен для способствования растворению и повышения растворимости данного активного вещества и, в определенных вариантах осуществления, для улучшения кожного и чрескожного введения лекарственных средств. Мукоадгезивный полимер, диспергированный в рассматриваемом носителе, образует органогель. Органогель представляет собой определенный тип геля, в котором полимер набухает и удерживает органический растворитель в трехмерной сети. Ввиду этого, некоторыми преимуществами использования лекарственного средства, имеющего форму органогеля, может быть: направленная доставка лекарственного средства в область действия, более длительный период действия, улучшение кожного или чрескожного введения, простота введения и неинвазивность. Другим преимуществом органогелей является то, что, вследствие силы сцепления фармацевтической формы с кожей, он остается в течение относительно длительных периодов перед вымыванием и контакт, как правило, происходит без раздражения.

Хотя активные вещества - лидокаина гидрохлорид (в качестве анестетика) и дилтиазем (в качестве анального расширяющего средства) являются предпочтительными активными веществами, используемыми в рамках настоящего изобретения, вместо этих лекарственных средств можно использовать другие анестетики и расширяющие средства.

Альтернативы лидокаина включают мепивакаин, этидокаин, основание лидокаина, прилокаин, бупивакаин, прокаин, хлорпрокаин, ропивакаин, тетракаин, кокаин, аметокаин и цинхокаин. Предпочтительно использовать анестетики амидной группы относительно анестетиков сложноэфирной группы, поскольку последние метаболизируются в метилпарабензойную кислоту, которая может вызывать более высокую встречаемость раздражения и аллергических реакций.

Анальное расширяющее средство вместо дилтиазема может представлять собой лекарственное средство, относящееся к семействам: дигидропиридина (например, нифедипин, фелодипин, амлодипин, лацидипин), фенилалкиламинов (верапамил), бензодиазепинов и тетралола (мебефрадил). Некоторыми примерами расширяющих средств, относящихся к классу блокаторов кальциевых каналов, которые можно применять в рамках настоящего изобретения, являются: местные нитраты, агонисты мускариновых рецепторов, агонисты и антагонисты адренергических рецепторов (индорамин).

Кроме того, в состав по изобретению можно включать Aloe vera. Этот компонент одновременно выступает в качестве увлажнителя, вяжущего средства, смягчающего средства, противовоспалительного средства, обезболивающего и защищающего кожу против УФ-лучей средства, и иммуностимулирующего средства.

Процесс производства.

Процесс производства фармацевтической композиции по настоящему изобретению предпочтительно включает следующие последовательные стадии:

Стадия 1: в подходящую емкость добавить неводный носитель, нагреть до 20-50°C;

Стадия 2: добавить активные ингредиенты (например, дилтиазем и лидокаина гидрохлорид) и встряхнуть;

Стадия 3: охладить раствор до 20-40°C при необходимости отставить;

Стадия 4: в другую емкость добавить полимер, такой как мукоадгезивный полимер, к неводному носителю и перемешивать до полного диспергирования;

Стадия 5: необязательно добавить заживляющий адъювант вместе с продуктом стадии 4;

Стадия 6: необязательно добавить к продукту стадии 5 антиоксидант, встряхнуть до полной гомогенизации.

Стадия 7: перелить продукт стадии 3 к продукту стадии 6 и перемешивать до полной гомогенизации.

Конкретная композиция включает следующие компоненты:

Вещества	Количество на 1 грамм (г)	%
Лидокаина гидрохлорид	0,02	2,0
Дилтиазема гидрохлорид	0,02	2,0
Гидроксипропилцеллюлоза	0,04	4,0
Полиэтиленгликоль 400	0,16	16,0
Пропиленгликоль	0,32	32,0
D-пантенол	0,05	5,0
Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (Transcutol P)	0,2296	22,96
Альфа-токоферол	0,0005	0,05
Глицериды каприлокапроилмакрогола-8 (Labrasol)	0,16	16,0

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Местная фармацевтическая композиция, содержащая мукоадгезивный полимер и анальное расширяющее средство, в неводном носителе,

где композиция представляет собой органогель,

где композиция дополнительно содержит лидокаин; и

где анальное расширяющее средство представляет собой дилтиазем.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где композиция включает от 0,5 до 5% мас./мас. лидокаина гидрохлорида.

3. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1, 2, где композиция включает от 0,1 до 10% мас./мас. дилтиазема.

4. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-3, где местный анестетик и анальное расширяющее средство солюбилизированы в одном или нескольких органических растворителях, и мукоадгезивный полимер диспергирован в органических растворителях.

5. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-4, где мукоадгезивный полимер содержит один или более из: гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксиметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, этилцеллюлозы и натрий карбоксиметилцеллюлозы.

6. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-5, где мукоадгезивный полимер содержит один или более из полисахаридов, гуммиарабика, агара, пектина, альгината натрия и кальция, ксантановой смолы, трагаканта, каррагенана, полипептидов, казеина, желатина, винилов, поливинилового спирта, повидона, карбомеров, полиэтиленгликолей и полоксамеров, хитозана, гиалуроновой кислоты, желатиновой камеди, альгинатов, трагакантовой камеди, полоксамеров, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксиметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, этилцеллюлозы, пироксилина и оксида полиэтилена.

7. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-6, где мукоадгезивным полимером является один или более из альгината натрия, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы, где композиция включает от 0,5 до 10% мас./мас. мукоадгезивных полимеров гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы или их смеси.

8. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-7, дополнительно содержащая заживляющий

адьювант.

9. Фармацевтическая композиция по п.8, где заживляющий адьювант представляет собой один или более из папаина, D-пантенола, прополиса, подсолнечного масла или альгината кальция, гиалуроновой кислоты, ромашки, масла из виноградных косточек и лекарственной календулы.

10. Фармацевтическая композиция по п.9, где заживляющим адьювантом является D-пантенол.

11. Фармацевтическая композиция по любому из пп.8-10, где композиция включает от 0,5 до 5% мас./мас. D-пантенола в качестве заживляющего адьюванта.

12. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-11, где неводный носитель представляет собой одно или более из масла на основе триглицерида каприловой и каприновой кислот, моноэтилового эфира диэтиленгликоля, монодиглицерида со средней длиной цепи, касторового масла, минерального масла, кокосового масла, олеиновой кислоты, триглицеридов со средней длиной цепи, каприлокапроилмакрогол-8 глицерида, пропиленгликоля, глицерина и полиэтиленгликоля.

13. Фармацевтическая композиция по п.12, где неводным носителем является пропиленгликоль.

14. Фармацевтическая композиция по п.12, где неводным носителем является моноэтиловый эфир диэтиленгликоля.

15. Фармацевтическая композиция по п.12, где неводным носителем является полиэтиленгликоль (ПЭГ).

16. Фармацевтическая композиция по п.12, где неводным носителем является каприлокапроилмакрогол-8 глицерид.

17. Фармацевтическая композиция по пп.12-14, 15 или 16, где композиция включает от 0,5 до 50% мас./мас. неводного носителя.

18. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-17, дополнительно содержащая антиоксидант, выбранный из одного или более из токоферола в альфа-, гамма- и бета-форме; аскорбиновой кислоты; моногидрата лимонной кислоты; аскорбилпальмитата; бутилированного гидрокситолуола; бутилированного гидроксианизола; эриторбовой кислоты; фумаровой кислоты; яблочной кислоты; метионина; монотиоглицерина; метабисульфита и бисульфита натрия; пропионовой кислоты; пропилгалата; аскорбата натрия; натрия формальдегида сульфоксилата; сульфита натрия; тиосульфата натрия; диоксида серы; тимола и полиэтиленгликоль сукцината витамина Е.

19. Фармацевтическая композиция по п.18, где композиция включает от 0,01 до 1,0% мас./мас. антиоксиданта.

20. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая лидокаина гидрохлорид; где анальным расширяющим средством является дилтиазема гидрохлорид; неводный носитель содержит по меньшей мере одно или более из пропиленгликоля, кокосового масла, олеиновой кислоты, полиэтиленгликоля, моноэтилового эфира диэтиленгликоля, глицерина, триглицеридов со средней длиной цепи, каприлокапроилмакрогол-8 глицерида; и мукоадгезивные полимеры содержат по меньшей мере один из альгината натрия, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы.

