

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **06.04.2005**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.10.2006**
(Věstník č. 10/2006)

(21) Číslo dokumentu:

2005-214

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

<i>A61K 31/18</i>	(2006.01)
<i>A61K 47/00</i>	(2006.01)
<i>A61K 47/10</i>	(2006.01)
<i>A61K 47/30</i>	(2006.01)
<i>A61K 9/14</i>	(2006.01)
<i>A61P 29/00</i>	(2006.01)

(71) Přihlašovatel:

ZENTIVA, a. s., Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:

Fořtová Jitka Ing., Praha, CZ

Mrvová Zdenka Ing., Praha, CZ

Kristenová Pavlína MUDr., Praha, CZ

(74) Zástupce:

ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN Patentová,
známková a advokátní kancelář, Ing. Ivana Jirotková,
Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název přihlášky vynálezu:

Topická léková forma s obsahem nimesulidu

(57) Anotace:

Topická léková forma s obsahem nesteroidní protizánětlivé látky nimesulidu který se používá jako analgetikum, antirevmatikum, nebo proti dalším zánětům a která obsahuje hydratační činidlo, zejména propylenglykol, neionogenní povrchově aktivní látku a případně další farmaceuticky akceptovatelná aditiva.

CZ 2005 - 214 A3

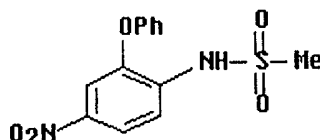
TOPICKÁ LÉKOVÁ FORMA S OBSAHEM NIMESULIDU

Oblast techniky

Vynález se týká nové lékové formy s obsahem analgeticky a antirevmaticky účinné látky nimesulidu v podobě gelu.

Dosavadní stav techniky

Nimesulid – chemicky N-(4-nitro-2-fenoxyfenyl)-methansulfonamid – látka vzorce I



(I)

je známá nesteroidní protizánětlivě působící látka používaná jako analgetikum, antirevmatikum, nebo proti dalším typům zánětů v systémové lékové formě, zejména orální (tablety), ale také v topické formě, kdy lze přímo ovlivnit zánětem postižené místo a přitom minimálně ovlivnit celý organismus. Tím se omezí některé nežádoucí účinky, které jsou pro nesteroidní protizánětlivá léčiva typické.

Obecně lze rozlišit topické formy založené na tukovém (lipofilním) základu a na hydrofilním základu. Další možnost dělení je na lékové formy, kde je účinná látka v roztoku nebo kde je účinná látka v dispersi.

U nimesulidu se ukázalo, že je výhodnější používat lékovou formu v dispersi. Příčinou je mimo jiné skutečnost, že roztok nimesulidu silně barví kůži, což může pacientovi přivodit

různé problémy. Disperzní systémy na tukovém základu byly popsány v patentu EP 782855 B1. Zveřejněnými postupy byly připraveny masti, krémy a tukové gely.

Proti přípravkům na tukovém základě, mají hydrofilní základy výhodu v tom, že nemastí, tudíž neznečišťují kůži a na postižené místo působí chladivě, což dále zlepšuje protizánětlivý účinek i dobré přijetí přípravku pacientem. Formulace ve formě hydrofilního gelu byla popsána v patentu EP 971708 B1. Tato formulace je založena na urychlovači prostupu kůží, kterým může být nižší alkohol jako ethanol nebo isopropanol nebo s výhodou diethylenglykol monethylether. Kompozice dále obsahuje vysoké množství vody (nad 40 %), slabou bázi a gelový základ. Taková kompozice zajišťuje dobrý prostup účinné látky kůží i zmíněné chladivé účinky. Její nevýhodou je však relativně časté podráždění kůže, což při častém užívání může vést k různým kožním projevům jako jsou kopřivky, zarudlá kůže a podobně. Podráždění kůže působí proti chladivému efektu a po určité době od aplikace převládne nepříjemný svědivý pocit.

Podstata vynálezu

Tyto nedostatky odstraňuje hydrofilní kompozice podle tohoto vynálezu. Účinná látka nimesulidum je suspendována v topickém gelu s přídavkem propylenglykolu a neionogenní povrchově aktivní látky. S vodou mísitelné rozpouštědlo propylenglykol a povrchově aktivní látka tvoří systém, který zajišťuje prostup nimesulidu kůží, a tak zajišťuje účinnost léčivé látky v místě aplikace. Propylenglykol v použité koncentraci působí na kůži navíc jako účinné hydratační činidlo a povrchově aktivní látka svým charakterem napomáhá účinné látce při prostupu lipidickou bariérou vrchních vrstev kůže.

Předmětem vynálezu je topická léčivá forma s obsahem nimesulidu, hydratačního činidla, neionogenní povrchově aktivní látky a případně dalších farmaceuticky akceptovatelných aditiv.

Tato formulace zajišťuje jednak stejně rychlý prostup kůží jako dosud známé formulace, avšak vlivem hydratačního činidla se snižuje možnost podráždění pokožky.

Formulace podle vynálezu se odlišuje od dosud známé hydrofilní gelové formulace nimesulidu, která je založena na urychlovači prostupu kůží, kterým je nižší alkohol typu ethanolu, isopropanolu nebo s výhodou diethylenglykol monoethylether. Tyto organické látky jsou dlouho známy tím, že rychle penetrují pokožkou, přičemž při vhodné formulaci unášejí s sebou i příslušnou léčebnou látku. S rychlým průnikem pokožkou však souvisí i další účinky na kůži. Obvykle se jedná o dobrá rozpouštědla, která rovněž smývají a unášejí látky, které tvoří přirozený povrch pokožky. Způsobují například vysoušení pokožky, její podráždění nebo zvýšenou citlivost na vnější efekty (jako slunce atd.). Proto byla věnována velká snaha nalézt látky, které by byly k pokožce šetrnější a přitom rovněž efektivně urychlily průchod pokožkou.

Volba proto vedla směrem k hydrofilním látkám typu glycerolu, které jsou sice šetrné k pokožce, avšak na druhé straně nedosahují takových efektů v urychlení prostupu účinné látky jako dříve používané urychlovače. Překvapivě se však ukázalo, že pokud se tyto typy látek spojí s neionogenní povrchově aktivní látkou, zvýší se v případě nimesulidu jejich účinek tak, že jsou ekvivalentní dříve užívaným látkám. Povrchově aktivní látka má v kompozici i druhou funkci, to je vytvořit stabilní suspenzi nimesulidu.

Množství účinné látky nimesulidu se v kompozici podle vynálezu pohybuje v rozmezí 0,5 až 20 % hmotn.

Jako hydratační látky lze použít s výhodou kapalně polyalkoholy jako je glycerol nebo propylenglykol; výhodný je propylenglykol. Jejich množství se volí mezi 5 až 70 % hmotn., lépe však více než 10 % hmotn.

Neionogenní povrchově aktivní látka je výhodně volena z řady makrogolglycerolhydroxystearát, polysorbát, stearomakrogol nebo isosorbid dimethyl ether. Její množství se volí mezi 1 až 10 % hmotn.

Pro úspěšnou formulaci jsou důležité hmotnostní podíly obou hlavních excipientů. Hydratační látka je volena vždy v přebytku 2:1 až 10:1. Výhodně jsou tyto poměry voleny 4 : 1 až 6 : 1.

- 4 -
39

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----

Jak vyplývá z výše uvedeného, lze kombinací polyalkoholů a neinogenních povrchově aktivních látek dosáhnout efektu zrychlení prostupu kůží.

Vynález je lépe osvětlen na následujících příkladech.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1:

Složení:	hmotn. %
(1) Nimesulid	3,00 g
(2) Methyl parahydroxybenzoát	0,25 g
(3) Propyl parahydroxybenzoát	0,12 g
(4) Edetát disodný	0,10 g
(5) Makrogolglycerol hydroxystearát	5,00 g
(6) Propylenglykol	20,00 g
(7) Karbomer	1,00 g
(8) Trolamin	0,52 g
(9) Voda, čištěná	70,01 g

V čištěné vodě o teplotě 25 °C (9) se za míchání pomaloběžného míchadla rozpustil edetán sodný (4) a v roztoku se poté za použití vysokoběžného homogenizéru typu stator-rotor při otáčkách 3000 za min. suspendovala gelotvorná látka kyselé povahy karbomer (7). Přidáním adekvátního množství neutralizačního činidla trolaminu (8) se neutralizoval karbomer při intenzivní homogenizaci a za vakua za tvorby čirého gelu.

V oddělené nádobě se za intenzivního míchání vrtulovým míchadlem rozpustily při 25 °C v propylenglykolu (6) dvě konzervační látky methylparaben (2) a propylparaben (3) a v jejich roztoku se suspendovala mikronizovaná účinná látka nimesulidum (1).

Tato suspence (6),(2),(3),(1) se za použití vysokoběžného homogenizéru za vakua homogenně zamíchala do hotového karbopolového gelu (9),(7),(8) a nakonec se do gelu vmíchala za vakua povrchově aktivní látka makrogolglycerol hydroxystearát (5).

Homogenní gel se získal závěrečnou homogenizací za vakua pomocí vysokoběžného homogenizéru typu stator-rotor při otáčkách 3000 za min.

Příklad 2:

Složení:	Hmotn. %
(1) Nimesulid	3,00 g
(2) Methyl parahydroxybenzoát	0,25 g
(3) Propyl parahydroxybenzoát	0,12 g
(4) Edetát disodný	0,10 g
(5) Makrogolglycerol hydroxystearát	7,00 g
(6) Glycerol	30,00 g
(7) Karbomer	1,00 g
(8) Trolamin	0,52 g
(9) Voda, čištěná	58,01 g

V (9) se rozpustila komponenta (4) a v tomto roztoku se poté suspendovala komponenta (7). Přidáním adekvátního množství komponenty (8) se neutralizovala komponenta (7) za tvorby čirého gelu.

V komponentě (6) se rozpustily komponenty (2) a (3) a v jejich roztoku se suspendovala komponenta (1). Tato suspence (6),(2), (3),(1) se za vakua homogenně zamíchala do hotového gelu a nakonec se do gelu vmíchala za vakua komponenta (5).

Homogenní gel se získal závěrečnou homogenizací za vakua.

Příklad 3:

Složení:	Hmotn. %
(1) Nimesulid	3,00 g
(2) Methyl parahydroxybenzoát	0,25 g
(3) Propyl parahydroxybenzoát	0,12 g
(4) Edetát disodný	0,10 g
(5) Polysorbate 80	6,50 g
(6) Propylenglykol	25,00 g
(7) Karbomer	1,00 g
(8) Trolamin	0,52 g
(9) Voda, čištěná	63,51 g

V (9) se rozpustila komponenta (4) a v tomto roztoku se poté suspendovala komponenta (7). Přidáním adekvátního množství komponenty (8) se neutralizovala komponenta (7) za tvorby čirého gelu.

V komponentě (6) se rozpustily komponenty (2) a (3) a v jejich roztoku se suspendovala komponenta (1). Tato suspence (6),(2), (3),(1) se za vakua homogenně zamíchala do hotového gelu a nakonec se do gelu vmíchala za vakua komponenta (5).

Homogenní gel se získal závěrečnou homogenizací za vakua.

Příklad 4:

Složení:	Hmotn. %
(1) Nimesulid	3,00 g
(2) Methyl parahydroxybenzoát	0,25 g
(3) Propyl parahydroxybenzoát	0,12 g
(4) Edetát disodný	0,10 g
(5) Polysorbate 80	7,00 g
(6) Glycerol	35,00 g
(7) Karbomer	1,00 g
(8) Trolamin	0,52 g
(9) Voda, čištěná	53,01 g

V (9) se rozpustila komponenta (4) a v tomto roztoku se poté suspendovala komponenta (7). Přidáním adekvátního množství komponenty (8) se neutralizovala komponenta (7) za tvorby čirého gelu.

V komponentě (6) se rozpustily komponenty (2) a (3) a v jejich roztoku se suspendovala komponenta (1). Tato suspence (6),(2), (3),(1) se za vakua homogenně zamíchala do hotového gelu a nakonec se do gelu vmíchala za vakua komponenta (5).

Homogenní gel se získal závěrečnou homogenizací za vakua.

Príklad 5:

Složení:	Hmotn. %
(1) Nimesulid	3,00 g
(2) Methyl parahydroxybenzoát	0,25 g
(3) Propyl parahydroxybenzoát	0,12 g
(4) Edetát disodný	0,10 g
(5) Stearomacrogol 1050	5,50 g
(6) Propylenglykol	27,00 g
(7) Karbomer	1,00 g
(8) Trolamin	0,52 g
(9) Voda, čištěná	62,51 g

V (9) se rozpustila komponenta (4) a v tomto roztoku se poté suspendovala komponenta (7). Přidáním adekvátního množství komponenty (8) se neutralizovala komponenta (7) za tvorby čírého gelu.

V komponentě (6) se rozpustily komponenty (2) a (3) a v jejich roztoku se suspendovala komponenta (1). Tato suspence (6),(2), (3),(1) se za vakua homogenně zamíchala do hotového gelu a nakonec se do gelu vmíchala za vakua komponenta (5).

Homogenní gel se získal závěrečnou homogenizací za vakua.

Príklad 6:

Složení:	Hmotn. %
(1) Nimesulid	3,00 g
(2) Methyl parahydroxybenzoát	0,25 g
(3) Propyl parahydroxybenzoát	0,12 g
(4) Edetát disodný	0,10 g
(5) Stearomacrogol 1050	6,00 g
(6) Glycerol	37,00 g
(7) Karbomer	1,00 g
(8) Trolamin	0,52 g
(9) Voda, čištěná	52,01 g

V (9) se rozpustila komponenta (4) a v tomto roztoku se poté suspendovala komponenta (7). Přidáním adekvátního množství komponenty (8) se neutralizovala komponenta (7) za tvorby čirého gelu.

V komponentě (6) se rozpustily komponenty (2) a (3) a v jejich roztoku se suspendovala komponenta (1). Tato suspence (6),(2), (3),(1) se za vakua homogenně zamíchala do hotového gelu a nakonec se do gelu vmíchala za vakua komponenta (5).

Homogenní gel se získal závěrečnou homogenizací za vakua.

Příklad 7:

Složení:	Hmotn. %
(1) Nimesulid	3,00 g
(2) Methyl parahydroxybenzoát	0,25 g
(3) Propyl parahydroxybenzoát	0,12 g
(4) Edetát disodný	0,10 g
(5) Isosorbid dimethyl ether	5,00 g
(6) Propylenglykol	20,00 g
(7) Karbomer	1,00 g
(8) Trolamin	0,52 g
(9) Voda, čištěná	70,01 g

V (9) se rozpustila komponenta (4) a v tomto roztoku se poté suspendovala komponenta (7). Přidáním adekvátního množství komponenty (8) se neutralizovala komponenta (7) za tvorby čirého gelu.

V komponentě (6) se rozpustily komponenty (2) a (3) a v jejich roztoku se suspendovala komponenta (1). Tato suspence (6),(2), (3),(1) se za vakua homogenně zamíchala do hotového gelu a nakonec se do gelu vmíchala za vakua komponenta (5).

Homogenní gel se získal závěrečnou homogenizací za vakua.

Příklad 8

V tomto příkladu je popsáno experimentální posouzení permeačního potenciálu nimesulidu ze zadaných 2 vzorků podle vynálezu a komerčně dostupného přípravku Aulin gel. Úkol byl řešen in vitro za použití excidované lidské kůže a podmínek imitujících okluzivní aplikaci.

Základní a informačně nejobsažnější charakteristikou, která obvykle v podobných případech slouží k porovnání topické bióekvivalence, představují hodnoty fluxu J [$\text{mg}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}^{-1}$] léčiva kožními štěpy. Určení jejich hodnot pro nimesulid nečinilo v daném případě analytické potíže. Použitá HPLC metodika stanovení nimesulidu se ukázala jako zcela vyhovující.

Výsledky jsou uspořádány v následující tabulce

Kód kůže	Gel Podle příkladu	Flux J [$\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}^{-1}$]
16	1	0,219
20	1	0,234
20	1	0,247
16	1	0,274
16	7	0,378
21	7	0,337
16	7	0,251
21	7	0,216
18	AULIN	0,240
21	AULIN	0,300
16	AULIN	0,298
18	AULIN	0,239

Z hlediska permeace nimesulidu lze při daném pokusném uspořádání s 95% spolehlivostí považovat gely vyrobené podle příkladů 1 a 7 za shodné s komerčně dostupným přípravkem AULIN®.

V následujících příkladech, kde je prokázán velmi nízký výskyt nežádoucích dráždivých účinků na pokožku, je přípravek vyrobený podle příkladu nazván *Coxtral gel*, gel vytvořený pouze z pomocných látek, tedy podle příkladu 1, avšak bez přítomnosti nimesulidu je nazvána

placebo Coxtral gelu, nebo pouze *placebo*. *Aulin gel* je název gelového přípravku s obsahem nimesulidu zaregistrovaného v ČR, tedy zástupce nejrelevantnějšího stavu techniky.

Příklad 9

Test kožní dráždivosti po jednorázové aplikaci u králíků

Cílem studie bylo stanovit kožní dráždivost nimesulidu u králíků po jednorázové lokální aplikaci testovaného *Coxtral gelu*. Jako referenční přípravek bylo použito *placebo Coxtral gelu*. Do studie byli zařazeni 3 zdraví albinotičtí králíci (New Zealand White) s intaktní kůží. *Coxtral gel* a *placebo Coxtral gelu* byly lokálně aplikovány v dávce 0,5 g na oholenou intaktní a/nebo na oholenou abradovanou kůži. Lokální odpověď a příznaky zčervenání a otoku byly vyšetřovány 24, 48 a 72 hodin po aplikaci. Žádná iritace ani jiné změny na kůži nebyly pozorovány a indexy primární iritace testovaného *Coxtral gelu* i *placeba* jsou nulové. Schopnost *Coxtral gelu* iritovat kůži tedy byla hodnocena jako zanedbatelná.

Příklad 10

Test kožní dráždivosti po opakované aplikaci u králíků

Cílem studie bylo stanovit kožní dráždivost nimesulidu u králíků po opakované lokální aplikaci testovaného *Coxtral gelu*. Jako referenční přípravek bylo použito *placebo Coxtral gelu*. Do studie byli zařazeni 3 zdraví albinotičtí králíci (New Zealand White) s intaktní kůží. Přípravky byly opakovaně (ve 24 hodinových periodách po dobu 28 dnů) lokálně aplikovány v dávce 0,5 g na oholenou intaktní a/nebo na oholenou abradovanou kůži. Lokální odpověď a příznaky zčervenání a otoku byly vyšetřovány 24 hodin po předchozí aplikaci, poslední vyšetření bylo provedeno 72 hodin po poslední aplikaci. Žádná iritace ani jiné změny na kůži nebyly pozorovány a indexy kumulované iritace testovaného *Coxtral gelu* i *placeba* jsou nulové. Schopnost *Coxtral gelu* iritovat kůži tedy byla hodnocena jako zanedbatelná.

Příklad 11

Studie kožní senzitivace (alergizace) u morčat

Cílem studie bylo prokázat potenciál kožní senzitivace *Coxtral gelu* po opakované lokální aplikaci. Testování bylo provedeno na 30 zdravých dospělých morčatech, která byla náhodně

rozdělena do 2 skupin: testované (n=20, aplikace Coxtral gelu a kontrolní (n=10, aplikace placebo Coxtral gelu). Po 5 denní aklimatizaci byl v rámci indukční fáze 3x aplikován Coxtral gel resp. placebo Coxtral gelu (den 0, 7 a 14), během druhé fáze byl 1x aplikován Coxtral gel všem zvířatům (den 28) a během závěrečné fáze byla 2x vyhodnocena kožní reakce dle Magnusson a Kligman škály. Zdravotní stav byl monitorován denně, kožní změny byly vyšetřovány vždy 6 hodin po aplikaci gelu a tělesná hmotnost byla stanovena v den 0 a 31. Žádný vliv na zdravotní stav ani na tělesnou hmotnost nebyl zaznamenán v žádné skupině testovaných zvířat. Během testování Coxtral gelu lokálně podávaného nebyly zaznamenány žádné viditelné změny na kůži u žádné skupiny zvířat. Coxtral gel nevyvolal žádné alergické reakce, a proto byl klasifikován podle „The Classification of the Skin Sensitization Potential“ jako nealergizující.

Příklad 12

Klinické hodnocení

Klinické hodnocení analgetické a protizánětlivé účinnosti a snášenlivosti lokálně aplikovaného nimesulidu bylo uspořádáno jako multicentrické, srovnávací, paralelní, randomizované, dvojité slepé hodnocení. Cílem studie bylo prokázat rovnocennost testovaného Coxtral gelu vzhledem k referenčnímu Aulin gelu ve smyslu jeho noninferiority. Do studie bylo zařazeno 240 pacientů s bolestivým akutním tupým poraněním pohybového aparátu a měkkých tkání, kteří byli náhodně rozděleni do dvou léčebných skupin po 120 pacientech a léčeni testovaným nebo referenčním přípravkem. Coxtral resp. Aulin gel byl aplikován na postižené místo 3x denně po dobu 7 dnů. Během studie byly zaznamenány celkem pouze 4 nežádoucí účinky u 3 pacientů. Nebyly pozorovány žádné závažné nežádoucí účinky. Výskyt nežádoucích účinků a jejich charakteristiky jsou srovnatelné v obou skupinách.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Topická léková forma s obsahem nimesulidu, vyznačující se tím, že obsahuje hydratační činidlo, neionogenní povrchově aktivní látku a případně další farmaceuticky akceptovatelná aditiva.
2. Topická léková forma podle nároku 1, vyznačující se tím, že je jako hydratační činidlo volen polyalkohol, s výhodou propylen-glykol nebo glycerol.
3. Léková forma podle nároku 1 nebo 2, vyznačující se tím, že obsahuje 0,5 až 20 % hmotn. nimesulidu, 5 až 70 % hmotn. hydratačního činidla a 1 až 10 % hmotn. neionogenní povrchově aktivní látky.
4. Léková forma podle nároku 3, vyznačující se tím, že obsahuje více než 10 % hmotn. hydratačního činidla a že je hmotnostní poměr mezi hydratačním činidlem a povrchově neionogenní povrchově aktivní látky v rozmezí 2 : 1 až 10 : 1.
5. Léková forma podle nároku 4, vyznačující se tím, že hmotnostní poměr mezi hydratačním činidlem a povrchově aktivní látkou je 4 : 1 až 6 : 1.
6. Léková forma podle kteréhokoli z předchozích nároků, vyznačující se tím, že je neionogenní povrchově aktivní látka zvolena ze skupiny zahrnující makrogolglycerolhydroxystearát, polysorbát, stearomakrogol a isosorbid dimethyl ether.