

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036752**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.12.16

(21) Номер заявки
201991220

(22) Дата подачи заявки
2019.02.25

(51) Int. Cl. *A61K 9/10* (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/4422 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61J 3/04 (2006.01)
A61P 9/14 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ГЕЛЯ ДЛЯ РЕКТАЛЬНОГО И НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, ВКЛЮЧАЮЩЕГО НИФЕДИПИН И ЛИДОКАИНА ГИДРОХЛОРИД (ВАРИАНТЫ)

(43) **2020.08.31**

(86) **PCT/RU2019/000120**

(87) **WO 2020/176004 2020.09.03**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"НОВАМЕДИКА" (RU)**

(56) **RU-C2-2641570**

Инструкция по медицинскому применению
лекарственного препарата Фиссарио. Номер
ЛП-004782, дата регистрации 03.04.2018, [ГРЛС]
[онлайн] найдено в <[http://grls.rosminzdrav.ru/
Grls_View_v2.aspx?routingGuid=60371fbb-
b77e-4abe-9c12-24a18838b2eb&t=>](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=60371fbb-b77e-4abe-9c12-24a18838b2eb&t=>)>
WO-A1-2016118040

(72) Изобретатель:
**Иксанов Рустам Мунирович, Рудько
Александр Иосифович, Сысуев Борис
Борисович (RU)**

(74) Представитель:
**Ловцов С.В., Левчук Д.В., Вилесов
А.С., Коптева Т.В., Ясинский С.Я.,
Гавриков К.В., Стукалова В.В. (RU)**

(57) Изобретение относится к фармацевтике, в том числе к фармацевтическим композициям, составляющим основу гелей, и способам производства гелей, предназначенных, в основном, для предотвращения и/или лечения анальных трещин, геморроя и связанных с ним заболеваний, снижения болевых ощущений после геморроидэктомии. В частности, изобретение относится к составам и способам приготовления, а также к применению гелей, включающих нифедипин и лидокаин. Технический результат достигнут получением состава геля, включающего нифедипин и лидокаина гидрохлорид, каждый вариант которого обеспечивает устойчивость гелеобразных свойств, прозрачность, сохранение стабильности свойств на срок не менее трех лет, применение которого позволяет обеспечить снижение клинических симптомов геморроя вплоть до полного их исключения, заживление анальной трещины и купирование болевого синдрома, в том числе после геморроидэктомии. Все предложенные изобретения промышленно применимы, лабораторные испытания показали, что представленные объекты реализуемы практически и найдут широкое применение в фармацевтической промышленности.

B1**036752****036752****B1**

Изобретения относятся к области фармацевтики, а именно к фармацевтическим композициям, составляющим основу гелей для ректального и наружного применения, а также к способам получения указанных гелей, предназначенных для использования при лечении геморроя и анальных трещин, основными действующими веществами, используемыми в предлагаемых изобретениях, являются нифедипин и лидокаина гидрохлорид.

Одним из актуальных направлений фармацевтики является создание новых лекарственных форм для ректального и наружного применения, в том числе лекарственных форм на жировой основе, например гелей, мазей, эмульсий.

Известны лекарственные средства, представленные в форме мазей или эмульсий, для наружного применения с использованием жировой основы, в том числе содержащие нифедипин [1-3].

Исследования в этом направлении продолжаются и в настоящее время. Так, механизм действия нифедипина позволяет успешно использовать его при различных заболеваниях, требующих сосудорасширяющего действия, в том числе в проктологии [4, 5].

Нифедипин, являясь блокатором кальциевых каналов, предотвращает транспорт ионов кальция внутрь клеток и тем самым уменьшает тонус анального сфинктера. Снижение спастичности анального сфинктера является основным способом снижения болевых ощущений у пациентов с геморроем и анальной трещиной [6]. Фармакологическая активность нифедипина также обуславливает уменьшение интенсивности воспалительной реакции [7], оказывает модулирующий эффект на микроциркуляцию [8], предотвращает развитие дефектов слизистой оболочки анального канала [9].

Преимуществом лекарственных форм, представленных в виде гелей, мазей, суспензий, является их пролонгированное действие, наличие увлажняющего эффекта и удобство применения. При этом гели, попадая на кожу, в отличие от мазей легко смываются водой, что позволяет предпочесть гель при выборе вида лекарственного средства в данном случае [10].

Из уровня техники [11] известна лекарственная композиция для лечения анальных трещин, включающая основу, препарат, снижающий спазмы гладкой мышечной мускулатуры, лидокаин, в качестве основы содержит аквакомплекс глицеросольвата титана, а в качестве препарата, снижающего спазмы гладкой мышечной мускулатуры, нифедипин или нитроглицерин, причем компоненты в композиции содержатся в определенном соотношении в граммах. Изобретение обеспечивает эффективное лечение при снижении концентрации действующих веществ, снижение побочных эффектов, уменьшение сроков лечения.

Как известно, причиной анальной трещины является повреждение стенки анального канала, в том числе при запорах, поэтому обычно для профилактики и лечения применяют, как правило, слабительные препараты, а также мазь нитроглицериновую 0,2%, которая в настоящее время считается одним из важных компонентов консервативного лечения анальной трещины, поскольку нитроглицерин расслабляет мускулатуру анального сфинктера, снимая его спазм, который является одним из патогенетических факторов развития трещины, так как он приводит к ишемии, т.е. к нарушению притока крови. Однако при использовании нитроглицериновой мази необходимо применять небольшое ее количество, так как в больших дозах она может всосаться в системный кровоток и вызвать головные боли, головокружение [12].

Известно также применение блокаторов кальциевых каналов, в том числе, например, нифедипина, дилтиазема или других препаратов, которые применяются в лечении заболеваний сердца, и в последнее время нашли свое применение в лечении анальной трещины, принцип действия которых такой же, как и у нитроглицериновой мази - они снимают спазм анального сфинктера [12].

При использовании нифедипина в составе геля для ректального и наружного применения необходимо учитывать тот факт, что ввиду гидрофобности такого активного вещества, как нифедипин, создание фармацевтических композиций нифедипина в водной среде, в том числе гелей, имеет некоторые особенности, вызванные растворением нифедипина в водной среде.

При этом из уровня техники известен способ растворения нифедипина в водной среде и фармацевтическая композиция, содержащая раствор нифедипина в водной среде [13], указанный способ включает приготовление водного раствора, содержащего нифедипин, полоксамер 407, макрогол 400, полоксамер 188 при температуре 20-37°C, который обеспечивает растворение нифедипина до концентрации порядка 0,8-4,0 мг/г.

Указанные в [13] способ и состав соответствующей фармацевтической композиции были взяты за основу для разработки различных вариантов способа получения геля и различных вариантов самого геля, включающего в качестве основных действующих веществ нифедипин и лидокаина гидрохлорид (патент RU 2641570, [14]), предназначенных для профилактики и лечения анальных трещин, геморроя, для снижения болевых ощущений, сопровождающих подобные заболевания.

Таким образом, способ приготовления геля, включающего нифедипин, лидокаин, полоксамер 407, макрогол 400, полоксамер 188, а также гель, полученный упомянутым способом согласно патенту RU 2641570 по совокупности существенных признаков, являются наиболее близкими к предлагаемому в настоящем изобретении гелю и способу его получения и могут быть выбраны в качестве прототипа.

К недостаткам прототипа можно отнести

сложность и использование в способе приготовления геля большого количества эксципиентов, сравнительно невысокую стабильность композиции даже с учетом наличия в композиции загустителей и/или стабилизаторов, таких как CekoI 2000 T или Карбапол Ультрез 10).

Дальнейшие клинические испытания показали, что можно достичь терапевтических результатов, используя и другие гелеобразующие вспомогательные вещества, как по составу, так и по количеству.

Возникает необходимость создания способа и состава препарата, который обеспечивал бы устойчивость достигаемых свойств, прозрачность, сохранение стабильности на срок, заметно превышающий два года (не менее трех лет), и который также обеспечивал бы снижение болевых симптомов при наличии анальных трещин, геморроя до полного их прекращения, способствовал заживлению анальных трещин на различной стадии, купирование боли, в том числе после геморроидэктомии, в котором содержание вспомогательных веществ было бы меньшим, чем в прототипе, а требуемая биодоступность обеспечивалась бы растворением действующего вещества в водной среде.

Задачей настоящего изобретения является получение такого состава геля, включающего нифедипин и лидокаина гидрохлорид в качестве активных веществ, каждый вариант которого обеспечивал бы устойчивость гелеобразных свойств, прозрачность, сохранение стабильности свойств более двух лет, применение которого позволяло бы обеспечить снижение клинических симптомов геморроя вплоть до полного их исключения, заживление анальных трещин, купирование болевого синдрома, в том числе после геморроидэктомии, в котором содержание как активных, так и вспомогательных веществ было бы оптимальным, а требуемая биодоступность обеспечивалась бы растворением действующего вещества в водной среде.

Кроме того, задачей настоящего изобретения является создание такого способа приготовления геля, включающего нифедипин и лидокаина гидрохлорид, в котором требуемая биодоступность обеспечивалась бы растворением действующего вещества в водной среде, и который обеспечивал бы устойчивость гелеобразных свойств готового геля без использования загустителей и/или стабилизаторов, и который обеспечивал бы повышенную стабильность композиции.

Техническим результатом, на достижение которого направлена данная группа изобретений, является повышение устойчивости и стабильности гелеобразных свойств, а также прозрачности при сохранении фармакологических свойств препарата.

Задача решается, а технический результат достигается созданием способа получения геля для ректального и наружного применения, который включает:

(а) получение водного раствора 1 путем смешивания 1,0-19,0 мас.ч. полоксамера 407 с 0,01-10,0 мас.ч. полоксамера 188 и с 1,0-30,0 мас.ч. воды;

(б) получение водного раствора 2 путем растворения 1,5-3,2 мас.ч. гидрохлорида лидокаина в 1,0-30,0 мас.ч. воды;

(в) получение раствора 3 путем смешивания 0,25-0,55 мас.ч. нифедипина с 0,01-34,0 мас.ч. низкомолекулярного полиэтиленгликоля;

(г) соединение раствора 2 с раствором 3 с получением однородного раствора,

(д) соединение объединенного раствора, полученного на предыдущем этапе, с раствором 1 при перемешивании,

(е) добавление в смесь, полученную на предыдущем этапе, 0,01-0,072 мас.ч. метилпарагидроксibenзоата (нипагина) и 0,01-0,032 мас.ч. пропилпарагидроксibenзоата (нипазола);

(ж) добавление в смесь, полученную на предыдущем этапе, полоксамера 407 и перемешивание до однородности, причем общее количество полоксамера 407, добавляемое на этапах (а) и (ж), находится в пределах 1,0-19,0 мас.ч.;

(з) коррекцию значения pH полученной на предыдущем этапе смеси посредством добавления вещества, корректирующего pH, причем каждый из этапов (а)-(з) проводят при интенсивном перемешивании не менее 5 мин до получения однородной массы;

причем этап (а) проводят при температуре 8-17°C, при давлении от 10 до 99 кПа и без доступа света; этапы (б) и (в) проводят при температуре 18-25°C; этапы (г) и (д) проводят при температуре 8-17°C;

причем на этапе (з) коррекцию значения pH смеси проводят до значения в интервале от 3,5 до 7,5;

причем этап (е) добавления нипагина и нипазола может осуществляться перед этапом (б);

причем вязкость полученного упомянутым способом геля находится в интервале от 3 до 75 Па·с.

Согласно предпочтительным вариантам реализации указанный технический результат также достигается тем, что

на этапе (д) или перед этапом (ж) к смеси добавляют 0,01-10,0 мас.ч. низкомолекулярного полиэтиленгликоля;

низкомолекулярный полиэтиленгликоль выбирают из полиэтиленгликоля 400 и полиэтиленгликоля 600;

вещество, корректирующее pH, выбирают из натрия гидроксида и кислоты хлористоводородной; общее время этапов (а)-(з) получения геля не превышает 4-6 ч;

упомянутый способ дополнительно включает этап (и) контроля качества полученного геля;

упомянутый этап (и) включает определение по меньше мере одного из следующей совокупности:

количественное содержание лидокаина гидрохлорида 0,25-0,55% и нифедипина 1,5-3,2%;
 содержание идентифицированной примеси лидокаина не превышает 0,1%;
 содержание идентифицированных примесей нифедипина суммарно не превышает 2,5%;
 содержание единичной неидентифицированной примеси не превышает 0,2%;
 размер частиц компонентов полученного геля не более 100 мкм,
 pH в интервале 3,5-7,5,
 вязкость геля в интервале от 3 до 75 Па·с,
 микробиологическая чистота согласно действующему изданию Государственной фармакопеи соответствует категории нестерильных лекарственных средств.

Задача решается, а технический результат достигается созданием способа получения геля для ректального и наружного применения, который включает:

(i) получение водного раствора 1 путем смешивания 1,0-19,0 мас.ч. полоксамера 407 с 0,01-10,0 мас.ч. полоксамера 188 и с 1,0-30,0 мас.ч. воды;

(ii) получение водного раствора 2 путем растворения 1,5-3,2 мас.ч. гидрохлорида лидокаина в 1,0-30,0 мас.ч. воды;

(iii) получение раствора 3 путем смешивания 0,25-0,55 мас.ч. нифедипина с 0,01-34,0 мас.ч. низкомолекулярного полиэтиленгликоля;

(iv) соединение раствора 2 с раствором 3, а также с 0,01-0,072 мас.ч. метилпарагидроксибензоата (нипагина) и 0,01-0,032 мас.ч. пропилпарагидроксибензоата (нипазола), с получением однородного раствора,

(v) соединение раствора, полученного на предыдущем этапе, с раствором 1 при перемешивании,

(vi) добавление в смесь, полученную на предыдущем этапе, полоксамера 407 и последующее перемешивание до однородности, причем общее количество полоксамера 407, добавляемое на этапах (i) и (vi), находится в пределах 1,0-19,0 мас.ч.,

(vii) коррекцию значения pH полученной на предыдущем этапе смеси посредством добавления вещества, корректирующего pH,

причем каждый из этапов (i)-(vii) проводят при интенсивном перемешивании не менее 5 мин до получения однородной массы;

причем этап (i) проводят при температуре 8-17°C, при давлении на 1-80% ниже атмосферного и без доступа света; этапы (ii) и (iii) проводят при температуре 18-25°C; этапы (iv) и (v) проводят при температуре 8-17°C;

причем на этапе (vi) коррекцию значения pH смеси проводят до значения в интервале от 3,5 до 7,5;

причем вязкость полученного упомянутым способом геля находится в интервале от 3 до 75 Па·с.

Согласно предпочтительным вариантам реализации указанный технический результат также достигается тем, что

низкомолекулярный полиэтиленгликоль выбирают из полиэтиленгликоля 400 и полиэтиленгликоля 600;

вещество, корректирующее pH, выбирают из натрия гидроксида и кислоты хлористоводородной;

общее время осуществления этапов (i)-(vii) получения геля не превышает 4-6 ч;

упомянутый способ дополнительно включает этап (viii) контроля качества полученного геля;

упомянутый этап (viii) включает определение по меньшей мере одного из следующей совокупности:

количественное содержание лидокаина гидрохлорида 0,25-0,55% и нифедипина 1,5-3,2%;

содержание идентифицированной примеси лидокаина не превышает 0,1%;

содержание идентифицированных примесей нифедипина суммарно не превышает 2,5%;

содержание единичной неидентифицированной примеси не превышает 0,2%;

размер частиц компонентов полученного геля не более 100 мкм,

pH в интервале 3,5-7,5,

вязкость геля в интервале от 3 до 75 Па·с,

микробиологическая чистота согласно действующему изданию Государственной фармакопеи соответствует категории нестерильных лекарственных средств.

Способ получения геля для ректального и наружного применения включает получение водного раствора № 1 путем смешивания полоксамера 407 и полоксамера 188 с водой. Далее готовят раствор № 2 путем растворения лидокаина гидрохлорида в воде. Далее готовят смесь № 3 путем смешивания нифедипина и низкомолекулярного полиэтиленгликоля. Далее проводят совмещение полученных растворов - раствор № 2 с раствором № 3, получают однородный раствор, который соединяют при перемешивании с раствором № 1. Все операции смешивания проводят на магнитной мешалке или верхнеприводной мешалке или в смесителе для вязких жидкостей до получения однородной массы, но не менее 5 мин. Гомогенизацию проводят при температуре $\leq 15^{\circ}\text{C}$ и вакууме от 10 до 99 кПа. После получения гомогенной смеси добавляют нипагина и нипазола, оставшееся количество полоксамера 407 и перемешивают до однородности. Нипагин и нипазол могут добавляться также к раствору № 1 до соединения с объединенным раствором № 2 и № 3 или вместе с объединенным раствором № 2 и № 3.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения этап получения раствора 1 проводят при температуре 8-17°C при давлении от 10 до 99 кПа и при отсутствии освещения (или в ёмкости из темного стекла). Данное технологическое решение, как это было неожиданно обнаружено авторами изобретения, позволяет снизить содержание пузырьков воздуха, что в свою очередь увеличивает стабильность системы из-за отсутствия кислорода воздуха и снижения потенциала окислительно-восстановительных реакций. Растворы 2 и 3 готовят при температуре 18-25°C. Смешивание растворов проводят при температуре 8-17°C.

После получения итоговой смеси (геля) проводят коррекцию значения pH до интервалов 3,5-7,5 водным раствором натрия гидроксида либо водным раствором кислоты хлористоводородной при температуре 8-17°C. При этом контролируют вязкость продукта, которая должна быть в интервале от 3 до 75 Па·с.

Предлагаемый гель для ректального и наружного применения во всех представленных вариантах обеспечивает высокую эффективность в устранении симптомов хронической анальной трещины, наружного геморроя, снижении болевых ощущений после геморроидэктомии.

Предложенная технология позволяет повысить стабильность композиции геля, а также не требует загустителей и/или стабилизаторов.

При получении геля согласно настоящему изобретению вместо полксамера 407 можно использовать эквивалентные блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида (проксанолы) с содержанием полиоксиэтиленовых блоков не более 20-40 по мас. %.

Следует отметить существенные отличия в технологии получения геля по сравнению с прототипом и с патентом № 2606858. С целью уменьшения вязкости промежуточного продукта полксамера за счет использования того факта, что соответствующее промежуточное соединение полксамера является термообратимой структурой, т.е. она претерпевает термотропный фазовый переход при определенной температуре, при которой гель, является полксамерной мицеллярной сетью и превращается в простую жидкую мицеллярную суспензию за счет поддержания температурного режима в интервале 8-17°C, что в свою очередь позволяет существенно сократить время технологического процесса (до 4-6 ч) и улучшить реологическую структуру получаемого геля за счет получения сначала мицеллярной суспензии, которая в свою очередь позволяет быстрее провести дегазацию геля, что в итоге приводит к получению более устойчивой формы геля и самое главное - повысить стабильность геля по сравнению с прототипом. Поскольку используемые ингредиенты нечувствительны к колебаниям pH, вплоть до полного уравнивания структуры геля, все промежуточные корректировки pH были исключены в пользу окончательной нейтрализации непосредственно для нефасованного готового геля. Это значительно сокращает время технологического процесса (на 3-5 ч).

Далее приводятся примеры осуществления изобретения, которые, однако, не охватывают все возможные варианты осуществления изобретения и не ограничивают заявленное изобретение.

Примеры осуществления изобретения и реализации назначения.

Пример 1.

Способ получения геля для ректального и наружного применения включает получение водного раствора № 1 путем смешивания 0,7 мас.ч. полксамера 407 с 0,01 мас.ч. полксамера 188 и 1,0 мас.ч. воды. Далее готовят раствор № 2 путем растворения 1,5 мас.ч. лидокаина гидрохлорида в 1,0 мас.ч. воды. Далее готовят смесь № 3 путем смешивания 0,25 мас.ч. нифедипина и 0,01 мас.ч. полиэтиленгликоля 400. Далее осуществляют совмещение раствора № 2 с раствором № 3, получают однородный раствор, который соединяют при перемешивании с раствором № 1. Все операции смешивания осуществляют при перемешивании на верхнеприводной мешалке до получения однородной массы 15 мин. Смесь 0,01 мас.ч. нипагина и 0,01 мас.ч. нипазола, оставшееся количество полксамера 407 (0,3 мас.ч.) добавляют в объединенный раствор № 2 и 3 при перемешивании.

Операцию по получению раствора № 1 осуществляют при температуре 8°C при давлении ниже атмосферного (99,0 кПа) и при отсутствии освещения. Растворы № 2 и № 3 готовят при температуре 18°C. Смешивание растворов проводят при температуре 8°C.

После получения итогового раствора (геля) осуществляют коррекцию значения pH до 4,5 водным раствором натрия гидроксида при температуре 8°C. При этом контролируют вязкость продукта, которая должна быть в интервале от 3 до 75 Па·с.

Пример геля, полученного вышеупомянутым способом, представлен в табл. 1.

Таблица 1

Примеры предлагаемых вариантов состава геля для ректального и наружного применения

№ п/п	Состав ингредиентов для приготовления геля	Соотношение ингредиентов, г на 100 г геля
1.	нифедипин	0,25
2.	лидокаина гидрохлорид моногидрат	1,5
3.	полосамер 407	1,0
4.	полосамер 188	0,01
5.	полиэтиленгликоль 400	0,01
6.	нипагин	0,01
7.	нипазол	0,01
8.	натрия гидроксид (кислота хлористоводородная)	до pH 4,5
9.	вода очищенная	до 100,0

Пример 2.

Способ получения геля для ректального и наружного применения включает получение водного раствора № 1 путем смешивания 12,0 мас.ч. полосамера 407 с 10,0 мас.ч. полосамера 188 и 30,0 мас.ч. воды. Далее готовят раствор № 2 путем растворения 3,2 мас.ч. лидокаина гидрохлорида в 30,0 мас.ч. воды. Далее готовят смесь № 3 путем смешивания 0,55 мас.ч. нифедипина и 34,0 мас.ч. полиэтиленгликоля 400. Далее осуществляют совмещение раствора № 2 с раствором № 3, получают однородный раствор, который соединяют при перемешивании с раствором № 1. Все операции смешивания осуществляют при перемешивании на магнитной мешалке до получения однородной массы 5 мин. Смесь 0,072 мас.ч. нипагина и 0,03 мас.ч. нипазола, оставшееся количество полосамера 407 (0,5 мас.ч.) добавляют в объединенный раствор № 2 и 3 при перемешивании.

Операцию по получению раствора № 1 осуществляют при температуре 17°C при давлении ниже атмосферного (80 кПа) и при отсутствии доступа света (в посуде темного стекла). Растворы № 2 и № 3 готовят при температуре 25°C. Смешивание растворов осуществляют при температуре 17°C.

После получения итогового раствора (геля) осуществляют коррекцию значения pH до 7,5 водным раствором натрия гидроксида при температуре 17°C. При этом контролируют вязкость продукта, которая должна быть в интервале от 3 до 75 Па·с.

Пример геля, полученного вышеупомянутым способом, представлен в табл. 2.

Таблица 2

Примеры предлагаемых вариантов состава геля для ректального и наружного применения

№ п/п	Состав ингредиентов для приготовления геля	Соотношение ингредиентов на 100 г водного раствора, г
1.	нифедипин	0,4
2.	лидокаина гидрохлорид моногидрат	2,35
3.	полосамер 407	19,0
4.	полосамер 188	10,0
5.	полиэтиленгликоль 400	34,0
6.	нипагин	0,072
7.	нипазол	0,03
8.	натрия гидроксид (кислота хлористоводородная)	до pH 7,5
9.	вода очищенная	до 100,0

Пример 3. Получение геля.

Способ получения геля для ректального и наружного применения включает получение водного раствора № 1 путем смешивания 7,0 мас.ч. полосамера 407 с 5,0 мас.ч. полосамера 188 и 25,0 мас.ч. воды. Затем в раствор № 1 добавляют смесь 0,03 мас.ч. нипагина и 0,02 мас.ч. нипазола. Далее готовят раствор

№ 2 путем растворения 3,2 мас.ч. лидокаина гидрохлорида в 15,0 мас.ч. воды. Далее готовят смесь № 3 путем смешивания 0,55 мас.ч. нифедипина и 17,0 мас.ч. полиэтиленгликоля 400. Далее осуществляют совмещение раствора № 2 с раствором № 3, получают однородный раствор, который соединяют при перемешивании с раствором № 1, содержащим нипагин и нипазол. Все операции смешивания осуществляют при перемешивании в смесителе для вязких жидкостей до получения однородной массы 15 мин, оставшееся количество полоксамера 407 (0,3 мас.ч.) добавляют в полученный раствор при перемешивании.

Операцию по получению раствора № 1 осуществляют при температуре 12°C при давлении 10,0 кПа и при отсутствии освещения. Растворы № 2 и № 3 готовят при температуре 20°C. Смешивание растворов осуществляют при температуре 12°C.

После получения итогового раствора (геля) осуществляют коррекцию значения pH до 6,5 водным раствором натрия гидроксида при температуре 12°C. При этом контролируют вязкость продукта, которая должна быть в интервале от 3 до 75 Па·с.

Пример геля, полученного вышеупомянутым способом, представлен в табл. 3.

Таблица 3

Примеры предлагаемых вариантов состава геля для ректального и наружного применения

№ п/п	Состав ингредиентов для приготовления геля	Соотношение ингредиентов на 100 г водного раствора, г
1.	Нифедипин	0,55
2.	Лидокаина гидрохлорид моногидрат	3,2
3.	Полоксамер 407	9,0
4.	Полоксамер 188	5,0
5.	Полиэтиленгликоль 400	17,0
6.	Нипагин	0,03
7.	Нипазол	0,02
8.	Натрия гидроксид (кислота хлористоводородная)	до pH 6,5
9.	Вода очищенная	до 100,0

Пример 4.

Способ получения геля для ректального и наружного применения включает получение водного раствора № 1 путем смешивания 10,5 мас.ч. полоксамера 407 с 5,0 мас.ч. полоксамера 188 и 35,0 мас.ч. воды. Далее готовят раствор № 2 путем растворения 3,2 мас.ч. лидокаина гидрохлорида в 15,0 мас.ч. воды. Далее готовят смесь № 3 путем смешивания 0,40 мас.ч. нифедипина и 17,0 мас.ч. полиэтиленгликоля 600. Далее проводят совмещение раствора № 2 с раствором № 3, получают однородный раствор, который соединяют при перемешивании с раствором № 1. Все операции смешивания осуществляют при перемешивании в смесителе для вязких жидкостей до получения однородной массы 20 мин. В полученную однородную смесь при перемешивании добавляют смесь 0,05 мас.ч. нипагина и 0,032 мас.ч. нипазола, оставшееся количество полоксамера 407 (4,5 мас.ч.).

Операцию по получению раствора № 1 осуществляют при температуре 15°C при давлении 50,0 кПа и при отсутствии освещения. Растворы № 2 и № 3 готовят при температуре 22°C. Смешивание растворов осуществляют при температуре 15°C.

После получения итогового раствора (геля) осуществляют коррекцию значения pH до 7,5 водным раствором натрия гидроксида при температуре 8-17°C. При этом контролируют вязкость продукта, которая должна быть в интервале от 3 до 75 Па·с.

Пример геля, полученного вышеупомянутым способом, представлен в табл. 4.

Таблица 4

Примеры предлагаемых вариантов состава геля для ректального и наружного применения

№ п/п	Состав ингредиентов для приготовления геля	Соотношение ингредиентов на 100 г водного раствора, г
1.	Нифедипин	0,55
2.	Лидокаина гидрохлорид моногидрат	3,2
3.	Полоксамер 407	15,0
4.	Полоксамер 188	5,0
5.	Полиэтиленгликоль 600	17,0
6.	Нипагин	0,05
7.	Нипазол	0,032
8.	Натрия гидроксид (кислота хлористоводородная)	до pH 7,5
9.	Вода очищенная	до 100,0

Пример 5. Изучение стабильности полученных гелей.

Увеличение срока стабильности предлагаемого состава подтверждаются данными (среднее значение 5 измерений) табл. 5.

Таблица 5

Показатель/ Метод испытаний	Наименование показателя	1 год		2 года		3 года	
		Предлагаемый состав	Состав согласно прототипу	Предлагаемый состав	Состав согласно прототипу	Предлагаемый состав	Состав согласно прототипу
Родственные	Идентифицируемые примеси нифедипина	0,492%	0,494%	0,543%	0,541%	0,586%	1,906%
примеси / ВЭЖХ	Идентифицируемая примесь лидокаина (2,6-диметиланилин)	Менее 0,05 %	Менее 0,05 %	Менее 0,05 %	Менее 0,05 %	Менее 0,05 %	0,11 %
	Единичная неидентифицированная примесь	0,040%	0,042%	0,05%	0,052%	0,02%	0,16%
	Сумма неидентифицированных примесей	Менее 0,1 %	Менее 0,1 %	Менее 0,1 %	Менее 0,1 %	Менее 0,1 %	0,3 %
Количественное определение / ВЭЖХ	Нифедипина в 1 г/мг	2,82	2,81	2,82	2,81	2,81	2,71
	Лидокаина гидрохлорида в 1 г/мг	20,93	20,94	20,92	20,95	20,90	18,45
	Метилпарагидроксибензоат в 1 г/мг	0,680	0,686	0,675	0,685	0,640	0,612
	Пропилпарагидроксибензоат в 1 г/мг	0,290	0,288	0,280	0,287	0,271	0,255
Размер частиц	Размер частиц, мкм	80	95	80	95	80	95
Вязкость/вискозиметрия	Вязкость, Па·с	45	94	45	95	46	95

Примечание: ВЭЖХ - метод определения веществ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Таким образом, предлагаемый способ позволяет увеличить стабильность состава как минимум до трёх лет, в связи с тем, что содержание родственных примесей, количественного содержания лидокаина и нифедипина, в отличие от прототипа, не изменяются, а примеси остаются в допустимых пределах.

Пример 6.

Способ получения геля для ректального и наружного применения включает получение водного раствора № 1 путем смешивания 0,7 мас.ч. полоксамера 407 с 0,01 мас.ч. полоксамера 188 и 1,0 мас.ч. воды. Далее готовят раствор № 2 путем растворения 1,5 мас.ч. лидокаина гидрохлорида в 1,0 мас.ч. воды. Далее готовят смесь № 3 путем смешивания 0,25 мас.ч. нифедипина и 0,01 мас.ч. полиэтиленгликоля 400. Далее осуществляют совмещение раствора № 2 с раствором № 3, а также со смесью 0,01 мас.ч. нипагина и 0,01 мас.ч. нипазола, получают однородный раствор, который соединяют при перемешивании с раствором № 1. Все операции смешивания осуществляют при перемешивании на верхнеприводной мешалке до получения однородной массы 15 мин. Гомогенизацию осуществляют при температуре 8°C и вакууме. Оставшееся количество полоксамера 407 (0,3 мас.ч.) добавляют в полученный раствор при перемешивании.

Операцию по получению раствора № 1 осуществляют при температуре 8°C при давлении ниже атмосферного (99,0 кПа) и при отсутствии освещения. Растворы № 2 и № 3 готовят при температуре 18°C. Смешивание растворов осуществляют при температуре 8°C.

После получения итогового раствора (геля) осуществляют коррекцию значения pH до 4,5 водным раствором натрия гидроксида при температуре 8°C. При этом контролируют вязкость продукта, которая должна быть в интервале от 3 до 75 Па·с.

Пример геля, полученного вышеупомянутым способом, представлен в табл. 6.

Таблица 6

Примеры предлагаемых вариантов состава геля для ректального и наружного применения

№ п/п	Состав ингредиентов для приготовления геля	Соотношение ингредиентов, г на 100 г геля
1.	нифедипин	0,25
2.	лидокаина гидрохлорид моногидрат	1,5
3.	полоксамер 407	1,0
4.	полоксамер 188	0,01
5.	полиэтиленгликоль 400	0,01
6.	нипагин	0,01
7.	нипазол	0,01
8.	натрия гидроксид (кислота хлористоводородная)	до pH 4,5
9.	вода очищенная	до 100,0

Пример 7.

Способ получения геля для ректального и наружного применения включает получение водного раствора № 1 путем смешивания 12,0 мас.ч. полоксамера 407 с 10,0 мас.ч. полоксамера 188 и 30,0 мас.ч. воды. Далее готовят раствор № 2 путем растворения 3,2 мас.ч. лидокаина гидрохлорида в 30,0 мас.ч. воды. Далее готовят смесь № 3 путем смешивания 0,55 мас.ч. нифедипина с 34,0 мас.ч. полиэтиленгликоля 400. Далее осуществляют совмещение раствора № 2 с раствором № 3, а также со смесью 0,072 мас.ч. нипагина и 0,03 мас.ч. нипазола, получают однородный раствор, который соединяют при перемешивании с раствором № 1. Все операции смешивания осуществляют при перемешивании на магнитной мешалке до получения однородной массы 5 мин. Оставшееся количество полоксамера 407 (0,5 мас.ч.) добавляют в полученный раствор при перемешивании.

Операцию по получению раствора № 1 осуществляют при температуре 17°C при давлении ниже атмосферного (80 кПа) и при отсутствии доступа света (в посуде темного стекла). Растворы № 2 и № 3 готовят при температуре 25°C. Смешивание растворов осуществляют при температуре 17°C.

После получения итогового раствора (геля) осуществляют коррекцию значения pH до 7,5 водным раствором натрия гидроксида при температуре 17°C. При этом контролируют вязкость продукта, которая должна быть в интервале от 3 до 75 Па·с.

Пример геля, полученного вышеупомянутым способом, представлен в табл. 7.

Таблица 7

Примеры предлагаемых вариантов состава геля для ректального и наружного применения

№ п/п	Состав ингредиентов для приготовления геля	Соотношение ингредиентов на 100 г водного раствора, г
1.	Нифедипин	0,4
2.	Лидокаина гидрохлорид моногидрат	2,35
3.	Полоксамер 407	19,0
4.	Полоксамер 188	10,0
5.	Полиэтиленгликоль 400	34,0
6.	Нипагин	0,072
7.	Нипазол	0,03
8.	Натрия гидроксид (кислота хлористоводородная)	до pH 7,5
9.	Вода очищенная	до 100,0

Пример 8.

Способ получения геля для ректального и наружного применения включает получение водного раствора № 1 путем смешивания 7,0 мас.ч. полоксамера 407 с 5,0 мас.ч. полоксамера 188 и 25,0 мас.ч. воды. Далее готовят раствор № 2 путем растворения 3,2 мас.ч. лидокаина гидрохлорида в 15,0 мас.ч. воды. Далее готовят смесь № 3 путем смешивания 0,55 мас.ч. нифедипина и 17,0 мас.ч. полиэтиленгликоля 400. Далее осуществляют совмещение раствора № 2 с раствором № 3, а также со смесью 0,03 мас.ч. нипагина и 0,02 мас.ч. нипазола, получают однородный раствор, который соединяют при перемешивании с раствором № 1. Все операции смешивания проводят при перемешивании в смесителе для вязких жидкостей до получения однородной массы 15 мин. Оставшееся количество полоксамера 407 (0,3 мас.ч.) добавляют в полученный раствор при перемешивании.

Операцию по получению раствора № 1 осуществляют при температуре 12°C при давлении ниже атмосферного (10,0 кПа) и при отсутствии освещения. Растворы № 2 и № 3 готовят при температуре 20°C. Смешивание растворов осуществляют при температуре 12°C.

После получения итогового раствора (геля) осуществляют коррекцию значения pH до 6,5 водным раствором натрия гидроксида при температуре 12°C. При этом контролируют вязкость продукта, которая должна быть в интервале от 3 до 75 Па·с.

Пример геля, полученного вышеупомянутым способом, представлен в табл. 8.

Таблица 8

Примеры предлагаемых вариантов состава геля для ректального и наружного применения

№ п/п	Состав ингредиентов для приготовления геля	Соотношение ингредиентов на 100 г водного раствора, г
1.	Нифедипин	0,55
2.	Лидокаина гидрохлорид моногидрат	3,2
3.	Полоксамер 407	9,0
4.	Полоксамер 188	5,0
5.	Полиэтиленгликоль 400	17,0
6.	Нипагин	0,03
7.	Нипазол	0,02
8.	Натрия гидроксид (кислота хлористоводородная)	до pH 6,5
9.	Вода очищенная	до 100,0

Пример 9.

Способ получения геля для ректального и наружного применения включает получение водного раствора № 1 путем смешивания 10,5 мас.ч. полоксамера 407 с 5,0 мас.ч. полоксамера 188 и 35,0 мас.ч. воды. Далее готовят раствор № 2 путем растворения 3,2 мас.ч. лидокаина гидрохлорида в 15,0 мас.ч. воды.

Далее готовят смесь № 3 путем смешивания 0,40 мас.ч. нифедипина и 17,0 мас.ч. полиэтиленгликоля 600. Далее осуществляют совмещение раствора № 2 с раствором № 3, а также со смесью 0,05 мас.ч. нипагина и 0,032 мас.ч. нипазола, получают однородный раствор, который соединяют при перемешивании с раствором № 1. Все операции смешивания осуществляют при перемешивании в смесителе для вязких жидкостей до получения однородной массы 20 мин. Оставшееся количество полоксамера 407 (4,5 мас.ч.) добавляют в полученный раствор при перемешивании.

Операцию по получению раствора № 1 осуществляют при температуре 15°C при давлении 50,0 кПа и при отсутствии освещения. Растворы № 2 и № 3 готовят при температуре 22°C. Смешивание растворов осуществляют при температуре 15°C.

После получения итогового раствора (геля) осуществляют коррекцию значения pH до 7,5 водным раствором натрия гидроксида при температуре 8-17°C. При этом контролируют вязкость продукта, которая должна быть в интервале от 3 до 75 Па·с.

Пример геля, полученного вышеупомянутым способом, представлен в табл. 9.

Таблица 9

Примеры предлагаемых вариантов состава геля для ректального и наружного применения

№ п/п	Состав ингредиентов для приготовления геля	Соотношение ингредиентов на 100 г водного раствора, г
1.	Нифедипин	0,55
2.	Лидокаина гидрохлорид моногидрат	3,2
3.	Полоксамер 407	15,0
4.	Полоксамер 188	5,0
5.	Полиэтиленгликоль 600	17,0
6.	Нипагин	0,05
7.	Нипазол	0,032
8.	Натрия гидроксид (кислота хлористоводородная)	до pH 7,5
9.	Вода очищенная	до 100,0

Пример 10. Изучение стабильности полученных гелей.

Увеличение срока стабильности предлагаемого состава подтверждаются данными (среднее значение 5 измерений) табл. 10.

Таблица 10

Изучение срока стабильности полученных гелей

Показатель/ Метод испытаний	Наименование показателя	1 год		2 года		3 года	
		Предлагаемый состав	Состав согласно прототипу	Предлагаемый состав	Состав согласно прототипу	Предлагаемый состав	Состав согласно прототипу
Родственные примеси / ВЭЖХ	Идентифицируемые примеси нифедипина	0,493%	0,495%	0,542%	0,542%	0,585%	1,907%
	Идентифицируемая примесь лидокаина	Менее 0,05 %	Менее 0,05 %	Менее 0,05 %	Менее 0,05 %	Менее 0,05 %	0,11 %
	Единичная неидентифицированная примесь	0,040%	0,042%	0,05%	0,052%	0,02%	0,16%
	Сумма неидентифицированных примесей	Менее 0,1 %	Менее 0,1 %	Менее 0,1 %	Менее 0,1 %	Менее 0,1 %	0,3 %
Количественное определение/ ВЭЖХ	нифедипина в 1 г/мг	2,82	2,81	2,82	2,81	2,81	2,71
	лидокаина гидрохлорида в 1 г/мг	20,93	20,94	20,92	20,95	20,90	18,45
	метилпарагидроксибензоат в 1 г/мг	0,680	0,686	0,675	0,685	0,640	0,612
	Пропилпарагидроксибензоат в 1 г/мг	0,290	0,288	0,280	0,287	0,271	0,255
Размер частиц	Размер частиц, мкм	80	95	80	95	80	95
Вязкость/вискозиметрия	Вязкость, Па·с	45	94	45	95	46	95

Примечание: ВЭЖХ - метод определения веществ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Таким образом, предлагаемый способ позволяет увеличить стабильность состава как минимум до трёх лет в связи с тем, что содержание родственных примесей, количественного содержания лидокаина и нифедипина, в отличие от прототипа, не изменяются.

Пример 11. Результаты анализа показателей качества составов, полученных в примерах 1-4 и 6-9.

Таблица 11

Результаты анализа показателей качества составов, полученных в примерах 1-4 и 6-9

Метод	Спецификация	Результат
Описание	Желтая гомогенная гелеобразная мазь, допускается наличие пузырьков воздуха	Соответствует
Вязкость (Па·с)	Регистрируют результат	45
Плотность (г/см ³)	Регистрируют результат	1,083
pH	3,5-7,5	4,5
Подлинность нифедипина	Время удерживания соответствует стандартному образцу	соответствует
Подлинность лидокаина гидрохлорида	Время удерживания соответствует стандартному образцу	соответствует
Подлинность нипагина	Время удерживания соответствует стандартному образцу	соответствует
Подлинность нипазола	Время удерживания соответствует стандартному образцу	соответствует
Количественное определение нифедипина (мг/100 г)	250-550	301
Количественное определение лидокаина гидрохлорида (г/100 г)	1,50-3,20	2,01
Количественное определение нипагина (мг/100 г)	10,0-72,0	70,6
Количественное определение нипазола (мг/100 г)	10,0-32,0	30,2

Пример 12. Изучение эффективности составов геля, полученных в примерах 1-4 и 6-9, в экспериментах in vivo.

Эффективность предлагаемых составов геля, полученных в примерах 1-4 и 6-9, была испытана на крысах.

Гель наносили перианально, дважды в день на протяжении четырнадцати дней крысам с моделью анальной фиссуры. Применение геля позволило полностью устранить морфологические изменения, характерные для анальной трещины, т.е. добиться полного заживления у 95% испытуемых крыс. В группе контроля, в которой применяли гелевую основу без активных действующих веществ - нифедипина и лидокаина, доля животных с разрешением симптомов анальной трещины составила 15%.

Гель наносили перианально и ректально, дважды в день на протяжении четырнадцати дней крысам с моделью острого геморроя. Применение геля позволило полностью устранить проявления геморроя у 92,5% животных, тогда как в контрольной группе, получающей лечение гелевой основой, полное разрешение проявлений геморроя удалось достичь у 45% животных.

Эффективность применения геля в снижении болевых ощущений после геморроидэктомии оценивалась у крыс косвенным способом. Известно, что основной причиной боли после оперативного вмешательства по удалению геморроидальных узлов является спазм анального сфинктера. Поэтому разрешение болевых ощущений у крыс с моделью геморроя оценивалось как стабильное восстановление показателя аноректальной манометрии к исходному уровню. Гель наносили перианально и ректально, дважды в день на протяжении четырнадцати дней. Применение геля позволило вернуть показатель аноректальной манометрии на исходный уровень у 100% животных, тогда как в контрольной группе, получающей лечение гелевой основой, полное восстановление показателя было отмечено только у 17,5% животных. При этом все составы геля, полученные вышеописанными способами, показывали одинаковую эффективность in vivo.

Вышеуказанные примеры вариантов предложенных гелей и способов их получения иллюстрируют, но не исчерпывают все возможные варианты применения предлагаемых изобретений.

Технический результат достигнут получением вариантов составов геля ректального и для наружного применения, включающего нифедипин и лидокаина гидрохлорид, каждый вариант которого обеспечивает устойчивость гелеобразных свойств, прозрачность, сохранение стабильности свойств на срок не менее 3 лет, применение вариантов геля позволяет обеспечить снижение клинических симптомов геморроя, вплоть до полного их исключения, заживление анальной трещины и купирование болевого синдрома, в том числе после геморроидэктомии, увеличивает ассортиментный перечень гелей с разными гелиевыми свойствами.

Кроме того, технический результат достигнут созданием такого способа получения геля ректального и для наружного применения, включающего нифедипин и лидокаина гидрохлорид, который обеспечи-

вает устойчивость гелеобразных свойств, прозрачность, сохранение стабильности свойств на срок не менее 3 лет.

Предлагаемые фармацевтические композиции, составляющие основу гелей, способ производства гелей предназначены, в основном, для предотвращения и/или лечения анальных трещин, геморроя и связанных с ним заболеваний, снижения болевых ощущений после геморроидэктомии. Изобретения относятся к составам и способам получения, а также к применению гелей, включающих нифедипин и лидокаина гидрохлорид в качестве основных действующих веществ.

Предлагаемый гель во всех представленных вариантах, полученный предлагаемым способом, обеспечивает при его использовании для ректального или наружного применения высокую эффективность в устранении симптомов хронической анальной трещины, наружного геморроя, снижении болевых ощущений вплоть до их устранения.

Все представленные изобретения промышленно применимы, прошли лабораторные испытания, реализуются практически и найдут широкое применение в фармацевтической промышленности.

Список литературы.

1. Perrotti P, Dominici P, Grossi E, Cerutti R, Antropoli C. "Topical nifedipine with lidocaine ointment versus active control for pain after hemorrhoidectomy: results of a multi-centre, prospective, randomized, double-blind study" // *Can J Surg*, 2010, 53(1): 17-24.
2. Katsinelos P, Kountouras J, Paroutoglou G, Beltsis A, Chatzimavroudis G, Zavos C, Katsinelos T, Papaziogas B. "Aggressive treatment of acute anal fissure with 0.5% nifedipine ointment prevents its evolution to chronicity" // *World J Gastroenterol*, 2006, 12(38): 6203-6.
3. Almeida H, Amaral MH, Lobão P, Sousa Lobo JM. "Pluronic F-127 and Pluronic Lecithin Organogel (PLO): Main Features and their Applications in Topical and Transdermal Administration of Drugs" // *J Pharm Pharmaceut Sci*, 2012, 15(4), 592-605.
4. ESH Scientific Council: ESC Committee for Practice Guidelines. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 2013, 34: 2159-2219.
5. Cook TA, Brading AF, Mortensen NJ. "Differences in contractile properties of anorectal smooth muscle and the effects of calcium channel blockade" // *Br J Surg*, 1999; 86(1): 70-75.
6. Gorfine SR. "Treatment of benign anal disease with topical nitroglycerin" // *Dis Colon Rectum*, 1995, 38: 453-457.
7. Katoh N, Hirano S, Kishimoto S, Yasuno H. "Calcium channel blockers suppress the contact hypersensitivity reaction (CHR) by inhibiting antigen transport and presentation by epidermal Langerhans cells in mice" // *Clin Exp Immunol*, 1997; 108: 302-8
8. Oshiro H, Kobayashi I, Kim D, Takenaka H, Hobson RW 2nd, Duran WN. "L-type calcium channel blockers modulate the microvascular hyperpermeability induced by platelet-activating factor in vivo" // *J Vasc Surg*, 1995; 22: 723-39.
9. Schouten WR, Briel JW, Auwerda JJ. Relationship between anal pressure and anodermal blood flow "The vascular pathogenesis of anal fissures" // *Dis Colon Rectum*, 1994; 37:664-669.
10. Перцев И.М., Зупанец И.А. "Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств". Т.1. Харьков: Изд-во НФАУ; 1999.
11. Патент РФ № 2483721, опубл. 10.06.2013.
12. "Консервативное и оперативное лечение анальной трещины", *Проктология*, 2009, Интернет-сайт eurodoctor.ru, URL: <http://proctology.eurodoctor.ru/analfissure-treatment>
13. Патент РФ № 2606858, опубл. 10.01.2017.
14. Патент РФ № 2641570, опубл. 18.01.2018.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения геля для ректального и наружного применения, который включает:
 - (а) получение водного раствора 1 путем смешивания полоксамера 407 с 0,01-10,0 мас.ч. полоксамера 188 и с 1,0-30,0 мас.ч. воды;
 - (б) получение водного раствора 2 путем растворения 1,5-3,2 мас.ч. гидрохлорида лидокаина в 1,0-30,0 мас.ч. воды;
 - (в) получение раствора 3 путем смешивания 0,25-0,55 мас.ч. нифедипина с 0,01-34,0 мас.ч. низкомолекулярного полиэтиленгликоля;
 - (г) соединение раствора 2 с раствором 3 с получением однородного раствора;
 - (д) соединение объединенного раствора, полученного на предыдущем этапе, с раствором 1 при перемешивании;
 - (е) добавление в смесь, полученную на предыдущем этапе, 0,01-0,072 мас.ч. метилпарагидроксибензоата (нипагина) и 0,01-0,032 мас.ч. пропилпарагидроксибензоата (нипазола);
 - (ж) добавление в смесь, полученную на предыдущем этапе, полоксамера 407 и перемешивание до однородности, причем общее количество полоксамера 407, добавляемое на этапах (а) и (ж), находится в пределах 1,0-19,0 мас.ч.;
 - (з) коррекцию значения рН полученной на предыдущем этапе смеси посредством добавления вещества, корректирующего рН, причем каждый из этапов (а)-(з) осуществляют при интенсивном перемешивании не менее 5 мин до получения однородной массы; причем этап (а) осуществляют при температуре 8-17°C, при давлении от 10 до 99 кПа и без доступа света; этапы (б) и (в) осуществляют при температуре 18-25°C; этапы (г) и (д) осуществляют при температуре 8-17°C; причем на этапе (з) коррекцию значения рН смеси осуществляют до значения в интервале от 3,5 до 7,5; причем этап (е) добавления нипагина и нипазола может осуществляться перед этапом (б); причем вязкость полученного упомянутым способом геля находится в интервале от 3 до 75 Па·с.
2. Способ по п.1, отличающийся тем, что на этапе (д) или перед этапом (ж) к раствору или смеси добавляют 0,01-10,0 мас.ч. низкомолекулярного полиэтиленгликоля.
3. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что низкомолекулярный полиэтиленгликоль выбирают из полиэтиленгликоля 400 и полиэтиленгликоля 600.
4. Способ по п.1, отличающийся тем, что вещество, корректирующее рН, выбирают из натрия гидроксида и кислоты хлористоводородной.
5. Способ по п.1, отличающийся тем, что общее время осуществления этапов (а)-(з) получения геля не превышает 4-6 ч.
6. Способ по п.1, отличающийся тем, что упомянутый способ дополнительно включает этап (и) контроля качества полученного геля, причем упомянутый этап (и) включает определение по меньшей мере одного из следующей совокупности показателей:
 - количественное содержание лидокаина гидрохлорида 0,25-0,55% и нифедипина 1,5-3,2%;
 - содержание идентифицированной примеси лидокаина не превышает 0,1%;
 - содержание идентифицированных примесей нифедипина суммарно не превышает 2,5%;
 - содержание единичной неидентифицированной примеси не превышает 0,2%;
 - размер частиц компонентов полученного геля не более 100 мкм;
 - рН в интервале от 3,5 до 7,5;
 - вязкость геля в интервале от 3 до 75 Па·с;
 - микробиологическая чистота соответствует требованиям категории нестерильных лекарственных средств действующего издания Государственной фармакопеи.
7. Способ получения геля для ректального и наружного применения, который включает:
 - (i) получение водного раствора 1 путем смешивания полоксамера 407 с 0,01-10,0 мас.ч. полоксамера 188 и с 1,0-30,0 мас.ч. воды;
 - (ii) получение водного раствора 2 путем растворения 1,5-3,2 мас.ч. гидрохлорида лидокаина в 1,0-30,0 мас.ч. воды;
 - (iii) получение раствора 3 путем смешивания 0,25-0,55 мас.ч. нифедипина с 0,01-34,0 мас.ч. низкомолекулярного полиэтиленгликоля;
 - (iv) соединение раствора 2 с раствором 3, а также с 0,01-0,072 мас.ч. метилпарагидроксибензоата (нипагина) и 0,01-0,032 мас.ч. пропилпарагидроксибензоата (нипазола) с получением однородного раствора;
 - (v) соединение раствора, полученного на предыдущем этапе, с раствором 1 при перемешивании;
 - (vi) добавление в смесь, полученную на предыдущем этапе, полоксамера 407 и последующее перемешивание до однородности, причем общее количество полоксамера 407, добавляемое на этапах (i) и (vi), находится в пределах 1,0-19,0 мас.ч.;

(vii) коррекцию значения pH полученной на предыдущем этапе смеси посредством добавления вещества, корректирующего pH,

причем каждый из этапов (i)-(vii) осуществляют при интенсивном перемешивании не менее 5 мин до получения однородной массы;

причем этап (i) осуществляют при температуре 8-17°C, при давлении на 1-80% ниже атмосферного и без доступа света; этапы (ii) и (iii) осуществляют при температуре 18-25°C; этапы (iv) и (v) осуществляют при температуре 8-17°C;

причем на этапе (vi) коррекцию значения pH смеси осуществляют до значения в интервале от 3,5 до 7,5;

причем вязкость готового геля находится в интервале от 3 до 75 Па·с.

8. Способ по п.7, отличающийся тем, что низкомолекулярный полиэтиленгликоль выбирают из полиэтиленгликоля 400 и полиэтиленгликоля 600.

9. Способ по п.7, отличающийся тем, что вещество, корректирующее pH, выбирают из натрия гидроксида и кислоты хлористоводородной.

10. Способ по п.7, отличающийся тем, что общее время осуществления этапов (i)-(vii) получения геля не превышает 4-6 ч.

11. Способ по п.7, отличающийся тем, что упомянутый способ дополнительно включает этап (viii) контроля качества полученного геля, причем упомянутый этап (viii) включает определение по меньшей мере одного из следующей совокупности показателей:

количественное содержание лидокаина гидрохлорида 0,25-0,55% и нифедипина 1,5-3,2%;

содержание идентифицируемой примеси лидокаина не превышает 0,1%;

содержание идентифицируемых примесей нифедипина не превышает 2,5%;

содержание единичной неидентифицированной примеси не превышает 0,2%;

размер частиц компонентов полученного геля составляет не более 100 мкм;

pH в интервале от 3,5 до 7,5;

вязкость геля в интервале от 3 до 75 Па·с;

микробиологическая чистота соответствует требованиям категории нестерильных лекарственных средств действующего издания Государственной фармакопеи.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
