РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2 328 281** (13) **C2**

(51) МПК
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/20 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2005102477/15, 29.07.2003**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
29.07.2003

(30) Конвенционный приоритет:
01.08.2002 IT FI2002A000144

(43) Дата публикации заявки: **20.11.2005**

(45) Опубликовано: **10.07.2008 Бюл. № 19**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **JP 60-155111 A, 15.08.1985. FR 2804024 A1, 27.07.2001. JP 2000178192 A, 14.10.1991.**

(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу:
01.03.2005

(86) Заявка PCT:
EP 03/008351 (29.07.2003)

(87) Публикация PCT:
WO 2004/0127125 (12.02.2004)

Адрес для переписки:
107061, Москва, Преображенская площадь, 6, ООО Фирма патентных поверенных "ИННОТЭК", пат.пов. Т.А.Вахниной, рег.№ 122

(72) Автор(ы):
БАККАНИ КАРИДИ Клаудио (IT),
ТОЗЕТТИ Алессандро (IT)

(73) Патентообладатель(и):
А. МЕНАРИНИ ИНДУСТРИЕ ФАРМАЧЕУТИКЕ РИУНИТЕ С.Р.Л. (IT)

(54) МЕСТНАЯ ГОТОВАЯ ПРЕПАРАТИВНАЯ ФОРМА, СОДЕРЖАЩАЯ КЕТОПРОФЕН, СТАБИЛИЗИРОВАННЫЙ СУЛИСОБЕНЗОНОМ

(57) Реферат:

Фармацевтическая композиция для местного применения содержит кетопрофен, сулисобензон в количестве 2-4 мас.%, бутилгидроксианизол в количестве от 0,05 до 0,2 мас.%, при необходимости в комбинации с фармацевтически приемлемыми эксципиентами. Композиция защищает кетопрофен от разложения, вызванного ультрафиолетом А, и применяется для лечения воспалительных патологий и скелетно-мускульных заболеваний. Технический результат заключается в отсутствии фототоксичности, фотоаллергенности, повышении проницаемости и быстром анальгетическом действии. 12 з.п. ф-лы, 8 табл.

RU 2328281 C2

RU 2328281 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** (11) **2 328 281** (13) **C2**

(51) Int. Cl.
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/20 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2005102477/15, 29.07.2003**

(24) Effective date for property rights: **29.07.2003**

(30) Priority:
01.08.2002 IT FI2002A000144

(43) Application published: **20.11.2005**

(45) Date of publication: **10.07.2008 Bull. 19**

(85) Commencement of national phase: **01.03.2005**

(86) PCT application:
EP 03/008351 (29.07.2003)

(87) PCT publication:
WO 2004/0127125 (12.02.2004)

Mail address:
107061, Moskva, Preobrazhenskaja ploshchad', 6, OOO Firma patentnykh poverennykh "INNOTEhK", pat.pov. T.A.Vakhninoj, reg.№ 122

(72) Inventor(s):
BAKKANI KARIDI Klaudio (IT),
TOZETTI Alessandro (IT)

(73) Proprietor(s):
A. MENARINI INDUSTRIE FARMAChEUTIKE RIUNITE S.R.L. (IT)

(54) LOCAL FINISHED PREPARATIVE FORM CONTAINIG KETOPROFEN STABILISED WITH SULYSOBENZONE

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmacology.

SUBSTANCE: pharmaceutical formulation for local application contain ketoprofen, solysobenzone in amount 2-4 mass.%, butylhydroxianisole in amount 0.05 to 0.2 mass.%, if required combined with pharmaceutically acceptable excipient. Composition protects ketoprofen from destruction caused by ultraviolet A, and is applied for treatment of inflammatory pathologies and musculoskeletal diseases.

EFFECT: no phototoxicity and photoallergenicity; increased permeability and rapid analgesic effect.

13 cl, 8 tbl, 8 ex

RU 2328281 C2

RU 2328281 C2

Область техники, к которой относится изобретение

Задачей настоящего изобретения являются готовые препаративные формы, содержащие кетопрофен или его (S)-(+)-изомер или смеси двух изомеров или их фармацевтически приемлемые соли вместе с УФ-фильтром, сулисобензолом, и антиокислителем, бутилгидроксианизолом, в концентрациях выше чем 0,05%, и до 0,2%

Описание предшествующего уровня техники

Местные фармацевтические готовые препаративные формы, содержащие нестероидные противовоспалительные агенты (NSAIs), в частности кетопрофен и декскетопрофен, описаны в большинстве научной литературы как раздражающие средства, аллергены, фототоксины и фотоаллергены (Coz. Chnstophe J. et al Contact Dermatitis, 38 (5), 245ff (1989), Bosca, F.J.Photochem. Photobiol., 43 (3), 1ff (1998)).

Ранее проведен ряд исследований по фотохимической стабилизации готовых препаративных форм, содержащих NSAIs. Фактически были попытки введения NSAIs, в частности кетопрофена или декскетопрофена, в мазь типа кремов или гелей таким путем, чтобы получить готовые препаративные формы, стабильные как физически, так и химически. Работы Coz, Christophe J and Bosca F. могли показать, что некоторые части структуры NSAI были инертными, тогда как другие были фоточувствительными. В случае кетопрофена NSAI имеет бензофеноновую часть, которая подразумевает фотодеградацию, тогда как остаток пропионовой кислоты практически являются невосприимчивым к взаимодействию со светом. Специфическая фоточувствительность дифенилкетонной группы обусловлена его способностью инициировать процесс окисления благодаря специальной стабилизации триплетных активированных состояний.

В Photochem. Photobiol., 50 (3), 359 (1989), было показано, что четыре примеси образуются из кетопрофена в аэробных условиях, (3-бензоилфенил)этан, (3-бензоилфенил)этилгидропероксид, (3-бензоилфенил)этанол и (3-бензоилфенил)этанон, тогда как в аэробных условиях образуется только 3-бензоилфенилэтан.

В WO 9520387 подчеркивается важность выбора подходящего момента для нанесения активных веществ, которое в случае фоточувствительных веществ ограничивается ночными периодами.

В WO 9205769 описана композиция, содержащая УФ-фильтр и S-(+)-кетопрофен, с целью профилактики или лечения солнечной эритемы, вызванной действием УФ-излучения. Кетопрофен подвергается реакциям фотодеградации и, как оказалось, добавление одного УФ-фильтра в используемых условиях и при используемых концентрациях не способно преодолеть данную проблему; оказалось, что для этих композиций добавление УФ-фильтра не является достаточным.

В JP 60155111 описаны фармацевтические готовые препаративные формы для наружного использования, содержащие кетопрофен при концентрациях от 0,1 до 10% вместе с УФ-фильтром в концентрациях от 0,01 до 5%, выбранным из группы производных п-аминобензойной кислоты, антраниловой кислоты, бензофенона, салициловой кислоты или аминокислот и, если необходимо, антиокислитель при концентрациях от 0,01 до 5%, выбранный из группы аскорбиновой кислоты, токоферола, метил-п-гидроксибензоата, бутилгидрокситолуола, бутилгидроксианизола. В примере 1 показано, что в гелях, содержащих 2-гидрокси-4-метоксибензофенон (бензофенон-3) в качестве УФ-фильтра при концентрациях от 0% до 1%, процентное содержание кетопрофена, не разрушенного после действия в течение 8 часов солнечного света, является максимальным и равно 90% начальной величины при концентрациях фильтра, равных 1%. В примере 3 показано, что в готовых препаративных формах типа геля среди различных УФ-фильтров, учитываемых при содержании 1%, лучшую защиту давал бензофенон-3 (с остаточным содержанием недеградированного кетопрофена, равным 87%), тогда как другие УФ-фильтры давали худший результат (например, 2-гидрокси-4-метоксибензофенон-5-сульфоновая кислота, иначе известная как бензофенон-4 или сулисобензол, позволяет достичь величину 80%). Однако в примере 3 показано, что сочетание бензофенона-3 при содержании 1% с применяемым в качестве антиокислителя токоферолом при концентрации 1% позволяет

получить величину недеградированного кетопрофена, равную 95% После изучения документа JP 60155111 и особенно примеров, описанных в нем, специалист в данной области может легко прийти к заключению, что для реализации готовых препаративных форм, содержащих кетопрофен, и особенно для гелей, посредством которых исключается феномен фотодеградации, требуется: присутствие УФ-фильтра при максимальной концентрации 1% и среди уФ-фильтров абсолютно предпочтительным является бензофенон-3 при возможном дополнительном присутствии антиокислителя в вариабельных процентах в соответствии с самим антиокислителем, т.е. 1-3% токоферола, 0,2% п-гидроксибензоата, 0,01-0,5% дибутилгидрокситолуола, 0,02% бутилгидроксианизола. Однако все, что было описано, не позволяет преодолеть все проблемы, связанные с фотодеградацией кетопрофена.

В FR 2804024 авторы описали изобретение по местным фармацевтическим формам, содержащим нестероидные противовоспалительные агенты (NSAIs), в частности кетопрофен, защищенный против фотодеградации солнечными фильтрами, выбранными из группы производных коричной кислоты, дибензоилметана, бензофенона, п-аминобензойной кислоты, с возможным присутствием антиокислителя, выбранного из бутилгидроксианизола, бутил-п-крезола, пальмитиласкорбата или токоферола.

В FR 2804024 принимали во внимание особенно УФ-фильтры, которые защищают от УФ-В-лучей (пункт 2).

Процент заявленного УФ-фильтра варьирует от 0,5% до 10%, тогда как диапазон возможного применения необязательного антиокислителя не указывается.

Посредством изучения конкретных описанных примеров пришли к выводу, что предпочтительными УФ-фильтрами были этоксилатное производное п-аминобензойной кислоты при концентрациях 4 или 2% (примеры 1-9), этил-п-аминоциннамат при концентрации 3% (пример 10) и сулисобензон при концентрации 4% (пример 11), все в сочетании с бутилгидроксианизолом в качестве антиокислителя при концентрации 0,05%.

Однако представленные растворы и особенно описанные в примерах FR 2804024 не показали себя полностью удовлетворительными в случае кетопрофена.

Фактически для разрешения проблем, связанных с защитой кетопрофена от фотодеградации, недостаточно принять во внимание его защиту от УФ-лучей, но необходимо также учитывать другие проблемы:

уф-лучи, которые необходимо фильтровать, являются преимущественно УФ-А-лучами А, а не УФ-В-лучами,

необходимо использовать УФ-фильтры, которые не вызывают вследствие их природы проблемы сенсибилизации для кожи,

необходимо принять во внимание проникновение активного ингредиента в дерму, которому не должна препятствовать или которое не должно замедляться выбранным фильтром,

конечная готовая препаративная форма должна удовлетворять требованиям «податливости» пациента.

Из литературы известно (Gonzalez et al. Journal of the Medical Academy of Dermatology 1996, 35: 871-885), что спектр действия при многих фотодерматозах расположен в диапазоне УФ-А-лучей (320-400 нм) и, таким образом, превентивная фотозащита, основанная исключительно на использовании фильтров УФ-лучей В, ограничивает терапевтическую пользу. Фильтры, полученные из п-аминобензойной кислоты (использованной, например, в примерах 1-9 FR 2804042) и октилметоксициннамата (использованного в примере 10 FR 2804042), являются примерами фильтров, селективных для лучей УФ-В, но не для УФ-А.

Кроме того, упоминается, что УФ-А-излучение принимает участие в большинстве фотоаллергеновых реакций, в реакции замедленной гиперчувствительности, а также в некоторых реакциях фототоксичности и идиопатических дерматозах.

Прежде всего следует подчеркнуть, что УФ-А-лучи проникают глубже в кожу, достигая дермы, в отличие от УФ-В-лучей, которые не проходят через эпидермис.

Известно, что NSAIs, в частности кетопрофен, проникают глубоко, достигая дермиса (а также расположенных ниже тканей, например суставов) и остаются при таком уровне в течение нескольких дней, интуитивно считается, что они являются полезными для блокирования УФ-А-лучей с помощью подходящего фильтра, с тем чтобы они не вызывали фотодеградацию кетопрофена, создавая известные феномены фотоаллергенности/фототоксичности.

Из литературы (Alanko K. Contact Dermatitis 2001, 44: 188 - Durieu C. Ann. Dermatol. Venereol. 2001; 128:1020-1024) известно, что в семействе бензофеноновых фильтров бензофенон-3 (в значительной степени предпочтительный в качестве УФ-фильтра в JP 60155111) демонстрирует поперечную сенсибилизацию (подразумеваемую в самой молекуле) и поперечную фотосенсибилизацию (следовательно, являющуюся следствием продуктов его фотодеградации) с кетопрофеном. Поэтому кажется очевидным, что использование бензофенона-3 в качестве УФ-А-фильтра в готовых препаративных формах для местного использования, содержащих кетопрофен, может даже обострить аллергические и фотоаллергеновые феномены, ассоциированные с самим кетопрофеном.

Что касается антиокислителей, используемых в препаратах для местного использования, указываемых в FR 2804024 и JP 60155111, применяют такие вещества, как аскорбиновая кислота, токоферол, метил-п-гидроксибензоат, бутилгидрокситолуол (BHT), бутилгидроксианизол (BHA).

Их вместе с другими молекулами, такими как пропилгаллат, обычно используют при изготовлении фармацевтических препаратов благодаря их антиокислительной активности. Из данных в литературе (Bosca F. et al. Journal of Photochemistry and Photobiology 1995; 31:133-138 - Duval C. and M.C.Poelan Journal of Pharmaceutical Sciences 1995; 84: 107-110) выясняется, что бутилгидроксианизол (BHA) является более эффективным в его антиокислительной активности относительно различных производных токоферола (ацетата, сукцината, линолеата) и даже восстановленного глутатиона, резко снижая липоперокисление линоленовой кислоты, генерированной фотодеградацией кетопрофена.

Что касается использования производных п-гидроксибензойной кислоты (таких как метил-п-гидроксибензоат, антимикробный предохраняющий агент), из литературы (American Pharmaceutical Association Handbook of Pharmaceutical Excipients 3rd edition 2000:342), известно, что такие соединения могут вызвать аллергические реакции при нанесении местно и, следовательно, их использование является нецелесообразным в дерматологических продуктах.

Что касается использования аскорбиновой кислоты и ее производных в водных растворах, известно, что они быстро окисляются, теряя свою активность. Поскольку вода является одним из наиболее обычных растворителей, используемых для получения кремов и гелей для местного применения, эти антиокислители поэтому не предлагаются для такого использования

Что касается использования BHT, указывается, что эта молекула при концентрациях, пригодных для гарантии адекватной активности антиокислителя, в частности, является раздражающей для кожи (Michael and Irene Ash Handbook of Pharmaceutical Additives 1997:360 - American Pharmaceutical Association Handbok of Pharmaceutical Excipients 3rd edition 2000:51-52 - Roed-Peterson J. Br. J. Dermatol. 1976; 94:233-241 - Juhlin L. Br. J. Dermatol 1981; 104:369-381).

Наконец, что касается использования пропилгаллата в качестве антиокислителя в готовых препаративных формах для местного применения, из литературы (Cronin E Contact Dermatitis Edinburg: Churchill Livingstone 1980: 170-177 - Brun R. Dermatologica 1970, 140:390 - Pigatto PD Contact Dermatitis. 1984 Jul; 11:43) известно, что производные галловой кислоты являются потенциально очень аллергеновыми и могут вызвать при контактировании аллергический дерматит, развивающийся в гиперкератозную экзему.

Наконец, что касается проблемы «податливости», на основании местных готовых препаративных форм, уже присутствующих на рынке и содержащих кетопрофен, авторы

смогли на основании знаний, что прозрачный гель, который не является жирным подобно кремам, который можно легко наносить без особого массирования и который является невидимым, прийти к выводу, что такой гель является особенно высоко оцененным пациентами.

В JP 60155111 указывается, что особенно для гелей необходимо использовать УФ-фильтр, выбранный из достаточно большой группы соединений, при концентрациях от 0,01 до 5%, если необходимо, в сочетании с антиокислителем, выбранным из репрезентативной группы, при концентрации между 0,01 и 5% для разрешения проблем, связанных с фотодеградацией кетопрофена: в действительности это утверждение не является правильным и на основании полученных результатов также вводит в заблуждение эксперта в данной области.

Фактически в примере 3 JP 60155111 сравнивают гели, содержащие кетопрофен и УФ-фильтр при концентрации 1%: эти фильтры не все заявлены, заявленными являются только циноксат, 2,2'-дигидрокси-4-метоксибензофенон (бензофенон-8), метилантранилат, 2-гидрокси-4-метоксибензофенон (бензофенон-3), 2-этилгексиловый эфир 4-диметиламинобензойной кислоты, бензофенон-4, фенилсалицилат и бензофенон-3 + токоферол, применяемые при концентрации 1%; это происходит потому, что процент защиты, вызываемый УФ-фильтрами, является очень вариабельным, что делает их абсолютно неравными друг другу. Предпочтение по показанным данным, без сомнения, отдается бензофенону-8 и бензофенону-3. Добавление токоферола в качестве антиокислителя дополнительно повышает защиту, вызываемую бензофеноном-3.

В примере 1 показано, как изменяется защита, вызываемая различными концентрациями бензофенона-3 в гелях с кетопрофеном при концентрациях бензофенона-3 0,1, 0,2, 0,5 и 1%. Явно видно, что только концентрация 1% является достаточной для того, чтобы избежать фотодеградацию кетопрофена. То же самое повторяется в примере 4 с аналогичными результатами.

Использование антиокислителей предусматривается в случае необходимости; они выбраны из группы, состоящей из антиокислителей, только некоторые из которых указываются, в частности токоферола, метил-п-гидроксибензоата, дибутилгидрокситолуола и бутилгидроксианизола. В примерах антиокислитель при его использовании присутствует при различных концентрациях в соответствии с самим антиокислителем. Для гелей указывается только токоферол при концентрации 1% вместе с бензофеноном-3 при концентрации 1% в качестве УФ-фильтра (пример 11), тогда как другие антиокислители используют для других типов готовых препаративных форм, таких как эмульсии или кремы, в частности бутилгидроксианизол применяют в композиции жирного крема (пример 28) при концентрации 0,02% с 1% бензофенона-3 в качестве УФ-фильтра.

Поэтому на основании тщательного изучения проведенных испытаний и примеров, описанных в JP 60155111, можно было сделать вывод, что для реализации фармацевтических композиций, особенно гелей, содержащих кетопрофен, бензофенон-3 будет предпочтительно присутствовать в качестве УФ-фильтра при концентрации 1% и, возможно, в качестве антиокислителя будет присутствовать токоферол при концентрации 1%, представляется, что эти композиции могут быть способны исключить фотодеградацию кетопрофена, но на основании существующей литературы представляется, что они могут иметь другие проблемы, связанные с выбором самого бензофенона-3.

В FR 2804024 описаны 11 пригодных примеров фармацевтических готовых препаративных форм, в частности:

примеры 1-9: эти готовые препаративные формы содержат этоксилатные эфиры п-аминобензойной кислоты (УФ-фильтр) и бутилгидроксианизол (антиокислитель) при концентрации 0,05%, но авторы изобретения могли отметить, что разложение кетопрофена все же имело место после освещения (до 35% начального количества), кроме того, однако, присутствовали проблемы фототоксичности готовых препаративных форм, и по сравнению с известными готовыми препаративными формами, содержащими кетопрофен без УФ-фильтров (таких как кетум), проницаемость их через кожу человека была

значительно пониженной;

в примере 10 использование октилметоксициннамата вместе с бутилгидроксианизолом не предотвращало фотодеградацию теноксикама, и проблемы, относящиеся к проницаемости через кожу, вызванные большим количеством используемого поверхностно-активного вещества, могут быть легко предвидены;

рассматриваемая в примере 11 готовая препаративная форма с сулисобензоном при концентрации 4%, бутилгидроксианизолом при концентрации 0,05% и с противовоспалительным агентом, диклофенаком, при концентрации 2,5%, не представляла какой-либо интерес для авторов настоящего изобретения, но была испытана полностью сходная готовая препаративная форма, использующая кетопрофен вместо клофенака, и было показано, что она является фототоксичной (см. таблицу 1 примера 7).

В примерах 1-10 использовали конкретные фильтры для УФ-В-лучей, и, таким образом, они не являются подходящими для корректной фотозащиты, и оказалось, что фильтры, описанные в примере 11, не являются заменяемыми для использования с кетопрофеном.

Кроме этого, все рассмотренные выше композиции при сравнении с аналогичными прозрачными гелями, но без УФ-фильтров, уже имеющимися на рынке, не были удовлетворительными в отношении их физико-химических характеристик (окраска, отсутствие вязкости, изменение запаха и т.д.), и возможные проблемы "податливости" для людей при лечении могли быть без труда предвидены.

В заключение можно констатировать, что все, что описано в известном уровне техники и, в частности, в JP 60155111 и FR 280424, могло быть также инструкцией для специалиста с квалификацией в данной области, как повысить фотостабильность фармацевтических готовых препаративных форм, содержащих кетопрофен, но не вполне удовлетворительным образом, однако не в том, как предупредить проблемы фототоксичности, фотоаллергенности и пониженной проницаемости через кожу и обеспечить более быстрое аналгезирующее действие, проблемы, которые все еще остаются неразрешенными правильным образом.

Описание изобретения

Неожиданно было обнаружено, что только готовые препаративные формы, содержащие кетопрофен или S-(+)-изомер кетопрофена вместе с бензофеноном-4 (или сулисобензоном) в качестве УФ-фильтра, бутилгидроксианизол (BHA) при дозах, составляющих от 0,05% до 0,2%, в качестве антиокислителя и другие эксципиенты, такие как отдушки, вещества для ускорения кожной абсорбции, растворители и другие фармацевтически приемлемые эксципиенты, проявляют после заметного снижения фотодеградации кетопрофена (таблица 5), оптимальное предотвращение проявления фототоксических/фотоаллергеновых характеристик (таблицы 3 и 4) вместе с отвечающей требованиям проницаемости in vitro (таблицы 6 и 7).

Следует отметить, что концентрация антиокислительного агента является исключительно важной и абсолютно непредсказуемой на основе известного уровня техники, фактически, как подчеркивается в таблице 1, при концентрациях бутилгидроксианизола <0,05% готовая препаративная форма рассматривается как фототоксичная in vitro.

В случае использования в качестве УФ-фильтров некоторых бензофеноновых производных, антраниловой кислоты, салициловой кислоты, п-аминобензойной кислоты (такой как PEG-25 PABA), соединений на основе аминокислот, как описано в JP 60155111, в FR 2804024, или производных коричной кислоты (октилметоксициннамата) наблюдали фотозащиту, даже если в общем только частичную, активного ингредиента (кетопрофена), но система оказалась, однако, фототоксичной и ее физико-химические свойства значительно изменялись; кроме того, добавление антиокислителя в соответствии с антиокислителем, непосредственно исследуемым в JP 60155111 и FR 2804024, не имело успеха в полном разрешении указанных выше проблем.

Фармацевтическую готовую препаративную форму, содержащую кетопрофен и BHA при адекватных дозах, анализировали на ее фототоксичность (см. табл.2 с готовой

препаративной формой примера 8) и обнаружили, что она не отвечает требованиям.

В случае использования бензофенона-4 (сулисобензона) в качестве УФ-фильтра активный ингредиент (кетопрофен) проявлял себя стабильным компонентом и его фототоксичный потенциал оказался сравнительно более низким, чем у других УФ-фильтров. Эта пониженная фототоксичность неожиданно могла быть дополнительно снижена только адекватным количеством ВНА. Другие вещества-антиокислители, такие как альфа-токоферол, ВНТ или аскорбиновая кислота, не проявляли действий, сравнимых с действиями адекватных доз ВНА. Кроме того, могли быть разрешены проблемы проницаемости через кожу, проявленные уже описанными готовыми препаративными формами, содержащими кетопрофен и/или его изомеры вместе с УФ-фильтром и, возможно, антиокислительным агентом.

Таким образом, настоящее изобретение описывает фармацевтические готовые препаративные формы, содержащие высокие проценты кетопрофена или его изомеров, но имеющие незначительные фототоксические и фотоаллергеновые действия, высокую проницаемость в испытания in vitro, оптимальную сохранность фармакологического качества самого активного ингредиента (кетопрофена) с пониженным образованием примесей из-за фотодеградации по сравнению с другими известными готовыми препаративными формами, также на основе кетопрофена, но без УФ-фильтров, такими как, например, кетум гель.

В случае готовых гелевых препаративных форм в виде спреев под давлением было показано, что аналгезирующее действие после нанесения неожиданно является высоким, даже более высоким, чем у такого же плацебо спрея фастум геля; вероятно, между аналгезирующим действием кетопрофена и охлаждающим действием, обусловленным присутствием газа-пропеллента под давлением, имеет место синергическое действие.

Местные готовые препаративные формы как основа настоящего изобретения характеризуются, таким образом, присутствием:

0,5-5 мас.% кетопрофена или S-(+)-кетопрофена или смеси двух изомеров,

1-5 мас.% бензофенона-4 (сулисобензона) в качестве УФ-фильтра,

ВНА в качестве антиокислителя в концентрациях от концентрации, выше, чем 0,05, и до 0,2 мас.% и

остального количества, до 100 мас.%, фармацевтически приемлемых эксципиентов, таких как сорастворители, отдушки, стимуляторы абсорбции и т.д.

Активный ингредиент, содержащийся в указанных выше фармацевтических препаратах, выбран из кетопрофена в виде рацемической смеси, S(+)-изомера кетопрофена или смесей двух изомеров кетопрофена; они должны рассматриваться или в форме свободной кислоты или в форме фармацевтически приемлемых солей, выбранных из группы солей натрия, калия, кальция, магния, трометамина, гидроксиэтиламина, ди(гидроксиэтил)амина, три(гидроксиэтил)амина, лизина, аргинина, или в смешанной форме, состоящей из свободной кислоты и ее соли, выбранной из указанной выше группы.

Процент активного ингредиента, вычисленный на ингредиент в виде свободной кислоты в рацемической форме, содержащейся в готовой препаративной форме, может варьировать от 1% до 5 мас.% (вычислено на основе общей массы готовой препаративной формы), особенно между 2 мас.% и 5 мас.%, особенно предпочтительным является содержание между 2,5 мас.% и 3 мас.%.

Когда рассматривается только S-(+)-изомер, процент активного ингредиента, вычисленного в виде свободной кислоты, может варьировать между 0,5 мас.% и 2,5 мас.% и особенно между 1 мас.% и 2,5 мас.%, особенно предпочтительным является содержание между 1,25 мас.% и 1,5 мас.%.

Процентное содержание УФ-фильтра находится между 1 мас.% и 5 мас.%, предпочтительно между 2 мас.% и 4 мас.% Процент антиокислителя составляет от процента, большего, чем 0,05%, до 0,2 мас.%, предпочтительно процент его составляет от 0,075 мас.% до 15 мас.%.

Помимо этого готовые препаративные формы по настоящему изобретению могут

содержать в качестве фармацевтически приемлемых эксцепиентов вспомогательные средства, такие как вода или одноатомные спирты, такие как этанол, витамины, такие как токоферол, декспантенол, пальмитат ретинола, загустители, защитные коллоиды, увлажнители, отдушки, среди которых предпочтительным является лавандовое масло, полиолы, электролиты, агенты, образующие гели, агенты для повышения проницаемости через кожу, полимеры или сополимеры, эмульгаторы, стабилизаторы эмульсии и т.д.

В качестве консервантов предпочтительными являются вещества с низким аллергеновым действием, такие как этиловый спирт, бензиловый спирт.

В качестве веществ, которые ускоряют абсорбцию через липосомы кожи, предпочтительными являются этиловый спирт, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, триглицериды EP со средней длиной цепи, мочевина, диметилсульфоксид (ДМСО).

Среди гелеобразующих агентов особенно предпочтительные агенты выбраны из группы, включающей: карбомеры, в частности карбомер 940, полиакриламид-изопарафин-лаурета-7, ксантановую камедь, каррагенин, камедь акации, камедь рожкового дерева, агаровый гель, альгинаты и метилгидрокси целлюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропил целлюлозу, гидроксипропилметил целлюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, этилцеллюлозу, полиакрилаты, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, коллоидальный диоксид кремния и т.д.

Среди гидратирующих агентов могут быть указаны мочевина и пантенол.

В соответствии с используемыми эксципиентами местные готовые препаративные формы, являющиеся предметом изобретения, могут быть, следовательно, в форме гелей, спрей-гелей, лосьонов, нежирных кремов. В случае формы спрей-гелей под давлением подходящими пропеллентами являются пропелленты, выбранные из сжатого азота и трифторэтана 134a; особенно предпочтительным является трифторэтан 134a. В противоположность этому пропелленты, подобные алканам с низкой молекулярной массой, такие как пропан или бутан или их смесь, не являются подходящими.

Фармацевтические готовые препаративные формы, являющиеся предметом изобретения, могут быть получены смешиванием компонентов таких форм способами, хорошо известными экспертам в данной области

Далее здесь в качестве примера указывается общий состав местной фармацевтической готовой препаративной формы, полученной в соответствии с настоящим изобретением:

2,5-3% кетопрофена,

2-4% (УФ-фильтр) бензофенона-4 (сулисобензона),

0,075-0,15% BHA (антиокислителя),

0-20% промоторов проницаемости,

0-0,5% отдушки,

20-50% этанола,

достаточное количество очищенной воды (до 100%).

Описанные фармацевтические готовые препаративные формы могут быть использованы при местном лечении воспалительных патологий или заболеваний скелетных мышц, таких как, например, миалгия, миозит, растяжения связок, ушибы.

Далее здесь в качестве некоторых неограничивающих примеров указываются местные фармацевтические готовые препаративные формы, полученные в соответствии с настоящим изобретением. Все ингредиенты указаны как массовые проценты, если не оговорено особо.

Примеры

Пример 1

Получение готовой препаративной формы проводили смешиванием отдельных ингредиентов по способам, известным в настоящем уровне техники.

Кетопрофен	2,5
Карбомер 940	1,4
Гидроксиэтилцеллюлоза	0,5
Этиловый спирт, 96°	32
Лавандовое масло	0,1

Бензофенон-4	3
Триэтаноламин	4
ВНА	0,1
Достаточное количество очищенной воды	до 100.

Получение: часть триэтаноламина растворяют во всем необходимом количестве воды, затем добавляют бензофенон-4 и смесь перемешивают до достижения растворения. Отдельно получают спиртовый раствор кетопрофена, ВНА, лавандового масла. Этот раствор добавляют в водному раствору бензофенона-4 и смесь перемешивают до получения прозрачного раствора. Добавляют карбомер 940 и смесь гомогенизируют до полного повторного набухания полимера. pH смеси регулируют триэтаноламином и смесь гомогенизируют. Добавляют гидроксиэтилцеллюлозу и перемешивают до полной гомогенизации.

Пример 2

Кетопрофен	2,5
Карбомер 940	1,3
Этиловый спирт, 96°	45
Лавандовое масло	0,1
Бензофенон-4	3
Триэтаноламин	4
ВНА	0,1
Достаточное количество очищенной воды	до 100%
Достаточное количество пропеллента	

Получение: часть триэтаноламина растворяют во всем необходимом количестве очищенной воды, затем добавляют бензофенон-4 и смесь перемешивают до достижения растворения. Отдельно получают спиртовый раствор кетопрофена, ВНА, лавандового масла. Этот раствор добавляют в водному раствору бензофенона-4 и смесь перемешивают до получения прозрачного раствора. Добавляют карбомер 940 и смесь гомогенизируют до полного повторного набухания полимера. pH смеси регулируют триэтаноламином и смесь гомогенизируют. Под давлением подходящий пропеллент (сжатый азот или тетрафторэтан 134а) распределяют в канистрах.

Пример 3

Кетопрофен	2,5
Полиакриламид-изопарафин-лаурет-7	2
Этиловый спирт, 96°	32
Лавандовое масло	0,1
Бензофенон-4	2
Триэтаноламин (достаточное количество)	до pH 5,9-6,5
ВНА	0,1
Достаточное количество воды	до 100

Получение: часть триэтаноламина растворяют во всем необходимом количестве очищенной воды, затем добавляют бензофенон-4 и смесь перемешивают до достижения растворения. Отдельно получают спиртовый раствор кетопрофена, ВНА, лавандового масла. Этот раствор добавляют в водному раствору бензофенона-4 и смесь перемешивают до получения прозрачного раствора. Добавляют полиакриламид-изопарафин-лаурет-7 и смесь гомогенизируют до полного повторного набухания полимера. pH смеси регулируют необходимым количеством триэтаноламина и смесь гомогенизируют.

Пример 4

Кетопрофен	2,5
Этиловый спирт, 96°	40
Лавандовое масло	0,1
Бензофенон-4	3
ВНА	0,1
Триглицериды ЕР со средней длиной цепи (достаточное количество)	до 100

Получение: кетопрофен, бензофенон-2, лавандовое масло, BHA растворяют в этиловом спирте. Добавляют триглицериды и смесь перемешивают до достижения гомогенности.

Пример 5

Кетопрофен	2,5
Карбомер 940	1,5
Этиловый спирт, 96°	32
Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля	15
Лавандовое масло	0,1
Бензофенон-4	3
BHA	0,1
Триэтаноламин (достаточное количество)	до pH 5,9-6,5
Достаточное количество воды	до 100

Получение: часть триэтаноламина растворяют во всем необходимом количестве очищенной воды, затем добавляют бензофенон-4 и смесь перемешивают до достижения растворения. Отдельно получают спиртовый раствор кетопрофена, BHA, лавандового масла. Добавляют моноэтиловый эфир диэтиленгликоля и смесь перемешивают до получения прозрачного раствора. Этот раствор добавляют к водному раствору бензофенона-4 и смесь смешивают до достижения гомогенности. Конечный pH смеси регулируют необходимым количеством триэтаноламина и смесь гомогенизируют.

Пример 6

Кетопрофен	2,5
Безводный коллоидальный диоксид кремния	1
Этиловый спирт, 96°	40
Лавандовое масло	0,1
Бензофенон-4	3
BHA	0,1
Триглицериды EP со средней длиной цепи (достаточное количество)	до 100

Получение: В этиловом спирте растворяют кетопрофен, бензофенон-4, лавандовое масло, BHA. Добавляют триглицериды и перемешивают до достижения гомогенности. Добавляют коллоидальный диоксид кремния и смесь гомогенизируют до получения полной дисперсии.

Пример 7 (СРАВНЕНИЕ)

Изготовление готовой препаративной формы проводят смешиванием отдельных ингредиентов по способам, известным в известном уровне техники.

Кетопрофен	2,5
Карбомер 40	1,8
Этиловый спирт, 96°	32
Лавандовое масло	0,1
Бензофенон-4	4
Триэтаноламин	(достаточное количество)
BHA	0,05
Достаточное количество очищенной воды	до 100

Пример 8 (СРАВНЕНИЕ)

Получение готовой препаративной формы проводят смешиванием отдельных ингредиентов по способам, известным в известном уровне техники.

Кетопрофен	2,5
Этилцеллюлоза N22	0,5
Этиловый спирт, 96°	50
Лавандовое масло	0,1
Октилметоксициннамат	2
BHA	0,1
Триглицериды EP с цепью средней длины	до 100

ОПИСАНИЕ ИСПЫТАНИЙ

АНАЛИЗ ФОТОТОКСИЧНОСТИ В КЛЕТКАХ BALB/C 3T3 (ВКЛЮЧЕНИЕ НЕЙТРАЛЬНОГО

КРАСНОГО)

Исследование проводили в соответствии с инструкциями GLP U.S.F.D.A. (21 CRFPart. 58, 22 декабря 1978) и более поздними исправлениями; в соответствии с Community Directive 1999/11/EC от 8 марта 1999 (принято by the "OECD Principles on Good Laboratory Practices as revised in 1997") и более поздними исправлениями и в соответствии с Legislative Decree от 27 января 1992, №120, и более поздними исправлениями.

Кроме того, предполагается, что исследование находится в соответствии с экспериментальными способами инструкций: EEC Council Directive 2000/33, Annex II, B.41.

Рассматриваемый анализ направлен на анализ in vitro потенциальной фототоксичности вещества при испытании посредством измерения включения красителя нейтрального красного.

Результаты, полученные в таблицах 1, 2, 4, 6, относятся к токсичности индуцированной веществом при испытании кетопрофена после освещения УФ-А-лучами и представлены как проценты величин отрицательных контролей, где отрицательный контроль означает, что культуры клеток обрабатывали используемым растворителем. Оценку данных проводят посредством вычисления фактора фотораздражения (PIF). PIF определяют следующим образом: PIF = EC50 (-УФ)/EC50(+УФ), т.е. PIF является концентрацией вещества, которая снижает на 50% поглощение (показание спектрометра при 530 нм) клеточной культуры, когда она не подвергается действию УФ-излучения [EC50(-УФ)], по сравнению с вариантом, когда она подвергается УФ-излучению [EC50(+УФ)] . Следует считать, что величина PIF меньше чем 5 или выше чем 5, отличает нефототоксические агенты от фототоксических агентов. В случае, в котором вещество является цитотоксичным только после излучения, затем вычисляют результирующий ">PIF": "PIF" = Cmax (-УФ)/EC50(+УФ). Только величины ">PIF" со значениями >1 являются предсказанием потенциальных фототоксинов.

Эта предельная величина была определена в ходе процесса установления достоверности (валидизации) испытания в качестве альтернативы испытанию in vivo.

Валидизацию испытания подтверждают посредством обработки соединением положительного контроля (8-метоксипсораленом), хорошо охарактеризованным по его эффективности в этой экспериментальной системе как в лабораториях авторов изобретения, так и при помощи результатов, доступных в литературе.

Испытания проводили сравнением коммерческих готовых препаративных форм фастум® геля и кетум геля (водно-спиртовые гели на основе карбомера) с соответствующей готовой препаративной формой плацебо и готовой препаративной формы примера 7 (с бензофеноном-4 и 0,05% BHA) с соответствующим плацебо. Плацебо означает полную готовую препаративную форму без активного ингредиента, кетопрофена.

Таблица 1

Готовая препаративная форма	Среднее EC_{50} + УФ [мг/мл]	Среднее EC_{50} - УФ [мг/мл]	PIP	>PIF
Плацебо фастум® гель	NC	NC	NC	NC
Фастум® гель	0,15	NC	NC	65,05
Плацебо кетум гель	NC	NC	NC	NC
Кетум гель	0,12	NC	NC	89,68
Гель плацебо кетопрофена + УФ (пример 7)	NC	NC	NC	NC
Гель кетопрофена + УФ (пример 7)	0,44	NC	NC	57,62
EC - цитотоксичная концентрация NC - не поддается вычислению				

Выводы: препараты, содержащие кетопрофен, бензофенон-4 и BHA при концентрации 0,05% (как в примере 7), демонстрировали потенциальную фототоксичность в испытании in vitro, проявляя фототоксичность, аналогичную фототоксичности коммерческих готовых препаративных форм без УФ-фильтров (фастум и кетум) и отсутствие фототоксичности для соответствующих препаратов-плацебо (поэтому NC).

Таблица 2

ЛОСЬОН КЕТОПРОФЕНА с октилметоксициннаматом (пример 8)

Испытание на клеточную фототоксичность (поглощение красителя нейтрального красного)				
Готовая препаративная форма	Среднее EC_{50} + УФ [мг/мл]	Среднее EC_{50} - УФ [мг/мл]	PIF	>PIF
Лосьон кетопрофена с ОМС (пример 8)	87,3	NC	NC	1,15
NC - не поддается вычислению				

Выводы: непосредственный опыт авторов изобретения позволил показать, что использование октилметоксициннамата в препаратах для местного применения, содержащих кетопрофен и бутилгидроксианизол в качестве антиокислителя, не обнаруживало оптимальную защиту в испытаниях на фототоксичность in vitro. Фактически, что касается готовой препаративной формы кетопрофена в виде спрей-геля с октилметоксициннаматом, можно вычислить величину EC50 после облучения УФ-А-лучами. Поэтому в этом случае было возможно вычислить ">PIF", который был больше чем 1, и, таким образом, указывал на потенциальную фототоксичность вещества при испытании.

Таблица 3

ГЕЛЬ КЕТОПРОФЕНА с бензофеноном-4 (пример 1)

Испытание на клеточную фототоксичность

Готовая препаративная форма	Среднее EC_{50} + УФ [мг/мл]	Среднее EC_{50} - УФ [мг/мл]	PIF	>PIF
Гель кетопрофена с бензофеноном-4 (пример 1)	NC	NC	NC	NC
NC - не поддается вычислению				

Таблица 4

СПРЕЙ КЕТОПРОФЕНА с бензофеноном-4 (пример 2)

Испытание на клеточную фототоксичность (поглощение нейтрального красного)

Готовая препаративная форма	Среднее EC_{50} + УФ [мг/мл]	Среднее EC_{50} - УФ [мг/мл]	PIF	>PIF
Спрей кетопрофена с бензофеноном-4 (пример 2)	NC	NC	NC	NC
NC - не поддается вычислению				

Выводы: препараты как в форме геля (пример 1), так и в форме спрея (пример 2), содержащие кетопрофен, бензофенон-4 и BHA при концентрации 0,1%, не демонстрировали потенциальную фототоксичность в испытании in vitro, подтверждая тем самым важность количества антиокислителя с целью снижения отрицательных действий, являющихся результатом продуцирования свободных радикалов.

АНАЛИЗ ФОТОДЕГРАДАЦИИ IN VITRO

С целью подтверждения эффективности бензофенона-4 в качестве солнечного фильтра при защите кетопрофена от фотодеградации изучение фотостабильности проводили на ряде продуктов на основе кетопрофена, содержащих фильтры, у субъекта в соответствии с инструкциями "ICH TOPIC Q1 B - испытание фотостабильности новых активных веществ и медицинских продуктов (CPMP/ICH279/95) по сравнению с кетум гелем в современном производстве (lot. 2001/160).

Рабочие условия

Испытания проводили на следующих продуктах:

Кетопрофен + УФ (гель) - пример 1

Кетопрофен + УФ (спрей) - пример 2

Четыре аликвоты приблизительно по 1 г каждой партии геля облучали в течение 1 часа в следующих условиях освещения:

179 клк в видимом диапазоне и 79 Вт/м^2 в УФ-диапазоне.

При времени 0 и после 10, 20, 30, 60 минут воздействия света на образцы геля проводили следующие анализы: титрование и примеси (ВЭЖХ).

В продуктах, содержащих бензофенон-4 в качестве фильтра, наблюдали хорошую фотозащиту по сравнению с продуктом в виде кетум геля, что доказывается значительным ограниченным снижением титра кетопрофена и значительно уменьшенным образованием примесей.

Таблица 5

Испытание на фотодеградацию (сравнение геля кетопрофена и 2,5% УФ-фильтра с кетум гелем)

(Гель) Пример 1	Начальные анализы	10'	20'	30'	60'

Титр (г/100 г)	2,526 (+1,0%)	2,516 (+0,6%)	2,514 (+0,5%)	2,498 (-0,1%)	2,465 (-1.3%)
Общие примеси (% изменения площади)	0,36%	0,73%	1,20%	1,39%	2,79%

(Спрей) Пример 2	Начальные анализы	10'	20'	30'	60'
Титр (г/100 г)	2,432 (-2,7%)	2,423 (-3,1%)	2,415 (-3,4%)	2,406 (-3,8%)	2,372 (-5,1%)
Общие примеси (% изменения площади)	0,81%	1,09%	1,61%	1,76%	3,25%

Кетум гель	Начальные анализы	10'	20'	30'	60'
Титр (г/100 г)	2,420 (-3,2%)	2,127 (-14,9%)	1,906 (-23,8%)	1,701 (-32,0%)	1,425 (-43,0%)
Общие примеси (% изменения площади)	0,73%	6,70%	11,52%	17,12%	25,24%

Выводы: оказалось, что используемый титр (бензофенона-4) обладает хорошей эффективностью при использовании бензофенона-4 в качестве фотозащитного средства для кетопрофена в обоих анализируемых готовых препаративных. Формах.

АНАЛИЗ ПРОНИЦАЕМОСТИ IN VITRO (СИНТЕТИЧЕСКАЯ МЕМБРАНА)

Изучение диффузии in vitro проводили с использованием аппаратуры, состоящей из 6 секций Chien. Такая секция состоит из горизонтальной системы двух отделений, между которыми помещают мембрану (в случае испытания с синтетической мембраной из сополимера нитрата и ацетата целлюлозы).

Два отделения действуют соответственно выше и ниже в качестве донора и рецептора.

Внутрь донора помещают вещество, диффузию которого предполагается изучить, внутри рецептора имеется среда, подходящая для стимуляции отделения in vivo. Отделение рецептора термостатируют до 35°C с использованием циркулирующей бани; отделение донора поддерживают в контакте с окружающей средой. Поток активного ингредиента, проходящего через мембрану со временем, определяют отводом через определенные интервалы времени (0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 часов) аликвоты среды рецептора, которую затем пополняют, чтобы сохранять постоянный объем среды рецептора. Объем образца, отведенный таким образом, подвергают анализу для определения содержания активного ингредиента (кетопрофена).

Аналитический контроль проводили с помощью УФ-спектроскопических методов. Все определения активностей для проведения испытания проводили в соответствии с Надежной Лабораторной Практикой (GLP).

Аппаратура, которую использовали для настоящего исследования, состоит из 6 секций, позволяющих выполнять 3 испытания для вещества, подвергаемого испытанию, и ссылочного вещества за рабочий сеанс.

Таблица 6

Время образца (часы)	Фастум (мг/секцию)	Кетум (мг/секцию)	Пример 1 (мг/секцию)
1	0,93	0,77	0,91
2	1,51	1,52	1,51
3	1,7	1,71	1,68
4	1,72	1,71	1,68
5	1,58	1,58	1,61
6	1,52	1,48	1,42
8	1,55	1,52	1,44

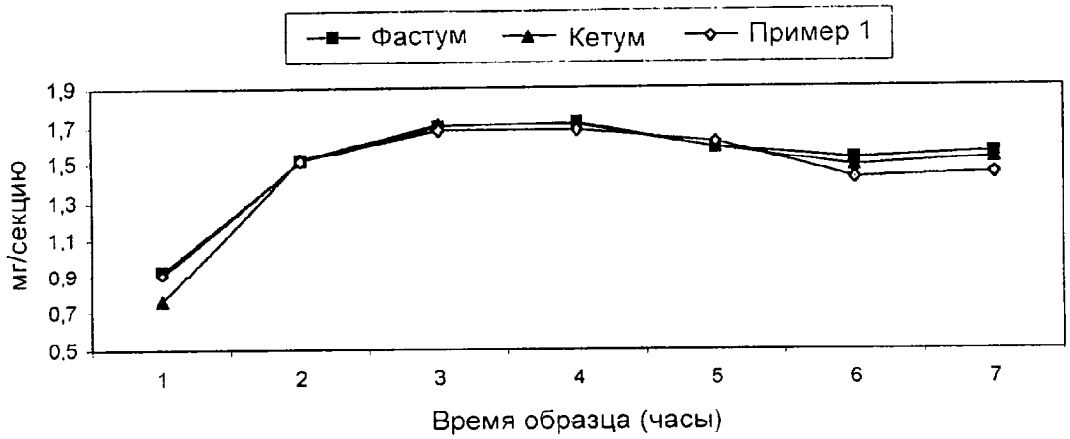
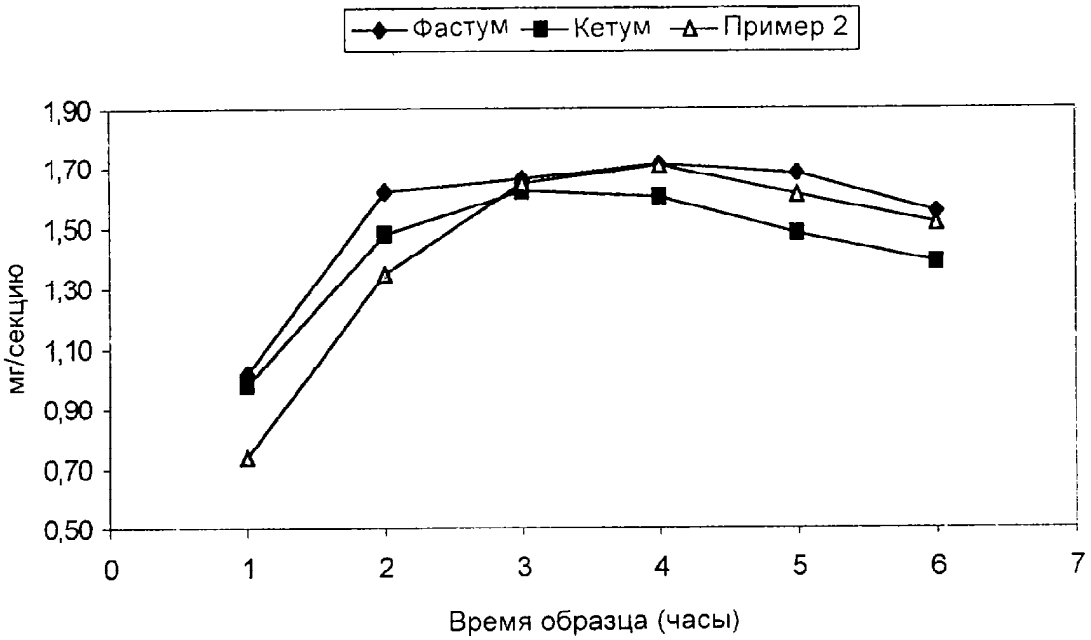


Таблица 7

Время образца (часы)	Фастум (мг/секцию)	Кетум (мг/секцию)	Пример 2 (мг/секцию)
1	1,02	0,98	0,74
2	1,62	1,48	1,34
3	1,66	1,62	1,64
4	1,71	1,60	1,70
5	1,68	1,48	1,61
6	1,55	1,38	1,51



Выводы: готовые препаративные формы (пример 1 и пример 2), содержащие кетопрофен, бензофенон-4, BHA (0,1%), демонстрируют наличие, благодаря адекватному отношению между сорастворителями и полимерами, хорошо совпадающих характеристик проницаемости in vitro с характеристиками коммерческих продуктов ссылки (фастум® гель, кетум гель).

АНАЛИЗ АНАЛГЕЗИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ

Для подтверждения аналгезирующей активности готовой препаративной формы примера 2 проводили анализ на животных (крысах).

Исследовали 20 самцов крыс (масса 170-220 г). Для измерения порога болевой чувствительности использовали способ, модифицированный Randall и Selitto (Arch. Int. Pharmacodyn. 1957, 111: 409-19). Болевой индекс (P.I.) вычисляли по методу Tsukada et al. (Arzneim. Forsch. Drug Res. 1978, 28: 428-38) (болевой индекс = порог болевой чувствительности после инъекции воспалительного агента/порог болевой чувствительности перед инъекцией воспалительного агента).

0,1 мл суспензии 1% каррагенина инъецировали подплантарным образом в заднюю лапу животных.

Через два часа определенное количество (70 мг/крысу) подвергаемых испытанию готовых препаративных форм наносят местным способом на инъецируемую лапу и точку инъекции осторожно массажируют в течение данного периода времени, чтобы обеспечить равномерное распределение и проникновение активного ингредиента через кожу.

Готовую препаративную форму в виде геля взвешивали перед применением при одновременном измерении для композиции в виде спрея времени подачи, высвобождающей такое же массовое количество, как в случае геля.

Немедленную оценку болевого индекса (P.I. немедл.) проводили после нанесения продуктов.

Болевой индекс оценивали через 2 часа после нанесения продуктов (P.I. через 2 часа).

При анализе проводили сравнение фастум геля, его плацебо, спрей-геля (композиция примера 2) и его плацебо.

Результаты приводятся в таблице 8.

Таблица 8

Лекарственное средство	Дозы мг/крысу	Число животных	P.I. (немедл.)	P.I. (через два часа)
Плацебо Фастум гель	70	5	0,555	0,561
	70	5	0,548	1,073
Плацебо Спрей-гель (пример 2)	70	5	0,823	0,466
	70	5	1,160	1,285

Выводы: готовая препаративная форма в виде спрей-геля (в соответствии с примером 2), содержащая кетопрофен, бензофенон-4, BHA и подходящий пропеллент (трифторэтан 134a, который обеспечивает возможность получения аэрозольных баллончиков под давлением), неожиданно проявляла немедленные аналгезирующие свойства, которые через 2 часа являются более сильными, чем у гелевого продукта. Такие свойства являются неожиданно более сильными даже по сравнению с таким же плацебо спрей-геля немедленно после нанесения. Это подтверждает, что имеет место синергический эффект между аналгезирующим действием кетопрофена и охлаждающим действием, обусловленным подачей газа-пропеллента под давлением.

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция для местного применения для лечения воспалительных патологий и скелетно-мускульных заболеваний, в которой кетопрофен защищен от фоторазложения, вызванного ультрафиолетом A, отличающаяся тем, что она содержит:

a) кетопрофен в форме свободной кислоты, смесь двух его изомеров, рацемическую смесь двух его изомеров, (S)-(+)-изомер или их фармацевтически приемлемые соли или их смеси, где процент кетопрофена, вычисленный как свободная кислота, или в виде смеси изомеров от 0,5 до 5 мас.%, или в виде (S)-(+)-изомера варьирует от 0,5 до 2,5 мас.%,

(b) сулисобензон, используемый в качестве УФ-фильтра, в концентрации 2-4 мас.%,

c) бутилгидроксианизол, содержащийся в концентрации от 0,05 до 0,2 мас.%, возможно в комбинации с фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что кетопрофен состоит из смеси, образованной из формы кислоты и соответствующей формы ее соли.

3. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что процент кетопрофена, вычисленного как свободная кислота, в виде смеси изомеров варьирует от 2 до 5 мас.% или в виде (S)-(+)-изомера варьирует от 1 до 2,5 мас.%.

4. Фармацевтическая композиция по п.3, отличающаяся тем, что процент кетопрофена, вычисленного как свободная кислота, в виде смеси изомеров варьирует от 2,5 до 3 мас.% или в виде (S)-(+)-изомера варьирует от 1,25 до 1,5 мас.%.

5. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что процент бутилгидроксианизола, используемого в качестве антиокислительного агента, варьирует между 0,075 и 0,15 мас.%.

6. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что ее общий состав представляет собой: 2,5-3% кетопрофена, 2-4% бензофенона-4 (сулисобензона), 0,075-0,15% BHA (антиокислителя), 0-20% промоторов проницаемости, 0-0,5% отдушек, 20-50% этанола, достаточное количество очищенной воды (до 100%).

7. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что фармацевтически

приемлемые соли кетопрофена выбраны из группы, состоящей из солей натрия, калия, кальция, магния, трометамина, гидроксиэтиламина, ди(гидроксиэтил)амина, три(гидроксиэтил)амина, лизина, аргинина.

8. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемые эксципиенты выбраны из группы, состоящей из: вспомогательных веществ, витаминов, загустителей, защитных коллоидов, увлажнителей, полиолов, электролитов, гелеобразующих агентов, полимеров или сополимеров, эмульгаторов, стабилизаторов эмульсии, консервантов, липосом, этилового спирта, моноэтилового эфира диэтиленгликоля, триглицеридов EP со средней длиной цепи, мочевины, диметилсульфоксида (ДМСО), карбомера, изопарафин-лаурета-7, ксантановой камеди, каррагенина, камеди акации, камеди рожкового дерева, геля агара, альгинатов и метилгидроксицеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, этилцеллюлозы, полиакрилатов, поливинилового спирта, поливинилпирролидона, коллоидального диоксида кремния, пантенола.

9. Фармацевтическая композиция по п.8, отличающаяся тем, что она находится в форме геля, спрей-геля, лосьона, нежирного крема, приемлемая для местного лечения воспалительных патологий или заболеваний скелетных мышц, выбранных из миалгии/миозита, растяжений и ушибов.

10. Фармацевтическая композиция по п.9, содержащая кетопрофен, в форме спрей-геля, отличающаяся тем, что в ней присутствует пропеллент под давлением.

11. Фармацевтическая композиция по п.10, отличающаяся тем, что пропеллент выбран из группы, состоящей из азота под давлением и тетрафторэтана 134а.

12. Фармацевтическая композиция по п.11, отличающаяся тем, что пропеллентом является тетрафторэтан 134а.

13. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что она находится в форме гелей, спрей-гелей, лосьонов, нежирных кремов, приемлемая для местного лечения воспалительных патологий или заболеваний скелетных мышц, выбранных из миалгии/миозита, растяжений и ушибов.