

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 023396

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2016.05.31

(51) Int. Cl. A61K 47/34 (2006.01)  
A61K 47/44 (2006.01)  
A61K 9/00 (2006.01)

(21) Номер заявки  
201290789

(22) Дата подачи заявки  
2011.03.31

(54) ТЕРМОГЕЛЕОБРАЗУЮЩИЕ КОМПОЗИЦИИ АНЕСТЕТИКОВ

(31) 1050321-7; 61/325,418

(56) EP-A1-0517160  
WO-A1-2004076561  
WO-A2-2008015190  
US-A1-2004220283  
US-A1-2005027019  
WO-A1-03017977

(32) 2010.04.01; 2010.04.19

(33) SE; US

(43) 2013.04.30

(86) PCT/EP2011/055009

(87) WO 2011/121074 2011.10.06

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ФАРМАНЕСТ АБ (SE)

(72) Изобретатель:  
Сундберг Марк, Бродин Арие,  
Коллберг Нильс (SE)

(74) Представитель:  
Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится к термогелеобразующей фармацевтической композиции, содержащей от 1 до 10 мас.% одного или более местных анестетиков в форме основания, выбранных из группы, включающей лидокаин, прилокайн и мепивакаин, причем один или более анестетик солюбилизирован в 10 до 30 мас.% полиоксиэтилированного касторового масла, от 15 до 30 мас.% одного или более неионных блок-сополимеров полиоксиэтиленового и полиоксипропиленового типа; и воду и подходящей для местного применения. Указанная композиция дополнительно содержит полиоксиэтилированное касторовое масло и одно или более поверхностно-активных веществ для обеспечения термогелеобразующих свойств.

B1

023396

023396  
B1

### Область техники

Настоящее изобретение относится к новым фармацевтическим композициям для местного применения, содержащим местные анестетики. Указанные композиции можно применять для облегчения боли при клинических состояниях и клинических манипуляциях.

### Уровень техники

Местные анестетики широко применяют для подавления ноцицептивной боли и обычно вводят путем местной инъекции. Фармацевтические композиции для местной инъекции обычно содержат местные анестетики в концентрации от 1 до 2%.

При приготовлении фармацевтических композиций для местного применения предпочтительно, чтобы местный анестетик присутствовал в более высокой концентрации.

Местные анестетики амидного типа ATX-код N01BB (код по анатомической, терапевтической, химической системам классификации), представляют собой слабые основания с рК<sub>a</sub> около 8. Следовательно, в водном растворе при нейтральном рН указанные местные анестетики в основном находятся в форме кислоты. Однако, указанная форма кислоты имеет заряд и поэтому менее подходит для проникновения через биологические мембранны. Следовательно, предпочтительно, чтобы в фармацевтических композициях для местного применения местный анестетик присутствовал в форме основания, которое легко может проникать через биологические мембранны. Этого можно добиться путем доведения рН фармацевтических композиций до величины рН, близкой к величине рК<sub>a</sub> местного анестетика или даже предпочтительно превышающей указанную величину, т. е. величины рН 8 или выше.

Однако, при применении местных анестетиков в форме основания возникают проблемы, связанные с плохой растворимостью и стабильностью в водных растворах.

На решение указанной задачи направлен, например, EP 0833612, в котором описана фармацевтическая композиция, содержащая эвтектическую смесь лидокаинового основания и прилокаинового основания. Указанная смесь при комнатной температуре находится в виде масла и, следовательно, может быть включена в состав эмульсии. Указанную эвтектическую смесь можно получить только для небольшого числа смесей местных анестетиков с подходящими температурами плавления, например лидокаинового основания и прилокаинового основания.

В EP 1629852 описана система, в которой местный анестетик содержится в растворе при кислом рН, и его смешивают с буферным раствором с высоким рН только незадолго до применения, обеспечивая раствор местного анестетика с рН от 5,5 до 7. При величине рН в указанном интервале только небольшая часть местного анестетика присутствует в форме основания, которое легко проникает через мембранны.

Несмотря на множество попыток разработать эффективные топические композиции для местных анестезирующих агентов, все еще существует потребность в композиции, которая может безопасно и эффективно оказывать анестезирующее действие на участки внутри тела, удовлетворяя при этом требованиям стабильности, стерильности и удобства применения. С этой целью авторы настоящего изобретения исследовали различные термогелеобразующие агенты совместно с местными анестетиками амидного типа при щелочном рН. Полученные результаты показали, что трудно достичь стабильности и поддерживать стабильные условия даже при наличии подходящих кандидатов на роль таких термогелеобразующих агентов. Задачей настоящего изобретения является создание таких стабильных стерилизуемых термогелеобразующих фармацевтических композиций, содержащих один или более местных анестетиков в достаточно высокой концентрации и при достаточно высоком рН, способных обеспечивать эффективное обезболивание при местном применении, обеспечивающих простое применение совместно с обычными средствами и достаточную адгезию в месте применения, для осуществления анестезирующего действия безопасным, управляемым и заранее заданным образом.

### Описание изобретения

Перед описанием настоящего изобретения следует понимать, что терминология, применяемая в настоящем описании, используется только с целью описания конкретных вариантов реализации и не предназначена для ограничения, поскольку объем настоящего изобретения будет ограничен только прилагаемой формулой изобретения и ее эквивалентами.

Следует отметить, что употребление в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включает множественное число обозначаемых объектов, если контекст явно не предписывает иное.

Кроме того, термин "примерно" указывает на отклонение  $\pm 2\%$  от указанного значения, предпочтительно  $\pm 5\%$  и наиболее предпочтительно  $\pm 10\%$  от числовых значений, где это возможно.

В общем варианте реализации настоящее изобретение относится к стабилизированной термогелеобразующей фармацевтической композиции, содержащей эффективное для анестезии количество одного или нескольких местных анестетиков; полиоксиэтилен-касторовое масло в количестве примерно от 10 примерно до 30 мас.% и одно или более поверхностно-активных веществ в количестве по меньшей мере 15 мас.%, для придания указанной композиции термогелеобразующих свойств.

В частности, настоящее изобретение относится к стабилизированной термогелеобразующей фармацевтической композиции, содержащей:

(а) от 1 до 10 мас.% одного или более местных анестетиков в форме основания, выбранных из группы, включающей лидокаин, прилокайн и мепивакаин, причем один или более анестетиков солюбилизированы в 10 до 30 мас.% полиоксиэтилированного касторового масла;

(б) от 15 до 30 мас.% одного или более неионных блок-сополимеров полиоксиэтиленового и полиоксипропиленового типа и

(с) воды.

В настоящем описании термин "поверхностно-активное вещество" относится к любому агенту, действующему как эмульгатор и/или стабилизатор суспензии и/или загуститель, предпочтительно с термо-гелеобразующими свойствами и наиболее предпочтительно с термообратимыми гелеобразующими свойствами. Если в композиции применяют только одно поверхностно-активное вещество, указанное поверхностно-активное вещество необходимо выбирать осторожно и в подходящих количествах, так чтобы указанное вещество действовало как в качестве эмульгатора, так и в качестве загустителя, предпочтительно обладающих с термообратимыми гелеобразующими свойствами.

В настоящем описании термин "термогелеобразующий" означает, что композиции в общем случае представляют собой жидкости с низкой вязкостью при комнатной (обычной) температуре примерно от 20 до 25°C, но представляют собой гель при температуре тела примерно от 37 до 40°C. Переход между жидкостью и гелем не обязательно должен наблюдаться при температуре тела, но предпочтительно переход композиции должен наблюдаться в интервале примерно от 30 примерно до 37°C. Однако важно, чтобы переход был достаточно четким при определенной температуре или в достаточно узком температурном интервале. Термогелеобразующие композиции в общем случае можно вводить с помощью стандартных канюль или других приспособлений для инъекций, в предпочтительных вариантах реализации при помощи иглы/наконечника с внутренним диаметром примерно 1 мм, таким как примерно от 0,5 примерно до 2 мм, при комнатной температуре, при этом композиции образуют когезивный вязкий гель при температуре тела. В области местного применения лекарственных средств хорошо известно множество материалов с термогелеобразующими свойствами, таких как различные целлюлозы и поверхностно-активные блок-сополимеры. В настоящем изобретении подходящими являются композиции с модулем упругости ( $G'$ ) при комнатной температуре ниже примерно 20 Па, более подходящими с модулем упругости примерно 1 Па и в некоторых вариантах реализации от 0,001 до 0,1 Па, в то время как модуль упругости при температуре тела находится в диапазоне приблизительно от 50 до 10000 Па, как например, примерно  $10^4$  Па при температуре тела. Соответственно вязкость при комнатной температуре предпочтительно менее примерно 20 Па·с, более предпочтительно примерно от 0,4 примерно до 10 Па·с, предпочтительно менее примерно 20 Па·с. Композиции согласно настоящему изобретению, содержащие термогелеобразующие компоненты, подходящие для удовлетворения указанным требованиям, реализованы в следующих разделах. Термин "термообратимый" означает возможность повторения реологических характеристик после нагревания и охлаждения композиций.

"Стабилизированный" в настоящем изобретении указывает на то, что композиции не выпадают в осадок, не разрушаются или иным образом не изменяют свой внешний вид или пригодность в процессе хранения и/или тепловой стерилизации, включая их термогелеобразующие свойства и предпочтительно термообратимые гелеобразующие свойства.

Предпочтительно фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению дополнительно содержит солюбилизатор в количестве примерно от 0 примерно до 10 мас.%, более предпочтительно в количестве примерно от 1 примерно до 5 мас.%.

Фармацевтическая композиция содержит местные анестетики в количестве примерно от 1 примерно до 10 мас.%, предпочтительно в количестве примерно от 1 до 7 мас.%. Наиболее подходящие концентрации для включения зависят от пределов растворимости, которых можно достичь в системах композиций согласно настоящему изобретению. Нахождение таких эффективных концентраций входит в область знаний, известных специалисту, обладающему опытом в области изготовления составов местных анестетиков. Важной особенностью настоящего изобретения является итоговая величина pH фармацевтических композиций, которую регулируют для достижения величины, при которой достаточное количество местного анестетика (анестетиков) находится в форме незаряженного основания. Указанная особенность важна для улучшения проникновения местного анестетика в ткань и, следовательно, способности оказывать анестезирующее действие. Величина pH достаточно высокая, чтобы значительное количество местного анестетика находилось в форме основания (близкая к величине  $pK_a$  местного анестетика или выше указанной величины), является преимуществом по сравнению с физиологическим pH 7,4, поскольку это содействует проникновению незаряженной формы основания.

Следовательно, величину pH фармацевтической композиции регулируют при помощи подходящей кислоты или основания, так чтобы итоговая величина pH композиции была больше или равна  $pK_a$  местного анестетика минус 1,0, предпочтительно итоговая величина pH композиции больше или равна  $pK_a$  местного анестетика минус 0,5, еще более предпочтительно итоговая величина pH композиции больше или равна  $pK_a$  местного анестетика.

Если фармацевтическая композиция содержит два или более местных анестетиков, итоговую вели-

чину рН композиции регулируют относительно величины рК<sub>a</sub> местного анестетика с самой низкой величиной рК<sub>a</sub>.

Таблица 1  
Примеры величин рК<sub>a</sub> местных анестетиков

Местный анестетик	рК <sub>a</sub>
лидокаин	7,9
прилокайн	7,9
мепивакайн	7,6
ропивакайн	8,1
булевакайн	8,1
левобулевакайн	8,1

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению предпочтительно содержат один или нескольких местных анестетиков амидного типа АТХ-код N01BB в форме основания и имеют рН по меньшей мере 8,0. Такие подходящие местные анестетики амидного типа выбраны из группы, состоящей из лидокаина, прилокaina и мепивакаина. В одном из вариантов реализации местный анестетик, представляющий собой лидокаин в форме основания, присутствует в количестве от 1 до 7 мас.%, предпочтительно от 2 до 6 мас.%.

Полиоксиэтилированное касторовое масло, действующее в качестве основного солюбилизатора, присутствует в количестве от 10 до 30 мас.%, предпочтительно полиоксиэтилированное касторовое масло выбрано из полиоксиэтилена-35 касторовых масел и наиболее предпочтительно полиоксиэтилированное касторовое масло представляет собой Кремофор-EL. Производные полиоксиэтилированного касторового масла представляют собой ряд материалов, получаемых при взаимодействии различных количеств этиленоксида с касторовым маслом или гидрогенизованным касторовым маслом. Коммерчески доступны несколько различных типов указанных материалов, наиболее широко известна серия Кремофор (BASF Corp). Производные полиоксиэтилированного касторового масла представляют собой сложные смеси различных гидрофобных и гидрофильных компонентов. Представители каждого из указанных диапазонов имеют различные степени этоксилирования моль/звеньев ПЭГ согласно их численному индексу (n). Химические структуры полиэтоксилированных гидрогенизованных касторовых масел аналогичны полиэтоксилированным касторовым маслам, за исключением того, что двойная связь в алифатической цепи была насыщена путем гидрирования. В ЕвроФарм 2005 указано, что полиоксил - касторовое масло содержит главным образом рицинолеилглицерин, этоксилированный 30-50 молекулами этиленоксида, с небольшими количествами макроголрицинолеата и соответствующих свободных гликолей. В ЕвроФарм 2005 также указано, что полиоксил - гидрогенизированное касторовое масло содержит главным образом тригидрокистеарилглицерин, этоксилированный 7-60 молекулами этиленоксида. В полиоксила-35 касторовом масле (Кремофор EL) относительно гидрофобные составляющие составляют примерно 83% от всей смеси, основным компонентом которой является рицинолеат глицерина и полиэтиленгликоля. Другие гидрофобные составляющие включают сложные эфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля, а также некоторое количество неизмененного касторового масла. Гидрофильная часть (17%) состоит из полиэтиленгликолов и этоксилатов глицерина. Кремофор ELP, очищенный сорт Кремофора EL, также представляет собой полиоксила-35 касторовое масло, он имеет меньшее содержание воды, калия и свободных жирных кислот, и поэтому, как заявлено, обладает улучшенной стабильностью.

Синонимы, применимые к производным полиоксиэтилированного касторового масла, показаны в табл.2.

Таблица 2  
Синонимы выбранных производных  
полиоксиэтилированного касторового масла

Название	Синоним
Полиоксила-5 касторовое масло	Ассонон CA-5; касторовое масло ПОЭ-5; Etocas 5; Hetoxide C-5; Jeechem CA-5; ПЭГ-5 касторовое масло; полиоксиэтилена-5 касторовое масло.
Полиоксила-9 касторовое масло	Ассонон CA-9; касторовое масло ПОЭ-9; Jeechem CA 9; ПЭГ-9 касторовое масло; полиоксиэтилена-9 касторовое масло; Protachem C-A9.
Полиоксила-15 касторовое масло	Ассонон CA-15; касторовое масло ПОЭ-15; Jeechem CA15; ПЭГ-15 касторовое масло; полиоксиэтилена-15 касторовое масло; Protachem CA-15. .
Полиоксила-35 касторовое масло	Касторовое масло ПОЭ-35; Кремофор EL; Кремофор ELP; Etocas 35; глицерина и полиэтиленгликоля рицинолеат; ПЭГ-35-касторовое масло; полиэтоксилированное касторовое масло; полиоксиэтилена-35 касторовое масло.
Полиоксила-40	касторовое масло ПОЭ-40; Cirrasol G-1284; Crodurel40;

касторовое масло	Etocas 40; Eumulgin RO; Hetoxide C40; Jeechem CA-40; Marlowet R40; Niccol CO 40TX; Nonionic GR-40; ПЭГ-40 касторовое масло; полиоксиэтилена-40 касторовое масло; Protachem CA40.
Полиоксила-40 гидрогенизированное касторовое масло	Кремофор RH 40; Croduret 40; Eumulgin HRE 40; оксистеарат глицерина и полиэтиленгликоля; Hetoxide HC40; гидрогенизированное касторовое масло ПОЭ-40; Jeechem CAH-40; ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло; полиэтиленила-40 гидрогенизированное касторовое масло; полиоксиэтилена-40 гидрогенизированное касторовое масло; Lipocol HCO 40; Lipocol LAV HCO 40; Nikkol HCO 40 Pharma; Nonionic GRH-40; Protachem CAH-40.
Полиоксила-60 касторовое масло	Касторовое масло ПОЭ-60; Jeechem CA-60; Nikkol CO 60TX; ПЭГ-60 касторовое масло; полиоксиэтилена-60 касторовое масло.
Полиоксила-60 гидрогенизированное касторовое масло	Croduret 60; Eumulgin HRE 60; Hetoxide HC60; гидрогенизированное касторовое масло ПОЭ-60; Jeechem CAH-60; ПЭГ-60 гидрогенизированное касторовое масло; полиоксиэтилена-60 гидрогенизированное касторовое масло; Lipocol HCO 60; Nikkol HCO 60 Pharma; Protachem CAH-60
Полиоксила-100 касторовое масло	Гидрогенизированное касторовое масло ПОЭ-100; Jeechem CA-100; ПЭГ-100 гидрогенизированное касторовое масло; полиоксиэтилена-100 гидрогенизированное касторовое масло.
Полиоксила-100 гидрогенизированное касторовое масло	Cirrasol G-1300; Jeechem CA-100; Nikkol HCO 100 полиоксиэтилена-100 гидрогенизированное касторовое масло.
Полиоксила-200 касторовое масло	Hetoxide C200; Jeechem CA-200; полиоксиэтилена-200 касторовое масло; ПЭГ-200 касторовое масло; касторовое масло ПОЭ-200.
Полиоксила-200 гидрогенизированное касторовое масло	Гидрогенизированное касторовое масло ПОЭ-200; Jeechem CAH-200; ПЭГ-200 гидрогенизированное касторовое масло; полиоксиэтилена-200 гидрогенизированное касторовое масло.

Поверхностно-активное вещество может представлять собой неионное или ионное поверхностно-активное вещество, предпочтительно поверхностно-активное вещество представляет собой неионное поверхностно-активное вещество, присутствующее в количестве примерно от 15 до 25 мас.% и в некоторых вариантах реализации примерно от 18 до 22 мас.%. Возможно применять по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество, имеющее термообратимые гелеобразующие свойства. При помощи выбора поверхностно-активного вещества (веществ) с гидрофобными и гидрофильными доменами в соответствующих количествах возможно получить фармацевтические композиции с местными анестетиками, имеющие термообратимые гелеобразующие свойства. Это позволяет фармацевтическим композициям быть менее вязкими при комнатной температуре, а при нанесении на место применения вязкость композиции увеличивается. Поэтому композиция может безопасно оставаться в месте применения и доставлять активный ингредиент контролируемым образом. Предпочтительно поверхностно-активные вещества с термообратимыми гелеобразующими свойствами представляют собой неионные блок-сополимеры поли(оксиэтилена) и поли(оксипропилена), отвечающие общей формуле  $\text{HO}-[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]\alpha-[\text{C}_3\text{H}_6\text{O}]\beta-[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]\alpha-\text{H}$ , где  $\alpha$  и  $\beta$  представляют собой число гидрофильных цепей этиленоксида гидрофобных цепей пропиленоксида соответственно. В целом указанные соединения называют полоксамерами.

Соответственно согласно настоящему изобретению предпочтительно, чтобы фармацевтические композиции содержали неионные блок-сополимеры типа поли(оксиэтилена) и поли(оксипропилена), присутствующие в количестве по меньшей мере 15 мас.%, предпочтительно примерно от 18 до 25 мас.%, например от 20 до 22 мас.%. Особенно подходящие варианты таких блок-сополимеров содержат полоксамер с более высокой молекулярной массой и полоксамер с более низкой молекулярной массой, при этом полоксамер с более высокой молекулярной массой присутствует в избытке по отношению к полоксамеру с более низкой молекулярной массой. Обычно полоксамеры содержат смесь полоксамера 188 и полоксамера 407 соответственно, два полоксамера присутствуют в равных количествах или в близких к равным количествам. В отдельном варианте реализации массовое отношение полоксамира 407 к полоксамеру 188 составляет примерно от 1,5 до примерно 1,3. Дополнительный солюбилизатор в композициях согласно настоящему изобретению предпочтительно выбран из группы, состоящей из подходящих низших спиртов, таких как этанол, пропанол, изопропанол, пропиленгликоль и бензиловый спирт; глицеролформалия, гликофурола, полисорбатов, таких как полисорбат 80, и этилацетата. Наиболее предпочтительно солюбилизатор выбран из этанола и бензилового спирта.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению дополнительно содержат воду, дополняющую массу композиции до 100%. Некоторые предпочтительные варианты реализации настоящего изобретения представляют собой фармацевтические композиции, содержащие местный анестетик, выбранный из лидокaina и прилокaina, в количестве примерно от 2 до 6 мас.%; полиоксиэтилированное касторовое масло в количестве примерно от 15 до 30 мас.%; один или более блок-сополимеров этиленоксида и пропиленоксида в количестве от 15 до 30 мас.% и бензиловый спирт в количестве от 0 до 2 мас.%.

Другие предпочтительные варианты реализации настоящего изобретения представляют собой фармацевтические композиции, содержащие местный анестетик, выбранный из лидокаина и прилокайна, в количестве примерно от 2 до 6 мас.%; полиоксиэтилированное касторовое масло в количестве от 10 до 30 мас.%; один или несколько блок-сополимеров этиленоксида и пропиленоксида в количестве от 20 до 30 мас.% и этанол в количестве от 2 до 5 мас.%.

Другие варианты содержат от 2 до 6 мас.% лидокаина в форме основания; примерно от 20 до 30 мас.% полиоксиэтилированного касторового масла; примерно от 15 до 25 мас.% полоксамеров и не содержат солюбилизатора. Определенные варианты композиции согласно настоящему изобретению содержат примерно от 2 до 6 мас.% лидокаина в форме основания; примерно от 10 до 30 мас.% полиоксиэтилированного касторового масла; примерно от 15 до 25 мас.% полоксамеров; примерно от 1 до 5 мас.% этанола в качестве ко-солюбилизатора; величину pH указанной композиции доводят примерно от 8,0 до 8,5. Дополнительным примером указанных вариантов реализации является композиция, содержащая примерно 4% лидокаина в форме основания; примерно от 20 до 30 мас.% полиоксиэтилированного касторового масла; примерно от 20 до 25 мас.% полоксамеров; примерно от 2 до 4 мас.% этанола в качестве ко-солюбилизатора; величину pH указанной композиции доводят примерно от 8,0 до 8,5.

В указанных предпочтительных вариантах реализации полиоксиэтилированное касторовое масло выбрано из полиоксиэтилен-35 касторовых масел, предпочтительно Кремофор EL, а полоксамеры выбраны из полоксамира 188 и полоксамира 407 согласно вариантам реализации, описанным в общем случае ранее.

Также в указанных вариантах реализации композиции имеют величину pH примерно от 8,0 до 8,5.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть изготовлена в виде состава для местного применения на любой ткани слизистой оболочки, такого как, без ограничения, пероральное, назальное, окулярное, вагинальное, интрацервикальное, перицервикальное, внутриматочное, ректальное применение.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть приготовлена в виде состава для применения на здоровой, больной и/или поврежденной коже. Дермальное применение можно осуществлять непосредственно из емкости, вручную или при помощи или совместно с пластырями, бинтами и раневыми повязками.

Фармацевтическую композицию можно вводить при помощи шприца. Шприц может быть дополнительно снабжен аппликатором. Аппликатор может иметь форму трубки.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно применять для уменьшения боли при различных клинических состояниях и клинических процедурах.

Следовательно, в одном из аспектов настоящего изобретения предложен способ уменьшения боли при различных клинических состояниях и клинических процедурах, включающий применение фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

Примерами таких клинических состояний являются, без ограничения, заживающие раны, особенно ожоговые поражения, язвы кожи, геморрой, анальные трещины, инфекции, вызванные herpes zoster и herpes simplex, особенно губной герпес и генитальный герпес.

Примерами таких клинических процедур являются, без ограничения, акушерские процедуры, такие как процедуры во время родов, гинекологические процедуры, такие как аборты и введение внутриматочных средств (ВМС), гистероскопия, оплодотворение *in vitro*, самопроизвольные и плановые аборты, общее влагалищное исследование, стоматологические процедуры, хирургические процедуры, такие как пересадка кожи.

Возможно применение фармацевтической композиции на любой ткани слизистой оболочки, такое как, без ограничения, пероральное, назальное, вагинальное, интрацервикальное, перицервикальное, внутриматочное, ректальное применение. Фармацевтическую композицию можно также использовать для применения на здоровой, больной и/или поврежденной коже. Дермальное применение можно осуществлять непосредственно из емкости, вручную или при помощи или совместно с пластырями, бинтами и раневыми повязками.

Применение можно осуществлять при помощи шприца. Шприц может быть дополнительно снабжен аппликатором. Аппликатор может иметь форму трубки. Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения продукта, содержащего местные анестетики, включающему стадии обеспечения композиции местного анестетика амидного типа с концентрацией от 1 до 10 мас.%, солюбилизированного при помощи по меньшей мере 10 мас.% полиоксиэтилен-касторового масла и дополнительного солюбилизатора в количестве от 0 до 5 мас.%. Композиция дополнительно содержит одно или более поверхностно-активных веществ в количестве по меньшей мере примерно 15 мас.% для придания композиции термообратимых гелеобразующих свойств. Согласно указанному способу получают запечатанную емкость, содержащую композицию. Указанный способ дополнительно включает стадию, на которой указанную емкость с композицией подвергают термической стерилизации (автоклавированию) при температуре ниже 120°C, предпочтительно примерно от 110 до 120°C в течение примерно 10 мин, предпочтительно примерно при 115°C в течение примерно 10 мин. При помощи указанного способа получают стабильный продукт, обеспечивающий термообратимое гелеобразование и имеющий настолько низкое со-

держание жизнеспособных микроорганизмов, что указанный продукт подходит для местного введения внутрь организма. Любую из описанных ранее композиций можно применять в указанном способе производства. Значимым преимуществом является то, что композиции согласно настоящему изобретению можно стерилизовать для получения приемлемого продукта при менее жестких условиях, чем автоклавирование при 121°C в течение 15 мин, как в других случаях предполагают/требуют клинические учреждения, поскольку это значительно снижает риск образования потенциально опасных продуктов распада. Предполагают, что компоненты указанных систем могут синергетически вносить свой вклад в противомикробное действие в условиях указанного способа.

Композиции согласно настоящему изобретению, уже описанные в общем и приведенные в качестве примеров в следующем разделе, обеспечивают решение ряда технических задач. Во-первых, они содержат достаточно большое количество местного анестетика в самой эффективной форме, что требует сравнительно наличия высокого уровня солюбилизирующего агента, в качестве которого согласно настоящему изобретению было выбрано полиоксиэтилен-касторовое масло, присутствующее в композиции в количестве по меньшей мере 10 мас.%, и дополнительный солюбилизатор, такой как этанол. Указанные компоненты требуют тщательного взаимного согласования с агентами для придания композициям термообратимых гелеобразующих свойств для сохранения подходящих реологических свойств и достаточной стойкости к осаждению и другим разрушающим действиям как во время хранения, так и при последующей термической стерилизации.

В итоге, композиция согласно настоящему изобретению неожиданно хорошо отвечает сложным требованиям, состоящим в сильном управляемом анестезирующем действии на участке внутри организма, отличном удобстве применения и подходящей стабильности также после окончательной термической стерилизации и хранения.

#### Описание чертежа

Чертеж представляет собой график, иллюстрирующий высвобождение *in vitro* местных анестетиков из фармацевтических композиций

- - 5% прилокaina HCl в 20% кремофора, 1% бензилового спирта;
- - 5% лидокaina в 23% кремофора, 1% бензилового спирта;
- ▲- - 4% лидокaina в 23% кремофора, 1% бензилового спирта;
- △- - 3% лидокaina в 23% кремофора, 1% бензилового спирта;
- ◆- - 2% лидокaina в 23% кремофора, 1% бензилового спирта.

Примеры.

Материалы.

Лидокайн (форма основания) - Apoteket Produktion & Laboratorier (Eur. Kval. E.)

Прилокайн HCl - Ph Eur

Кремофор EL - BASF (техническое качество)

Полоксамер 188 - BASF (техническое качество)

Полоксамер 407 - BASF (техническое качество)

Бензиловый спирт - Ph Eur

Пример 1. Получение композиций, содержащих лидокайн.

Фармацевтические композиции, содержащие компоненты согласно табл. 3, готовили, как описано ниже.

Стадия 1. Компонент I растворяли в II или в соответствующих случаях в II и III при осторожном нагревании.

Стадия 2. Компоненты IV и V растворяли в VI в течение ночи в холодильнике, получая прозрачный немного вязкий раствор.

Стадия 3. Раствор, полученный на стадии 2, помещали в раствор, полученный на стадии 1, с последующим тщательным перемешиванием, получая опалесцирующий густой гель. Указанный гель можно сделать несколько менее густым путем введения соответствующего количества VII, которое компенсируется уменьшением количества VIII.

Стадия 4. pH полученного геля доводили до 8 при помощи VII.

Стадия 5. Оставшееся количество VIII помещали в смесь, полученную на стадии 4, для получения итогового количества препарата.

Таблица 3  
Составы, содержащие лидокайн

Компоненты	1	2	3	4	5	
I Лидокайн	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	г
II Кремофор EL	20,00	23,00	23,00	25,00	27,00	г
III Бензиловый спирт	1,00	1,00	2,00	0,00	0,00	г
IV Полоксамер 188	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00	г
V Полоксамер 407	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	г
VI Очищенная вода	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00	г
VII Соляная кислота	1,60	1,60	1,60	1,60	1,60	г
1M до pH 8 (приблизительно)						
VIII Очищенная вода (приблизительно)	11,40	8,40	7,40	7,40	5,40	г
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	г

Все составы имели термообратимые гелеобразующие свойства в результате наличия полоксамеров. При хранении при комнатной температуре не наблюдалось осаждения лидокaina при выбранном pH 8, при котором лидокайн присутствовал в основном в активной форме основания.

Пример 2. Получение состава, содержащего прилокайн.

Фармацевтическую композицию, содержащую компоненты согласно табл. 4, готовили, как описано ниже.

Стадия 1. Компоненты I и II растворяли в III в течение ночи в холодильнике, получая прозрачный немного вязкий раствор.

Стадия 2. Компонент IV растворяли в растворе, полученном на стадии 1.

Стадия 3. Компоненты V и VI помещали в раствор, полученный на стадии 2, с последующим тщательным перемешиванием, получая опалесцирующую смесь.

Стадия 4. pH полученной композиции доводили до 8 при помощи VII.

Таблица 4

Состав, содержащий прилокайн

Компоненты	% (масс./масс.)
I Полоксамер 188	9,5
II Полоксамер 407	8,6
III Вода	34,5
IV Прилокайн HCl	5,0
V Бензиловый спирт	0,9
VI Кремофор EL	19,9
VII NaOH 1M	17,3

Состав имел термообратимые гелеобразующие свойства в результате присутствия полоксамеров. Не наблюдалось осаждения прилокайна при выбранном pH 8, при котором прилокайн присутствовал в основном в активной форме основания.

Пример 3. Высвобождение местных анестетиков из фармацевтических композиций *in vitro*.

Определяли зависимость высвобождения лидокайна и прилокайна из фармацевтических композиций, полученных согласно примеру 1 и примеру 2, от времени. Полученные результаты представлены на чертеже. Можно было наблюдать равномерное высвобождение местного анестетика из различных фармацевтических препаратов. Скорость высвобождения зависела от концентрации местного анестетика.

Хотя в настоящей заявке были подробно описаны конкретные варианты реализации, это было сделано только в качестве примера с целью иллюстрации и не должно являться ограничением объема следующей прилагаемой формулы изобретения. В частности, авторы изобретения предполагают, что можно осуществить различные замены, изменения и модификации настоящего изобретения, оставаясь в рамках объема и сущности изобретения, определенных в формуле изобретения.

Пример 4. Композиции, содержащие 40 мг/г лидокайна и различные количества полоксамеров и сопр растворителей.

Фармацевтические композиции, содержащие компоненты согласно табл. 5, готовили, как описано ниже

Вариант 1.

1. Смешивание полоксамира 188 и полоксамира 407 в воде Milli-Q и одновременное охлаждение раствора для ускорения растворения.

2. Кремофор EL, лидокайн и этанол смешивали отдельно при нагревании до 55°C. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры.

3. Растворы, полученные на стадиях (1) и (2), смешивали между собой (центрифугирование 2000 об/мин, максимум 30 мин).

4. Измеряли pH полученного раствора и доводили pH до 8,0-8,3 при помощи 0,2-1,0M HCl при необходимости.

Вариант 2.

1. Смешивание полоксамера 188 и полоксамера 407 в воде Milli-Q и одновременное охлаждение раствора для ускорения растворения.

2. Кремофор EL, лидокаин и этанол смешивали отдельно при нагревании до 55°C. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры.

3. Растворы, полученные на стадиях (1) и (2), смешивали между собой.

4. Измеряли pH полученного раствора. Доводили pH до 8,0-8,3 при помощи 1M NaOH или HCl.

Реологические свойства полученных композиций испытывали при помощи динамических колебаний и измерений вязкости. Использовали прибор TA Instruments AR-2000 в следующих условиях:

Режим колебаний (усилие колебаний 25 Па)

Акриловый конус 4 см, 1°, зазор 27 мкм,

T=15-40°C

Повышение температуры=2°C/мин

Частота=1 Гц

Стабилизация: 2 мин перед каждым измерением и 20 с после каждого измерения

Таблица 5

Составы, содержащие 40 мг/г лидокаина, с pH, регулируемым при помощи 1M HCl. Образцы не автоклавировали

Полоксамера 188 /407 (мг/г)/	Кремофор EL (мг/г)	Со-растворитель (мг/г)	pH	HCl сумм. (M)	Вязкость при 20 °C (Па)	Реология (динамические колебания)	Примечания
120/90	210	20 этанол	8,08	0,02	5,9	T <sub>gel</sub> =24 °C G'(25 °C) = 0,5 Па, G'(37 °C) = 40 Па	Нет осадка при 4 °C, твердый гель при 50 °C
120/90	230	20 этанол	8,04	0,02	8,4	T <sub>gel</sub> = 25 °C G'(25 °C) = 0,001 Па, G'(37 °C) = 10 <sup>4</sup> Па	Нет осадка при 4 °C, твердый гель при 50 °C
120/90	250	20 этанол	8,08	0,02	13,2	T <sub>gel</sub> = 31 °C G'(25 °C) = 3 Па, G'(37 °C) = 5000 Па	Нет осадка при 4 °C, твердый гель при 50 °C

В табл. 4 представлен ряд композиций, являющихся подходящими в рамках описания настоящего изобретения.

#### Пример 5. Стерилизация композиций.

Споры Geobacillus searothermophilus (ATCC 7953) в различных количествах добавляли в композицию (120 мг/г полоксамера 188, 90 мг/г полоксамера 407, 270 мг/г кремофора EL, 50 мг/г лидокаина, вода до 1 г). 0,15 мл суспензии спор с различными количествами спор согласно табл. 5 добавляли к 30 мл продукта перед автоклавированием и инкубацией при 55-60°C в течение 5 дней.

Таблица 6

Процесс автоклавирования	Количество введенных спор (КОЕ/мл)				
	10 <sup>1</sup>	10 <sup>2</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>4</sup>	10 <sup>5</sup>
110 °/10 мин	<5	1,1×10 <sup>1</sup>	2,5×10 <sup>1</sup>	3,7×10 <sup>2</sup>	2,3×10 <sup>3</sup>
115 °/10 мин	<5	<5	<5	<5	<5

Полученные результаты указывают на достаточный уровень надежности стерилизации продуктов, содержащих лидокаин, согласно настоящему изобретению, достигаемый при 115°C в течение 10 мин.

Чтобы оценить, как различные температуры автоклавирования влияют на стабильность продукта, получали композицию, содержащую 110 мг/г полоксамера 188, 100 мг/г полоксамера 407, 270 мг/г кремофора EL и 50 мг/г лидокаина. Композиции автоклавировали при 121 и 115°C в течение 10 мин соответственно. В табл. 7 показано, что количество примесей было значительно ниже при 115°C.

Таблица 7

Процесс автоклавирования	Примеси (% от содержания лидокаина)
121 °/10 мин	0,73
115 °/10 мин	0,62

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая анестезирующая композиция содержащая:

(а) от 1 до 10 мас.% одного или более местных анестетиков в форме основания, выбранных из группы, включающей лидокаин, прилокаин и мепивакаин, причем один или более анестетиков солюбилизированы в 10-30 мас.% полиоксиэтилированного касторового масла;

(b) от 15 до 30 мас.% одного или более неионных блок-сополимеров полиоксиэтиленового и полиоксипропиленового типа и

(c) воды,

причем pH композиции больше или равен  $pK_a$  одного или более местных анестетиков.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая дополнительный солюбилизатор в количестве от 1 до 5 мас.%.

3. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, отличающаяся тем, что местный анестетик представляет собой лидокаин.

4. Фармацевтическая композиция по п.3, отличающаяся тем, что количество лидокаина составляет от 1 до 7 мас.%.

5. Фармацевтическая композиция по п.3 или 4, отличающаяся тем, что количество лидокаина составляет от 3 до 5 мас.%.

6. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, отличающаяся тем, что местный анестетик представляет собой прилокайн.

7. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, отличающаяся тем, что местный анестетик представляет собой мепивакаин.

8. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-7, отличающаяся тем, что полиоксиэтилированное касторовое масло представляет собой касторовое масло полиоксиэтилена-35.

9. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-8, отличающаяся тем, что указанные блок-сополимеры представляют собой полоксамер с более высокой молекулярной массой и полоксамер с более низкой молекулярной массой, причем полоксамер с более высокой молекулярной массой и полоксамер с более низкой молекулярной массой присутствуют примерно в равных количествах.

10. Фармацевтическая композиция п.9, отличающаяся тем, что блок-сополимеры представляют собой смесь полоксамиера 188 и полоксамиера 407.

11. Фармацевтическая композиция по любому из пп.2-10, отличающаяся тем, что дополнительный солюбилизатор представляет собой низший спирт.

12. Фармацевтическая композиция по п.11, отличающаяся тем, что низший спирт выбран из группы, состоящей из этанола, пропанола, изопропанола, пропиленгликоля и бензилового спирта.

13. Фармацевтическая композиция по любому из пп.2-10, отличающаяся тем, что дополнительный солюбилизатор выбран из группы, состоящей из глицеринформалая, гликофурола, полисорбата 80 и этил-ацетата.

14. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-13, характеризующаяся тем, что она обладает термогелеобразующими свойствами, имеет модуль упругости ( $G'$ ) менее 20 Па при комнатной температуре и модуль упругости ( $G'$ ) в диапазоне от 50 до 10000 Па при температуре тела.

15. Применение композиции по любому из пп.1-14 для получения лекарственного средства для уменьшения боли, возникающей при клинических процедурах.

16. Применение по п.15, отличающееся тем, что клинические процедуры представляют собой акушерские процедуры.

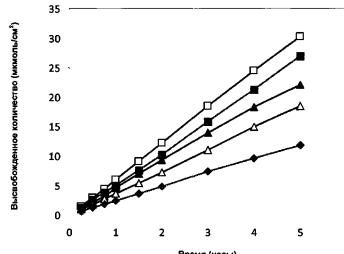
17. Применение по п.16, отличающееся тем, что акушерские процедуры представляют собой роды.

18. Применение по п.15, отличающееся тем, что клинические процедуры представляют собой гинекологические процедуры.

19. Применение по п.18, отличающееся тем, что гинекологические процедуры представляют собой аборт, введение внутриматочного устройства, гистероскопию, искусственное оплодотворение или общее влагалищное исследование.

20. Применение по любому из пп.15-19, отличающееся тем, что введение композиции осуществляют вагинально, интрацервикально, перицервикально и внутриматочно.

21. Применение по любому из пп.15-20, отличающееся тем, что композицию наносят на поверхность слизистой оболочки пациента с образованием термогеля на указанной поверхности слизистой оболочки.



Евразийская патентная организация, ЕАПО

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