



(51) МПК  
**A61K 31/405** (2006.01)  
**A61K 9/127** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: **2009139992/15**, **30.10.2009**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
**30.10.2009**

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: **30.10.2009**

(45) Опубликовано: **27.04.2011** Бюл. № 12

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
 поиске: **RU 2259204 C1**, **27.08.2005**. **RU 2134579 C1**,  
**28.08.1999**. **US 4938968 A**, **03.07.1990**.

Адрес для переписки:

**119121, Москва, ул. Погодинская, 10, ИБМХ  
 РАМН, комн.209, Е.Г. Тихоновой**

(72) Автор(ы):

**Арчаков Александр Иванович (RU),  
 Ипатова Ольга Михайловна (RU),  
 Медведева Наталья Велориковна (RU),  
 Прозоровский Владимир Николаевич (RU),  
 Торховская Татьяна Ивановна (RU),  
 Тихонова Елена Георгиевна (RU),  
 Широин Александр Владимирович (RU),  
 Воскресенская Анна Александровна (RU),  
 Санжаков Максим Александрович (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Учреждение Российской академии  
 медицинских наук Научно-  
 исследовательский институт  
 биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича  
 РАМН (ИБМХ РАМН) (RU)**

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТИЧЕСКИХ И  
 ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ОСНОВЕ ИНДОМЕТАЦИНА, ВКЛЮЧЕННОГО В  
 ФОСФОЛИПИДНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к области фармацевтики и касается фармацевтической композиции для лечения ревматических и воспалительных заболеваний в форме фосфолипидных наночастиц размером 10-30 нм, включающей фосфатидилхолин растительного происхождения, мальтозу и

индометацин, при следующем соотношении компонентов, мас. %: фосфатидилхолин 20-43, мальтоза 55-78, индометацин 2-8. Фармацевтическая композиция обладает повышенной противоревматической и противовоспалительной активностью при пероральном и внутривенном введении. 1 ил., 1 табл.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** (11) **2 417 079** (13) **C1**

(51) Int. Cl.  
*A61K 31/405* (2006.01)  
*A61K 9/127* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2009139992/15, 30.10.2009**

(24) Effective date for property rights:  
**30.10.2009**

Priority:

(22) Date of filing: **30.10.2009**

(45) Date of publication: **27.04.2011 Bull. 12**

Mail address:

**119121, Moskva, ul. Pogodinskaja, 10, IBMKh  
RAMN, komn.209, E.G. Tikhonovoj**

(72) Inventor(s):

**Archakov Aleksandr Ivanovich (RU),  
Ipatova Ol'ga Mikhajlovna (RU),  
Medvedeva Natal'ja Velorikovna (RU),  
Prozorovskij Vladimir Nikolaevich (RU),  
Torkhovskaja Tat'jana Ivanovna (RU),  
Tikhonova Elena Georgievna (RU),  
Shironin Aleksandr Vladimirovich (RU),  
Voskresenskaja Anna Aleksandrovna (RU),  
Sanzhakov Maksim Aleksandrovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Uchrezhdenie Rossijskoj akademii meditsinskikh  
nauk Nauchno-issledovatel'skij institut  
biomeditsinskoj khimii im. V.N. Orekhovicha  
RAMN (IBMKh RAMN) (RU)**

**(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF INDOMETACIN INCLUDED IN PHOSPHOLIPID  
NANOPARTICLES FOR TREATING RHEUMATIC AND INFLAMMATORY DISEASES**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to pharmaceuticals,  
and concerns a pharmaceutical composition for  
treating rheumatic and inflammatory diseases  
representing phospholipid nanoparticles sized 10-30  
nm, including herbal phosphatidylcholine, maltose

and indometacin in the following proportions, wt %:  
phosphatidylcholine 20-43, maltose 55-78,  
indometacin 2-8.

EFFECT: pharmaceutical composition exhibits  
higher antirheumatic and anti-inflammatory activity  
in oral and intravenous introduction.

1 dwg, 1 tbl

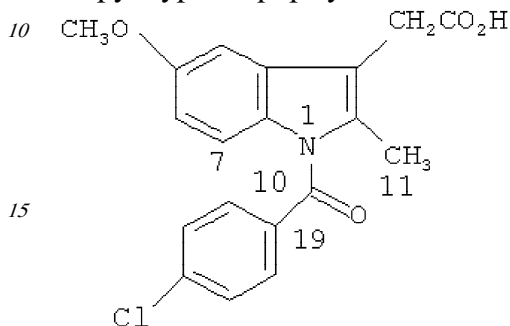
RU 2 417 079 C1

RU 2 417 079 C1

Изобретение относится к медицине и фармакологии и касается стабильной при хранении и эффективной по своему специфическому действию лекарственной композиции, которая состоит из наночастиц на основе растительных фосфолипидов, включающих антиревматический и антиартритный препарат индометацин.

Индометацин входит в группу нестероидных противовоспалительных средств и является производным индолуксусной кислоты. Его химическое название 1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1-индол-3-ацетат, брутто-формула  $C_{19}H_{16}ClNO_4$ .

Структурная формула -



Индометацин обладает противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим, а также некоторым антиагрегантным действием.

Механизм действия индометацина связан, в основном, с ингибированием биосинтеза ряда провоспалительных факторов, в том числе некоторых простагландинов, вызывающих в очаге воспаления развитие боли, повышение температуры и увеличение тканевой проницаемости. Это осуществляется за счет его воздействия на ферменты - циклооксигеназу-1 и циклооксигеназу-2. При суставном синдроме индометацин ослабляет и купирует боль в покое и при движении, уменьшает скованность и припухлость суставов, вызывает ослабление или исчезновение болевого синдрома ревматического и неревматического характера.

Применение индометацина рекомендуется при острых и хронических артритах различного генеза, в особенности при ревматических заболеваниях; при спондилоартритах, артрозах, внесуставных ревматических заболеваниях мягких тканей (бурсит, миозит), а также при отеках и воспалениях после травм и оперативных вмешательств (общехирургических, гинекологических, стоматологических и др.). Показана также возможность использования индометацина, как и других нестероидных противовоспалительных препаратов, для снижения тяжести проявлений болезни Альцгеймера [1] - за счет ингибирования синтеза  $\beta$ -амилоидного пептида [2].

Наиболее применяемая лекарственная форма индометацина - таблетки по 25 мг, содержащие в качестве вспомогательных веществ моногидрат лактозы, пшеничный крахмал, желатин, тальк, микрокристаллическую целлюлозу, стеарат магния. Выпускается индометацин также в виде ректальных суппозиторий (по 100 мг) [3, 4] и в формах для наружного применения (10%-ная мазь, 5%-ный гель), используемых для локального противовоспалительного воздействия [3, 4].

Кроме того, индометацин выпускается в виде порошка для приготовления глазных капель (0,1%), также оказывающих противовоспалительное действие. Существует также форма индометацина в виде растворов для внутривенного или внутримышечного введения, в ампулах по 2 мл, с концентрацией индометацина 30 мг/мл, выпускаемая под названием «метиндол» фирмами «Плива» (Хорватия) и «Полфа» (Польша) [5]. Такую форму предлагают использовать также для других целей - при терапии открытого артериального протока новорожденных. Имеются

отдельные сообщения об использовании инъекционного индометацина при купировании болей в мочеточнике [6], а также в качестве анальгезирующего послеоперационного средства [7]. В России такой препарат в настоящее время не производится.

5 Несмотря на столь широкую область применения индометацина и его хорошую эффективность, интенсивному использованию этого лекарства препятствуют его выраженные побочные эффекты. Наряду с риском артериальной гипертензии, бронхоспазма, тромбоцитопении, нарушений сердечного ритма особенно  
10 подчеркиваются негативное воздействие индометацина на желудочно-кишечный тракт, что особенно характерно для наиболее распространенной пероральной формы. Среди проявлений отмечают тошноту, рвоту, боли в эпигастрии, эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, желудочно-кишечные и ректальные  
15 кровотечения. Поэтому индометацин имеет широкий перечень противопоказаний, включающих эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта и некоторые проявления энтероколитов. Другим недостатком этого лекарства является его низкая водорастворимость, снижающая биодоступность, что требует применения высоких доз. А это, в свою очередь, повышает риск и степень побочных эффектов.

20 На поиски возможностей преодоления и снижения недостатков этого эффективного лекарственного средства направлены усилия многих исследователей. Так, разрабатываются различные системы контролируемого высвобождения индометацина, защищающие клетки кишечника от массивных доз лекарства. Например, известен способ, при котором таблетку сначала покрывают 2-10%  
25 раствором связывающего агента - оксипропил-метилцеллюлозы или поливинилпироллидона, затем вторым раствором, содержащим смесь этилцеллюлозы и оксипропилцеллюлозы с добавлением пластификатора, в качестве которого предлагается использование полиэтиленгликоля (патент США [8]). Предлагается  
30 также конструирование различного рода микро- и нанопереносчиков на основе биodeградируемых полимеров, например микрокапсулирование индометацина в биodeградируемые полимерные наночастицы из полилактидгликолида и его сополимера с полилактид-этиленгликолем, с использованием сжатого CO<sub>2</sub>. Показано медленное диффузионное высвобождение индометацина из таких частиц [9]. Имеется  
35 также способ получения нагруженных индометацином полимерных нанопереносчиков, составленных из амфифильного фосфозена с присоединенными поли-N-изопропилакриламидом и этилглицинатом - такие частицы показали улучшение фармакокинетики при подкожном введении [10]. Получение  
40 перечисленных лекарственных форм является сложным технологическим процессом. В вышеперечисленных работах не приведены сведения о биодоступности лекарства в условиях перорального введения.

Описаны способы получения липосомальных форм индометацина. Его включали в липосомы различного состава - с использованием соевого фосфатидилхолина и  
45 холестерина с добавлением стеариламина [11, 12], или дицетилфосфата [13], или циклодекстринов [14]. Отмечается большая биодоступность и улучшение фармакокинетики липосомального индометацина *in vivo* по сравнению с его свободной формой [14, 15] и повышенная противовоспалительная активность [13];  
50 показано значительное снижение вероятности возникновения язв, как побочных проявлений при терапии адьювантного артрита на модели животных [12]. В исследованиях использовались не только пероральные, но и другие пути введения лекарств: внутривенное [13], внутривнутрибрюшинное [11] или внутримышечное [14].

В то же время в фармацевтике для лечения ревматических заболеваний используют, в основном, пероральную форму индометацина, как наиболее удобную для пациента. При такой форме существенным критерием должна быть прежде всего степень абсорбции лекарства из желудочно-кишечного тракта, определяющая его биодоступность. Однако о разработке пероральных липосомальных форм индометацина не сообщается.

Имеется сообщение о другой фосфолипидсодержащей пероральной форме индометацина - в виде «пролекарства» (т.е. вещества, могущего служить метаболическим предшественником лекарства) на основе фосфатидилхолина под условным названием DP-155. В нем жирная кислота в положении sn-2 химически замещена на индометацин, присоединенный к молекуле фосфолипида через т.н. «линкер» (связывающий фрагмент) - 6-аминогексановую кислоту, а в положении sn-1 остается пальмитиновая кислота [16]. Принцип данной разработки основан на том, что в кишечнике связь sn-2 расщепляется под действием фосфолипазы A<sub>2</sub> с постепенным высвобождением индометацина [16, 17]. При пероральном введении крысам такое пролекарство проявило в 5-10 раз меньшую токсичность по сравнению со свободным лекарством [16]. Впоследствии теми же авторами было показано, что расщепление пролекарства фосфолипазой A<sub>2</sub> и абсорбция индометацина зависят от длины использованного линкера - т.е. расстояния между индометацином и фосфолипидной частью молекулы [18]. Недостатком данных разработок в плане перспектив практического использования является громоздкость химического синтеза, включающего шесть стадий.

Задачей настоящего изобретения является разработка технологии получения фосфолипидной композиции индометацина со средним диаметром липосомально-мицеллярных частиц 10-30 нм, обладающей большей биодоступностью и, следовательно, меньшей степенью побочных эффектов по сравнению со свободным лекарством и способной выдерживать длительное хранение.

Поставленная задача решается путем создания фармацевтической композиции для лечения ревматических и воспалительных заболеваний в форме фосфолипидных наночастиц размером 10-30 нм, включающей фосфатидилхолин растительного происхождения, мальтозу и индометацин при следующем соотношении компонентов, мас. %:

фосфатидилхолин	- 20-43
мальтоза	- 55-78
индометацин	- 2-8

Используемый фосфатидилхолин является основным компонентом высокоочищенного растительного соевого фосфолипида с содержанием не менее 78-95 мас. %. Другие фосфолипидные компоненты могут содержаться в количествах, не превышающих допустимые (лизофосфатидилхолина до 4 мас. %, следовые количества других фосфолипидов).

В качестве вспомогательных фармакологически приемлемых веществ композиция содержит мальтозу, являющуюся криопротектором на стадии сублимационной сушки. Добавление мальтозы дает возможность получения лиофилизата, способного после регидратации полностью восстанавливать свою структуру, в частности, размер частиц.

Согласно изобретению предложенная композиция позволяет получать фармацевтический препарат с большим всасыванием из кишечника в кровяное русло и более выраженным противоревматическим действием по сравнению с исходным

лекарством. Это позволяет снизить необходимую дозу индометацина и тем самым его негативные побочные действия на систему желудочно-кишечного тракта.

Способ получения фосфолипидной композиции индометацина (условное название «Индолип») осуществляется следующим образом.

5 Материалы и методы

В работе использовались следующие материалы:

1. Соевый фосфолипид фирмы Липоид ГмбХ, Германия с содержанием фосфатидилхолина 78-95%.

10 2. Мальтозы моногидрат фирмы MERCK, Германия.

3. Вода для инъекций.

4. Индометацина субстанция.

Пример 1. Получение индометацина в составе фосфолипидных частиц

15 25 г мальтозы растворяют в 200 мл воды с температурой 45°C (до полного растворения). В полученный раствор добавляют 625 мг индометацина и 6,25 г фосфолипида. С помощью бытового блендера проводят гомогенизацию полученной смеси и доводят ее объем до 250 мл.

20 Полученную грубую эмульсию пропускают через гомогенизатор (Mini-Lab 7.3 VH, Rappie, Дания) при давлении 800 бар, 5 циклов. Регистрируют светопропускание при 660 нм. Фильтруют препарат через фильтр 0,22 мкм. Повторно регистрируют светопропускание при 660 нм, наблюдают его увеличение. Определяют размер частиц в препарате с помощью прибора Beckman N5. Анализируют содержание индометацина в полученном препарате с помощью высокоэффективной жидкостной

25 хроматографии (ВЭЖХ).  
Средний размер частиц в полученной композиции - 27,0±2,0 нм.

Состав полученной композиции, мас. %:

30	фосфатидилхолин	- 32
	мальтоза	- 62
	индометацин	- 6

Препарат разливают во флаконы по 10 мл и лиофильно высушивают.

35 Для определения размера частиц лиофильно высушенного препарата содержащее флакона растворяют в 10 мл очищенной воды. Размер частиц в препарате определяют с помощью прибора Beckman N5.

40 Пример 2. Композицию с содержанием фосфатидилхолина - 39%, мальтозы - 56%, индометацина - 5% и размером частиц 12±2 нм (96,3%) получают аналогичным образом, после 8 циклов гомогенизации

Характеристика композиции индометацина в составе фосфолипидных наночастиц  
Определение размера частиц

Анализ размера частиц с помощью прибора Beckman N5 (см. табл.1)  
свидетельствует о том, что более 96% частиц имеют размер (19,0±2,0) нм.

45 Определение размера частиц в препарате индометацин в составе нанофосфолипидных частиц (сер.03.05.09)

Таблица				
N измерения	Область измерения, нм	Распределение частиц		
		размер, нм	содержание, %	стандартное отклонение, нм
1	3,0-450,0	17,1	96,06	1,1
2	3,0-450,0	20,3	96,70	1,7
3	3,0-450,0	19,8	97,13	2,1

4	3,0-450,0	20,8	97,87	1,3
5	3,0-450,0	18,6	96,11	2,2

Содержание в препарате частиц с размером от 10 до 18 нм - 0,5-1,0%.

5 Содержание частиц с размером от 22 до 30 нм - 3,0-3,5%.

После регидратации лиофильно высушенного препарата характер распределения частиц по размеру и размер основной по размеру фракции частиц также не изменяется: более 96% частиц сохраняют размер (19,0±2,0) нм.

Количественное определение лекарственной субстанции

10 Определение лекарственной субстанции в фосфолипидном препарате осуществляли методом ВЭЖХ. Для этого к препарату и добавляли 9-кратный избыток метанола, тщательно перемешивая на смесителе. ВЭЖХ анализ аликвот приготовленного раствора (1-10 мкл) проводили на приборе Agilent Technology 1200 (США). Разделение  
15 компонентов смеси достигалось с использованием аналитической обращенно-фазной колонки Zorbax Eclipse XDB-C18 4.6×150 мм, 5 микрон, при 25°C. Подвижная фаза: А - 0,01% раствор муравьиной кислоты; Б - ацетонитрил, содержащий 0,01% муравьиной кислоты. Для определения концентрации использовали калибровочную кривую зависимости площади пика от количества соответствующих стандартных образцов  
20 субстанций. По данным ВЭЖХ встраивание индометацина в фосфолипидные наночастицы составляет около 96%. После регидратации лиофильно высушенного препарата степень встраивания индометацина в фосфолипидные наночастицы сохраняется, оставаясь в пределах 96%.

25 Согласно изобретению предложенная композиция позволяет получать фармацевтический препарат индометацина, который при традиционном для этого лекарства пероральном введении [3] обеспечивает более высокую биодоступность индометацина по сравнению со свободной его формой.

30 Биологическое действие композиции индометацина в составе фосфолипидных наночастиц

Пример 3. Изучение биодоступности индометацина в свободной форме и в форме фосфолипидных наночастиц при пероральном введении у крыс

35 Для оценки биодоступности индометацина в составе предложенной композиции было проведено определение его концентрации в крови у крыс в динамике после перорального введения в сравнении со свободным индометацином в одной и той же дозе. Был отработан метод определения количества индометацина в крови и тканях, обладающий достаточной чувствительностью для регистрации и анализа очень низких  
40 количеств этого лекарства. Для этого был использован высокоэффективный жидкостный хроматограф Agilent 1100, соединенный с квадрупольным масс-спектрометрическим детектором Agilent G1956B (Agilent Technologies, США); в качестве внутреннего стандарта использовали диклофенак.

45 Раствор фармацевтической композиции на основе индометацина, включенного в фосфолипидные наночастицы, вводили перорально крысам породы Wistar весом (350±20) г, содержащимся на стандартной диете, в дозе по 2,8 мг/кг индометацина (терапевтическая доза). Параллельно другой группе крыс вводили свободный индометацин в той же дозе по 1 мл в виде суспензии в 4% растворе мальтозы. Анализировали содержание индометацина в крови (отбор из хвостовой вены в  
50 пробирки с гепарином) через 0,25, 0,5, 1 и 2 часа (по 5 животных в каждой группе). Определение проводили в метанольном экстракте, полученном после обработки 9-кратным объемом метанола с последующим удалением осадка белков центрифугированием.

Показано, что при пероральном введении «нанофосфолипидного» индометацина (т.е. в составе предлагаемой композиции), всасывание из желудочно-кишечного тракта происходит быстрее и эффективнее. После введения свободного лекарства наблюдалось его постепенное медленное накопление в крови в течение 1 часа до 2,1 мкг/мл крови. В отличие от этого для индометацина, вводимого в составе предлагаемой нанофосфолипидной фармацевтической композиции, максимальная концентрация индометацина в крови оказалась почти в 4 раза выше - 6,7 мкг/мл и достигалась раньше - уже через 15 минут, т.е. в первой же измеряемой точке. Расчет площади под кривой «концентрация - время» (принятого фармакокинетического параметра, характеризующего биодоступность препарата) дал для «нанофосфолипидного» индометацина величину почти в 3 раза более высокую (91,8 мин×мкг/мл), чем для свободной субстанции (39,2 мин×мкг/мл).

На чертеже представлено содержание индометацина в крови крыс после перорального введения в свободном виде (треугольники) и в виде фосфолипидной композиции (индолип, квадраты).

Таким образом, встраивание индометацина в фосфолипидные наночастицы существенно повышает его биодоступность, что позволяет уменьшать в несколько раз (в среднем 3,5 раза для разных временных точек) дозу вводимого перорально лекарства, снижая тем самым риск и степень побочных действий индометацина, особенно на систему желудочно-кишечного тракта.

Содержание индометацина в тканях крыс после его введения в свободной форме и в составе композиции на основе фосфолипидных наночастиц

Было проведено сравнение содержания индометацина в разных тканях после перорального введения препаратов в количествах, эквивалентных по среднему результирующему уровню в крови согласно выше приведенным данным - при дозе «нанофосфолипидного» индометацина в 3,5 раза меньшей, чем для свободного. То есть терапевтической дозе свободного индометацина (2,8 мг/кг) условно соответствует вводимая доза индометацина в нанофосфолипидной форме 0,8 мг/кг. Оценивалось количество индометацина через 30 минут, 1 час и 2 часа после перорального введения препаратов в селезенке, сердце, почках и в печени путем гомогенизации навесок тканей (100-150 мг) в 9-кратном объеме метанола (с использованием гомогенизатора типа "Potter S" фирмы Braun) с последующим им ВЭЖХ и масс-спектрометрическим анализом.

Получено, что при сходном количестве индометацина, попавшего в системный кровоток, содержание лекарства, введенного в форме фосфолипидных наночастиц, в сердце и селезенке ниже, чем для его свободного аналога. Так, через 30 минут после введения лекарства в сердце его обнаруживается 35 нг/100 мг ткани для фосфолипидной формы и 98 нг/100 мг ткани для свободного препарата. К 1 часу эта разница несколько сглаживается (35 и 59 нг/100 г соответственно), сохраняясь вплоть до 2 часов. Различие проявляется и в ткани селезенки: через 30 минут после введения - 42 и 118 нг/100 мг ткани для «нанофосфолипидного» и свободного препарата соответственно, через 1 час - соответственно 31 и 45 нг/100 мг ткани и через 2 часа - практически сходные значения. Более низкие значения для нанофосфолипидной формы наблюдались и в других тканях, за исключением кратковременного подъема через 30 минут в печени и через 60 минут в почках, что связано, вероятно, с кинетикой элиминации лекарства.

Таким образом, даже при более низкой вводимой дозе, но при сходном уровне в крови (а значит, и сходном терапевтическом эффекте), в здоровые ткани при введении



предлагаемой композиции попадает меньшее количество индометацина, чем при введении его свободной формы, что, по всей вероятности, будет способствовать снижению и других побочных проявлений индометацина, помимо щадящего эффекта на систему желудочно-кишечного тракта.

5 Действие фосфолипидной композиции, содержащей индометацин, на модели адьювантного артрита у крыс

10 Специфическое действие разработанной фосфолипидной композиций, содержащей индометацин (условное название «Индолип»), было исследовано на крысах с моделью адьювантного артрита, индуцированного с помощью микобактерий вакцинного штамма БЦЖ-1. Суспензию микобактерий в минеральном масле вводили субплантарно однократно в правую лапу крысы. Через 14-15 дней, когда появились признаки патологии (вторичный отек), вводили животным индометацин в составе 15 фосфолипидной композиции внутримышечно в дозах 2,5, 1,5 и 0,75 мг на кг веса животных. Степень воспалительной реакции оценивали по изменению объема сустава, вызванному отеком и последующим лечением.

20 Было обнаружено, что в то время как свободный индометацин оказывал влияние только в максимальной введенной дозе, при ведении его в составе фосфолипидной композиции даже очень низкие дозы индометацина (0,75 мг/кг), в 4 раза ниже терпапеватических, оказывали заметное терапевтическое действие, снижая объем сустава (на 1,2 отн.ед.).

25 Полученные данные свидетельствуют о том, что использование предлагаемой нанофосфолипидной формы индометацина позволит вводить значительно меньшее количество лекарства. То есть для достижения той же лечебной концентрации в крови доза вводимого лекарства будет снижена в несколько раз, что уменьшит (а возможно и устранил полностью) риск и степень его побочных действий.

30 Таким образом, разработанная фосфолипидная композиция индометацина как в пероральной, так и в инъекционной форме, может быть использована для лечения ревматических заболеваний в меньших количествах, чем это требуется в настоящее время для существующих традиционных форм этого лекарства. Преимуществами 35 данной композиции индометацина являются ее высокая клеточная проницаемость, хорошая растворимость в водных растворах и стабильность при хранении. Такие свойства позволят применять индометацин в составе фосфолипидных наночастиц для лечения воспалительных заболеваний, в том числе для создания новых лекарственных форм: капли глазные, гели глазные, раствор для инъекций.

40

45

50

## ЛИТЕРАТУРА

1. Veld B.A., Ruitenberg A., Hofman A., Launer LJ, van Duijn C.M., Stijnen T., Breteler M.M.B., Stricker B.H.C. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J. Med.*, 2001, 345, 1515–1521.
2. Weggen S., Eriksen J.L., Das P., Sagi S.A., Wang R., Pietrzik C.U., Findlay K.A., Smith T.E., Murphy M.P., Bulter T. A subset of NSAIDs lower amyloidogenic Abeta42 independently of cyclooxygenase activity. *Nature (Lond)* 2001, 414, 212–216.
3. Регистр лекарственных средств России, М., 2000 г.
4. Indomethacin. *European Pharmacopoeia*, 4<sup>th</sup> Edition, 2002, 1359-1360.
5. Weryńska-Przybylska J, Brzozowska-Jurkowska M, Eyman E., , Graff-Wróblewska T, Juszczak T. et al. Clinical evaluation of metindol in 60 mg ampoules for intramuscular injections. *Reumatologia.* 1979;17(3):353-357.
6. Sjödin J.G., Holmlund D. Indomethacin by intravenous infusion in ureteral colic. A multicentre study. *Scand J. Urol Nephrol.*, 1982, 16(3), 221-225.
7. Maunuksela E.L., Olkkola K.T., Korpela R. Intravenous indomethacin as postoperative analgesic in children: acute effects on blood pressure, heart rate, body temperature and bleeding. *Ann Clin Res.*, 1987, 19(5), 359-363.
8. Mehta A.M., Ramsey N.J. Controlled release indomethacin. United States Patent 4938968, 07.03.1990.
9. Liu H., Finn N., Yates M.Z. Encapsulation and sustained release of a model drug, indomethacin, using CO(2)-based microencapsulation. *Langmuir*, 2005, 21(1), 379-385.
10. Zhang J.X., Li S.H., Li X.H., Qiu L.Y., Li X.D., Li X.J., Jin Y., Zhu K.J. Physicochemical characterization, in vitro, and in vivo evaluation of indomethacin-loaded nanocarriers self-assembled by amphiphilic polyphosphazene. *J.Biomed. Mater.Res.A.* 2008, 86(4), 914-925.
11. Srinath P., Vyas S.P., Diwan P.V. Preparation and pharmacodynamic evaluation of liposomes of indomethacin. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2000, 26(3), 313-321.
12. Srinath P., Chary M.G., Vyas S.P., Diwan P.V. Long-circulating liposomes of indomethacin in arthritic rats - a biodisposition study. *Pharm. Acta Helv.*, 2000, 74(4), 399-404.
13. Katare O.P., Vyas S.P., Dixit V.K. Enhanced in vivo performance of liposomal indomethacin derived from effervescent granule based proliposomes. *J. Microencapsul.*, 1995, 12(5), 487-493.
14. Chen H., Gao J., Wang F., Liang W. Preparation, characterization and pharmacokinetics of liposomes-encapsulated cyclodextrins inclusion complexes for hydrophobic drugs. *Drug Deliv.*, 2007, 14, 201-208.
15. Stozek T. Bioavailability of indomethacin in liposomes. *Acta Pol Pharm.*, 1992, 49(4), 21-26.
16. Dvir E., Elmann A., Simmons D., Shapiro I., Duvdevani R., Dahan A., Hoffman A., Friedman J.E. DP-155, a Lecithin Derivative of Indomethacin, is a

Novel Nonsteroidal Antiinflammatory Drug for Analgesia AND Alzheimer's Disease Therapy. CNS Drug Reviews, 2007, 13, 2, 260-277.

5 17. Dahan A., Duvdevani R., Dvir E., Elmann A, Hoffman A. A novel mechanism for oral controlled release of drugs by continuous degradation of a phospholipid prodrug along the intestine: *in-vivo* and *in-vitro* evaluation of an indomethacin-  
lecithin conjugate. J. Control Release, 2007, 119(1), 86-93.

10 18. Dahan A, Duvdevani R, Shapiro I, Elmann A, Finkelstein E, Hoffman A. The oral absorption of phospholipid prodrugs: *in vivo* and *in vitro* mechanistic investigation of trafficking of a lecithin-valproic acid conjugate following oral administration. J. Control Release. 2008, 126(1), 1-9.

#### Формула изобретения

15 Фармацевтическая композиция для лечения ревматических и воспалительных заболеваний на основе индометацина в форме фосфолипидных наночастиц размером 10-30 нм, включающая 78-95%-ный фосфатидилхолин растительного происхождения, мальтозу и индометацин, при следующем соотношении компонентов,  
20 мас. %:

Фосфатидилхолин	20-43
Мальтоза	55-78
Индометацин	2-8

25

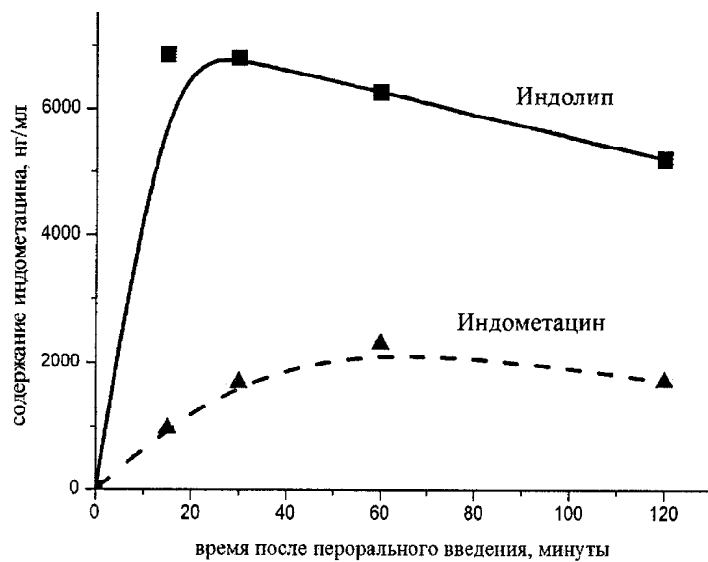
30

35

40

45

50



Содержание индометацина в крови крыс после перорального введения его в свободном виде и в виде фосфолипидной композиции (Индолип).