



УКРАЇНА

(19) UA (11) 45833 (13) U  
(51) МПК (2009)  
A61K 31/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) ЕМУЛЬСІЙНО-СУСПЕНЗІЙНИЙ КРЕМ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРКЕРАТОЗНИХ ДЕРМАТОМІКОЗІВ

1

2

(21) u200906545

(22) 22.06.2009

(24) 25.11.2009

(46) 25.11.2009, Бюл.№ 22, 2009 р.

(72) ДАВТЯН ЛЕНА ЛЕВОНІВНА, ДЯЧУК КОСТЯНТИН МИКОЛАЙОВИЧ, КАЛЮЖНА ЛІДІЯ ДЕНИСІВНА, ОЛІФІРОВА ТЕТЯНА ФЕДОРІВНА, КОРОЛЬОВА ЖАНЕТТА ВАЛЕНТИНІВНА

(73) ДАВТЯН ЛЕНА ЛЕВОНІВНА, ДЯЧУК КОСТЯНТИН МИКОЛАЙОВИЧ, КАЛЮЖНА ЛІДІЯ ДЕНИСІВНА, ОЛІФІРОВА ТЕТЯНА ФЕДОРІВНА, КОРОЛЬОВА ЖАНЕТТА ВАЛЕНТИНІВНА

(57) Емульсійно-суспензійний крем для лікування гіперкератозних дерматомікозів, що включає як діючі речовини бетаметазон та клотримазол і як допоміжні - пропіленгліколь, вазелін та очищену

воду, який відрізняється тим, що як діючі речовини він додатково містить сечовину і стрептоцид, а як допоміжні додатково містить трилон Б, емульгатор № 1 та вазелінову олію, при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

бетаметазону валерат	0,05-0,065
клотримазол	0,8-1,0
сечовина	50-100
стрептоцид	1,0-2,0
пропіленгліколь	5,0-25,0
трилон Б	0,05-1,0
емульгатор № 1	5,0-10,0
вазелінова олія	10,0-20,0
вазелін	5,0-10,0
вода очищена	решта.

Корисна модель відноситься до галузі медицини та фармації і може знайти застосування в дерматологічній практиці для лікування дерматомікозів, що ускладнені гіперкератозами.

Проблема лікування грибкових захворювань є одним з складних у світовій медицині та залишається актуальною для охорони здоров'я та населення України. Захворювання на мікози в Україні за останні роки має тенденцію до росту. Частота цих захворювань обумовлена не тільки більшою чисельністю грибів у природі, особливо їх спроможністю збільшити свою патогенність та вірулентність під впливом різних факторів зовнішнього середовища, а також збільшення антибактеріальних лікарських засобів широкого спектру дії, імунодепресантів і інших препаратів, що знижують спроможність сапрофітної флори людини, запобігає ріст патогенних мікроорганізмів, виключаючи гриби.

Важливе місце при лікуванні дерматомікозів займає місцева терапія, тобто основними лікарськими формами є мазі, креми, гелі, розчини для зовнішнього застосування.

У найбільшому асортименту на ринку України та в світі представлені м'які лікарські засоби, що в якості активних субстанції містять похідні азолу (ізоконазол, кетоконазол, клотримазол, міконазол, тощо). В Україні зареєстровано лікарський засіб Клотримазол гексал® крем (Компендиум, 2008,

реєстраційний №UA/3445/01/01 от 14.09.2005 до 14.09.2010)

Клотримазол (1-(о-хлоро- $\alpha$ ,  $\alpha$ -дифенілбензил)імідазол), (Ph Eur).

Клотримазол - місцево діючий протигрибковий препарат із групи похідних імідазолу. Призначають при мікозах шкіри, що викликані дерматоміцетами, пліснявими грибами, при мікозах шкіри з вторинною інфекцією, а також при урогенітальному кандидозі.

Для лікування дерматитів особливу роль грають препарати з групи глюкокортикоїдів, що okazують протизапальну, протизудну та протиалергічну дію. Частіше всього в м'яких лікарських засобах застосовують фторировані глюкокортикоїди - бетаметазон (дипропионат, валерат, динатрія фосфат, ацетат).

Бетаметазона валерат (прегна-1,4-диен-3,20діон,9-флуоро-11 $\beta$ ,21 дигідрокси-16-метил-17[(1-оксопентил)окси]-, (11 $\beta$ , 16 $\beta$ )), USP 24, ДФУ.

Застосовується для лікування дерматозів з алергічним компонентом: атопічний дерматит, запалення шкіри, контактний дерматит, нейродерміт, алергічна екзема, кропивниця. В США зареєстровано лікарський засіб під комерційною назвою Diprosone (патент США 4489070, 1984 р.).

(13) U

(11) 45833

(19) UA

В патенті США 4298604, 1981 р. описано опис лікарського засобу, що містить бетаметазона дипропіонат і клотримазол на гідрофільно-ліпофільній основі. Однак вищенаведені препарати не вирішують проблему вторинної бактеріальної інфекції, хоча ефективно запобігають виникненню вторинних грибкових інфекцій. З метою вирішення даної проблеми до складу препарату вводять антимікробну речовину.

Як найближчий аналог вибрано крем Тридерм фірми Шеринг-Плау, що містить як активні речовини комбінацію бетаметазону дипропіонату, клотримазолу і гентаміцину сульфату, а як допоміжні речовини - рідкий парафін, білий вазелін, цетостеариловий спирт, пропіленгліколь, цетомакроголь-1000, бензиловий спирт, натрію двоосновний фосфат дигідрат, фосфорну кислоту, натрію гідроксид (для встановлення необхідного значення pH), очищену воду (див. Компендіум, 2008, реєстраційний № UA/2022/02/01 от 19.04.2007 до 19.04.2012).

Недоліком найближчого аналогу є недостатня терапевтична ефективність, оскільки лікувальну дію крем проявляє тільки відносно чутливих до препарату збудників і у багатьох випадках при застосуванні його створюється резистентна до антибіотиків форма мікроорганізмів, зокрема проявляється резистентність до гентаміцину сульфату *Pseudomonas aeruginosa* та/або *Staphylococcus aureus*.

В основу корисної моделі покладено завдання створити такий емульсійно-суспензійний крем для лікування гіперкератозних дерматомікозів, що включає як діючі речовини бетаметазон та клотримазол і як допоміжні - пропіленгліколь, вазелін та очищену воду, який, згідно з корисною моделлю, як діючі речовини додатково містить сечовину і стрептоцид, а як допоміжні додатково містить трилон Б, емульгатор №1 та вазелінову олію, при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

Бетаметазон валерат - 0,05 - 0,065; Клотримазол - 0,8 - 1,0; Сечовина - 5,0 - 10,0; Стрептоцид - 1,0 - 2,0; Пропіленгліколь - 5,0 - 25,0; Трилон Б - 0,05 - 1,0; Емульгатор №1 - 5,0 - 10,0; Вазелінова олія - 10,0 - 20,0; Вазелін - 5,0 - 10,0; Вода очищена - інше.

Стрептоцид (Сульфаніламід) (параминобензенсульфонамід), (Ph Eur) це антибактеріальний засіб з групи сульфаніламідів. Він блокує присвоєння парааминобензоату і синтез фолієвої кислоти в мікробній клітині.

Сечовина ( $\backslash$ -{o-хлоро-а,а-дифенілбензш}імідазол). ДФУ є місцево діючою речовиною, що виявляє кератолітичну та кератопластичну активність. Вона також має бактеріостатичні та фунгістатичні властивості. В Україні зареєстровано лікарський засіб Карбодерм (Компендіум, 2008, реєстраційний № UA/2351/01/01 от 09.12.2004 до 09.12.2009).

Місцеве застосування сечовини не призводить до його всмоктуванню в системний кровоток і підвищенню вмісту азоту в організмі. Сечовина зберігає вологу та є провідником біологічно активних речовин, що включені до складу препарату. Вона є прекрасним солюбілізатором, тобто в її присутності не відбуває розшарування та помутніння розчинів.

Якісне та кількісне співвідношення діючих та допоміжних речовин, що є оптимальною, обґрунтовано на основі всебічних експериментальних досліджень.

Структурно-механічними дослідженнями обґрунтовано застосування комбінованого емульгатора першого роду типу м/в - емульгатора №1 з ГЛБ 13-15. Встановлено, що стабільною емульсією можна отримати при співвідношенні емульгатора №1 та вазелінової олії у співвідношенні 1 : 2.

Структурно-механічними дослідженнями встановлено, що зразки крему більш повно відповідають реологічними характеристиками при співвідношенні вазеліну та вазелінової олії 1:2.

Вазелін та вазелінова олія у складі крему при тривалому зберіганні можуть призвести до мікробної контамінації. Тому до складу лікарського засобу додатково вводять консервант. Однак при тривалому застосуванні препарату можлива подразнююча дія на шкіру.

Мікробіологічними дослідженнями доведено доцільність введення комплексоутворювача - трилона Б (динатрієва сіль етилендіаминтетрауксусної кислоти). З одного боку трилон Б виступає як консервант, а з іншого боку - підвищує протизапальну активність препарату за рахунок зв'язування іонів металів, які інгібують бетаметазон валерат. Оптимальна кількість трилона Б у складі препарату є 0,05 - 1,0 мас. %.

Регулювання осмотичної активності може досягнути за рахунок введення до основи гідрофільно-неводного розчинника (ГНР) (пропіленгліколь, гліцерин, поліетиленгліколь, диметилсульфоксид або суміші вказаних сполук). Дані ГНР також забезпечують penetрацію діючих речовин. Методами *in vitro* та *in vivo* встановлена доцільність введення бетаметазона валерату у вигляді розчину у пропіленгліколю (ПГ), а клотримазолу - у вигляді суспензії. Оптимальна кількість ПГ складає 5-25 мас. %. Для мінімізації осмотичної активності препарату оптимальною є масове співвідношення ПГ та води 1: 4 відповідно.

Мікробіологічними дослідженнями доведено, що збільшення концентрації клотримазолу від 0,8 мас. % до 1,0 мас. % не призводить до збільшення зон пригнічення росту тест-культур. Зменшення концентрації клотримазолу стала можливою за рахунок технологічного прийому введення клотримазолу до складу основи, а також завдяки додаванню сечовини.

Методами *in vitro* також доведено оптимальність концентрації стрептоциду 1 - 2 мас. %.

Специфічну протизапальну активність опрацьованого складу вивчали на моделі термічного запалення лапи щурів. Запалення відтворювали шляхом занурення задньої правої лапи щурів у гарячу воду з температурою  $65 \pm 0,5^\circ\text{C}$  на 4 секун-

ди. Тваринам відразу та через 2 години після опіку на обпечену лапу наносили опрацьований препарат. Встановлено, що при двократних нашікрних аплікаціях препарат оказує протизапальну дію. Тобто, результати порівняльного дослідження специфічної протизапальної активності дозволяють заключити, що опрацьований препарат є протизапальним засобом.

Таким чином, встановлено, що оптимальним є такий склад комбінованого емульсійно-суспензійного крему, мас. %: бетаметазона валерат 0,05 - 0,065; клотримазол 0,8 - 1,0; стрептоцид 1-2; сечовина 5,0 - 10,0; пропіленгліколь (ПГ) 5,0 - 25,0; олія вазелінова 10,0 - 20,0; вазелін 5,0 - 10,0;

трилона Б 0,05 - 1,0; емульгатор №1 5,0 - 10,0; вода очищена до 100,0.

Спосіб приготування крему. У воді очищеної розчиняють трилон Б і додають сечовину. Отримують розплав емульгатора №1, МСГ з вазеліном та вазеліновою олією при температурі 50-60 °С, охолоджують до 40-50 °С і вводять стрептоцид. Охолоджують до кімнатної температури. Бетаметазона валерат при температурі 30-35 °С розчиняють в 1/2 частині пропіленгліколю. Клотримазол суспендують в 1/2 частині пропіленгліколю і все перемішують до одержання однорідної емульсійно-суспензійного крему.