



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **45834** (13) **U**
(51) МПК (2009)
A61K 31/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**видається під
відповідальність
власника
патенту**(54) ЕМУЛЬСІЙНО-СУСПЕНЗІЙНА МАЗЬ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРКЕРАТОЗНИХ ДЕРМАТОМІКОЗІВ**

1

2

(21) u200906546

(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, ДУЛЬЦЕВА ОЛЕНА ВАСИЛІВНА, ОЛІФІРОВА ТЕТЯНА ФЕДОРІВНА

(73) ДАВТЯН ЛЕНА ЛЕВОНІВНА, ДЯЧУК КОСТЯНТИН МИКОЛАЙОВИЧ, КАЛЮЖНА ЛІДІЯ ДЕНИСІВНА, ДУЛЬЦЕВА ОЛЕНА ВАСИЛІВНА, ОЛІФІРОВА ТЕТЯНА ФЕДОРІВНА

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

воду, яка **відрізняється** тим, що як діючі речовини вона додатково містить сечовину і стрептоцид, а як допоміжні додатково містить трилон Б, МСГ, емульгатор №1 та вазелінову олію при такому співвідношенні інгредієнтів, мас. %:

бетаметазону валерат	0,05-0,065
клотримазол	0,8-1,0
сечовина	5,0-10,0
стрептоцид	1,0-2,0
пропіленгліколь	5,0-15,0
трилон Б	0,05-1,0
МСГ	10,0-16,0
емульгатор №1	5,0-8,0
вазелінова олія	20,0-35,0
вазелін	5,0-20,0
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 субстанцій 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-α,α-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, динатрия фосфат, ацетат).

Бетаметазона валерат (прегна-1,4-диен-3,20діон,9-флуоро-11,21 дигідрокси-16-метил-17[(1-оксопентил)окси]-, (11β,16β)), 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, 1984р.).

(13) **U**(11) **45834**(19) **UA**

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

Як найближчий аналог вибрана мазь Тридерм фірми Шеринг-Плау, що містить як активні речовини комбінацію бетаметазону дипропионату, клотримазолу і гентаміцину сульфату, а як допоміжні речовини - рідкий парафін, білий вазелін, цетостеаріловий 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 мазь проявляє тільки відносно чутливих до препарату збудників і у багатьох випадках при застосуванні її 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 таку емульсійно - суспензійну мазь для лікування гіперкератозних дерматомікозів, у якій шляхом зміни якісного і кількісного складу досягається підвищення терапевтичної ефективності засобу за рахунок значного зменшення створення резистентної до лікувальної дії форми мікроорганізмів.

Для вирішення завдання запропонована емульсійно - суспензійна мазь для лікування гіперкератозних дерматомікозів, що включає як діючі речовини бетаметазон та клотримазол і як допоміжні - пропіленгліколь, вазелін та очищену воду, яка, згідно з корисною моделлю, як діючі речовини додатково містить сечовину і стрептоцид, а як допоміжні додатково містить трилон Б, МСГ, емульгатор №1 та вазелінову олію при такому співвідношенні інгредієнтів, мас. %: бетаметазона валерат - 0,05-0,065; клотримазол - 0,8-1,0; сечовина - 5,0-10,0; стрептоцид - 1,0-2,0; пропіленгліколь - 5,0-15,0; трилон Б - 0,05-1,0; МСГ - 10,0-16,0; емульгатор №1 - 5,0-8,0; вазелінову олію - 20,0-35,0; вазелін - 5,0-20,0; вода очищена - інше.

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

Сечовина (1-(α -хлоро- α , α -дифенілбензил)імідазол). ДФУ є місцеве 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 всмоктування в системний кровообіг і підвищення 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 емульгатором другого роду типу в/м - МСГ у співвідношенні 1:2 відповідно. Встановлено, що стабільною емульсією можна отримати при співвідношенні суми емульгаторів та вазелінової олії 1:1,5.

Вазелін та вазелінова олія у складі мазі 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 етилендіамінтетрауксусної 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 бетаметазона валерат. Оптимальна кількість трилона Б у складі препарату є 0,05-1,0 мас. %.

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 5-15 мас. %.

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 доданню 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 секунди. Тваринам відразу та через 2 години після опіку на обпечену лапу наносили опрацьований препарат.

Встановлено, що при двократних нашкірних 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 комбінованої емульсійно-суспензійної

мазі, мас. %: бетаметазона валерат 0,05-0,065; клотримазол 0,8-1,0; стрептоцид 1-2; сечовина 5,0-10,0; пропіленгліколь (ПГ) 5,0-15,0; вазелінова олія 20,0-35,0; вазелін 5,0-20,0; трилона Б 0,05-1,0; емульгатор №1 5,0-8,0; МСГ - 10,0-16,0; вода очищена до 100,0.

Спосіб приготування мазі. У воді очищеної розчиняють трилон Б і додають сечовину. Отримують розплав емульгатора №1, МСГ з вазеліном

та вазеліновою олією при температурі 50-60°C, охолоджують до 40-50°C і вводять стрептоцид. Охолоджують до кімнатної температури. Бетаметазона валерат при температурі 30-35°C розчиняють в 1/2 частині пропіленгліколю. Клотримазол суспендують в 1/2 частині пропіленгліколю і все перемішують до одержання однорідної емульсійно-суспензійної мазі.