



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112041** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
A61K 31/00
A61K 9/00
A61K 9/08 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 08089	(72) Винахідник(и): Загорій Володимир Антонович (UA)
(22) Дата подання заявки: 21.07.2016	(73) Власник(и): ПРИВАТНЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО "ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА "ДАРНИЦЯ", вул. Бориспільська, 13, м. Київ, 02093 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.11.2016	(74) Представник: Пікалова Алла Олегівна, реєстр. №91
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.11.2016, Бюл.№ 22	

(54) ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ТА ПРОТИАЛЕРГІЙНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ З АНТИЕКСУДАТИВНИМ ТА АНТИСЕПТИЧНИМ ЕФЕКТОМ

(57) Реферат:

Протизапальний та протиалергічний лікарський засіб для місцевого застосування з антиексудативним та антисептичним ефектом містить триамцинолону ацетонід та міристамідопропілдиметилбензиламонію хлорид, а також допоміжні речовини, а саме розчинники, згущувач-комплексоутворювач та емульгатори. Виконаний у формі мазі з динамічною в'язкістю в межах 0,8-2 Па·с.

UA 112041 U

Корисна модель належить до хіміко-фармацевтичної промисловості, а саме до виробництва протизапальних лікарських засобів для місцевого застосування на основі триамцинолону з додаванням антисептичного міристамідопропілдиметилбензиламонію хлориду.

Відомий лікарський засіб, який має протизапальну дію, містить ефективні кількості триамцинолону ацетоніду у виконаний у формі мазі (<http://mo2docs.kiev.ua/liki/view.php?id=31842>).

Триамцинолону ацетонід - глюкокортикостероїд, який містить фтор і при місцевому застосуванні проявляє протизапальну, антиалергічну та протисвербіжну дію.

Фармакологічна дія глюкокортикостероїдів заснована на регуляції синтезу специфічних білків організму та забезпеченні пристосованості організму до стресових ситуацій за рахунок зниження утилізації глюкози та посилення глюконеогенезу (гіперглікемії). Вони сприяють відкладенню глікогену, насамперед у печінці, за рахунок посилення секреції інсуліну в умовах гіперглікемії. Зменшують синтез і підсилюють катаболізм білків м'язової, шкірної і кісткової тканин; сприяють ліполізу. Звужують судини, знижують їхню проникність і набряклість тканин.

Численні рецептори глюкокортикостероїдів знаходяться також у тканинах головного мозку та серця. Глюкокортикостероїди підсилюють β -адренергічні реакції в легенях, розширюють бронхи та знижують судинний опір у легенях.

У високих дозах гальмують секрецію кортикотропіну, при адренокортикостероїдній недостатності підсилюють гломерулярну фільтрацію і діурез; викликають виразкове ураження слизових оболонок. У більших дозах проявляють протиалергічні та протизапальні властивості.

Естерифікація молекули глюкокортикостероїдів жирними кислотами в 17 і 21 позиціях істотно підсилює її вплив на шкіру. Розташування циклічного ацетоніду в 16 і 17 позиціях підсилює місцеву протизапальну дію, не впливаючи на системний ефект глюкокортикостероїдів. Фтор сприяє подальшому підвищенню локальної активності препарату. Триамцинолон добре проникає в глибокі шари шкіри, частково надходить у кров. При застосуванні оклюзійної пов'язки на уражені шкірні ділянки всмоктується в кількості, достатній для надання системного ефекту. Глюкокортикостероїди швидко розподіляються в тканинах організму. Головний метаболіт триамцинолону - 6- β -гідрокситриамцинолон, виводиться печінкою, нирками, з каловими масами та сечею в рівних співвідношеннях. Час напіввиведення із плазми - близько 5 годин, час напіврозпаду - 18-36 годин.

Для підсилення терапевтичного ефекту до складу топічних протизапальних засобів вводяться антибіотики або протимікробні компоненти (http://www.provisor.com.ua/archive/2002/N7/art_39.php).

Недоліком вищезгаданого лікарського засобу є невизначеність параметрів в'язкості, яка має критичний вплив на ефективність його застосування. В'язкість є фізичною характеристикою засобів для місцевого застосування, яка обумовлює рівномірне розподілення препарату на поверхні шкіри та повноту дифузії активних інгредієнтів до поверхні рани. Таким чином, надто низькі значення в'язкості призводять до передчасного змивання активної основи з поверхні, а надто високі значення не дають можливості активним інгредієнтам ефективно вивільнятися з мазевої (гелевої) основи.

Задачею даної корисної моделі є створення лікарського засобу на основі триамцинолону ацетоніду та антисептику, який може бути вибраний з хлоргексидину, цетриміду, бензалконію, міристамідопропілдиметилбензиламонію, деквалінію, декаметоксину, в т.ч. у вигляді їхніх фармацевтично прийнятних солей або сольватів. При цьому зазначений засіб повинен мати визначені параметри в'язкості, які б забезпечували його найбільшу ефективність при обробці ушкоджених ділянок шкіри за рахунок контрольованого процесу вивільнення діючих речовин з мазевої (гелевої) основи для досягнення терапевтичного ефекту.

Поставлена задача вирішується тим, що лікарський засіб, який має протизапальну та антисептичну дію, містить триамцинолону ацетонід та міристамідопропілдиметилбензиламонію хлорид, а також допоміжні речовини, а саме, розчинники, емульгатори та згущувач-комплексоутворювач, згідно з корисною моделлю, виконаний у формі мазі з динамічною в'язкістю в межах 0,8-2 Па·с.

При цьому співвідношення вмісту пропіленгліколю (амфіфільного розчинника) до вмісту β -циклодекстрину (згущувача-комплексоутворювача) становить від 21:1 до 19:1, а співвідношення пропіленгліколю до сумарного вмісту цетилового та стеарилового спиртів (емульгаторів) становить від 6:1 до 7:1. Лікарський засіб має наступний склад компонентів, мас. %:

триамцинолону ацетонід	0,025
міристамідопропілдиметилбензил амонію хлорид	0,5
поліпропіленгліколь	28,0

β-циклодекстрин	1,4
цетиловий спирт	2,9
стеариловий спирт	1,6
вода	решта.

Різні значення в'язкості можуть бути встановлені за рахунок регулювання довжини молекулярного ланцюгу у полімерних компонентах мазевої (гелевої) основи.

В заявленій корисній моделі мазева (гелева) основа складається з комплексоутворювача β-циклодекстрину, який також виконує функцію згущувача, та двох гомологічних емульгаторів - цетилового та стеарилового спиртів. Як розчинники використано воду та амфіфільний розчинник пропіленгліколь.

Динамічну в'язкість досліджуваних зразків вимірювали за допомогою ротаційного віскозиметра Rheolab QC Anton Paar при 20±2 °C.

Була досліджена антисептична активність експериментального лікарського засобу, що містить триамцинолону ацетонід та міристамідопропілдиметилбензиламонію хлорид, при різних значеннях в'язкості в діапазоні від 0,5 до 2,5 (Па·с), яку досягали за рахунок різних співвідношень допоміжних речовин гелевої основи. Результати експерименту наведено в таблиці.

Таблица

В'язкість, Па·с	Діаметр зон пригнічення росту, мм		
	S. aureus	P.aeruginosa	E.coli
0,5	14*	14*	13*
0,8	15	14	15
1	15	14	15
1,3	15	15	14
1,5	14	13	14
1,8	13	13	14
2	13	13	13
2,3	12	12	12
2,5	11	11	11

* - спостерігається розмивання країв зони, що свідчить про нерівномірну дифузію.

Як видно з результатів експерименту, найбільш ефективним є лікарський засіб, значення в'язкості якого знаходяться в межах 0,8-2 (Па·с). При менших значеннях в'язкості препарат швидко розмивається, а при більших значеннях активні речовини вивільняються надто повільно і не повністю.

На основі експериментів встановлено, що оптимальне співвідношення вмісту амфіфільного розчинника до вмісту згущувача-комплексоутворювача становить від 21:1 до 19:1, а оптимальне співвідношення амфіфільного розчинника до сумарного вмісту емульгаторів становить від 6:1 до 7:1, що забезпечує динамічну в'язкість в межах 0,8-2 (Па·с).

Заявлена корисна модель може бути реалізована за наступними прикладами:

Приклад 1.

В ємність поміщають пропіленгліколь та β-циклодекстрин, і перемішують до отримання однорідного розчину. Після того додають триамцинолону ацетонід та міристамідопропілдиметилбензиламонію хлорид та перемішують при нагріванні не вище 30 °C. Після розчинення діючих речовин додають цетиловий та стеариловий спирти та поступово додають воду і перемішують при кімнатній температурі до одержання однорідної маси, що має в'язкість 2,0-1,3 (Па·с) і наступний склад, мас. %:

триамцинолону ацетонід	0,025
міристамідопропілдиметилбензил амонію хлорид	0,5
поліпропіленгліколь	29,0
β-циклодекстрин	1,4
цетиловий спирт	3,0
стеариловий спирт	1,7
вода	решта.

Приклад 2.

В окремій ємності готують розчин β -циклодекстрину у пропіленгліколі у співвідношенні 1:20 відповідно, після чого при нагріванні додають необхідні кількості триамцинолону ацетоніду, цетилового та стеарилового спиртів. В окремій ємності готують 0,75 мас. % водний розчин міристамідопропілдиметилбензиламонію хлориду. Перший та другий розчини змішують при нагріванні і постійному перемішуванні у співвідношенні 1:2 відповідно і перемішують при поступовому охолодженні до кімнатної температури до утворення однорідної маси, що має в'язкість 1,0-1,5 (Па·с) та наступний склад, %:

триамцинолону ацетонід	0,025
міристамідопропілдиметилбензи	0,5
ламонію хлорид	
поліпропіленгліколь	28,0
β -циклодекстрин	1,4
цетиловий спирт	2,9
стеариловий спирт	1,6
вода	решта.

Приклад 3.

В ємність поміщають пропіленгліколь та β -циклодекстрин, до яких при нагріванні додають триамцинолону ацетонід та міристамідопропілдиметилбензиламонію хлорид. До отриманої суміші додають воду, перемішують та до отриманого густого розчину додають цетиловий та стеариловий спирти, і перемішують до отримання однорідної маси, що має в'язкість 0,8-1,3 (Па·с) і наступний склад, мас. %:

триамцинолону ацетонід	0,025
міристамідопропілдиметилбензи	0,5
ламонію хлорид	
поліпропіленгліколь	28,0
β -циклодекстрин	1,4
цетиловий спирт	2,9
стеариловий спирт	1,6
вода	решта.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Протизапальний та протиалергічний лікарський засіб для місцевого застосування з антиексудативним та антисептичним ефектом, який містить триамцинолону ацетонід та міристамідопропілдиметилбензиламонію хлорид, а також допоміжні речовини, а саме розчинники, згущувач-комплексоутворювач та емульгатори, який **відрізняється** тим, що виконаний у формі мазі з динамічною в'язкістю в межах 0,8-2 Па·с.

2. Лікарський засіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що співвідношення вмісту пропіленгліколю (амфифільного розчинника) до вмісту β -циклодекстрину (згущувача-комплексоутворювача) становить від 21:1 до 19:1, а співвідношення пропіленгліколю до сумарного вмісту цетилового та стеарилового спиртів (емульгаторів) становить від 6:1 до 7:1.

3. Лікарський засіб за пп. 1, 2, який **відрізняється** тим, що має наступний склад компонентів, мас. %:

триамцинолону ацетонід	0,025
міристамідопропілдиметилбензи	0,5
ламонію хлорид	
поліпропіленгліколь	28,0
β -циклодекстрин	1,4
цетиловий спирт	2,9
стеариловий спирт	1,6
вода	решта.

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601