



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **101065** (13) **C2**

(51) МПК (2013.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 31/205 (2006.01)

A61P 17/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2011 05447	(72) Винахідник(и): Георгі Малімон (LV)
(22) Дата подання заявки: 29.10.2009	(73) Власник(и): ГРІНДЕКС, Е ДЖОІНТ СТОК КОМПАНІ, 53, Krustpils street, LV-1057 Riga, Latvia (LV)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.02.2013	(74) Представник: Гренчук Сергій Рудольфович, реєстр. №170
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 08167825.2	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2005/012233 A, 10.02.2005 WO 2006/022536 A, 02.03.2006
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 29.10.2008	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.06.2011, Бюл.№ 12	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.02.2013, Бюл.№ 4	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/EP2009/064285, 29.10.2009	

(54) МІСЦЕВИЙ ПРЕПАРАТ 3-(2,2,2-ТРИМЕТИЛГІДРАЗІНИЙ)ПРОПІОНАТУ ДИГІДРАТУ

(57) Реферат:

Винахід належить до медицини та стосується гелевої композиції 3-(2,2,2-триметилгідразиній)пропіонату дигідрату для місцевого введення через шкіру. Композиція за винаходом включає мелдонію дигідрат і карбомер Карбопол 980 як згущувач.

UA 101065 C2

Галузь техніки

Даний винахід стосується місцевого гелевого препарату 3-(2,2,2-триметилгідразиній)пропіонату дигідрату для лікування подразнення тканин і шкіри.

Рівень техніки

5 Загоювання уражень тканини є природною відновною реакцією на поранення. Загоювання – це взаємодія складного каскаду клітинних явищ, який генерує відновлення поверхні, реконституцію і відновлення міцності на розрив ушкодженої шкіри. Загоювання є системним процесом, який традиційно розглядається як послідовність трьох фаз: запалення, проліферації і дозрівання.

10 Відповідно, наступною метою цього винаходу було запропонувати препарат для лікування тканинних уражень, який характеризується стабільним складом. Для місцевої гелевої лікарської форми в якості активного інгредієнту було використано 3-(2,2,2-триметилгідразиній)пропіонату дигідрат.

15 Активний інгредієнт 3-(2,2,2-триметилгідразиній)пропіонату дигідрат є описаним в публікації WO 8001068 (ORCH SINTEZA; EREMEEV; LATVIETIS; GILLER; TRAPENTSIERS; SEMENIKHI) від 29.05.1980, і добре відомо, що його міжнародною невласною назвою є Мелдонію дигідрат (zareєстрований під торговою назвою "MILDRONĀTS[®]", "MILDRONATE[®]").

20 Мелдонію дигідрат було розроблено як інгібітор біосинтезу карнітину, призначений для попередження накопичення цитотоксичних проміжних продуктів β-окислення жирних кислот в ішемізованих тканинах і блокування цього процесу, який споживає багато кисню. Альтернативно, Мелдонію дигідрат діє шляхом стимуляції продукції оксиду азоту в судинному ендотелії через модифікацію пулів γ-бутиробетаїну і ефіру γ-бутиробетаїну.

25 В патенті WO 2006022536 (JOINT STOCK COMPANY GRINDEKS; KALVINS IVARS; BIRMANS ANATOLIJS) від 02.03.2006 описується гелевий препарат 3-(2,2,2-триметилгідразиній)пропіонату дигідрату для місцевого введення, який містить різні концентрації природних і синтетичних стероїдних і не стероїдних протизапальних агентів, анальгетиків і анестетиків, протигрибкових препаратів, антибіотиків, противірусних препаратів, антигістамінів, ферментів, коферментів, дерматологічних препаратів, ліків для лікування тканинних уражень, продуктів бджільництва. Медичне застосування гелевої композиції, описаної в цьому патенті, стосується лікування
30 та/або попередження тканинних уражень шкіри і підшкірної основи. Однак термін зберігання цього гелю є незадовільним.

Для приготування мазей, кремів і т.п. типово від 0,1 до 20 %, краще від 1 до 15 %, а ще краще від 5 до 15 % активного інгредієнту Мелдонію дигідрату комбінуються в гомогенній суміші з прийнятним для шкіри носієм. В мазях або кремах носій становить 1-20 %, зокрема від 1 до
35 5 % зволожувачів, від 0,1 до 2 % згущувача і води і від 0,1 до 1 % консервантів.

Придатні зволожувачі включають пропілен гліколь; придатні згущувачі включають, наприклад, карбомер, такий як карбомер Карбопол 934, 980, 981, 1382, 5984, 2984; а придатні консерванти включають метил парагідроксибензоат і етил парагідроксибензоат.

40 Відомо, що пропілен гліколь – це органічна молекула з двома групами спирту і що він використовується в якості зволожувача. Він є найпоширенішою зв'язувальною речовиною, що несе вологу, крім самої води, і допомагає запобігти втраті вологи в продуктах, а також зв'язується з вологою і утримує її біля шкіри. Являючись крупним органічним спиртом, пропілен гліколь забезпечує шкірі якості відмінного зволоження.

45 Метил парагідроксибензоат і етил парагідроксибензоат є відомими як метилпарабен і етилпарабен і використовуються в якості консервантів. Ці консерванти були розроблені в 30-тих роках минулого сторіччя для стабілізації кремів. Відомо, що метилпарабен можна знайти у природі в рослинних джерелах, наприклад в плодах чорниці. З хімічної точки зору парафіни є складними ефірами пара-гідроксибензойної кислоти, звідки і походить їх назва. Типово, в продукті використовується більше ніж один парабен для забезпечення більш широкої
50 антисептичної дії і захисту від широкого кола мікроорганізмів. Застосування сумішей парабенів дозволяє використовувати їх в більш низьких концентраціях при підвищенні консервуючої активності. Полімери типу Carbopol® (Карбопол 934, 980, 981, 1382, 5984, 2984), Pemulen®, Noveon® є полімерами акрилової кислоти, перехресно зв'язаними з поліалкенільними ефірами або дивініл гліцином.

55 Carbopol® 980 NF отримується від фірми Noveon (Cleveland, Ohio). Полімери Carbopol® 980 NF є вискоєфективними згущувачами, які ідеально підходять для приготування прозорих водних і водно-спиртових гелів. Додавання невеликої кількості сурфактанту або нейтралізатору може змінити конформацію полімеру і в'язкість дисперсії. Нейтралізатор працює головним чином шляхом утворення іонних пар. Сурфактанти, з іншого боку, діють через гідрофобну
60 взаємодію між неполярною кінцевою частиною сурфактанту і каркасом полімеру або

розчинника, а також через електростатичні взаємодії між полярними бусинками сурфактанту і зарядженою групою полімерів. В залежності від вибору полімеру і розчинника, один або обидва ці механізми будуть відповідати за утворення гелю. Коли полімери розвертаються внаслідок утворення водневих зв'язків або електростатичної взаємодії, утворюється структура гелю. Різні системи розчинників використовуються, щоб задовольнити вимоги сумісності з активними лікарськими речовинами та/або іншими допоміжними речовинами і забезпечити біодоступність активної речовини при нанесенні гелю на шкіру.

Взаємодії полімер-розчинник-нейтралізатор і полімер-розчинник-сурфактант модифікують в'язкість, еластичність та інші важливі властивості і впливають на стабільність гелів. Ці взаємодії можуть суттєво впливати на дифузію медикаменту з гелю у шкіру для трансдермальної доставки лікарських речовин. Це особливо важливо у випадку гелів для місцевого застосування, оскільки така взаємодія може змінюватись під час випаровування розчинника після нанесення гелю на шкіру. Внаслідок випаровування розчинника змінюється також біодоступність лікарських речовин.

Опис винаходу

Технічна проблема

Як добре відомо, Мелдоній як дигідрат має суттєві недоліки, перший з яких полягає в його досить високій гігроскопічності. Вже після 24 годин перебування при 100 % вологості повітря маса Мелдонію дигідрату збільшується на 10 % через поглинання води, при цьому сама речовина перетворюється на сироп.

Крім того, Мелдонію дигідрат є не дуже стабільним: при нагріванні він швидко втрачає воду кристалічного гідрату. В свою чергу, безводна форма Мелдонію дигідрату є нестабільною і вкрай гігроскопічною. В такій формі ця сполука швидко набуває забарвлення і специфічного неприємного запаху. Отже, гігроскопічність і термічна нестабільність Мелдонію дигідрату є його суттєвими недоліками. Більш того, Мелдонію дигідрат активно дегідратується при температурах всього 40-45°C. Це означає, що надійне зберігання лікарських форм Мелдонію дигідрату, що містять кристалічний гідрат, є досить обтяжливим у країнах зі спекотним кліматом.

Місцевий гелевий препарат Мелдонію дигідрату є описаним в публікації WO 2006022536 (JOINT STOCK COMPANY GRINDEKS; KALVINS IVARS; BIRMANS ANATOLIJS) від 02.03.2006. В якості допоміжної речовини в ньому використовується згущувач натрію крохмаль гліколят типу С; в якості консервантів – метил парагідроксибензоат і етил парагідроксибензоат; в якості зволожувача – пропілен гліколь і фумарова кислота, але цей місцевий гелевий препарат має проблему з терміном зберігання. Ті ж допоміжні речовини використовувались для приготування гелю, активним інгредієнтом якого були солі Мелдонію дигідрату. Відповідний препарат є описаним в публікації WO 2005012233 (GRINDEKS PUBLIC JOINT STOCK CO; KALVINSH IVARS; BIRMANS ANATOLIJS) від 10.02.2005.

Технічне рішення

Нами було неочікувано встановлено, що при використанні в якості допоміжних речовин для місцевого гелю Мелдонію дигідрату згущувача Карбополу 980, консервантів метил парагідроксибензоату і етил парагідроксибензоату, зволожувача пропілен гліколю і підвищенні рН цього місцевого гелю за допомогою гідроокису натрію термін зберігання місцевого гелю Мелдонію дигідрату збільшується.

Позитивні ефекти

Головною і найважливішою перевагою є те, що місцевий гель Мелдонію дигідрат має стабільний склад і що термін його зберігання збільшився.

Кращий спосіб здійснення даного винаходу

Порівняльні тести

Для проведення порівняльних тестів були використані гелеві препарати Мелдонію дигідрату, описані в WO 2006022536 (JOINT STOCK COMPANY GRINDEKS; KALVINS IVARS; BIRMANS ANATOLIJS) від 02.03.2006 і в WO 2005012233 (GRINDEKS PUBLIC JOINT STOCK CO; KALVINSH IVARS; BIRMANS ANATOLIJS) від 10.02.2005, які відповідають гелевому препарату А Мелдонію в подальшій Таблиці 1. Відповідно, гелеві препарати В, С, D, E, F і G Мелдонію дигідрату стосуються використання різних видів карбомерів в якості згущувачів.

Таблиця 1

	Гелевий препарат Мелдонію дигідрату, % в/в						
	A	B	C	D	E	F	G
Мелдонію дигідрат	10	10	10	10	10	10	10
Натрію крохмаль гліколят	4,00	—	—	—	—	—	—
Карбомер Carbopol 981 NF	—	0,90	—	—	—	—	—
Карбомер Carbopol 1382 NF	—	—	0,90	—	—	—	—
Карбомер Carbopol 5984 NF	—	—	—	0,90	—	—	—
Карбомер Carbopol 2984 NF	—	—	—	—	0,90	—	—
Pemulen	—	—	—	—	—	0,90	—
Noveon	—	—	—	—	—	—	0,90
Пропілен гліколь	2,00	2,0	—	—	—	—	—
Фумарова кислота	0,40	—	—	—	—	—	—
Метил парагідроксибензоат	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16
Пропіл парагідроксибензоат	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
Гідроокис натрію	—	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30
Очищена вода	83,40	86,60	86,60	86,60	86,60	86,60	86,60
Вигляд при приготуванні	Непрозорий білий гель без запаху						
Вигляд після зберігання впродовж 3 місяців при кімнатній температурі	Жовтувата сиропна рідина з їдким запахом						
Вигляд після зберігання впродовж 3 місяців при температурі 40°C	Жовтувата сиропна рідина з їдким запахом						
Вигляд після зберігання впродовж 12 місяців при кімнатній температурі	Жовтувата сиропна рідина з аміачним, рибним та їдким запахом						
Вигляд після зберігання впродовж 12 місяців при температурі 40°C	Жовтувата сиропна рідина з аміачним, рибним та їдким запахом						

Як видно з Таблиці 1, фармацевтичні композиції Мелдонію дигідрату мають термін зберігання до 3 місяців після приготування при зберіганні при кімнатній температурі.

5 Неочікувано інші результати були отримані при використанні в якості згущувача карбомеру Carbopol 980 NF, як показано далі в Таблиці 2.

Приклад

Місцевий гель Мелдонію дигідрату

Таблиця 2

Інгредієнт	Гелевий препарат Мелдонію дигідрату, % в/в		
Мелдонію дигідрат	2,5	5,0	10,00
Карбомер Carbopol 980 NF	0,90	0,90	0,90
Пропілен гліколь	2,00	2,00	2,00
Метил парагідроксибензоат	0,16	0,16	0,16
Пропіл парагідроксибензоат	0,04	0,04	0,04
Гідроокис натрію	0,30	0,30	0,30
Очищена вода	86,60	86,60	86,60
Вигляд при приготуванні	Непрозорий білий гель без запаху		
Вигляд після зберігання впродовж 3 місяців при кімнатній температурі	Непрозорий білий гель без запаху		
Вигляд після зберігання впродовж 3 місяців при температурі 40°C	Непрозорий білий гель без запаху		
Вигляд після зберігання впродовж 12 місяців при кімнатній температурі	Непрозорий білий гель без запаху		
Вигляд після зберігання впродовж 12 місяців при температурі 40°C	Непрозорий білий гель без запаху		

Жодних ознак розділення або зменшення в'язкості не спостерігалось.

Спосіб приготування гелю Мелдонію дигідрату

5 До розчину карбомеру в очищеній воді при перемішуванні додають Мелдонію дигідрат, отримуючи розчин Мелдонію дигідрату-карбомеру. Потім готують водний розчин гідроокису натрію.

Суміш метил парагідроксибензоату, пропіл парагідроксибензоату і пропілен гліколю повільно перемішують і нагрівають до $60 \pm 5^\circ\text{C}$. Отриманій емульсії дають охолонути до температури нижче 25°C при безперервному перемішуванні.

10 До цієї емульсії при безперервному перемішуванні додають розчин Мелдонію дигідрату-карбополу і водний розчин гідроокису натрію.

Гель гомогенізують і наповнюють ним відповідні туби.

Промислове застосування

15 Отримано місцевий гель Мелдонію дигідрату зі стабільним складом і пролонгованим терміном зберігання. Цей місцевий гель Мелдонію дигідрату може бути використаний для лікування подразнення шкіри.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

20 1. Місцева фармацевтична композиція, що містить як активний інгредієнт мелдонію дигідрат, разом з місцево прийнятними фармацевтичними допоміжними речовинами - згущувачем, зволожувачем і консервантами, яка **відрізняється** тим, що як згущувач застосовується карбомер Карбопол 980.

25 2. Фармацевтична композиція за пунктом 1, в якій кількість мелдонію дигідрату становить від 0,1 до 40 %.

3. Фармацевтична композиція за пунктом 1, в якій кількість мелдонію дигідрату становить від 2,5 до 15 %.

4. Фармацевтична композиція за пунктом 1, в якій кількість мелдонію дигідрату становить від 2,5 до 10 %.

30 5. Композиція за пунктом 1, в якій зволожувачем є пропіленгліколь.

6. Композиція за пунктом 1, в якій консервантами є метил парагідроксибензоат і етил парагідроксибензоат.

Комп'ютерна верстка Л. Купенко

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

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