



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **105437**

(13) **C2**

(51) МПК

**A61K 9/06** (2006.01)

**A61K 35/64** (2006.01)

**A61K 36/53** (2006.01)

**A61P 17/02** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2013 00515**

(22) Дата подання заявки: **15.01.2013**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на винахід: **12.05.2014**

(41) Публікація відомостей **25.07.2013, Бюл.№ 14**  
про заявку:

(46) Публікація відомостей **12.05.2014, Бюл.№ 9**  
про видачу патенту:

(72) Винахідник(и):

**Шпичак Олег Сергійович (UA),  
Тихонов Олександр Іванович (UA),  
Баранова Інна Іванівна (UA)**

(73) Власник(и):

**Шпичак Олег Сергійович,  
вул. Світла, 11-а, кв. 76, м. Харків, 61121  
(UA)**

(74) Представник:

**Лерантович Еліна Томашівна, реєстр.  
№285**

(56) Перелік документів, взятих до уваги  
експертизою:

UA 4134 U; 17.01.2005

RU 2109514 C1; 27.04.1998

UA 37102 U; 10.11.2008

## (54) ГЕЛЬ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ НА ОСНОВІ ПРОДУКТІВ БДЖІЛЬНИЦТВА

(57) Реферат:

Винахід належить до хіміко-фармацевтичної промисловості, а саме до створення гелів для застосування в комплексному лікуванні механічних пошкоджень і посттравматичних запалень м'яких тканин кінцівок, захворювань опорно-рухового апарату (сухожиль, м'язів та суглобів), м'язово-скелетних травм, характерних для спортивної медицини і спорту в реабілітаційному періоді: розтягнення, вивихи, удари, контузії, перенавантаження та інше. Гель для місцевого лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату містить фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП), артикаїну гідрохлорид, ментол, ефірну олію розмаринову та допоміжні речовини - карбомер, пропіленгліколь, додатково містить трометамол, спирт етиловий 96 %, консервант та воду очищену.

UA 105437 C2



Винахід належить до хіміко-фармацевтичної промисловості, а саме до створення гелів для застосування в комплексному лікуванні механічних пошкоджень і посттравматичних запалень м'яких тканин кінцівок, захворювань опорно-рухового апарату (сухожилів, м'язів та суглобів), м'язово-скелетних травм, характерних для спортивної медицини і спорту в реабілітаційному

5 періоді: розтягнення, вивихи, удари, контузії, перенавантаження та ін.

Одним з важливих напрямів сучасної медицини та фармації є розробка нових і удосконалення існуючих на фармацевтичному ринку медикаментозних лікарських засобів, направлених на відновлення функціональної активності різних органів і систем, порушених в результаті запальних і дистрофічних процесів або травматичних ушкоджень. Особлива

10 актуальність у цьому відношенні приділяється спортивним травмам опорно-рухового апарату, зростання яких в сучасних умовах не тільки впливає на досягнення, але і в цілому погіршує якість життя спортсменів навіть високої спортивної кваліфікації на тривалий термін, або зовсім виводить їх з тренувального процесу та спортивних змагань.

На даний час в реабілітації пошкоджених суглобів широкого застосування набули м'які лікарські форми у вигляді лініментів, мазей, кремів, гелів. Вони являють собою складні гетерогенні дисперсні системи, якість, ефективність і безпечність яких залежить від типу і складу основи носія, дисперсного стану лікарських речовин, доцільності і правильного підбору введення допоміжних речовин, ефективності консервантів, умов виробництва, зберігання та ін. Тому забезпечення необхідної фармакологічної дії при розробці м'якої лікарської форми може

20 здійснюватись тільки за умов правильного підбору діючих і допоміжних речовин, раціональної технології, термінів та умов зберігання.

М'які лікарські засоби прості у застосуванні, можуть поєднувати в одній лікарській формі декілька діючих речовин різноспрямованої дії, а також забезпечують тривалу концентрацію діючих речовин безпосередньо у місці нанесення препарату тощо. Гелева форма сприяє проникненню активної речовини у найглибші тканини, викликає додатковий охолоджувальний ефект, безпечна для шкіри, зручна у застосуванні, гігієнічна. Гель здатний утворювати на

25 поверхні шкіри рівну, несповзаючу суцільну плівку, діючі речовини під якою добре абсорбуються крізь шкіру й у достатній кількості проникають в осередок запалення.

Аналіз фармацевтичного ринку України свідчить, що асортимент протизапальних лікарських препаратів у формі гелів, які застосовуються місцево при суглобовому і м'язовому болю складає лише 9 %. На відміну від інших м'яких лікарських форм, препарати у формі гелю проявляють додатковий зволожуючий ефект на шкіру, а повільна дифузія активної речовини в тканині дозволяє досягти пролонгованої дії. Тому розробка лікарських засобів для місцевого застосування у формі гелів є більш раціональною.

30 Враховуючи відсутність вітчизняних комбінованих гелів одночасно протизапальної та місцевоанестезуючої дії для лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату та залежність фармакотерапії вищезазначених патологій і мікротравм від імпортованих лікарських засобів, розробка і впровадження у виробництво нових лікарських препаратів у формі гелів є актуальним завданням медицини і фармації.

35 Продукти бджільництва здавна використовуються в народній медицині для лікування різних патологій. Їх біологічна цінність підтверджена фундаментальними дослідженнями вітчизняних та зарубіжних вчених. На даний час широкого застосування у фармакотерапії ряду захворювань суглобів запального характеру набула бджолина отрута. В літературі є відомості про те, що бджолярі рідше хворіють на ревматизм і подагру на відміну від людей, які не мають ніякого відношення до бджіл, а відповідно не піддаються їх ужаленню.

40 Відношення до бджіл, а відповідно не піддаються їх ужаленню.

Бджолина отрута (апітоксин) - являє собою секрет отрутних залоз бджіл. Розвиток сучасного бджільництва дозволив розширити наукові дослідження по вивченню механізму дії даного апіпродукту, що виробляється медоносною бджолою на організм людини та впровадженням його в медичну практику, однак застосування апітоксинотерапії (лікування бджолою отрутою) ускладнюється тим, що вона повинна проводитись під наглядом спеціального фахівця - лікаря-апітерапевта, який на сьогоднішній день згідно з чинним законодавством нашої країни так і не набув офіційного статусу у класифікаторі медичних професій.

50 Крім того, слід відзначити лише декілька зареєстрованих в Україні препаратів на основі отрути бджолої, які призначаються при захворюваннях опорно-рухового апарату та під час спортивних навантажень: мазь "Апізартрон" (Esparma, Німеччина), мазь "Bipapin" (Slovakofarma, Словацька республіка) та мазь Унгапівен (БАТ "Хімфармзавод "Червона зірка", м. Харків, Україна). Вони також використовуються при локальних порушеннях периферичного кровообігу, функціональних порушеннях діяльності м'язів та зв'язок, радикулітах, поліартритах, артрозах, ревматизмі, невралгіях тощо.

55

Відомий ангіопротекторний засіб "Троксевазин®", гель виробництва "Балканфарма-Троян АТ", Болгарія. Гель містить активну речовину (троксерутин) та допоміжні речовини: карбомер, триетаноламін, динатрію едетат (трилон Б), бензалконію хлорид, воду очищену. Гелева основа препарату на відміну від мазей швидше всмоктується (рН близька до рН шкіри), є більш зручною у застосуванні (відсутні відчуття жирності та липкості на шкірі, легко змивається водою), а також більш повною мірою забезпечує лікувальні властивості діючих речовин.

Крім того, гелі є більш економічною та енерговигіднішою лікарською формою, оскільки для виготовлення гелевої основи необхідна невелика кількість гелеутворювача та значно менша кількість технологічних стадій, ніж при виготовленні мазей.

За найближчий аналог (прототип) взято гель для зовнішнього застосування "Вольтарен емульгель" (<http://medi.ru/DOC/06125.htm>), до складу якого входить активна діюча речовина - диклофенак натрію та допоміжні речовини: діетиламін, карбопол 974 Р (карбомер), цетомакрогол 1000, цетіол LC, спирт ізопропіловий, парафін рідкий, ароматичний крем, пропіленгліколь, вода очищена.

В основу винаходу поставлена задача удосконалення гелю для зовнішнього застосування, в якому за рахунок оптимального підбору компонентів та їх співвідношень буде досягнута найбільш ефективна протизапальна та знеболююча дія, а також довгострокове збереження позитивного ефекту по закінченні лікування.

Поставлена задача вирішується таким чином, що розроблений гель для місцевого лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату на основі продуктів бджільництва, який містить діючі речовини, а саме стандартизовану субстанцію ФГПП (Фенольний гідрофобний препарат прополісу), артикаїну гідрохлорид, ментол, ефірну олію розмаринову та допоміжні речовини - карбомер (карбопол), пропіленгліколь, та додатково містить трометамол, спирт етиловий 96 %, консервант та воду очищену при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП)	0,5-5,0
артикаїну гідрохлорид	1,0-10,0
ментол	0,1-3,0
ефірна олія розмаринова	0,1-3,0
карбомер	0,5-2,0
трометамол	0,5-2,0
пропіленгліколь	1,0-30,0
консервант	0,1-2,0
спирт етиловий 96 %	0,0-30,0
вода очищена	решта.

Фармацевтична композиція переважно являє собою протизапальний засіб для лікування суглобів.

Співвідношення компонентів засобу підібрані таким чином, щоб забезпечити фармацевтичній композиції необхідні знеболюючі та протизапальні властивості, а також швидку дію та довгостроковий ефект при використанні композиції, що заявляється. При введенні до складу засобу фенольного гідрофобного препарату прополісу досягається посилення протизапальних властивостей композиції, а також стимулююча дія.

Вітчизняною промисловістю випускається біологічно активна стандартизована субстанція прополісу - фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП), яка проявляє високі антимікробні, протизапальні та репаративні властивості. З огляду на вищевикладене, створення м'якої лікарської форми у вигляді гелю на основі ФГПП, що відповідає всім сучасним вимогам, які висуваються до препаратів для місцевого лікування мікротравм в спортивній медицині є актуальним.

При розробці сучасних лікарських препаратів для місцевого застосування, як гелеутворювач широко використовується синтетичний високомолекулярний рідкозшитий згущувач-співполімер кислоти акрилової, отриманий полімеризацією в органічних розчинниках - "Карбомер" (карбополи, BP: Carbomers, PhEur: Carbomera, USP: Carbomer). Карбомер є основою для гелів і кремів-гелів, який забезпечує оптимальні структурно-механічні властивості та необхідну в'язкість. Гелі карбомеру прозорі, не створюють на поверхні шкіри липкої плівки їх можливо отримувати в широкому діапазоні рН від 4,0 до 11,0. Вони також термічно і мікробіологічно стійкі, не токсичні, стабільні при зберіганні та сумісні з більшістю природних та синтетичних (в тому числі й лікарських) речовин.

Відомо, що показники структурної в'язкості гелевих основ з карбомером залежать від природи нейтралізатора. Найбільш в'язкі системи утворюються при додаванні трометамолу, який, на відміну від інших амінопохідних, вважається нетоксичною речовиною.

5 Артикаїну гідрохлорид (Articaini hydrochloridum) - місцевий анестетик, який проявляє швидку і відносно тривалу місцевоанестезуючу дію при місцевій, інфільтративній, провідниковій, спинномозковій і люмбальній анестезії. Викликає слабку поверхневу анестезію. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Легко розчинний у воді і 96 % спирті етиловому.

10 Ментол (Mentholum) (від лат. Mentha - м'ята), гексагідротимол, м'ятна камфора - безбарвний кристалічний порошок сипкий або у вигляді агломератів або призматичні або голчасті безбарвні блискучі кристали, за структурною будовою належить до монотерпенових спиртів. Легко розчинний практично в усіх органічних розчинниках та жирних оліях, практично не розчинний у воді очищеній. Використовується як діюча речовина лікарських засобів (валідол, корвалол, меновазин тощо), проявляє легку місцевоанестезуючу дію. Ментол - засіб, що усуває подразнення та розширює судини. Місцеве застосування ментолу супроводжується швидкою 15 появою та збереженням відчуття тепла. Подразнення ментолом чутливих нервових закінчень призводить до легкого місцевого знеболювального ефекту. Ментол має слабку подразнювальну дію, що супроводжується комфортним відчуттям полегшення болю в м'язах, зв'язках та суглобах за рахунок охолоджувального ефекту. Ментол стимулює місцевий кровообіг у тканинах.

20 Ефірна олія розмаринова (Oleum rosmarini) входить до складу препарату "Алфлутоп гель" (виробництва КО "Біотехнос" АТ, Румунія), який проявляє протизапальну, анальгезуючу, регенеруючу, хондропротекторну та знеболюючу дію при різних формах остеоартрозу, а також запобігає руйнуванню макромолекулярних структур сполучної тканини, стимулює процеси регенерації в тканинах суглобового хряща і навколосуглобової ділянки.

25 Ефірну олію розмаринову застосовують зовнішньо при артралгії, радикулітах, артритях, артрозах, ревматизмі, м'язових болях, ударах, розтягненні зв'язок та сухожилів, а також для підготовки м'язів до фізичних навантажень. Безбарвну або з жовтим відтінком, із приємним освіжаючим запахом ефірну олію отримують з листя розмарину, в якому вона знаходиться до 2,5 %. Розмаринова олія містить 30 %  $\alpha$ - і  $\beta$ -пінену, 20 % камфену, 10 % цинеолу, 18 % 30 борнеолу, 7 % камфори, сесквітерпеновий вуглеводень -  $\beta$ -каріюфілен, борнілацетат, до 8 % танінів, терпінеол, лімонен, кислоту урсолову, ізоалантолактон, бетулін. Також встановлена наявність в листках розмарину нікотинової кислоти, флавоноїдів, алкалоїду розмарицину.

Пропіленгліколь (Propylenglycolum) - в'язка, прозора, безбарвна рідина зі слабким характерним запахом, солодкуватим смаком, яка проявляє гігроскопічні властивості. Змішується 35 з водою очищеною і 96 % етанолом. Відносна густина пропіленгліколю більша за густину води і становить від 1,035 до 1,040 г/л при 20 °С, температура кипіння - від 184 °С до 189 °С, температура плавлення - -60 °С. Водні розчини з концентрацією пропіленгліколю 60 % замерзають при температурі біля -70 °С. Точне визначення температури замерзання не виявлено через високу в'язкість і схильність його розчинів до переохолодження. В 40 пропіленгліколі добре розчиняються як гідрофільні, так і гідрофобні речовини, що дозволяє у його присутності змішувати їх між собою.

Завдяки науково-обґрунтованому підбору компонентів, гелева основа забезпечує розчинність важкорозчинних у воді ліпофільних речовин, в тому числі й діючих лікарських субстанцій, зокрема ФГПП.

45 Спосіб приготування гелевої основи полягає в наступному технологічному процесі.

Експериментальні зразки гелів з карбомером готували за класичною схемою: консервант розчиняли в розрахованій кількості води очищеної, обережно насипали тонким шаром (для попередження утворення грудочок) карбомер на її поверхню і залишали у стані спокою протягом 10-15 хвилин. Потім в декілька прийомів додавали трометамол і повільно 50 перемішували (для попередження утворення бульбашок повітря) до утворення прозорої гелевої основи необхідної в'язкості. В 96 % спирті етиловому розчиняли ментол та ефірну олію розмаринову. Паралельно у пропіленгліколі розчиняли ФГПП, а в частині води очищеної - артикаїну гідрохлорид.

55 Отримані розчини додавали до гелевої основи у наступному порядку: спиртовий розчин ментолу та ефірної олії розмаринової додавали до водного розчину артикаїну гідрохлориду, змішували з розчином ФГПП у пропіленгліколі, а потім отриману суміш додавали до гелевої основи. Готовий гель гомогенізували протягом 10 хвилин до одержання однорідного продукту. За органолептичними (зовнішній вигляд, колір, запах, однорідність) та фізико-хімічними (структурна в'язкість, рН, колоїдна стабільність, механічна стабільність, термостабільність)

показниками проводили контроль якості. Після одержання позитивних результатів гель переносили у збірник для зберігання.

В таблиці наведені приклади рецептур гелевої основи. Збільшення чи зменшення кількісної частки компонентів веде до зміни реологічних (структурно-механічних властивостей) та споживчих характеристик розробленого гелю.

Гелева основа має однорідну, структуровану гелеподібну масу світло- або темно-коричневого кольору (в залежності від субстанції ФГПП) з приємним специфічним запахом.

Таким чином, запропонована гелева основа, завдяки вдалому сполученню речовин проявляє чітко виражені властивості, і може застосовуватись в технології виготовлення лікарських засобів. Гель протизапальної та місцевоанестезуючої дії на основі продуктів бджільництва, зокрема стандартизованої субстанції фенольного гідрофобного препарату прополісу (ФГПП) може бути призначений для застосування в спортивній медицині.

Таблиця

Компонент	Склад компонентів, мас. %				
	1	2	3	4	5
Фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП)	0,05	0,1	2,5	4,0	5,0
Артикаїну гідрохлорид	0,5	2,5	5,0	7,0	10,0
Ментол	0,05	0,1	2,5	2,8	3
Ефірна олія розмаринова	0,05	0,1	2,5	2,8	3
Карбомер	0,05	1,0	1,5	1,8	2,0
Трометамол	0,05	1,0	1,5	1,8	2,0
Пропіленгліколь	0,5	1,0	15,0	20,0	30,0
Консервант	0,1	1,0	1,5	1,8	2,0
Спирт етиловий 96 %	0,05	10,0	15,0	28,	30,0
Вода очищена	Решта	Решта	Решта	Решта	Решта.

15

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Гель для місцевого лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату на основі продуктів бджільництва, що містить діючі речовини та допоміжні речовини - карбомер (карбопол), пропіленгліколь, який **відрізняється** тим, що як діючі речовини містить - стандартизовану субстанцію ФГПП (фенольний гідрофобний препарат прополісу), артикаїну гідрохлорид, ментол, ефірну олію розмаринову, та додатково містить допоміжні речовини - трометамол, спирт етиловий 96 %, консервант та воду очищену, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП)	0,5-5,0
артикаїну гідрохлорид	1,0-10,0
ментол	0,1-3,0
ефірна олія розмаринова	0,1-3,0
карбомер	0,5-2,0
трометамол	0,5-2,0
пропіленгліколь	1,0-30,0
консервант	0,1-2,0
спирт етиловий 96 %	0,0-30,0
вода очищена	решта.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

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