



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **107907** (13) **C2**
(51) МПК (2015.01)
A61K 31/14 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 17/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2014 05436</p> <p>(22) Дата подання заявки: 21.05.2014</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.02.2015</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 10.09.2014, Бюл.№ 17</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.02.2015, Бюл.№ 4</p>	<p>(72) Винахідник(и): Тихонов Олександр Іванович (UA), Бобро Світлана Геннадіївна (UA)</p> <p>(73) Власник(и): Тихонов Олександр Іванович, вул. Червоноармійська, 8/10, кв. 55, м. Харків, 61052 (UA), Бобро Світлана Геннадіївна, вул. Астрономічна, 21, кв. 48, м. Харків, 61085 (UA)</p> <p>(74) Представник: Лерантович Еліна Томашівна, реєстр. №285</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: Лечение угрей. Препараты, содержащие азелаиновую кислоту. Опубликовано 25.05.2011 [Интернет-публикация] URL: http://www.vizdoroveem.ru/lechenie-ygrei/preparaty-soderzhashhie-azelainovuyu-kislotu.html (знайдено 23.12.2014) WO 2007113851 A2, 11.10.2007 UA 105437 C2, 12.05.2014 RU 2109514 C1, 27.04.1998 UA 80917 U, 10.06.2013 UA 88421 U, 11.03.2014 UA 17420 C1, 28.02.2000</p>
--	--

(54) КОМПОЗИЦІЯ У ВИГЛЯДІ ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ

(57) Реферат:

Винахід належить до композиції у вигляді гелю для лікування вугрової хвороби, яка містить як діючі речовини стандартизовану субстанцію ФГПП (фенольний гідрофобний препарат прополісу), азелаїнову кислоту, трометомол, пропіленгліколь, карбопол, гліцерин, воду очищену.

UA 107907 C2

Винахід належить до медицини, а саме до антисептичних засобів, що використовують у медицині для профілактики та лікування інфекційних уражень шкіри, викликаних внутрішньолікарняними антибіотикостійкими штамами бактерій. Вона може бути використана в косметичній та медичній промисловості.

5 Інфекційні ураження шкіри: вугровий висип, стрепто- та стафілодермія, рожа, екзема, сикоз, спричиняються мікроорганізмами і нерідко викликають сенсibilізацію хворих мікробними антигенами, яка стає пусковим фактором для виникнення запальної реакції шкіри, гіперемії та набряку. Комплексне лікування передбачає загальний і місцевий вплив.

10 Вугрова хвороба (ВХ) займає провідне місце за розповсюдженням серед хронічних захворювань шкіри людини. За даними багатьох дослідників, це захворювання діагностують у 60-80 % людей підліткового та юнацького віку. Необхідно відмітити, що простежується тенденція зростання рівня ВХ серед людей віком понад 40 років. ВХ потребує систематичного лікування і спонукає людей звертатися по допомогу до лікарів-дерматологів та практикуючих косметологів. Необхідно відмітити, що, на даний час при розробці сучасних препаратів для

15 лікування ВХ користуються заслуженим попитом легкі основи, які забезпечують найбільше вивільнення активних речовин, забезпечує задовільні споживчі властивості (швидко всмоктуються, не оставляють жирного блиску на шкіри, більш комфортні у використанні). До таких основ відносяться емульсійній основі типу о/в та крем-гелі гелі.

Існує «Клиндовит гель» (www.klindovit.ru), який лікує прищі і доглядає за шкірою. Діюча речовина кліндаміцин (у формі фосфату) - антибіотик групи лінкозамідів, має широкий спектр дії. Допоміжні речовини: метилпарагідроксibenзоат (ніпагін), алантоїн, токоферолу фосфату лаурилімінодипропіонат динатрію, пропіленгліколь, макрогол 400 (поліетиленоксид 400), карбомер (співполімер, інтерполімер), натрію гідроксид, вода очищена. До недоліків слід віднести вміст антибіотиків.

25 Відома антисептична композиція (UA, № 17420, від 30.03.1995, А61К31/14, А61К9/08), що містить активну речовину декаметоксин та допоміжні речовини, при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

декаметоксин	0,025-0,25
спирт етиловий 95 %	15,0-20,0
гліцерин	5,0-10,0
розчин вітралю спиртовий 1 %	0,25-0,5
вода очищена	решта.

Недоліком композиції є вузький спектр протимікробної дії.

Найбільш близьким до винаходу, що заявляється, за технічною суттю та очікуваною дією є очищуючий гель «ALPHA CLEAN SKLN» (Компанія «ЕкоШарм», Ізраїль, <http://www.ecosharm.net/catalogue>). Він очищує пори, не висушуючи і не дратуючи шкіру, підвищує її захисні властивості в боротьбі з бактеріями. Активні речовини: молочна кислота - очищує пори і оновлює шкіру, триклозан - високоефективний антибактеріальний інгредієнт, знімає запалення, почервоніння і подразнення шкіри.

35 Недоліком гелю є вузький спектр протимікробної дії, зменшення активності при зміні рН в лужний бік, при підвищенні температури та при підвищенні мікробної навантаженості. Ефективний тільки як профілактичний засіб.

Відома композиція для лікування вугрової хвороби I-II стадій у вигляді гелю а основі фузидієвої кислоти (UA, № 88421, від 08.11.2013, А61К31/00, А61К9/06), що містить діючу речовину пантенол та допоміжні речовини ксантан, натрію альгінат, спирт етиловий, гліцерин, консервант та воду очищену.

Відомий гель на основі продуктів бджільництва містить діючі речовини та допоміжні речовини - карбомер (карбопол), пропіленгліколь. 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 (UA, № 80917, від 10.06.2013, бюл. № 11, А61К35/00, А61К9/06). До недоліків слід віднести те, що він призначений для місцевого лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату.

50 В основу винаходу поставлено задачу удосконалити композицію у вигляді гелю для лікування вугрової хвороби шляхом введення допоміжних речовин, щоб отримати високоефективний засіб, який повністю відповідає вимогам, що пред'являються до лікарських засобів противугрової дії.

Поставлена задача вирішується тим, що у композиції, що містить активні речовини та допоміжні речовини, згідно з винаходом, як діючі речовини містить стандартизовану субстанцію

ФГПП (фенольний гідрофобний препарат прополісу), азелаїнову кислоту, та додатково містить допоміжні речовини - трометомол, пропіленгліколь, карбопол, гліцерин, консервант, воду очищену при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

фенольного гідрофобного	0,5-5,0
препарату прополісу (ФГПП)	
кислоти азелаїнової	7,5-15,0
карбополу	0,5-2,0
трометамолу	0,5-2,0
гліцерину	1,0-6,0
пропіленгліколю	20,0-50,0
консерванту	0,1-2,0
води очищеної	решта.

Композиція, що заявляється, була розроблена за допомогою технологічних, структурно-механічних та фізико-хімічних досліджень.

Композиція виявляє швидкий сприятливий вплив і має антибактеріальну, протизапальну, зволожуючу дію.

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, нетоксичні, 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.

Гліцерин - компонент складу, призначений для потенціювання протимікробної дії та пом'якшення шкіри. Відомо, що при частому митті шкіра пересушується, втрачає захисний ліпідний шар, виникають мікротріщини, які є благотворним резервуаром для колонізації і розмноження транзиторних мікроорганізмів (нозокоміальні штами) у зв'язку з важкістю знищення при наступній обробці. Домішка гліцерину для пом'якшення шкіри усуває ці небажані ефекти і покращує суб'єктивну оцінку препарату.

Препарати азелаїнової кислоти мають бактеріостатичною активністю щодо *Propionibacterium acnes* і *Staphylococcus epidermidis*, знижують вироблення жирних кислот, що сприяють виникненню акне. Зменшують утворення комедонів. Впливаючи на процес зроговіння клітин епідермісу, пригнічують ріст і активність аномальних меланоцитів, що викликають гіперпігментацію типу мелазми. Надають противугрову, депігментуючу дію.

Пропіленгліколь (Propylenglycolum) - в'язка, прозора, безбарвна рідина зі слабким характерним запахом, солодкуватим смаком, яка проявляє гігроскопічні властивості. Змішується 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 близько -70 °С. Точне визначення температури замерзання не виявлено через високу в'язкість і схильність його розчинів до переохолодження. В пропіленгліколі добре розчиняються як гідрофільні, так і гідрофобні речовини, що дозволяє у його присутності змішувати їх між собою.

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

Даний препарат стабільний при кислому значенні рН (4,0-5,5) протягом передбачуваного строку зберігання (2 роки) та має добрі споживчі характеристики.

Одним з найважливіших факторів, що впливає на якість та стабільність емульсій, є технологія виробництва препарату. На підставі термогравіметричного аналізу та структурно-механічних досліджень обґрунтована оптимальна температура введення компонентів розробленого крем-гелю.

Була розроблена технологічна схема виробництва гелю, яка включає такі стадії.

Експериментальні зразки гелів з карбомером готували за класичною схемою, консервант розчиняли в розрахованій кількості води очищеної, необхідну кількість карбополу просіювали через сито в ступку на поверхню розрахованої кількості очищеної води і залишали для набухання, періодично перемішуючи склянкою паличкою. Повноту набухання контролювали візуально. У проміжну ємність поміщали решту води очищеної та додавали трометамол і повільно перемішували.

Після набухання карбополу в ступку через скляну лійку з ватним тампоном і подвійним шаром марлі проціджували розчин трометамолу з проміжної ємності і обережно перемішували до однорідності за допомогою палички кілька хвилин. Однорідність гелевої основи контролювали візуально.

Далі готували розчини. В гліцерині та пропіленгліколі розчиняли кислоту азелаїнову. Паралельно у пропіленгліколі розчиняли ФГПП до повного розчинення ФГПП.

Отримані розчини додавали до гелевої основи у наступному порядку.

Отриманий розчин_кислоти азелаїнової проціджували через скляну лійку з ватним тампоном і подвійним шаром марлі до отриманої гелевої основи і перемішували до однорідності. До отриманої суміші додавали проціджений через лійку з подвійним шаром марлі розчин ФГПП у пропіленгліколі (поліетиленоксиді-400), перемішуючи товкачиком.

Готовий гель гомогенізували до одержання однорідного продукту, уникаючи можливого утворення надлишку бульбашок повітря.

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.

За результатами клінічних випробувань встановлена висока ефективність гелю при лікуванні вугрової хвороби, відзначена добра переносимість і високий ступінь безпеки препарату.

Гель світло-коричневого кольору м'якої консистенції зі приємним специфічним запахом прополісу.

Приклад

У таблиці наведений склад отриманого гелю і рецептури інших складів у межах заявлених інтервалів.

Таблиця

Компонент	Склад компонентів, мас. %		
	1	2	3
Фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП)	0,5	3,0	5,0
Кислота азелаїнова	7,5	10,0	15,0
Пропіленгліколь	20,0	30,0	50,0
Карбопол	0,5	1,0	2,0
Трометамол	0,5	1,0	2,0
Гліцерин	1,0	4,0	6,0
Консервант	0,1	1,0	2,0
Вода очищена	Решта	Решта	Решта

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.

Таким чином, доклінічні і клінічні дослідження підтвердили, антимікробна композиція, що заявляється, у вигляді гелю має широкий спектр і високий рівень специфічної фармакологічної активності, зручна і проста у застосуванні, не викликає побічних явищ, внаслідок чого

5

забезпечується максимальна безпека застосування препарату, що цілком підтверджує виконання поставленої у винаході задачі - створення високоефективного засобу.

Гель здатний нормалізувати функціонування сальних залоз і попередити розвиток вугрів, підтримати ремісію і впоратися з захворюванням (висипом вугрів), не допустити утворення глибоких запальних елементів. Засіб додатково купірує гострий запальний процес, відлущує

10

застійні плями, вирівнює рельєф шкіри, розсмоктує інфільтрати.

Композиція у вигляді гелю технологічна в умовах промислового виробництва при використанні стандартного обладнання.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

15

Композиція у вигляді гелю для лікування вугрової хвороби, що містить діючі речовини та допоміжні речовини, яка **відрізняється** тим, що як діючі речовини містить стандартизовану субстанцію ФГПП (фенольний гідрофобний препарат прополісу) та азелаїнову кислоту і додатково містить як допоміжні речовини гліцерин, трометамол, карбомер (карбопол),

20

пропіленгліколь та воду очищену, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП)	0,5-5,0
кислота азелаїнова	7,5-15,0
карбопол	0,5-2,0
трометамол	0,5-2,0
гліцерин	1,0-6,0
пропіленгліколь	20,0-50,0
консервант	0,1-2,0
вода очищена	решта.

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

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