



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112180** (13) **U**

(51) МПК (2016.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 29/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 05122	(72) Винахідник(и): Доровський Олександр Вікторович (UA)
(22) Дата подання заявки: 11.05.2016	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 12.12.2016	(73) Власник(и): Доровський Олександр Вікторович, вул. Блюхера, 24, кв. 104, м. Харків, Харківська обл., 61170 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.12.2016, Бюл.№ 23	

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ЕТОРИКОКСИБУ У М'ЯКІЙ ЛІКАРСЬКІЙ ФОРМІ ДЛЯ ЗОВНІШНЬОГО ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

Фармацевтична композиція у м'якій лікарській формі для зовнішнього застосування, містить активну речовину із групи нестероїдних протизапальних засобів класу коксибів. Містить протизапальний та знеболюючий активний компонент еторикоксиб у концентрації від 0,1 до 5 % (мас. %), загущувач, органічний розчинник або їх комбінацію та інші допоміжні речовини.

UA 112180 U

Корисна модель належить до галузі медицини та фармацевтичної промисловості, а саме фармацевтичних композицій, виконаних у м'якій лікарській формі для зовнішнього застосування та призначених для лікування ревматоїдного артриту, остеоартрозу, анкілозуючого спондилоартриту, гострого подагричного артриту [1].

Відомим в медичній практиці лікарським засобом у формі гелю для місцевого лікування запальних процесів, що містить АФІ із групи коксидів - рофекоксид, є тільки "Денебол гель" по 30 г у тубах фірми "Мілі Хелскере" (Велика Британія).

Задача корисної моделі полягає у створенні нової лікарської форми протизапальної та знеболюючої дії на базі еторикоксибу при оптимізації складу допоміжних речовин, що дозволяє одержувати супозиторії з ефективним спектром фармакологічної дії у поєднанні з якісними технологічними властивостями лікарської форми.

Запропоновано фармацевтичну композицію для м'якої лікарської форми на базі еторикоксибу та оптимальний склад допоміжних речовин, які сприяють підвищенню біодоступності активного протизапального та знеболюючого засобу за рахунок властивостей обраних допоміжних компонентів, підвищення стабільності лікарської форми, мінімізації можливості мікробного забруднення засобу на протязі всього терміну його зберігання, а також забезпечує максимальне спрощення технологічного процесу під час виробництва.

Склад допоміжних речовин може бути будь-яким серед запропонованих складових п.1 наведеної корисної моделі.

Експериментально було виявлено, що введення 0,5-15,0 % трансдермального засобу до складу композиції дозволяє надати їй найкращих проникних властивостей для переносу діючих речовин композиції до місця ураження.

Вибір допоміжних речовин заявленої фармацевтичної композиції також було здійснено виходячи з таких вимог, що м'які лікарські форми призначені для місцевого протизапального лікування повинні виявляти добру проникність з вивільненням діючої речовини та не викликати місцевої подразнюючої та алергізуючої дії, бути технологічними та доступними.

Переважною для зовнішнього місцевого застосування еторикоксибу є форма гелю. За його основу використовують будь-яку прийнятну основу для гелів. До складу основи гелю можуть входити загущувач (гелеутворювач), розчинники із групи нижчих спиртів, консерванти, коригенти рН, стабілізатори, ароматизатори тощо.

Розроблений нами, наприклад якісний та кількісний склад допоміжних речовин для гелю був визначений експериментальним шляхом.

Приклади складу компонентів для лікарської форми гелю:

Приклад 1.

еторикоксид	2,0 (мас. %)
етанол (96 %)	48,0 (мас. %)
ізопропанол	10,0 (мас. %)
ізопропілмірістат	5,0 (мас. %)
2-(2-етоксіетоксі)етанол	10,0 (мас. %)
гідроксіпропілцелюлоза	2,0 (мас. %)
вода	решта

Приклад 2.

еторикоксид	5,0 (мас. %)
етанол (96 %)	62,0 (мас. %)
ізопропанол	5,0 (мас. %)
ізопропілмірістат	8,0 (мас. %)
2-(2-етоксіетоксі)етанол	13,0 (мас. %)
гідроксіпропілцелюлоза	2,0 (мас. %)
діетаноламін	до рН 7,0-8,0
вода	решта

Приклад 3.

еторикоксид	5,0 (мас. %)
етанол (96 %)	35,0 (мас. %)
пропіленгліколь	15,0 (мас. %)
ізопропанол	10,0 (мас. %)
N-метилпіролідон	15,0 (мас. %)
ізопропілмірістат	8,0 (мас. %)
бензиловий спирт	1,0 (мас. %)
карбопол	2,0 (мас. %)
тріетаноламін	до рН 7,0-8,0

вода	решта
Приклад 4.	
еторикоксиб	5,0 (мас. %)
етанол (96 %)	63,5 (мас. %)
ізопропанол	5,0 (мас. %)
ізопропілмірістат	10,0 (мас. %)
октилдодеканол	2,0 (мас. %)
карбопол 940	2,5 (мас. %)
сечовина	5,0 (мас. %)
натрію гідроксид	до pH 7,0-8,0
олія м'яти	0,1 % (мас. %)
вода	решта

Також були експериментально встановлені нами, наприклад якісний та кількісний склад допоміжних речовин для лікарських форм у вигляді крему. Приклади складу компонентів для лікарської форми крему:

5	Приклад 1. (у формі крему):	
	еторикоксиб	1,0 (мас. %)
	етанол (96 %)	53,0 (мас. %)
	цетостеариловий спирт	6,0 (мас. %)
	пропіленгліколь	12,0 (мас. %)
	масло мінеральне	5,0 (мас. %)
	поліетиленгліколю	0,8 (мас. %)
	цетостеариловий ефір	
	парафін білий	14,0 (мас. %)
	вода	решта
	Приклад 2.	
	еторикоксиб	4,0 (мас. %)
	пропіленгліколь	15,0 (мас. %)
	етанол	35,0 (мас. %)
	цетостеариловий спирт	7,5 (мас. %)
	макроголу стеарат	2,5 (мас. %)
	масло мінеральне	5,0 (мас. %)
	масло касторове	5,0 (мас. %)
	поліетоксілірованне	
	2-(2-етоксіетоксі)етанол	4,0 (мас. %)
	парафін білий	2,5 %
	коригент pH	до pH 5,0-7,0
	вода	решта

Технологія заявленої фармкомпозиції, наприклад, у формі гелю розроблена з урахуванням всіх використовуваних компонентів та властивостей дисперсної системи, включає наступні основні стадії.

- 10 Спочатку готують основу гелю (дисперсію карбомера у воді) з додаванням, наприклад, трансдермального агенту, консерванту або ароматизатора та коригента pH.

До реактора завантажують розраховану кількість води очищеної, потім додають карбомер та перемішують. Після цього передають дисперсію карбополу до гомогенізаційної системи.

Контролюють час перемішування, швидкість мішалки та відсутність крупних агломератів.

- 15 В фазовий змішувач додають розраховану кількість води очищеної та додають трансдермальний агент, ароматизатор та стабілізатор. Перемішують та передають до гомогенізаційної системи до отримання гомогенної гелевої основи.

- 20 Окремо готують розчин еторикоксибу у органічному розчиннику, який складається із спирту етилового та наприклад, ізопропанола та води очищеної, виконуючи контроль за температурою, часом та швидкістю змішування та повнотою розчинення. Потім одержаний розчин охолоджують до кімнатної температури, змішують з основою гелю та контролюють за специфікацією.

- 25 До гелевої основи перемішуючи додають розчин еторикоксибу з фазового змішувача. Перемішують до повного розподілу та проводять гомогенізацію. Контролюють якість напівпродукт та фасують у туби або контейнери.

Отриманий за такою технологією склад препарату у формі гелю відповідає нормативним вимогам, має задовільні реологічні характеристики, необхідні для фасовки та застосування пацієнтам.

Таким чином, фармацевтична композиція, що заявляється, має широкий спектр та високий рівень специфічної фармакологічної активності що досягається за рахунок забезпечення відповідного якісного та кількісного складу композиції. Найбільше переважним наведена у п. 1. фармацевтична композиція рекомендована для лікування болю, пов'язаного з остеоартритом.

5

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Фармацевтична композиція у м'якій лікарській формі для зовнішнього застосування, що містить активну речовину із групи нестероїдних протизапальних засобів класу коксибів, яка **відрізняється** тим, що містить протизапальний та знеболюючий активний компонент еторикоксиб у концентрації від 0,1 до 5 % (мас. %), загущувач, органічний розчинник або їх комбінацію та інші допоміжні речовини, при наступному масовому співвідношенні компонентів (мас. %):

еторикоксиб	від 0,1 до 5 %
загущувач	від 0,5 до 15 %
органічні розчинники із групи нижчих спиртів	від 40 до 80 %
алкілові ефіри	від 1,0 до 15 %
трансдермальний засіб	від 0,5 до 15 %
поверхнево-активні сполуки	від 1,0 до 10 %
пом'якшувач	від 0,1 до 25 %

та інші компоненти, наприклад воду (від 10 до 35 %), стабілізатори - консерванти, антиоксиданти (від 0,1 до 5 %), коригенти рН, сечовину, ароматизатори тощо.
2. Фармацевтична композиція у м'якій лікарській формі за п. 1, яка **відрізняється** тим, що включає щонайменше один органічний розчинник із групи нижчих спиртів, який поліпшує розчинність АФІ, та вибраний із групи, що включає етанол (96 %), пропанол, ізопропанол, бутанол, пропіленгліколь, етиленгліколь, пропандіол, бутандіол, ізопентанол тощо, а також їх комбінації.
3. Фармацевтична композиція у м'якій лікарській формі за п. 1, яка **відрізняється** тим, що включає щонайменше один загущувач, вибраний із групи, яка включає карбомер, полівінілпіролідон, полаксамер, камідь ксантанову, целюлозний полімер (наприклад, гідроксіпропілцелюлозу (ГПЦ), метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу (КМЦ), целюлозу, гідроксіпропілметилцелюлозу (ГПМЦ), гідроксietилцелюлозу), декстран, крахмал тощо.
4. Фармацевтична композиція у м'якій лікарській формі за п. 1, яка **відрізняється** тим, що включає щонайменше один трансдермальний засіб, вибраний з групи, яка включає N-метилпіролідон, диметилсульфоксид, 2-(2-етоксіетоксі)етанол (транскутол), октилдодеканол тощо.
5. Фармацевтична композиція у м'якій лікарській формі за п. 1, яка **відрізняється** тим, що включає додатково до розчинника щонайменше один складний алкіловий ефір, вибраний з групи, яка включає ізопропілмірістат, діізопропіладіпат, етилолеат, етиллаурат, ізопропілпальмітат, тощо та їх комбінації.
6. Фармацевтична композиція у м'якій лікарській формі за п. 1, яка **відрізняється** тим, що включає додатково до складу щонайменше одну фармацевтично прийнятну поверхнево-активну речовину, вибрану з групи неіонних ПАР або катіонних або аніонних ПАР, яка включає наприклад, полісорбати, поліоксіетилен складні ефіри жирних кислот, поліоксіетилен алкілові ефіри, цетостеариловий спирт, цетиловий, стеариловий спирт, поліетиленгліколь, монолаурат сорбіту, сорбітанмонопальмітат, складні ефіри жирні кислоти, четвертичні амонієві сполуки, алкілсульфати, ацилглутамати, карбоної кислоти та їх складні ефіри та інші.
7. Фармацевтична композиція у м'якій лікарській формі за п. 1, яка **відрізняється** тим, що включає додатково до складу щонайменше один пом'якшувальний компонент із групи, яка включає алкільні або арильні ефіри з коротким та довгим ланцюгом, диметикон, полідиметилсілоксан, гліцерин та полігліцерини, поліпропіленгліколь, поліетиленгліколь, сечовину тощо.
8. Фармацевтична композиція у м'якій лікарській формі за п. 1, яка **відрізняється** тим, що включає додатково до складу щонайменше один коригент рН, вибраний із групи, що включає натрію гідроксид, гідро- або дигідрофосфат натрію та калію, діетаноламін, натрію ацетат, натрію лактат, трометамін, натрію ацетат, дізопропаноламін, кислота лимонна та інші.
9. Фармацевтична композиція у м'якій лікарській формі за п. 1, яка **відрізняється** тим, що включає додатково до складу щонайменше один консервант, вибраний з групи, яка включає

етиловий спирт, бензиловий спирт, сорбат калію, сорбінову кислоту, бензойну кислоту, ніпагін, ніпазол тощо.

5 10. Фармацевтична композиція у м'якій лікарській формі за п. 1, яка **відрізняється** тим, що включає додатково до складу щонайменше один антиоксидант, вибраний з групи, яка включає бутилгідроксіанізол, токоферол, токоферолу ацетат, аскорбіллінолеат, аскорбілтокоферолу малеат тощо.

11. Фармацевтична композиція у м'якій лікарській формі за п. 1, яка **відрізняється** тим, що включає додатково до складу основи ароматизатор, вибраний з групи, яка включає олію м'яти, олію лаванди гібридної тощо.

10 12. Фармацевтична композиція у м'якій лікарській формі за п. 1, яка **відрізняється** тим, що являє собою протизапальний та знеболюючий засіб у м'якій лікарській формі (наприклад, у формі гелю, крему, мазі, розчину, емульгелю, піни) для зовнішнього місцевого застосування при лікуванні ревматоїдного артриту, остеоартрозу, анкілозуючого спондилоартриту, гострого подагричного артриту, переважною є лікарська форма гель з низькою або високою в'язкістю.

15 13. Фармацевтична композиція у м'якій лікарській формі за будь-яким з пп. 1-12, яка **відрізняється** тим, що переважно являє собою протизапальний та знеболюючий засіб у формі гелю для зовнішнього місцевого застосування при лікуванні ревматоїдного артриту, остеоартрозу, анкілозуючого спондилоартриту, гострого подагричного артриту.

20 14. Фармацевтична композиція у м'якій лікарській формі за п. 13, яка **відрізняється** тим, що являє собою гель, який містить в своєму складі: еторикоксиб (від 0,5 до 5 % - у масовому співвідношенні), загущувач (від 0,5 до 5 %), нижчий спирт (від 40 до 65 %), алкіловий ефір (від 1 до 15 %), трансдермальний засіб - (від 0,5 до 15 %), сечовину (від 2,0 до 10 %) та інші допоміжні речовини, які забезпечують стабільність, терапевтичну ефективність та небезпечність.

25

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

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