



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **122320** (13) **U**

(51) МПК (2017.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 31/00

A61K 31/196 (2006.01)

A61P 19/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2017 09576**

(22) Дата подання заявки: **02.10.2017**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **26.12.2017**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **26.12.2017, Бюл.№ 24**

(72) Винахідник(и):

Кандибей Наталія Вікторівна (UA)

(73) Власник(и):

**ПРИВАТНЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО
ФАРМАЦЕВТИЧНА ФАБРИКА "ВІОЛА",
вул. Академіка Амосова, 75, м. Запоріжжя,
69063 (UA)**

(74) Представник:

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

**(54) ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ СУГЛОБІВ І ХРЕБТА
"ДИКЛОФЕНАК-ВІОЛА"**

(57) Реферат:

Протизапальний засіб для лікування захворювань суглобів і хребта містить натрію диклофенак та допоміжні речовини. Як допоміжні речовини використовують етанол 96 %, макрогол 400, гліцерин, карбомер Ultrez 21, трометамол, метилпарагідроксibenзоат, воду очищену.

UA 122320 U

Корисна модель належить до хіміко-фармацевтичної промисловості, а саме до створення нестероїдних протизапальних засобів, що застосовуються місцево при суглобовому і м'язовому болю ревматичного або травматичного походження при захворюваннях кістково-м'язової системи.

5 Згідно з даними ВООЗ понад 4 % населення земної кулі страждає різними захворюваннями суглобів і хребта. Лідируючі позиції серед зазначених захворювань займає деформуючий артроз (до 15 % населення планети). Більш ніж в 30 % випадків тимчасова непрацездатність і в 10 % випадків інвалідності хворих в світі пов'язані з кістково-м'язовими патологіями.

Відомо, що центральне місце в фармакотерапії патологій суглобів і хребта традиційно займають нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), що володіють вираженою протизапальною і анальгетичною дією. НПЗЗ добре вивчені, відомі клініцистам і широко застосовуються в лікувальній практиці. Однак значне число побічних ефектів, що виникають при системному застосуванні НПЗЗ, нерідко обмежує їх призначення. При наявності явних протипоказань до перорального або ін'єкційного застосування НПЗЗ для лікування патологій суглобів і хребта на перший план виступає локальна терапія НПЗЗ.

Місцеве застосування мазей, кремів і гелів на основі НПЗЗ є ефективним сучасним методом лікування запальних, дегенеративних і посттравматичних ушкоджень органів опорно-рухового апарату.

Незважаючи на широкий спектр існуючих сучасних НПЗЗ найбільш популярним препаратом серед НПЗЗ залишається диклофенак натрію. У порівнянні з іншими НПЗЗ диклофенак натрію крім вираженої протизапальної активності, має ще й потужний анальгетичний потенціал, не пов'язаний з його впливом на запалення; добре всмоктується через шкіру, легко проникає в підшкірні структури і тканини суглобів. При місцевому застосуванні диклофенак практично не всмоктується в загальний кровообіг, що знижує ризик виникнення побічних ефектів, характерних для НПЗЗ. У зв'язку з цим, диклофенак широко використовується в лікарських препаратах для місцевого застосування при лікуванні порушень опорно-рухового апарату, які зустрічаються в загально-лікарській практиці, ортопедії, травматології, спортивній медицині, неврології.

Особливості фармакологічних властивостей і широта спектра дії диклофенаку натрію передбачає використання його у вигляді мазей та гелів для нанесення на шкіру, при цьому повинна забезпечуватися як місцева, так і резорбтивна дія. Крім того, допоміжні компоненти повинні сприяти проникненню лікарської речовини через шкіру з метою створення терапевтичних концентрацій в місці застосування та надання вибіркової дії на патологічні процеси, що протікають на уражених ділянках м'яких тканин і опорно-рухового апарату. Крім того, допоміжні речовини повинні бути фізично прийнятні, доступні і забезпечувати необхідну консистенцію мазі або гелю.

Відома композиція з диклофенаком натрію (Патент US № 4575515, 1985 р.), що містить крім допоміжних речовин: полімер акрилової кислоти, карбоніль 940, пропіленгліколь, триетаноламін, етиловий спирт, воду.

Відома композиція (Патент US № 4575515, 1985 р.), що містить диклофенак натрію, гліцерин, пропіленгліколь, диметилсульфоксид, етиловий спирт та воду.

Недоліком зазначених складів є використання великої кількості нижчих спиртів, зокрема, етилового спирту від 30 до 50 %, а також значна кількість диклофенаку (50 %), що може призводити до небажаних наслідків, зокрема сприяти висушування шкіри.

Існує композиція для лікування остеоартриту та суглобного болю (Патент РФ №2463038, А61К 9/06, від 10.10.2012 Бюл. № 28), що містить нестероїдні протизапальні з'єднання - диклофенаку натрію або розчину диклофенаку натрію, диметилсульфоксиду, етанолу, пропіленгліколю, загущувачу, вибраного з гідроксипропілцелюлози і полімерів-карбомерів, та гліцерину в разі, якщо загущувачем є карбомер, воду.

Відомий ДИКЛАК® ГЕЛЬ (Салютас Фарма ГмбХ, Німеччина, підприємство компанії Гексал АГ, Німеччина), що містить диклофенак натрію та допоміжні речовини: гіпромелозу, ізопропанол, воду очищену, макрогол-7-гліцеролу кокоат, ароматизатор масло Bouquet WN 4507.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення складу протизапального засобу на основі диклофенаку натрію шляхом добору відповідного співвідношення діючих і допоміжних речовин, щоб отримати ефективний та безпечний засіб зі зменшеним ефектом сухості і стягнутості шкіри для місцевого лікування болю та запалення суглобів, м'язів, зв'язок та сухожиль ревматичного або травматичного походження.

Поставлена задача вирішується тим, що у протизапальному засобі у вигляді гелю, що містить диклофенак натрію як діючу речовину, згідно з корисною моделлю як допоміжні речовини використовують етанол 96 %, макрогол 400, гліцерин, карбомер Ultrez 21,

трометамол, метилпарагідроксибензоат, воду очищену, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

натрію диклофенак	4,50-5,50
етанол 96 %	13,5-16,5
макрогол 400	3,60-4,40
гліцерин	8,10-9,90
карбомер Ultrez 21	0,99-1,21
триметамол	0,81-0,99
метилпарагідроксибензоат	0,18-0,22
вода очищена	решта

Діючою речовиною гелю є натрію диклофенак у кількості, що відповідає референтному препарату (5 %). Введення неводних гідрофільних розчинників - етанолу 96 %, макроголу 400 та гліцерину у зазначеній кількості у водну фазу основи забезпечує ідентичну кінетику вивільнення лікарської речовини для порівнювальних препаратів (розробленого та референтного) та помірну осмотичну активність гелю.

Введення гліцерину до складу препарату запобігає висиханню складу гелю, затримуючи у ньому воду, та забезпечує зменшення ефекту сухості і стягнутості шкіри, що покращує споживчі властивості гелю.

Концентрація карбомеру Ultrez 21 вибрана з урахуванням його здібності до гелеутворення на базі результатів реологічних досліджень. Заміна загущувача гіпромелози на карбомер Ultrez 21 у даному складі обумовлена тим, що ці гелеутворювачі є взаємозамінними, але відрізняються концентрацією, яка необхідна для створення гелю з відповідними фізичними і фізико-хімічними властивостями, та вартістю.

Для нейтралізації водної дисперсії карбомеру використовували триметамол, який у порівнянні з іншими модифікаторами показників концентрації іонів водню дозволяє більш точно регулювати значення в'язкості гелю за величиною рН та є екологічно безпечним.

Обраний як консервант метилпарагідроксибензоат забезпечує мікробіологічну чистоту лікарської форми при її тривалому зберіганні і використанні та необхідну ефективність антимікробної консервуючої дії.

Результати дослідження показали, що виготовлені зразки гелю за сукупністю показників (рН, структурна в'язкість, однорідність, термостабільність і ступінь вивільнення лікарської речовини) відповідають аналогічним показникам препарату Диклак гель.

Засіб, що заявляється, це нестероїдний протизапальний засіб для зовнішнього застосування групи похідних фенілоцтової кислоти. Препарат за фармакологічною дією не поступається референтному та має виражені місцеві протиревматичні, знеболювальні та протизапальні властивості, які зумовлені пригніченням синтезу простагландинів – медіаторів болю та запалення, що підтверджено проведеними порівняльними клінічними дослідженнями.

При запаленні, спричиненому травмами або ревматичними захворюваннями, засіб призводить до зменшення болю, набряку тканин та скорочення періоду поновлення функцій ушкоджених суглобів, зв'язок, сухожиль і м'язів.

Диклофенак натрію повільно та частково абсорбується з поверхні шкіри. Кількість диклофенаку, яка всмоктується через шкіру, пропорційна до площі його нанесення і залежить як від загальної застосованої дози препарату, так і від ступеня гідратації шкіри. Максимальна концентрація у плазмі крові спостерігається через 6-9 годин. Після внутрішнього застосування максимальна концентрація у плазмі крові досягається приблизно через 1-2 години. Середній час утримання діючої речовини у системній циркуляції – приблизно 9 годин, що значно довше порівняно з 1-2 годинами після внутрішнього застосування.

Диклофенак накопичується у шкірі, яка слугує резервуаром, звідки відбувається поступове вивільнення речовини у прилеглі тканини. Звідти диклофенак переважно надходить у глибші запалені тканини, такі як суглоби, де продовжує діяти і визначається у концентраціях до 20 разів більших, ніж у плазмі крові.

Метаболізм та виведення препарату після нанесення на шкіру аналогічні таким після системного застосування. Диклофенак та його метаболіти виводяться переважно з сечею. Загальний системний плазматичний кліренс диклофенаку становить 263±56 мл/хв, а кінцевий період напіввиведення у середньому складає 1-3 години. Диклофенак зв'язується з білками плазми крові на 99 %. Після швидкого метаболізму в печінці (гідроксилювання і зв'язування з глюкуроновою кислотою) дві третини речовини виводиться нирками й одна третина – з жовчю.

При нирковій або печінковій недостатності метаболізм та виведення з організму диклофенаку не змінюються.

Індекс токсичності диклофенаку - 3,9.

Корисна модель забезпечує оптимальний засіб доставки диклофенаку натрію через шкіру, яке проявляє кращу тривалість висихання, значну в'язкість, більше фармакокінетичне всмоктування in vivo і яке може застосовуватися для топічного лікування болю.

Пропоноване співвідношення діючих і допоміжних речовин є оптимальним, знайдено експериментально, і забезпечує отримання необхідної якості препарату та його терапевтичну дію.

Технологічна схема виробництва препарату включає наступні стадії:

виготовлення розчину карбомеру; виготовлення розчину натрію диклофенаку; виготовлення гелю; фасування, маркування та пакування.

Стадія 1.

В реактор вакуумного міксеру завантажують відважену кількість води очищеної (перша порція), завантажують порційно відважену кількість карбомеру Ultrez 21 - не менш 3-х порцій; кожну порцію карбомеру перемішують турбоміксером зі швидкістю 2500-3000 об/хв протягом 3-5 хв; після завантаження останньої порції карбомеру його диспергують за допомогою турбоміксеру зі швидкістю 2500-3000 об/хв протягом 5-15 хв; контролюють температуру продукту у реакторі – має бути $42,5 \pm 2,5$ °C. Карбомер розчиняють при перемішуванні лопатевою мішалкою зі швидкістю 60-80 об/хв та підтримуванні температури продукту 40-45°C протягом 30-50 хв до повного розчинення; розчин карбомеру охолоджують при перемішуванні мішалкою зі швидкістю 40-60 об/хв до кімнатної температури - 20 ± 5 °C.

Стадія 2.

В реактор вакуумного міксеру завантажують відважену кількість етанолу 96 %; завантажують відважену кількість метилпарагідроксибензоату; консервант розчиняють при перемішуванні мішалкою зі швидкістю 960 об/хв протягом 5-10 хв до повного розчинення; завантажують відважену кількість натрію диклофенаку та диспергують суміш зі швидкістю 960 об/хв протягом 6-10 хв до повного змочування субстанції; завантажують відважену кількість макрогелю 400; суміш перемішують зі швидкістю 960 об/хв протягом 8-12 хв до повного розчинення субстанції.

Стадія 3.

В реактор вакуумного міксеру завантажують порційно розчин натрію диклофенаку - не менше 4-х порцій при перемішуванні мішалкою зі швидкістю 60-80 об/хв; після завантаження кожної порції перемішують турбоміксером зі швидкістю 900-1100 об/хв протягом 5-15 хв; паралельно готують 10 % розчин трометамолу: у технологічну ємність з попередньо відваженою кількістю води очищеної (друга порція) завантажують відважену кількість трометамолу та перемішують протягом 5-10 хв до повного розчинення трометамолу; завантажують в реактор вакуумного міксеру порційно розчин трометамолу - не менш 3-х порцій; після завантаження кожної порції перемішують турбоміксером зі швидкістю 900-1100 об/хв протягом 3-5 хв; після завантаження останньої порції перемішують турбоміксером зі швидкістю 1000-1500 об/хв протягом 40-60 хв; завантажують відважену кількість гліцерину при перемішуванні мішалкою зі швидкістю 60-80 об/хв; гомогенізують масу при перемішуванні турбоміксером зі швидкістю 1000-1500 об/хв протягом 10-20 хв, вимикають турбоміксер та продовжують перемішування лопатевою мішалкою зі швидкістю 60-80 об/хв ще протягом 20-30 хв до одержання однорідного гелю. Після проведення контролю якості нерозфасованого напівпродукту на відповідність вимогам специфікації якості, гель перевантажують із реактора вакуумного міксеру за допомогою перистальтичного насоса в пересувну ємність і передають на стадію фасування, маркування та пакування.

Стадія 4.

Отриманий гель фасують у алюмінієві туби на тубонаповнюючій машині з подальшою упаковкою туб в картонні пачки разом з інструкціями для медичного застосування. Пачки упаковують в групову тару з маркування груповими етикетками. Проводять контроль якості препарату на відповідність вимогам МКЯ.

Отримані зразки гелю за зовнішнім виглядом білого кольору, однорідної маси без бульбашок повітря із специфічним запахом.

Приклад

У таблиці наведені приклади рецептур гелю.

Таблиця

Найменування інгредієнтів	Кількість, %		
	№ 1	№ 2	№ 3
Натрію диклофенак	4,50	5,00	5,50
Етанол 96 %	13,50	15,00	16,50
Макрогол 400	3,60	4,00	4,40
Гліцерин	8,10	9,00	9,90
Карбомер Ultrez 21	0,99	1,10	1,21
Трометамол	0,81	0,90	0,99
Метилпарагідроксибензоат	0,18	0,20	0,22
Вода очищена	решта	решта	решта

Збільшення чи зменшення кількісної частки компонентів веде до нестабільності гелю і невідповідності фармакопейним вимогам. Оптимальний варіант складу під номером 2.

5 Встановлено, що розроблений гель має міцну структуру, що не руйнується під впливом температури від 3 до 42 °С та зберігає кількісний вміст лікарської речовини у припустимих межах. Це надає можливість раціоналізації деяких технологічних процесів для в'язких структурованих систем, зокрема уникнути втрат якості препарату при можливих критичних умовах його виготовлення, зберігання та транспортування.

10 Таким чином, запропонований гель, завдяки вдалому сполученню активних та допоміжних речовин, має ярко виражені протизапальні властивості та може бути застосований для лікування невралгічних захворювань, зняття м'язових і суглобних болів різного походження.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

15

Протизапальний засіб для лікування захворювань суглобів і хребта, що містить натрію диклофенак та допоміжні речовини, який **відрізняється** тим, що як допоміжні речовини використовують етанол 96 %, макрогол 400, гліцерин, карбомер Ultrez 21, трометамол, метилпарагідроксибензоат, воду очищену, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

натрію диклофенак	4,50-5,50
етанол 96 %	13,5-16,5
макрогол 400	3,60-4,40
гліцерин	8,10-9,90
карбомер Ultrez 21	0,99-1,21
трометамол	0,81-0,99
метилпарагідроксибензоат	0,18-0,22
вода очищена	решта.

20

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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