



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **79245** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/00
A61P 27/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 13798	(72) Винахідник(и): Соколова Людмила Володимирівна (UA), Бердей Ігор Іванович (UA)
(22) Дата подання заявки: 03.12.2012	(73) Власник(и): Соколова Людмила Володимирівна, вул. Замкова, 3, кв. 27, м. Тернопіль, 46001 (UA), Бердей Ігор Іванович, вул. Бордуляка, 4, м. Тернопіль, 46002 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.04.2013	(74) Представник: Лерантович Еліна Томашівна, реєстр. №285
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.04.2013, Бюл.№ 7	

(54) ЛІКУВАЛЬНИЙ ГЕЛЬ ДЛЯ ОЧЕЙ "ТАУГЕЛЬ"

(57) Реферат:

Лікувальний гель для очей містить активну діючу речовину таурин та допоміжні речовини. При цьому як допоміжні речовини використовують карбопол, гідроксид натрію та кислоту сорбінову.

UA 79245 U

Корисна модель належить до фармацевтичної галузі, а саме до лікарських засобів на основі амінокислот, що використовуються в офтальмології для лікування дистрофічних уражень сітківки оболонки ока.

Відомими є краплі для очей "Цитарин" на основі ціанокобаламіну та таурину (Пат. RU 2295331, А61К9/08 Заявлено 24.02.2005).

Цей препарат має короткотривалу терапевтичну дію, з чим пов'язана необхідність частого прийому засобу, також обмеженим є термін придатності препарату через незначну стабільність у водному середовищі. Проблемним питанням залишається висока ймовірність розвитку непередбачених хімічних перетворень у процесі термічної стерилізації крапель у скляних флаконах через вилугування скла.

Найбільш близьким аналогом є краплі для очей "Тауфон" для лікування дистрофічних уражень сітківки оболонки ока - "Тауфон" (Компендіум 2008 - лікарські препарати / Під ред. Н.В. Коваленко, А.П. Вікторова. - К.: Моріон, 2008). Засіб містить активну речовину Таурин (Тауфон), допоміжні речовини - метилпарагідроксibenзоат (ніпагін) та воду.

Найближчий аналог збігається з корисною моделлю у тому, що містить як активну речовину таурин.

Недоліком цієї лікарської форми є короткочасність дії та, відповідно, часте застосування препарату протягом доби - до 4 разів на день, що значно знижує комплаєнс (дотримання пацієнтом правил та алгоритму лікування). Збільшення часу перебування лікарського засобу в кон'юнктивальному мішку для подовження тривалості його дії та кратності добового прийому можна досягти за допомогою підвищення в'язкості дисперсійного середовища шляхом заключення діючої речовини в гель.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити лікарський засіб, шляхом створення гелевої композиції з таурином щоб досягти оптимального поєднання технологічних властивостей лікарської форми з вираженим лікувальним ефектом, в результаті чого одержали ефективний лікарський засіб з протизапальною, репаративною дією.

Поставлена задача вирішується таким чином, що лікувальний гель для очей, що заявляється, містить у своєму складі таурин, та, згідно з корисною моделлю, додатково карбопол, кислоту сорбінову, гідроксид натрію, при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

таурин	3,8-5,0
карбопол	0,8-1,5
гідроксид натрію (10 %)	4,8-6,8
сорбінова кислота	0,2-1,0
вода очищена	решта.

Таурин - (Taурinum, монотіогліколь) - 2- аміноетансульфонова кислота, яка синтезується в організмі тварин та людини. Показаннями до застосування таурину в офтальмології є дистрофічні ураження сітківки ока; дистрофія рогівки; стареча, діабетична, травматична, променева катаракта; глаукома; травми рогівки.

Карбопол - (Carbomer, Ареспол) - аморфний білий дрібнодисперсний гігроскопічний порошок, який виявляє кислотні властивості. Карбопол є гідрофільним обмежено набухаючим рідкозшитим співполімером акрилової кислоти і поліфункціональних зшиваючих агентів, який забезпечує дуже ефективне підвищення в'язкості з широким діапазоном реологічних характеристик в широкому інтервалі рН (від 3,0 до 10,0). В складі очної мазі забезпечує реологічні, структурно-механічні властивості та забезпечує пролонгування дії таурину.

Сорбінова кислота - (Acidum sorbicum) - кристалічний порошок білого кольору, який мало розчинний у воді. Кислота сорбінова є хімічним консервантом і забезпечує стерильність гелю для очей.

Натрію гідроксид - (Natrii hydroxidum) - кристалічна маса білого кольору у вигляді гранул, паличок або пластинок, дуже легко розчинний у воді. Широко використовується у фармацевтичних препаратах як буферний агент для надання розчинам відповідного рН, а також для отримання солей при реакції зі слабкими кислотами.

Препарат одержують за наступною технологією.

В реакторі Р-1 готують гелеву основу шляхом змішування карбополу з водою очищеною з наступною нейтралізацією карбополу.

В реакторі Р-2 готують водну фазу, шляхом розчинення в воді очищеної кислоти сорбінової та таурину.

Вміст обох реакторів стиснутим повітрям перекачують через патронний фільтр у реактор Р-3, в якому підтримують температуру в межах 80 °С пуском пари в сорочку і перемішують 20-25

хв. Після цього знижують температуру до 40 ± 5 °C протягом 15 хв. Охолоджують реактор пуском холодної води в сорочку апарата.

Після одержання гелю проводять вакуумування і передають на стадію ПМВ Пакування і маркування. Дані про проведену роботу (номер серії, дату, кількість завантаженої сировини й отриманого продукту, технологічні параметри) заносяться в операційний лист або технологічний журнал.

Одержаний лікарський засіб - прозора маса з помітною гелеподібною структурою, без видимих включень, без запаху, за показниками якості відповідає вимогам ДФУ до гелів для очей, зберігає свої властивості протягом двох років.

Корисна модель ілюструється наступними прикладами.

Приклад 1

В асептичних умовах в стерильний скляний стакан відміряємо стерильним мірним циліндром 400 мл води очищеної свіжоперегнаної або свіжопрокип'яченої та насипаємо тонким шаром 10,0 г карбополу, відваженого на терезах. Залишаємо для набрякання на 2-3 години при періодичному перемішуванні електричною мішалкою. Набряклий карбопол нейтралізуємо 10 % розчином гідроксиду натрію в кількості 58 мл до pH 7,0.

В окремий стерильний термостійкий скляний стакан відміряємо стерильним мірним циліндром 486 мл води очищеної свіжоперегнаної або свіжопрокип'яченої, підігріваємо на водяній бані і розчиняємо в ній 0,6 сорбінової кислоти, після охолодження розчиняємо в ній 40,0 таурину.

Отриманий розчин додаємо до карбополової основи і перемішуємо за допомогою електричної мішалки до отримання маси необхідної консистенції. Готовий гель розфасовують в стерильні скляні банки по 10,0 г, які закорковують стерильним пластмасовим корком. Зберігають у прохолодному місці.

Одержуємо 1 кг препарату під умовною назвою "Таугель" (100 контейнерів по 10 г) наступного складу:

таурину	38,0-40,0
карбополу	8,0-10,0
гідроксиду натрію (10 %)	56,0-58,0
сорбінової кислоти	4,0-6,0
води очищеної	решта.

Приклад 2

Варіанти гелю для очей представлені в таблиці 1.

Композиція за варіантом 1 відповідає якісному і кількісному вмісту компонентів гелю для очей і має задовільні фармакологічні, фізико-хімічні і технологічні характеристики.

Композиція за варіантом 2 зі зниженою кількістю діючої речовин має незадовільну фармакологічну активність.

Композиція за варіантом 3 має незадовільні реологічні, технологічні, тиксотропні, фізико-хімічні і фармакологічні характеристики лікарської форми та незадовільні показники мікробіологічної чистоти.

Приклад 3

Вивчення терапевтичної дії очного гелю "Таугель" 4 % в порівнянні з очними краплями "Тауфон" на моделі травматичного пошкодження ока.

Дослідження проведено з використанням 12 кролів (по 3 кролі та 6 очей у групі) на моделі лінійного проникаючого поранення рогівки ока. Тварини були рандомізовані на 4 групи: 1 - група контрольної патології (КП), 2 - група тварин, яким наносили карболову гелеву основу, 3 - група тварин, яких лікували гелем для очей "Таугель", 4 - група тварин, яких лікували препаратом "Тауфон" (краплі очні).

Всім кролям робили місцеву анестезію очей 2 % розчином лідокаїну, після цього наносили проникаюче лінійне поранення периферичної частини верхнього квадрату рогівки ножом Graefe довжиною 5 мм. Потім через годину після нанесення поранення та протягом 7 діб тваринам дослідних груп 2 та 3 закладали за повіку мазеву гелеву основу та гель для очей з таурином 4 % "Таугель" відповідно 2 рази на день, 4 групи - закапували очі препаратом "Тауфон" краплі очні 4 % по 3 краплі 4 рази на день.

Пошкодження рогівки оцінювали в динаміці протягом 7 діб біомікроскопічно після вітального забарвлення рогівки ока кролів 1 % розчином флюорисцину та подальшою оцінкою стану рогівки при освітленні білим та синім світлом. Вираженість пошкодження оцінювали за сумою всіх балів, згідно з бальними критеріями.

Репаративну дію об'єктів дослідження виражали у % і визначали за здатністю зменшувати загальну кількість балів в дослідній групі в порівнянні з групою КП. Отримані у експериментах

показники ефективності статистично обробляли методом варіаційної статистики на рівні значущості $p < 0,05$ (вираховували середнє арифметичне та його стандартну помилку). Статистичні висновки при порівнянні рядів експериментальних даних отримували на основі однофакторного дисперсійного аналізу або дисперсійного аналізу для даних з повторними вимірюваннями, критеріїв Ньюмена-Кейлса, Манна-Уїтні. Результати дослідження наведені в таблиці 2.

Результати дослідження свідчать про те, що формування у тварин групи контрольної патології осередку запалення внаслідок травматичного пошкодження рогівки ока відбувається протягом доби і зберігається до 3-ї доби, потім до 7-ї доби інтенсивність запалення знижується і за рахунок природних механізмів відбувається поступове загоєння рани та утворення рубця. У кролів групи КП протягом 3-х діб після нанесення лінійного проникаючого поранення відмічали розвиток запальної реакції у вигляді помірного слизового виділення, блефароспазму, кон'юнктивальної та перилімбальної ін'єкції судин, набряку країв рани рогівки, про що свідчить значення інтегрального показника суми балів, що становить на 1-у добу - 11,67 балів, на 3-тю - 10,5 балів, а на 5-ту - вже 6,5 балів.

Нанесення за повіку ока кролів карбополової мазевої основи достовірно відносно групи КП сприяло зниженню інтенсивності запального процесу через 1 добу - на 21,42 %, а через 3 доби - на 17,43 %. На 5-ту та 7-му добу після нанесення поранення рогівки гелева основа тенденційно проявляє слабку репаративну активність.

Встановлено, що гель для очей таурину 4 % "Таугель" проявляє виражену репаративну активність на рівні 60 %, бо він стимулює загоєння рани рогівки ока, достовірно знижуючи відносно групи КП запальну реакцію через 1 добу - на 40 %, через 3 доби - на 55,52 %, через 5 діб - на 69,23 % та через 7 діб - на 62,55 %. Це свідчить про виражену репаративну та терапевтичну дію гелю для очей таурину 4 % "Таугель".

Препарат порівняння, очні краплі "Тауфон", який застосовували чотири рази на день, також проявляв значну репаративну дію, але за вираженістю поступався гелю таурину 4 % "Таугель", який застосовували 2-чі на день. Так, терапевтична репаративна дія препарату "Тауфон" через 1 добу після маніфестації пошкодження рогівки та початку лікування склала 24,34 %, через 3 доби - 30,19 %, через 5 діб - 51,23 % та через 7 діб - 56,17 %.

Результати проведеного фармакологічного дослідження свідчать про те, що гель для очей "Таугель" має перевагу над препаратом порівняння очними краплями "Тауфон" приблизно на 10 % за вираженістю терапевтичної репаративної дії та за кращим комплаєнсом, бо гель для отримання кращого репаративного ефекту можна застосовувати лише двічі на день, у той час як референт препарат "Тауфон" необхідно застосовувати 4 рази на день.

Препарат "Таугель" за вираженістю терапевтичного ефекту на моделі травматичного ураження ока кролів та пролонгованістю дії переважає препарат "Тауфон" (краплі для очей), що пояснюється збалансовано підібраними діючим компонентом і самою основою, яка забезпечує легку біодоступність таурину та пролонгований ефект.

Таким чином, новий вітчизняний препарат, що заявляється, є ефективним лікувальним засобом з протизапальною, репаративною та капіляророзміцнюючою дією.

Таблиця 1

Інгредієнти	Склад за варіантом 1	Склад за варіантом 2	Склад за варіантом 3
Таурин	3,8	4,5	5,0
Карбопол	0,8	1,0	1,5
Натрію гідроксид (10 %)	4,8	5,8	6,8
Кислота сорбінова	0,2	0,5	1,0
Води очищеної	До 100,0	До 100,0	До 100,0

Таблиця 2

Динаміка стану рогівки ока кролів на моделі лінійного поранення рогівки

Показники Умови дослідів	1 доба		3 доби		5 дів		7 дів	
	Стан рогівки, бали	Репаративна дія, %	Стан рогівки, бали	Репаративна дія, %	Стан рогівки, бали	Репаративна дія, %	Стан рогівки, бали	Репаративна дія, %
Контрольна патологія	11,67±0,89	-	10,50±0,43	-	6,50±0,43	-	2,67±0,56	-
Карбополова основа	9,17±0,79*	21,42	8,67±0,80*	17,43	6,00±0,58	7,69	2,00±0,37	25,09
Очний гель "Таугель" 4 %	7,00±0,37*	40,02	4,67±0,33*	55,52	2,00±0,37*	69,23	1,00±0,26*	62,55
Очні краплі "Тауфон"	8,83±0,75*	24,34	7,33±0,67*	30,19	3,17±0,40*	51,23	1,17±0,31*	56,17

Примітка:

- - відхилення показника вірогідно в порівнянні з групою контролю, $p \leq 0,05$

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Лікувальний гель для очей, що містить активну діючу речовину таурин, та допоміжні речовини, який **відрізняється** тим, що як допоміжні речовини використовують карбопол, гідроксид натрію (10 %), кислоту сорбінову, при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):
- | | |
|-------------------------|---------|
| таурин | 3,8-5,0 |
| карбопол | 0,8-1,5 |
| гідроксид натрію (10 %) | 4,8-6,8 |
| сорбінова кислота | 0,2-1,0 |
| вода очищена | решта. |

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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