



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **99645** (13) **C2**
(51) МПК (2012.01)**A61K 31/513** (2006.01)**A61K 9/06** (2006.01)**A61K 47/32** (2006.01)**A61K 47/34** (2006.01)**A61K 47/10** (2006.01)**A61P 29/00****A61P 37/08** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2010 11783	(72) Винахідник(и): Раснецов Лєв Давідовіч (RU), Шварцман Яков Юделєвіч (RU), Яшнова Ольга Константиновна (RU), Мельнікова Ніна Борисовна (RU), Волков Александр Александровіч (RU)
(22) Дата подання заявки: 03.03.2009	(73) Власник(и): Раснецов Лєв Давідовіч, ул. Грузинская, д. 15, кв. 39, Нижний Новгород, 603000, Российская Федерация (RU)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.09.2012	(74) Представник: Слободянюк Алла Василівна, реєстр. №25
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 2008108006	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: RU 2317811 C1, 27.02.2008 Псило-бальзам, Рег. Номер П №015442/01, Дата регистрации 10.02.2004 RU 2280438 C2, 27.07.2006 Малахов А.Б. и др. Антигистаминные препараты и их место в терапии аллергических заболеваний: Справочник поликлинического врача. Терапевтическое отделение // Клиническая фармакотерапия. - 2007. - Том 05, № 1
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 04.03.2008	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: RU	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.11.2010, Бюл.№ 21	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.09.2012, Бюл.№ 17	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/RU2009/000103, 03.03.2009	

(54) ГЕЛЬ, ЩО МАЄ ПРОТИЗАПАЛЬНУ ТА ПРОТИАЛЕРГІЧНУ ДІЮ**(57) Реферат:**

Винахід належить до галузі медицини та стосується гелю для зовнішнього застосування, що має протизапальну та протиалергічну дію, який включає як активну речовину N-(β -оксіетил)-4,6-диметилдигідропримідон-2 (ксимедон), як антигістамінний препарат - дифенгідрамін або клемастин, або цетиризин та гелеву основу, яка містить як загусник карбопол, а також поліетиленоксид з молекулярною масою 400-6000 Да, гліцерин в кількості не більше 20 %, спирт етиловий в кількості не більше 41 % і воду очищену.

UA 99645 C2

Винахід відноситься до медицини, а саме до створення лікарської композиції у формі гелю для зовнішнього застосування, який має протизапальну і протиалергічну дію, що може знайти широке застосування для лікування запальних і алергічних захворювань шкіри, опіків I-II ступеня, укусів комах, свербіння, синяків, саден, ударів та ін., для лікування вазомоторних і алергічних ринітів, а також для лікування запальних захворювань очей з алергічними проявами.

У структурі шкірної патології алергічні захворювання шкіри займають домінуюче місце. На лергодерматози страждає до 15 % населення планети. Дані різних дослідників свідчать не тільки про значне збільшення числа хворих (в середньому на 5 % щорічно), але і про більш важкий перебіг алергічних захворювань шкіри. Чітка тенденція до збільшення важких клінічних форм, що призводять до інвалідизації, схильність до дисемінації шкірних висипань, часті рецидиви, низький відсоток одужання висувають проблему лікування алергічної патології шкіри на одне з перших місць в сучасній клінічній медицині. У зв'язку з цим особливої важливості набувають питання створення лікарських засобів для лікування гострих і хронічних дерматозів. Патогенетично обґрунтованою і ефективною при лікуванні алергодерматозів є терапія із застосуванням глюкокортикоїдів. Глюкокортикоїди здійснюють на організм складний багатобічний вплив. З одного боку вони мають сильну протизапальну активність, з якою важко конкурувати іншим лікарським засобам, з іншого боку вони мають імунодепресивні властивості, що є результатом придушення різних етапів імуногенезу. Бетаметазон(9-фтор-11^β,17,21-тригідрокси-16^β-метилпрегна-1,4-діен-3,20-діона-17,21-дипропіонат) - фторований синтетичний глюкокортикоїд є одним з найефективніших препаратів даної групи [Машковський М.Д. Лікарські засоби, т. 2, изд. 13-е. Харків: Торсинг, 1997, с. 38]. Бетаметазон надає виражені протизапальну і протиалергічну дію і практично не має мінералокортикоїдної активності. Різні модифікації бетаметазону (бетаметазону дипропіонат, валерат, динатрію фосфат, ацетат) застосовуються як протизапальні, антиалергічні засоби у вигляді різноманітних лікарських форм: пігулок, ін'єкцій, суспензій, кремів, мазей.

Відома фармацевтична композиція, що має протизапальну і антиалергічну дію (Див. патент РФ № 2225208, 2004 р.), включає діючу речовину - бетаметазону дипропіонат, воду, гідрофобний компонент і цільові добавки - пропіленгліколь, емульгатор, ефір п-оксибензойної кислоти, антиоксидант і Трилон Б, а як гідрофобний компонент комбінацію вазеліну, твердого парафіну та вазелінового масла, при наступному співвідношенні інгредієнтів, мас. %:

Бетаметазону дипропіонат	0,02 - 0,2
Гідрофобний компонент (комбінація вазеліну, твердого парафіну, вазелінового масла)	15,0 - 40,2
Антиоксидант	0,01 - 0,5
Пропіленгліколь	2,0 - 15,0
Трилон Б	0,01 - 0,5
Емульгатор	3,0 - 15,0
Ефір п - оксибензойної кислоти	0,02 - 0,5
Вода -	до 100.

Як антиоксидант переважно використовується натрію сульфід, як емульгатор можуть бути використані високомолекулярні спирти, наприклад, цетостеариловий спирт.

На основі даного технічного рішення ВАТ «Хіміко-фармацевтичеській комбінат «Акріхін» створена гамма традиційно вживаних лікарських засобів у формі крему для зовнішнього застосування «Акридерм», а також комбіновані препарати для зовнішнього застосування у формі крему і мазі: «Акридерм Гента» (глюкокортикостероїд + антибіотик-аміноглікозид), «Акридерм ГК» (глюкокортикостероїд + антибіотик-аміноглікозид + протигрибковий засіб), «Акридерм СК» (глюкокортикостероїд + кератолітичний засіб).

Окрім високого терапевтичного ефекту, тривале введення в організм кортикостероїдів може викликати ряд побічних явищ: пригнічення та атрофію кори надниркових, гіперглікемію, посилення виділення кальцію і остеопороз, загострення виразкової хвороби, пониження опірності організму до хвороб, ожиріння та ін., що є істотним недоліком фармацевтичної композиції і лікарських засобів на її основі. Відомий гель для зовнішнього застосування Псило-бальзам фірми Stada Arzneimittel AG (Німеччина, реєстрація в РФ 2004 р.), що містить як діючу речовину дифенгідраміну гідрохлорид в кількості 1 міліграма на 1 г. гелю. Псило-бальзам надає протиалергічну дію і використовується при лікуванні сонячних опіків і опіків 1 ступеня, укусах комах, кропив'яниці, шкірному свербінні різного походження, екземі, що зудить, вітряної віспи, алергічних шкірних реакцій, контактному дерматиті, викликаному контактом з рослинами.

Відомий також засіб для зовнішнього застосування Феністил фірми Novartis Consumer Health (Швейцарія, реєстрація в РФ 2006 р.), що містить як діючу речовину диметіндену малеат. Препарат випускається у формі гелю (1 г. гелю містить 1 міліграм диметіндену малеату) і у формі крапель (1 мл крапель містить 1 міліграм диметіндену малеату). Феністил надає

антигістамінну, протиалергічну і протисвербіжну дію. Феністил краплі використовуються при алергічних захворюваннях, зокрема кропив'янці, цілорічному алергічному риніті, сіній лихоманці, харчовій і лікарській алергії, екземи та інших дерматозах, що зудять, шкірному свербінні, укусах комах. Феністил гель використовується для лікування шкірного свербіння при дерматозах, кропив'янці, укусах комах, опіках (сонячних, побутових, виробничих). Недоліком відомих засобів Псило-бальзам і Феністил є наявність протипоказань, побічних дій, пов'язаних з пригніченням ЦНС, а також необхідністю вживання заходів обережності при його застосуванні. Крім того, вказані гелі не мають протизапальної дії, що важливо для ряду застосувань в побуті, а також не придатні для лікування запальних захворювань очей, викликаних алергічними реакціями.

Основними групами лікарських препаратів, вживаних для симптоматичного лікування алергічних кон'юнктивітів, є симпатомиметики, антигістамінні засоби, стабілізатори мембран тучних клітин, глюкокортикостероїди. Всі протиалергічні препарати випускаються у вигляді крапель, які обмежують застосування контактних лінз і викликають сухість слизової оболонки. При тривалому застосуванні виникає ризик приєднання вторинної інфекції, при банальній інфекції (краплі, що містять антибіотики) - ризик розвитку резистентних штамів мікроорганізмів. Через можливість появи потенційно небезпечних небажаних ефектів існують вікові обмеження (діти та немолоді пацієнти) і обмеження тривалості застосування препаратів цих груп. Очні препарати групи кортикостероїдів мають протизапальний і протиалергічний ефект, надають виражену позитивну дію на клінічний перебіг запалення кон'юнктиви алергічної природи. Разом з тим для препаратів цієї групи характерна імунодепресивна дія, завдяки чому вони створюють сприятливі умови для приєднання інфекції, а за наявності інфекційного процесу - для її генералізації. Дані препарати можуть уповільнювати загоєння ран при травмах рогової оболонки, які можуть також супроводжуватися симптомами кон'юнктивіту. Для стероїдних препаратів характерне підвищення внутрішньоочного тиску, у зв'язку з чим вони протипоказані при глаукомі. Гелі, що мають протизапальну і протиалергічну дію, заявником не виявлені.

Найбільш близькою до винаходу є фармацевтична композиція для лікування опіків (Див. патент РФ № 2317811, А61К9/06, 2008 г.), що включає активну речовину N-(β -оксіетіл)-4,6-диметилдигідропіримедон-2 (ксимедон) і основу гелю. Як основа гелю композиція містить гелеутворювач - натрієві солі біополімерів, вологоутримуючий засіб гліцерин в кількості не менше 20 мас. %, стабілізатор, консервант і дистильовану воду. Вказаний засіб має регенеруючу, ранозагоювальну, поліпшуючу місцеву мікроциркуляцію крові активність при лікуванні опікових ран, проте не має протиалергічної активності.

Задача, на вирішення якої направлений винахід, полягає в створенні на основі ксимедону гелю, що має протизапальну і протиалергічну дію, має високу терапевтичну ефективність для лікування шкірних захворювань, ринітів, захворювань очей.

Вказаний результат досягається фармацевтичною композицією гелю, що має протизапальну і протиалергічну дію, який характеризується тим, що він включає як активну речовину N-(β -оксіетіл)-4,6-диметилдигідропіримедон-2 (ксимедон), як антигістамінний препарат - дифенгідрамін, або клемастин, або цетірізин і основу гелю, що містить як загусник карбопол, а також поліетиленоксид з молекулярною масою 400 - 6000 Да, гліцерин в кількості не більше 20 %, спирт етиловий в кількості не більше 41 % і воду очищену при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

Ксимедон	3 - 10
Вказаний антигістамінний препарат	0,005 - 1,0
Карбопол	0,5 - 1,0
Вказаний поліетиленоксид	0,5 - 1,0
Гліцерин	0 - 20,0
Спирт етиловий	0 - 41
Воду очищену	решта до 100.

Гель може додатково містити ментол в кількості не більше 0,5 % від загальної маси.

Як консервант переважно використовують ніпагін або бензалконію хлорид.

Як стабілізатор переважно використовують Трилон Б або Твін-80, або суміш Трилону Б і гентаміцину сульфату, або суміш ПЭО-400 і Твін 80.

Як нейтралізуючий агент використовують гідроксид натрію, або розчин аміаку, або

трометамол.

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

5 Ксимедон за своєю хімічною природою є органічною основою. Пропонована форма ксимедону (Kci H^+) або його енольна форма по карбонілу в кільці не мають необхідної біологічної активності. Біологічно активні форми ксимедону були отримані у вигляді ксимедону гідрохлориду в процесі його синтезу.

10 У водному середовищі за рахунок лактім-лактамної таутомерії відбувається утворення гідрофільних та іонних структур, здатних кардинально змінити не тільки взаємодію ксимедону з іншими компонентами фармацевтичної композиції, але і по різному впливати на процес загоєння ран.

Зміна гідрофільно-ліпофільного співвідношення в молекулі ксимедону відбувається під дією рН середовища, наявність інших діючих речовин або іонів металів.

15 Як антигістамінний препарат експериментально вибрані клемастин, цетіризин і димедрол. У водних гелях при дисоціації антигістамінних речовин утворюються органічні кислоти (щавлева, яблучна, винна і ін.). Як було показано (див. патент № 2317811) органічні кислоти типу янтарної не здатні утворювати складні ефіри (сукцинати) або стійкі протоновані форми. Ксимедон в гелі у присутності янтарної кислоти зберігає лактамну (оксо-) форму. Як показали експерименти, при 20 взаємодії з іншими органічними кислотами, що утворюються при дисоціації антигістамінних речовин, біологічна активність ксимедону збереглася. Клемастин у вигляді фумарату повністю сумісний як з ксимедоном, так і з іншими компонентами гелю. Іншою перевагою клемастину є те, що ефект досягається при невеликій концентрації і досить тривалий час (8 - 12 год.).

Друга група антигістамінних речовин - це цетіризин і дифенгідрамін (димедрол), хоча і 25 поступають по основній дії блокаторам рецепторів H_1 -гістамінових, у ряді випадків мають свої переваги. Так цетіризин усуває холодovu кропив'янку, знижує гістаміноіндуковану бронхоконстрикцію при бронхіальній астмі легкого протікання. Димедрол, крім того, надає легку місцевоанестезуючу дію. Як загусник основи гелю у винаході використовуються синтетичні рідко-зшиті полімери поліакрилової кислоти, елементарна ланка яких надзвичайно мала. 30 Полімери цього класу (Карбопол U-10, Карбопол 934р) володіють вищою проникністю в шкіру за рахунок менших розмірів глобул. Через висловлені положення їх водні розчини не піддаються мікробній кантоменації. З цих же причин гелі на основі карбополів потребують значно менше консервантів і стабілізаторів, у порівнянні, наприклад, з Na-KMЦ та іншими гелеутворювачами. Взаємодія ксимедону з поліакриловою кислотою (ПАК) відбувається по складному механізму не 35 тільки за рахунок електростатичних, ван-дер-ваальсових сил і гідрофобного скріплення, але і за рахунок утворення полімер-колоїдних комплексів ланок $-\text{COOH}$ і $-\text{COONa}$ в ПАК з ксимедоном по атому азоту, що має основний характер. Тому розчини ПАК з ксимедоном одночасно і швидко проникають через шкірний бар'єр, а також формують щільну поверхневу плівку комплексів ПАК з ксимедоном, обумовлюючи пролонгованість дії. Антигістамінні препарати 40 легко дисоціюють у водному розчині ПАК, виділяючи HCl . Для усунення фармацевтичної несумісності обумовленої HCl , в композицію додають ПАВ основного характеру - ПЭО-400, ПЭО-1500, ПЭО-6000. У рідких поліетіленоксидах, зокрема, в ПЭО-400, добре розчиняються лікарські речовини, важко розчинні у воді. Додані в композицію поліетіленоксиди здатні утворювати міцели, втягуючи HCl і активну речовину в основній формі в центр міцели, не дозволяючи утворювати пропоновану форму ксимедону. Крім того, дисоціація активної 45 речовини пригнічується додаванням нейтралізуючого агента трометамолу, який утворює комплекси складного типу. Отже, в пропонованій композиції гелю поєднання ксимедону з антигістамінними речовинами при збереженні біологічної активності не порушує стійкість гелю.

Запропонована композиція може містити ментол, який надає місцевоподразнюючу, 50 знеболюючу, відволікаючу, протизудну, антисептичну, заспокійливу, коронародилатуючу дію. Для ряду побутових застосувань ментол ефективний. Проте для лікування садна, що кровоточить, а також для лікування запальних захворювань очей з алергічними проявами ментол протипоказаний.

Засоби, використовувані як нейтралізуючий агент, консервант і стабілізатор є традиційними 55 у фармакопейній практиці і використовуються за своїм прямим призначенням. Їх кількість визначена експериментально і залежить як від використовованого антигістамінного препарату, так і використовуваних інших компонентів композиції.

Запропонований винахід дозволяє приготуватигель, як на водній, так і на спиртовій основі, що також визначається конкретним застосуванням. У таблиці 1 представлені склади 60 гідрофільних основ, в таблиці 2 - склади фармацевтичних композицій гелів.

Фармацевтичні композиції прикладів 1-16 готуються як на спиртовій так і водній основі. Їх доцільно використовувати при сонячних опіках і опіках I ступеня, укусах комах, кропив'янці, шкірному свербінні різного походження, екземі, що зудить, вітряній віспі, алергічних подразненнях шкіри (за винятком свербіння при холестазі), контактних дерматитах, викликаних зіткненням з рослинами, при лікуванні ринітів.

Фармацевтичні композиції прикладів 17-21 доцільно використовувати в офтальмологічній практиці, оскільки запропонований гель стимулює процеси регенерації рогівки, надає антиалергічну і протисвербіжну дію.

Спосіб приготування гелів здійснюють таким чином. Відміряну кількість карбополу змочують поліетиленоксидом (ПЕО-400, ПЕГ-1500, ПЕГ - 6000). При інтенсивному перемішуванні послідовно вводять водні і неводні розчинники в кількостях, вказаних в таблиці 1 для кожного прикладу. Доводять гідрофільну основу до повної гомогенізації. У отриманий каламутний однорідний колоїдний розчин, при інтенсивному перемішуванні, вводять за необхідності нейтралізуючий агент (гідроксид натрію, розчин аміаку або триметамол), стабілізатор (Трилон Б або Твін 80, або суміш ПЕО-400 і Твін 80, або суміш Трилон Б і гентаміцину сульфат) і консервант (ніпагін або бензалконію хлорид). Гель стає прозорим і густим. Далі в отриманий гель вводять ксимедон, антигістамінний препарат (клемастін або цетіризин або димедрол) і при необхідності ментол. Залежно від складу доводять отриманий гель водою або спиртом до 100 г.

Спосіб приготування гелю ілюструється наступними прикладами.

Приклад 1.

Приготування гелю здійснюють в 3 етапи.

1). Зважують 0,5 г карбополу - U-10, змочують його 6 г 16,7 % розчину поліетиленоксиду ПЕО-400. При інтенсивному перемішуванні послідовно вводять 38,5 г етанолу, 20 г гліцерину і 15 г води. Доводять гідрофільну основу до повної гомогенізації.

2). У отриманий гель вводять послідовно, при перемішуванні, 5,0 г ксимедону (гель стає кольору від жовто-оранжевого до рожевого) і 10 г 0,1 % розчину клемастіну. Потім вводять 5 г 10 % спиртного розчину ментолу.

3). Доводять отриманий гель до 100 г 95 % розчином етанолу. Отриманий гель має наступний склад, мас. %:

Карбопол U-10	0,5
ПЕО-400	1,0
Гліцерин	20,0
Вода	30,0
Ксимедон	5,0
Клемастін	0,01
Ментол	0,5
Спирт до 100	решта

Приклад 2.

Приготування гелю здійснюють в 4 етапи

1) етап аналогічний прикладу 1. Кількісні співвідношення див. таблицю 1 приклад 2.

2). У отриманий каламутний однорідний колоїдний розчин, при інтенсивному перемішуванні, вводять розчин, що містить 0,1 г 18 % розчину гідроксиду натрію, 1,7 г 1,6 % розчину Трилону Б і 0,2 мл 2,5 % розчину бензалконію хлориду. Гель стає прозорим і густим.

3). У отриманий гель вводять послідовно, при перемішуванні, 5,0 г ксимедону (гель стає кольори від жовто-оранжевого до рожевого) і 20 г 0,1 % розчину клемастіну. Потім вводять 5 г 10 % спиртного розчину ментолу.

4). Доводять отриманий гель до 100 г етанолом 95 %.

Отриманий гель має наступний склад, мас. %:

Карбопол U-10	0,5
ПЕО-400	1,0
Гліцерин	20,0
Вода	30,0
Бензалконію хлорид	0,005
Гідроксид натрію	0,018
Трилон Б	0,027
Ксимедон	5,0
Клемастін	0,020
Ментол	0,5
Спирт до 100	решта

Приклад 3.

1). Перший етап приготування основи гелю аналогічний прикладу 1. Кількісні співвідношення дивися таблицю 1 приклад 3.

2). У отриманий каламутний однорідний колоїдний розчин, при перемішуванні, висипають 0,4 г ніпагіну. Потім, при інтенсивному перемішуванні, вводять 0,5 г 18 % розчину гідроксиду натрію, гель стає прозорим і густим.

3). У отриманий гель вводять послідовно, при перемішуванні, 6,0 г ксимедону (гель стає кольори від жовто-оранжевого до рожевого) і 5 г 0,1 % розчину клемастіну. Потім вводять 5 г 2 % спиртного розчину ментолу.

4). Доводять отриманий гель до 100 г водою
Отриманий гель має наступний склад, мас. %:

Карбопол U-10	1,0
ПЭО- 400	1,0
Гліцерин	20,0
Спирт	9,9
Ніпагін	0,4
Гідроксид натрію	0,09
Ксимедон	6,0
Клемастін	0,005
Ментол	0,1
Вода до 100	решта

Приклади 4-21.

приготування гелів аналогічні приведеним вище. Кількісні співвідношення компонентів дивися таблиці 1 і 2 відповідних прикладів.

Для підтвердження ефективності були проведені доклінічні дослідження, результати яких ілюструються наступними прикладами.

Приклад 22.

Результати доклінічних випробувань препаратів, пропонованих за винаходом на наявність антимікробної і протигрибкової активності в дослідах *in vitro*.

Визначення антимікробної і протигрибкової дії проводилося за стандартною методикою, затвердженою МЗ Державною фармакопеею, М., «Медицина», 1990 г., вип.2, «Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье» ізученію нових фармакологічних веществ». - М: Медицина, 2005).

Випробування проведені у відношенні: *S.aureus* - музейний (контрольний штам) номер 906, отриманий з ГІСК ім. Тарасевича; *E.coli* M- 17 -музейний (контрольний штам) номер B-8208, отриманий з ГІСК ім. Тарасевича; *Ps.aeruginosae* - ізолят, виділений від хворого; *C.albicans* - ізолят, виділений від хворого.

Дані результатів випробування *in-vitro* пропонованої за винаходом композиції на *S.aureus*, *E.coli*, *Ps.Aeruginosae*, *Candida albicans* зведені в таблицю 3.

Як видно з таблиці композиція приклад № 1 (для лікування шкірних захворювань) має виражену антимікробну дію відносно всіх випробовуваних культур. Це є важливим в ефективному лікуванні різних уражень шкіри, коли в процесі лікування наголошується посилення дерматофітної інфекції, приєднання (або посилення) існуючої вторинної інфекції. Композиція № 17, для лікування офтальмологічних захворювань також має антимікробною активністю.

Приклад 23.

Результати вивчення клінічної ефективності зовнішнього застосування пропонованої за винаходом композиції при atopічному дерматиті.

Група пацієнтів з atopічним дерматитом 7 чоловік знаходилася на стаціонарному лікуванні в НИКВІ. Всім хворим препарати наносилися на праву половину тулуба і праві кінцівки. На ліву - традиційні зовнішні засоби (кортикостероїдні мазі і креми, препарати, що містять антибіотики, кератолітичні мазі). Atopічний дерматит у хворих протікав традиційно. Для лікування був використаний препарат за прикладом № 2. П'ятеро хворих препарат перенесли добре, у них припинялися свербіння і пов'язане з ним мимовільне розчісування, зникла хворобливість на дотик, наголошувався регрес висипань на 10-12 днів. Двом іншим хворим, зважаючи на посилення свербіння у вогнищах, препарат № 2 був замінений на препарат № 16, у складі якого відсутній ментол. Після зміни препарату свербіння зменшилося, відновився сон, у міру зменшення гострозапалювальних явищ, зменшення або зникнення під впливом зовнішньої

терапії проявів atopічного дерматиту, відновлювався загальний і психоемоційний стан хворих. Використання пропонованих за винаходом композицій у хворих з atopічним дерматитом дало хороший клінічний ефект.

Далі приводимо виписку з історії хвороби одного з пацієнтів НИКВИ. Хвора Ш.Н.І., 56 років історія хвороби № 1988, надійшла у НИКВИ 3.12.07 р. з діагнозом atopічний дерматит. Спадковість не обтяжена. Давність захворювання 51 рік (з 5-річного віку). За роки хвороби отримувала загальну терапію у вигляді гіпосенсибілізуючих і антигістамінних препаратів I і II покоління, зовнішню терапію - кортикостеростероїдні мазі, препарати дьогтю та ін. Процес на шкірі носить поширений характер. Висипання у вигляді осередків інфільтрації, еритеми, згрупованих папульозних елементів, на кистях - оніхії, в області шиї, променезап'ясткових суглобів, гомілок -пустули, гнійні кірки. Діагноз: atopічний дерматит, кандидозні оніхії, піодермія. Пацієнтці, разом з традиційним лікуванням (ін'єкції глюконату кальцію, кларідолу, фільтруму), була призначена зовнішня терапія. На шкіру правої верхньої кінцівки була використана пропонована за винаходом композиція (приклад № 5), на ліву мазь - діпросалік. Спостереження показали регрес клінічних проявів на правій руці через 10 днів, на лівій - навіть через 15 днів зберігалася еритема і інфільтрація.

Приклад 24. Результати вивчення ефективності пропонованої за винаходом композиції при укусах комах.

Пацієнтами, постраждалими від укусів комах, були добровольці, зокрема дорослі і діти у віці від 1 року (всього більше 100 чоловік).

Кровосалські двокрили комахи (комарі, москіти, мошки, гедзі, мухи-кровососи) при укусах викликали у пацієнтів хворобливість, еритему з анемічним віночком по периферії, появу пухирів і папул, що зудять. Вираженість гіперемії і набряку (разом з яким могли виникати поверхневі пухирі з серозним вмістом), в зоні ураження варіювала в дуже великих межах і залежала від віку, індивідуальної чутливості, області тіла і множинності укусів у постраждалих. негайне застосування гелю дозволяло купірувати больову і місцеву набрякло-запальну реакції, що не вдавалося зробити застосуванням псилло-бальзаму або іншими засобами. У переважній більшості випадків, дія композиції, що починається з моменту нанесення її на шкіру і що продовжується протягом 6-12 годин, не дозволяла розвинути всім тим негативним явищам, які бувають при укусах даних комах. Дорослим пропонувався гель на спиртовій основі, дітям - гель на основі водній. У разі множинних укусів, укусів в області обличчя, шиї, живота, стегон та інших нижніх ділянок шкіри, постраждалі користувалися гелем до повного очищення шкіри, в середньому близько 1-3 днів.

У тому випадку, коли у постраждалого від укусів, через деякий час (24-48 годин) на шкірі на еритоматозно-набряклому фоні сформувалися пухирі і бульбашки, що підсихають в шкоринки або розкриваються з утворенням мокнучих ерозій, використання даної композиції було також ефективним, в порівнянні з препаратами і засобами, пропонованими в таких випадках (левоміколь, кортикостероїдні мазі). У момент нанесення гелю на уражені ділянки і протягом подальших 2-3 хвилин, постраждалий відчував невелике печіння і холодок, відчуття болю «притуплялося», припинялося свербіння і пов'язані з ним чухання. Протягом 3-12 годин спадав набряк, шкіра набувала нормального кольору, пухирі локалізувалися, поверхня шкіри підсихала. Подальші застосування гелю (2-3 дні) сприяло швидкій і повній епітелізації ерозійної ділянки шкірного покриву.

Приклад 25. Результати вивчення ефективності пропонованої за винаходом композиції на ранах, ударах, гематомах (синяках).

Гель знайшов своє успішне застосування як перша медична допомога при різних побутових травмах (ударах, саднах, синцях). Постраждала Е.Я.М. у віці 55 років, піднімаючись по дерев'яних сходах на дачі, невдало зісковзнула з них. Травма: забита рана правої гомілки. На передній поверхні гомілки зідрана шкіра, множинні синці, потерпіла страждає від болю (площа забитої рани близько 60 квадратних сантиметрів). Після первинної обробки, на раневу поверхню і прилеглі до неї ділянки нанесли гель. Із слів потерпілого: відчуття невеликого печіння і холоду, біль, поступово проходить (протягом 15-20 хвилин). У першу і подальші доби практично не спостерігається набряку, рана суха, на її поверхні утворюється скориночка, під якою починає формуватися грануляційна тканина. Гель наносили 1-2 рази на добу. Вже на 4-5 день рана практично зажила без будь-яких ускладнень з добрим косметичним результатом, синці мали блідо-жовтий колір.

Приклад 26. Результати вивчення ефективності застосування заявленої композиції в лікуванні опіків (сонячних, термічних, хімічних) I-II ступеня.

Пропонована за винаходом композиція (гелі на спиртовій і водній основі, з ментолом і без нього) використовувалася при лікуванні опіків у весняно-літній період 2007 року на

добровольцях, зокрема дітях (всього біля 60 чоловік). До числа постраждалих входили 8 чоловік, що отримали термічні опіки I-II ступеня (опіки окропом, киплячим маслом, парою), і 2 людини, що отримали хімічний опік. Наслідками сонячних опіків (втім, як термічних і хімічних) були негайний дискомфорт, свербіння, відчуття печіння, почервоніння і набряклість шкірних покривів, поява пухирів на шкірі, а у деяких людей алергічна реакція на подразнюючий агент.

У гострий період пацієнти при вживанні гелю відзначали його охолоджувальний ефект, зменшення болю, свербіння, набрякості, почервоніння, комфортність його застосування, спокійний сон після «сонячних ванн». Застосування гелю протягом 3-5 годин з моменту отримання сонячного опіку практично повністю знімало негативні компоненти опікової реакції. У разі утворення пухирів і переходу процесу в раневу фазу з подальшою епітелізацією, також ефективно застосування гелю. Ксимедон, що входить до складу гелю, стимулює енергетичні процеси в пошкодженій шкірі, володіє сильним регенеруючим ефектом, тим самим прискорює її загоєння. Як показали спостереження, на ділянках ран, де проводилося лікування пропонованим за винаходом гелем, відмічені добрі ранні функціональні і косметичні результати загоєння. Середній термін загоєння ран з моменту отримання сонячного опіку склав близько 4 днів, тоді як лікування із застосуванням, наприклад левомеколю, займало більше 7 днів.

Приклад 27. Ефективність застосування гелю при ринітах.

Дія пропонованої композиції, до складу якої входить ментол, перевірялася також на добровольцях. Гель застосовувався в початковий період при гострій нежиті, коли пацієнти випробовували легке нездужання, сухість в носоглотці, утрудненість носового дихання, свербіння в носі і рідкі виділення з нього, зниження нюху, сльозотечу, чхання. Із слів пацієнтів: закладка в носові ходи гелю протягом 5-20 сек. викликає легке печіння і холодок, через хвилину - полегшення дихання. Тривалість дія гелю 10-14 годин, лікування гелем 1-2 дні (3-4 закладки). Запальні явища слизової оболонки купіруються, виділення припиняються.

Приклад 28. Ефективність застосування композиції, що заявляється, в офтальмології.

У доклінічних дослідженнях на кроликах досліджувалися протиалергічна і репаративна дія гелів (приклади 17-21).

Протиалергічну і репаративну активність очного гелю № 17 на рогівку вивчали на моделі дозованої ерозії рогівки. Було сформовано 3 групи тварин з ерозією рогівки: I група (дослідна - 5 кроликів) отримувала гель, що заявлявся; II група (дослідна - 5 кроликів) - отримувала препарат порівняння - Корнерегель, 5 % виробництва фірми Bausch&Lomb; III група (контрольна - 5 кроликів) без лікування. Відібрані були кролики з нормальними чистими очима, без ознак набряку і подразнення, досліджувані препарати закладали 2 рази на день в обидва ока всіх груп тварин. В процесі експерименту, біомікроскопічні спостереження за тваринами показали, що у кроликів II і III дослідних груп на 2-3 дні лікування відмічалися виражена гіперемія кон'юнктиви, поява інфільтратів на поверхні рогівки. Очі тварин I дослідної групи залишалися спокійними. Епітелізація рогівки в групі тварин, що отримувала аплікації заявленого гелю наступала в раніші терміни ($5,4 \pm 0,3$ днів) в порівнянні з групою отримуючої Корнерогель ($6,1 \pm 0,3$ днів), і з контрольною групою, де повна епітелізація наступала тільки на $6,7 \pm 0,3$ днів. Результати вимірювань площі ерозії в динаміці застосування досліджуваних препаратів показали, що 2-х разове застосування заявленого гелю в день сприяють швидкій епітелізації ерозивної ділянки рогівки, яке не супроводжується запальними і алергічними проявами.

Приклад 29. Приклад ефективності застосування композиції при опіку очей. Гель успішно використовувався для лікування опіку очей у 2-х постраждалих.

Один з постраждалих отримав опік очей і обличчя лугом під час хімічного експерименту в лабораторії. Співробітники, що знаходилися у цей момент поряд з постраждалим, надали йому першу допомогу (інтенсивне промивання, нейтралізація дратівливого агента), а потім в очі і на обличчя нанесли гель № 18. Через 3 години повторили процедуру нанесення гелю, і в наступну добу гель наносили на обличчя і закладали в очі двічі. Наступного дня після травми відмічалися лише невелика гіперемія обпаленої ділянки особи і почервоніння кон'юнктив. Через день явища гіперемії зникли.

Другий постраждалий отримав опік очей зваркою. На інший день у постраждалого відмічалися печіння, свербіння, набряклість, гіперемія кон'юнктив, розлад зору. Застосовувати гель почали через добу.

Протиалергічна дія гелю почала виявлятися за годину: припинилися свербіння і печіння, зменшилася набряклість очей. Протягом наступної доби, при 2-х разовій закладці гелю в очі, зникли всі негативні наслідки опікової травми. Таким чином, запропонована фармацевтична композиція у формі гелю, що має протизапальну і протиалергічну дію, є ефективним лікарським засобом для лікування запальних і алергічних захворювань шкіри, для лікування вазомоторних і алергічних ринітів, а також для лікування запальних захворювань очей з алергічними проявами.

Таблиця 1

№ гідро- фоснови	№ Прикладу	Геле- утворювач, г	Вода, г	Етанол, г	Глі- церин, г	ПАР	Нейтра- лізуючий агент	Стабі- лізатор	Консервант
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
I	1	Carbopol U- 10 0,5	15	38,5	20	ПЕО- 400 6 17 %	-	-	-
II	2	Carbopol U- 10 0,5	3	38,5	20	ПЕО- 400 6 17 %	NaOH 0,1 18 %	Трилон Б 1,7 1,6 %	Бензалконію хлорид 0,2 г 2,5 %
II	3	Carbopol U- 10 1,0	51	5	20	ПЕО- 400 6 17 %	NaOH 0,5 18 %	-	Ніпагин 0,4 г
II	4	Carbopol U- 10 0,5	15	36	20	ПЕГ- 1500 4 17 %	NaOH 0,1 18 %	Трилон Б 1,9 1,4 %	Ніпагин 0,4 г
II	5	Carbopol U- 10 0,5	3	33	20	ПЕО- 400 6 17 %	NaOH 0,1 18 %	Трилон Б 1,7 1,6 %	Бензалконію хлорид 0,2 г 2,5 %
II	6	Carbopol U- 10 1,0	43	5	20	ПЕО- 400 6 17 %	NaOH 0,5 18 %	-	Ніпагин 0,4 г
II	7	Carbopol U- 10 1,0	35	5	20	ПЕГ- 6000 3 17 %	NaOH 0,5 18 %	-	-
II	8	Carbopol U- 10 1,0	50	5	20	ПЕО- 400 6 17 %	NaOH 0,1 18 %	Твін 80 0,1 г	Ніпагин 0,4 г

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
II	9	Carbopol U-10 1,0	43	5	20	ПЕГ-1500 4 г 17 %	NaOH 2 г 18 %	Твін 80 1,0 г	Бензалконію хлорид 0,2 г 2,5 %	
III	10	Carbopol U-10 0,5	13	41	20	ПЕО-400 6 г 17 %	Трометамол 0,5 г	-	Ніпагін 0,4 г	
III	7	Carbopol 934 0,5	3	41	20	ПЕГ-1500 4 г 17 %	Трометамол 0,5 г	-	Бензалконію хлорид 0,2 г 2,5 %	
III	12	Carbopol U-10 1,0	50	5	20	ПЕО-400 6 г 17 %	Трометамол 1,0 г	-	Ніпагін 0,4 г	
III	13	Carbopol 934 1,0	34	5	20	ПЕО-400 6 г 17 %	Трометамол 1,0 г	-	-	
III	14	Carbopol 934 0,5	15	31	20	ПЕГ-1500 4 г 17 %	Трометамол 0,5 г	-	Ніпагін 0,4 г	
III	15	Carbopol 934 1,0	42	5	20	ПЕО-400 6 г 17 %	Трометамол 1,0 г	-	Ніпагін 0,4 г	
III	16	Carbopol 934 1,0	57	8	6	ПЕО-400 6 г 17 %	Трометамол 1,0 г	ПЕО-400 7 г Твін 80 7 г	Ніпагін 0,4 г	
IV	17	Carbopol 934 0,5	60	-	-	ПЕО-400 6 г 17 %	NaOH 0,6г 18 %	Трилон Б 1,0 г 3 %	Бензалконію хлорид 0,2 г 2,5 %	
IV	18			-	-		Трометамол 0,5 г	Гентаміцину сульфат 0,6 г 4 %		
V	19			-	-					
V	20			-	-					
Va	21			-	-			-		

Таблиця 2

№ прикладу	№ гідрофільної основи, кількість, г	Антигістамінний препарат, г	Ксимедон, г	Ментол, г	Розчинник до 100 г	Призначення
1	2	3	4	5	6	7
1	I 80	Клемастін 10 г 0,1 %	5	5 г 10 %	Етанол	При опіках I-II ступеня, укусах комах, кропивниці, шкірному свербінні різного походження, сверблячій екземі, вітряній віспі, алергічних подразненнях шкіри (за винятком свербіння при холестазі), контактних дерматитах, ринітах
2	II 80	Клемастін 20 г 0,1 %	5	5 г 10 %	Етанол	
3	II 83,9	Клемастін 5 г 0,1 %	6	5 г 2 %	Вода	
4	II 77,9	Цетіризин 10 г 0,1 %	7	5 г 2 %	Етанол	
5	II 64,5	Цетіризин 20 г 0,1 %	10	5 г 2 %	Етанол	
6	II 75,9	Цетіризин 10 г 0,1 %	9	5 г 2 %	Вода	
7	II 64,5	Цетіризин 20 г 0,1 %	10	5 г 2 %	Вода	
8	II 82,5	Димедрол 0,5	3	5 г 10 %	Вода	
9	II 75,2	Димедрол 1,0	5	5 г 2 %	Вода	
10	III 81,4	Клемастін 10 г 0,1 %	3	5 г 2 %	Етанол	
11	III 69,2	Клемастін 20 г 0,1 %	5	5 г 10 %	Етанол	

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5	6	7
12	III 83,4	Клемастін 5 г 0,1 %	6	5 г 10 %	Вода	Те ж саме
13	III 67	Клемастін 20 г 0,1 %	7	5 г 10 %	Вода	
14	III 71,4	Цетіризин 15 г 0,1 %	7	5 г 2 %	Етанол	
15	III 75,4	Цетіризин 10 г 0,1 %	9	5 г 2 %	Вода	
16	III 93,4	Димедрол 1,0	5	-	Вода	
17	IV 67,9	Клемастін 10 г 0,1 %	5	-	Вода	В офтальмологічній практиці, стимулює процеси регенерації рогівки, чинить антиалергічну і протисвербіжну дію.
18		Цетіризин 20 г 0,1 %	5	-	Вода	
19	V 67,9	Клемастін 10 г 0,1 %	5	-	Вода	
20		Цетіризин 10 г 0,1 %	5	-	Вода	
21	Va 68,1	Клемастін 10 г 0,1 %	5	-	Вода	

Таблиця 3

Препарати	S.aureus	E. Coli	Ps. Aeruginosae	Candida albicans
Приклад № 1	+++	++	++	++
Приклад №17	+++	+	++	

5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Гель, що має протизапальну та протиалергічну дію, який **відрізняється** тим, що включає як активну речовину N-(β-оксіетил)-4,6-диметилдигідропіримідон-2 (ксимедон), як антигістамінний препарат - дифенгідрамін або клемастин, або цетиризин та гелеву основу, яка містить як загусник карбопол, а також поліетиленоксид з молекулярною масою 400-6000 Да, гліцерин в кількості не більше 20 %, спирт етиловий в кількості не більше 41 % і воду очищену при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:
- ксимедон - 3-10
- зазначений антигістамінний препарат - 0,005-1,0
- карбопол - 0,5-1,0
- зазначений поліетиленоксид - 0,5-1,0
- гліцерин - 0-20,0
- спирт етиловий - 0-41
- вода очищена - решта до 100.
2. Гель за п. 1, який **відрізняється** тим, що він додатково містить ментол в кількості не більше 0,5 % від загальної маси.
3. Гель за будь-яким з пп. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що додатково містить як консервант ніпагін або бензалконію хлорид.
4. Гель за будь-яким з пп. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що він додатково містить як стабілізатор Трилон Б або Твін-80, або суміш Трилону Б і гентаміцину сульфату, або суміш Твін-80 і поліетиленоксиду ПЕО 400.
5. Гель за будь-яким з пп. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що він додатково містить як нейтралізуючий агент гідроксид натрію або розчин аміаку, або трометамол.

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

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