



УКРАЇНА

(19) UA (11) 54687 (13) A

(51) 7 A61K31/19, A61K9/10

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) НЕСТЕРОЇДНИЙ ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ЗАСІБ "ЕМУЛЬСІЯ АНАЛЬБЕНУ"

1

2

(21) 2001128924

(22) 24 12 2001

(24) 17 03 2003

(46) 17 03 2003, Бюл. № 3, 2003 р.

(72) Дмирієвський Дмитро Іванович, Котвицька Алла Анатоліївна, Кабачний Володимир Іванович, Левітін Євген Якович, Яковлева Лариса Василівна
(73) НАЦІОНАЛЬНА ФАРМАЦЕВТИЧНА АКАДЕМІЯ УКРАЇНИ

(57) Нестероїдний протизапальний засіб, що містить активну діючу речовину з групи нестероїдних протизапальних засобів та допоміжні ре-

човини, зокрема поліетиленоксид, емульгатор, воду очищену, який відрізняється тим, що як активну діючу речовину містить анальбен, а як допоміжні речовини додатково містить кислоту сорбінову та масло вазелінове при наступному співвідношенні компонентів (мас. %)

| | |
|---------------------|--------------|
| анальбен | 0,9 - 1,1, |
| кислота сорбінова | 0,18 - 0,25, |
| емульгатор №1 | 7,5 - 8,5, |
| масло вазелінове | 14,0 - 16,0, |
| поліетиленоксид 400 | 9,0 - 11,0, |
| вода очищена | до 100,0 |

Винахід відноситься до фармацевтичної форми, а саме до нестероїдних протизапальних засобів у м'якій лікарській формі і показаний до використання в медицині при захворюваннях сполучної тканини, м'язів, радикуліті, бурситі, артритах, остеоартрозах, травматичних ушкодженнях тощо.

Відомий клас нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) [СМ Дроговоз Фармакологія на допонах, Харків, видавничий центр "ХАІ", 2001, с. 11] таких як Аспірін, Кетонал, Гель диклофенаку натрію, Ібупрофен, Піроксикам, Індометацин, Реопрін та ін. Активно діючою речовиною цих препаратів є переважно похідні саліцилової, фенілантранілової, фенілоцтової, антранілової та індолоцтової кислот.

Всі ці засоби мають домінуючу виражену протизапальну активність. До недоліків відомих препаратів можна віднести наявність серйозних побічних ефектів: ульцерогенний, алергічні реакції, підвищення кровоточивості, лейкопенія, затримка діурезу, диспепсичні розлади, головний біль, запаморочення і т.д.

Відома також мазь "Мефенат" [Компендіум Лікарські препарати 2000/2001. Під ред. проф. В.М. Коваленка і проф. А.П. Вікторова, Київ, 2000, "Моріон", с. Л-421] наступного складу (г)

| | |
|--------------------------|-------|
| Мефенаміну натрієва сіль | 0,5, |
| Вінілін | 10,0, |
| Поліетиленоксид | 25,0, |
| Емульгатор | 10,0, |
| Вода для ін'єкцій до | 100,0 |

Мазь відноситься до НПЗЗ у м'якій лікарській формі і має протизапальну, знеболюючу та репаративну дію. Застосовується при виразково-некротичних і запальних захворюваннях шкіри, тріщинах і травматичних виразках губ, опіках тощо.

До недоліків цієї мазі можна віднести недостатній ступінь фармакологічного впливу, що робить застосування препарату неефективним, наприклад, при лікуванні захворювань суглобів.

Завданням винаходу є створення нового НПЗЗ у м'якій лікарській формі "Емульсія анальбену", в якій шляхом використання анальбену як діючої речовини та певної (наведеної нижче) композиції допоміжних речовин, досягається оптимальне поєднання фармакологічних і технологічних властивостей нетоксичного препарату, який практично не має протипоказань до застосування.

Завдання вирішується таким чином, що у нестероїдному протизапальному засобі "Емульсія анальбену", що вміщує активну діючу речовину з групи НПЗЗ та допоміжні речовини, зокрема поліетиленоксид, емульгатор, воду очищену, в якості активної діючої речовини використано анальбен, а в якості допоміжних речовин додатково введено кислоту сорбінову та масло вазелінове при співвідношенні компонентів (мас. %)

| | |
|-------------------|--------------|
| Анальбен | 0,9 - 1,1, |
| Кислота Сорбінова | 0,18 - 0,25, |
| Емульгатор №1 | 7,5 - 8,5, |
| Масло вазелінове | 14,0 - 16,0, |

(13) A

(11) 54687

(19) UA

Поліетиленоксид 400 9,0 - 11,0,
Вода очищена до 100,0

Активно діючою речовиною "Емульсії анальбену" є анальбен - похідний бензойної кислоти [патент РФ №2101011 "Засіб, який має анальгетичну дію" Заявл. 11.02.94, опубл. 10.01.98] - оригінальний вітчизняний лікарський засіб із групи НПЗЗ, який проявляє виражену протизапальну, анальгетичну та жарознижуючу дію і на відміну від більшості НПЗЗ вільний від побічних ефектів.

Кількісний вміст анальбену 0,9 - 1,1 на 100г у засобі, що заявляється, визначено експериментальним шляхом. При зменшенні кількості анальбену знижується фармакологічна активність засобу, його збільшення недоцільне, бо протизапальна активність засобу суттєво не збільшується. Оптимальним є вміст 1,0г анальбену у 100г емульсії, тобто емульсія анальбену 1%.

Кислоту сорбінову введено у "Емульсію анальбену" в якості консерванту. Однією з важливих проблем використання емульсійних систем у фармацевтичній технології є запобігання мікробного забруднення. Найбільш поширеним методом його запобігання для препаратів, які не підлягають стерилізації, є використання хімічних консервантів. За результатами проведених досліджень в якості консерванту заявленого препарату вибрано кислоту сорбінову, яка на відміну від інших консервантів, виявила синергійну сумісність з вибраною концентрацією анальбену. Застосування консерванту в концентрації нижчій за 0,18 неефективно і навіть шкідливе, бо може викликати появу резистентних до заявленого засобу форм мікроорганізмів. Використання консерванту у значних концентраціях небажане внаслідок їх негативного впливу на макроорганізм. Оптимальний вміст кислоти сорбінової 0,2г на 100г "Емульсії анальбену".

При виборі емульгатора №1 враховувалось не лише його здатність утворювати стабільну при тривалому зберіганні емульсію з необхідними реологічними параметрами, але й нешкідливість для організму людини та доступність на ринку. Оптимальна концентрація емульгатора №1 в заявленому засобі дорівнює 8,0. Використання емульгатора №1 у кількостях, що лежать за межами інтервалу (7,5 - 8,5) порушує колоїдну стабільність та термостабільність емульсії та призводить до її розшарування.

Одним з найважливіших факторів, якими визначається ефективність лікарських препаратів місцевої дії, до яких відноситься "Емульсія анальбену", є здатність лікарської форми забезпечити вплив діючої речовини на тканини-мішені, що підлягають лікуванню. Мазева основа є носієм, який обумовлює ступінь проявлення фармакологічних властивостей активної діючої речовини. Експериментальним шляхом було встановлено, що максимальна швидкість вивільнення анальбену досягається при використанні у якості носія вазелінового масла. Крім того, вазелінове масло сумісне з усіма типами емульгаторів, а також, на відміну від жирних (рослинних) олій, є інертним у хімічному відношенні та стійким при зберіганні. До того ж воно має здатність утворювати на шкірі тонку плівку, яка захищає її від факторів зовнішнього середовища, запобігає втраті вологи, сприяючи

кращому терапевтичному ефекту. Вміст вазелінового масла 14,0 - 16,0 на 100г емульсії повністю вкладається в межі реологічного оптимуму гідрофільних систем з м'якою консистенцією. Збільшення цього вмісту може викликати подразнюючу та алергічну дію через зміщення рН в бік алкалозу.

Поліетиленоксид 400 (ПЕО 400), що входить до складу емульсії, поруч з мазевою основою полегшує проникнення анальбену в глибокі шари шкіри, підвищує осмотичну активність емульсії, затримує вологовитрати, є розчинником для консерванту та антифризною домішкою. Крім того ПЕО 400 відіграє роль додаткового стабілізуючого фактору. Збалансована дія всіх названих параметрів досягається при значенні ПЕО 400 в інтервалі 9,0 - 11,0г на 100г емульсії. Збільшення концентрації ПЕО 400 призводить до значного підвищення осмотичної активності, що є небажаним для лікарських засобів даної групи.

Спільне використання компонентів, які входять до складу емульсії, взаємно потенціює їх дію.

Сполучення якісного та кількісного складу заявленої Емульсії анальбену невідоме з рівня техніки і дозволяє одержати ефективний нетоксичний НПЗЗ без шкідливої побічної дії.

Винахід здійснюється таким чином: емульгатор №1 вводять у підігріте до 70 - 75°C вазелінове масло, додають при перемішуванні розчини анальбену і сорбінової кислоти у суміші води очищеної та ПЕО 400, продовжують гомогенізацію при 3000об/хв з наступним охолодженням до 30°C.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1

Оптимальний склад "Емульсії анальбену" (мас %)

| | |
|---------------------|-------|
| Анальбен | 1,0 |
| Кислота сорбінова | 0,2 |
| Емульгатор №1 | 8,0 |
| Масло вазелінове | 15,0 |
| Поліетиленоксид 400 | 10,0 |
| Вода очищена до | 100,0 |

Засіб наведеного складу забезпечує оптимальне поєднання фармакологічних і технологічних властивостей "Емульсії анальбену". Приклад 2

Варіанти одержаних у ході експериментів складів Емульсії анальбену наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

"Емульсія анальбену", варіанти складів

| Компоненти | Склад компонентів | | |
|-------------------|-------------------|----------|----------|
| | I | II | III |
| анальбен | 2,5 | 1,0 | 1,0 |
| кислота сорбінова | 0,2 | 0,2 | 0,01 |
| емульгатор №1 | 8,0 | 8,0 | 8,0 |
| масло вазелінове | 15,0 | 25,0 | 15,0 |
| ПЕО 400 | 10,0 | 9,0 | 11,0 |
| вода очищена | до 100,0 | до 100,0 | до 100,0 |

Композиційний склад "Емульсії анальбену" за

варіантом I відповідає як фармакологічним, так і технологічним вимогам до препарату, проте збільшення вмісту анальбену у порівнянні з заявленою концентрацією є недоцільним, тому що аналогічна фармацевтична дія спостерігається у емульсії з вмістом анальбену 1г

У складі за варіантом II збільшення вмісту масла вазелинового призводить до розшарування емульсії, крім того збільшується вірогідність появи алергічних реакцій на шкірі при застосуванні препарату

Засіб за варіантом III внаслідок різкого зменшення кількості консерванту - кислоти сорбінової не відповідає вимогам терміну зберігання

Приклад 3

Протизапальну активність "Емульсії анальбену" вивчали на моделі термічного запалення лапи у мишей. В якості препарату порівняння вибраний Гель диклофенаку натрію 1%. Дослідних тварин поділили на 3 групи: контрольну, ліковану "Емульсією анальбену" та ліковану Гелем диклофенаку натрію 1%. Термічним шляхом викликали запалення однієї з лап у мишей, яке лікували у відповідності з дослідною групою новим препаратом та препаратом порівняння. Протизапальна активність визначали за різницею в масі набряклої та ненаб-

ряклої лап. Результати досліджень наведені в таблиці 2

Таблиця 2

Протизапальна активність "Емульсії анальбену"

| № | Групи тварин | Різниця в масі набряклої та ненабряклої лап | Протизапальна активність, % |
|---|----------------------------|---|-----------------------------|
| 1 | Контроль | 82,6 ± 4,6 | - |
| 2 | Гель диклофенаку натрію 1% | 54,0 ± 4,9 | 34,6 |
| 3 | "Емульсія анальбену" | 57,8 ± 4,9 | 35,0 |

Аналіз таблиці 2 свідчить про те, що "Емульсія анальбену" проявляє виражену протизапальну активність на рівні Гелю диклофенаку натрію 1%.

Таким чином, запропоновано новий вітчизняний НПЗЗ з вираженою протизапальною активністю, який не проявляє шкідливу токсичну дію, виявляючи при цьому високу фармакологічну активність.