



УКРАЇНА

(19) UA (11) 77576 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 9/06

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 31/047 (2006.01)

A61K 31/78 (2006.01)

A61K 47/10

A61K 47/16

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ У ФОРМІ ГЕЛЮ З ПРОТИЗАПАЛЬНОЮ ТА АНАЛГЕТИЧНОЮ ДІЄЮ

1

2

(21) а200502637

(22) 23.03.2005

(24) 15.12.2006

(46) 15.12.2006, Бюл. № 12, 2006 р.

(72) Яковлева Лариса Василівна, Дмитрієвський Дмитро Іванович, Ель-Ділаті Камаль Туфік, LB, Міщенко Оксана Яківна

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(56) UA A 54687 15.03.2003

WO A 96/38135 05.12.96

RU C1 2101011 10.01.98

(57) Фармацевтична композиція у формі гелю з протизапальною та аналгетичною дією, що містить

як активної речовини анальбен, а у складі допоміжних речовин кислоту сорбінову та воду очищену, яка **відрізняється** тим, що як допоміжні речовини додатково містить карбопол, спирт етиловий 95%, пропіленгліколь та розчин амонію 10% при наступному співвідношенні компонентів (мас. %)

анальбен	1,0-3,0
карбопол	0,8-1,0
кислота сорбінова	0,1-0,2
спирт етиловий 95%	8,0-10,0
пропіленгліколь	15,0-20,0
розчин амонію 10%	2,5-2,8
вода очищена	решта.

Винахід відноситься до фармацевтичної галузі, а саме до лікарських засобів на основі продуктів синтетичного походження, а саме нестероїдних протизапальних засобів у формі гелю з протизапальною та аналгетичною активністю.

У практичній медицині відчувається нестача вітчизняних препаратів місцевого застосування з протизапальною та аналгетичною дією для лікування запального та больового синдрому захворювань опорно-рухового апарату.

Відомий клас нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) [С.М. Дроговоз. Фармакологія на допонах, Харків, видавничий центр "ХАІ", 2001, с. 11.], таких як аспірін, кетонал, гель диклофенаку натрію, ібупрофен, піроксикам, індометацин, реопірін та ін. Активною речовиною цих препаратів є переважно похідні фенілантранілової, фенілоцтової, антранілової та індолоцтової кислот.

Всі ці засоби мають домінуючу виражену протизапальну активність. До недоліків відомих препаратів можна віднести наявність серйозних побічних ефектів: ульцерогенна дія, лейкопенія, затримка діурезу, диспептичні розлади, запаморо-

чення і т.і.

Найближчим до заявленого засобу за складом та за фармакологічною дією є нестероїдний протизапальний засіб емульсія анальбену [Деклараційний патент 54687А, Україна, МПК7 А61К31/19, А61К9/10, з. №2001128924, заявл. 24.12.2001, опубл. 17.03.2003, Бюл. №3, 2003 р.].

До складу емульсії анальбену входять (мас.%):

Анальбен	0,9-1,1
Кислота сорбінова	0,18-0,25
Емульгатор № 1	7,5-8,5
Поліетиленоксид 400	9,0-11,0
Олія вазелінова	14,0-16,0
Вода очищена	до 100,0

До недоліків відомого засобу можна віднести помірний рівень фармакологічної активності.

Завданням винаходу є створення нової фармацевтичної композиції у формі гелю на основі анальбену - похідного бензойної кислоти, причому шляхом поєднання діючої речовини та допоміжних компонентів у заданому якісному та кількісному співвідношенні досягається оптимальне поєднання технологічних властивостей лікарської форми з

(13) C2

(11) 77576

(19) UA

вираженням лікувальним ефектом, в результаті чого одержують ефективний лікарський засіб з вираженою протизапальною та анагетичною дією.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що у фармацевтичну композицію у формі гелю з протизапальною та анагетичною дією, яка містить в якості активної діючої речовини анальбен, а у складі допоміжних речовин - кислоти сорбінову та воду очищену, згідно з винаходом додатково введені в якості допоміжних речовин карбопол, спирт етиловий 95%, пропіленгліколь, та розчин амонію 10% при наступному співвідношенні компонентів (мас %):

Анальбен	1,0-3,0
Карбопол	0,8-1,0
Кислота сорбінова	0,1-0,2
Спирт етиловий 95%	8,0-10,0
Пропіленгліколь	15,0-20,0
Розчин амонію 10%	2,5-2,8
Вода очищена	решта.

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

Кількісний склад анальбену 1,0-3,0г на 100г засобу, що заявляється, визначено експериментальним шляхом. При зменшенні кількості анальбену знижується фармакологічна активність засобу, його збільшення недоцільне, бо протизапальна та анагетична дії засобу суттєво не збільшуються. Оптимальним є вміст 2,5 г анальбену у 100г гелю, тобто "Гель анальбену 2,5%".

Кислоту сорбінову введено у "Гель анальбену" в якості консерванту. Однією з важливих проблем використання гелевих 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 заявленої композиції вибрано кислоту сорбінову, яка на відміну від інших консервантів, проявила сумісність з вибраною концентрацією анальбену. Використання консерванту в концентрації нижчій за 0,1% неефективно і навіть може призвести до появи резистентних до заявленого засобу форм мікроорганізмів. Використання консерванту у значних концентраціях небажане внаслідок їх негативного впливу на макроорганізм. Оптимальний вміст кислоти сорбінової 0,15г на 100г "Гелю анальбену".

Розчин амонію 10% відіграє роль стабілізатора і у концентрації 2,5-2,8% забезпечує стабільність гелевої основи.

Одним з найважливіших факторів, що визначають ефективність лікарських препаратів місцевої дії, до яких відноситься "Гель анальбену", є здатність лікарської форми забезпечити вплив діючої речовини на органи, які підлягають лікуванню. Гелева основа є носієм, що забезпечує

максимальне всмоктування та вивільнення діючої речовини, тобто вираженість фармакологічного ефекту засобу. Експериментальним шляхом було встановлено, що максимальна швидкість вивільнення анальбену досягається при використанні в якості носіїв карбополу та пропіленгліколю, а в якості розчинника - спирту етилового 95% у заявлених кількісних інтервалах.

Якісний і кількісний склад заявленого гелю визначений експериментальним шляхом за результатами фармакологічних досліджень і невідомий з джерел інформації. Компоненти, що входять до складу заявленого засобу, використовуються у фармації, проте, саме заявлена композиція дозволяє одержати ефективний лікарський засіб у формі гелю, в якому раціонально поєднуються як фармакологічні, так і технологічні властивості. Перевагами гелевої лікарської форми перед емульсійною є краще всмоктування діючих речовин, що забезпечує більш виражений фармакологічний ефект. Дифузія діючих субстанцій з гелю відбувається повільніше, ніж з емульсії, що дає можливість досягати пролонгації ефекта. Гелі мають приємну зволожувальну дію на шкіру при нанесенні та легко змиваються водою, не залишаючи сліду, на відміну від емульсій та мазей [Поворознюк В.В. Використання нестероїдних протизапальних засобів для локальної терапії при захворюваннях кістково-м'язової системи //Медицина газета "Здоров'я України". - 2004. - №1-2. - С.24 -25].

Винахід ілюструється прикладами

Приклад 1

Досліди з вивчення протизапальної дії заявленого гелю на моделі карагенінового набряку проводили на щурах масою 180-200 г. по 10-12 тварин у групі. Всього було сформовано чотири групи тварин: 1 - група тварин, яких лікували "Гелем анальбену"; 2 - група тварин, яких лікували гелем диклофенаку натрію; 3- група тварин, яких лікували емульсією анальбену і 4 - неліковані тварини (контрольна група).

За півгодини до експерименту у праву лапку тварин першої, другої та третьої груп втирали відповідні засоби. У тварин контрольної групи лапку не змазували. Набряк викликали субплантарним введенням 0,1 мл 1% розчину карагеніну (Sigma). Втирання препаратів повторювали через 30 хвилин після індукції набряку. Об'єм набряку спостерігали через 3 години після індукції та вимірювали за допомогою механічного онкометра. Отримані дані аналізували методом варіаційної статистики, використовуючи критерій Ст'юдента. Протизапальну активність (А, %) препаратів визначали за формулою:

$$A = \frac{P_k - P_d}{P_k} \times 100\%,$$

де

А - протизапальна активність, %;

Рк - середня різниця в масі набряклої та ненабряклої лапи в контрольній групі;

Рд - середня різниця в масі набряклої та ненабряклої лапи в групі лікованих тварин.

Отримані результати наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Протизапальна активність заявленого гелю у порівнянні з гелем диклофенаку натрію та емульсією анальбену на моделі карагенинового запалення лапи у щурів, (n=6)

№ п/п	Групи тварин / показники	Величина набряку, ум.одн. на 3 години	Протизапальна активність, %
1.	Контроль	31,5±1,65	-
2.	Гель диклофенаку натрію	12,67±1,73*	60
3.	Емульсія анальбену	24,17±1,19**	23
4.	Заявлений гель	14,50±0,62*	54

Примітки: * - відхилення статистичне достовірне по відношенню до контролю, $P \leq 0,05$; ** - відхилення статистичне достовірне по відношенню до групи тварин, яких лікували гелем диклофенаку натрію, $P \leq 0,05$; n - кількість тварин у групі.

Досліджуваний заявлений гель проявляє виражену протизапальну активність, яка перевищує дію емульсії анальбену на 31% та відповідає ефекту препарату порівняння гелю диклофенаку натрію.

Приклад 2

Досліди з вивчення анагетичної дії заявлено-го гелю на моделі оцтовокислих корчів проводили на мишах масою 18-20 г по 6 тварин у групі. Всього було сформовано три групи тварин: 1 - група тварин, яких лікували "Гелем анальбену"; 2 - група тварин, яких лікували емульсією анальбену і 3 - неліковані тварини (контрольна група).

Корчі у тварин викликали внутрішньоочеревинним введенням 0,7% розчину оцтової кислоти по 0,1 мл на 10г маси тіла тварин через годину після втирання досліджуваних засобів у поголену ділянку черевця тварин. Тваринам контрольної групи лікарські засоби не наносили. Введення оцтової кислоти призводило до роз-

витку корчів - судомних скорочень черевинних м'язів, що супроводжувалось витягуванням задніх кінцівок. За тваринами спостерігали протягом 20 хвилин і підраховували кількість корчів у кожній тварини. Отримані дані аналізували методом варіаційної статистики, використовуючи критерій Ст'юдента.

Анагетичну активність досліджуваних засобів оцінювали за здатністю зменшувати кількість корчів у дослідній групі мишей у порівнянні з контрольною та виражали в %. Розрахунок проводили за формулою:

$$AA = (C_k - C_d / C_k) \cdot 100\%,$$

де

AA - анагетична активність, %;

C_k - середня кількість корчів у тварин контрольної групи;

C_d - середня кількість корчів у тварин дослідної групи.

Отримані результати наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Анагетична активність заявленого гелю у порівнянні з емульсією анальбену на моделі оцтово-кислих корчів у мишей, (n=6)

№ п/п	Групи тварин/показники	Кількість корчів	Анагетична активність, %
1.	Контроль	17,33±0,76	-
2.	Емульсія анальбену	10,33±1,12*	40
3.	Заявлений гель	6,33±0,56*	63

Примітки: * - відхилення статистичне достовірне по відношенню до контролю, $P \leq 0,05$; n - кількість тварин у групі.

Наведені результати показали, що заявлений гель проявляє виражену анагетичну активність, яка перевищує дію емульсії анальбену на 23%.

Таким чином, у результаті проведених досліджень встановлені виражені протизапальні та анагетичні властивості заявленого гелю, що значно перевищують активність препарату за протипом - емульсії анальбену.

Заявлена фармацевтична композиція у формі

гелю з протизапальною та анагетичною дією є ефективним оригінальним засобом, має виражену фармакологічну дію і може бути використана для лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату. Засіб не токсичний. Технологія промислового виробництва не потребує спеціального оригінального обладнання і може бути виконана у стандартних виробничих умовах.