



УКРАЇНА

(19) UA (11) 15897 (13) C2

(51) 7 A61K9/00, A61K9/02,
A61K9/06, A61K47/10МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ОСНОВА ДЛЯ МАЗЕЙ АБО СУППОЗИТОРІЇВ

(21) 96062333

(22) 13.06.1996

(24) 15.05.2001

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) Ляпунов Микола Олександрович, Безугла Олена Петрівна, Столпер Юрій Михайлович, Лискобилка Олексій Андрійович, Тамм Тамара Іванівна, Запесоцький Григорій Григорович, Мінухін Валерій Володимирович, Осолодченко Тетяна Павлівна, Хованська Наталія Петрівна, Долейко Наталія Вікторівна, Бобкова Людмила Миколаївна, Іванюк Світлана Сергіївна, П'ятикоп Інна Олександрівна, Маштакова Ірина Олексіївна

(73) ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

(56) Дашевская Б.И., Бодня В.М., Глузман М.Х. Использование полиэтиленоксида в производстве мазей. – "Фармация". – М.: Медицина, 1975, № 6, с. 83. Полимеры в фармации / Под ред. Тенцовой А.И., Алюшина М.Т. – М.: Медицина, 1985, с. 99–102, 107–108.

US 4784855, кл. А 61 F 9/02, 1988.

(57) 1. Основа для мазей или суппозитория, содержащая загуститель и полиэтиленоксид-400, **отличающаяся** тем, что она дополнительно содержит пропиленгликоль, а в качестве загустителя – проксанол-268 с молекулярной массой от 9000 до 13000 при следующем соотношении компонентов, г:

Проксанол-268 с молекулярной массой от 9000 до 13000	1,0–50,0
Пропиленгликоль	5,0–80,0
Полиэтиленоксид-400	0,1–80,0

2. Основа для мазей или суппозитория по п. 1, **отличающаяся** тем, что дополнительно содержит эмульгатор 1 рода в количестве до 3 г.

3. Основа для мазей или суппозитория по п. 1 или п. 2, **отличающаяся** тем, что дополнительно содержит эмульгатор 2 рода в количестве до 5 г.

4. Основа для мазей или суппозитория по п. 1 или п. 2, или п. 3, **отличающаяся** тем, что дополнительно содержит воду в количестве до 85 г.

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности, в частности, к созданию и производству основ для лекарственных средств в виде мазей или суппозитория.

Наиболее близким к заявляемому является состав основы для суппозитория, содержащий полиэтиленоксид – ПЭО–400 (20±5%) в качестве гидрофильного растворителя и полиэтиленоксид–1500 (80±5%) в качестве загустителя.

К причинам, препятствующим в прототипе получению технического результата, достигаемого в заявляемом изобретении, следует отнести то, что их качественный и количественный состав не позволяет обеспечить регулируемый уровень осмотической активности и самостерилизующиеся свойства основы, а значит, обеспечить высокую специфическую активность и снижение побочных эффектов лекарственных средств на этих основах с одновременным обеспечением норм микробиологической чистоты.

В основу изобретения поставлена задача создания основ для мазей или суппозитория пу-

тем подбора компонентов, которые бы обеспечили комплексное воздействие лекарственных средств на этих основах на пораженные ткани, в результате чего достигается высокая специфическая активность этих препаратов с одновременным снижением побочных эффектов и обеспечением норм микробиологической чистоты.

Поставленная задача решается тем, что основа для мазей или суппозитория, содержащая загуститель и полиэтиленоксид-400 согласно изобретению дополнительно содержит пропиленгликоль, а в качестве загустителя – проксанол-268 с молекулярной массой от 9000 до 13000 при следующем соотношении компонентов, г:

Проксанол-268 (далее проксанол-268) с молекулярной массой от 9000 до 13000	1,0–50,0
Пропиленгликоль	5,0–80,0
Полиэтиленоксид-400	0,1–80,0

Кроме того, основа для мазей или суппозитория может дополнительно содержать эмульгатор 1 рода в количестве до 3 г, и/или эмульгатор 2

рода в количестве до 5 г, и/или воду очищенную в количестве до 85 г.

Технический результат, получаемый при осуществлении изобретения, выражается в проявлении регулируемой осмотической активности и самостерилизующихся свойств заявляемого состава, что, в конечном счете, приводит к достижению высокой специфической активности лекарственных средств на этих основах и снижению побочных эффектов с одновременным обеспечением норм микробиологической чистоты.

В фармацевтических композициях, создаваемых на основе изобретения, можно использовать широкий спектр физиологически активных веществ или их комбинаций: сульфаниламидные препараты, антибиотики, кортикостероиды, антисептики, химиотерапевтические противомикробные и противопаразитарные средства, витамины и их аналоги и др. (табл. 1).

В зависимости от активного вещества или их комбинации выбирается и вариант основы лекарственной формы в пределах заявляемых значений, причем основа является не просто носителем физиологически активного вещества, но и регулятором его свойств, которые она потенцирует, пролонгирует или вносит изменения в зависимости от поставленной задачи.

Приводим примеры конкретного осуществления изобретения.

Пример 1. Основа для мазей имеет следующее соотношение компонентов, г:

Проксанол-268	19,9
Пропиленгликоль	80,0
Полиэтиленоксид-400	0,1

На этой основе возможно изготовление мазей с антибиотиками. Основа обладает высокой осмотической активностью и высокой скоростью высвобождения (до 98%) физиологически активных веществ, что необходимо в 1 фазе лечения гнойных ран.

Пример 2. Основа для мазей имеет следующее соотношение компонентов, г:

Проксанол-268	20,0
Полиэтиленоксид-400	80,0

На этой основе возможно изготовление мазей с антибиотиками. Основа обладает высокой осмотической активностью и высокой скоростью высвобождения (до 98%) физиологически активных веществ.

Пример 3. Основа для мазей имеет следующее соотношение компонентов, г:

Проксанол-268	1,0
Пропиленгликоль	25,0
Полиэтиленоксид-400	0,1
Эмульгатор 1 рода	0,5
Эмульгатор 2 рода	5,0
Вода очищенная	остальное

На этой основе возможно изготовление мазей с кортикостероидами в комплексе с антисептиками.

Пример 4. Основа для суппозиториев имеет следующее соотношение компонентов, г:

Проксанол-268	40,0
Пропиленгликоль	36,0
Полиэтиленоксид-400	24,0

На этой основе возможно изготовление суппозиториев с лекарственными средствами, тре-

бующими быстрого высвобождения и всасывание: анальгин, индометацин, ортофен, ибупрофен, баралгин.

Пример 5. Основа для суппозиториев имеет следующее соотношение компонентов, г:

Проксанол-268	50,0
Полиэтиленоксид-400	43,0
Эмульгатор 1 рода	2,1
Эмульгатор 2 рода	4,9

На этой основе возможно изготовление суппозиториев с кортикостероидами.

Пример 6. Основа для суппозиториев имеет следующее соотношение компонентов, г:

Проксанол-268	35,0
Пропиленгликоль	5,0
Полиэтиленоксид-400	55,0
Эмульгатор 1 рода	0,5
Эмульгатор 2 рода	4,5

На этой основе возможно изготовление суппозиториев для проктологии с лекарственными средствами различной природы, за исключением кортикостероидов.

В табл. 1 приводятся составы компонентов мазей и суппозиториев различной направленности действия, для каждой из которых выбирается оптимальный вариант основы в пределах заявляемых значений.

Как видно из табл. 3, уровень высвобождения лекарственных веществ из заявляемой основы выше, чем из основы-прототипа (ПЭО-400 и ПЭО-1500) и значительно превышает уровень высвобождения лекарственных веществ из вазелин-ланолиновой основы и твердого жира (аналоги).

При осмотической активности основы более 350% и коротком времени высвобождения не только удаляется экссудат, но и повреждаются здоровая гранулирующая ткань или слизистые оболочки. Умеренная и пролонгированная осмотическая активность необходима для удаления различных секвестров из зоны поражения. В заявляемой основе величина осмотической активности и скорость высвобождения лекарственных веществ регулируются в широких пределах в зависимости от типа поражения (вида заболевания).

В качестве примера способа получения мази и суппозитория приводятся технологии получения мази и суппозитория "Пантестин".

Мазь "Пантестин" получают путем смешивания в емкости № 1 мирамистина (физиологически активного вещества), эмульгатора 2 рода, проксанола-268, пропиленгликоля, полиэтиленоксида-400, которые нагревают при перемешивании до растворения и расплавления. В емкости № 2 растворяют при нагревании в части воды Д-пантенон (физиологически активное вещество), а остальную воду добавляют в емкость № 1 и эмульгируют, затем объединяют содержимое обеих емкостей, эмульгируют до получения однородной массы, которую охлаждают и фасуют.

Суппозиторий "Пантестин" получают смешиванием мирамистина, пропиленгликоля, эмульгатора 2 рода, проксанола-268 и полиэтиленоксида-400 с последующим нагреванием при перемешивании до расплавления и растворения компонентов. При постепенном охлаждении до 37°C в полу-

ченную смесь вводят Д-пантенол, а затем выливают в контурную упаковку.

Данные, полученные в процессе создания и освоения лекарственных средств на заявляемых основах, свидетельствуют о том, что для мазевых основ использование количественного содержания компонентов меньше заявляемых значений приводит к нарушению структурно-механических и физико-химических свойств композиции: получается "твердая" мазь. При количествах компонентов, взятых больше заявляемых, получается не мазь, а раствор.

В суппозиториях, получаемых на заявляемой основе, введение в композицию менее 30 г проксанола-268, более 80 г пропиленгликоля и полиэтиленоксида-400, более 3 г эмульгатора 1 рода резко ухудшает структурно-механические свойства лекарственной формы: появляются трещины и вырывы, суппозитории становятся хрупкими, разрушаются при ударе, компоненты лекарственных средств распределяются неоднородно, изменяются температуры плавления.

При введении проксанола-268 более 50 г возрастает побочное местнораздражающее действие за счет дегидратации пораженных и здоровых тканей. При введении эмульгаторов 2 рода более 5 г снижается уровень высвобождения активных действующих веществ, что приводит к ухудшению терапевтического эффекта.

Механизм действия эмульгаторов 1 рода и 2 рода, являющихся поверхностно-активными веществами, обеспечивает направленное усиление лечебной активности той или иной действующей субстанции (чаще всего антимикробной).

Таким образом, заявляемое изобретение выполняет задачу по созданию основы для мазей или суппозитория комбинированных лекарственных средств, обеспечивая регулируемый уровень высвобождения и проникновения физиологически активных веществ, снижение побочных эффектов, соответствие требованиям микробной чистоты (табл. 2, 4).

Таблица 1

Составы мазей и суппозитория различной направленности действия на заявляемой основе

Компоненты основы	Мази					
	Пантестин	Метилурацил	Клотримазол	Ацикловир	Ликопантин	Офлотримол «П»
Проксанол-268	6,0	8,0	15,0	15,0	15,0	19,0
Пропиленгликоль	12,0	16,0	47,0	74,5	38,7	58,3
Полиэтиленоксид-400	12,0	16,0	32,0	5,0	25,8	14,6
Эмульгатор 1 рода	—	—	0,5	3,0	0,5	—
Эмульгатор 2 рода	4,5	4,5	4,5	—	1,0	—
Вода очищенная	60,5	50,0	—	—	5,0	3,0

Продолжение табл. 1

Компоненты основы	Мази			Свечи			
	Мирамистин	Нитацид	Офлотримол	Повидон-йод	Метронидазол	Пантестин	Хлорхинальдон
Проксанол-268	19,5	20,0	20,0	35,0	35,0	40,0	40,0
Пропиленгликоль	45,9	43,5	44,3	31,1	34,8	30,0	32,7
Полиэтиленоксид-400	30,6	29,0	29,6	21,0	23,2	20,0	21,8
Эмульгатор 1 рода	—	—	—	2,5	2,0	—	0,5
Эмульгатор 2 рода	—	—	—	—	—	4,5	4,5
Вода очищенная	3,0	—	3,0	—	—	—	—

Таблица 2

Самостерилизующиеся свойства основ

Микроорганизм (микробная нагрузка 10^6 КОЕ/мл)	Время, необходимое для самостерилизации, час	
	Заявляемая	Прототип
S.aureus ATCC 25923	4	24 и более
E.coli ATCC 25922	2	16
Proteus vulgaris 4636	6	24 и более
P.aeruginosa ATCC 27853	6	48
Cl.perfringens 28	1	12 и более
Peptococcus 13	1	12

Таблица 3

Биофармацевтические свойства заявляемой основы, основы-прототипа и основ аналогов

Тип основы	Высвобождение лекарственных веществ, %	Время растворения в воде, мин.	Осмотическая активность, %	Время осмотического действия, ч.
Заявляемая (мази)	60–95	10–40	20–450	18–20
основа (суппозит.)	30–95	1–6	150–350	18–20
ПЭО – основа (прототип)	60–90	15–30	400–500	8–10
Вазелин-ланолиновая основа (аналог)	0,5–30	–	–	–
Твердый жир (аналог)	20–30	–	–	–

Таблица 4

Антимикробная активность лекарственных веществ в составе мазевых основ: заявляемой и прототипе

Лекарственное вещество (ЛВ)	Концентрация ЛВ, %	Зоны задержки роста микроорганизмов, мм							
		S.aureus ATCC 25923		E. coli ATCC 25922		P. aeruginosa ATCC 27853		Cl. perfringens A 28	
		заявл.	прототип	заявл.	прототип	заявл.	прототип	заявл.	прототип
Стрептоцид	5,0	36	30	34	30	32	27	40	35
Нитазол	2,5								
Левомецетин	1,0	39	28	33	24	30	24	42	36
Повидон-йод	10,0	27	20	23	20	22	16		
Офлоксацин	0,1	33	24	38	25	29	19		
Метронидазол	5,0	25	18	22	16	19	рост	24	20
Этоний	1,0	21	17	21	17	16	13	20	17
Мирамистин	0,5	25	18	21	16	20	рост	29	20
Хлорхинальдол*	0,5	24	рост	226	рост	25	рост	23	рост
Клотримазол	1,0	22	15						

Продолжение табл. 4

Лекарственное вещество (ЛВ)	Зоны задержки роста микроорганизмов, мм									
	Bacteroides melanogenicus		.albicans 84		Trichophyton rubrum 171		Epidermophyton kaufman wolf		Microsporum canis	
	заявл.	прототип	заявл.	прототип	заявл.	прототип	заявл.	прототип	заявл.	прототип
Стрептоцид										
Нитазол	38	30								
Левомецетин										
Повидон-йод										
Офлоксацин										
Метронидазол										
Этоний			19	44						
Мирамистин			29	20	27	рост	28	рост	23	18
Хлорхинальдол*			30	18	30	рост	23	рост	35	рост
Клотримазол	27	рост	44	35	53	рост	22	18	48	37

Тираж 50 экз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03