



УКРАЇНА

(19) UA (11) 35028 (13) C2  
(51) 7 A61K31/57, A61K31/44, A61P17/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ЗАСІБ НА ОСНОВІ БЕТАМЕТАЗОНУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕРМАТОЗІВ

1

2

(21) 89074409

(22) 30 07 1999

(24) 16 06 2003

(46) 16 06 2003, Бюл № 6, 2003 р

(72) Ляпунов Микола Олександрович, Кутасевич Яніна Францівна, Чайка Леонід Олександрович, Лібін Вікторія В'ячеславівна, Фадейкіна Алевтина Григорівна, Бобкова Людмила Миколаївна, Ляпунова Оксана Олександрівна, Нікітіна Наталя Сергіївна, Савенкова Вікторія Володимирівна

(73) Закрите акціонерне товариство "Фармацевтична фірма "Дарниця", Державний науковий центр лікарських засобів

(56) RU C1 2093185 20 10 1997

US A 4482539 13 11 1984

US A 5888520 30 03 1999

US A 4070462 24 01 1978

(57) 1 Засіб на основі бетаметазону для лікування дерматозів, що містить як активну речовину бета-

метазону валерат, а також олію вазелінову, емульгатори, консерванти і воду очищену, який відрізняється тим, що додатково містить цетилпіридинію хлорид, як консервант використовують пропіленгліколь, а як емульгатори - спирти синтетичні первинні вищі жирні фракції C<sub>16</sub>-C<sub>20</sub> або цетостеариловий спирт при такому співвідношенні компонентів, мас %

бетаметазону валерат	0,061 - 0,183
цетилпіридинію хлорид	0,100 - 1,000
олія вазелінова	15,000 - 45,000
спирти синтетичні первинні вищі жирні фракції C <sub>16</sub> -C <sub>20</sub>	
або цетостеариловий спирт	4,000 - 9,200
пропіленгліколь	0,500 - 18,500
вода очищена	решта

2 Засіб за п 1, який відрізняється тим, що цетилпіридинію хлорид використовують як антимікробний засіб і емульгатор

Вінахід відноситься до медицини і хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до створення, виробництва та застосування лікарських засобів на основі бетаметазону для лікування дерматозів

Відомий лікарський засіб мазь "Сибікорт", який містить мазь-гексидину біглюконат та гідрокортизон на мазевій основі і має антибактеріальну та протизапальну дію. Засіб застосовують при гострій та хронічній екземі, дерматитах з супровідними бактеріальними інфекціями (1).

Відомий лікарський засіб мазь "Фторокорт", який містить триам-цинолону ацетонід на мазевій основі і має протизапальну, протипер-гичну, антиексудативну та протисвербіжну дію (2).

Відомий лікарський засіб мазь "Ветнесалік", який містить бетаметазону валерат та саліцилову кислоту як активні речовини, а також вазелінову олію та білий вазелін. Засіб застосовують для лікування псоріазу, екземи та сухого дерматиту (3).

Відомий лікарський засіб крем "Сулміцин", який містить бетаметазону валерат та гентаміцину сульфат як активні речовини, а також білий вазелін, вазелінову олію, цетилстеариловий спирт, цетомакро-гол 1000, хлорокрезол, воду очищену. Засіб застосовують для лікування псоріазу, екземи

та інших захворювань шкіри (4).

Відомий лікарський засіб крем "Бетнезол V", який містить бетаметазону валерат як активну речовину, а також білий вазелін, вазелінову олію, цетилстеариловий спирт, цетомакрогол 1000, хлорокрезол, воду очищену. Засіб застосовують для лікування екзем, дерматитів та інших захворювань шкіри (5).

Відомий лікарський засіб крем "Бетатрекс", який містить бета-метазону валерат як активну речовину, а також вазелін, мінеральну олію, моноцетиловий ефір, цетостеариловий спирт, моноосновний натрію фосфат, фосфорну кислоту, хлорокрезол. Засіб застосовують для лікування захворювань шкіри (6).

Найбільш близьким до заявляемого засобу є крем "Целестан V" (синонім "Целестодерм V"), який містить бетаметазону валерат як активну речовину, а також білий вазелін, вазелінову олію, цетилстеариловий спирт, хлорокрезол, цетомакрогол 1000, воду очищену. Засіб застосовують для лікування псоріазу, екземи, дерматиту та інших захворювань шкіри (7).

До причин, які перешкоджають в прототипі та аналогах одержанню технічного результату, якого досягають в заявляемому засобі, слід віднести

(19) UA (11) 35028 (13) C2

багатокомпонентність їх складів, монофункціональність кожного з компонентів, неможливість досягнути необхідного рівня та спектра специфічної активності, комплексного впливу на уражені органи та тканини, не вводячи до складу засобу значної кількості формоутворювачів, стабілізаторів, консервантів, що небайдуже для здоров'я людини, а також обумовлює певні труднощі при виробництві продукції.

В основу винаходу поставлене завдання створення засобу для лікування дерматозів шляхом такого підбору якісного та кількісного складу компонентів, який би забезпечив необхідний рівень та спектр специфічної активності, комплексний вплив на уражені органи та тканини при використанні мінімальної кількості компонентів за рахунок шіффункціональності кожного з них, що є позитивним фактором для здоров'я людини і виключав труднощі технологічного характеру при виробництві засобу

Поставлене завдання вирішується тим, що засіб на основі бетаметазону для лікування дерматозів, що містить як активну речовину бетаметазону валерат, а також олію вазелінову, емульгатори, консерванти і воду очищену, у відповідності з винаходом додатково містить цетилпіридинію хлорид, як консервант використовують пропіленгліколь, а як емульгатори - спирти синтетичні первинні вищі жирні фракції  $C_{16}-C_{20}$  або цетостеариловий спирт при такому співвідношенні компонентів, мас %

Бетаметазону валерат (Європейська 0,061 - 0,183

Фармакопея 1997р, с 477)

Цетилпіридинію хлорид (Європей - 0/100 - 1,000

ська Фармакопея 1997р, с 586)

Олія вазелінова (ГОСТ 3164-78) 15,000 - 45,000

Спирти синтетичні первинні 4,000 - 9,200

вищі жирні фракції  $C_{16}-C_{20}$

(ТУ 38 17119-85) або

Цетостеариловий спирт (Європейська

Фармакопея 1997р, с 580)

Пропіленгліколь (ВФС 42-1594) 0,500 - 18,500

Вода очищена (ВФС 42-2619-89) Решта

причому цетилпіридинію хлорид використовують як антимікробний засіб і емульгатор

Технічний результат, який одержують при здійсненні винаходу, полягає у досягненні необхідного рівня та спектра специфічної активності заявляемого засобу, забезпеченні комплексного впливу на уражені органи та тканини при мінімальній кількості компонентів, без введення до складу засобу значної кількості формоутворювачів, стабілізаторів, консервантів, що позитивно впливає на здоров'я людини і виключає труднощі технологічного характеру при виробництві засобу

Заявляючи засіб на основі бетаметазону валерату у формі крему застосовують для лікування запальних захворювань шкіри, що потребують проведення терапії глюкокортикостероидами, а саме різні форми екзем, дерматити (контактний, атопічний, алергічний, себореїчний, сонячний, радіаційний), нейродерміти, попрілості, псоріаз, червоний пелюстатий лишай, дисконічний червоний вов-

чак, старечий шкірний або аногенітальний свербіж, допоміжний засіб при комплексній терапії генералізованої еритродермії

Наводимо конкретні приклади здійснення винаходу,

Приклад 1 В реактор N 1 завантажують пропіленгліколь, потім бетаметазону валерат і перемішують при нагріванні до повного розчинення активної речовини В реактор N 2 завантажують воду очищену, потім цетилпіридинію хлорид і перемішують при нагріванні до повного його розчинення В реактор N 2 завантажують олію вазелінову, потім спирти синтетичні первинні вищі жирні фракції  $C_{16}-C_{20}$  і перемішують при нагріванні до повного їх розплавлення Одержану основу крему з допомогою вакууму при перемішуванні передають в реактор N 1 і емульгують масу до однорідності з подальшим її охолодженням Одержаний крем бетаметазону валерату розфасовують і упаковують

Заявляється засіб має таке співвідношення компонентів, мас %

Бетаметазону валерат 0,061

Цетилпіридинію хлорид 0,100

Олія вазелінова 15,000

Спирти синтетичні первинні 4,000

вищі жирні фракції  $C_{15}-C_{20}$

Пропіленгліколь 18,500

Вода очищена Решта

Приклад 2 В реактор N 1 завантажують пропіленгліколь, потім бетаметазону валерат і перемішують при нагріванні до повного розчинення активної речовини В реактор N 2 завантажують воду очищену, потім цетилпіридинію хлорид і перемішують при нагріванні до повного його розчинення В реактор N 2 завантажують олію вазелінову, потім спирти синтетичні первинні вищі жирні фракції  $C_{16}-C_{20}$  і перемішують / при нагріванні до повного їх розплавлення Одержану основу крему з допомогою вакууму при перемішуванні передають в реактор N 1 і емульгують масу до однорідності з подальшим її охолодженням Одержаний крем бетаметазону валерату розфасовують і упаковують

Заявляється засіб має таке співвідношення компонентів, мас. %

Бетаметазону валерат 0,122

Цетилпіридинію хлорид 0,400

Олія вазелінова 30,000

Спирти синтетичні первинні 6,600

вищі жирні фракції  $C_{16}-C_{20}$

Пропіленгліколь 9,500

Вода очищена Решта

Приклад 3 В реактор N 1 завантажують пропіленгліколь, потім бетаметазону валерат і перемішують при нагріванні до повного розчинення активної речовини В реактор N 2 завантажують воду очищену, потім цетилпіридинію хлорид і перемішують при нагріванні до повного його розчинення В реактор N 2 завантажують олію вазелінову, потім цетостеариловий спирт і перемішують при нагріванні до повного його розплавлення Одержану основу крему з допомогою вакууму при перемішуванні передають в реактор N 1 і емульгують масу до однорідності з подальшим її охолодженням Одержаний крем бетаметазону валерату

розфасовуюють і упаковують

Заявляємий засіб має таке співвідношення компонентів, мас %:

Бетаметазону валерат 0,183 Цетилпиридинію хлорид 1,000 Олія вазелінова 45,000 Цетостеариловий спирт 9,200 Еропіленгліколь 0,500

Вода очищена Решта

Однією з найбільш актуальних проблем дерматології на сучасному етапі є проблема поширення дерматозів, оскільки щорічно спостерігається збільшення захворювань шкіри в середньому на 5%. Особливе місце посідають алергодерматози, що складають до 50% від всіх дерматологічних захворювань. Екзема, як один з найпоширеніших дерматозів, в різних регіонах України складає від 8 до 31% дерматологічних захворювань, а псориаз - від 2 до 4%.

Значне місце в лікуванні гострих та хронічних дерматозів належить зовнішній терапії, в якій особливе місце посідають кортикостероїдні засоби. В ряді випадків, особливо при важкому перебігу гормонозалежних захворювань шкіри, раціонально підібрані засоби для місцевого застосування дають такий високий терапевтичний ефект, що дозволяють значно зменшити дозування пероральних кортикостероїдів або взагалі обійтись без них, тим самим запобігаючи ускладненням, які викликають засоби для системного застосування.

До класу кортикостероїдних засобів відноситься бетаметазону валерат (9 $\alpha$ -Фтор-16 $\beta$ -метилпреднізолон) - основна активна речовина заявляемого засобу, яка має протизапальну, протиалергічну, антиексудативну дію, припиняє свербіж. Його кількісний вміст в заявляемому засобі є необхідним і достатнім для забезпечення необхідного специфічного ефекту. При кількості бетаметазону валерату більше заявляємих значень можливі негативні побічні ефекти.

Цетилпиридинію хлорид (N-Цетилпиридиній-хлорид) в заявляемому складі виконує декілька функцій як активна речовина, що виявляє антимікробну і фунгістатичну дію, і допоміжна речовина, яка за рахунок поверхнево-активних властивостей виконує функції емульгатора 1 роду, консерванта та стабілізатора дисперсних систем в кремовій основі. Кількісний вміст цетилпиридинію хлориду в заявляемому складі, є необхідним і достатнім для досягнення максимального ефекту. При кількості його більше заявляємих значень проявляється токсичність та подразнювальна дія на тканини.

Спирти синтетичні первинні вищі жирні фракції C<sub>16</sub>-C<sub>20</sub> (спирти СВЖ) і цетостеариловий спирт (гідрофобні поверхнево-активні речовини) відно-

сяться до емульгаторів 2 роду, які при змішуванні у заявляємих співвідношеннях з емульгатором 1 роду забезпечують найбільш повну стабільність, високу дисперсність та необхідні в'язко-пластичні властивості лікарської форми - крему. Від співвідношення цих компонентів в значній мірі залежить повнота та швидкість вивільнення активних речовин з основи. При недотриманні заявляємих кількісних значень вмісту спиртів СВЖ або цетостеарилового спирту порушуються структурно-механічні та реологічні властивості лікарської форми, знижується рівень специфічної активності.

Пропіленгліколь виконує функцію гідрофільного розчинника, а також пенетратора, забезпечуючи оптимальне проникнення активних речовин в зони ураження тканин і вивільнення антимікробної речовини з основи. Одночасно пропіленгліколь виконує функцію консерванта і забезпечує дотримання норм мікробіологічної чистоти.

Введення до складу заявляемого засобу гідрофобної речовини - олії вазелінової, є традиційним при створенні лікарської форми у вигляді крему (олія вазелінова та білий вазелін в прототипі та аналогах). Але автори вважають, що введення значної кількості гідрофобних речовин до лікарської форми зменшує її осмотичну активність, в результаті чого атрачається підсушувальний ефект, не адсорбується вода та ексудат.

Вода очищена, яка відноситься до гідрофільних розчинників, разом з іншими речовинами утворює змішаний розчинник, що гнучко сполучає в собі здатність до стабілізації розчинених в ньому речовин і забезпечує виконання однієї з найважливіших медико-біологічних вимог до лікарської форми у вигляді крему - здатність змочувати поверхню ураженої тканини і розтікатися по ній.

Таким чином, порушення якісного та кількісного складу заявляемого засобу призводить до зниження рівня та зміни спектра специфічної активності, а також до порушення структурно-механічних та фізико-хімічних властивостей лікарської форми засобу.

Проведені доклінічні і клінічні дослідження показали, що заявляємий засіб по рівню та спектру специфічної активності повністю відповідає зарубіжним аналогам, а по деяким показникам перевищує їх. В таблицях 1, 2, 3 наведені дані порівняльного аналізу результатів лікування хворих різними дерматологічними захворюваннями, які свідчать про певні переваги заявляемого засобу перед засобом-прототипом (наприклад, розрешення висипу на 4-5 днів раніше).

Таблиця 1

Оцінка клінічної ефективності лікування хворих заявляємим засобом і засобом-прототипом

Досліджувані засоби	Критерії оцінки, бал	
	суб'єктивні	об'єктивні
Заявляємий засіб		
до лікування	4,60 $\pm$ 0,15	4,62 $\pm$ 0,15
після лікування	0,57 $\pm$ 0,28	0,83 $\pm$ 0,14
Засіб-прототип		
до лікування	4,54 $\pm$ 0,32	4,71 $\pm$ 0,18
після лікування	0,68 $\pm$ 0,20	1,00 $\pm$ 0,20

Таблиця 2

## Результати лікування хворих заявляємим засобом

Нозологічна одиниця	Кількість хворих	Терміни лікування заявляємим способом		Терапевтична ефективність заявляємого способу			Переносимість заявляємого способу	
		<5 днів	5-10 днів	>10 днів	клін рем	покращення	добра	погана
Екзема	35	4	25	6	23	12	35	
Псоріаз з ексудативним компонентом	14	5	7	2	2	12	14	
Атопічний дерматит	5				4	1	5	
Контактний дерматит	2	2	3	2	2		2	
Дискоїдний червон вовчак	3	1	2		3		3	
Контактний алергічний дерматит	2	2			2		2	
Дерматит Дюринга	2		2		2		2	
Червоний плескатий лишай	1		1		1		1	
Всього	64	14	40	10	38	25	64	

Таблиця 3

## Результати лікування хворих засобом-прототипом

Нозологічна одиниця	Кількість хворих	Терміни лікування засобом-прототипом		Терапевтична ефективність засобу-прототипу			Переносимість засобу-прототипу	
		<5 днів	15-10 днів	>10 днів	Клінічне рем	покращення	добра	погана
Екзема	5		1	4	1	4	5	
Псоріаз з ексудативним компонентом	3			3		3	3	1
Атопічний дерматит	2		2		2		2	
Всього	10		3	7	3	7	10	

Таким чином, заявляємий винахід дозволяє вирішити поставлене завдання по створенню високоефективного засобу для лікування дерматозів на основі бетаметазону валерату який знайде широке застосування для лікування дерматологічних захворювань різної етіології

## Література

- 1 Машковский М.Д. Лекарственные средства Вильнюс, 1994 Ч. 1, с.502,
- 2 Машковский М.Д. Лекарственные средства Вильнюс, 1994 Ч. 1, с.501
- 3 Rote Liste Verzeichnis von Fertigarzneimitteln

der Mitglie-der des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e V Frankfurt a M 1997 N 32209

4 Там же N 32196

5 Там же N 32101

6 Physicians' Desk Referens USA, 1987, P 1797

7 Rote Liste Verzeichnis von Fertigarzneimitteln der Mitglie-der des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e V Frankfurt a M 1997 N 32103 (прототип)