



УКРАЇНА

(19) UA (11) 42079 (13) C2

(51) 7 A61K9/10, A61K31/195,  
A61K31/196, A61P29/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ "ДІКЛОЦИН" ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ У ФОРМІ ГЕЛЮ

(21) 98010294

(22) 20 01 1998

(24) 15 10 2001

(46) 15 10 2001, Бюл. № 9, 2001 р

(72) Георгієвський Віктор Петрович, Ковальов Іван Петрович, Губіна Тетяна Миколаївна, Данельянц Вікторія Арутюновна, Шитєєва Тетяна Олександрівна, Назарова Олена Сергіївна, Вербова Юлія Михайлівна, Чайка Леонід Олександрович, Лібін Вікторія Віталіївна, Андріанова Тетяна Вікторівна, Тимченко Ольга Володимирівна, Виноградов Вячеслав Васильович, Кузуб Григорій Макарович, Парфенова Світлана Володимирівна, Гришуткіна Валентина Михайлівна

(73) ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

(56) 1 Патент США №4678666, кл. А 61 К 31/78, опубл. 07 07 87

2 Патент США №4602040, кл. А 61 К 31/195, опубл. 22 07 86

3 Заявка ЕПВ № 0147476, кл. А 61 К 31/195, опубл. 10 07 85

4 Заявка ФРГ № OS 3720896, кл. А 61 К 31/19, опубл. 14 01 88

5 Заявка Японії № 58-26815, кл. А 61 К 31/195, опубл. 17 02 83

6 Takira et al. "J. Pharm. Sci.", 1984, 73, N 5, p. 676-681

7 Rote Liste/Verzeichnis Pharmazeutischer Spezialpräparate der Mitglieder des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie - Frankfurt a. M., 1990, 05453 (прототип)

(57) Лікарський засіб для місцевого застосування у формі гелю, що містить диклофенак натрію, нижчий спирт, пропіленгліколь та воду очищену, який відрізняється тим, що він додатково містить L-лізину есцинат, карбомер, гліцерин, 15-25% розчин аміаку та формальдегід, а як нижчий спирт використовують спирт етиловий при такому співвідношенні компонентів, мас. %

Диклофенак натрію	0,50-3,50
L-лізину есцинат	0,50-3,50
Карбомер	0,50-2,50
Гліцерин	12,00-5,00
Пропіленгліколь	4,00-9,00
Спирт етиловий	6,50-10,50
15-25% розчин аміаку	0,20-2,00
Формальдегід	0,05-0,10
Вода очищена	до 100

Вінахід відноситься до медицини та хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до створення лікарських засобів для місцевого застосування у формі гелів на основі нестероїдних протизапальних препаратів

Відомий засіб для зовнішнього застосування у формі гелевої мазі, який містить як активний компонент нестероїдний протизапальний засіб піроксікам, а також нижчі спирти, які мають від 1 до 4 вуглецевих атомів, карбоксиметилловий полімер, багатоатомний спирт із групи, яка містить низький алкіленовий гліколь, що має 1-6 вуглецевих атомів, гліцерин, поліетиленгліколь з молекулярною масою 200-2000, піроксікамрозчинювальну речовину, плівкотвірну речовину, яка має карбоксиметилцелюлозу, гідроксиметилцелюлозу та полівінілпіролідон, воду (1)

Відомий засіб для місцевого застосування у формі неводного прозорого гелю, який має 3-10% меклофенамової кислоти, 30-60% складного

ефіру поліетиленгліколя, 0-20% поліетиленгліколю - 75-ланолінового масла, 5-10% загусника та спирт у кількості, необхідній для одержання прозорого гелю (2)

Відомий засіб для місцевого застосування у формі гелю, який має диклофенак натрію як діючу речовину, воду, нижчі алканоли або гліколи у якості середовища, карбоксиметилловий полімер як желеутворюючий агент, слабкоосновні речовини та можливо додаток масла перечної м'яти, ментолу або ефіру саліцилової кислоти (3)

Відомий місцевий фармацевтичний препарат системної дії, який має диклофенак або його фармацевтично прийнятну сіль, сполуку, яке збільшує проникність шкіри, рідкий при температурі тіла парафін, придатний для місцевого застосування та інші допоміжні речовини для черезшкірного введення (4)

Відомий засіб для місцевого застосування, який має 3% диклофенака натрію, розчиненого в

оксидодекані та/або гексилдекані в присутності солюбілізатора цетиллактата. Отриманий розчин емульгують в підігрітій основі до одержання емульсії типу вода/масло (5).

Відомий засіб для місцевого застосування, який має 3% диклофенака натрію, уведеного в основу типу масло-вода такого складу: масляна фаза – гліцерилловий ефір каприлової кислоти та бджолиний віск у співвідношенні 50/50, емульгатором є ефір жирної кислоти та сахарози у концентрації 9–18%, кількість води – до 100% (6).

Найбільш близьким до заявляемого є склад лікарського засобу для місцевого застосування – емульгелю "Вольтарен", який має диклофенак натрію, пропіленгліколь, 2-пропанол, воду. Препарат "Вольтарен" знайшов широке застосування у комплексній терапії гострих та хронічних запальних захворювань (7).

До недоліків прототипу слід віднести порівняно вузький спектр специфічної активності, недостатньо високий її рівень, необхідність тривалих термінів застосування, що приводить до негативних побічних явищ, наприклад, так званому "ульцерогенному ефекту" – пошкоджуючу дію на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту.

В основу винаходу поставлено задачу створення лікарського засобу у формі гелю на основі диклофенака натрію шляхом такого якісного та кількісного підбору компонентів, який би забезпечив комплексний вплив заявляемого засобу на уражені органи та тканини, внаслідок чого досягається високий рівень багатонаправленої специфічної активності з одночасним зниженням або виключенням негативних побічних явищ.

Поставлена задача вирішується тим, що лікарський засіб для місцевого застосування у формі гелю, що містить диклофенак натрію, нижчі спирти, пропіленгліколь та воду очищену, відповідно з винаходом додатково містить L-лізину есцинат, карбомер, гліцерин, 15–25% розчин аміаку та формальдегід, а в якості нижчого спирту використовують спирт етиловий при такому співвідношенні компонентів, мас %

Диклофенак натрію	0,50–3,50
L-лізину есцинат	0,50–3,50
Карбомер	0,50–2,50
Гліцерин	12,00–5,00
Пропіленгліколь	4,00–9,00
Спирт етиловий	6,50–10,50
15–25% розчин аміаку	0,20–2,00
Формальдегід	0,05–0,10
Вода очищена	до 100

Технічний результат, одержаний при здійсненні винаходу, полягає в розширенні спектру і підвищенні рівня специфічної активності з одночасним зниженням або виключенням побічних явищ.

Заявляемый лікарський засіб "Діклоцин" у формі гелю має протизапальну, анальгетичну, ангіпротекторну та протинабрякову дію, обумовлену пригніченням біосинтезу простагландинів, кнінів та інших медіаторів запалення та болю, стабілізуючим впливом на лізосомальні мембрани, зменшенням проникності капілярів. Препарат поліпшує мікроциркуляцію, підвищує тонус венозних судин.

Наводимо конкретні приклади здійснення винаходу

#### Приклад 1.

В ємкості № 1 в воді очищеній розчиняють карбомер при перемішуванні до отримання однорідної суміші, в яку додають 25% розчин аміаку і продовжують перемішувати до отримання однорідної прозорої гелевої основи. В отриману гелеву основу поспідовно уводять при перемішуванні пропіленгліколь та формальдегід. В ємкості № 2 готують суспензію диклофенака натрію шляхом змішування його з гліцерином. Отриману суспензію уводять в гелеву основу, додають спирт етиловий і перемішують, потім додають L-лізину есцинат і продовжують перемішувати до отримання однорідного гелю, який фасують та упаковують в контейнери для медичних препаратів.

Заявляемый засіб має таке співвідношення компонентів, мас %

Диклофенак натрію	1,00
L-лізину есцинат	1,00
Карбомер	1,00
Гліцерин	8,00
Пропіленгліколь	7,50
Спирт етиловий	8,00
25% розчин аміаку	0,20
Формальдегід	0,10
Вода очищена	до 100

#### Приклад 2.

В ємкості № 1 в воді очищеній розчиняють карбомер при перемішуванні до отримання однорідної суміші, в яку додають 15% розчин аміаку і продовжують перемішувати до отримання однорідної прозорої гелевої основи. В отриману гелеву основу поспідовно уводять при перемішуванні пропіленгліколь та формальдегід. В ємкості № 2 готують суспензію диклофенака натрію шляхом змішування його з гліцерином. Отриману суспензію уводять в гелеву основу, додають спирт етиловий і перемішують, потім додають L-лізину есцинат і продовжують перемішувати до отримання однорідного гелю, який фасують та упаковують в контейнери для медичних препаратів.

Заявляемый засіб має таке співвідношення компонентів, мас %

Диклофенак натрію	0,50
L-лізину есцинат	0,50
Карбомер	0,50
Гліцерин	12,00
Пропіленгліколь	4,00
Спирт етиловий	6,50
15% розчин аміаку	0,20
Формальдегід	0,05
Вода очищена	до 100

#### Приклад 3.

В ємкості № 1 в воді очищеній розчиняють карбомер при перемішуванні до отримання однорідної суміші, в яку додають 20% розчин аміаку і продовжують перемішувати до отримання однорідної прозорої гелевої основи. В отриману гелеву основу поспідовно уводять при перемішуванні пропіленгліколь та формальдегід. В ємкості № 2 готують суспензію диклофенака натрію шляхом змішування його з гліцерином. Отриману суспензію уводять в гелеву основу, додають спирт етиловий і перемішують, потім додають L-лізину есцинат і продовжують перемішувати до отримання однорідного гелю, який фасують та упаковують в контейнери для медичних препаратів.

Заявляємий засіб має таке співвідношення компонентів мас %

Діклофенак натрію	3,00
L-лізину есцинат	3,00
Карбомер	2,00
Гліцерин	7,00
Пропіленгліколь	8,00
Спирт етиловий	10,00
20% розчин аміаку	0,50
Формальдегід	0,10
Вода очищена	до 100

#### Приклад 4.

В ємкості № 1 в воді очищеній розчиняють карбомер при перемішуванні до отримання однорідної суміші, в яку додають 15% розчин аміаку і продовжують перемішувати до отримання однорідної прозорої гелевої основи. В отриману гелеву основу послідовно уводять при перемішуванні пропіленгліколь та формальдегід. В ємкості № 2 готують суспензію діклофенаку натрію шляхом змішування його з гліцерином. Отриману суспензію уводять в гелеву основу, додають спирт етиловий і перемішують, потім додають L-лізину есцинат і продовжують перемішувати до отримання однорідного гелю, який фасують та упаковують в контейнери для медичних препаратів.

Заявляємий засіб має таке співвідношення компонентів мас %

Діклофенак натрію	3,50
L-лізину есцинат	3,50
Карбомер	2,50
Гліцерин	5,00
Пропіленгліколь	9,00
Спирт етиловий	10,50
15% розчин аміаку	2,00
Формальдегід	0,10
Вода очищена	до 100

Дослідження заявляемого лікарського засобу "Діклоцин" у формі гелю проведені порівняно з однокомпонентним гелем діклофенаку натрію "Вольтареном" (Сіба-Гейгі, Швейцарія), а також комбінованими наскірними препаратами групи ангіопротекторів – гелями "Троксевазін" (Фарма-хім, Болгарія) та "Есгефол" (ДНЦЛЗ, Україна). З метою експериментального обґрунтування складу діючих речовин заявляемого засобу проведені дослідження по оцінці специфічної активності зразків 1% гелю діклофенаку натрію та 1% гелю L-лізину есцинату з використанням того ж складу допоміжних речовин та технології виробництва, що і "Діклоцин".

Результати досліджень протинабрякової та анальгетичної активності заявляемого засобу подані в таблиці 1.

Наведені дані дозволяють зробити висновок, що в умовах гострого запалення, яке супроводиться виразним ексудативним та болевим компонентами, заявляємий засіб при одноразовому нанесенні виявляє виразну протинабрякову та анальгетичну дію, перевищуючи активність прототипу та інших об'єктів порівняння.

В процесі експериментальних досліджень було встановлено, щогель "Діклоцин" виявляє нормалізуючий вплив на судинно-тканеву проникність, підвищення якої є важливою ланкою у патогенезі будь-яких форм запалення.

Результати вивчення впливу гелю "Діклоцин" на деякі функціональні показники периферичної гемодинаміки свідчать про значний рівень впливу на кровонаповнення артеріальних судин, підвищення венозного тону та активацію кровообігу в мікросудинах шкіри.

Діклофенак натрію, що входить до складу заявляемого засобу, відноситься до групи нестероїдних протизапальних засобів і має протизапальну, анальгетичну та жарознижуючу дію. Заявляема композиція інгредієнтів дозволяє повністю виявити та зберегти необхідний рівень специфічної активності діклофенаку натрію в межах заявляемих значень (0,5–3,5%). При концентрації діклофенаку натрію менш 0,5% стає недостатнім рівень специфічної активності. Підвищення ж концентрації діклофенаку натрію більше 3,5% призводить до незначного підвищення рівня активності, при цьому нівелює ефект синергізму з L-лізином есцинатом, значно погіршує переносимість лікарського засобу, підвищуючи імовірність розвитку побічних ефектів у хворих.

Другий активний компонент заявляемого засобу – L-лізину есцинат (водорозчинна сіль есцину з амінокислотою лізином), має протинабрякову, антиексудативну, вентонізуючу та протинабрякову дію. Заявляемі кількісні значення L-лізину есцинату є необхідними та достатніми для досягнення завданого рівня специфічної активності. При кількості L-лізину есцинату менш заявляемих значень не досягається необхідний лікувальний ефект, при кількостях більше заявляемих – відсутнє відповідне збільшення специфічної активності та виявляється ефект часткового викристалізовування L-лізину есцинату по всій масі препарату, що порушує структуру лікарської форми та знижує рівень специфічної активності.

При кількостях карбомеру (структуроутворювача) менш заявлених значень зменшується в'язкість, збільшується текучість, виникає нестабільність гелевої структури, знижується пролонгація дії активних компонентів. При кількостях карбомеру більше заявлених значеньгель, за рахунок збільшення в'язкості, набуває неоднорідну драгпелодібну структуру, в якій неможливо здійснити рівномірний розподіл діючих речовин. Крім того, при застосуванні лікарських засобів, які мають велику кількість карбомеру, можливі алергічні реакції, ураження тканин через надмірну дегідратацію, відчуття печіння та інше.

Гідрофільні розчинники гліцерин, пропіленгліколь та спирт етиловий в заявляемих значеннях забезпечують оптимальну в'язкість гелю, а відповідно рівень біодоступності діючих речовин не тільки за рахунок їх вивільнення з лікарської форми, але й за рахунок забезпечення необхідного рівня проникності шкірних покривів.

Концентрація та кількісний вміст розчину аміаку, що здійснює нейтралізацію карбоксильних груп карбомеру визначені експериментально. При зменшенні кількості аміаку не відбувається повна нейтралізація карбомеру. Передозування нейтралізуючого агента призводить до втрати в'язкості гелю. Концентрація аміаку забезпечує досягнення необхідного значення рН заявляемого складу.

Заявляемі значення кількісного вмісту консерванта формальдегиду забезпечують необхідний

рівень мікробіологічної чистоти заявляемого лікарського засобу. Зменшення його концентрації може призвести до появи побічних негативних ефектів.

Таким чином, заявляемий комбінований лікарський засіб "Діклоцин" знайде застосування у комплексній терапії при гострій та хронічній недос-

татності вен нижніх кінцівок, посттромбофлебітному синдрому, при ревматоїдному артриті, анкілозуючому спондилоартриті, гострих подагричних, інфекційних, псоріатичних та травматичних артритів, остеоартрозах, бурситах, тендовагінітах, радикулітах, при набряково-больовому синдромі травматичної та постопераційної етіології.

Таблиця 1

Протизапальна та анальгетична активність гелю "Діклоцин" та препаратів порівняння при каррагеніновому запаленні стопи щурів

Найменування препаратів	До-за,* мг/кг	n	Протизапальна активність		Анальгетична активність	
			Приріст об'єму стопи, мл	ІЕ, %	ПБЧ, г	ІЕ, %
Контроль, неліковані	-	10	0,474±0,042	-	137,5±10,6	--
Діклоцин, гель	10,0	8	0,255±0,047	46,2	275,6±74,9	100,4
Діклофенак натрію, гель 1%	10,0	8	0,329±0,086	30,6	243,8±83,9	70,8
Есцинат лізину, гель 1%	10,0	8	0,408±0,025	13,9	153,8±29,4	11,9
Контроль, неліковані	-	10	0,400±0,020	-	137,5±10,6	-
Вольтарен емульгель 1%	10,0	17	0,255±0,047	34,5	219,7±53,0	59,8
Контроль, неліковані	-	7	0,601±0,071	-	168,1±15,4	-
Есгефол, гель	10,0	7	0,446±0,052	25,8	188,2±17,5	12,0
Троксевазін, гель	10,0	7	0,456±0,067	24,1	194,5±12,8	15,7

Примітка: гелі наносили одноразово на шкіру,

\* – дози у комбінованих гелях наведені з розрахунку до сумі діючих речовин,

ІЕ, % – інгібуючий ефект,

ПБЧ, г – поріг больової чутливості,

n – число тварин в групі

Таблиця 2

Вплив гелю "Діклоцин" та препаратів порівняння на порушену серотоніном судинно-тканеву проникність у щурів

Найменування препаратів	n	Час появи фарбування папули, сек	Інгібуючий ефект, %
Контроль, неліковані	7	25,6±2,4	–
Діклоцин, гель	8	71,7±3,5	180,1
Есгефол, гель	8	66,1±2,8	158,2
Троксевазін, гель	8	63,6 ±2,7	148,4

Примітка: препарати наносили на шкіру двічі по 50 мг гелю на тварину,

\* –  $p < 0,05$  в порівнянні з контролем,

n – кількість тварин в експериментальних групах

Тираж 50 екз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

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

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