



УКРАЇНА

(19) UA (11) 49159 (13) A

(51) B A61K9/06, A61K31/573, A61P17/00

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

(54) ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕРМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

1

2

(21) 2001010461

(22) 22 01 2001

(24) 16 09 2002

(46) 16 09 2002, Бюл. № 9, 2002 р.

(72) Ляпунов Микола Олександрович, Фадейкіна  
Алевтина Григорівна, Кутасевич Яніна Францівна,  
Маштакова Ірина Олександрівна, Ляпунова Оксана  
Олександрівна, Чайка Леонід Олександрович, Лібіна  
Вікторія Віталіївна, Нікітіна Наталя Сергіївна,  
Бобкова Людмила Миколаївна(73) ЗАКРИТЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО  
"ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА "ДАРНИЦЯ", ДЕР-  
ЖАВНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР ЛІКАРСЬКИХ ЗА-  
СОБІВ(57) Засіб для лікування дерматологічних захво-  
рювань, що містить флуоцинолону ацетонід, про-  
піленгліколь та вазелін, який відрізняється тим,що додатково містить ніпагін, парафін твердий,  
масло вазелінове, емульгатор № 1 або спирт  
цетостеариловий емульгуючий, трилон Б і воду  
очищену при такому співвідношенні компонентів,  
мас. %

флуоцинолону ацетонід	0,025 - 0,2
ніпагін	0,05 - 0,25
пропіленгліколь	2,0 - 10,0
парафін твердий	3,0 - 12,0
вазелін	1,0 - 4,0
масло вазелінове	6,0 - 24,0
емульгатор № 1 або	4,0 - 10,0
спирт цетостеариловий емульгую- чий трилон Б	0,05 - 0,5
вода очищена	решта

Винахід відноситься до медицини і хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до створення, виробництва і застосування засобів на основі глюко-кортикостероїдів для лікування дерматологічних захворювань.

Відомий засіб "Локакортен" на основі флуме-тазону півалату, який по хімічній структурі та специфічній активності близький до флуоцинолону ацетоніду "Локакортен" застосовують у вигляді 0,02% мазі або крему при лікуванні екзем, нейродермітів, свербіжу, запальних реакцій шкіри та слизових оболонок. Препарат має ряд протипоказань його не можна застосовувати при туберкульозі шкіри, сифілістичних ураженнях шкіри, при ураженнях кон'юнктиви, при шкірних реакціях після вакцинації та ін. (1)

Відомий засіб "Фладекс" у формі мазі, який містить (мас. %) активну речовину рослинного походження фладексан (1,00 - 2,00), вазелін медичний (15,00 - 20,00), стеаринову кислоту (2,00 - 5,00), пропіленгліколь (10,00 - 18,00), емульгатор № 1 (5,00 - 8,00), ніпагін (0,06 - 0,07), ніпазол (0,03 - 0,04) та воду очищену (решта). Препарат застосовують для лікування дерматозів різної етіології, але рівень його специфічної активності недостатній для лікування захворювань шкіри, при яких треба застосовувати засоби на основі кортикостероїдів (2)

Відомий засіб Госсіпол" у формі 3% лініменту, що містить як активний компонент речовину з насіння або коренів бавовни, а як допоміжні речовини - олію рицинову, кислоту сорбінову, емульгатор № 1 та воду очищену. Препарат застосовують при лікуванні псоріазу, оперізувального лишая, простого пухирчатого лишая. До недоліків Госсіполу" треба віднести наявність кумулятивних властивостей та токсичних проявів при його застосуванні (3)

Відомий засіб "Оксикорт" у формі аерозолі, який містить гідрокортизону 0,1г, окситетрацикліну гідрохлориду 0,3г та розчинник до 75г. Засіб, що має протизапальні, антибактеріальні та антиалергічні властивості, застосовують при лікуванні поверхневих та глибоких опіків, інфікованих ран (4)

Відомий засіб "Cortifoam" у формі аерозолі, який містить 10% гідрокортизону ацетату і 90% основи, що складається з розчинників, емульгаторів, консервантів, пропеленту, стабілізатору піни та води (5)

Відома гідрокортизонова мазь 1%, яка містить 1г гідрокортизону ацетату, 45г вазеліну, 10г ланоліну безводного, 5г пентолу, 3г кислоти стеаринової, 0,08г ніпагину, 0,02г ніпазолу і 35,9г води дистильованої. Застосовують гідрокортизонову мазь при лікуванні екзем, свербіжу, дерматитів, алергічних дерматозів та ін. Протипоказаний препарат при важких системних захворюваннях, при інфіко-

(13) A

(11) 49159

(19) UA

ваності поверхні шкіри (6)

Відомий засіб "Флуцинар", що містить флуоцинолону ацетонід на гелевій основі, який виявляє протизапальну, протиалергічну, антиексудативну та протисвербіжну дію. Препарат застосовують для лікування псоріазу, червоного плаского лишая, себорейного дерматиту і не призначають при бактеріальних, вірусних, грибкових захворюваннях шкіри, при туберкульозі та пухлинах шкіри, під час вагітності та ін. (7)

Найбільш близьким до заявляемого є лікарський засіб, що містить (мас %) флуоцинолону ацетонід (0,02 - 0,03), 1,2-пропіленгліколь (4,97 - 4,98), ланолін (4,0 - 6,0), церезин (9,0 - 11,0) та вазелін (решта). Засіб має протизапальну та протисвербіжну активність, притаманну кортикостероїдам, і не викликає явних порушень органів і систем. Але основа засобу, що містить ланолін, церезин та вазелін, не дозволяє при необхідності ефективно підвищувати рівень активності флуоцинолону ацетоніду за рахунок підвищення його концентрації без проявів токсичних властивостей цієї речовини (8).

В основу винаходу поставлено завдання створення засобу на основі флуоцинолону ацетоніду для лікування дерматологічних захворювань шляхом підбору такого складу компонентів, який би забезпечив можливість підвищення рівня специфічної активності флуоцинолону ацетоніду за рахунок підвищення його концентрації без проявів або при значному зниженні токсичних властивостей цієї речовини.

Поставлене завдання вирішується тим, що засіб для лікування дерматологічних захворювань, що містить флуоцинолону ацетонід, пропіленгліколь та вазелін, у відповідності з винаходом додатково містить ніпапін, парафін твердий, масло вазелінове, емульгатор № 1 або спирт цетостеариловий емульгуючий, трилон Б і воду очищену при такому співвідношенні компонентів, мас %

флуоцинолону ацетонід (Європейська Фармакопея, 1997, с 864)	0,025 - 0,2
ніпапін (Європейська Фармакопея, 1997, с 1 173)	0,05 - 0,25
пропіленгліколь (Європейська Фармакопея, 1997, с 1 398)	2,0 - 10,0
парафін твердий (Європейська Фармакопея, 1997, с 1 289)	3,0 - 12,0
вазелін (Британська Фармакопея, 1999, с 1 091)	1,0 - 4,0
масло вазелінове (Європейська Фармакопея, 1997, с 1 290)	6,0 - 24,0
емульгатор № 1 (ВФС 42-2121-92) або спирт цетостеариловий емульгуючий (Європейська Фармакопея, 2000, с 519)	4,0 - 10,0
трилон Б (Європейська Фармакопея, 1997, с 1 491)	0,05 - 0,5
вода очищена (ВФС 42-26 19-89)	решта

Технічний результат, який одержують при здійсненні винаходу, полягає у забезпеченні можливості підвищення рівня специфічної активності флуоцинолону ацетоніду за рахунок підвищення його концентрації без проявів або зі значним зниженням токсичних властивостей цієї речовини.

Наводимо конкретні приклади здійснення винаходу

пропіленгліколь	4,0
парафін твердий	9,0
вазелін	3,0
масло вазелінове	18,0
спирт цетостеариловий емульгуючий	7,0
трилон Б	0,1
вода очищена	решта

Приклад 3. До реактора № 1 завантажують пропіленгліколь, флуоцинолону ацетонід, ніпапін. Одержану суміш розчиняють при температурі 60°C і перемішують. До реактора № 2 завантажують трилон Б, твердий парафін, вазелін, масло вазелінове, емульгатор № 1, воду очищену і нагрівають до температури 70°C при перемішуванні до розчинення або розплавлення компонентів основи відповідно. Одержану суміш емульгують, потім охолоджують до температури (55 ± 2)°C. В емульсію вводять розчин з реактора № 1 і при постійному перемішуванні охолоджують до 25°C. Одержаний крем фасують в туби.

Заявляемий засіб має таке співвідношення компонентів, мас %

Якісний і кількісний склад заявляемого засобу повністю вирішує поставлене у винаході завдання по створенню високоефективного засобу у вигляді крему на основі флуоцинолону ацетоніду.

Активна речовина заявляемого засобу флуоцинолону ацетонід являє собою синтетичне фтороване похідне преднізолону і відноситься до фармакотерапевтичної групи глюкокортикостероїдних лікарських засобів. Препарати на основі глюкокортикостероїдів є ефективними протизапальними засобами, які виявляють потужну і швидку інпбуючу дію на запальний процес на всіх стадіях його розвитку, проявляють антиалергічні властивості, мають складний і багато-спрямований вплив на енергетичний обмін, на пластичні процеси, на функції ряду органів і систем. Ці засоби широко застосовуються в клінічній практиці, зокрема, в дерматології при лікуванні важких запальних і алергічних захворювань шкіри. Але, маючи високий рівень фармакотерапевтичної активності, препарати на основі глюкокортикостероїдів, в тому числі і флуоцинолону ацетоніду, можуть викликати небажані реакції організму хворих. При внутрішньому прийомі і при парентеральному введенні найбільш характерні негативні зміни спостерігаються в шлунково-кишковому тракті, серцево-судинній системі, опорно-руховому апараті, ендокринній і імунній системах. При місцевому застосуванні глюкокортикостероїдів у хворих може спостерігатися атрофія шкіри і підшкірної жирової клітковини, стрії, порушення ептелізації, затримка заживлення ран і виразкових уражень, шкірний висип, загострення або розвиток вторинних інфекційних ускладнень.

Проблема негативних побічних ефектів стає особливо актуальною, коли виникає необхідність лікування хворих препаратами з великою концентрацією глюкокортикостероїдів на протязі тривалих періодів. Цю проблему автори винаходу вирішували шляхом підбору якісного і кількісного складу допоміжних компонентів заявляемого засобу. Так, функцію масляної фази виконують твердий пара-

фін, вазелін і вазелінове масло, кількісний вміст яких і співвідношення між ними визначені експериментально. Ці ж компоненти відповідні за зм'якшувальний ефект заявляемого засобу. Емульгатор № 1 та спирт цетостеариловий емульгуючий забезпечують стабільність і мазеподібну консистенцію. При порушенні кількісного вмісту цих компонентів лікарська форма засобу стає нестабільною, розшаровується або проявляє схильність до затвердіння маси, яка втрачає мазеподібну консистенцію. Пропіленгліколь одночасно виконує функцію консерванта, що виявляє антимікробний ефект, і функцію розчинника для флуоцинолону ацетоніду. При порушенні кількісного вмісту цього компонента може спостерігатися ефект мікробної забрудненості, місцевоподразнювальної дії, дестабілізації лікарської форми. Ніпапін виконує функцію консерванта і його присутність і кількісний вміст в лікарській формі регламентується фармакопейними вимогами. Трилон Б, являючись комплексотворювачем, підвищує стабільність засобу. В експерименті були одержані дані, що введення трилону Б в заявляемий склад в певній мірі підвищило лікувальний ефект препарату. Вода очищена - гідрофільний розчинник, який виконує роль дисперсійного середовища в емульсії 1 роду, сумісно з іншими компонентами забезпечує рівномірність розподілу крему по поверхні шкіри і необхідний ефект змочуваності ураженої тканини. Необхідно відмітити, що відносна багатоконпонентність заявляемого складу не викликає утруднень технологічного характеру при виробництві препарату.

В процесі доклінічних досліджень було проведено вивчення

- специфічної фармакологічної активності,
- специфічних загальнорезорбтивних ефектів,
- біодоступності і фармакокінетики,
- гострої токсичності,
- субхронічної токсичності, включаючи патоморфологічні дослідження,
- місцевоподразнюючу дію,
- імунотоксичність.

Результати фармакологічних і попередніх клінічних досліджень підтвердили оптимальність якісного і кількісного складу заявляемого засобу, який дозволяє застосовувати флуоцинолону ацетонід у великих концентраціях і на протязі тривалого часу без проявів токсичного ефекту. Була досліджена специфічна фармакологічна активність засобу (протизапальна і вазоконстрикторна) і специфічні загальнорезорбтивні системні ефекти по впливу на масу надниркової залози і на масу тіла тварин. Дослідження були проведені у порівнянні з декількома препаратами на основі флуоцинолону ацетоніду, зокрема, з маззю "Флуцинар" (Jelfa, Польща), яка містить 0,025% флуоцинолону ацетоніду.

Приклад 1. До реактора № 1 завантажують пропіленгліколь, флуоцинолону ацетонід, ніпапін. Одержану суміш розчиняють при температурі 60°C і перемішують. До реактора № 2 завантажують трилон Б, твердий парафін, вазелін, масло вазелінове, емульгатор № 1, воду очищену і нагрівають до температури 70°C при перемішуванні до розчинення або розплавлення компонентів основи відповідно. Одержану суміш емульгують, потім охо-

джують до температури (55±2)°C. В емульсію вводять розчин з реактора № 1 і при постійному перемішуванні охолоджують до 25°C. Одержаний крем фасують в туби.

Заявляемий засіб має таке співвідношення компонентів, мас %

флуоцинолону ацетонід	0,025
ніпапін	0,05
пропіленгліколь	2,0
парафін твердий	3,0
вазелін	1,0
масло вазелінове	6,0
емульгатор № 1	4,0
трилон Б	0,05
вода очищена	решта

Приклад 2. До реактора № 1 завантажують пропіленгліколь, флуоцинолону ацетонід, ніпапін. Одержану суміш розчиняють при температурі 60°C і перемішують. До реактора № 2 завантажують трилон Б, твердий парафін, вазелін, масло вазелінове, спирт цетостеариловий емульгуючий, воду очищену і нагрівають до температури 70°C при перемішуванні до розчинення або розплавлення компонентів основи відповідно. Одержану суміш емульгують, потім охолоджують до температури (55±2)°C. В емульсію вводять розчин з реактора № 1 і при постійному перемішуванні охолоджують до 25°C. Одержаний крем фасують в туби.

Заявляемий засіб має таке співвідношення компонентів, мас %

флуоцинолону ацетонід	0,1
ніпапін	0,1

Проведені дослідження показали, що в умовах, відмінних по патогенезу і тривалості гострого декстранового і аеросильного запалення стопи щурів, заявляемий засіб по протизапальній активності відрізняється переважно перевищує засіб порівняння. Так, при декстрановому запаленні антиексудативная активність заявляемого засобу через 1 і 3 години після початку лікування складала відповідно 45,9% і 50,9%, в той час як ефекти засобу порівняння - 25,9% і 29,5%. При аеросильному запаленні заявляемий засіб пригнічував запальний набряк через 5 і 24 години після його нанесення на уражені тканини на 50,0% і 61,1%, в той час як мазь "Флуцинар" - на 34,5% і 39,7%.

Вазоконстрикторну дію заявляемого засобу досліджували у його авторів фотоплетизмографічно по показникам периферійних мікрососудів шкіри (при нанесенні на шкіру в дозі 25мг). Результати дослідження свідчать, що судинно-звужуючий ефект заявляемого засобу на протязі 1 години після нанесення становить 41,5 - 59,0%, а засобу порівняння - 17,7 - 29,7%.

При дослідженні загальнорезорбтивних системних ефектів було встановлено, що препарати порівняння мають характерні для препаратів на основі глюкокортикостероїдів специфічні загальнорезорбтивні ефекти, що проявляється у зниженні маси надниркової залози і маси тіла піддослідних тварин. При нашірних аплікаціях засобів порівняння на протязі 7 днів відповідні ефекти заявляемого засобу склали 7,5% і 26%, а препарату порівняння - 12,2% і 48,4%.

Фармакокінетичні дослідження свідчать, що при нашірному застосуванні заявляемого засобу

спостерігається дуже незначне трансдермальне всмоктування флуоцинолону ацетоніду в системний кровотік, що забезпечує мінімальні загально-резорбтивні ефекти або їх відсутність при значному рівні фармако-терапевтичної активності засобу.

Патоморфологічні дослідження підтвердили відсутність змін відносно маси і гістоструктури внутрішніх органів при нанесенні заявляемого засобу в дозі 100мг/кг. В терапевтичній дозі препарат не впливає на клітинні і гуморальні ланцюги імунітету, викликаючи зниження цих показників при 10-кратному перевищенні терапевтичної дози.

Таким чином, заявляемий засіб повністю виконує поставлене у винаході завдання по створенню високоефективного засобу на основі флуоцинолону ацетоніду, склад компонентів якого дозволяє при необхідності значно підвищувати концентрацію активної речовини без проявів її токсичних властивостей.

#### ЛІТЕРАТУРА

1 Машковский М.Д. Лекарственные средства М., Медицина, 1977, т. 1, с. 583

2 Патент України № 17253 А, кл. А 61 К 35/78 Оpubл. бюл. "Промислова власність", 1997, № 5

3 Машковский М.Д. Лекарственные средства - Харьков Торсинг, 1997, Т. 2 - С. 362

4 Машковский М.Д. Лекарственные средства М., Медицина, 1977, т. 2, с. 163

5 Physician's Desk Reference - 46 edition - New York, 1992 - P. 1827

6 Фармакопейная статья ФС 42-1961-83 Мазь гидрокортизоновая

Машковский М.Д. Лекарственные средства М., Медицина, 1977, т. 1, с. 575

7 Справочник "Видаль" М. АстраФармСервис, 1995 - С. 939-940

8 Патент Российской Федерации № 2106860, кл. А 61 к 9/06, 31/57 Оpubл. бюл. "Изобретения", 1998, № 8 (прототип)

---

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

---

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71