



УКРАЇНА

(19) UA (11) 37495 (13) A

(51) 6 A61K9/02, 9/06

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ЛІКАРСЬКА ФОРМА

(21) 99041869

(22) 22.06.1999

(24) 15.05.2001

(33) UA

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) Самченко Юрій Маркович, Ульберг Зоя Рудольфівна, Комарський Сергій Аркадійович

(73) Самченко Юрій Маркович, Ульберг Зоя Рудольфівна, Комарський Сергій Аркадійович

(57) 1. Лікарська форма на основі набухлого у розчиннику зшитого кополімеру з доданням лікарської речовини, яка **відрізняється** тим, що як основу вона містить зшитий кополімер ненасиченої кислоти та гідрофільного мономеру, взятих у ваговому співвідношенні 1:(1-100), відповідно, при наступному співвідношенні компонентів, % мас.:

зшитий кополімер ненасиченої
кислоти та гідрофільного мо-
номера, що взяті у співвідно-
шенні 1:1-100

1,0-30,0

лікарська речовина
розчинник

0,001-5,0
до 100

2. Лікарська форма за п. 1, яка **відрізняється** тим, що як гідрофільний мономер вона містить акриламід чи метакриламід, чи N-вінілпіролідон, чи 2-гідроксіетилметакрилат.

3. Лікарська форма за п. 1, яка **відрізняється** тим, що як ненасичену кислоту вона містить акрилову кислоту чи метакрилову кислоту, чи кротонову кислоту, чи 2-акриламід-2-метилпропансульфонову кислоту.

Винахід відноситься до лікарської форми, яка призначена для лікування різного роду пошкоджень шкіряних покривів та поверхневих тканин (опіків, поранень, шкіряних захворювань та ін.) людей і тварин.

Основними вимогами до таких засобів є, насамперед, спроможність до ефективної сорбції ексудату ран, гарна водо- та газопроникність, висока пролонгуюча здатність по відношенню до ліків, які включені до складу лікарської форми, а також прозорість.

Традиційні ватно-марлеві засоби, які використовуються для обробки ран та опіків, відсутні у потрібній кількості, крім того, вони не мають оптимальних властивостей. Так, сорбційна здатність вати як правило не перевищує 14 г/г, а марля часто виявляється просто гідрофобною (див.: Всесоюзная конференция "Современные подходы к разработке эффективных перевязочных средств и шовных материалов. — М., 1989).

В останні роки здійснюються спроби заміни ватно-марлевих засобів синтетичними та природними полімерними матеріалами. Так, в ЕР № 514691 як засіб для загоювання ран та опіків пропонується використовувати колагенову плівку товщиною 0,02...0,2 мм, здатну поглинати до 15 г/г водовмісних біологічних рідин. Однак наведені дані, які характеризують поглинаючу здатність матеріалу, далекі від оптимальних значень. Крім того, використання тваринної сировини, необхідної

для виробництва вказаних плівок, вимагає його ретельного контролю та негативно впливає на відтворення результатів при синтезі і, до того ж, вимагає значних витрат.

Подібні обставини обмежують область використання протиопікових засобів на основі природних матеріалів, запропонованих у патенті США № 5009899. Гелеутворюючий склад отримують шляхом змішування ксантанової камеді, живиці білої акації, евкаліптової олії та олії чайного дерева, а також гліцерину і води.

Гелеутворююче покриття "Геліперм" (Великобританія), яке являє суміш поліакриламиду і агар-агару, має високу абсорбційну здатність, добру водо- та киснепроникність, не пристає до рани. Однак, присутність агар-агару - доброго поживного середовища для хвороботворних мікроорганізмів, не дозволяє використовувати його з метою лікування інфікованих ран (див.: Quinn K. J., Courtney J. M. // Biomaterials, v. 5, 1985, p. 369-377).

Найбільш близьким за технічною суттю до рішення за винаходом є склад лікарської форми на основі набухлого у придатному розчиннику (частіш всього - у воді) зшитого кополімеру гідрофільного мономеру, гідрофобного мономеру і ненасиченої кислоти з доданням лікарської речовини при наступному співвідношенні компонентів, % мас.:

зшитий кополімер гідрофільного
мономеру, гідрофобного мономеру
і ненасиченої кислоти

10,0-70,0

(19) UA (11) 37495 (13) A

лікарська речовина 0,001-10,0
 придатний розчинник 25,0-85,0
 (див.: Заявка на патент України № 95125484 від 26.12.95, опубл. Бюл. № 4, 1998).

Відома лікарська форма призначена для лікування очних хвороб і характеризується великим терміном вивільнення лікарського засобу, високою міцністю, біосумісністю, а також високою газопроникністю, необхідною для забезпечення роговиці киснем. Однак відома лікарська форма через підвищену міцність основи не має необхідної м'якості та пластичності, що забезпечували б атравматичність використання, необхідну під час лікування опіків та ран. Відома лікарська форма не має також достатньої для афективної сорбції раневого ексудату поглинаючої здатності.

Завданням винаходу є створення лікарської форми, яка б разом з достатньою пролонгуючою здатністю, біосумісністю та газопроникністю, мала б ще достатньо високу вологопоглинаючу здатність та атравматичність, що забезпечило б ефективне використання її для лікування пошкоджень шкіри.

Поставлене завдання вирішене винаходом - складом лікарської форми на основі набухлого у розчиннику зшитого кополімеру з доданням лікарської речовини, причому вказана лікарська форма як основу містить зшитий кополімер ненасиченої кислоти і гідрофільного мономеру, взятих у ваговому співвідношенні 1:(1-100), відповідно, при наступному співвідношенні компонентів у лікарській формі, % мас.:

зшитий кополімер гідрофільно-го мономера і ненасиченої кислоти	1,0-30,0
лікарська речовина	0,001-5,0
розчинник	до 100

Як гідрофільний мономер основа лікарської форми, яка заявляється, може містити акриламід (AA) або метакриламід, або N-вінілпіролідон, або 2-гідрооксипіролідон, або 2-гідрооксипіролідон.

Як ненасичену кислоту основа лікарської форми за винаходом може містити акрилову кислоту (AK) або метакрилову кислоту, або кротонову кислоту, або 2-акриламід-2-метилпропан-сульфонову кислоту.

В запропонованому рішенні розчинник виконує подвійну функцію - з одного боку у ньому повинен набухати зшитий полімер, а з другого - в ньому повинна розчинятися лікарська речовина, яка вводиться.

Як розчинник може використовуватися дистильована вода, фізіологічний розчин, етанол, пропанол, гліцерин, діетиленгліколь, ДМСО, рослинні олії та інші розчинники, властивості яких дозволяють використовувати їх в фармації.

Як лікарську речовину можна використовувати широкий спектр лікарських препаратів, які застосовуються для лікування опіків, поранень, захворювань шкіри, а також для черезшкірного введення лікарських препаратів, які використовуються для лікування інших захворювань. Зокрема, застосовуються бактеріцидні препарати (наприклад, хлоргексидин), місцеві знеболюючі (наприклад, лідокаїн), ферментні препарати (наприклад, трипсин, химотрипсин), антибіотики (наприклад, гентаміцин, еритроміцин), протівірусні препарати (на-

приклад, ацикловір), протигрибкові препарати (наприклад, міконазол) і цілий ряд інших препаратів.

Як буде наведено нижче (див. табл. 1, 2), запропонований склад зшитого кополімеру, знайдене співвідношення ланцюгів ненасиченої кислоти та гідрофільного мономеру в ньому, а також співвідношення вагових долей полімерної основи і розчинника, яке визначає необхідний ступінь набухання, дозволили створити нову лікарську форму з підвищеною вологопоглинаючою здатністю і покращаннями споживчими властивостями: мазеподібною консистенцією і атравматичністю, що забезпечують ефективне її використання для лікування опіків, поранень та інших пошкоджень шкіри.

Лікарську форму за винаходом отримують наступним чином.

Основу для лікарської форми, згідно з винаходом, отримують по технології, традиційній для отримання зшитих полімерів (див.: Encyclopedia of Polymer Science and Engineering. Hydrogels, v. 7. p. 783-805. John Wiley & Sons, New York, 1987). Змішують розраховані кількості ненасиченої кислоти, гідрофільного мономеру, зшиваючого агента, ініціатора (або ініціюючої суміші) і розчинника. Отриманий розчин відфільтровують від механічних домішок, дегазують і заливають у форми для проведення полімеризації. Полімеризацію проводять при температурі 20...80°C, залежно від типу ініціатора. Через одну годину матеріал виймають з форм та піддають відмивці від залишкових кількостей речовин, що не прореагували, шляхом витримання у дистильованій воді протягом 3-х діб з багаторазовою заміною води. Завершення відмивки контролюють спектрофотометричне, а також по швидкості знебарвлення 0,1% розчину перманганату калію. Потім основу для отримання лікарської форми змішують з розрахованою кількістю лікарського засобу (чи суміші декількох лікарських засобів), ретельно перемішують та гомогенізують.

Нижче наведені лише окремі приклади конкретного здійснення винаходу, однак можливі і інші варіанти здійснення винаходу, які не виходять по суті за рамки, обмежені формулою винаходу.

Приклад 1

Змішують 0,25 мл акрилової кислоти, 10 г акриламіда, 10 мл 0,2%-ного розчину N, N'-метиленабіс-акриламіда - зшиваючого агента, додають розчини компонентів окислювально-відновної ініціюючої суміші - 10 мл 10%-ного розчину персульфату калію і 10 мл 10%-ного розчину метабісульфіта натрію, а також 49,75 мл розчинника - дистильованої води. Отриманий розчин відфільтровують від механічних домішок, дегазують і заливають у форми для проведення полімеризації. Полімеризацію проводять при температурі 25°C. Через одну годину матеріал достають із форм та піддають відмивці від залишків речовин, що не прореагували, шляхом витримання у дистильованій воді протягом 3-х діб з багаторазовою заміною води. Потім до одержаної описаним способом основи для отримання лікарської форми додають 2,5 мл 20%-ного водного розчину бактеріцидного препарату хлоргексидина біглюконата і ретельно перемішують. Одержану лікарську форму герметично

упаковують та стерилізують автоклавуванням при температурі 120°C.

Приклад 2

Змішують 2 мл акрилової кислоти, 10 г акриламиду, 10 мл 0,2%-ного розчину N, N'-метилен-біс-акриламід - зшивачного агента, додають 15 мл 10%-ного водного розчину ініціатора - персульфату амонію, а також 63 мл розчинника - дистильованої води. Отриманий розчин відфільтровують від механічних домішок, дегазують і заливають у форми для проведення полімеризації. Полімеризацію проводять при температурі 65°C. Через одну годину матеріал виймають із форм та піддають відмивці від залишків речовин, що не прореагували, шляхом витримування у дистильованій воді протягом 3-х діб з багаторазовою заміною води. Потім до одержаної описаним способом основи для отримання лікарської форми додають 10 мл 10%-ного водного розчину місцевого знеболюючого - лідокаїна і ретельно перемішують. Одержану лікарську форму герметично упаковують та стерилізують автоклавуванням при температурі 120°C.

Приклад 3

Змішують 5 мл акрилової кислоти, 15 г акриламиду, 10 мл 0,2%-ного розчину N, N'-метилен-біс-акриламід - зшивачного агента, додають 7 мл 10%-ного водного розчину ініціатора - персульфату калію, а також 63 мл розчинника - дистильованої води. Отриманий розчин відфільтровують від механічних домішок, дегазують і заливають у форми для проведення полімеризації. Полімеризацію проводять при температурі 55°C. Через одну годину матеріал виймають із форм та піддають відмивці від залишків речовин, що не прореагували, шляхом витримування у дистильованій воді протягом 3-х діб з багаторазовою заміною води. Потім до одержаної описаним способом основи для отримання лікарської форми додають 2 мл 20%-ного водного розчину бактерицидного препарату хлоргексидина біглюконата і 10 мл 10%-ного водного розчину місцевого знеболюючого - лідокаїна, ретельно перемішують. Одержану лікарську форму у туби та піддають радіаційній стерилізації за стандартною процедурою.

Приклад 4

Змішують 1 мл кротонової кислоти, 10 г акриламиду, 10 мл 0,2%-ного розчину N, N'-метилен-біс-акриламід - зшивачного агента, додають розчини компонентів окислювально-відновної ініціюючої суміші - 10 мл 10%-ного розчину персульфату калію і 10 мл 10%-ного розчину метабісульфіту натрію, а також 49,75 мл розчинника - дистильованої води. Отриманий розчин відфільтровують від механічних домішок, дегазують і заливають у форми для проведення полімеризації. Полімеризацію проводять при температурі 25°C. Через одну годину матеріал виймають із форм та піддають відмивці від залишків речовин, що не прореагували, шляхом витримування у дистильованій воді протягом 3-х діб з багаторазовою заміною води. Потім до одержаної описаним способом основи для отримання лікарської форми додають 2,5 мл 20%-ного водного розчину бактерицидного препарату хлоргексидина біглюконату і ретельно перемішують. Одержану лікарську форму герметично упаковують та стерилізують автоклавуванням при температурі 120°C.

Приклад 5

Змішують 5 мл акрилової кислоти, 10 г N-виніл-піролідона, 10 мл 1%-ного розчину етиленглікольдиметакрилата - зшивачного агента, додають розчини компонентів окислювально-відновної ініціюючої суміші - 10 мл 10%-ного розчину персульфату калію і 10 мл 10%-ного розчину метабісульфіту натрію, а також 55 мл розчинника - дистильованої води. Отриманий розчин відфільтровують від механічних домішок, дегазують і заливають у форми для проведення полімеризації. Полімеризацію проводять при температурі 25°C. Через одну годину матеріал виймають із форм та піддають відмивці від залишків речовин, що не прореагували, шляхом витримування у дистильованій воді протягом 3-х діб з багаторазовою заміною води. Потім до одержаної описаним способом основи для отримання лікарської форми додають 2,5 мл 20%-ного водного розчину бактерицидного препарату хлоргексидина біглюконату і ретельно перемішують. Одержану лікарську форму герметично упаковують та стерилізують автоклавуванням при температурі 120°C.

Склад зразків лікарської форми, отриманих за прикладами 1-5, наведений в табл. 1.

Приклад 6 (порівняльний)

Отримували лікарську форму відомим способом, згідно опису до патенту по заявці № 95125484 (прототип).

Змішують 2,0 г акриламід, 1,0 мл кротонової кислоти, 1,0 мл акрилонітрила, 2,0 мл 1,0%-ного розчину N, N'-метилен-біс-акриламід, 0,75 мл 0,4%-ного розчину персульфату калію та 0,3 мл 1%-ного розчину метабісульфіту натрію. Отриманий розчин відфільтровують від механічних домішок, дегазують і заливають у прес-форми для отримання протиопікової плівки. Полімеризацію проводять при температурі 25°C. Через одну годину матеріал виймають із форм та піддають відмивці від залишків речовин, що не прореагували, шляхом витримування у дистильованій воді протягом 12 год з триразовою заміною води. Потім основу для лікарських форм висушували при температурі 40°C і поміщали в розчин антибіотика, канаміцина сульфату з концентрацією 15% на 24 год.

Отримували лікарську форму наступного складу, % мас.:

зшитий кополімер акриламід,	28
акрилової кислоти і акрилонітрила	
лікарська речовина (канаміцин)	0,5
вода	решта
	до 100

Отримані зразки лікарської форми за прикладами 1-5 прозорі та безбарвні, мають м'яку гелеподібну консистенцію, легко наносяться на шкіру та розподіляються по її поверхні.

Зразки за прикладами 1-5 були досліджені в лабораторних умовах за наступними показниками: поглинаюча здатність, пролонгуюча здатність, особливості консистенції.

Для порівняння за тими ж показниками був випробований зразок відомої лікарської форми - прототипу, отриманий за прикладом 6.

Поглинаючу здатність оцінювали по ступеню набухання лікарської форми в дистильованій воді

(Q_1) та фізіологічному розчині (Q_2) і визначали (в г/г) ваговим методом, за формулою:

$$Q = M_n - M_c / M_c,$$

де M_n і M_c - маса набухлого та висушеного зразка відповідно.

Пролонгуючу здатність (Т) оцінювали за часом зниження наполовину концентрації лікарського препарату (або суміші лікарських препаратів) в лікарській формі в годинах.

Особливості консистенції (м'якість) оцінювали органолептично, а також по глибині занурення в зразок (L) стандартного конуса за 5 с при 25°C при загальному навантаженні 9,4 г. Цей метод використовується при оцінці об'ємно-механічних властивостей пластичних мастил (ГОСТ 5346, ASTM D 217, IP 50).

Характеристики отриманих зразків лікарської форми наведені в таблиці 2, де для порівняння наведені також дані про властивості відомої лікарської форми (прототипу).

Як видно з наведених у табл. 2 даних, зразки лікарської форми, згідно з винаходом, мають високу поглинаючу здатність по відношенню до фізіологічного розчину та води, довший термін вивільнення введених до них лікарських речовин та м'яку консистенцію, що забезпечує комфортність та ефективність використання при лікуванні опіків та інших пошкоджень та захворювань шкіри. Порівняння наведених даних з показниками відомої лікарської форми свідчить, що запропонований винахід забезпечує значні переваги порівняно з прототипом по показниках поглинаючої здатності та об'ємно-механічних властивостях (м'якості).

Медико-біологічні та токсикологічні випробування запропонованої лікарської форми, що були проведені в Інституті геронтології Академії медичних наук України, показали, що досліджені зразки лікарської форми при нашкірному використанні у пацієнтів відносяться до класу малотоксичних сполук. Була продемонстрована виразна антимікробна активність зразка лікарської форми за прикладом 1 (з бактерицидним препаратом хлоргексиди-

ном), що дозволяє використовувати її для лікування інфікованих ран, серед іншого, опікової травми, де фактор інфекції відіграє суттєву роль у розвитку опікової ендогенної інтоксикації.

В умовах експерименту на тваринах було досліджено протиопікову дію вказаного зразка. Для цього в досліді на пацюках наносили термічні опіки - поверхневі (II-IIIа ступеня) та глибокі (IIIа-IIIб ступеня), що призводили до опікової хвороби, і вивчали вплив лікарської форми з 0,25%-ним вмістом хлоргексидина на морфологічні, гематологічні та біохімічні показники, які характеризують тяжкість опікової травми, швидкість її загоєння, а також дозволяють судити про ефективність використання засобу, що вивчається.

Проведені дослідження продемонстрували, що під впливом лікарської форми, яку наносили на поверхневі опіки на протязі 3 тижнів, було відмічено скорочення терміну загоєння опікової травми на 15%. Патоморфологічні дослідження шкіри на 18 добу підтвердили протизапальну та антимікробну дію препарату. Після лікування у підлежачій тканині шкіри була відсутня запальна інфільтрація, на поверхні дефекту колонії мікробів також були відсутні. Продемонстровано також вплив препарату на регенерацію епідермісу - в краях рани спостерігалась виражена поліферація багатошарового плоского епітелію. Гелева основа препарату забезпечує атравматичність застосування і запобігає висиханню рани, створюючи вологе середовище, сприяюче епітелізації. Таким чином, на основі отриманих даних можна дійти до висновку, що досліджені зразки лікарської форми з 0,25%-ним вмістом хлоргексидину мають виражену фармакологічну активність. Основний механізм дії препарату пов'язаний з його антибактеріальними властивостями та усуненням мікробного фактора, що вносить значний внесок у розвиток опікової ендогенної інтоксикації, і, як наслідок, зі зменшенням ступеня інтоксикації в токсико-інфекційний період опікової хвороби.

Таблиця 1

Зразок за прикладом №	Співвідношення нена-сиченої кислоти та гідрофільного моно-меру	Кількість компонентів у зразку, % мас.		
		Основа	Лікарська речовина	Розчинник,
1	1:40	5,1	0,25	до 100
2	1:5	6,3	0,5	до 100
3	1:1	10,6	0,7	до 100
4	1:10	5,5	0,25	до 100
5	1:2	7,5	0,25	до 100

Таблиця 2

Зразок за прикладом №	Q ₁ , г/г	Q ₂ , г/г	T, год	L, м·10 ⁻⁴
1	230	25	30	38,0
2	200	23	36	25,0
3	165	17	48	17,0
4	220	21	24	36,0
5	175	18	49	18,5
6	6	1,5	48	4,5

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60х84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
