



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 88308

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 9/06

A61K 47/06

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) АГЕНТ УТВОРЕННЯ ОЛЕОГЕЛЮ, ЯКИЙ МІСТИТЬ ТРИТЕРПЕН, ОЛЕОГЕЛЬ І СПОСІБ ЙОГО ОТРИМАННЯ

1

(21) a200700552

(22) 21.06.2005

(24) 12.10.2009

(86) PCT/EP2005/006710, 21.06.2005

(31) 10 2004 030 044.5

(32) 22.06.2004

(33) DE

(46) 12.10.2009, Бюл.№ 19, 2009 р.

(72) ШЕФФЛЕР АРМІН, DE

(73) БІРКЕН ГМБХ, DE

(56) SHRIKHANDE B K ET AL: "DEVELOPMENT AND EVALUATION OF ANTI-INFLAMMATORY OLEOGELS OF BOSEWELLIA SERRATA (GUGUL) AND CURCUMA LONGA (TURMERIC)" INDIAN DRUGS, Vol. 38, No. 12, December 2001 (2001-12), pages 613-616
US 2003/0087789 A1, 08.09.2003

(57) 1. Застосування щонайменше одного високодисперсного тритерпену з середнім розміром частинок менше 80 мкм в олеогелі як агента утворення олеогелю.

2. Застосування за п. 1, де середній розмір частинок цього щонайменше одного тритерпену складає менше 10 мкм.

3. Застосування за одним з попередніх пунктів, де частка вторинних агрегатів в цьому щонайменше одному тритерпені складає менше 20 % ваг.

4. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де цей щонайменше один тритерпен має однорідний розподіл частинок за розмірами.

5. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де питома поверхня цього щонайменше одного тритерпену складає від 1 м²/г до 500 м²/г.

6. Застосування за п. 5, де питома поверхня цього щонайменше одного тритерпену складає від 10 м²/г до 100 м²/г.

7. Застосування за п. 6, де питома поверхня цього щонайменше одного тритерпену складає від 20 м²/г до 50 м²/г.

8. Застосування за одним з попередніх пунктів, де частка цього щонайменше одного високодисперсного тритерпену складає більше 80 % ваг.

9. Застосування за п.8, де частка цього щонайменше одного високодисперсного тритерпену складає більше 90 % ваг.

2

10. Застосування за одним з попередніх пунктів, де цей щонайменше один тритерпен містить бетулін в кількості більше 80 % ваг.

11. Олеогель, який містить:

- неполярну рідину в кількості від 80 % ваг. до 99 % ваг. від повної ваги гелю,

- щонайменше один високодисперсний тритерпен з середнім розміром частинок менше 50 мкм як агент утворення олеогелю в кількості від 1 % ваг. до 20 % ваг. від повної ваги гелю.

12. Олеогель за п. 11, де середній розмір частинок цього щонайменше одного тритерпену складає менше 10 мкм.

13. Олеогель за п. 11 або 12, де частка вторинних агрегатів в цьому щонайменше одному тритерпені складає менше 20 % ваг.

14. Олеогель за одним з попередніх пунктів 11-13, де цей щонайменше один тритерпен має однорідний розподіл частинок за розмірами.

15. Олеогель за одним з попередніх пунктів 11-14, де питома поверхня цього щонайменше одного тритерпену складає від 1 м²/г до 500 м²/г.

16. Олеогель за п. 15, де питома поверхня цього щонайменше одного тритерпену складає від 10 м²/г до 100 м²/г.

17. Олеогель за п. 16, де питома поверхня цього щонайменше одного тритерпену складає від 20 м²/г до 50 м²/г.

18. Олеогель за одним з попередніх пунктів 11-17, де частка цього щонайменше одного високодисперсного тритерпену складає більше 80 % ваг.

19. Олеогель за п. 18, де частка цього щонайменше одного високодисперсного тритерпену складає більше 90 % ваг.

20. Олеогель за одним з попередніх пунктів 11-19, де цей щонайменше один тритерпен містить бетулін в кількості більше 80 % ваг.

21. Олеогель за одним з попередніх пунктів 11-20, де частка агента утворення олеогелю складає від 3 % ваг. до 15 % ваг.

22. Олеогель за п. 21, де частка неполярної рідини складає від 88 % ваг. до 94 % ваг., а частка агента утворення олеогелю від 6 % ваг. до 12 % ваг.

23. Олеогель за одним з попередніх пунктів 11-22, де неполярна рідина є рослинною олією, тваринним, мінеральним або синтетичним маслом.

(13) C2

(11) 88308

(19) UA

24. Олеогель за п. 23, де олія є однією з наступних рослинних олій або сумішшю наступних рослинних олій: соняшникової олії, оливкової олії, олії авокадо, мигдалевої олії.

25. Олеогель за одним з попередніх пунктів 11-22, де неполярна рідина є воском або парафіном.

26. Спосіб одержання олеогелю, який включає змішування наступних компонентів:

- неполярної рідини в кількості від 80 % ваг. до 99 % ваг. від повної ваги гелю,

- щонайменше одного високодисперсного тритерпену з середнім розміром частинок менше 50 мкм як агента утворення олеогелю в кількості від 1 % ваг. до 20 % ваг. від повної ваги гелю.

27. Спосіб за п. 26, де середній розмір частинок цього щонайменше одного тритерпену складає менше 10 мкм.

28. Спосіб за п. 26 або 27, де частка вторинних агломератів в цьому щонайменше одному тритерпені складає менше 20 % ваг.

29. Спосіб за одним з попередніх пунктів 26-28, де цей щонайменше один тритерпен має однорідний розподіл частинок за розмірами.

30. Спосіб за одним з попередніх пунктів 26-29, де питома поверхня цього щонайменше одного тритерпену складає від $1 \text{ м}^2/\text{г}$ до $500 \text{ м}^2/\text{г}$.

31. Спосіб за п. 30, де питома поверхня цього щонайменше одного тритерпену складає від $10 \text{ м}^2/\text{г}$ до $100 \text{ м}^2/\text{г}$.

32. Спосіб за п. 31, де питома поверхня цього щонайменше одного тритерпену складає від $20 \text{ м}^2/\text{г}$ до $50 \text{ м}^2/\text{г}$.

33. Спосіб за одним з попередніх пунктів 26-32, де частка цього щонайменше одного високодисперсного тритерпену складає більше 80 % ваг.

34. Спосіб за п. 33, де частка цього щонайменше одного високодисперсного тритерпену складає більше 90 % ваг.

35. Спосіб за одним з попередніх пунктів 26-34, де цей щонайменше один тритерпен містить бетулін в кількості більше 80 % ваг.

36. Спосіб за одним з попередніх пунктів 26-35, де частка агента утворення олеогелю складає від 3 % ваг. до 15 % ваг.

37. Спосіб за п. 36, де частка неполярної рідини складає від 88 % ваг. до 94 % ваг., а частка агента утворення олеогелю від 6 % ваг. до 12 % ваг.

38. Спосіб за одним з попередніх пунктів 26-37, де неполярна рідина є рослинною олією, тваринним мінеральним або синтетичним маслом.

39. Спосіб за п. 38, де олія є однією з наступних рослинних олій або сумішшю наступних рослинних олій: соняшникової олії, оливкової олії, олії авокадо, мигдалевої олії.

40. Спосіб за одним з попередніх пунктів 26-37, де неполярна рідина є воском або парафіном.

41. Застосування щонайменше одного високодисперсного тритерпену з середнім розміром частинок менше 50 мкм як загусника в неполярній рідині шляхом використання тритерпену в неполярній рідині в концентрації нижче визначеної критичної концентрації гелеутворення для неполярної рідини і тритерпену.

42. Застосування за п. 41, де середній розмір частинок цього щонайменше одного тритерпену складає менше 10 мкм.

43. Застосування за пунктом 41 або 42, де частка вторинних агломератів у цьому щонайменше одному тритерпені складає менше 20 % ваг.

44. Застосування за одним з попередніх пунктів 41-43, де цей щонайменше один тритерпен має однорідний розподіл частинок за розмірами.

45. Застосування за одним з попередніх пунктів 41-44, де питома поверхня цього щонайменше одного тритерпену складає від $1 \text{ м}^2/\text{г}$ до $500 \text{ м}^2/\text{г}$.

46. Застосування за п. 45, де питома поверхня цього щонайменше одного тритерпену складає від $10 \text{ м}^2/\text{г}$ до $100 \text{ м}^2/\text{г}$.

47. Застосування за п. 46, де питома поверхня цього щонайменше одного тритерпену складає від $20 \text{ м}^2/\text{г}$ до $50 \text{ м}^2/\text{г}$.

48. Застосування за одним з попередніх пунктів 41-47, де цей щонайменше один тритерпен містить бетулін у кількості більше 80 % ваг.

Даний винахід стосується агента утворення олеогелю, олеогелю з цим гелеутворювачем і способу отримання олеогелю.

Гелі є тонкодисперсними системами з рідкої і твердої фази, причому тверда фаза утворює безперервну тривимірну матрицю, і обидві фази повністю пронизують одна одну. В основному розрізняють гідрофільні гелі і гідрофобні гелі. Останні називають також олеогелями. Олеогелі основані на неполярній рідині, наприклад, маслі, воску або парафіні, до якого для отримання бажаних фізичних властивостей додають гелеутворювач.

У залежності від складу, такі олеогелі можуть застосовуватися для різних цілей.

Зокрема, в галузі фармацевтики олеогелі застосовуються для теплічного введення. У цих фармацевтичних олеогелях в гелі, крім фармацевтично активних речовин, присутній гелеутворювач. Гелеутворювачем, що часто застосовується для

фармацевтичних олеогелів, є високодисперсний діоксид кремнію, який продається під торговою маркою Aerosil®. Олеогелі володіють вираженою тиксотропією, тобто вони розріджуються при механічному впливі і потім знов тверднуть. Інші гелі, наприклад, гелі з пектином як гелеутворювачем, зшиваються під дією кислот, а інші застигають в залежності від температури, як, наприклад, желатин.

Олеогелі знаходять застосування також і в галузі техніки. Одним прикладом цього є неполярні засоби для нанесення покриттів (фарби, що не створюють крапель). Як гелеутворювач для цих додатків може застосовуватися також високодисперсний діоксид кремнію. Цей мінеральний гелеутворювач має для технічних додатків той недолік, що він при термічній утилізації продукту, обробленого таким олеогелем, дає при згорянні золу.

Задачею" даного винаходу є надати агент утворення олеогелю, який сам є фармацевтично активним і згоряє без золи, олеогель з таким гелеутворювачем і спосіб отримання олеогелю з таким гелеутворювачем.

Ця задача вирішена за допомогою агента утворення олеогелю з відмітними ознаками пункту 1 формули винаходу, олеогелю з відмітними ознаками пункту 11 і способу з відмітними ознаками пункту 17.

Агент утворення олеогелю містить згідно з винаходом щонайменше один високодисперсний тритерпен.

Тритерпени, як бетулін, лупеол, бетулінова кислота, олеанолева кислота і подібні до них сполуки, є сировиною, що відтворюється, яка є, наприклад, в бересті. При цьому бетулін, бетулінова кислота, лупеол і олеанолева кислота є пентациклічними тритерпенами, перші три з яких з лупановою основою, а останній з олеанановою основою. Відмітною ознакою лупанової групи є кільце з п'ятьма атомами вуглецю в пентациклічній системі, який має одну α -ізопентенільну групу в положенні C-19.

Спосіб отримання тритерпенів з рослинних компонентів, зокрема, бетуліну з береста, описаний, наприклад, в документах WO 2001/72315 A1 або WO 2004/016336 A1.

Фармакологічні властивості тритерпенів, зокрема, бетуліну, роблять агенти утворення олеогелю, які містять тритерпен, згідно з винаходом особливо цікавими для отримання косметичних і фармацевтичних олеогелів.

Антисептичні властивості бетуліну були виявлені вже у 1899 р., тому він застосовувався для стерилізації пов'язок для ран і пластирів [Wheeler, J., (1899), Pharm. J., Die Darstellung des Betulin durch Sublimation, 494, Ref. Chem. Centr. 19001, S. 353].

Крім того, при використанні різних пухлинних клітинних ліній *in vitro* [Carmen Recio, M., et. al. (1995), Investigations on the steroidal anti-inflammatory activity of triterpenoids from Diospyros leucomelas, Planta Med. 61, S. 9-12; Yasukawa, K., et. al., (1991), Sterol and triterpene derivatives from plants, Oncogene 48, S. 72-76] у бетуліну і похідних бетуліну було виявлене подібна до кортизону протизапальна дія, а також цитостатична дія.

Противірусна дія бетуліну при вірусах просто-го герпесу описана в документі US 5,750,578. Патент US 2002/0119935 A1 описує дію тритерпенів у випадку бактерійних інфекцій, а US 2002/0128210 A1 описує дію тритерпенів при грибкових інфекціях.

Середній розмір частинок цього щонайменше одного тритерпену в агенті утворення олеогелю складає переважно менше 50 мкм. Особливо переважно середній розмір частинок складає менше за 10 мкм або менше за 100 нм, щоб досягнути відмінних гелеутворювальних властивостей. У зв'язку з цим говорять про тонкодисперсність, коли розмір частинок лежить між 100 нм і 10 мкм, і про колоїдну дисперсність, коли розмір частинок складає від 1 нм до 100 нм.

Частка вторинних агломератів цього щонайменше одного тритерпену в агенті утворення олеогелю складає переважно менше 20 ваг. %. В іде-

алі є однорідний розподіл частинок по розмірах, тобто нормальний розподіл по частоті частинок окремого розміру. Оскільки, як дозволяє передбачати стаття Кнор, Reimann: "Kolloidale Kieselsauren als Gelbildner", GO-VI-Verlag, 2001, присутність вторинних агломератів, можливо, негативно діє на гелеутворювальні властивості порошку.

Впливати на властивості щонайменше одного високодисперсного тритерпену як агента утворення олеогелю може також питома поверхня цього тритерпену, причому досліді показали, що при збільшенні питомої поверхні гелеутворювальні властивості поліпшуються. Питома поверхня цього щонайменше одного тритерпену складає в одній реалізації від 1 м²/г до 500 м²/г, переважно складає від 10 м²/г до 100 м²/г, особливо переважно від 20 м²/г до 50 м²/г.

Агент утворення олеогелю, що знаходиться у вигляді тонкоподрібненого порошку, що містить тритерпен, може, крім тритерпенів, як, наприклад, бетуліну, бетулінової кислоти, лупеолу або алобетуліну, включати також фракцію інших речовин, наприклад, таких речовин, які в певній частці присутні в природному вигляді в компонентах рослин, які містять тритерпен, як наприклад, берест, з яких можуть бути екстраговані тритерпени. Частка тритерпену в агенті утворення олеогелю згідно з винаходом переважно складає більше 80 ваг. %, особливо переважно більше 90 ваг. % від ваги агента утворення олеогелю. При цьому частка бетуліну з розрахунку на ваговий вміст тритерпену переважно складає більше 80 ваг. %.

Згідно з винаходом, агент утворення олеогелю, який містить тритерпен, застосовний для технічних додатків, наприклад, в неполярних засобах для нанесення покриттів. Для таких додатків він володіє тією перевагою, що він, на відміну від мінеральних гелеутворювачів, при термічній утилізації згоряє беззолю.

Олеогель згідно з винаходом містить:

- неполярну рідину в кількості від 80 ваг. % до 99 ваг. % від повної ваги гелю, і

- як гелеутворювач - розглянутий вище агент утворення олеогелю, що містить тритерпен, в кількості від 1 ваг. % до 20 ваг. %, переважно від 3 ваг. % до 15 ваг. %, особливо переважно від 6 ваг. % до 12 ваг. %, від повної ваги гелю.

Перевага цієї напівтвердої композиції в формі олеогелю полягає в простоті її рецептури, причому тритерпен діє одночасно як фармацевтично активна субстанція і як гелеутворювач, так що від додаткових гелеутворювачів можна відмовитися. Тим самим олеогель особливо підходить для шкіри, схильної до алергії.

Таким чином, при застосуванні розглянутого, високодисперсного, переважно тонкодисперсного або колоїдно-дисперсного порошку, що містить тритерпен, як агенту утворення олеогелю з вмістом тритерпену у вказаній області концентрації і з вказаним середнім розміром частинок можна отримати гель, який, крім фармацевтично активного, щонайменше одного тритерпену, що знаходиться в порошковій формі, і неполярної рідини, не зобов'язаний містити ніяких інших компонентів. Тритерпени мають в неполярних рідинах розчинність менше 0,5%, так що тритерпени в гелі знахо-

дяться переважно у вигляді нерозчинених твердих частинок.

Само собою зрозуміло, є також можливість додавати до олеогелю, крім того, що міститься в гелеутворювачі тритерпену, інші фармацевтично активні речовини.

Переваги олеогелю з агентом утворення олеогелю, який містить тритерпен, різноманітні, в залежності від галузі застосування.

Для косметично-фармацевтичної галузі тим самим надається нова, напівтверда композиція, яка, на відміну від водовмісних композицій, особливо добре застосовна для сухої шкіри і для губ. Топічне застосування олеогелю згідно з винаходом особливо сприятливо у людей, схильних до алергії, оскільки ніяких інших гелеутворювачів не потрібно. Навпаки, олеогель може застосовуватися без домішок також як фармацевтична основа, з якою особливо можуть легко змішуватися інші ліпофільні, а з водою також гідрофільні активні або допоміжні речовини.

Для технічних галузей надається тиксотропний склад з немінеральним, і притому згоряючим беззольно, агентом утворення олеогелю. Однією галуззю застосування є, наприклад, неполярні засоби для нанесення покриттів (фарби, що не створюють крапель), з підвищеною, завдяки агенту утворення гелю за винаходом, тиксотропією. Одночасно гелеутворювач додає відомих для тритерпену антисептичних властивостей і відомого для тритерпену захисту від світла.

Частка неполярної рідини в олеогелі складає переважно від 88 ваг. % до 94 ваг. %, а частка порошку, що містить тритерпен, складає переважно від 6 ваг. % до 12 ваг. %.

Як неполярні рідини для олеогелю підходять будь-які неполярні рідини, як, наприклад, рослинні, тваринні або синтетичні олії і масла, віск і парафіни. Неполярна рідина є, наприклад, рослинною олією, як, наприклад, соняшникова олія, оливкова олія, олія авокадо, мигдалева олія або суміш цих олій.

Олеогель згідно з винаходом володіє в'язкістю, що слабо залежить від температури, однак вираженими тиксотропними властивостями, завдяки чому гель просто зберігати і застосовувати.

Агент утворення олеогелю у вигляді високодисперсного, переважно тонкодисперсного або колоїдно-дисперсного порошку тритерпену може служити також загусником, якщо він застосовується в рідині, що загущується, в концентрації нижче критичної концентрації гелеутворення, тобто нижче за концентрацію, яка потрібна, щоб з рідини і тритерпену утворити олеогель.

Так, є можливість додавати високодисперсний тритерпен в неполярну рідину в концентрації менше критичної концентрації гелеутворення, яка, таким чином, лежить нижче концентрації, необхідної для утворення гелю. Результатом є олеозоль, тобто в'язка композиція, в якій високодисперсний, переважно тонко дисперсний або колоїдно-дисперсний тритерпен діє як загусник.

Далі даній винахід пояснюється на прикладі здійснення із зверненням до прикладеної фігури.

На фігурі у верхній частині в формі гістограми показаний однорідний розподіл частинок по розмі-

рах для зразка одного високодисперсного агента утворення олеогелю згідно з винаходом. Виміряні значення, що лежать в основі кривої, наведені в нижній частині фігури у вигляді таблиці. При цьому значення відносної частоти розподілу в правій частині таблиці в кожному випадку стосується інтервалу між двома розмірами частинок, які показані в лівій частині таблиці, зміщеними вище і нижче відносно відповідного значення частоти. Так, з таблиці випливає, наприклад, що частка частинок з розміром від 0,209 мкм до 0,240 мкм для досліджуваного зразка становить 0,14%.

Розмір частинок зразка складає від 0,2 мкм до 60,2 мкм, максимум розподілу по розмірах лежить між 2,5 мкм і 5 мкм.

Розподіл частинок по розмірах для досліджуваного зразка є майже однорідним, тобто частота розподілу безперервно збільшується для діаметра, який менший максимального, який складає приблизно 3,5 мкм, і безперервно зменшується для діаметра, який більший максимального. Тільки для частинок розміром між 34 мкм і 45 мкм частота знов трохи збільшується. Це збільшення потрібно пояснити повторними агломератами, тобто скупченнями частинок, які утворилися тільки після власної кристалізації або які виникають внаслідок зрощення двох або більше спочатку незалежних один від одного викристалізованих кристалів.

Згідно з газохроматографічним аналізом, цей порошок містить 85 ваг. % бетуліну, 5 ваг. % бетулінової кислоти, 3% олеанолової кислоти, 0,7 ваг. % лупеолу і 6,3 ваг. % інших похідних тритерпену.

При застосуванні цього високодисперсного порошку як гелеутворювача олеогель був отриманий тим, що порошок з 9 ваг. % від повної ваги олеогелю змішували з соняшниковою олією. Результатом був стабільний напівтвердий гель з сильно вираженою тиксотропією.

Цей, отриманий таким шляхом, олеогель підходить для лікування різних шкірних захворювань у людей і тварин. Прикладами цього є променеві кератози і базаліози у людей, і мастит у свавців.

Порошок, що містить щонайменше один тритерпен і діє як агент утворення олеогелю, може бути отриманий з рослинних компонентів за допомогою будь-якого відомого способу екстракції. Якщо порошок, отриманий таким способом екстракції, не має властивостей диспергованості, що вимагаються для гелеутворення, середнього розміру частинок і однорідного розподілу частинок по розмірах, то порошок може бути оброблений різними способами, щоб досягти бажаних розміру частинок, однорідності і диспергованості. Для цього кваліфікованому фахівцеві в даній галузі відомі різні способи, деякі з яких стисло пояснюються далі.

Якщо розмір частинок в порошок дуже великий, для подрібнення частинок придатний спосіб ударної або гравітаційної дії.

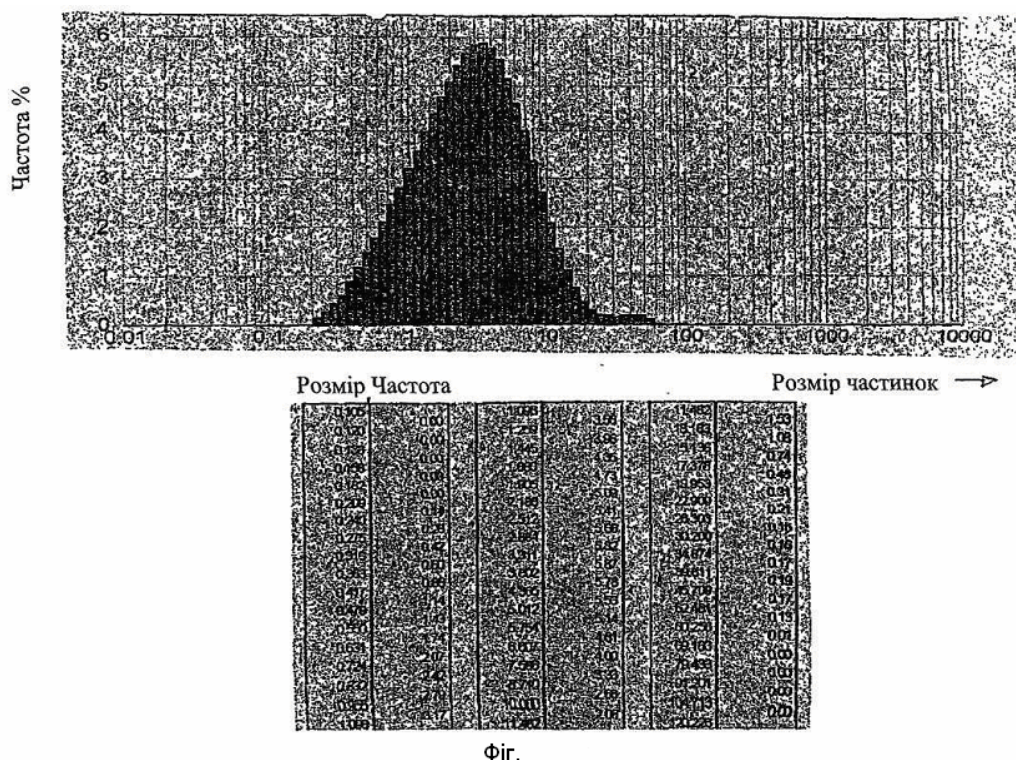
Крім того, є можливість розчиняти порошок у придатному розчиннику, наприклад, тетрагідрофурани (ТГФ), і потім знов кристалізувати. Ця кристалізація може проводитися, наприклад, шляхом розпилювального сушіння або охолодження насиченого розчинника. При цьому розмір частинок можна регулювати умовами кристалізації. Умови

кристалізації при розпилювальному сушінні залежать, наприклад, від діаметра насадки, через яку розпилюється суміш тритерпену з розчинником, і від температури і тиску в камері, в якій розпилюють суміш. При кристалізації шляхом охолодження насиченого розчину умови кристалізації залежать від зміни температури згодом при охолодженні і від концентрації тритерпену в розчині.

Виявилось, що особливо маленькі частинки тритерпену з великою питомою поверхнею можуть бути отримані тим, що до насиченої суміші тритер-

пену з розчинником домішують холодний розчинник. Це додання холодного розчинника приводить до того, що розчин охолоджується, через що тритерпен викристалізовується. Одночасно, доданий холодний розчинник знижує концентрацію тритерпену в розчиннику, внаслідок чого утворюються малі кристали, що сприятливо з точки зору гелеутворювальних властивостей.

Нарешті, є також можливість відсортувати порошок, щоб отримати порошок з бажаним розподілом по розмірах.



Фіг.