



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **92219**

(13) **U**

(51) МПК

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/35 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2014 01132**

(22) Дата подання заявки: **06.02.2014**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **11.08.2014**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **11.08.2014, Бюл.№ 15**

(72) Винахідник(и):

**Половко Наталя Петрівна (UA),
Колєснікова Владислава Євгеніївна (UA),
Ковальова Тетяна Миколаївна (UA)**

(73) Власник(и):

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)**

(54) ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕРМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ З МЕТРОНІДАЗОЛОМ

(57) Реферат:

Лікарський засіб у формі крему з метронідазолом для лікування дерматологічних захворювань додатково як діючі речовини містить троксерутин та саліцилову кислоту.

UA 92219 U

Корисна модель належить до фармацевтичної промисловості та медицини, зокрема до дерматологічних засобів, і може використовуватися для лікування дерматологічних захворювань, таких як вугрова хвороба, розацеа та інших захворювань, ускладнених кліщем роду *Demodex*.

Відомий лікарський засіб "Розамет" [1], крем для зовнішнього застосування, що містить метронідазол 1 %, засіб для лікування рожевих вугрів (у тому числі постероїдних), вульгарних вугрів, інфекцій шкіри, пролежнів, опіків, екземи, себорейної екземи, жирної себореї, себорейного дерматиту, трофічних виразок нижніх кінцівок (при варикозному розширенні вен, цукровому діабеті), ран, що повільно загоюються.

Відомий лікарський засіб "Метрогіл" [2], гель для зовнішнього застосування, що містить метронідазол 1 %, засіб для лікування вугрової хвороби, в тому числі у підлітків в період статевого дозрівання; рожевих вугрів, в тому числі рожевих вугрів, що з'явилися на тлі прийому гормональних препаратів; пролежнів, ран, які погано загоюються, виразкових уражень нижніх кінцівок трофічного характеру, в тому числі ускладнених цукровим діабетом та варикозним розширенням вен.

Відомий лікарський засіб "Розекс" [3], гель та крем для зовнішнього застосування, що містять метронідазол 0,75 %, як засіб для лікування розацеа, вугрової хвороби, інфекційних захворювань шкіри; пролежнів, ран, які погано загоюються, трофічних виразкових уражень нижніх кінцівок.

Однак дані лікарські засоби мають ряд суттєвих недоліків, а саме за рахунок низької концентрації метронідазолу не знижують суб'єктивних скарг хворих на свербіж, та в багатьох випадках не позбавляють хворих від кліща демодексу, який досить часто обтяжує перебіг розацеа та вугрової хвороби.

Відомий лікарський засіб "Демалон" мазь для лікування блефаритів, що містить метронідазол - 10,00-50,00, агрегати протеогліканів хряща сільськогосподарських тварин (АПГ) - 0,01-2,00, дисахариди - 0,005-0,10.

Недоліком даного засобу є використання як компонентів олійної фази рослинних олій (оливкової, соєвої, соняшникової, кукурудзяної, рапсової) та ланоліну, які створюють сприятливі умови для розвитку кліща. Висока концентрація метронідазолу - 10,0-50,0 %, може привести до побічних ефектів у вигляді гіперемії [4].

Найближчим аналогом до запропонованого є лікарський засіб "Глікодем" [5] гель та крем-гель, який містить метронідазол в концентрації 5 % та 7 % та глікозаміноглікани, які забезпечують бактеріостатичну, тонізуючу, протинабрякову та регенеруючу дії.

"Глікодем" крем-гель вибраний як найближчий аналог. Недоліком даного засобу є використання як компонентів олійної фази рослинних олій (оливкової, соєвої, соняшникової, кукурудзяної, рапсової) та ланоліну, які створюють сприятливі умови для розвитку кліща. Висока концентрація метронідазолу - 5,0-7,0 %, може привести до побічних ефектів у вигляді гіперемії.

В основу корисної моделі поставлена задача, яка полягає у створенні лікарського засобу розширеного спектра дії, для лікування дерматологічних захворювань, таких як вугрова хвороба, розацеа та інших захворювань, ускладнених кліщем демодексу, який не має протипоказань.

Поставлена задача вирішується тим, що засіб для лікування дерматологічних захворювань у формі крему з метронідазолом, згідно з корисною моделлю, додатково містить як діючі речовини троксерутин і саліцилову кислоту при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

метронідазол	2,00-5,00
троксерутин	1,00-3,00
саліцилова кислота	0,50-2,00
олеат ПЕГ-400	0,50-2,00
стеарат ПЕГ-400	0,50-2,00
моностеарат гліцерину	1,00-3,00
цетилстеариловий спирт	0,50-3,00
вазелинове масло	5,00-15,00
диметикон 100	1,00-2,00
пропіленгліколь	2,00-7,00
вода очищена	до 100.

За рахунок введення саліцилової кислоти та троксерутину забезпечується розширення спектру дії крему. Саліцилова кислота надає відволікаючу, кератолітичну (у концентрації понад 5 %) і кератопластичну (в концентрації до 5 %) дію. Пригнічує секрецію сальних і потових залоз.

Застосовується кислота саліцилова в монотерапії та в складі комбінованих препаратів при запальних, інфекційних та інших ураженнях шкіри, у т.ч. опіки, псоріаз, екзема, іхтіоз, звичайні вугри, бородавки, гіперкератоз, мозолі, жирна себорея. Троксерутин має Р-вітамінну активність, бере участь в окисно-відновних процесах, блокує гіалуронідазу, стабілізує гіалуронову кислоту клітинних оболонок і зменшує їх проникність. Троксерутин нормалізує проникність стінок капілярів, підвищує їх тонус, збільшує щільність судинної стінки, зменшує ексудацію рідкої частини плазми, знижує ексудативне запалення в судинній стінці, обмежує адгезію до її поверхні тромбоцитів. Добре всмоктується з поверхні шкіри при зовнішньому використанні. Застосовується троксерутин при хронічній венозній недостатності, варикозному розширенню вен, поверхневих тромбофлебитах, перифлебитах, трофічних ураженнях шкіри; варикозному дерматиті, посттравматичних набряках і гематомах.

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1. Отримання крему можливе з використанням стандартного технологічного обладнання, але має особливості, враховуючи фізико-хімічні властивості лікарських речовин: саліцилова кислота не розчиняється у воді та розчиняється в маслах, етанолі, метронідазол та троксерутин - водорозчинні субстанції, троксерутин належить до термолабільних речовин.

На терезах відважують 7,0 кг масла вазелінового, по 1,0 кг саліцилової кислоти, диметикону, олеат ПЕГ-400, стеарат ПЕГ-400, моностеарату гліцерину, цетилстеарилового спирту, 5,0 кг пропіленгліколю, по 2,0 кг метронідазолу та троксерутину. Відважену сировину переносять в окремі збірники. У мірнику відмірюють 78,0 л води очищеної. Зважену сировину (масло вазелінове, диметикон 100, олеат ПЕГ-400, стеарат ПЕГ-400, моностеарат гліцерину, цетилстеариловий спирт і саліцилову кислоту) завантажують в реактор з паровою сорочкою. Суміш нагрівають, безперервно перемішуючи, до температури 80 °С. Нагрівання і перемішування проводять до повного сплавлення компонентів і розчинення саліцилової кислоти. Одночасно готують водну фазу. У реактор відмірюють частина води очищеної (70 л) і додають відважені пропіленгліколь і метронідазол. Розчин у реакторі при неперервному перемішуванні підігрівають до температури 80 °С (до розчинення метронідазолу), запускаючи пар в сорочку реактора. Гарячу водну фазу стисненим повітрям передають через фільтр в реактор на стадію емульгування. В іншій частині води очищеної (8 літрах) кімнатної температури розчиняють троксерутин. В реактор завантажують олійну фазу, при постійному перемішуванні додають водну фазу, емульгують при температурі 80 °С протягом 20-40 хв. Охолоджують до 25-30 °С і завантажують розчин троксерутину, перемішують протягом 10-15 хв. Крем фасують в туби і передають туби на упаковку в пачки і в групову тару.

Приклад 2. Досліджено можливу токсичну дію крему при одноразовому нашкірному нанесенні на вистрижені ділянки шкіри щурів. При спостереженні за тваринами протягом двох тижнів проявів інтоксикації не виявлено. Шкірні покриви і рефлекторна збудливість у всіх тварин після одноразового нанесення крему протягом терміну спостереження перебували без змін (таблиця 1).

Таблиця 1

Вивчення гострої токсичності дослідного крему

Група тварин	Доза, мг/кг	Кількість тварин в групах		Візуальний ефект
		загиблих	що вижили	
Крем	5000	0	5	Шкірний покрив без змін
Крем	15000	0	5	Шкірний покрив без змін

Результати дослідження вказують на відсутність токсичного впливу і шкірно-подразнювальної дії крему при одноразовому нашкірному нанесенні щурам у досліджуваних дозах (відповідно до загальноприйнятої класифікації К.К.Сидорова крем відноситься до VI класу практично нетоксичних речовин (ЛД > 15000 мг/ кг)).

Приклад 3. Вивчено антиальтеративні властивості крему на моделі неалергічного контактного субхронічного дерматиту щурів, викликаного скипидаром. Стан шкірних покривів піддослідних тварин оцінювали в балах: 0 балів - видимих пошкоджень немає; 1 бал - слабовиражена гіперемія з дрібнолускатим лущенням; 2 бали - помірно виражена гіперемія; 3 бали - різка гіперемія, кірка з виразками. Антиальтеративну активність визначали за ступенем пригнічення вираженості стану шкірних покривів тварин, яким наносили крем до тварин контрольної патології (таблиця 2).

Таблиця 2

Антиальтеративна активність крему на моделі
неалергічного контактного субхронічного дерматиту (n=5) на 10-й день

Умови дослідження	Стан шкірних покривів, бали		Зміна товщини шкірної складки, мм	Антиальтеративна активність, %
	вихідні дані	після застосування		
Контроль (неліковані тварини)	2,40±0,25	0,80±0,20	0,460±0,070	-
Дослідний крем	2,40±0,25	0,40±0,25	0,242±0,080	47,39

Отримані дані свідчать про вплив крему з метронідозолом, саліциловою кислотою і троксерутином на альтеративну фазу запалення, про що свідчить достовірне поліпшення стану шкірних покривів в балах, що проявляється зменшенням гіперемії до 0,4 бала порівняно з контролем (0,8 бала). Зменшення проявів контактного дерматиту, викликаного скипидаром, за результатами зміни шкірної складки під дією крему склало 47,39 %. Отримані результати свідчать про протизапальну (антиальтеративну) дію крему на моделі неалергічного контактного субхронічного дерматиту у щурів.

Джерела інформації:

1. Компендиум 2011 - Лекарственные препараты / под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. - К.: МОРИОН, 2011. - С 1392.
2. Компендиум 2011 - Лекарственные препараты / под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. - К.: МОРИОН, 2011. - С 1009-1010.
3. Компендиум 2013 - Лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. - К.: МОРИОН, 2013. - 2320 с. - Режим доступа: <http://www.morion.ua>.
4. Пат. Российская Федерация 2126668, МКИ А 61 F9/00. Мазь для лечения блефаритов "Демалон" / Багров С.Н., Кузьмина С.А., Ларионов Е.В., Малышев В.Б., Фоменко В.В., Нещадим Г.Н.
5. Компендиум 2011 - Лекарственные препараты / под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. - К.: МОРИОН, 2011. - С 116-117.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- Лікарський засіб у формі крему з метронідазолом для лікування дерматологічних захворювань, який **відрізняється** тим, що додатково як діючі речовини містить троксерутин та саліцилову кислоту, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

метронідазол	2,00-5,00
троксерутин	1,00-3,00
саліцилова кислота	0,50-2,00
олеат ПЕГ-400	0,50-2,00
стеарат ПЕГ-400	0,50-2,00
моностеарат гліцерину	1,00-3,00
цетилстеариловий спирт	0,50-3,00
вазелінове масло	5,00-15,00
диметикон 100	1,00-2,00
пропіленгліколь	2,00-7,00
вода очищена	до 100.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601