



УКРАЇНА

(19) UA (11) 37265 (13) C2

(51) 7 A61K31/57, 9/06,
A61P17/00, 31/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ТА АНТИМІКРОБНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ

(21) 97031190

(22) 18.03.1997

(24) 15.05.2001

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) Ляпунов Микола Олександрович, Безугла
Олена Петрівна, Бобкова Людмила Миколаївна,
Нікітіна Наталія Сергіївна, Фадейкіна Алевтина
Григорівна, Маштакова Ірина Олексіївна, Кутасе-
вич Яніна Францевна(73) ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР ЛІКАРСЬ-
КИХ ЗАСОБІВ (ДНЦЛЗ)(56) Машковский М.Д. Лекарственные средства.
Вильнюс, 1994. Ч. I, с. 502.

(57) 1. Противовоспалительное и антимикробное лекарственное средство для местного применения, содержащее фторированный кортикостероид и антимикробное средство на мазевой основе, **отличающееся** тем, что в качестве антимикробного средства используют мирамистин или цетилпиридиний хлорид, а мазевая основа содержит про-

пиленгликоль, β-циклодекстрин, спирты синтетические высшие жирные фракций C₁₆-C₂₀ и воду очищенную при следующем соотношении компонентов, мас. %:

Фторированный кортикостероид	0,01 - 1,00
Мирамистин или цетилпиридиний хлорид	0,10 - 1,00
Пропиленгликоль	10,00 - 46,00
β-циклодекстрин	0,40 - 2,40
Спирты синтетические высшие жирные фракций C ₁₆ -C ₂₀	0,50 - 8,50
Вода очищенная	Остальное

2. Противовоспалительное и антимикробное лекарственное средство для местного применения по п. 1, **отличающееся** тем, что фторированный кортикостероид выбирают из ряда триамцинолона ацетонид, бетаметазон, флюоцинолона ацетонид, флюометазона пивалат, флюокортолон, дексаметазон.

Изобретение относится к медицине и химико-фармацевтической промышленности, в частности, к созданию и производству противовоспалительных и антимикробных средств для местного применения.

Наиболее близким к заявляемому является лекарственное средство "Лоринден С" в форме мази, в состав которого входит 0,02 % флюметазона пивалата и 3 % йодхлороксинолина (антимикробное средство) на вазелиновой основе. Препарат предназначен для лечения противовоспалительных заболеваний в дерматологии.

К причинам, препятствующим в прототипе и аналогах получению технического результата, достигаемого в заявляемом изобретении, следует отнести то, что их качественный и количественный состав при одинаковой концентрации активных веществ не позволяет достигнуть такого уровня противовоспалительной активности, дополненной антимикробным действием, снизить или исключить побочные эффекты, собственные кортикостероидам, обеспечить выполнение норм микробиологической чистоты в процессе создания, хранения и применения лекарственных средств.

В основу изобретения положена задача создания противовоспалительного и антимикробного лекарственного средства для местного применения путем такого подбора компонентов, который позволил бы достигнуть высокого уровня многонаправленной специфической активности с одновременным снижением отрицательных побочных явлений и обеспечением норм микробиологической чистоты.

Поставленная задача решается тем, что в противовоспалительном и антимикробном средстве для местного применения, содержащем фторированный кортикостероид и антимикробное средство на мазевой основе, в соответствии с изобретением в качестве антимикробного средства используют мирамистин или цетилпиридиний хлорид, а мазевая основа содержит пропиленгликоль, β-циклодекстрин, спирты синтетические высшие жирные фракций C₁₆-C₂₀ и воду очищенную при следующем соотношении компонентов, мас. %:

Фторированный кортикостероид	0,01 - 1,00
Мирамистин или цетилпиридиний хлорид	0,10 - 1,00

Пропиленгликоль	10,00 - 46,00
β-циклодекстрин	0,40 - 2,40
* Спирты синтетические	
высшие жирные	
фракций C ₁₆ -C ₂₀	2,00 - 8,50
Вода очищенная	Остальное
* Далее - спирты СВЖ фракций C ₁₆ -C ₂₀	

Причем фторированный кортикостероид выбирают из ряда триамцинолона ацетонид, бетаметазон, флюометизона пивалат, флюоокртолон, дексаметазон.

Технический результат, получаемый при осуществлении изобретения, выражается в возможности комплексного воздействия на пораженные зоны кожных покровов и получаемом при этом высоком терапевтическом эффекте с одновременным снижением нежелательных побочных явлений, что в конечном счете приводит к сокращению сроков выздоровления больных.

Приводим конкретные примеры осуществления изобретения.

Пример 1. Заявляемое средство получают путем растворения в пропиленгликоле при нагревании и перемешивании мирамистина, спиртов СВЖ и триамцинолона ацетонида до растворения и расплавления компонентов.

Затем в воде очищенной при нагревании и перемешивании растворяют β-циклодекстрин, после чего раствор вводят в ранее полученный расплав и перемешивают до получения однородной массы. Полученную мазь охлаждают, фильтруют через капроновый фильтр и расфасовывают в тубы.

Заявляемое средство имеет следующее соотношение компонентов, мас. % :

Триамцинолона ацетонид	0,025
Мирамистин	0,50
Пропиленгликоль	28,00
β-циклодекстрин	1,40
Спирты СВЖ	
фракций C ₁₆ -C ₂₀	4,50
Вода очищенная	Остальное

Пример 2. Заявляемое средство получают путем суспендирования дексаметазона в пропиленгликоле при нагревании и перемешивании. Затем в воде очищенной при нагревании и перемешивании растворяют β-циклодекстрин, после чего в полученный раствор вводят суспензию дексаметазона с последующим добавлением спиртов СВЖ фракций C₁₆-C₂₀ и цетилпиридиния хлорида при перемешивании до получения однородной массы. Полученную мазь охлаждают, фильтруют через капроновый фильтр и расфасовывают в тубы.

Заявляемое средство имеет следующее соотношение компонентов, мас. %:

Дексаметазон	1,00
Цетилпиридиний хлорид	0,10
Пропиленгликоль	10,00
β-циклодекстрин	2,40
Спирты СВЖ	
фракций C ₁₆ -C ₂₀	8,50
Вода очищенная	Остальное

Пример 3. Заявляемое средство получают путем растворения в пропиленгликоле при нагревании и перемешивании флюоцинолона ацетонида. Затем в воде очищенной при нагревании и перемешивании растворяют β-циклодекстрин, после

чего оба раствора смешивают. В полученную смесь вводят спирты СВЖ фракций C₁₆-C₂₀ и мирамистин и перемешивают до получения однородной массы. Полученную мазь охлаждают, фильтруют через капроновый фильтр и расфасовывают в тубы.

Заявляемое средство имеет следующее соотношение компонентов, мас. %:

Флюоцинолона ацетонид	0,025
Мирамистин	0,70
Пропиленгликоль	30,00
β-циклодекстрин	1,60
Спирты СВЖ	
фракций C ₁₆ -C ₂₀	2,00
Вода очищенная	Остальное

Заявляемые средства, составы которых представлены в таблице № 1, получают аналогично примерам 1-3.

Качественный и количественный состав компонентов в заявляемом средстве достаточен и необходим для того, чтобы выбранные фторированные кортикостероиды с наибольшим эффектом проявили свою специфическую активность: в наименьшей дозе с одновременным исключением нежелательных побочных явлений, свойственных кортикостероидам.

Мирамистин и цетилпиридиний хлорид являются эффективными антимикробными средствами, одновременно являясь поверхностно активными веществами (эмульгатор 1 рода), которые совместно со спиртами СВЖ фракций C₁₆-C₂₀ (эмульгатор 2 рода) обеспечивают образование мазевой структуры заявляемого средства.

Пропиленгликоль, являясь гидрофильным растворителем, обеспечивает оптимальное проникновение активных веществ в зоны поражения тканей, одновременно выполняя функцию консерванта и обеспечивая выполнение норм микробиологической чистоты.

β-циклодекстрин в заявляемом составе служит для образования соединений - включений кортикостероидов, именно в заявляемых количественных соотношениях, обеспечивая оптимальное растворение их в воде.

Вода очищенная, являясь гидрофильным растворителем, совместно с другими веществами образует смешанный растворитель, гибко сочетающийся в себе способность к стабилизации растворенных в нем веществ и обеспечивающий выполнение одного из важнейших медико-биологических требований, предъявляемых к мазям, а именно, способность смачивать раневую поверхность и растекаться по ней.

Таким образом, нарушение качественного и количественного состава заявляемого средства приводит к снижению уровня и изменению спектра специфической активности, а также к изменению и нарушению структурно-механических и физико-химических свойств лекарственной формы.

Заявляемое средство было испытано в лабораторных и клинических условиях. Обобщенные результаты исследований представлены в таблицах 2-4.

В составе исследуемого заявляемого средства (мазь "Тримистин") в качестве фторированного кортикостероида использовали триамцинолона ацетонид (пример 1).

Противовоспалительные свойства заявляемого средства испытывали в сравнении с прототипом и аналогом на модели экспериментального отека конечностей крыс. О фармако-терапевтическом действии препаратов делали заключения по их способности угнетать отек, вызванный флавогенным агентом аэросилом.

Как видно из данных, представленных в таблице 2, по противовоспалительному действию заявляемое средство превосходит объекты сравнения, причем сумма ингибирующих эффектов прототипа и аналога достоверно меньше этого показателя в заявляемом средстве.

Терапевтическая эффективность заявляемого средства испытывалась в сравнении с прототипом и аналогом на экспериментальной модели ДНХБ - дерматита у морских свинок. Максимальные восстановительные свойства оказались у заявляемого средства, о чем свидетельствует практически полная эпителизация кожи, восстановление нормального кровотока и проницаемости капилляров, устранение остаточных элементов отека соединительной ткани, отсутствие элементов воспаления, полное восстановление коллагеновых и эластических волокон. При этом не наблюдалось явление общетоксического воздействия на организм животных. Сроки наступления клинической ремиссии: заявляемое средство - 8-9-й день; прототип - 11-12-й день; аналог - 12-13-й день.

Антимикробные свойства заявляемого средства (на примере мази "Тримистин") исследованы методом "колодцев". Результаты исследований, представленные в таблице 3, свидетельствуют о том, что мазь обладает высоким спектром бактериостатического и фунгистатического действия, которое необходимо для предотвращения инфекционных осложнений при лечении аллергодерматозов, а также в терапии микробных экзем и пиодермий.

Как видно из данных таблицы 3, по антимикробной активности заявляемое средство превосходит зарубежный аналог-мазь "Сибикорт" (Финляндия), которая также содержит комбинацию глюкокортикостероида (гидрокортизона) с катионным антисептиком - хлоргексидином биллюконатом (1 %). Это обусловлено неправильным выбором разработчиками мази "Сибикорт" состава мазовой основы, которая не позволяет проявиться антимикробным свойствам хлоргексидина биллюконата. Во-первых, препарат приготовлен на основе эмульсии масло/вода, во-вторых, в качестве эмульгатора 1 рода совместно с высшими жирными спиртами использовано неионогенное ПАВ, которое ингибирует антимикробное действие катионного антисептика. В заявляемом средстве совместно с высшими жирными спиртами используется мирамистин (антимикробное средство), одновременно обеспечивающее гелеобразную консистенцию лекарственного средства, в результате чего отсутствует явление ингибирования антимикробных свойств.

В таблице 4 приведены обобщенные результаты клинического исследования мази "Тримистин" в качестве противовоспалительного и антимикробного средства, применяемого в дерматологии.

Как видно из таблицы 4, заявляемое средство оказывало выраженный терапевтический эффект при различных видах аллергодерматозов вне зависимости аллергена и локализации, хорошо переносилось больными, не наблюдалось побочных явлений.

Таким образом, заявляемое изобретение позволяет выполнить поставленную задачу - создать высокоэффективное противовоспалительное и антимикробное средство на основе фторированных кортикостероидов, которое найдет широкое применение при лечении дерматологических заболеваний различной этиологии.

Составы заявляемого средства

Таблица 1

Фторированный кортикостероид, %	Триамцинолона ацетонид	Бетаметазон	Флюоцино- лона ацетонид	Флюомета- зона пивалат	Флюокор- толон	Дексаметазон	Заявляемые количественные значения
Остальные компоненты заявляемого средства, %	0,025	0,50	0,025	0,01	0,25	1,00	0,01-1,00
Мирамистин или цетилпиридиний хлорид	0,050	1,00	0,70	0,50	0,40	0,1	0,1 - 1,00
Пропиленгликоль	28,00	46,00	30,00	20,00	25,00	10,00	10,00 - 46,00
β-циклодекстрин	1,40	2,00	1,00	0,40	1,80	2,40	0,40 - 2,40
Спирты СВЖ фракций C ₁₆ -C ₂₀	4,50	3,00	2,00	5,00	5,60	8,50	2,00 - 8,50
Вода очищенная	Остальное	Остальное	Остальное	Остальное	Остальное	Остальное	Остальное

Сравнительный анализ противовоспалительного действия заявляемого средства, прототипа и аналога

Исследуемые лекарственные средства	Число крыс	Прирост массы крыс, г	Ингибирующий эффект, %
Заявляемое средство (мазь "Тримистин")	12	0,124 ± 0,03	62,4
Мазь "Лоринден С" (прототип)	12	0,141 ± 0,01	57,0
Мазь "Синафлан" (прототип)	12	0,148 ± 0,02	55,0
Контроль, (нелеченные)	12	0,331 ± 0,02	–

Таблица 3

Антимикробная активность заявляемого средства в сравнении со средством-аналогом

Штамм	Зоны задержки роста, мм	
	Мазь "Тримистин"	Мазь "Сибикорт"
S. anres 25923	16 ± 1,9	10 ± 0,8
E. coli 25922	14 ± 1,1	Рост
P. vulgaris 4636	14 ± 2,3	Рост
P. aeruginosa 27853	12 ± 0,4	Рост
C. albicans 187	18 ± 1,4	10 ± 0,2

Таблица 4

Нозологическая единица	Кол-во больных	Сроки применения мази			Терапевтическая эффективность			Переносимость мази	
		< 5 дней	5-10 дней	> 10 дней	полн. клин. рем.	улучшение	без эффекта	хорошая	плохая
1.Хроническая экзема	17	1	9	7	14	3	-	17	-
2.Микробная экзема	9	3	1	5	6	3	-	9	-
3.Дисгидротическая экзема	3	-	2	1	3	-	-	3	-
4.Микотическая экзема	2	-	1	1	2	-	-	2	-
5.Атонический дерматит	15	1	3	11	9	6	-	15	-
6.Нейродермит	5	-	1	4	4	1	-	5	-
7.Контактный дерматит	1	-	1	-	1	-	-	1	-
8.Себорейный дерматит	2	-	-	2	2	-	-	2	-
9.Аллергический дерматит	5	2	3	-	5	-	-	5	-
10.Псориаз	11	1	4	6	-	11	-	11	-
11.Парапсориаз	1	-	-	1	1	-	-	1	-
12.Дерматит Дюринга	1	-	-	1	1	-	-	1	-
13.Вульгарная пузырчатка	1	-	-	1	1	-	-	1	-
14.Эпидермодермит с экзематизацией	2	-	1	1	-	2	-	2	-
15.Лимфома	1	-	-	1	-	1	-	1	-
16.Красный плоский лишай	1	-	-	1	-	1	-	1	-

Продолжение табл. 4

Нозологическая единица	Кол-во больных	Сроки применения мази			Терапевтическая эффективность			Переносимость мази	
		< 5 дней	5-10 дней	> 10 дней	полн. клин. рем.	улучшение	без эффекта	хорошая	плохая
17.Почесуха Гайде	2	-	-	2	1	1	-	2	-
18.Многоформная экссудативная эритема, буллезная форма	1	-	1	-	1	-	-	1	-
19.Аллопеция	1	-	-	1	-	1	-	1	-
20.Поздняя порфирия	1	-	-	1	1	-	-	1	-
21.Токсикодермия, буллезная форма	1	-	1	-	1	-	-	1	-
22. Розовые угри, демодекоз	3	-	-	3	1	2	-	3	-
23. Дискоидная красная волчанка	2	-	-	2	2	-	-	2	-
24. Фотодермит	2	1	1	-	2	-	-	2	-
25. Буллезный эпидермолиз	1	-	1	-	-	1	-	1	-
26. Хрон. рецидив. крапивница	1	-	-	1	-	1	-	1	-
Всего:	92	9	30	53	58	34	-	92	-
в %	100	8,8	33,0	58,2	62,6	37,4	-	100	-

Тираж 50 екз.
Відкрите акціонерне товариство «Патент»
Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101
(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03
