



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **81238** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61J 3/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 14971	(72) Винахідник(и): Доровський Олександр Вікторович (UA), Хорунжий Генадій Генадійович (UA)
(22) Дата подання заявки: 26.12.2012	(73) Власник(и): ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "ФАРМАЦЕВТИЧНА ГРУПА "ЗДОРОВ'Я", вул. Шевченка, 22, м. Харків, 61013 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.06.2013	(74) Представник: Михайлюк Ганна Валентинівна, реєстр. №184
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.06.2013, Бюл.№ 12	

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА АЕРОЗОЛЬНА КОМПОЗИЦІЯ У ФОРМІ СПРЕЮ

(57) Реферат:

Фармацевтична аерозольна композиція включає активний фармацевтичний компонент, вибраний з нестероїдного протизапального засобу, розчинник і допоміжні компоненти. Вона включає щонайменше один допоміжний компонент, який поліпшує проникнення активного фармацевтичного компонента, у кількості 0,11-22 % (за вагою).

UA 81238 U

Корисна модель стосується галузі хіміко-фармацевтичної промисловості, а саме фармацевтичних композицій, зокрема аерозольних композицій, виконаних у формі спрею та призначених для розпилення на поверхню шкіри.

На даний час найбільш широке застосування мають фармацевтичні аерозольні композиції, які застосовують для лікування ринітів, фарингітів, тонзилітів, ларингітів, гострих респіраторних захворювань і гострих респіраторних вірусних інфекцій верхніх дихальних шляхів. Це обумовлено можливістю швидкої доставки активного фармацевтичного компонента до ураженої ділянки та його швидку дію внаслідок ефективного проникнення. Таким чином, виключено можливість розкладу активного компонента при першому проходженні через печінку, при впливі кислоти і/або травних ферментів у шлунково-кишковому тракті. Зазначені переваги дозволили розглянути можливість використання аерозольних композицій для лікування захворювань і/або запальних процесів не тільки в галузі оториноларингології.

На сьогодні існує ряд фармацевтичних аерозольних композицій, застосовуваних для лікування запальних процесів шляхом розпилення композиції на поверхню шкіри. Такий спосіб уведення активного фармацевтичного компонента підвищує біодоступність композиції. Однак слід зазначити, що швидкодія фармацевтичної композиції залежить від швидкості проникнення активного компонента. Оскільки запальні процеси супроводжуються больовими синдромами, то ефективність втамування болю фармацевтичною композицією залежить від швидкості проникнення активного компонента. Отже, актуальною залишається задача підвищення ефективності фармацевтичних аерозольних композицій за рахунок підвищення швидкості проникнення активного компонента.

Лікарські засоби, що містять нестероїдні протизапальні засоби для зовнішнього застосування, широко використовуються для лікування симптоматичного болю, запалення та набряку при дегенеративних захворюваннях суглобів, захворюваннях м'яких тканин і суглобів, при спортивних і інших травмах.

Відома безводна композиція диклофенаку місцевого застосування та процес її виготовлення, описані в патенті України № 97529 (опубл. 27.02.2012). Композиція диклофенаку містить ефективну фармацевтично прийнятну кількість солі диклофенаку як активний фармацевтичний компонент у кількості від 1,16 % до 5 % (за вагою) та розчинник, вибраний із групи, що включає пропіленгліколь, глікофурол або їх суміш. Композиція містить антиоксидант, вибраний із групи, що включає моноіогліцерин, токоферол. Вона також містить змочувальний засіб, вибраний із групи, що включає гліцерин, пропіленгліколь, гліцерилтриацетат, багатоатомні спирти, полімерні багатоатомні спирти, молочну кислоту, сечовину та композиції на основі їх суміші. Композиція додатково може містити щонайменше один компонент для зниження подразнення, вибраний із групи, що включає метилсаліцилат, капсаїцин, ментол, камфору, евкаліпт, суміш для гірчичників і скипидар. Композицію виконано у вигляді розчину з в'язкістю приблизно від 10 до 50 сПз.

До недоліків описаного рішення варто віднести використання як розчинника пропіленгліколю, глікофуролу та сумішей на їх основі, що обмежує можливість використання ряду фармацевтичних прийнятних стабілізаторів, які дають можливість підвищити стабільність диклофенаку. Ще одним недоліком зазначеної композиції є повільне усмоктування диклофенаку, що в цілому знижує ефективність лікарського засобу.

Найближчим аналогом, вибраним як прототип є фармацевтична аерозольна композиція на основі солі диклофенаку, описана у патенті Китаю №1150541 (опубл. 28.05.1997), що включає ефективну фармацевтично прийнятну кількість солі диклофенаку як активний фармацевтичний компонент у кількості від 0,5 % до 2 % (за вагою), розчинник і додатковий допоміжний компонент, який поліпшує проникнення активного фармацевтичного компонента, у кількості 0-0,1 % (за вагою). Розчинник являє собою композицію при наступному вмісті компонентів, мас. %:

пропіленгліколь	5-15
полісорбат	80
гліцерин	1-8
вода	80-90.

Композиція додатково містить ефірну олію м'яти перцевої у кількості 0,1-0,8 % (за вагою).

До недоліків описаного рішення варто віднести слабкий терапевтичний ефект зазначеної фармацевтичної аерозольної композиції, обумовлений низькою швидкістю усмоктування активного фармацевтичного компонента.

В основу корисної моделі поставлена задача розробити фармацевтичну аерозольну композицію, яка завдяки своєму якісному та кількісному складу дозволить забезпечити ефективну терапевтичну дію, а також забезпечити підвищення біодоступності, тривалості дії та

швидкості усмоктування активного фармацевтичного компонента при нанесенні аерозольної композиції на поверхню шкіри.

Поставлена задача вирішується шляхом розробки фармацевтичної аерозольної композиції, що включає активний фармацевтичний компонент вибраний з нестероїдного протизапального засобу, розчинник і допоміжні компоненти, при цьому композиція містить щонайменше один допоміжний компонент, який поліпшує проникнення активного фармацевтичного компонента, у кількості 0,11-22 % (за вагою). Таким чином, забезпечено підвищення швидкості усмоктування активного фармацевтичного компонента.

У даному документі термін "аерозольна композиція" має загальноприйняте значення і означає лікарську форму, яка являє собою композицію у формі розчину, емульсії, суспензії. Переважно аерозольна композиція знаходиться під тиском разом із пропелентами в герметичній упаковці, оснащеної клапаном для розпилення.

У даному документі термін "спрей" означає фармацевтичну аерозольну композицію, для розпилення якої як пропеленту використовується повітря. Відповідно, фармацевтична аерозольна композиція, яка заявляється, придатна для фасування як у балон з аерозольним розпилювачем, так і у балон з мікродозатором, завдяки чому забезпечено можливість значного розширення використання композиції.

У переважному варіанті, фармацевтична аерозольна композиція містить нестероїдний протизапальний засіб, вибраний з групи, що включає диклофенак, ібупрофен, німесулід, індометацин, кетопрофен, метилсаліцилат, піроксикам, напроксен, фенілбутазон, при наступному вмісті компонентів, мас. %:

ібупрофен	1-10
німесулід	0,1-3
індометацин	1-10
кетопрофен	1-10
метилсаліцилат	5-20
піроксикам	0,1-8
напроксен	3-15
фенілбутазон	1-10.

Ібупрофен - лікарський засіб із групи нестероїдних протизапальних препаратів. Він має виражену анальгетичну, протизапальну, антиексудативну та антипіретичну дію. Механізм дії ґрунтується на його здатності інгібувати активність ферменту циклооксигенази та порушувати метаболізм арахідонової кислоти. Ібупрофен пригнічує синтез простагландинів E і F як у тканинах центральної нервової системи, так і безпосередньо у місці запалення. Крім того, при порушенні метаболізму арахідонової кислоти відбувається зниження рівня тромбосану. Ібупрофен належить до неселективних інгібіторів циклооксигенази, він однаковою мірою пригнічує дію циклооксигенази-1 і циклооксигенази-2. Антипіретичний ефект препарату обумовлений зниженням рівня простагландинів у центрі терморегуляції в гіпоталамусі. За рахунок зниження рівня тромбосану в крові ібупрофен має деякий антиагрегатний ефект.

Німесулід - лікарський засіб із групи нестероїдних протизапальних препаратів. Має протизапальну, анальгезуючу та жарознижуючу дію, зворотно інгібує утворення простагландину E2 як у місці запалення, так і у висхідних шляхах ноцицептивної системи, включаючи шляхи проведення больових імпульсів спинного мозку. Знижує концентрацію короткоживучого простагландину H2, з якого під дією простагландинізомерази утворюється простагландин E2. Відомо, що німесулід здатний пригнічувати синтез інтерлейкіну-6 та урокінази, тим самим перешкоджаючи руйнуванню хрящової тканини. Інгібує синтез металопротеаз (еластази, колагенази), запобігаючи руйнуванню протеогліканів і колагену хрящової тканини.

Піроксикам - лікарський засіб із групи нестероїдних протизапальних препаратів. Має протизапальну, болезаспокійливу та жарознижуючу дію. Пригнічує синтез простагландинів. Послаблює больовий синдром середньої інтенсивності. При суглобовому синдромі послаблює або усуває (знімає) запалення та біль у спокої та при русі, зменшує вранішню скутість і припухлість суглобів, сприяє збільшенню обсягу рухів.

Індометацин - лікарський засіб із групи нестероїдних протизапальних препаратів. Індометацин належить до похідних індолоцтової кислоти. Індометацин є активним протизапальним засобом, ефективним при ревматоїдному артриті, періартритах, анкілозуючому спондиліті, остеоартрозах, подагрі, запальних захворюваннях сполучної тканини кістково-м'язової системи, тромбофлебії й інших захворюваннях, які супроводжуються запаленням.

Кетопрофен є нестероїдним протизапальним засобом - похідною арилкарбонової кислоти. Має протизапальну, жарознижуючу, анальгетичну дію, а також пригнічує агрегацію (склеювання)

тромбоцитів. Викликає ослаблення болю в суглобах при русі та у спокої, зменшення вранішньої скутості і припухлості суглобів, сприяє збільшенню обсягу рухів.

Диклофенак - лікарський засіб із групи нестероїдних протизапальних препаратів. Він має виражену протизапальну, анальгезуючу та жарознижуючу дію. Основним механізмом дії диклофенаку вважається гальмування біосинтезу простагландинів. Простагландини відіграють важливу роль у генезі запалення, болю та лихоманки. При ревматичних захворюваннях протизапальні й анальгезуючі властивості диклофенаку забезпечують терапевтичний ефект, що характеризується значним зменшенням вираженості таких проявів захворювань, як біль у стані спокою та під час руху, а також поліпшення функціонального стану. При посттравматичних і післяопераційних запальних реакціях диклофенак швидко й ефективно вгамовує біль, зменшує запальний набряк і набряк післяопераційної рани.

Переважаю в фармацевтичній аерозольній композиції використано нестероїдний протизапальний засіб диклофенак або його сіль у кількості 1-10 % (за вагою). Переважною сіллю диклофенаку є натрієва сіль диклофенаку.

Також переважно, що допоміжний компонент, який поліпшує проникнення активного фармацевтичного компонента, вибраний із групи, що включає диметилсульфоксид, N-диметилпіролідон, 1-метилпіролідон, 2-метилпіролідон, при наступному вмісті компонентів, мас. %:

диметилсульфоксид	0,5-12
N-диметилпіролідон	0,11-18
1-метилпіролідон	0,11-22
2-метилпіролідон	0,2-16.

Розчинник містить щонайменше один компонент, вибраний із групи, що включає воду, етанол, ізопропанол, пропанол, гліцерин, пропіленгліколь, ізопропілміристат, поліетиленгліколь 300, поліетиленгліколь 400. Переважним варіантом розчинника є водно-спиртовий розчин. Використання води як розчинника забезпечує підвищення швидкості усмоктування фармацевтичної аерозольної композиції за рахунок гідратації поверхні шкіри і/або слизової оболонки. Переважним є наступний вміст компонентів, мас. %:

вода	10-100
етанол	1-40
ізопропанол	1-47
пропанол	2-50
гліцерин	5-30
пропіленгліколь	3-45
ізопропілміристат	8-42
поліетиленгліколь 300	5-44
поліетиленгліколь 400	6-38.

Доцільним є виконання, при якому фармацевтична аерозольна композиція містить щонайменше один солюбілізатор, вибраний із групи, що включає гідрогенізовану поліетоксильовану касторову олію, гідрогенізовану касторову олію, твін 20, твін 80, макроголстеарат, гідроксіетилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гіпромелозу, карбоксиметилцелюлозу натрію. Солюбілізатори дозволяють підвищити розчинність активного фармацевтичного компоненту у водному середовищі, за рахунок чого забезпечується можливість підвищення його концентрації у фармацевтичній композиції шляхом його розчинення. Збільшення концентрації діючої речовини разом зі збільшенням швидкості усмоктування забезпечують збільшення ефективності фармацевтичної композиції в цілому. Переважним є наступний вміст компонентів, мас. %:

гідрогенізована поліетоксильована касторова олія	0,1-40
гідрогенізована касторова олія	0,1-38
твін 20	0,1-17
твін 80	0,2-16
макроголстеарат	0,1-55
гідроксіетилцелюлоза	0,1-58
гідроксипропілцелюлоза	0,1-59
гіпромелоза	0,2-38
карбоксиметилцелюлоза натрію	0,2-43.

Переважним є виконання корисної моделі, при якому аерозольна композиція містить щонайменше один стабілізатор, вибраний із групи, що включає маніт, тіосульфат натрію, метабісульфіт натрію, едетат динатрію (трилон Б). Використання стабілізаторів дозволяє

підвищити стабільність молекули диклофенаку. Переважним є наступний вміст компонентів, мас. %:

маніт	0,1-6
тіосульфат натрію	0,1-3
метабісульфіт натрію	0,1-2
едетат динатрію (трилон Б)	0,01-6.

- Також переважним є виконання фармацевтичної аерозольної композиції, при якому вона містить щонайменше один консервант, вибраний із групи, що включає бензиловий спирт, ніпагін, ніпазол, бензойну кислоту, сорбінову кислоту, сорбат калію. Переважним є наступний вміст компонентів, мас. %:

бензиловий спирт	0,01-3
ніпагін	0,01-2
ніпазол	0,01-1,5
бензойна кислота	0,01-3
сорбінова кислота	0,01-3
сорбат калію	0,01-3.

- Доцільним є виконання фармацевтичної аерозольної композиції, при якому вона містить щонайменше один антиоксидант, вибраний із групи, що включає токоферолацетат, бутилгідроксіанізол, бутилгідрокситолуол, монотіогліцерин, аскорбілпальмітат, каротиноїд, аскорбат натрію, винну кислоту, бурштинову кислоту, лецитин, унітіол, вітамін С. Переважним є наступний вміст компонентів, мас. %:

токоферолацетат	0,1-16
бутилгідроксіанізол	0,01-2
бутилгідрокситолуол	0,01-2
монотіогліцерин	0,01-5
аскорбілпальмітат	0,1-18
каротиноїд	0,01-10
аскорбат натрію	0,1-6
винна кислота	0,1-10
бурштинова кислота	0,1-16
лецитин	0,12-48
унітіол	0,01-4
вітамін С	0,1-5.

Також доцільним є виконання композиції, при якому вона містить щонайменше один ароматизатор, вибраний із групи, що включає ментол, олію м'яти перцевої, евкаліптову олію, ялицева олія, L-карвон. Переважним є наступний вміст компонентів, мас. %:

ментол	0,01-2
олія м'яти перцевої	0,01-9
евкаліптова олія	0,01-7
L-карвон	0,01-2
ялицева олія	0,01-3.

- 15 Переважно фармацевтична аерозольна композиція містить щонайменше один компонент, що регулює рН, вибраний із групи, що включає лимонну кислоту, натрію цитрат, дигідрофосфат натрію, молочну кислоту, лактат натрію, гідроксид натрію, соляну кислоту, гідрофосфат натрію. Переважним є наступний вміст компонентів, мас. %:

лимонна кислота	0,1-5
цитрат натрію	0,1-5
дигідрофосфат натрію	0,1-8
молочна кислота	0,1-12
лактатнатрію	0,1-18
гідроксид натрію	0,01-1
соляна кислота	0,01-1
гідрофосфат натрію	0,01-1.

Далі наведено приклади реалізації заявленої фармацевтичної аерозольної композиції.

- 20

Приклад 1

Фармацевтичну аерозольну композицію виготовляють згідно із наступним способом.

Готують розчин з диклофенаку натрію, етанолу, пропіленгліколю, гліцерину, ніпагіну, ніпазолу, метилпіролідону, гідрогенізованої поліетоксильованої касторової олії та олії м'яти перцевої. Окремо готують розчин із трилону Б, гідрофосфату натрію, дигідрофосфату натрію та

води. Потім одержані розчини змішують і фільтрують. Після одержання позитивних результатів контролю, розчин направляють на лінію дозування та закупорювання.

Засіб має наступний якісний і кількісний вміст компонентів, мас. %:

диклофенак натрію	4
етанол	17
пропіленгліколь	15
гліцерин	10
ніпагін	0,06
ніпазол	0,02
метилпіролідон	4
гідрогенізована поліетоксильована	
касторова олія	5
трилон Б	0,10
олія м'яти перцевої	1
гідрофосфат натрію	0,1
дигідрофосфат натрію	0,1
вода	решта.

Приклад 2

- 5 Фармацевтичну аерозольну композицію здійснюють згідно із способом, аналогічним прикладу №1, з наступним співвідношенням компонентів, мас. %:

диклофенак натрію	4
етанол	17
пропіленгліколь	15
гліцерин	10
ніпагін	0,06
ніпазол	0,02
метилпіролідон	4
гідрогенізована	
поліетоксильована касторова	
олія	5
токоферол	0,02
трилон Б	0,10
олія м'яти перцевої	1
гідрофосфат натрію	0,1
дигідрофосфат натрію	0,1
вода	решта.

Приклад 3

- Фармацевтичну аерозольну композицію здійснюють згідно із способом, аналогічним прикладу №1, з наступним співвідношенням компонентів, мас. %:

диклофенак натрію	4
етанол	17
пропіленгліколь	15
гліцерин	10
ніпагін	0,06
ніпазол	0,02
метилпіролідон	4
твін 80	17
аскорбат натрію	0,5
трилон Б	0,10
олія м'яти перцевої	1
гідрофосфат натрію	0,1
дигідрофосфат натрію	0,1
вода	решта.

- 10 Таким чином, заявлена фармацевтична аерозольна композиція завдяки своєму якісному та кількісному складу дозволяє забезпечити ефективну терапевтичну дію, а також забезпечує підвищення біодоступності, тривалості дії та швидкості усмоктування активного фармацевтичного компонента при нанесенні аерозольної композиції на поверхню шкіри.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Фармацевтична аерозольна композиція, що включає активний фармацевтичний компонент, вибраний з нестероїдного протизапального засобу, розчинник і допоміжні компоненти, яка **відрізняється** тим, що включає щонайменше один допоміжний компонент, який поліпшує проникнення активного фармацевтичного компонента, у кількості 0,11-22 % (за вагою).
 2. Фармацевтична аерозольна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що нестероїдний протизапальний засіб вибраний із групи, що включає диклофенак, ібупрофен, німесулід, індометацин, кетопрофен, метилсаліцилат, піроксикам, напроксен, фенілбутазон.
 3. Фармацевтична аерозольна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що допоміжний компонент, який поліпшує проникнення активного фармацевтичного компонента, вибраний із групи, що включає диметилсульфоксид, N-диметилпіролідон, 1-метилпіролідон, 2-метилпіролідон.
 4. Фармацевтична аерозольна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що розчинник містить щонайменше один компонент, вибраний із групи, яка включає воду, етанол, ізопропанол, пропанол, гліцерин, пропіленгліколь, ізопропілміристат, поліетиленгліколь 300, поліетиленгліколь 400.
 5. Фармацевтична аерозольна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що включає щонайменше один сольобілізатор, вибраний із групи, яка включає гідрогенізовану поліетоксиловану касторову олію, гідрогенізовану касторову олію, твін 20, твін 80, макроголстеарат, гідроксіетилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гіпромелозу, карбоксиметилцелюлозу натрію.
 6. Фармацевтична аерозольна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що включає щонайменше один стабілізатор, вибраний із групи, яка включає маніт, тіосульфат натрію, метабісульфіт натрію, едетат динатрію (трилон Б).
 7. Фармацевтична аерозольна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що включає щонайменше один консервант, вибраний із групи, яка включає бензиловий спирт, ніпагін, ніпазол, бензойну кислоту, сорбінову кислоту, сорбат калію.
 8. Фармацевтична аерозольна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що включає щонайменше один антиоксидант, вибраний із групи, яка включає токоферолацетат, бутилгідроксіанізол, бутилгідрокситолуол, монотіогліцерин, аскорбілпальмітат, каротиноїд, аскорбат натрію, винну кислоту, бурштинову кислоту, лецитин, унітіол, вітамін С.
 9. Фармацевтична аерозольна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що включає щонайменше один ароматизатор, вибраний із групи, яка включає ментол, олію м'яти перцевої, евкаліптову олію, ялицеву олію, L-карвон.
 10. Фармацевтична аерозольна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що включає щонайменше один компонент, який регулює рН, вибраний із групи, що включає лимонну кислоту, цитрат натрію, дигідрофосфат натрію, молочну кислоту, лактат натрію, гідроксид натрію, соляну кислоту, гідрофосфат натрію.
 11. Фармацевтична аерозольна композиція за кожним із пп. 1-10, яка **відрізняється** тим, що включає компоненти в наступному співвідношенні, мас. %:
- | | |
|---------------------------------|--------|
| диклофенак натрію | 4 |
| етанол | 17 |
| пропіленгліколь | 15 |
| гліцерин | 10 |
| ніпагін | 0,06 |
| ніпазол | 0,02 |
| метилпіролідон | 4 |
| гідрогенізована | 5 |
| поліетоксилована касторова олія | |
| трилон Б | 0,1 |
| олія м'яти перцевої | 1 |
| гідрофосфат натрію | 0,1 |
| дигідрофосфат натрію | 0,1 |
| вода | решта. |

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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