



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 450 811** (13) **C1**

(51) МПК
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/08 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011116357/15, 25.04.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
25.04.2011

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 25.04.2011

(45) Опубликовано: 20.05.2012 Бюл. № 14

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2238722 C1, 27.10.2004. WO 2004/012725
A1, 12.02.2004. RU 2009113127 A, 20.10.2010.
WO 2004/082580 A2, 30.09.2004.

Адрес для переписки:

355016, г.Ставрополь, Чапаевский пр-д, 56,
ООО фирма "Вита", генеральному директору
А.А. Сергееву

(72) Автор(ы):

**Омельянчук Павел Анатольевич (RU),
Сергеев Александр Александрович (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Общество с ограниченной ответственностью
фирма "Вита" (RU)**

(54) СТАБИЛИЗИРОВАННЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ГЕЛЬ С ОБЕЗБОЛИВАЮЩИМ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, конкретно к фармацевтическому гелю с обезболивающим и противовоспалительным действием на основе кетопрофена. Предлагаемый гель содержит кетопрофен (1,0-6,0 мас.%) и целевые добавки: этиловый спирт - 10,0-20,0 мас.%, пропиленгликоль - 10,0-20,0 мас.%, УФ-фильтр Escalol 567 - 1,0-40,0 мас.%, циклометикон DC 345 - 5,0-20,0 мас.%, кремнийорганический эмульгатор DC 5329 - 1,0-

4,0 мас.%, акрилатная эмульсия сополимера Salcare SC80 - 1,0-3,5 мас.%, трометамол - 1,0-2,5 мас.%, отдушка - 0,2-0,4 мас.%, консервант SHAROMIX MCI - 0,1-0,5 мас.%, вода очищенная - до 100,0 мас.%. Изобретение благодаря указанному составу целевых добавок обеспечивает стабилизацию фоточувствительного кетопрофена и его улучшенное проникновение в дерму, снижение количества этилового спирта в геле, улучшенную защиту геля от микроорганизмов. 1 табл., 3 пр.

RU 2 450 811 C1

RU 2 450 811 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/08 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2011116357/15, 25.04.2011

(24) Effective date for property rights:
25.04.2011

Priority:

(22) Date of filing: 25.04.2011

(45) Date of publication: 20.05.2012 Bull. 14

Mail address:

355016, g.Stavropol', Chapaevskij pr-d, 56, OOO
firma "Vita", general'nomu direktoru A.A.
Sergeevu

(72) Inventor(s):

Omeljanchuk Pavel Anatol'evich (RU),
Sergeev Aleksandr Aleksandrovich (RU)

(73) Proprietor(s):

Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvenost'ju
firma "Vita" (RU)

(54) STABILISED PHARMACEUTICAL GEL WITH ANALGESIC AND ANTI-INFLAMMATORY ACTION

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, more specifically to a pharmaceutical gel of ketoprofen with analgesic and anti-inflammatory action. The presented gel contains ketoprofen (1.0-6.0 wt %) and target additives: ethanol - 10.0-20.0 wt %, propyleneglycol - 10.0-20.0 wt %, UV filter Escalol 567 - 1.0-40.0 wt %, cyclomethicone DC 345 - 5.0-20.0 wt %, organosilicone emulsifier DC 5329 - 1.0-

4.0 wt %, acrylate emulsion of copolymer Salcare SC80 - 1.0-3.5 wt %, trometamol - 1.0-2.5 wt %, fragrance - 0.2-0.4 wt %, preservative SHAROMIX MCI - 0.1-0.5 wt %, purified water - to 100.0 wt %.

EFFECT: due to said composition of target additives, the invention provides stabilisation of photosensitive ketoprofen and its improved penetration in derma, ethanol reduction in the gel, improved gel protection against microorganisms.

1 tbl, 3 ex

Изобретение относится к области медицины, конкретно к нестероидному противовоспалительному препарату кетопрофен. Фармацевтический гель с обезболивающим и противовоспалительным действием (далее по тексту - фармацевтический гель) содержит терапевтически эффективное количество кетопрофена и целевые добавки.

Целевыми добавками являются спирт этиловый, пропиленгликоль, УФ-фильтр Escalol 567, циклометикон DC 345, акрилатная эмульсия Salcare SC 80, кремнийорганический эмульгатор ПЕГ-12 Диметикон, консервант Sharomix MCI, трометамол, отдушка и очищенная вода. Фармацевтический гель отвечает всем требованиям Госфармакопей XI и XII изданий, обладает удовлетворительными органолептическими свойствами и имеет срок годности не менее 5 лет.

Известны стабилизированные композиции для местного применения, содержащие кетопрофен (заявка на изобретение РФ №2005132004 от 27.02.2006), которые могут изготавливаться в форме геля, лосьона, спрея или порошка. Фармацевтические композиции стабилизированы органическими фильтрами: фенилбензимидазол-5-сульфоновой кислотой, бутилгидрокситолуолом (ВНТ), октилметоксициннаматом. Для усиления в состав композиций входят лаурилсульфат натрия и диметилсульфоксид.

Недостатком данных композиций является наличие поверхностно-активного вещества - лаурилсульфата натрия, обладающего высокой активностью и способного вызвать повреждение кожи и аллергические реакции. Лаурилсульфат натрия применяется в малых количествах в смываемых средствах бытовой химии и не рекомендуется к применению в косметических и лекарственных рецептурах.

Диметилсульфоксид является сильным растворителем, который повреждает межклеточные липиды, и также может привести к непредсказуемым аллергическим реакциям.

Наиболее близким к заявляемому изобретению является фармацевтическая композиция с обезболивающим и противовоспалительным действием (патент РФ №2238722 от 27.10.2004), содержащая терапевтически эффективное количество кетопрофена и целевые добавки. Целевыми добавками являются спирт этиловый, нипагин, карбомер, трометамол, ароматизатор и вода. Фармацевтическая композиция выполнена в виде геля. Гель кетопрофена отвечает всем требованиям Госфармакопей XI издания, обладает удовлетворительными органолептическими свойствами и имеет срок годности не менее 3 лет.

Недостатком данного средства является использование в качестве консерванта нипагина (метилового эфира параоксibenзойной кислоты). Нипагин относится к парабенам, которые активны в основном против грибов и малоэффективны против бактерий, полностью инактивируются неионогенными ПАВ, а также обладают эстрогенной активностью (Беликов О.Е. с соавт., 2003).

Указанная в цитируемом изобретении высокая доля содержания этилового спирта 36,0-48,0 может привести к аллергическим реакциям, сухости и повреждению кожи.

Используемые в качестве гелеобразователей карбомер 940 или карбомер 980 уже практически не используются даже в косметической промышленности, т.к. неудобны в применении и заменяются акрилатными эмульсиями. Неудобство в применении обусловлено агрегатным состоянием карбомеров - в виде порошка, для которого требуется дополнительная технологическая операция - стадия набухания с последующим интенсивным перемешиванием, требующим значительных энергетических затрат и времени.

Как известно, кетопрофен является фоточувствительной активной фармацевтической субстанцией и поэтому требует стабилизации с помощью УФ-фильтра. Отсутствие защиты от ультрафиолетового излучения может привести к уменьшению эффективности средства за счет инактивации части кетопрофена.

5 Технический результат предлагаемого изобретения достигается применением спирта этилового, пропиленгликоля, УФ-фильтра Escalol 567, циклометикон DC 345, акрилатная эмульсия Salcare SC 80, кремнийорганического эмульгатора ПЕГ-12 Диметикона, консерванта Sharomix MCI, трометамола, отдушки и очищенной воды.

10 Этиловый спирт и пропиленгликоль используются в качестве смеси для растворения кетопрофена, в соотношении 1:1. Пропиленгликоль используется в качестве увлажнителя и солюбилизатора при производстве косметических средств. В данном случае пропиленгликоль выполняет функции солюбилизатора кетопрофена, способствует улучшению его проникновения через роговой слой кожи (Stratum

15 Corneum) в дерму и снижает дозу этилового спирта в рецептуре.

В фармацевтический гель вводятся органический УФ-фильтр Escalol 567 Бензофенон-3 (INCI: Benzophenone-3) - активен в диапазонах «А» и «В» ультрафиолетового излучения.

20 Основными параметрами, определяющими эффективность солнцезащитных средств являются минимальная эритемная доза (МЭД) и фактор защиты от солнца - SPF (Sun Protection Factor - англ.).

Эритема, или покраснение кожи, имеет удобную количественную характеристику - МЭД. Минимальная эритемная доза (биодоза) - это доза облучения, вызывающая

25 минимальное видимое глазом покраснение, которое развивается через определенный промежуток времени после облучения (обычно через 24 часа). МЭД также можно определить как время облучения, достаточное для индукции минимальной эритемы. Для того чтобы выяснить, насколько эффективно данное средство защищает от

30 солнечного ожога, измеряют МЭД незащищенной кожи и сравнивают ее с МЭД кожи, на которую нанесено исследуемое средство. Величина SPF показывает во сколько МЭД защищенной кожи превышает МЭД незащищенной кожи.

В рецептуру введено силиконовое масло - циклометикон DC 345 (INCI: Cyclomethicone). Циклометикон представляет собой смесь циклических

35 полидиметилсилоксанов, обладающих низкой вязкостью - 0,65 сантистокс, что гарантирует увлажнение и усиление текучести по поверхности кожи и, как следствие, уменьшение расхода фармацевтического геля.

В качестве основы для фармацевтического геля выбрана водная анионная акрилатная эмульсия сополимера Salcare SC80 (INCI: Steareth-10Allyl Ether/Acrylates

40 Copolymer), представляющая собой карбомер. Salcare SC80 совместим с широким рядом активных фармацевтических субстанций.

Обычно карбомеры имеют вид белого мелкодисперсного порошка (Carbopol, Cosmedia SP, карбомеры 940 и 980), который нужно предварительно подвергать стадии

45 набухания и диспергированию. Процесс подготовки карбомера к нейтрализации обычно занимает несколько часов, подогрев до 40-45°C ускоряет процесс набухания. Salcare SC80 удобен в использовании в виду своей эмульгированной формы, позволяющей быстро получать прозрачный гель.

50 Для усиления переноса биологически активных веществ в дерму использовали кремнийорганический эмульгатор ПЭГ-12 Диметикон (INCI: PEG-12 Dimethicone). При эмульгировании образует вместо мицелл везикулярные структуры - ниосомы, которые способны перенести биологически активные вещества глубоко в дерму.

Ниосомы - это везикулы, состоящие из оболочки в виде нерастворимого в воде двойного слоя неионогенного эмульгатора (ПАВ). В данном случае поверхностно-активные вещества представляют собой группу веществ диметикон кополиолов, представляющих собой эфиры полиэтиленгликоля и полидиметилсилоксановой

5 основы. Таким образом, диметикон кополиолы представляют собой гибрид кремния и углерода. В отличие от липосом, сделанных на основе фосфолипидов, ниосомы имеют целый ряд преимуществ для доставки активных фармацевтических субстанций (АФС). Наличие ковалентной связи Si-O в гидрофобной части молекулы

10 полидиметилсилоксановой основы эмульгатора, которая обладает большой эластичностью и реакционной способностью, позволяет направленно доставлять широкий спектр АФС при помощи реакционно-способных участков.

Использование водорастворимого консерванта SHAROMIX MCI (INCI: 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolinone and 2-methyl-4-isothiazolinone) позволяет лучше защитить

15 фармацевтический гель, чем использование жирорастворимого консерванта (например, парабенов) вследствие большого содержания водной фазы и способности микроорганизмов размножаться именно в водной фазе и на поверхности раздела фаз.

Для придания фармацевтическому гелю мягкого аромата используется

20 отдушка Curt Georgi. Фармацевтический гель изготавливается на основе очищенной воды.

Стабилизация концентрации водородных ионов (рН) производится трометамолом, который, в отличие от других аминных загустителей, таких как ди- и триэтаноламины, не обладает местнораздражающими свойствами и менее токсичен, что позволяет

25 использовать его даже в инъекционных препаратах (например, раствор трисамина для инъекций).

Возможность осуществления заявляемого изобретения подтверждается примерами конкретного выполнения.

30 Пример 1. Фармацевтический гель SPF 10

В качестве активной фармацевтической субстанции фармацевтический гель содержит кетопрофен.

Этиловый спирт и пропиленгликоль используются в качестве смеси для растворения кетопрофена в соотношении 1:1.

35 В основу средства входят: УФ-фильтр Escalol 567, циклометикон DC 345, кремнийорганический эмульгатор DC 5329, акрилатная эмульсия сополимера Salcare SC80, трометамол, консервант SHAROMIX MCI, отдушка Curt Georgi и очищенная вода.

40 Фазы приготовления и рецептуры фармацевтических гелей в примерах 1-3 представлены в таблице 1.

Фаза А приготавливается при комнатной температуре путем механического перемешивания следующих компонентов в смесителе: акрилатной эмульсии сополимера Salcare SC80, отдушки, консерванта SHAROMIX MCI и очищенной воды.

45 Фаза Б содержит в качестве активной фармацевтической субстанции кетопрофен, растворенный в смеси этилового спирта и пропиленгликоля в соотношении 1:1.

Фаза Б добавляется в Фазу А при механическом перемешивании в смесителе.

Фаза В приготавливается отдельно путем интенсивного механического

50 перемешивания и включает липидные компоненты средства: циклометикон DC 345, эмульгатор DC 5329, УФ-фильтр Escalol 567, вносятся в смесь в количестве 10 мас.%, обеспечивая SPF 10.

Фаза В вносится в смесь (А+Б) при интенсивном перемешивании и комнатной

температуре.

Фаза Д состоит из одного компонента - трометамола, который при добавлении в смесь нейтрализует акрилатную эмульсию, и в результате образуется консистенция геля. Трометамол вносится в смесь в самую последнюю очередь и является регулятором рН.

Пример 2. Фармацевтический гель SPF 15

Выполняется аналогично примеру 1, только УФ-фильтр Escalol 567, вносится в смесь в количестве 15 мас.%, обеспечивая SPF 15 (Таблица 1).

Пример 3. Фармацевтический гель SPF 20

Выполняется аналогично примеру 1, только УФ-фильтр Escalol 567, вносится в смесь в количестве 20 мас.%, обеспечивая SPF 20 (Таблица 1).

Разработанный фармацевтический гель прошел предклинические исследования в ФГУП «Ставропольская Биофабрика». Результаты исследований свидетельствовали о безопасности и эффективности применения фармацевтического геля, который соответствует всем требованиям Госфармакопей XI и XII изданий.

Таким образом, заявляемый фармацевтический гель обладает обезболивающим и противовоспалительным действием, защитный фактор SPF надежно стабилизирует fotocувствительную субстанцию кетопрофена.

Источники информации

1. Патент РФ №2238722 от 27.10.2004.

2. Заявка на изобретение РФ №2005132004 от 27.02.2006.

3. Беликов О.Е., Пучкова Т.В. Консерванты в косметике и средствах гигиены. М.: Изд. «Школа косметических химиков», 2003. - 250 с.

Таблица 1.				
Фазы приготовления и рецептура стабилизированного фармацевтического геля с обезболивающим и противовоспалительным действием				
№ п/п	Наименование ингредиента	Содержание в мас. %		
		Пример 1 SPF 10	Пример 2 SPF15	Пример 3 SPF20
Фаза А				
1	Очищенная вода	до 100	до 100	до 100
2	Консервант (SHAROMIX MCI)	0,1	0,1	0,1
3	Акрилатная эмульсия сополимера (Salcare SC80)	3,0	3,0	3,0
4	Отдушка Curt Georgi	0,2	0,2	0,2
Фаза Б				
5	Этиловый спирт	15,0	15,0	15,0
6	Пропиленгликоль	15,0	15,0	15,0
7	Кетопрофен	5,0	5,0	5,0
Фаза В				
8	Циклометикон (DC 345)	10,0	10,0	10,0
9	Эмульгатор (DC 5329)	4,0	4,0	4,0
10	УФ-фильтр (Escalol 567)	10,0	15,0	20,0
Фаза Г				
11	Трометамол	2,0	2,0	2,0

Формула изобретения

Фармацевтическая композиция с обезболивающим и противовоспалительным действием, содержащая терапевтически эффективное количество кетопрофена и целевые добавки, отличающаяся тем, что в качестве целевых добавок содержит этиловый спирт и пропиленгликоль в соотношении 1:1, УФ-фильтр Escalol 567, циклометикон DC 345, кремнийорганический эмульгатор DC 5329, акрилатную

эмульсию сополимера Salcare SC80, тропетамол, консервант SHAROMIX MCI, отдушку Curt Georgi и очищенную воду при следующем содержании компонентов, мас. %:

5	Кетопрофен	1,0-6,0
	Этиловый спирт	10,0-20,0
	Пропиленгликоль	10,0-20,0
	УФ-фильтр Escalol 567	1,0-40,0
	Циклометикон DC 345	5,0-20,0
10	Кремнийорганический эмульгатор DC 5329	1,0-4,0
	Акрилатная эмульсия сополимера Salcare SC80	1,0-3,5
	Трометамол	1,0-2,5
	Отдушка	0,2-0,4
	Консервант SHAROMIX MCI	0,1-0,5
15	Вода очищенная	До 100,0

20

25

30

35

40

45

50