



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **159275** (13) **U**
(51) МПК (2025.01)
A61K 9/12 (2006.01)
A61K 31/00
A61P 17/02 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2024 05804	(72) Винахідник(и): Салій Олена Олександрівна (UA), Попова Марія Едуардівна (UA), Тарасенко Ганна Вікторівна (UA), Ковалевська Ольга Іванівна (UA), Страшний Владислав Володимирович (UA)
(22) Дата подання заявки: 09.12.2024	
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 08.05.2025	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 07.05.2025, Бюл.№ 19	(73) Володілець (володільці): КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ, вул. Мала Шияновська, 2, м. Київ, 01011 (UA)

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАН

(57) Реферат:

Спосіб отримання фармацевтичної композиції для лікування ран здійснюють шляхом змішування діючих речовин, твіну-80, етанолу, допоміжних речовин і води та фасування отриманої суміші в аерозольні балони. При цьому як діючі активні речовини використовують доксицикліну гіклат і декспантенол 5 %. На першому етапі отримання змішують цетостеариловий спирт та кислоту стеаринову при температурі 60-70 °С, вносять до розплаву пропіленгліколь і твін-80 та охолоджують отриману суміш до 22-30 °С. На другому етапі додають до суміші доксицикліну гіклат та декспантенол 5 %, а потім частинами додають водно-спиртовий розчин метилпарабену, пропілпарабену, гідроксиду натрію. Перемішують до однорідності і як пропелент використовують суміш газів пропан-бутан-ізобутан. При цьому співвідношення компонентів складає, мас. %:

доксицикліну гіклат	0,5-3,0
декспантенол 5 %	3,5-6,5
цетостеариловий спирт	1,0-2,0
твін-80	0,5-1,5
метилпарабен	0,34-0,38
пропілпарабен	0,02-0,06
пропіленгліколь	10,0-20,0
стеаринова кислота	3,0-5,0
етанол 95 %	1,0-1,5
гідроксид натрію	1,0-1,2
суміш газів пропан-бутан-ізобутан	30,0-50,0
вода очищена	до 100,0.

UA 159275 U

Корисна модель належить до медицини та фармації, а саме стосується способів отримання композицій у формі піни наскірної для напilenня на поверхню рани при лікуванні вогнепальних, інфікованих та хронічних ран.

Відомо, що при лікуванні ран різної етіології, особливо інфікованих, пероральне і місцеве застосування антибіотиків призводить до позитивного терапевтичного ефекту. Але при цьому пероральний прийом антибіотиків у формі монопрепаратів, що застосовуються протягом тривалого періоду, призводить до значної токсичності та побічних ефектів, а також до появи резистентних бактерій, що ускладнює боротьбу з рановими інфекціями. Застосування антибіотику місцево забезпечує високу концентрацію препарату в місці відкритого ураження і зменшує системний розподіл антибіотика.

Відомі м'які лікарські засоби у формі мазі та гелю та способи їх отримання, але їх застосування не завжди є ефективним за рахунок способу нанесення на рану. За споживчими властивостями м'які лікарські засоби не зручні при використанні їх в польових умовах, при відсутності медичного персоналу, вимагають контакту маси препарату з руками та ділянкою ранового ураження, необхідності систематичної зміни мазевих пов'язок в рані, що у місцях відсутності гігієни призводить до повторного інфікування.

Полегшення доставки ліків до ураженої ділянки, особливо безконтактним шляхом, створення захисного покриття на ранах, є одними з напрямків сучасних підходів лікування ран. Перспективним є пошук та створення нових композицій місцевої дії з сучасними шляхами доставки активної діючої речовини для лікування ран різної етіології та удосконалення способів їх отримання.

Відомий спосіб отримання аерозольного препарату [патент на винахід № 27708, опубліковано 16.10.2000, С09К 3/30], де органічний розчинник охолоджується до температури 10 ± 1 °C. У ньому розчиняється олеїлелеат, потім до суміші частинами і при постійному перемішуванні (частота обертання мішалки 1400 об/хв) додається активна речовина - динатрій-кромоглікат. Після цього суміш протягом 45 хвилин перемішується (при частоті обертання мішалки 2300 об/хв). Приготовлена суспензія при постійному її перемішуванні на швидкості мішалки приблизно 1400 об/хв і охолодженні закачується в аерозольні балони. Балони закриваються відповідними дозуючими клапанами.

Але цей спосіб є недостатньо ефективним, тому що для отримання стабільного розчину компонентів весь технологічний процес триває при параметрі температури 10 ± 1 °C, від охолодження самого розчинника, перемішування протягом 45 хв та доки охолоджений продукт закачується в аерозольні балони. Для забезпечення технологічного параметру 10 ± 1 °C необхідно додатково охолоджувати воду для сорочки реактора та холодильної кімнати, що є дуже затратним в плані енергоносіїв порівняно з нагріванням сорочки для розчинення/розплавлення компонентів, і є складним способом технологічного процесу для отримання фармацевтичних композицій, які в подальшому не зберігаються при такій температурі.

Найбільш близьким за сукупністю ознак до заявленої корисної моделі є вибраний за найближчий аналог "Спосіб одержання аерозольної форми лікарського препарату для місцевого застосування" [UA 49269 A, A61K 9/12, Бюл. № 5 від 16.05.2005].

Спосіб полягає у наступному. Спочатку на першій стадії виготовлення лікарського препарату в реактор з мішалкою завантажують необхідну кількість твіну-80 (1 мас. %), що змішують з такою ж кількістю спирту етилового 96 % (1 мас. %). Після цього до отриманої суміші додають розчини ментолу 25 % у ментиловому ефірі ізовалеріанової кислоти (25 мас. %) і гліцерину (36,5 мас. %) Суміш ретельно перемішують. На другій стадії в інший реактор з мішалкою завантажують воду, додають вроздріб отриману на першій стадії суміш і здійснюють емульгування отриманої композиції. Потім додають залишок води до 100 мас. % препарату і знову здійснюють емульгування отриманої композиції.

Недоліком способу за найближчим аналогом є достатня складність отримання, тому що для отримання стабільного розчину компонентів готують емульсію із застосуванням апаратурної схеми, що включає 2 реактори та додатково гомогенізатор для емульгування.

Спільними суттєвими ознаками найближчого аналога та заявленого способу є наступні:

- змішування діючих речовин, твіну-80, спирту етилового (етанолу), допоміжних речовин і води;
- фасування отриманої суміші в аерозольні балони.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу отримання фармацевтичної композиції для лікування ран шляхом зміни етапів виготовлення та складу засобу, що забезпечить спрощення способу його отримання та підвищення ефективності засобу

внаслідок того, що засіб отримує форму піни нашкірної, яка довше утримується на поверхні рани і додатково створює захисне покриття.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі отримання фармацевтичної композиції для лікування ран шляхом змішування діючої речовини, твіну-80, етанолу, допоміжних речовин і води та фасування отриманої суміші в аерозольні балони, згідно з корисною моделлю, як активні діючі речовини використовують доксицикліну гіклат і декспантенол 5 %, на першому етапі отримання змішують цетостеариловий спирт та кислоту стеаринову при температурі 60-70 °С, вносять до розплаву пропіленгліколь і твін-80 та охолоджують отриману суміш до 22-30 °С, на другому етапі додають до суміші доксицикліну гіклат та декспантенол 5 %, а потім частинами додають водно-спиртовий розчин метилпарабену, пропілпарабену, гідроксиду натрію, перемішують до однорідності і фільтрують, як пропелент використовують суміш газів пропан-бутан-ізобутан, при цьому співвідношення компонентів складає, мас. %:

доксицикліну гіклат	0,5-3,0
декспантенол 5 %	3,5-6,5
цетостеариловий спирт	1,0-2,0
твін-80	0,5-1,5
метилпарабен	0,34-0,38
пропілпарабен	0,02-0,06
пропіленгліколь	10,0-20,0
стеаринова кислота	3,0-5,0
етанол 95 %	1,0-1,5
гідроксид натрію	1,0-1,2
суміш газів пропан-бутан-ізобутан	30,0-50,0
вода очищена	до 100,0.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю заявлених ознак та технічним результатом полягає у такому.

Отримується стабільний розчин компонентів у формі колоїдного розчину за рахунок застосування короткочасного нагрівання. Використовується проста апаратурна схема із застосуванням одного реактора, для розподілення компонентів не потребується додаткове обладнання - гомогенізатор, ефективність засобу підвищується внаслідок того, що засіб отримує форму піни нашкірної, яка довше утримується на поверхні рани і додатково створює захисне покриття.

Засіб, виготовлений за пропонованим способом, застосовується в фазі запалення та проліферації ранового процесу як тимчасова медична пов'язка, вона здійснює захисну та антибактеріальну функцію, крім того, піна регенерує поверхню рани завдяки вмісту у складі декспантенолу.

Крім цього, піна сприяє належному загоєнню ран. Це відбувається за рахунок властивостей доксицикліну інгібувати MMP (матричні металопротеїнази), що запобігає надмірній деградації колагену та сприяє відкладенню нового колагену, що призводить до покращеного загоєння ран і зменшення утворення рубців.

Спосіб отримання композиції дозволяє виготовляти більш ефективний продукт, що забезпечує ефективність застосування лікування із зручними для пацієнта властивостями, які не вимагають залучення медичного персоналу та з можливістю неконтактної обробки ран однією рукою, що може бути корисним у екстрених випадках, польових умовах та у становищах відсутності доступу до медичної допомоги.

Активний фармацевтичний інгредієнт доксициклін призначають як місцевий антибактеріальний та протизапальний засіб з великою кількістю механізмів, включаючи пригнічення активації та міграції нейтрофілів, активацію та проліферацію Т-лімфоцитів, пригнічення фосфоліпази, ангіогенезу, синтезу оксиду азоту та утворення гранульоми, а також пригнічення вивільнення запальних цитокінів (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8) та зниження активних форм кисню. Поєднання механізмів дії доксицикліну, які сприяють регенерації шкіри з одночасним пригніченням інфекційних процесів, робить його привабливим засобом лікування ран різної етіології.

Активний фармацевтичний інгредієнт декспантенол 5 % застосовується для лікування ран та виразок, ушкоджень шкіри та слизових оболонок, у тому числі при саднах, опіках, асептичних післяопераційних ранах, трансплантації шкіри. Потрапляючи у клітини шкіри, декспантенол збільшує кількість фіброblastів, колагену, частоту мітозів, прискорюючи тим самим регенерацію шкіри та загоєння ран.

Цетостеариловий спирт - одноатомний спирт, є сумішшю двох спиртів: цетилового та стеаринового. В фармацевтичних композиціях як емульгатор допомагає розчиняти та змішувати між собою інгредієнти. Регулює в'язкість та стабільність емульсій. Структуроутворювач та емолієнт (спеціально засіб, який наносять на шкіру з метою відновлення її бар'єрної функції).

5 Твін-80 - світло-жовта рухлива рідина зі специфічним неявним запахом. Належить до неіоногенного ПАВ, розчиняється у воді, не іонізуючись; добре стабілізує піну, не викликає подразнення шкіри, надає сприятливий пом'якшувальний вплив на шкіру.

У фармацевтичній промисловості використовується як емульгатор, стабілізатор емульсій, суспензій та пін, загусник.

10 Метилпарабен - білий або майже білий, кристалічний порошок або безбарвні кристали. Він не має запаху або майже не має запаху і має легкий пекучий смак. Метилпарабен широко використовується як антимікробний консервант у фармацевтичних препаратах.

Пропілпарабен - білий або майже білий, кристалічний порошок або безбарвні кристали. Він не має запаху або майже не має запаху і має легкий пекучий смак. Пропілпарабен широко використовується як антимікробний консервант у фармацевтичних препаратах.

15 Парабени ефективні в широкому діапазоні рН 4-8 і мають широкий спектр антимікробної активності. Ефективність консервантів також підвищується за рахунок додавання пропіленгліколю. Парабени найбільш активні проти грампозитивних бактерій.

20 Етанол 95 % - прозора, безбарвна, рухома і летюча рідина з слабким, характерним запахом і пекучим смаком. Широко використовуються у фармацевтичній та косметичних засобах. Хоча етанол в основному використовується як розчинник, він також застосовується в розчинах як антимікробний консервант. У фармацевтичних формах для місцевого застосування виступає пенетрантом та антисептиком.

25 Пропіленгліколь - полярний розчинник, який активно використовується для підсилення дермального, трансдермального та трансмукозального доставлення лікарських препаратів. Завдяки своїй полярності пропіленгліколь добре розчиняє декспантенол, помірно розчиняє та стабілізує доксицикліну гіклат. Пропіленгліколь є широко використовуваним як полярний розчинник, екстрагент і консервант у фармацевтичних препаратах. Має антисептичні властивості, хоча і менш виражені порівняно з етанолом. При місцевому застосуванні пропіленгліколь не викликає подразнення шкіри, забезпечує зволоження і покращує доставлення активних інгредієнтів через шкіру.

30 Стеаринова кислота - стабілізує і згущує піну, є поверхнево-активною речовиною, що сприяє стабільності емульсії, і забезпечує кремоподібну текстуру. У препаратах місцевого застосування стеаринову кислоту використовують як емульгуючий і солюбілізуючий агент.

35 Суміш газів пропан-бутан-ізобутан - є поширеним компонентом в аерозольних балонах і виконує роль пропеленту. Основна функція цих газів полягає в забезпеченні створення тиску в балоні, який дозволяє витискати вміст у формі дрібнодисперсного спрею або піни. Вони змішуються з активними інгредієнтами і, під дією тиску, перетворюються в газову фазу при виході з балона через клапан.

40 У результаті наукового експерименту встановлено фізико-хімічні, фармако-технологічні властивості пропонованої фармацевтичної композиції у формі піни нашкірної, а також рівень мікробіологічної чистоти.

45 Основними показниками якості піни нашкірної є відносна густина (1,0-1,15 г/мл); рН 5,1-5,7; тиск всередині контейнера (0,45-0,55 мПа); відсоток виходу вмісту контейнера (не менше 90 %); герметичність контейнера; мікробіологічна чистота (загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС): не більше 103 КУО/мл, загальне число дріжджів та плісневих грибів (ТУМС): не більше 102 КУО/мл); стійкість утвореної піни (не менше години).

Спосіб отримання фармацевтичної композиції для лікування ран полягає у наступному.

50 У пропонованому способі як активні речовини використовують доксицикліну гіклат і декспантенол 5 %.

На першому етапі отримання змішують цетостеариловий спирт та кислоту стеаринову при температурі 60-70 °С, вносять до розплаву пропіленгліколь і твін-80 та охолоджують отриману суміш до 22-30 °С.

На другому етапі додають до суміші доксицикліну гіклат та декспантенол 5 %.

55 Готують водно-спиртовий розчин метилпарабену, пропілпарабену, гідроксиду натрію, потім цей розчин частинами додають до отриманої раніш суміші і перемішують до однорідності.

Як пропелент використовують суміш газів пропан-бутан-ізобутан.

Отриманий розчин фасують на автоматизованій машині для виготовлення засобів під тиском у аерозольні балони, потім подають пропан-бутан-ізобутан (до тиску всередині

контейнера (0,45-0,55 мПа), встановлюють актуатор, герметизують балони та покривають актуатор захисним ковпачком.

Співвідношення компонентів, мас. % складає:

доксидцикліну гіклат	0,5-3,0
декспантенол 5 %	3,5-6,5
цетостеариловий спирт	1,0-2,0
твін-80	0,5-1,5
метилпарабен	0,34-0,38
пропілпарабен	0,02-0,06
пропіленгліколь	10,0-20,0
стеаринова кислота	3,0-5,0
етанол 95 %	1,0-1,5
гідроксид натрію	1,0-1,2
суміш газів пропан-бутан-ізобутан	30,0-50,0
вода очищена	до 100,0.

Приклад.

5 На першому етапі отримання змішують (2 мас. %) цетостеарилового спирту та (5 мас. %) кислоти стеаринової при температурі 60-70 °С протягом 20 хвилин. До розплаву вносять (15 мас. %) пропіленгліколю і (1,5 мас. %) твіну-80 та охолоджують отриману суміш до 22-30 °С.

На другому етапі додають до суміші (2 мас. %) доксидцикліну гіклату та (5 мас. %) декспантенолу 5 % та перемішують до розчинення компонентів.

10 Водно-спиртовий розчин метилпарабену, пропілпарабену, гідроксиду натрію готують наступним чином: у колбу вносять (1 мас. %) етанолу та парабени (0,03 мас. %) та (0,35 мас. %), відповідно, розчиняють, додають невелику кількість води очищеної. Отриманий розчин додають до отриманої раніш суміші і перемішують в реакторі, додають решту води, перемішують до однорідності на протязі 15-20 хв.

15 Як пропелент використовують суміш газів пропан-бутан-ізобутан.

Отриманий розчин фасують на автоматизованій машині для виготовлення засобів під тиском у аерозольні балони, потім подають пропан-бутан-ізобутан у кількості, що має забезпечити тиск всередині контейнера (0,45-0,55 мПа), встановлюють актуатор, герметизують балони та покривають актуатор захисним ковпачком.

20 Позитивний результат досліджень дозволяє рекомендувати спосіб отримання композиції у формі піни на шкірній для промислового виробництва композиції як лікарського засобу для лікування ран різної етіології.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

25

Спосіб отримання фармацевтичної композиції для лікування ран, який здійснюють шляхом змішування діючих речовин, твіну-80, етанолу, допоміжних речовин і води та фасування отриманої суміші в аерозольні балони, який **відрізняється** тим, що як діючі активні речовини використовують доксидцикліну гіклат і декспантенол 5 %, на першому етапі отримання змішують

30 цетостеариловий спирт та кислоту стеаринову при температурі 60-70 °С, вносять до розплаву пропіленгліколь і твін-80 та охолоджують отриману суміш до 22-30 °С, на другому етапі додають до суміші доксидцикліну гіклат та декспантенол 5 %, а потім частинами додають водно-спиртовий розчин метилпарабену, пропілпарабену, гідроксиду натрію, перемішують до однорідності і як пропелент використовують суміш газів пропан-бутан-ізобутан, при цьому співвідношення

35 компонентів складає, мас. %:

доксидцикліну гіклат	0,5-3,0
декспантенол 5 %	3,5-6,5
цетостеариловий спирт	1,0-2,0
твін-80	0,5-1,5
метилпарабен	0,34-0,38
пропілпарабен	0,02-0,06
пропіленгліколь	10,0-20,0
стеаринова кислота	3,0-5,0
етанол 95 %	1,0-1,5
гідроксид натрію	1,0-1,2
суміш газів пропан-бутан-ізобутан	30,0-50,0
вода очищена	до 100,0.

