



(51) МПК
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 36/72 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013103733/15, 29.01.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 29.01.2013

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 29.01.2013

(43) Дата публикации заявки: 10.08.2014 Бюл. № 22

(45) Опубликовано: 10.01.2015 Бюл. № 1

(56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: RU 2118163 C1, 27.08.1998. SU 1805967
 A3, 30.03.1993. RU 2200570 C1, 20.03.2003

Адрес для переписки:

117216, Москва, ул. Грина, 7, ГНУ ВИЛАР
 РАСХН, директору ГНУ ВИЛАР Быкову
 Валерию Алексеевичу

(72) Автор(ы):

Джаваян Марина Аркадьевна (RU),
 Сокольская Татьяна Александровна (RU),
 Быков Валерий Алексеевич (RU),
 Семкина Ольга Александровна (RU),
 Охотникова Валентина Фёдоровна (RU),
 Крепкова Любовь Вениаминовна (RU),
 Бортникова Валентина Васильевна (RU),
 Громакова Алла Ивановна (RU),
 Даргаева Тамара Дарижаповна (RU),
 Толкачев Олег Никифорович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное научное учреждение
 Всероссийский научно-исследовательский
 институт лекарственных и ароматических
 растений Российской академии
 сельскохозяйственных наук (ГНУ ВИЛАР
 Россельхозакадемии) (RU)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической промышленности, в частности представляет собой фармацевтическую композицию для лечения заболеваний вирусной этиологии и представляет собой мягкую лекарственную форму. Мягкая лекарственная форма (Гипорамин линимент 0,5%) на основе полимерных гидрофильных вспомогательных веществ - полиметакриловой кислоты (Карбопол), в сочетании с глицерином,

твином и маслом касторовым обладает высокой биологической доступностью и стабильностью при хранении. Максимальный положительный эффект изобретения достигается за счет правильного сочетания компонентов лекарственной формы, последовательности их введения, учета фазы течения заболевания при выборе вспомогательных веществ. 3 з.п. ф-лы, 1 табл., 2 прим.

RU 2 538 082 C2

RU 2 538 082 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 36/72 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2013103733/15, 29.01.2013**

(24) Effective date for property rights:
29.01.2013

Priority:

(22) Date of filing: **29.01.2013**

(43) Application published: **10.08.2014 Bull. № 22**

(45) Date of publication: **10.01.2015 Bull. № 1**

Mail address:

**117216, Moskva, ul. Grina, 7, GNU VILAR
RASKhN, direktoru GNU VILAR Bykovu Valeriju
Alekssevichu**

(72) Inventor(s):

**Dzhavakhjan Marina Arkad'evna (RU),
Sokol'skaja Tat'jana Aleksandrovna (RU),
Bykov Valerij Alekseevich (RU),
Semkina Ol'ga Aleksandrovna (RU),
Okhotnikova Valentina Fedorovna (RU),
Krepkova Ljubov' Veniaminovna (RU),
Bortnikova Valentina Vasil'evna (RU),
Gromakova Alla Ivanovna (RU),
Dargaeva Tamara Darizhapovna (RU),
Tolkachev Oleg Nikiforovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Gosudarstvennoe nauchnoe uchrezhdenie
Vserossijskij nauchno-issledovatel'skij institut
lekarstvennykh i aromaticeskikh rastenij
Rossijskoj akademii sel'skokhoz'jajstvennykh
nauk (GNU VILAR Rossel'khozakademii) (RU)**

(54) ANTIVIRAL PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to pharmaceutical industry, particularly represents a pharmaceutical composition for treating viral diseases and represents a soft dosage form. The maximum positive effect of the invention is ensured by an exact combination of the dosage form ingredients, a sequence of introducing them with taking into account of the stage of the disease

when selecting additives.

EFFECT: soft dosage form (0,5% Hiporhamine liniment) based on polymeric hydrophilic additives - polymethacrylic acid (Carbopol) in a combination of glycerol, Tween and castor oil possesses the high biological availability and storage stability.

4 cl, 1 tbl, 2 ex

Изобретение относится к области медицины, а именно к созданию новой лекарственной формы противовирусного, противовоспалительного действия.

В настоящее время, на фармацевтическом рынке России для лечения вирусных поражений кожи применяются в основном синтетические препараты, которые вызывают не только привыкание к препарату, но и обладают побочным действием.

Терапевтический эффект фитопрепаратов обусловлен действием не только основного вещества, но часто и всем комплексом биологически активных веществ, содержащихся в растении; алкалоидами, флавоноидами, сапонинами, витаминами, минеральными солями, микроэлементами, таннинами. Наряду с широким спектром действия они обладают хорошей переносимостью и отсутствием побочных эффектов, возможностью сочетания с различными химиотерапевтическими препаратами, отсутствием аллергических реакций (3). Все перечисленные преимущества фитопрепаратов делают возможным их использование для всех возрастных групп населения.

В качестве противовирусного активного вещества выбран препарат растительного происхождения - гипорамин, разработанный во Всероссийском научно-исследовательском институте лекарственных и ароматических растений (ГНУ ВИЛАР Рссельхозакадемии). Впервые гипорамин был выделен из листьев облепихи крушиновидной (*Hipporhae rhamnoides* L.) семейства лоховых (*Elaeagnaceae*) и представляет собой полифенольный комплекс галлоэллаготаннинов, биологически активными компонентами которого являются гидролизуемые танины (не менее 60% в пересчете на казуаринин). Из веществ нетанниновой природы в состав препарата входит кевебрахит (около 15%), флавоноиды (не более 20%), неорганические соли макро- и микроэлементов.

Гипорамин обладает высокой противовирусной активностью в отношении различных штаммов вирусов А и В, аденовирусов, парамиксовирусов, вирусов простого герпеса, ряда болезнетворных микроорганизмов и обладает при этом интерферониндуцирующим свойством (4).

Гипорамин проявляет противовоспалительное, противовирусное действие и используется в медицинской практике в качестве лекарственного средства для лечения вирусных поражений кожи и слизистых оболочек.

На основе субстанции гипорамина была создана и выпускается отечественной фармацевтической промышленностью лекарственная форма для перорального применения - таблетки.

Для лечения вирусных поражений кожи необходимы аппликации на пораженные участки. В качестве лекарственных средств для наружного применения назначают гели, кремы, линименты в зависимости от стадии заболевания и клинической картины (7, 9).

В ВИЛАРе разработана Гипорамина мазь противовирусного действия на основе вазелина, которая при нанесении на кожу и слизистые оболочки, создает парниковый эффект, что замедляет репаративный процесс. Кроме того, согласно экспериментальным данным высвобождение действующих веществ из основ, в состав которых входят вазелин и ланолин, происходит медленно.

В связи с этим разработана новая лекарственная форма Гипорамина линимент, которая принципиально отличает его от лекарственных форм на основе вазелина. Аппликации линимента гипорамина способствуют не только регенерации тканей, но и уменьшают болевой синдром и дискомфорт, которым сопровождаются вирусные поражения кожи.

Задачей настоящего изобретения является создание новой фармацевтической композиции, обладающей противовирусным и противовоспалительным действием -

линимента гипорамина, которая отвечает всем требованиям Госфармакопеи XI издания и требованиям на препарат гипорамин, обладает удовлетворительными органолептическими свойствами и имеет срок годности не менее 3 лет.

5 Это достигается созданием фармацевтической композиции, обладающей противовирусным и противовоспалительным действием, содержащей в качестве действующего вещества терапевтически эффективное количество гипорамина и целевые добавки, включающие гелеобразователи, загустители, консерванты и растворители.

10 Целевыми добавками являются Карбопол марки 940 или Карбопол марки 980 (карбомеры), триэтаноламин, глицерин, твин-80 (полисорбат), масло касторовое или масло вазелиновое, кислота сорбиновая или нипагин и вода. Фармацевтическая композиция выполнена в виде линимента. Линимент гипорамина отвечает всем требованиям ГФ XI издания, обладает удовлетворительными органолептическими свойствами и имеет срок годности не менее 3 лет. Линимент гипорамина не обладает местнораздражающим и токсическим действием (8, 10).

15 На основании проведенных исследований предлагается следующий состав линимента гипорамина.

Таблица 1		
Состав линимента гипорамина на основе Карбопола		
Наименование компонента	Нормативный документ	Гипорамина линимент, г
20 Гипорамин	ФСП 42-0171-2953-02	0,5
Карбопол 940 или 980 (карбомер)	ТУ 2219-005-29053342-97	1,0-1,5
Триэтаноламин	ТУ 6-09-2448-86	до рН=5,5-6,0 1,3-1,5
Глицерин	ФС 42-2202-84	9,0-10,0
25 Твин-80 (полисорбат)	ФС 42-2540-88	1,0-1,3
Масло касторовое или Масло вазелиновое	ГФ Х с.490 ГФХс.491	9,0-10,0
Кислота сорбиновая	ТУ 6-22-5800146-358-92	0,2-0,3
или нипагин (консервант)	ФС 42-1460-89	0,1-0,2
Вода очищенная	ФС 42-2619-97	До 100,0

30 В качестве гелеобразователя подобран карбопол марки 940 или карбопол марки 980 (карбомеры), представляющие собой высокомолекулярные полимеры акриловой кислоты, сшитые аллиловыми эфирами пентаэритрита. Указанные карбомеры имеют одинаковую среднюю молекулярную массу и вязкость растворов, но отличаются технологией получения.

35 Линименты на основе карбомеров загущают при повышении рН введением щелочных компонентов - растворов щелочей, аммиака, аминов. В предлагаемом геле в качестве загустителя выбран триэтаноламин.

40 Гипорамин растворим в воде, а карбомеры (гелеобразователи) хорошо набухают в воде, поэтому в качестве дисперсионной среды линимента и в качестве растворителя использовали воду очищенную (1, 2).

45 Поскольку для Гипорамина линимента использована основа с большим содержанием воды очищенной, можно предположить ее микробную контаминацию, в связи с чем, необходимо введение консерванта, в качестве которого использована сорбиновая кислота или нипагин. Сорбиновая кислота применяется для консервирования мазей, гелей и линиментов, имеет широкий антимикробный спектр, безвредна в допустимых концентрациях, не обладает раздражающими и сенсibiliзирующими свойствами, а также устойчива при длительном хранении. Нипагин представляет собой метиловый эфир парагидроксibenзойной кислоты. Малая токсичность нипагина позволяет использовать их для лекарственных препаратов внутривенного применения, галеновых

препаратов, настоев и отваров, концентрированных растворов, суспензий, эмульсий, гормональных и противотуберкулезных средств, антибиотиков; их также вводят в состав желатиновых капсул.

5 Консервант является ингибитором роста тех микроорганизмов, которые попадают в лекарственные препараты в процессе их многократного использования. Сорбиновая кислота или нипагин позволяют снизить бактериальное обсеменение лекарственной формы и предельное число непатогенных микроорганизмов.

10 В качестве влагосберегающего компонента для линимента гипорамина предложен глицерин, который сохраняет влагу в лекарственных формах и предотвращает высыхание мазевых основ, предохраняет кожу от повреждения, а также обладает смягчающим эффектом.

15 В состав линимента гипорамина для более мягкого воздействия при лечении второй стадии вирусной инфекции, сопровождающейся образованием корочек, введена масляная фаза, представленная маслом касторовым (*Oleum Ricini*) или маслом вазелиновым (*Oleum Vaselini*), которые обладают хорошим ранозаживляющим действием и хорошо впитывается кожей.

20 Масло касторовое и масло вазелиновое применяется в фармацевтической технологии наружных лекарственных форм в силу своей доступности и благодаря удовлетворительным технологическим показателям. Заявляемое соотношение компонентов найдено экспериментальным путем (см. табл.1), является оптимальным и позволяет получить технический результат, соответствующий поставленной задаче: линимент гипорамина отвечает всем требованиям госфармакопеи XI изд., нормативным

25 требованиям на субстанцию гипорамин, обладает приятными органолептическими свойствами и имеет срок годности 3 года. Согласно экспериментальным данным высвобождение действующих веществ из основ, в состав которых входят вазелин и ланолин, происходит медленно (5). В связи с этим разработанная новая лекарственная форма Гипорамина - линимент, принципиально отличается от лекарственных форм на основе вазелина. В основе

30 линимента в качестве структурообразователя использован гидрофильный полимер Карбопол, хорошо набухающий в воде и обеспечивающий полное и пролонгированное высвобождение лекарственного вещества, а также образующий тончайшие пленки при высыхании.

Таким образом, разработан оптимальный состав новой мягкой лекарственной формы Гипорамина и рациональная схема получения.

35 Пример 1. Смачивают 50 мл воды 1,5 г карбомера 940 и смесь диспергируют и нейтрализуют добавлением 1,3 г триэтаноламина. Гипорамин 0,5 г и кислоту сорбиновую 0,1 г растворяют в 23,7 мл воды. Полученный раствор прибавляют к нейтрализованной водной дисперсии карбомера, перемешивают до получения однородной смеси, после чего прибавляют 10,0 г, глицерина, 1,0 г твина - 80 и 10,0 г масла касторового смешивают

40 до получения однородного линимента. Приготовленный линимент фасуют в тубы. Полученный линимент соответствует всем нормативным требованиям.

Пример 2. Линимент гипорамина получают аналогично примеру 1 исходя из 0,5 г гипорамина, 1,25 г карбомера 980, 0,09 г нипагина, 10,0 вазелинового масла, 1,1 г триэтаноламина, 10,0 г глицерина, 1,0 г твина, 76,06 г воды. Полученный линимент

45 соответствует всем нормативным требованиям.

Список литературы

1. Алексеев К.В. Теоретическое и экспериментальное обоснование применения редкосшитых акриловых полимеров в технологии мягких лекарственных форм (мазей

и гелей) и биопрепаратов: Дис....докт. фарм. наук. - М., 1993. - 59 с.

2. Алюшин М.Т. Роль новых вспомогательных веществ в совершенствовании технологии мягких лекарственных форм // Фармация. - 1980. - Т.29. - №1. - С.51-52.

3. Астраханова М.М., Охотникова В.Ф., Сокольская Т.А., Джавахян М.А. Разработка мягких лекарственных форм, содержащих растительные экстракты. Материалы Региональных медико-фармацевтических научно-практической конференции Медфармконференция. - 2006, Москва 2006. Стр.33..

4. Вичканова С.А., Крутикова Н.М. Особенности клинической эффективности гипорамина при вирусных инфекциях. // Материалы II научного конгресса «Традиционная медицина: теоретические и практические аспекты». - Чебоксары. - с.88.

5. Грязина А.Г., Загорученко Е.А. О действии ланолина на кожу // Фармация. - 1981. №2 - С.42-46.

6. Государственная фармакопея, XI изд., вып.2, ч.1 и 2, М., 1990.

7. Гунько В.Г. Проблемы рационального подбора вспомогательных веществ в мазях с учетом их назначения // Современные аспекты создания и исследования лекарственных форм. Тез. докл. Всес. конф., - Баку, 1984. - С.87-89.

8. Крепкова Л.В., Бортникова В.В., Шкаренков А.А., Кузнецов Ю.Б., Боровкова М.В. Токсикологическая оценка нового противовирусного препарата гипорамин. Серия «Научные труды» «Разработка и внедрение новых методов и средств традиционной 20 медицины». М., 2001, т.2, с.191-192.

9. Семкина О.А., Джавахян М.А., Левчук Т.А., Охотникова В.Ф. Вспомогательные вещества, используемые в технологии мягких лекарственных форм (мазей, гелей, линиментов, кремов). Химико-фармацевтический журнал, Т. 39, №9, 2005, с.45-48.

10. V.A. Vukov, O.N. Tolkachev, V.I. Morozov, O.P. Sheichenko, V.I. Sheichenko, L.D. Shipulina, L.V. Krepkova. Experimental toxicological study of Hiporamin: An Anti-viral Drug from Seabuckthorn, Seabuckthorn Hhipophae L): A Multipurpose Wonder Plant, vol.3 (V. Singh, Editor inChief, 2008), p.357-360, Daya publishing house, New Delhi, India.

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция, обладающая противовирусным и противовоспалительным действием, содержащая терапевтически эффективное количество гипорамина и целевые добавки, отличающаяся тем, что в качестве целевых добавок содержит карбомер, глицерин, масло вазелиновое, кислоту сорбиновую, полисорбат и воду при следующем соотношении компонентов, г:

35 Гипорамин 0,5
Карбомер 1,0-1,5
Триэтаноламин 1,3-1,5
Глицерин 9,0-10,0
Твин-80 1,0-1,3
40 Масло касторовое 9,0-10,0
Кислота сорбиновая 0,2-0,3
Вода очищенная до 100,0

2. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что в качестве смягчающего агента используют масло вазелиновое.

3. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, отличающаяся тем, что в качестве карбомера она содержит карбомер 940 или карбомер 980.

4. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, отличающаяся тем, что в качестве консерванта в лекарственную форму введен нипагин.