



УКРАЇНА

(19) UA (11) 97076 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 31/63 (2006.01)

A61K 31/125 (2006.01)

A61P 29/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) МАЗЬ ПРОТИЗАПАЛЬНА НА ОСНОВІ СУЛЬФАНІЛАМІДУ

1

2

(21) a201105168

(22) 22.04.2011

(24) 26.12.2011

(46) 26.12.2011, Бюл.№ 24, 2011 р.

(72) БАБІЙ СВІТЛАНА ВОЛОДИМИРІВНА, БАБІЙ
АЛЬОНА ВОЛОДИМИРІВНА, ЧЕРПАК ОЛЕК-
САНДР МЕФОДІЙОВИЧ, ЧЕРПАК ОКСАНА МОЙ-
СІВНА(73) БАБІЙ СВІТЛАНА ВОЛОДИМИРІВНА, БАБІЙ
АЛЬОНА ВОЛОДИМИРІВНА, ЧЕРПАК ОЛЕК-
САНДР МЕФОДІЙОВИЧ, ЧЕРПАК ОКСАНА МОЙ-
СІВНА

(56) UA 83402 C2, 10.07.2008

UA 71117 A, 15.11.2004

RU 2 139 045 C1, 10.10.1999

CN 101371848 A, 25.02.2009

CN 1386506 A, 25.12.2002

CN 1114882 A, 17.01.1996

(57) 1. Мазь протизапальна, що містить сульфаніламід, камфору рацемічну, жир свинячий топлений та вазелін, яка **відрізняється** тим, що як антиоксиданти додатково містить бутилгідроксіанізол та бутилгідрокситолуол у наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

сульфаніламід	4,40-6,40
камфора рацемічна	1,50-2,10
бутилгідроксіанізол	0,005-0,01
бутилгідрокситолуол	0,005-0,01
вазелін	3,00-4,20
жир свинячий топлений	решта.

2. Мазь протизапальна за п. 1, яка **відрізняється** тим, що сульфаніламід введено у склад мазі в мікронізованому стані, причому не менше 90 % частинок мають розмір до 20 мкм і не більше 10 % частинок мають розмір до 90 мкм.

Винахід належить до фармації та медицини, зокрема до фармацевтичних композицій у формі мазей, що мають протизапальну, знеболювальну, протимікробну, ранозагоювальну та регенеруючу дію, і може використовуватись як фармакологічний засіб для зовнішнього застосування, призначений для місцевого консервативного лікування тріщин, неглибоких ран у стадії грануляції, подряпин на шкірі, запалення слизових оболонок, набряків, проктологічних захворювань, зокрема анальних тріщин, гострого та хронічного геморою, тощо.

У сучасній медицині виділяють три основних підходи до лікування проктологічних захворювань: консервативну терапію, малоінвазивне й хірургічне втручання. Однак при будь-якій стратегії лікування геморою найважливішим є застосування лікарських засобів.

Застосування місцевих фармакологічних препаратів при лікуванні проктологічних патологій у більшості випадків дозволяє досягти стійкого видужання. Крім того, засоби для місцевого застосу-

вання мають певні переваги перед іншими лікарськими формами, а саме: відносну простоту застосування, можливість поєднання місцевої і резорбційної дії, меншу кількість побічних ефектів, забезпечення на тривалий час високої концентрації діючих речовин безпосередньо в місці нанесення препарату, можливість поєднання в одному препараті декількох лікарських субстанцій різноспрямованої дії.

При лікуванні проктологічних захворювань для зручності використання доцільно комбінувати в мазях базові терапевтичні засоби. До складу більшості комбінованих мазей як протизапальний компонент входять глюкокортикоїди та нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Проте, застосування НПЗЗ значно підвищує вірогідність побічних ефектів терапії, оскільки ці препарати можуть пошкоджувати слизову оболонку прямої кишки, а місцеve лікування глюкокортикоїдами протипоказано при вірусних, грибкових та інших специфічних ураженнях прямої кишки та аноректальної ділянки.

(13) C2

(11) 97076

(19) UA

Крім того, ще одним негативним моментом є достатньо висока вартість цих препаратів.

Відомий фармакологічний засіб: мазь проти-запальна знеболювальна, що містить стрептоцид, камфору рацемічну, вазелін медичний, вітамін Е (DL- α -токоферолу ацетат), ніпагін, жир свинячий топлений у наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

стрептоцид	4,40-6,40
камфора рацемічна	1,50-2,10
вітамін Е (DL- α -токоферолу ацетат)	0,50-1,50
ніпагін	0,08-0,12
вазелін медичний	3,00-4,20
жир свинячий топлений	решта.

Мазь протизапальна знеболювальна, в основі якої лежать речовини, що мають низьку токсичність, швидко резорбуються слизовими, при цьому мають широкий спектр фармакологічної активності (1).

Даний фармакологічний засіб за складом найбільш близький до запропонованої нами мазі. Мазь протизапальну знеболювальну вибрано як прототип.

Проте, термін придатності даної мазі проти-запальної знеболювальної при температурі від 8 до 15 °С становить лише 12 місяців, оскільки вітамін Е (DL- α -токоферолу ацетат), введений в концентрації 0,50-1,50 %, не забезпечує достатній захист мазі від процесу окисації.

В той же час, $\geq 90,00$ % розмірів частинок стрептоциду, який входить до складу мазі проти-запальної знеболювальної, знаходяться в діапазоні від 40 до 90 мкм, що в певній мірі негативно впливає на реологічні характеристики мазі.

В основу даного винаходу поставлена задача створення такого засобу для лікування проктологічних захворювань, який би поєднував лікувальну ефективність: протизапальну, антибактеріальну, знеболювальну, антисептичну дію, низьку токсичність, відсутність ускладнень, а також був реологічно стабільний та хімічно стабільний до процесів окисації.

Поставлена задача вирішується тим, що мазь протизапальна, яка включає сульфаніламід (стрептоцид), камфору рацемічну, вазелін, жир свинячий топлений згідно з даним рішенням, додатково містить антиоксиданти - бутилгідроксіанізол та бутилгідрокситолуол у наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

сульфаніламід	4,40-6,40
камфора рацемічна	1,50-2,10
бутилу гідроксіанізол	0,005-0,01
бутилу гідрокситолуол	0,005-0,01
вазелін	3,00-4,20
жир свинячий топлений	решта.

Поставлена задача також вирішується також тим, що сульфаніламід введено у склад мазі в мікронізованому стані, причому не менше 90 % частинок мають розмір до 20 мкм і не більше 10 % частинок мають розмір до 90 мкм.

Розроблена рецептура є новою композицією, в основі якої лежать речовини, що мають низьку токсичність, швидко резорбуються слизовими обо-

лонками, при цьому мають широкий спектр фармакологічної активності - протизапальну, знеболювальну, антисептичну, ранозагоювальну дію, високу хімічну стабільність до процесів окисації (3 роки при температурі не вище 25 °С), а також покращену ступінь структурованості - фізичну стабільність.

Оптимальний фармакологічний ефект мазі протизапальної проявляється за рахунок комплексної дії даного складу компонентів взятих в даному співвідношенні.

Композиція діє протизапально - зникає гіперемія та набряк слизової оболонки варикозно розширених вен в ділянці заднього проходу, болотамувально - зменшуються больові відчуття, сприяє покращенню кровообігу в розширених венах, тим самим перешкоджаючи їх інфікуванню і виникненню тромбофлебиту.

Активний компонент мазі протизапальної - камфора рацемічна - проявляє подразнюючу, слабу антисептичну та протизапальну дію. Камфора є одним з основних представників аналептичних засобів (analeptikos з грецької - відновлюючий, зміцнюючий). Під впливом камфори, завдяки її аналептичним властивостям, звужуються периферичні кровоносні судини, гальмується агрегація тромбоцитів, що сприяє послабленню судинного тону, посиленню мікроциркуляції [2].

Одним з головних терапевтично діючих компонентів засобу, що заявляється, є сульфаніламід (стрептоцид) - сульфаніламідний препарат, що має властивість пригнічувати ріст грампозитивних і грамнегативних бактерій, деяких найпростіших (збудників малярії, токсоплазмозу), хламідій (при трахомі, паратрахомі). Його дія пов'язана головним чином з порушенням утворення необхідних для розвитку мікроорганізмів фолату і дигідрофолату, у молекулу яких входить пара-амінобензойна кислота. Сульфаніламіді близькі за хімічною будовою до пара-амінобензойної кислоти, вони захоплюються мікробною клітиною замість пара-амінобензойної кислоти і тим самим порушують протікання у ній обмінних процесів.

Введення до складу мазі протизапальної сульфаніламіду в мікронізованому стані (≥ 90 % частинок мають розміри менше 20 мкм, ≤ 10 % частинок мають розміри менше 90 мкм) покращує реологічні характеристики продукту за рахунок більш високої дисперсності частинок сульфаніламіду у порівнянні з маззю-прототипом (≥ 90 % частинок мають розміри від 40 до 90 мкм), що зумовлює включення частинок у єдину структурну сітку системи, т. т. одержана мазь протизапальна стає більш структурно однорідною, еластичною і пластичною у порівнянні з маззю-прототипом. Ефективність введення в мазь протизапальну мікронізованого сульфаніламіду (стрептоциду) пояснюється прикладом 1.

Приклад 1.

Порівняльна характеристика залежності ефективної в'язкості від швидкості деформації мазі протизапальної та мазі-прототипу

Таблиця 1

Залежність ефективної в'язкості $\eta_{\text{еф}}$ від швидкості деформації D_r мазей ($t=25^\circ\text{C}$)

Зразки мазі	Ефективна в'язкість (Па·с)	Швидкості деформації D_r
Мазь протизапальна (розміри частинок сульфаніламиду (стрептоциду) від 5 до 40 мкм ($\geq 90\%$ частинок))	101,60	$0,556\text{ c}^{-1}$
	56,23	$1,668\text{ c}^{-1}$
	1,82	243 c^{-1}
	1,09	486 c^{-1}
Мазь-прототип (розміри частинок сульфаніламиду (стрептоциду) від 40 до 90 мкм ($\geq 90\%$ частинок))	36,20	$0,556\text{ c}^{-1}$
	43,38	$1,668\text{ c}^{-1}$
	1,75	243 c^{-1}
	0,98	486 c^{-1}

З таблиці 1 видно, що мазь-прототип, яка містить сульфаніламід (стрептоцид) з розмірами частинок від 40 до 90 мкм, в ділянці невисоких швидкостей деформації (течії) має чітко виражений нестационарний характер. При вищих швидкостях деформації цей ефект нівелюється. Причиною цього є наявність включень (частинок) з розміром $> 0,04\text{ мм}$ (40 мкм). При використанні вимірювального пристрою типу "конус-плита", присутність частинок таких розмірів призводить до механічного зачеплення і блокування вимірювального конуса. Якщо вихідні дані ефективної в'язкості мазі-прототипу становлять $36,20\text{ Па} \times \text{с}$ при швидкості деформації $D_r=0,556\text{ c}^{-1}$, то при збільшенні швидкості деформації до $D_r=1,668\text{ c}^{-1}$ значення ефективної в'язкості зростає до $43,38\text{ Па} \times \text{с}$, а далі при зростанні швидкості деформації до 243 c^{-1} та 486 c^{-1} знову зменшується, що свідчить про реологічну аномалію, яка пов'язана з реологічними особливостями грубодисперсної фракції частинок стрептоциду (від 40 до 90 мкм).

Введення в мазь протизапальну сульфаніламід у більш мікронізованому стані (від 5 до 20 мкм) призводить до посилення структурованості та покращення реологічних характеристик мазі. Характер реологічної поведінки мазі виразно змінюється внаслідок збільшення дисперсності частинок сульфаніламід. В реологічному відношенні система стає більш стабільною, зміна в'язкості при зростанні швидкості деформації є більш плавною,

загальний рівень структурованості (в'язкості) мазі значно посилюється, т. т. мазь протизапальна стає більш структурно однорідною, еластичною і пластичною у порівнянні з мазью-прототипом.

Вазелін і жир свинячий топлений введено як компоненти гідрофобної основи, яка забезпечує гомогенізацію всіх діючих речовин, утримання їх на поверхні шкіри чи слизової оболонки, необхідну ступінь вивільнення. Крім того, ці компоненти мають пом'якшувальну дію.

Введення в засіб бутилгідроксіанізолу в концентрації $0,01\%$ та бутилгідрокситолуолу в концентрації $0,01\%$ забезпечує антиоксидантну дію протягом 3 років зберігання, що значно перевищує антиоксидантну дію вітаміну Е (DL- α -токоферолу ацетат) в концентрації $1,00\%$.

Стабільність мазі протизапальної до процесів оксидзації пояснюється прикладом 2.

Приклад 2.

Стабільність мазей до процесів оксидзації.

До складу основи мазі входить жир свинячий топлений - нейтральна основа, яка має здатність до оксидзації при тривалому зберіганні.

З метою запобігання оксидзації мазей до їх складів вводили антиоксиданти та визначали перекисне число, загальноприйнятим фармакопейним методом (3).

Результати дослідження перекисного числа зразків мазі представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Результати дослідження перекисного числа зразків мазі протизапальної та мазі-прототипу протягом 3 років зберігання

Прискорене зберігання ($40\pm 2^\circ\text{C}$; відносна вологість $75\pm 5\%$)							
Найменування мазі (антиоксиданти)	Показники перекисного числа, ммоль/кг						
	Початок	1 міс.	2 міс.	3 міс.	6 міс.	9 міс.	12 міс.
Мазь протизапальна (бутилгідроксіанізол, бутилу гідрокситолуол)	0,71	0,83	1,01	1,25	1,81	2,55	-
Мазь-прототип (DL- α -токоферолу ацетат)	0,68	0,89	1,25	2,35	3,96	5,48	-

Продовження таблиці 2

Довготривале зберігання (25 ± 2 °C; відносна вологість 60 ± 5 %)							
Найменування мазі (антиоксиданти)	Показники перекисного числа, ммоль/кг						
	Початок	3 міс.	6 міс.	9 міс.	12 міс.	24 міс.	36 міс.
Мазь протизапальна (бутилгідроксіанізол, бутилгідрокситолуол)	0,71	0,80	0,92	1,08	1,19	1,70	2,60
Мазь-прототип (DL- α -токоферолу ацетат)	0,68	0,88	1,28	1,75	2,32	3,36	5,69

Виходячи з одержаних результатів (таблиця 2), найбільш ефективними антиоксидантами для мазі протизапальної на основі жиру свинячого топленого є бутилу гідроксіанізол та бутилу гідрокситолуол в концентраціях 0,01 %, які, за показником перекисного числа, приблизно в 2 рази діють ефективніше, ніж DL- α -токоферолу ацетат в концентрації 1,5 % в мазі-прототипі: якщо свіжотоворені зразки обох мазей мали практично однакове значення перекисного числа 0,68-0,71 ммоль/л, то під час прискореного зберігання в камері стабільності при температурі 40 ± 2 °C та відносній вологості 75 ± 5 % показники перекисного числа мазі протизапальної через 3 міс. становили 1,25 ммоль/кг, через 6 міс. - 1,81 ммоль/кг, через 9 міс. - 2,55 ммоль/кг, то в мазі-прототипі, відповідно, через 3 міс. - 2,35 ммоль/кг, через 6 міс. - 3,96 ммоль/кг, через 9 міс. - 5,48 ммоль/кг. Аналогічні результати одержано в умовах довготривалого зберігання при температурі 25 ± 2 °C та відносній вологості 60 ± 5 %: показники перекисного числа мазі протизапальної через 12, 24 та 36 міс. становили, відповідно, 1,19 ммоль/кг, 1,75 ммоль/кг та 2,38 ммоль/кг, то в мазі-прототипі за аналогічні проміжки часу становили, відповідно, 2,32 ммоль/кг, 3,36 ммоль/кг та 5,69 ммоль/кг.

Таким чином, розроблений склад забезпечує наступні фізико-хімічні властивості мазі протизапальної:

- однорідний розподіл та мікронізований розмір частинок сульфаніламідів;
- однорідний розподіл мікронізованих частинок стрептоциду в основі мазі-суспензії;
- структурну в'язкість, що забезпечує фізичну стабільність мазі-суспензії в процесі зберігання, а також мазеподібну консистенцію і належну екструзію мазі з туб;
- низькі значення перекисного числа мазі в процесі зберігання, що забезпечує хімічну стабільність мазі-суспензії;
- однорідність мазі відповідає вимогам фармакопей.

Всі компоненти мазі протизапальної є доступними, що дозволяє розширити асортимент ефективних засобів для лікування захворювань.

Приклад 3.

Лабораторні експериментальні доклінічні дослідження.

Ефективність підтверджена лабораторними, експериментальними доклінічними дослідженнями саме як антигеморойного засобу: мазь протизапальна, як і мазь-прототип, в однаковій мірі проявляли виражений протизапальний та знеболювальний ефект, значно зменшували прояв патологічного процесу: достовірно зменшились розмір ураженої ділянки прямої кишки, набряк, гіперемія та кількість крововиливів у порівнянні з нелікованими тваринами.

Приклад 4.

Клінічне дослідження мазі протизапальної.

На підставі клінічного, клініко-лабораторного і статистичного аналізу результатів клінічного дослідження можна зробити висновки:

- мазь протизапальна у хворих з анальної тріщиною в досліджуваних дозах добре переносилася хворими;
- мазь протизапальна проявила значний клінічний ефект у лікуванні анальних тріщин, усуваючи запальний процес і больові відчуття (гострі анальні тріщини загоювались у 90 % пацієнтів на 5-7 день лікування);
- ефективність лікування маззю протизапальною оцінювалась на підставі динаміки наступних показників:

клінічні прояви геморою (ступінь запалення гемороїдальних вузлів: гіперемія, набряк, болючість при пальпації;

стан гемороїдальних вен, наявність виразок і тромбозу; суб'єктивні скарги: свербіж, печіння, анальний біль;

наявність кров'яних виділень з прямої кишки; відчуття неповної евакуації прямої кишки).

В результаті проведеного дослідження встановлено, що 14-денний курс лікування хронічного геморою у фазі загострення маззю протизапальною призводить до усунення або значного зниження вираженості основних клінічних проявів захворювання (табл. 3).

Таблиця 3

Результати оцінки ефективності мазі протизапальної

Візит	Категорія	Кількість хворих (n=51)
До лікування	запалення гемороїдальних вузлів є	51 (100,0 %)
	запалення гемороїдальних вузлів немає	0 (0 %)
Після лікування	запалення гемороїдальних вузлів є	1 (2,0 %)
	запалення гемороїдальних вузлів немає	50 (98,0 %)
До лікування	Дилатація гемороїдальних вен є	36 (70,6 %)
	Дилатації гемороїдальних вен немає	15 (29,4 %)
Після лікування	Дилатація гемороїдальних вен є	5 (9,8 %)
	Дилатації гемороїдальних вен немає	46 (90,23 %)
До лікування	наявність виразок і тромбозу є	28 (54,1 %)
	наявність виразок і тромбозу - немає	23 (45,9 %)
Після лікування	наявність виразок і тромбозу є	1 (2,0 %)
	наявність виразок і тромбозу - немає	50 (98,0 %)

У 88,2 % хворих лікування маззю протизапальною показало регресію патологічних симптомів захворювання, причому позитивна динаміка від-

значалася вже через 6 днів після початку лікування (таблиця 4).

Таблиця 4

Динаміка ступеня вираженості ознак захворювання

Показник	Категорія	Візит 1 (скринінг)	Візит 3 (ч/з 2 дні)	Візит 4 (ч/з 4 дні)	Візит 5 (ч/з 6 днів)	Візит 7 (ч/з 14 днів)
біль під час і/або після дефекації	ступінь вираженості ознак 0-1 бал	0 (0 %)	0 (0 %)	20 (39,2 %)	33 (64,7 %)	45 (88,2 %)
	ступінь вираженості ознак більше 1 бала	51 (100 %)	51 (100 %)	31 (60,8 %)	18 (35,3 %)	6(11,8 %)
кровотеча із заднього проходу при дефекації	ступінь вираженості ознак 0-1 бал	23 (45,1 %)	33 (64,7 %)	50 (98,0 %)	50 (98,0 %)	50 (98,0 %)
	ступінь вираженості ознак більше 1 бала	28 (54,9 %)	18 (35,3 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)
виділення слизу із анального каналу	ступінь вираженості ознак 0-1 бал	51 (100 %)	51 (100 %)	51 (100 %)	51 (100 %)	51 (100 %)
	ступінь вираженості ознак більше 1 бала	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

- у процесі дослідження не було зареєстровано негативних змін при фізикальному огляді, а також суб'єктивних даних;

- дані лабораторних методів обстеження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічне обстеження, вимірювання артеріального тиску, ЧСС, температура тіла), що визначаються в процесі дослідження, не виходили за межі фізіологічної норми;

- за період дослідження у пацієнтів, що приймали мазь протизапальну, не було виявлено побічних реакцій і/або явищ;

- мазь протизапальна є ефективним засобом для консервативного лікування гострого та хронічного геморою.

Таким чином, запропонована композиція має ряд суттєвих особливостей, зокрема є мало токсичною, має виражену протизапальну, анальгетичну, ранозагоювальну дію у порівнянні із традиційними засобами; високий рівень структурованості (одно-

рідність, пластичність, еластичність), а також стабільності до процесів окисації у порівнянні із маззю-прототипом, і може знайти широке застосування в клінічній практиці.

Технологія промислового виробництва потребує включення процесу мікронізації твердого компонента, а також традиційного обладнання для одержання мазей, і може бути виконана у стандартних виробничих умовах.

Джерела інформації:

1. Патент України UA № 83402 МКВ А61К9/06, А61К31/125, А61К31/63 Мазь протизапальна знеболювальна // Бабій С.В., Бабій О.В., Черпак Ол. М., Черпак Ок. М. - (дата подачі заявки: 06.07.2006; дата публік. 10.07.2008, Бюлетень № 13).

2. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х томах. - 13-е изд. - Харьков: Торсинг, 1997. - Т. 1. - С. 123-124.

