



УКРАЇНА

(19) UA (11) 44987 (13) A

(51) B A61K31/10, A61K33/34

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДВидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) ЛІКАРСЬКА КОМПОЗИЦІЯ "АРФ" ДЛЯ ЛОКАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ ДОБРОЯКІСНИХ ПУХЛИН І ПЕРЕДРАКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ

1

2

(21) 2000105776

(22) 12 10 2000

(24) 15 03 2002

(46) 15 03 2002, Бюл. № 3, 2002 р.

(72) Айзятупов Рушан Фатіхович, Попов Анатолій Федорович, Луцик Олександр Іванович

(73) Айзятупов Рушан Фатіхович

(57) Лікарська композиція для локального лікування доброякісних пухлин і передракових захворювань шкіри, що включає азотнокислу мідь, яка від-

різняється тим, що вона додатково містить азотну кислоту, диметилсульфоксид і воду при співвідношенні компонентів, мас. %

азотна кислота	4,5-67,0
азотнокисла мідь	1,0-14,5
диметилсульфоксид	1,3-18,0
вода	решта

Винахід належить до галузі медицини, а саме до дерматології, і може застосовуватися для лікування доброякісних пухлин (аденоми, фіброми), у тому числі вірусної етіології (усі форми бородавок, контагіозний моллюск) і передракових захворювань шкіри (кератоми, кератоакантоми, циліндроми та ін.).

В останні роки в усьому світі спостерігається значне зростання кількості пухлинних захворювань шкіри, у тому числі доброякісних, вірусної природи, передракових. Ці захворювання можуть призводити до втрати працездатності, часто рецидивують. Існуючі терапевтичні засоби не завжди цілком викликають зазначені шкірні захворювання, викликають суб'єктивне відчуття болю у пацієнтів. Тому виникає необхідність пошуку нових більш ефективних засобів лікування.

Відома лікарська композиція (ЛК) для локального лікування бородавок, що включає подофілін, етанол, сірчаний ефір у масовому співвідношенні 1 : 5 : 5 (Арутюнов В. Я. Кожные и венерические болезни - М. Медицина, 1972 - С. 208, 210).

Недоліком відомої ЛК є часті рецидиви захворювання після проведеного з її застосуванням лікування.

Відома також ЛК для локального лікування доброякісних пухлин, у тому числі бородавок, що включає молочну кислоту, саліцилову кислоту, резорцин, коподій (Скрипкин Ю. К. Кожные и венерические болезни - М. Медицина, 1979 - С. 107).

Недоліком відомої ЛК є ускладнення, що супроводжують лікування, у вигляді подразнень шкіри та хімічних опіків.

Відома ЛК для локального лікування доброякісних пухлин і передракових захворювань шкіри, яка за сукупністю істотних ознак та за досягнутим технічним результатом є найближчою до композиції, що заявляється, обрана за прототип і включає суміш азотнокислої міді і молочної кислоти при співвідношенні компонентів 1 : 2 : 3 : 1 (А. св. СРСР № 229744, Кл. 30h, 2/02, МПК А61К, 1968 р., Бюл. № 33).

Недоліками відомої ЛК є низька ефективність терапії при її застосуванні, часті рецидиви хвороби після лікування, хімічна агресивність локальної дії на шкіру, що проявляється у вигляді опіків, виразок, ерозій, короткий термін придатності засобу до вживання через нестійкість молочної кислоти, неекономічність застосування через велику витрату при лікуванні.

В основу винаходу поставлена задача в ЛК для локального лікування доброякісних пухлин і передракових захворювань шкіри шляхом введення в неї нових інгредієнтів і зміни кількісного співвідношення інгредієнтів забезпечити посилення її кератопластичної та антивірусної дії на патологічне новоутворення, прискорення її проникнення в тканини при зниженні агресивної побічної реакції на здорову шкіру, що призведе до швидкого досягнення стійкого лікувального ефекту. При цьому ефективність лікування в порівнянні з прототипом зростає від 60 - 70% до 96,7%.

Поставлена задача вирішується тим, що відома ЛК для локального лікування доброякісних пухлин і передракових захворювань шкіри, що включає азотнокислу мідь, додатково містить азотну

(13) A

(11) 44987

(19) UA

кислоту, диметилсульфоксид (ДМСО) і воду при співвідношенні компонентів, мас %

азотна кислота	4,5 - 67,0
азотнокисла мідь	1,0 - 14,5
ДМСО	1,3 - 18,0
вода	решта

Між сукупністю ознак винаходу і технічним результатом, якого досягають при його реалізації, існує причинно - наслідковий зв'язок

Відома ЛК (прототип), що включає суміш азотнокислої міді і молочної кислоти при співвідношенні компонентів 1 : 2 і 3 : 1, є дуже агресивною по відношенню до біологічних тканин. При нанесенні на шкіру вона залишає опіки, ерозії і виразки, які довго не загоюються. Зі спеціальної літератури відомо, що молочна кислота належить до засобів для припікання та руйнування біологічних тканин. Застосування в дерматології високих концентрацій молочної кислоти ускладнюється опіками, ерозіями, виразками (Скрипкин Ю. К., Машкиплейсон А. Л., Шарапова Г. Я. Кожные и венерические болезни - М. Медицина, 1997 - С 58)

Про біологічну дію азотнокислої міді (нітрату міді) відомо, що її кристалогидрат проявляє фунгіцидну дію (Химический энциклопедический словарь / Гл. редактор Кнунянц И. Л. - М. Советская энциклопедия, 1983 - С 315)

Недостатня ефективність відомої ЛК (за прототипом) при лікуванні доброякісних пухлин і передракових захворювань шкіри може пояснюватися повільним проникненням відомого засобу в тканини глибоко розташованих новоутворень, а також слабкістю протівірусної активності, оскільки більшість цих захворювань має вірусну природу. Лікувальна дія відомої ЛК обмежується тільки кератопластичною реакцією на поверхневі біологічні тканини новоутворень. Тому курс лікування за допомогою відомої ЛК занадто довгий (20 - 25 днів), і

рецидиви захворювання настають часто (у 30 - 40 % випадків). На тривалість лікування негативно впливають також агресивні властивості відомої ЛК, оскільки отримані хімічні опіки, ерозії і виразки довго не гояться.

ДМСО відомий у фармакології як зовнішній засіб для локального застосування при запальних захворюваннях опорно-рухового апарату. ДМСО проявляє помірну антисептичну, фібринолітичну дію і здатність проникати через біологічні мембрани, у тому числі через шкірні бар'єри (Машковский М. Д. Лекарственные средства - М. Медицина, 1993 - С 222)

При дії азотної кислоти на біологічні тканини відбувається реакція нитрування органічних речовин, що входять до складу цих тканин. Окрім того, білок шкіри під дією азотної кислоти й азотнокислої міді піддається денатурації, у результаті чого білок втрачає свої біологічні властивості (Сопін Є. Ф., Литвиненко А. Р. Біологічна хімія - Київ. Вища школа, 1972 - С 33)

Вода є нешкідливим біологічно прийнятним розчинником інгредієнтів ЛК, що заявляється.

ЛК, що заявляється, а також дві відомі (аналог і прототип) і три дослідні композиції (за № № 1 - 3 три варіанти якісного складу заявленої ЛК) були випробувані на 100 пацієнтах, що перебували у віці від 5 до 57 років, з давністю захворювання від 1 місяця до 5 років. Піддослідними були пацієнти з такими діагнозами: прості бородавки - 19 чоловік, підшовні бородавки - 17, юнацькі бородавки - 15, фіброми - 11, гостроконечні кондиломи - 9, контагіозний моллюск - 9, старечі кератоми - 8, кератоакантоми - 7, циліндроми - 5. Засіб наносили точно на зону новоутворення 1 - 3 рази на день до його цілковитого зникнення. Результати випробувань занесено в таблицю.

Таблиця

Порівняльна ефективність ЛК, що заявляється, відомих і дослідних ЛК

Композиція	Якісний склад ЛК (n – число хворих)	Кількісний вміст компонентів в ЛК, мас % (приклади I - III)			Ефективність лікування						
					Термін цілковитого вилікування, дні			Кількість рецидивів, % випадків			Ускладнення лікування
		I	II	III	I	II	III	I	II	III	
Аналог	подофілін, етанол, сірчаний ефір (n = 10)	9,0 45,5 45,5			30 - 35			40			почервоніння
Прототип	Азотнокисла мідь, молочна кислота (n = 30)	33,3 66,7	75,0 25,0		20 - 23	22 - 25		30	40		ерозії, язви, опіки
Заявлена ЛК	Азотна кислота, Азотнокисла мідь, ДМСО, вода (n = 30)	4,5	45,0	67,0	10	5	7	3,3	0	0	відсутні
		1,0	10,0	14,5	-	-	-				
		1,3	13,0	18,0	15	7	10				
		93,2	32,0	0,5							
Дослідна ЛК №1	Азотнокисла мідь, ДМСО, вода (n = 10)	1,0	10,0	14,5	25	22	24	30	20	20	подразнення алергія
		1,3	13,0	18,0	-	-	-				
		97,7	77,0	67,5	28	25	26				

Продовження таблиці

Дослідна ЛК №2	Азотна кислота, ДМСО, вода (n = 10)	4,5 1,3 94,2	45,0 13,0 42,0	67,0 18,0 15,0	30 - 32	26 - 28	27 - 29	30	20	30	почервоніння
Дослідна ЛК №3	Азотна кислота, азотнокисла мідь, вода (n = 10)	4,5 1,0 94,5	45,0 10,0 45,0	67,0 14,5 18,5	29 - 31	27 - 30	29 - 31	40	30	30	опіки, алергія

Як видно з таблиці, ЛК, що заявляється і включає азотнокислу мідь, а замість агресивної і нестійкої молочної кислоти - азотну кислоту, ДМСО і воду, ефективніше, ніж відомі, викликає доброякісні пухлини і передракові захворювання шкіри. Підвищена ефективність терапії виражається в коротких термінах лікування і пояснюється потенціюючою дією інгредієнтів один на одного, а також здатністю ДМСО проникати через біологічні мембрани і «транспортувати» інші інгредієнти ЛК у глибину тканин, що піддаються терапії. Додатковим і несподіваним позитивним ефектом у лікувальній дії ЛК, що заявляється, є майже цілковита відсутність рецидивів хвороби. Точні причини цього явища невідомі. Можливо, ЛК, що заявляється, притаманна нова властивість - посилена антивірусна активність. Випробувати запропоновану ЛК на антивірусну активність не представляється можливим через її агресивну дію на мікроорганізми. Однак досліді вказують на непрямі свідчення антивірусної активності ЛК, що заявляється, такі, як успішне лікування деяких вірусних захворювань шкіри: пухирцевий лишай (5 випадків), рецидивуючий герпес (8 випадків), а також нез'ясовно швидко й ефективно її дія за прямим призначенням лікування доброякісних пухлин і передракових захворювань шкіри, більшість з яких мають вірусну природу (плоскі, юнацькі, підошовні бородавки, гостроконечні кондиломи, контагіозний моліуск). Завдяки новій властивості розширився спектр хвороб, який можна вилікувати за допомогою ЛК, що заявляється.

Проявилася також додаткова неочікувана властивість ЛК, що заявляється - відсутність виразкових подразнень, опіків шкірних поверхонь навколо новоутворень, завдяки чому також скорочується термін лікування. Можливо, агресивні властивості азотної кислоти і азотнокислої міді в засобі, що заявляється, нівелюються взаємними реакціями інших інгредієнтів.

Якісний склад ЛК, що заявляється, підібрано дослідним шляхом. Відсутність будь-якого інгредієнта в її складі не дозволяє отримати необхідний технічний результат (див таблицю дослідні ЛК за

№№ 1 - 3).

Істотною ознакою винаходу є кількісне співвідношення інгредієнтів у складі Ж, що заявляється ЛК, яка включає менше 4,5 мас % азотної кислоти, менше 1,0 мас % азотнокислої міді, менше 1,3 мас % ДМСО і понад 93,2 мас % води, через сильне розведення практично не проявляє лікувальної дії. А в ЛК, що містить понад 67,0 мас % азотної кислоти, понад 14,5 мас % азотнокислої міді, понад 18,0 мас % ДМСО і менше 0,5 мас % води, будуть присутні нерозчинені кристали солі, тому вона агресивно діятиме на шкіру і застосовувати її з лікувальною метою небезпечно.

Перевагами ЛК, що заявляється, у порівнянні з прототипом є висока ефективність терапії при її застосуванні, практична відсутність рецидивів хвороби після курсу лікування, відсутність негативних побічних ефектів у вигляді хімічних опіків, виразок, ерозій, тривалий термін придатності засобу, невелика витрата при лікуванні.

ЛК, що заявляється, готують із застосуванням звичайної техніки змішування. Очищену воду (приблизно половину рецептурного об'єму) наливають у скляну, емальовану чи порцелянову посудину відповідної величини. У воду висипають азотнокислу мідь і перемішують склянкою мішалкою до повного розчинення солі. Інші інгредієнти додають по одному при перемішуванні, дозволяючи кожному розчинитися перед додаванням наступного. Після того, як всі інгредієнти додано, залишок очищеної води використовують для доведення суміші до 100 мас %.

Для приготування ЛК, що заявляється, використовують аптечний ДМСО 100%-ної концентрації виробництва, наприклад, фірми Татхімфарм - препарати (Росія), концентровану азотну кислоту марки «х 4», що виробляється на ПО «Стирол» (Україна), азотнокислу мідь марки «х 4» - на Сакському ХЗ (Україна), воду дистильовану або водопровідну, очищену за допомогою фільтрів для очищення води. Термін придатності ЛК, що заявляється, складає 5 - 7 років.

Три конкретних приклади композиції, що заявляється, приведено в таблиці.