



УКРАЇНА

(19) UA (11) 58886 (13) A

(51) 7 A61K9/12, A61K35/64

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ
ВЛАСНИКА
ПАТЕНТУ

(54) ПРОТИПРОМЕНЕВИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ У ФОРМІ ПЛІВКОУТВОРЮЮЧОГО АЕРОЗОЛЮ

1

2

(21) 2002119120

(22) 15 11 2002

(24) 15 08 2003

(46) 15 08 2003, Бюл. № 8, 2003 р.

(72) Тихонов Олександр Іванович, Андреева Інна
Вікторівна(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ, Тихонов Олександр Іванович(57) Протипромєневий лікарський засіб у формі
плівкоутворюючого аерозолю на основі прополісу
з вмістом спирту етилового та хладону як пропе-ленту, який відрізняється тим, що містить фе-
нольний гідрофобний препарат прополісу та до-
датково - тримеканін, полівінілпіролідон при
наступному співвідношенні компонентів, мас. %

фенольний гідрофобний препарат	
прополісу	0,8-0,85
тримеканін	4,0-4,2
полівінілпіролідон	8,0-8,5
спирт етиловий	69,0-71,0
хладон	решта

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної
галузі, зокрема до лікарських засобів на основі
продуктів бджільництва, а саме, до
плівкоутворюючих аерозолів з фенольним
гідрофобним препаратом прополісу (ФГПП), які
мають протипромєневу дію.

Відомі вітчизняні піноутворюючі аерозолі ан-
тибактеріальної, протизапальної, репаративної дії
Гіпозоль-АН та Олазоль (Лекарственные препара-
ты Украины 1999-2000, Харьков, «Прапор», 1999,
Т 1, стор 293, Т 2, стор 223-224), основною діючою
речовиною яких є обліпихова олія (Олазоль) та її
синтетичний аналог аєкол (Гіпозоль-АН). Препарат
Олазоль проявляє додатково місцевоанестезуючу
дію, а Гіпозоль-АН - протипротозойну дію.

Проте відомі препарати не мають вираженої
протипромєневої дії.

Відомі також плівкоутворюючі аерозолі Левазін
та Пластубол (Фармацевтические аэрозоли /
Г.С. Башура, П.П. Неугодов, Я.И. Хаджай и др. // М.
Медицина, 1978, стор 52), які містять компоненти
синтетичного походження і призначені для ліку-
вання травм і невеликих опіків (Левазін) та вико-
ристання в хірургії, в акушерській практиці, уроло-
гії, дерматології (Пластубол).

Зазначені засоби не мають вираженої проти-
промєневої дії і не призначені для лікування про-
мєневих уражень шкіри.

Найближчим до заявленого засобу за складом
компонентів є аерозоль Пропосол (Лекарственные
препараты Украины 1999-2000, Харьков, Прапор,
1999, Т 2, стр 375), до складу якого входять про-
поліс 6г/100г, гліцерин 14г/100г, спирт етиловий
80г/100г, хладон. Засіб використовується у стома-

тології як протизапальний засіб з анальгезуючим
та дезінфекуючим ефектом.

Проте відомий засіб не призначений для вико-
ристання у медичній радіології.

Завданням винаходу є створення нового лі-
карського засобу - плівкоутворюючого аерозолю
на основі продуктів бджільництва для лікування і
профілактики промєневих ушкоджень, в якому
шляхом створення композиції з вмістом фенольно-
го гідрофобного препарату прополісу (ФГПП), міс-
цевого анестетику - тримеканіну та допоміжних ре-
човин - розчинника, плівкоутворювача та
пропеленту, досягається оптимальне поєднання
технологічних властивостей лікарської форми з
вираженим лікувальним ефектом, в результаті
чого одержується ефективний лікарський засіб з
протипромєневою дією.

Поставлене завдання вирішується таким чи-
ном, що у протипромєневому лікарському засобі у
формі плівкоутворюючого аерозолю на основі
прополісу з вмістом спирту етилового та хладону у
якості пропеленту передбачено використання
ФГПП та додатково - тримеканіну, полівінілпіролі-
дону при наступному співвідношенні компонентів,
мас. %

фенольний гідрофобний препарат	
прополісу	0,8-0,85
тримеканін	4,0-4,2
полівінілпіролідон	8,0-8,5
спирт етиловий	69,0-71,0
хладон	решта

Якісний і кількісний склад заявленого лікарсь-
кого засобу визначено експериментальним шля-

(13) A

(11) 58886

(19) UA

хом на основі фізико-хімічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень

ФГПП та тримеканін відіграють роль активних діючих компонентів заявленого лікарського засобу

Тримеканін потенціює анальгезуючу дію ФГПП у заявленій композиції. Фармакологічні дослідження свідчать про те, що концентрація ФГПП менша за 0,8, суттєво знижує протипроменеву активність засобу

Збільшення вмісту ФГПП не призводить до суттєвого підвищення фармакологічної активності засобу, проте погіршує його технологічні властивості - змінюється рН, що негативно впливає на якість аерозолію

Збільшення вмісту тримеканіну незначно впливає на місцево анестезуючий ефект. Зменшення ж вмісту веде до зменшення глибини і тривалості, а також збільшення часу настання анестезії, то ж обраний вміст анестетику - оптимальний для даного лікарського засобу

Полівінілпіролідон (ПВП) використаний у якості плівкоутворювача. Зменшення вмісту полівінілпіролідону веде до утворення плівки, яка має значну кількість пор. Збільшення призводить до напливів на поверхні, що негативно впливає на якість плівки. Плівка з обраним вмістом плівкоутворювача має частково-пористу структуру, що дає змогу шкіряним покривам і слизовим оболонкам зберігати процеси обміну з зовнішнім середовищем

Спирт етиловий відіграє у композиції роль розчинника компонентів, одночасно стабілізуючи та дезинфікуючи розчин, сприяє подовженню терміну його дії. Заявлений інтервал кількісного вмісту спирту етилового є необхідним і достатнім для одержання заявленого лікарського засобу з очікуваними фармакологічними і технологічними властивостями

В якості пропеленту використаний зріджений газ хладон, зокрема хладон-134А. Його вибір обумовлений нейтральністю до всіх компонентів заявленого засобу, не токсичністю, безпечністю у використанні, властивістю не руйнувати озоновий шар

Заявлений кількісний вміст хладону забезпечує ефективну евакуацію засобу з аерозольного балону і обумовлений фізичними параметрами розчину лікарського засобу (густина, в'язкість)

Якісний і кількісний вміст компонентів заявленого засобу визначений експериментальним шляхом і не відомий з джерел інформації

Компоненти, що входять до складу заявленого засобу, використовуються у фармації, проте саме заявлена композиція дозволяє одержати ефективний протипроменевий засіб у формі плівкоутворюючого аерозолію, в якому ефективно

поєднуються як фармакологічні, так і технологічні властивості засобу

Заявлений засіб одержують шляхом розчинення компонентів у спирті етиловому. Одержаний розчин розфасовують у балони необхідної ємності і вводять під тиском необхідну кількість хладону

Винахід ілюструється прикладами

Приклад 1

2,5г ФГПП розчиняли у 210 г етилового спирту, додавали 12,5г тримеканіну та 25,0 полівінілпіролідону, масу перемішували протягом 1 хвилини і залишали до повного розчинення ПВП. Одержаний розчин розфасовували у 10 аерозольних балонів ємністю 30 г з додаванням у кожний 5г хладону

Приклад 2

Специфічну протипроменеву активність аерозолію вивчали у трьох серіях експерименту. Всього експерименти проведені на 370 тваринах (щурів-самців вагою від 130 до 300г у різних серіях) у 6 повторностях

Опроміненню піддавали відтягнутий шкірний шматок на правому боці щура, завдяки чому внутрішні органи тварини не піддавали навіть мінімальній променевій дії. Як джерело випромінювання використали апарат РУМ-7. Умови опромінення: 40КВ, 10-15мА, відстань - 7,5см, фільтр - 0,5мм, алюмінієвий тубус діаметром 30мм, потужність дози 1600Р/хв, доза опромінення 5000Р одноразово

На 21 добу після опромінення у 100% тварин розвивався процес епіляції та вологий дерматит у межах опроміненої ділянки шкіри діаметром 30мм. Подальше в умовах контрольного експерименту розвивався поверхневий некроз епідермісу, ерозивно-виразкова поверхня покривається струпом і під ним поступово відбувається загоєння і епітелізація

Лікування починали на 21 добу після променевої дії. Заявлений плівкоутворюючий аерозоль наносили один раз на добу на раневу поверхню протягом 2-х тижнів. Терміни загоєння фіксували, починаючи з 21-ї доби після опромінення (з першої доби після початку лікування). У якості препаратів порівняння використовували олію обліпихи і соєву олію як препарати, які використовуються при даних патологічних процесах

Як показник загоєння використовували облік тривалості епітелізації (від моменту виникнення локального променевого ушкодження на 21 добу після опромінення і до повної епітелізації), а також терміни початку та завершення відростання волоссяного покриву у тварин. Кожний день проводився облік розмірів шкіряної рани і відповідно темпу загоєння

Результати проведених досліджень наведені у таблиці 1

Таблиця 1

Терміни загоєння променевих місцевих ушкоджень шкіри щурів при лікуванні аерозольним препаратом

Групи тварин	Кількість щурів у групі	Терміни завершення епітелізації, доба	Терміни початку відростання шерсті, доба	Терміни завершення відростання шерсті, доба
Опромінений контроль	20	31,0±2,0	44,5±2,5	56,0±3,0
Плівкоутворюючий аерозоль з ФГПП	20	18,0±1,5	22,5±2,0	26,5±3,0
Достовірність відміни, від контролю		5,1<0,01	7,0<0,001	7,9<0,001
Соева олія	20	27,0±2,0	38,0±3,0	45,5±3,0
			Відмінність не є достовірною	
Обліпихова олія	20	23,0±2,0	35,0±2,5	44,5±3,0
Достовірність відміни, від контролю		2,8<0,05	2,6<0,05	2,8<0,05

Як видно з таблиці 1 лікувальний ефект плівкоутворюючого аерозолі з ФГПП суттєво вищий, ніж при застосуванні олії обліпихи та соєвої олії. В усіх серіях експерименту із застосуванням плівкоутворюючого аерозолі з ФГПП одержаний достовірний протипроменевий ефект, який відбивається в істотному (на 40-60% і більш) при-

скоренні повної епітелізації шкіряної рани, що виникає в наслідок локальної променевої дії.

Приклад 3

У ході досліджень були вивчені різні варіанти складів (композицій) заявленого засобу, наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Компонент, мас. %	Варіант I	Варіант II	Варіант III
ФГПП	0,83	0,80	0,60
Тримекаїн	4,17	4,20	4,00
ПВП	8,33	8,10	9,00
Спирт етиловий	70,00	69,00	77,50
Хладон	16,67	17,90	11,40

Засіб за варіантом I є оптимальним з точки зору фармакологічних та технологічних властивостей.

Варіант II також відповідає очікуваним параметрам.

Склад за варіантом III не відповідає вимогам до заявленого засобу, має знижену фармакологічну активність внаслідок зменшення вмісту ФГПП, підвищену в'язкість, а також незадовільну якість плівки внаслідок збільшення кількості ПВП, недо-

статню евакуацію вмісту балону внаслідок малого вмісту пропеленту.

Заявлений протипроменевий засіб у формі плівкоутворюючого аерозолі з ФГПП є ефективним оригінальним засобом, який не має аналогів у вітчизняній фармації. Засіб нетоксичний, має достатню сировинну базу для одержання основного діючого компонента - ФГПП. Для промислового виробництва засобу може бути використане стандартне технологічне обладнання.