



УКРАЇНА

(19) UA (11) 33380 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 9/06
A61K 36/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ У ФОРМІ МАЗІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

1

2

(21) u200800131

(22) 02.01.2008

(46) 25.06.2008, Бюл.№ 12, 2008 р.

(72) РУБАН ОЛЕНА АНАТОЛІЙВНА, UA,
КИСЛИЧЕНКО ВІКТОРІЯ СЕРГІЙВНА, UA,
ЯКОВЛЄВА ЛАРИСА ВАСИЛІВНА, UA, ЧІКІТКІНА
ВАЛЕНТИНА ВАСИЛІВНА, UA, ГЛАДУХ ЄВГЕНІЙ
ВОЛОДИМИРОВИЧ, UA, КАРАМАВРОВ ВАЛЕРІЙ
СТЕПАНОВИЧ, UA

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ, UA

(57) 1. Фармацевтична композиція у формі мазі
для лікування алергічних захворювань шкіри, що
містить активну діючу речовину рослинного
походження, яка відрізняється тим, що виконана
на емульсійній основі, а як активну діючу речовину
містить комплекс полісахаридів смородини чорної,
при наступному співвідношенні (мас. %):

комплекс полісахаридів 2,5-3,5

смородини чорної

емульсійна основа

решта.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка
відрізняється тим, що емульсійна основа містить
масло кукурудзяне, емульгатор №1,
поліетиленоксид 400, гліцерин, ніпагін, ніпазол та
воду при загальному співвідношенні компонентів
(мас. %):

комплекс полісахаридів

2,5-3,5

смородини чорної

масло кукурудзяне

18,0-22,0

емульгатор №1

7,0-9,0

поліетиленоксид 400

8,0-12,0

гліцерин

13,0-17,0

ніпагін

0,1-1,14

ніпазол

0,03-0,05

вода

решта.

Корисна модель відноситься до фармації та
медицини, а саме до фармацевтичних композицій
у формі мазей, що призначені для лікування
алергічних захворювань шкіри, зокрема atopічного
дерматиту, гострої та хронічної екземи,
токсикодермії.

У сучасній алергології для лікування
алергодерматозів використовують як системні
препарати, так і засоби місцевої дії. Зовнішня
терапія алергічних захворювань шкіри є
невід'ємною частиною лікування і часто займає
провідну роль. Асортимент вітчизняних препаратів
для місцевого лікування алергодерматозів
обмежений, не завжди відповідає вимогам щодо
ефективності та безпеки їх застосування. На
фармацевтичному ринку України представлені,
насамперед, імпорتنі засоби, які містять
кортикостероїди та синтетичні антигістамінні
речовини. Актуальною є проблема розробки та
впровадження вітчизняних безпечних препаратів
на основі речовин природного походження.

Відома мазь синафлан, яка містить
флуоцинолона ацетоніда 0,025г та допоміжні
речовини - пропіленгліколь, вазелін медичинський,
ланолін безводний, церезин [1]. Препарат
проявляє протизапальну, протиалергічну,
протисвербжну дію.

Проте зазначений засіб має побічну дію,
зумовлену наявністю у його складі стероїдного
гормону. При тривалому використанні можливі
дегенеративні зміни шкіри (витончення епітелію,
вакуолізація цитоплазми клітин, розпад їх ядер,
передчасне ороговіння клітин, паракератоз
рогового шару). Крім того можливі місцеві
інфекційні ускладнення. Жирова мазева основа
сприяє утворенню «парникового ефекту» та
виникненню відчуття сальності шкіри.

Відоме використання для лікування
алергодерматозів гормональних мазей, таких як
мазь преднізолонова, Фторокорт, Елоком [1, 3].
Дані препарати мають схожу протиалергічну дію,
яка зумовлена наявністю кортикостероїдів.

(13) U

(11) 33380

(19) UA

Недоліки, притаманні зазначеним засобам, спільні для всіх гормональних засобів.

Для лікування алергодерматозів використовують також мазі, діючими речовинами яких є Н₁-блокатори гістамінових рецепторів. Це такі мазі, як Феністил, Лорадерм КМП, Лорізан КМП [1, 2]. Наведені засоби мають виражену протиалергічну дію, проте їх застосування обмежене для пацієнтів дитячого віку. Після нанесення Феністилу можливе виникнення сухості у місці нанесення та відчуття печії.

Відома гомеопатична мазь на жировій основі Ірікар [1], яка містить матричну настояку винограду та володіє протизапальною, протисвербіжною, протиалергічною активністю.

Недоліком цієї мазі слід вважати неможливість поглинання жирової мазевої основою виділень, якими можуть супроводжуватись алергодерматози.

Завданням корисної моделі є створення нової фармацевтичної композиції у формі мазі для лікування алергічних захворювань шкіри, в якій шляхом використання в якості діючої речовини комплексу полісахаридів з листя смородини чорної у поєднанні з ефективною емульсійною основою одержують лікарський засіб рослинного походження, ефективний при лікуванні алергодерматозів, який практично не має побічних ефектів, не токсичний, придатний для тривалого використання.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що у фармацевтичній композиції у формі мазі для лікування алергічних захворювань шкіри, що містить активну діючу речовину рослинного походження, винаходом передбачено, що вона виконана на емульсійній основі, а в якості активної діючої речовини містить комплекс полісахаридів смородини чорної, при наступному співвідношенні (мас %):

Комплекс полісахаридів смородини чорної	2,5-3,5
Емульсійна основа	решта

Згідно з корисною моделлю оптимальна емульсійна основа містить масло кукурудзяне, емульгатор №1, поліетиленоксид 400, гліцерин, ніпагін, ніпазол та воду при загальному співвідношенні компонентів (мас %):

Комплекс полісахаридів смородини чорної	2,5-3,5
Масло кукурудзяне	18,0-22,0
Емульгатор №1	7,0-9,0
Поліетиленоксид 400	8,0-12,0
Гліцерин	13,0-17,0
Ніпагін	0,1-1,14
Ніпазол	0,03-0,05
Вода	решта

Діючою речовиною заявленої фармацевтичної композиції є глюкорибін - комплекс полісахаридів смородини чорної (КПСЧ). Він виявляє виражену протиалергічну дію. Його кількість визначена експериментально і складає 2,5-3,5мас. %. Зменшення його вмісту у складі препарату призводить до зниження протиалергічної активності. Збільшення концентрації КПСЧ недоцільно, тому що це суттєво не вплине на

підвищення рівня протиалергічної активності, але буде призводити до підвищення собівартості. Оптимальна концентрація складає 3,0 мас. %.

Склад емульсійної мазевої основи був підібраний експериментально. Завдяки оптимальному співвідношенню компонентів ця основа є найбільш доцільною, бо сприяє максимальному вивільненню діючої речовини, є хімічно індиферентною, змивається водою, сприяє зволоженню шкіри, здатна поглинати ексудат та зручна в технологічному плані при приготуванні мазі.

Кількість масла кукурудзяного була обрана на підставі досліджень, які ґрунтуються на визначенні реологічних параметрів модельних зразків. При збільшенні кількості масла у складі емульсії збільшується в'язкість емульсії, що призводить до погіршення споживчих властивостей мазі. Зменшення кількості масла призводить до зниження в'язкості та одержання рідкої емульсії.

Для одержання стійкої емульсійної системи був використаний емульгатор №1, який є сумішшю високомолекулярних синтетичних спиртів С₁₆-С₂₁ з 27-30% натрієвих солей сульфоефірів. Необхідна кількість емульгатору №1 була визначена за допомогою реологічних досліджень та складає 7-9мас.%. Зменшення кількості емульгатору №1 знижує показники в'язкості системи, збільшення також призводить до погіршення споживчих властивостей мазі - в'язкість зростає.

Для надання мазі пом'якшуючих та зволожуючих властивостей до складу основи було введено гліцерин. Необхідна кількість гліцерину була визначена за допомогою проведення аналізу його впливу на осмотичні та реологічні показники основи. Кількість гліцерину, необхідна для приготування мазі, складає 13,0-17,0мас.%. Збільшення кількості гліцерину призводить до розрідження мазі, а зменшення - до погіршення зволожуючих та осмотичних властивостей мазі.

Експериментальним шляхом було встановлено кількісне співвідношення решти компонентів основи, оптимальне для заявленої композиції.

Діюча та допоміжні речовини, які входять до складу заявленої мазі, відомі у фармації, проте їх кількісне та якісне сполучення нове, не відоме з джерел інформації.

Експериментальними дослідженнями доведено, що компоненти заявленого препарату хімічно індиферентні один до одного.

Заявлена фармацевтична композиція у формі мазі для лікування алергічних захворювань шкіри може бути одержана за допомогою використання стандартного обладнання наступним чином:

У воді очищеної розчиняють КПСЧ, додають у необхідній кількості поліетиленоксид 400, гліцерин, ніпагін та ніпазол. Окремо готують масляну фазу шляхом сплавлення масла кукурудзяного з емульгатором №1.

Гідрофільну та масляну фазу об'єднують, перемішують до одержання емульсії, далі мазь охолоджують та фасують.

Даний склад мазі є оптимальним з точки зору фармакологічної дії та технології одержання.

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1. Одержання 100кг заявленої фармацевтичної композиції здійснюють наступним чином: за допомогою мірника відміряють 43,84л води очищеної і передають в реактор для приготування гідрофільної фази мазі. Реактор нагрівають до температури $70 \pm 5^\circ\text{C}$.

Відважують 3,00кг КПСЧ і завантажують в реактор, перемішують. В окремий реактор завантажують 10,00кг поліетиленоксиду 400 і 15,00кг гліцерину, додають 0,12кг ніпагіну, 0,04кг ніпазолу, суміш перемішують до повного розчинення консервантів і вводять в реактор до розчину КПСЧ.

Після завантаження всіх компонентів масу в реакторі перемішують при температурі $70 \pm 5^\circ\text{C}$. Одержану гідрофільну фазу перекачують в реактор для приготування мазі. Відважують 20,0кг кукурудзяного масла, завантажують в реактор для приготування мазі і нагрівають до температури $70 \pm 5^\circ\text{C}$, після чого при працюючій мішалці завантажують 8,00кг емульгатора №1. Після завантаження компонентів масу в реакторі перемішують протягом 30 ± 5 хв. до повного їх розчинення, підтримуючи температуру $70 \pm 5^\circ\text{C}$. Гідрофільну фазу завантажують в реактор для приготування мазі, суміш перемішують та гомогенізують на протязі 30хв., підтримуючи температуру в межах $65 \pm 5^\circ\text{C}$. Далі масу охолоджують до $35 \pm 5^\circ\text{C}$, продовжуючи перемішування мішалкою протягом години для структуризації мазі. Після отримання позитивних

результатів контролю мазь фасують та проводять пакування туб у пачки і пакування пачок у коробки.

Приклад 2. Вивчення антиалергічної дії заявленої мазі на моделі алергічного контактного дерматиту, викликаного біхроматом калію, проводили на мурчаках світлої масті масою 250-330г.

На свіжопоголену ділянку правої половини тулуба за допомогою очної піпетки наносили 3 краплі 5% водного розчину біхромату калію, втирали їх гумовою пробкою і висушували протягом 2-3 хвилин. Наступні аплікації проводили на ту ж ділянку, шерсть на ній підстригали кожні 2-3 дні. Сенситбілізацію тварин проводили протягом 7 днів. На 8-й день досліду на ідентичні ділянки лівої половини тулуба тварин дослідної групи наносили розв'язувальну дозу алергену. На наступну добу оцінювали інтенсивність розвинутої алергічної запальної реакції шкіри за бальною системою: 0 - відсутність видимої реакції; 1 - слабка еритема; 2 - чітка еритема; 3 - чітка еритема з ущільненням; 4 - різка еритема з явищами геморагії, вираженою інфільтрацією; 5 - серозно-геморагічна кірка з виразками. В цей же день починали лікування ділянок нанесенням розрішальної дози заявленої мазі і препарат порівняння мазі синафлан і продовжували щодня протягом 9 днів. В експерименті враховували також товщину шкірної складки.

Результати експерименту в умовах алергічного контактного дерматиту, викликаного біхроматом калію наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Антиалергічна дія заявленої мазі на моделі алергічного контактного дерматиту, викликаного біхроматом калію

Строки дослідження	Вираженість алергічної реакції					
	Інтенсивність ураження, бали			Товщина шкірної складки, мм		
	Контроль	Мазь КПСЧ	Мазь синафлану	Контроль	Мазь КПСЧ	Мазь синафлану
Вихідні дані		-	-	1,64 \pm 0,12	1,66 \pm 0,14	1,70 \pm 0,11
1-й день	1,60 \pm 0,30	1,42 \pm 0,08	1,40 \pm 0,06	2,44 \pm 0,10*	2,55 \pm 0,16*	2,74 \pm 0,22*
3-й день	1,30 \pm 0,16	1,02 \pm 0,08	1,06 \pm 0,08	3,12 \pm 0,28*	2,19 \pm 0,20**	2,29 \pm 0,17*/**
6-й день	1,00 \pm 0,11	0,50 \pm 0,06*	0,70 \pm 0,14	3,26 \pm 0,10*	1,96 \pm 0,17**	2,08 \pm 0,10*/**

Примітки: 1.* - відхилення вірогідне по відношенню до вихідних даних, $P \leq 0,05$;

2. ** - відхилення вірогідне по відношенню до контролю, $P \leq 0,05$.

Дані табл. 1 свідчать про те, що алергічний контактний дерматит, що розвився у 1-у добу дослідження, проявився місцевою запальною реакцією, для якої було характерним достовірне збільшення розміру шкірної складки у порівнянні з вихідними даними у тварин усіх груп.

У наступний термін дослідження у тварин, яких лікували заявленою маззю, відзначене виражене зменшення набряку тканин, а також зниження ступеня вираженості еритеми на ураженій ділянці в 2,8 рази на 6-й день експерименту, що свідчить про антиалергічний ефект препарату. За вивченими показниками заявлена мазь не поступається препарату порівняння мазі синафлан.

Встановлено, що на моделі алергічного контактного дерматиту, викликаного біхроматом калію заявлена мазь виявляє виражені протиалергічні властивості на рівні глюкокортикоїдної мазі синафлан.

Таким чином, заявлено фармацевтичну композицію рослинного походження у формі мазі для лікування алергічних захворювань шкіри, яка має виражену антиалергічну дію і не поступається за лікувальним ефектом кортикостероїдним маззям синтетичного походження. Для виготовлення заявленої мазі використовується дешева, доступна вітчизняна сировина. Виробництво заявленої мазі здійснюється з використанням

стандартного обладнання, є технологічно простим та екологічним.

Джерела інформації

1. Компендиум 2000/2001 - Лекарственные препараты / Под ред. В. Н. Коваленко, А. П.Викторова. - К.: МОРИОН, 2000. - С.429, 428, 413, 831, 295.

2. Лекарственные препараты Украины. 1999-2000.В трех томах./МЗУ, УкрФА; Авт.: Р. В. Богатырева, А. Ф. Возианов, Ю. П. Спиженко и др. - Х.: Прапор, изд-во УкрФА, 1999. - Т.2. - С.66.

3. Тринус Ф. П. Фармакотерапевтический справочник. /Тринус Ф. П. - 7-е изд., испр. - К.: Здоров'я, 1993. – С.238.