



УКРАЇНА

(19) UA (11) 4134 (13) U

(51) 7 A61K9/06, A61K35/64

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

(54) ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ У ФОРМІ МАЗІ

1

(21) 2004010564

(22) 26.01.2004

(24) 17.01.2005

(46) 17.01.2005, Бюл. № 1, 2005 р.

(72) Тихонов Олександр Іванович, Ярних Тетяна
Григорівна, Лукієнко Ольга Василівна, Міщенко
Оксана Яківна, Камаль Туфік Ель-Ділаті(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-
ВЕРСИТЕТ, Тихонов Олександр Іванович(57) Лікарський засіб у формі мазі на основі про-
полісу, що містить, зокрема, емульгатор №1 та
воду очищену, який відрізняється тим, що міс-
тить фенольний гідрофобний препарат прополісу і
додатково - янтарну кислоту, димексид, жовч ме-

2

дичну, а також пропіленгліколь, поліетиленоксид-
400 та масло вазелінове при наступному співвід-
ношенні компонентів, мас. %:

| | |
|---|-----------|
| фенольний гідрофобний препа- рат прополісу | 4,5-5,5 |
| янтарна кислота | 0,8-1,2 |
| димексид | 4,5-5,5 |
| жовч медична консервована | 18,0-22,0 |
| пропіленгліколь | 15,0-25,0 |
| поліетиленоксид-400 | 5,0-15,0 |
| емульгатор №1 | 7,5-8,5 |
| масло вазелінове | 18,0-22,0 |
| вода очищена | решта. |

Корисна модель відноситься до фармацевти-
чної галузі, а саме до лікарських засобів на основі
продуктів бджільництва, зокрема до мазі з препа-
ратом прополісу та янтарною кислотою.

В практичній медицині відчувається нестача
препаратів на основі природної сировини для ліку-
вання та профілактики запальних захворювань
опорно-рухового апарату.

Найближчим до заявленого засобу за складом
та фармакологічною дією є мазь "Пропоцеум" [Ба-
лабудкин М.А., Малиман Г.Л. Получение эмуль-
сионной мази с экстрактом прополиса / Хим.-фарм.
журнал. - 1984. - Т. XVIII. - С.213-215]. До складу
мазі "Пропоцеум" входить:

| | |
|---|------|
| Спиртовий екстракт про- полісу густого | 10,0 |
| Емульгатор № 1 | 10,0 |
| Твін-80 | 1,0 |
| Вазелін | 8,0 |
| Гліцерин | 2,0 |
| Вода очищена | 69,0 |

Засіб має протизапальну та репаративну дію.

До недоліків відомого засобу можна віднести
недостатній ступінь фармакологічної активності,
зокрема протизапальної, а також складну техноло-
гію.

Завданням корисної моделі є створення ново-
го лікарського засобу у формі мазі на основі про-
дуктів бджільництва та янтарної кислоти, в якому
шляхом створення композиції на основі природних
компонентів досягається оптимальне поєднання

технологічних властивостей лікарської форми з
вираженням лікувальним ефектом, в результаті
чого одержують ефективний лікарський засіб з
переважною протизапальною дією.

Поставлене завдання вирішується таким чи-
ном, що у лікарському засобі у формі мазі на ос-
нові прополісу, що містить, зокрема, емульгатор
№1 та воду очищену, винаходом передбачено, що
мазь містить фенольний гідрофобний препарат
прополісу (ФГПП) і додатково - янтарну кислоту,
димексид, жовч медичну, а також пропіленгліколь,
поліетиленоксид-400 та масло вазелінове при на-
ступному співвідношенні компонентів (мас. %):

| | |
|---|-----------|
| Фенольний гідрофобний препарат прополісу | 4,5-5,5 |
| Янтарна кислота | 0,8-1,2 |
| Димексид | 4,5-5,5 |
| Жовч медична консервована | 18,0-22,0 |
| Пропіленгліколь | 15,0-25,0 |
| Поліетиленоксид-400 | 5,0-15,0 |
| Емульгатор № 1 | 7,5-8,5 |
| Масло вазелінове | 18,0-22,0 |
| Вода очищена | решта. |

Якісний і кількісний склад заявленої мазі ви-
значений експериментальним шляхом на основі
фізико-хімічних, біофармацевтичних, технологіч-
них та фармакологічних досліджень.

Введення ФГПП до складу заявленої мазі
обумовлює протизапальну дію засобу. Результати
біофармацевтичних досліджень методом "in vitro"
в агаровий гель показали, що мазі, концентрація

U
(13)
4134
(11)
UA
(19)

ФГПП в яких менше 4,5% дає найменший діаметр забарвленої зони, а з ростом концентрації ФГПП понад 5,5% вивільнення речовини практично не збільшується. Таким чином, найбільш оптимальною концентрацією ФГПП при введенні його до мазі є 4,5-5,5%.

Як компоненти, що підсилюють фармакологічну дію, до складу мазі було введено комбінацію янтарної кислоти (ЯК) та жовчі медичної. Дані діючі речовини та їх концентрації було обрано експериментальним шляхом за результатами фізико-хімічних, реологічних (рН та структурна в'язкість) та фармакологічних досліджень. Введення ЯК до складу мазі в концентрації менше 0,8% знижує її фармакологічну активність, а при збільшенні концентрації понад 1,2% погіршуються фізико-хімічні характеристики мазі, зокрема рН. Введення жовчі медичної консервованої у концентрації до 18,0% веде до зменшення фармакологічної активності мазі, а підвищення її кількості понад 22,0% призводить до різкого погіршення реологічних властивостей, зокрема, структурної в'язкості.

До складу мазі для підвищення фармакологічної активності було також введено димексид, кількість якого було обрано експериментальним шляхом. За даними фармакологічних досліджень мазі, що містили димексид у концентрації менше 4,5%, виявляли низьку фармакологічну активність. Підвищення концентрації його в мазі понад 5,5% зменшує структурну в'язкість мазі, що впливає на її стабільність.

Вибір компонентів емульсійної основи (поліетиленоксиду-400, пропіленгліколю, масла вазелінового, емульгатору №1 і води) та їх кількісного співвідношення забезпечує необхідні технологічні та фізико-хімічні властивості заявленої мазі.

Таким чином, якісний і кількісний склад заявленого лікарського засобу визначений експериментальним шляхом і невідомий з джерел інформації.

Компоненти, що входять до складу заявленого засобу, використовуються в фармації, проте, саме заявлена композиція дозволяє одержати ефективний лікарський засіб у формі мазі, в якому ефективно поєднуються як фармакологічні, так і технологічні властивості.

Препарат одержують за наступною технологією.

В реактор вносять масло вазелінове, емульгатор №1, розчиняють при нагріванні, додають частину води очищеної і емульгують. В решті води очищеної розчиняють кислоту янтарну, додають жовч медичну і при перемішуванні вводять до емульсійної основи. В іншому реакторі при нагріванні розчиняють ФГПП у пропіленгліколі та поліетиленоксиді-400, охолоджують, додають димексид, одержаний розчин вводять до мазі і перемішують до однорідності. Готову мазь розфасовують в туби алюмінієві для медичного призначення по 30,0г.

Одержаний лікарський засіб - мазь світло-коричневого кольору зі специфічним запахом прополісу, рН в межах 3,9-4,1.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1. 24,0г емульгатору №1 розчиняли в 60,0г масла вазелінового при температурі 70°C,

додавали 18мл води очищеної, нагрітої до 70°C і емульгували. 3,0г кислоти янтарної розчиняли в 6мл води очищеної, додавали 60,0г жовчі медичної і вводили при перемішуванні до емульсійної основи. 15,0г ФГПП розчиняли у 60,0г пропіленгліколю та 30,0г поліетиленоксиду-400 при температурі 50°C, охолоджували до 40°C, додавали 15,0 ДМСО і вводили до мазі, перемішуючи до охолодження і однорідності. Готову мазь розфасовували в 10 туб по 30,0г. Одержали мазь наступного складу (г).

| | |
|----------------------|----------|
| ФГПП | 5,0 |
| Янтарної кислоти | 1,0 |
| Димексиду | 5,0 |
| Жовчі медичної | 20,0 |
| Пропіленгліколю | 20,0 |
| Поліетиленоксиду-400 | 10,0 |
| Емульгатору № 1 | 8,0 |
| Масла вазелінового | 20,0 |
| Води очищеної | до 100,0 |

Приклад 2. Варіюючи вміст компонентів заявленого протизапального лікарського засобу у формі мазі одержали кілька варіантів складу, наведених у таблиці 1.

Композиція за варіантом 1 відповідає якісному і кількісному вмісту компонентів заявленої мазі з прополісом і янтарною кислотою, має задовільні фармакологічні, фізико-хімічні і технологічні характеристики і є оптимальною.

Композиція за варіантом 2 зі зниженою кількістю ФГПП найменше вивільняє його з мазі і, таким чином, має незадовільну фармакологічну активність.

Композиція за варіантом 3, де збільшено кількість пропіленгліколю і поліетиленоксиду-400 та зменшено кількість масла вазелінового, має незадовільні технологічні характеристики лікарської форми.

Таблиця 1

Варіанти складу заявленого протизапального лікарського засобу у формі мазі

| Компоненти | Склад за варіантом 1 (мас %) | Склад за варіантом 2 (мас %) | Склад за варіантом 3 (мас %) |
|---------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| ФГПП | 5,0 | 3,0 | 5,0 |
| Кислота янтарна | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| Димексид | 5,0 | 5,0 | 5,0 |
| Жовч медична | 20,0 | 20,0 | 20,0 |
| Пропіленгліколь | 20,0 | 20,0 | 26,0 |
| Поліетиленоксид-400 | 10,0 | 10,0 | 17,0 |
| Емульгатор № 1 | 8,0 | 8,0 | 9,0 |
| Масло вазелінове | 20,0 | 20,0 | 15,0 |
| Вода очищена | до 100,0 | до 100,0 | до 100,0 |

Приклад 3. Протизапальну дію розробленого протизапального лікарського засобу у формі мазі вивчали на моделях запалення, чинниками якого є активація кінинів, простагландинів, що приймають участь у розвитку запальних захворювань у людини. Протизапальну активність мазі вивчали на мо-

делі термічного запалення лапи у мишей. У досліді використовували білих мишей масою 20-25г. У тварин викликали опік задньої правої лапки шляхом занурення в гарячу воду з температурою $66,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$ на 4 секунди. Після цього лапки тварин дослідних груп змазували досліджуваними мазями. Препаратом порівняння був лінімент "Алором", виготовлений на основі природних компонентів. Мазь фіксували на 24 години за допомогою пов'язки. У контрольних тварин лапку не лікували. Через 24 години мишей забивали дислокацією шийних хребців. Лапки відрізали на рівні гомілковостопного суглоба, зважували на торсійних вагах ВТ-500 і обчислювали різницю у масі набряклої та ненабряклої лапи. Визначали протизапальну активність препаратів за формулою (1).

$$A = \frac{P_k - P_d}{P_k} \times 100\% \quad (1),$$

де А - протизапальна активність,

P_k - середня різниця в масі набряклої та не набряклої лапи в контрольній групі,

P_d - середня різниця в масі набряклої та не набряклої лапи в дослідній групі.

Одержані дані аналізували методом варіаційної статистики, використовуючи критерій Ст'юдента.

Одержані результати наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Протизапальна активність досліджуваних мазей

| Об'єкти дослідження | Величина набряку, мг | Протизапальна активність, % |
|---------------------|----------------------|-----------------------------|
| Контроль | $71,6 \pm 3,3$ | - |
| Мазь | $31,2 \pm 4,4^*$ | 56,5 |
| Алором | $33,6 \pm 6,4^*$ | 46,8 |

* - дані, вірогідні по відношенню до контролю, $P \leq 0,05$.

Досліджувана мазь проявляє виразну протизапальну активність, яка перевищує дію препарату порівняння лініменту "Алором".

Приклад 2. Досліди з вивчення протизапальної дії мазей на моделі карагенинового набряку проводили на щурах масою 180-200г по 10-12 тварин у групі. За півгодини до експерименту у праву лапку тварин дослідних груп втирали відповідні мазі та препарати порівняння. У тварин контрольної групи лапку не змазували. Набряк викликали субплантарним введенням 0,1мл 1% розчину карагенину (Sigma). Втирання вивчаємих препаратів повторювали через 30 хвилин після індукції набряку. Об'єм набряку спостерігали через 3 години після індукції та вимірювали за допомогою механічного онкометра. Антиексудативну активність (А,%) препаратів визначали за вищенаведеною формулою (1). Одержані дані аналізували методом варіаційної статисти-

стики, використовуючи критерій Ст'юдента. Одержані результати наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

Протизапальна дія мазі на моделі карагенинового набряку

| Об'єкти дослі- | Карагениновий набряк | |
|----------------|---------------------------|---------------|
| | Величина набряку, ум. од. | Активність, % |
| Контроль | $28,0 \pm 2,1$ | - |
| Мазь | $15,8 \pm 2,5^{**}$ | 43,9 |
| Алором | $20,7 \pm 0,75^*$ | 26,5 |

* - дані, вірогідні по відношенню до контролю, $P \leq 0,05$,

** - дані, вірогідні по відношенню до групи тварин, яких лікували лініментом "Алором", $P \leq 0,05$.

За протизапальною дією на моделі карагенинового набряку фармацевтична композиція перевершує лінімент "Алором" в 1,7 рази.

Таким чином, у результаті проведених досліджень встановлено виражені протизапальні властивості заявленої мазі, що значно перевищують активність препарату порівняння "Алором".

Таким чином заявлений протизапальний лікарський засіб у формі мазі є ефективним оригінальним засобом. Мазь має виражену фармакотерапевтичну дію і може бути використана для лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату. Засіб не токсичний, має достатню сировинну базу для одержання основного діючого компонента - ФГПП. Технологія промислового виробництва не потребує спеціального оригінального обладнання і може бути виконана у стандартних виробничих умовах.

Джерела інформації

1 Насонова В.А., Сигидин Я.А. Патогенетическая терапия ревматических заболеваний - М Медицина - 1985 - 288с.

2 Компендіум 2000/2001 - лікарські препарати / За ред. В.М. Коваленка, О.П. Вікторова - К. МО-РІОН - 2000 - 1456с.

3 Косенко Е.А., Каминский Ю.Г., Кондрашова М.Н. Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве - Пушино ПНЦ РАН - 1996 - С. 27-34.

4 Лекарственная терапия воспалительного процесса. Экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов / Я.И. Сигидин, Г.Я. Шварц, А.П. Арзамасцев, С.С. Либерман - М. Медицина, 1988 - 240с.

5 Теория и практика производства лекарственных препаратов прополиса / А.И. Тихонов, Т.Г. Ярных, В.П. Черных и др., Под ред. акад. А.И. Тихонова // Х. Основа, 1998 - 384с.

