



УКРАЇНА

(19) UA (11) 59680 (13) A

(51) 7 A61K9/14, A61K35/64

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

(54) ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ "ПРОПОЦИД" У ФОРМІ ПРИСИПКИ З ПРОТИЗАПАЛЬНОЮ ТА РЕПАРАТИВНОЮ ДІЄЮ І СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ

1

2

(21) 2002119119

(22) 15 11 2002

(24) 15 09 2003

(46) 15 09 2003, Бюл. № 9, 2003 р.

(72) Тихонов Олександр Іванович, Макарова Ольга  
Євгенівна(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ, Тихонов Олександр Іванович(57) 1 Лікарський засіб у формі присипки з проти-  
запальною та репаративною дією, що містить цинку  
окис і тальк, який відрізняється тим, що додат-  
ково вміщує екстракт прополісу, стрептоцид та  
аеросил при наступному співвідношенні компо-  
нентів (мас %)

екстракт прополісу	0,7-1,0
стрептоцид	4,0-10,0
цинку окис	15,0-25,0
аеросил	0,5-2,0
тальк	решта

2 Спосіб одержання лікарського засобу у формі  
присипки з протизапальною та репаративною дією  
шляхом змішування компонентів зі зволоженням  
одержаної суміші рідким екстрактом, який відрі-  
зняється тим, що в якості рідкого екстракту вико-  
ристовують 10% настоянку прополісу з вмістом екс-  
тракту прополісу як сухого залишку не менше 4%,  
з наступною сушкою до видалення етанолу та по-  
двібленням

Винахід відноситься до фармацевтичної галузі,  
а саме до лікарських засобів на основі продуктів  
бджільництва і способів його одержання, зокрема  
до присипок з протизапальною та репаративною  
дією, одержаних з використанням настоянки пропо-  
лісу

Вітчизняні присипки аналогічного призначення  
відсутні, незважаючи на достатню сировинну базу

Відомий препарат у формі присипки "Гальма-  
нін" [1] для запобігання пльовистості ніг, адсорбції  
надлишку вологи, який містить тальк та саліцилову  
кислоту

Проте відомий препарат не має протизапаль-  
них та репаративних властивостей і не може бути  
використаний для лікування уражень шкіри

Найближчою до заявленого засобу за складом  
є "Дитяча присипка" [2]. До складу "Дитячої приси-  
пки" входить цинку окис в кількості 1,0г, тальк - 7,0г,  
та крохмаль - 2,0г. Засіб використовується з про-  
філактичною метою, проте не містить протизапаль-  
них складників

Наведені препарати не виявляють репаратив-  
ної чи протизапальної дії

Завданням винаходу є створення нового лі-  
карського засобу у формі присипки з протизапаль-  
ною та репаративною дією для лікування і профі-  
лактики опрілоостей та дерматитів, в якому шляхом

створення композиції на основі природного компо-  
ненту - прополісу, синтетичного сульфаниламідно-  
го засобу - стрептоциду, та допоміжних речовин  
досягається оптимальне поєднання технологічних  
властивостей лікарської форми з вираженням ліку-  
вальним ефектом, в результаті чого одержується  
ефективний лікарський засіб з протизапальною та  
репаративною дією

Поставлене завдання вирішується таким чи-  
ном, що лікарський засіб у формі присипки з про-  
тизапальною та репаративною дією, що містить  
цинку окис і тальк, додатково містить екстракт  
прополісу, стрептоцид і аеросил при співвідно-  
шенні компонентів (мас %)

екстракт прополісу	0,7-1,0
стрептоциду	4,0-10,0
цинку окису	15,0-25,0
аеросилу	0,5-2,0
тальку	решта

Якісний та кількісний склад заявленої приси-  
пки "Пропоцид" визначено експериментальним  
шляхом на основі фізико-хімічних, технологічних,  
мікробіологічних, та фармакологічних досліджень

Введення екстракту прополісу та стрептоциду  
визначає фармакологічну активність препарату.  
Біологічними дослідженнями встановлено, що по-  
єднання цих інгредієнтів в одній лікарській формі

(13) A

(11) 59680

(19) UA

взаємодіє протимікробну та протизапальну дію, в результаті чого підвищується ефективність препарату

Експериментально встановлено, що вміст екстракту прополісу, менший за 0,7%, та стрептоциду - менше за 4,0%, суттєво знижує фармакологічну дію присипки

Вміст екстракту прополісу понад 1,0% впливає на технологічні показники присипки: знижується сипкість, зростає вологопоглинання, що може впливати на показники якості при зберіганні

Вміст стрептоциду більше від 10% нерациональний не тільки з огляду на технологічні показники присипки, але й на можливість виникнення побічних впливів при тривалому застосуванні присипки

Найбільш оптимальним вмістом екстракту прополісу як сухого залишку настійки прополісу є 0,8%, а стрептоциду - 5%

Головними вимогами для вибору допоміжних речовин при створенні присипки є відсутність токсичності та хімічна інерентність, здатність сприяти швидкому вивільненню діючих речовин. У ролі основи використано тальк, який має необхідні властивості і забезпечує необхідні технологічні та

органолептичні показники присипки, а також цинку окис, як компонент, що виявляє підсушуючу дію при нанесенні на шкіру

Технологічними дослідженнями встановлено, що зі збільшенням вмісту цинку окису понад 25,0% погіршуються технологічні якості присипки (знижується сипкість). Зменшення кількості цинку окису у присипці призводить до зниження підсушуючого ефекту. Оптимальний вміст цинку окису у заявленій композиції - 20,0%

В якості ковалентної речовини до складу присипки введено колоїдний двоокис кремнію - аеросил. Введення аеросилу в кількості більшій від 2% нерациональне з фармакологічних та технологічних міркувань, оскільки не призводить до підвищення показника сипкості суміші та може сприяти пересушуванню шкіри при тривалому нанесенні, зменшення вмісту - знижує сипкість присипки. Оптимальний вміст аеросилу 1%

Винахід ілюструється прикладами

Приклад 1

Варіюючи вміст компонентів препарату "Пропоцид" одержали кілька варіантів складу, наведених у таблиці 1

Таблиця 1

Варіанти складів присипки "Пропоцид"

Інгредієнти	Склад за варіантом 1, г	Склад за варіантом 2, г	Склад за варіантом 3, г
Екстракт прополісу	0,6	0,8	1,5
стрептоцид	3,0	5,0	12,0
аеросил	2,0	1,0	0,5
цинку окис	10,0	20,0	22,0
тальк	84,4	73,2	64,0

Композиція за варіантом 1 зі зниженою кількістю діючих речовин має незадовільну фармакологічну дію

Композиція за варіантом 2 є оптимальною, відповідає якійсному та кількісному вмісту компонентів присипки "Пропоцид" і має необхідні фармакологічні, фізико-хімічні, технологічні характеристики

Композиція за варіантом 3 зі збільшеним вмістом діючих та зменшеною кількістю допоміжних речовин, має незадовільні технологічні та фізико-хімічні характеристики лікарської форми. Збільшення вмісту діючих речовин погіршує органолептичні та технологічні показники препарату. Підвищений вміст екстракту прополісу підвищує вологопоглинання засобу, стрептоциду - призводить до зниження показників сипкості та може сприяти виникненню побічних впливів при довготривалому використанні

Приклад 2

Дослідження протизапальної активності заяв-

леної фармацевтичної композиції у формі присипки з екстрактом прополісу проводили на морських свинках на моделі алергічного контактного дерматиту, викликаного фенілпдрозином. Тварин однієї піддослідної групи лікували присипкою "Пропоцид", другої групи - препаратом порівняння "Дитячою присипкою", третьої групи - нелікованих тварин була контрольною. Оцінку результатів проводили за п'ятибальною системою:

0 - відсутність видимої реакції,

1 - слабка еритема,

2 - чітка еритема,

3 - те ж з ущільненням,

4 - різка еритема з проявами геморагії та вираженою інфільтрацією,

5 - серозно-геморагічна шкірка з виразками

Також у тварин вимірювали товщину шкірної складки на ділянці постановки шкірних проб до нанесення необхідної дози фенілпдрозину та при контролі реакції

Дані дослідження наведені у таблиці 2

Таблиця 2

Вплив присипки "Пропоцид" на розвиток дерматиту, викликаного фенілпдрозином

Період спостережень	Контрольна патологія		Присипка під умовн назвою «Пропоцид»		"Дитяча присипка" Луганського ХФЗ	
	Вираженість місцевої реакції, бали	Товщина шкірної складки, мм	Вираженість місцевої реакції, бали	Товщина шкірної складки, мм	Вираженість місцевої реакції, бали	Товщина шкірної складки, мм
Вихідні дані		2,06±0,09		1,86±0,13		1,88±0,08
1-й день лікування	1,80±0,20	3,06±0,21*	1,70±0,20	2,40±0,08*	1,70±0,22	2,46±0,22*
3-й день лікування	2,10±0,19	3,08±0,26*	1,60±0,33	2,54±0,05*	1,90±0,19	2,70±0,14*
7-й день лікування	3,00±0,33	3,84±0,25*	1,60±0,37	2,48±0,42*	1,60±0,29**	2,90±0,11**
9-й день лікування	2,60±0,24	3,00±0,45*	1,40±0,24**	2,34±0,09***	1,50±0,27**	2,46±0,20***
11-й день лікування	1,80±0,30	2,7±0,15*	0,30±0,12**	2,04±0,12**	0,40±0,19**	2,20±0,13**

Примітка

\* - відхилення достовірне по відношенню до вихідних даних,  $P < 0,05$ ,\*\* - відхилення достовірне по відношенню до контрольної патології,  $P < 0,05$ 

Аналіз одержаних результатів дозволяє зробити висновок про виражену протизапальну активність присипки "Пропоцид", лікування якою призводить до вираженого поліпшення стану шкіри тварин, який значно відрізняється від показників в контролі з патологією. Приклад 3

Дослідження репаративної активності присипки "Пропоцид" проводили "in vivo" на білих щурах, на моделі асептичного альтеративного запалення шкіри з метою вивчення впливу заявленої присипки на перебіг запалення шкіри та підшкірної клітковини тварин, викликаного оцтовою кислотою. Препарат порівняння - "Дитяча присипка". Показниками фармакологічної дії присипок служила площа виразок ( $S$ , мм<sup>2</sup>), швидкість загоєння ( $V$ ), та кількість (%) тварин з рубцями. Дані наведені в таблиці 3.

У результаті проведеного експерименту встановлено, що швидкість загоєння ран вже на 5-й день нанесення присипки "Пропоцид" значно відрізнялася від показників групи контрольної патології

і препарату порівняння, і була вірогідно вищою. До кінця експерименту (17-й день лікування) 50% щурів, яким наносили присипку "Пропоцид" мали рани, що зарубцювалися, у той час, як у групі тварин, лікованих "Дитячою присипкою" таких тварин не було. У контрольній групі рубцювання ран на цей день не спостерігали (0%).

На 20-й день досліду у тварин, які одержували лікування присипкою "Пропоцид", всі рани зарубцювалися (100%), а в групі тварин, що одержували препарат порівняння та у групі контрольної патології - лише у 33,3% тварин спостерігали загоєння ран.

Таким чином, експериментально встановлено, що присипка "Пропоцид" виявляє виражені репаративні властивості, прискорюючи загоєння ран та виразок.

Заявлена фармацевтична композиція у формі присипки "Пропоцид" має виражену протизапальну та репаративну дію, перевищуючу аналогічну дію препарату порівняння.

Таблиця 3

Репаративна активність присипки "Пропоцид", (n=6)

Дні спостережень	Показник	Контрольна патологія	Присипка "Пропоцид"	"Дитяча присипка"
1	2	3	4	5
3-й	V	0,57±0,17	0,98±0,20	0,58±0,12
5-й	V	1,69±0,76	2,63±0,59**	1,18±0,37
8-й	V	3,36±1,58	9,38±2,19**	2,41±0,90
10-й	V	3,97±1,70	12,89±3,14**	3,41±1,14
12-й	V	5,45±2,78	19,24±3,89**	4,12±1,24
	V	6,07±2,95	53,07±18,37**	13,85
15-й	% тварин з зарубцьованими ранами	0	0	0

1	2	3	4	5
17-й день	% тварин з зарубцьованими ранами	0	50	0
20-й день	% тварин з зарубцьованими ранами	16,7	100	33,3

Примітка

\* - відхилення достовірне по відношенню до контрольної патології,  $P < 0,05$ ,

\*\* - відхилення достовірне по відношенню до препарату порівняння  $P < 0,05$  п - кількість тварин у групі

Відомий спосіб одержання лікарського засобу у формі порошку [3] шляхом прямого змішування компонентів з додаванням рідких екстрактів рослинного походження та ефірних олій

У наведеному способі, який має узагальнюючий характер, передбачається використання лише рідких рослинних екстрактів та ефірних олій

Завданням винаходу є розробка способу одержання лікарського засобу у формі присипки з протизапальною та репаративною дією, в якому шляхом використання зволоження суміші компонентів настояюю прополісу досягають максимального представлення всіх біологічно активних речовин прополісу у лікарській формі, заявлений спосіб має високі технологічні характеристики, і може бути здійснений на будь-якому хіміко-фармацевтичному підприємстві з використанням стандартного обладнання

Завдання вирішується таким чином, що у способі одержання лікарського засобу у формі присипки з протизапальною та репаративною дією шляхом змішування компонентів зі зволоженням рідким екстрактом додатково передбачено, що в якості рідкого екстракту використовується настоянка прополісу 10% з вмістом екстракту прополісу як сухого залишку не менше 4%, з наступною сушкою до видалення етанолу, та подрібненням

Лікарський засіб у формі присипки "Пропоцид" одержують наступним способом відважують потрібну кількість тальку та цинку окису, змішують і зволожують 10% настояюю прополісу з необхідним вмістом екстракту прополісу як сухого залишку Вологу суміш висушують протягом 30 хвилин при температурі 40-45°C Подрібнюють стрептоцид і обережно змішують з аеросилом Змішують з висушеною сумішшю (додаючи її частинами) до однорідності та утворення готової присипки Готову присипку після контролю переносять у відпускну тару і оформлюють до відпуску

Одержаний лікарський засіб - присипка світло-жовтого кольору зі слабким специфічним запахом прополісу

Винахід ілюструється прикладом

Приклад 4

Для отримання 100 г присипки "Пропоцид" відважують 73,2г тальку та 20,0г цинку окису, розтирають та змішують Суміш зволожують 20мл 10% настоянки прополісу з вмістом екстракту прополісу як сухого залишку 4% Сушать вологу суміш при температурі 40-45°C протягом 30 хвилин Подрібнюють 5,0г стрептоциду, додають 1,0г аеросилу і змішують Далі, додаючи частинами висушену суміш, змішують до однорідності і отримання готової присипки Одержують 100,0г присипки наступного складу (г)

екстракту прополісу	0,8
стрептоциду	5,0
цинку окису	20,0
аеросилу	1,0
тальку	73,2

Заявлена присипка гармонійно поєднує технологічні властивості та фармакологічну дію, виготовляється за доступною технологією з вітчизняної сировини, на стандартному обладнанні для одержання порошків для зовнішнього використання (присипок)

Створено новий вітчизняний препарат - присипку "Пропоцид" - ефективний засіб для профілактики і лікування пошкоджень шкіри, дерматитів та запріостей Препарат практично нетоксичний, відрізняється простою технологією виготовлення

Розроблено простий, економічний спосіб одержання присипки з протизапальною та репаративною дією, який не потребує спеціального складного обладнання або спеціальних умов виробництва

Для організації промислового виробництва присипки "Пропоцид" в Україні існує достатня сировинна база

Джерела інформації

1 Компендиум 2001/2002 - лекарственные препараты/ Под ред В Н Коваленко, А Л Викторова - К МОРИОН, 2001 - С 168, 627

2 Лекарственные препараты Украины 1999-2000 /в трех томах/ -Т 1,2 - Харьков «Прапор» - изд-во УкрФА, 1999 - С 256, 354

3 Технология лекарств Учеб для фармацевтов и фак Пер с укр /Под ред А И Тихонова - Х Изд-во НФАУ, Золотые страницы, 2002 -С 201