



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 59838

(13) A

(51) 7 A61K9/06, A61N2/06

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) МАГНЕТИТОВА МАЗЬ БАГАТОСПРЯМОВАНОЇ ДІЇ НА ГІДРОФІЛЬНІЙ ОСНОВІ

1

2

(21) 20021210457

(22) 23 12 2002

(24) 15 09 2003

(46) 15 09 2003, Бюл. № 9, 2003 р.

(72) Левітін Євген Якович, Онопрієнко Тетяна Олександрівна, Ведерникова Ірина Олександрівна, Дмитрієвський Дмитро Іванович, Дикий Ігор Леонідович

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(57) Магнетитова мазь багатоспрямованої дії на гідрофільній основі, що містить левоміцетин, метилурацил та як гідрофільної основи суміш поліетиленоксиду-400 і поліетиленоксиду-1500, яка відрізняється тим, що додатково містить диметилсульфоксид і магнетит при співвідношенні компонентів, мас. %

магнетит	15,0-23,0
левоміцетин	0,8-1,2
метилурацил	3,5-4,5
диметилсульфоксид	7,0-13,0
поліетиленоксид-400	46,64-58,96
поліетиленоксид-1500	11,66-14,74

Винахід відноситься до фармації, а саме до магнітокерованих м'яких лікарських форм багатоспрямованої дії на гідрофільній основі, та показаний до використання в медицині при місцевому лікуванні гнійних ран.

Відомий цілий ряд магнітних лікарських препаратів таких як магнітні рідини, магнітореологічні суспензії, магнітні мікрокапсули, магнітні пластири, магнітні супозиторії [1]. Магнітним наповнювачем цих препаратів є дрібнодисперсні частинки магнітного матеріалу, найчастіше магнетиту ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ).

Стосовно магнітокерованих м'яких лікарських форм найбільш цікавою є магнітна мазь на гідрофобній основі [1]. Наявність магнітних властивостей зазначеної мазі посилює її фармакологічну активність, забезпечує можливість магнітокерованого використання [2], що поширює перелік мазевих препаратів та є способом їх кардинального удосконалення.

Проте відомо, що гідрофобна основа має ряд суттєвих недоліків, одними з яких є відсутність вираженої осмотичної активності, низькі значення кінетики вивільнення діючих компонентів [3]. Крім того, зазначена мазь у своєму складі, по аналогії з магнітними рідинами, містить як поверхньо-активну речовину олеїнову кислоту - компонент, який здатний у невеликій кількості спричиняти різного роду дерматози, алергічні реакції шкіри [4]. З цих причин недоцільне використання такого роду мазі при місцевому лікуванні гнійних ран, особливо на перших етапах перебігу раневого процесу, коли необхідними якостями мазі та мазевої основи, зо-

крема, є високі значення кінетики вивільнення лікарських речовин із мазі в рану, виражена здатність змішуватися і поглинати раневе виділення.

З іншого боку відомий ряд мазей багатоспрямованої дії на гідрофільній основі таких як "Левосин", "Дискисколь", "Левонорсин", "Левомеколь" та ін. [5], які добре виявили себе при місцевому лікуванні інфікованих ран. Гідрофільною основою цих мазей є сплав поліетиленоксидів, який забезпечує їх виражену осмотичну активність, високі значення кінетики вивільнення лікарських речовин із мазі в рану.

Проте, використання наведених мазей при лікуванні інфікованих ран рекомендується комбінувати з різними видами промивання і дренування рани. Це уповільнює та ускладнює процес лікування, тому що при зміні пов'язки відбувається додаткове травмування рани, залучаються додаткові засоби і матеріали.

Найближчим аналогом за складом та властивостями до запропонованої м'якої лікарської форми є мазь "Левомеколь" наступного складу у 100г мазі:

Левоміцетин	1,0
Метилурацил	4,0
Поліетиленоксид-400	76,0
Поліетиленоксид-1500	19,0

Мазь належить до препаратів багатоспрямованої дії на гнійнозапальний процес на гідрофільній основі. Застосовується при місцевому лікуванні інфікованих ран.

До недоліків цієї мазі можна віднести те, що в

(13) A

(11) 59838

(19) UA

терапії гнійної рани використання мазі такого роду традиційно комбінується, як уже зазначалося, з різними видами дренажу і промивань більш рухомими розчинами для вилучення гнійно-некротичного вмісту рани. Це пов'язано з використанням додаткових засобів і призводить до додаткових небажаних втручань в раневу поверхню, що уповільнює загоювання.

Завданням винаходу є створення нового м'якого лікарського засобу - магнетитової мазі багатоспрямованої дії на гідрофільній основі, в якій шляхом використання магнітного компоненту та диметилсульфоксиду, як додаткової активної речовини, досягається оптимальне поєднання фармакологічних та магнітокеруваних властивостей мазі, при цьому одержують нетоксичний препарат, який практично не має протипоказань до використання та може бути застосований для місцевого лікування інфікованих ран як традиційним способом, так і з використанням своїх особливих магнітних властивостей.

Завдання вирішується таким чином, що в магнетитовій мазі багатоспрямованої дії на гідрофільній основі, яка містить левоміцетин, метилурацил та в якості гідрофільної основи суміш поліетиленоксиду-400 і поліетиленоксиду-1500, додатково передбачений вміст диметилсульфоксиду і магнетиту при співвідношенні компонентів (мас. %)

Магнетит	15,0-23,0
Левоміцетин	0,8-1,2
Метилурацил	3,5-4,5
Диметилсульфоксид	7,0-13,0
Поліетиленоксид-400	46,64-58,96
Поліетиленоксид-1500	11,66-14,74

Як магнітний наповнювач магнетитової мазі багатоспрямованої дії на гідрофільній основі обраний магнетит ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ). Цей матеріал має високі значення намагніченості насичування, доступний та дешевий. Важливо, що магнетит має низьку токсичність, бактерицидні та бактериостатичні властивості, може мати ендогенне походження. Біогенний магнетит знайдений у різних представників тваринного світу, навіть у людини [6]. Завдяки введенню магнетиту мазь набуває магнітокеруваності здатності рухатися за зовнішнім магнітом.

Кількісний вміст магнетиту 15,0-23,0г на 100г мазі, що заявляється, визначено експериментальним шляхом. При зменшенні кількості магнетиту знижується величина намагніченості насичування, магнітність і магнітокеруваність мазі. Збільшення кількості магнетиту суттєво не впливає на магнітні властивості мазі, проте призводить до різкого збільшення в'язкості композиції, що негативно впливає на мажучі властивості мазі. Оптимальним є вміст 19,0г магнетиту у 100г мазі.

Диметилсульфоксид введений до складу магнетитової мазі багатоспрямованої дії на гідрофільній основі як активна діюча речовина. Цей компонент підсилює протизапальну дію мазі, оскільки

сам має антибактеріальну активність та сприяє транспорту діючих речовин із мазі в тканини [7]. Кількісний вміст диметилсульфоксиду 7,0-13,0г на 100 г мазі, яка заявляється, визначено експериментальним шляхом. Зменшення кількості диметилсульфоксиду призводить до збільшення в'язкості композиції та втрати мажучих властивостей при цьому знижується і фармакологічна дія мазі. Збільшення вмісту диметилсульфоксиду зменшує стабільність композиції, крім цього збільшується можливість виникнення алергічних реакцій на шкірі при застосуванні мазі. Оптимальним є вміст 10,0г диметилсульфоксиду в 100г мазі.

Гідрофільну основу, яка складається із суміші поліетиленоксидів (ПЕО) з молекулярними масами 400 і 1500, слід розглядати як активну складову мазі, що забезпечує контакт із тканинами і вмістом рани, збільшує активність компонентів мазі, забезпечує виражену здатність мазі змішуватися та поглинати раневе виділення.

Сумісне використання компонентів, які входять до складу заявленої мазі, взаємно потенціює їх дію.

Ефективність використання магнітної мазі при лікуванні інфікованих ран з застосуванням постійного магніту для евакуації гнійно-некротичного вмісту рани збільшується, це дозволяє очищати рану без додаткових засобів й обмежує кількість можливих втручань у раневу поверхню, що багато прискорює одужання [2].

Сукупність якісного та кількісного складу запропонованої магнетитової мазі багатоспрямованої дії на гідрофільній основі невідомо з літературних джерел, що дозволяє зробити висновок про новизну винаходу.

Заявлену мазь одержують гомогенізацією суміші поліетиленоксиду-400 і поліетиленоксиду-1500 з компонентами мазі та диспергованим магнетитом до сметаноподібної консистенції.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1

Оптимальний склад магнетитової мазі багатоспрямованої дії на гідрофільній основі на 100г мазі

Магнетит	19,0
Левоміцетин	1,0
Метилурацил	4,0
Диметилсульфоксид	10,0
Поліетиленоксид-400	52,8
Поліетиленоксид-1500	13,2

Засіб наведеного складу забезпечує оптимальне співвідношення фармакологічних і технологічних властивостей магнетитової мазі багатоспрямованої дії на гідрофільній основі.

Приклад 2

Варіанти складу магнетитової мазі багатоспрямованої дії на гідрофільній основі у 100 г мазі одержані внаслідок досліджень, наведені у таблиці 1

Таблиця 1

Варіанти складу магнетитової мазі багатоспрямованої дії на гідрофільній основі

Компоненти	Склад компонентів			
	I	II	III	IV
Магнетит	15,0	23,0	12,0	26,0
Левоміцетин	0,8	1,2	0,7	1,3
Метил урацил	3,5	4,5	3,2	4,8
Диметилсульфоксид	7,0	13,0	5,0	15,0
Поліетиленоксид-400	58,96	46,64	63,28	42,32
Поліетиленоксид-1500	14,74	11,66	15,82	10,58

Композиційний склад магнетитової мазі багатоспрямованої дії на гідрофільній основі згідно варіантам I і II відповідає як фармакологічним, так і технологічним вимогам до мазевої субстанції, однак, реологічні показники знаходяться на межових рівнях, а фармацевтичні та магнітні властивості у цих випадках подібні до властивостей магнетитової мазі із складом, наведеному у прикладі 1

У складі згідно варіанту III зменшення вмісту диметилсульфоксиду та магнетиту призводить до загущення композиції, зниженню показників намагніченості насичування та втрати мажучих властивостей, при цьому знижується і фармакологічна дія мазі на що також впливає зменшення вмісту левоміцетину та метилурацилу

Збільшення вмісту магнетиту, левоміцетину та метилурацилу, згідно варіанту IV, суттєво не впливає на магнітні і фармакологічні характеристики мазі, проте призводить до різкого збільшення в'язкості композиції, що негативно впливає на мажучі властивості мазі. Збільшення вмісту диметилсульфоксиду зменшує стабільність композиції, окрім цього збільшується можливість виникнення алергічних реакцій на шкірі при застосуванні лікарської форми

#### Приклад 3

Антибактеріальну активність магнетитової мазі багатоспрямованої дії на гідрофільній основі вивчали методом дифузії в агар

Як препарат порівняння була обрана мазь "Левомеколь". Результати досліджень наведені в таблиці 2

Таблиця 2

Антибактеріальна активність магнетитової мазі багатоспрямованої дії на гідрофільній основі

Види мікроорганізмів	Зони затримки росту мікрофлори, мм	
	Магнетитова мазь багатоспрямованої дії на гідрофільній основі	Левомеколь
S aureus	47,0	19,8
E coli	54,0	29,2
B subtilis	43,1	26,4
ps aemg	38,0	22,6
Pr vulgaris	37,0	24,6

Результати досліджень свідчать, що магнетитова мазь багатоспрямованої дії на гідрофільній основі виявляє значну антибактеріальну активність, перевищуючи активність препарату порівняння - мазі "Левомеколь" у 1,5-2,37 рази

#### Приклад 4

Протизапальну активність магнетитової мазі багатоспрямованої дії на гідрофільній основі вивчали на моделі термічного запалення лапи мишей. Як препарат порівняння була обрана мазь "Левомеколь". Дослідних тварин поділено на три групи: I - контрольну, II - ліковану маззю "Левомеколь", III - ліковану магнетитовою маззю багатоспрямованої дії на гідрофільній основі. Термічним шляхом спричиняли опік задньої правої лапки тварин, який лікували відповідно дослідної групи. У тварин контрольної групи лапку не лікували

Протизапальну активність препаратів визначали за різницею маси набряклої та ненабряклої лап. Результати досліджень наведені в таблиці 3

Таблиця 3

Протизапальна активність магнетитової мазі багатоспрямованої дії на гідрофільній основі

Показники	Групи тварин		
	I	II	III
Різниця маси набряклої та ненабряклої лап	71,67±3,33	42,50±4,92	39,00±4,39
Протизапальна активність, %	-	40,7	45,6

Результати фармакологічного дослідження свідчать про виражену протизапальну активність магнетитової мазі багатоспрямованої дії на гідрофільній основі, яка перевищує активність препарату порівняння - мазі "Левомеколь" на 4,9 %

Таким чином, запропонована нова вітчизняна магнетитова мазь на гідрофільній основі багатоспрямованої дії на гнійно-запальний процес із вираженою антибактеріальною та протизапальною активністю, яка не виявляє шкідливої токсичної дії, має при цьому високу фармакологічну активність і сприяє прискоренню загоювання рани внаслідок нетравматичного методу видалення гнійно-некротичного вмісту рани за допомогою постійного магніту

#### Список літературних джерел

1 Черкасова О.Г. Мелкодисперсный магнетит - магнитный наполнитель лекарственных средств // Хим.-фарм. журнал -1992 -т 26, №7-8 -с 84-88

2 Пат 47059A Україна, МПК A61K9/06, A61N2/06 Спосіб лікування інфікованих ран. Пат 47059 Україна, МПК A61K9/06, A61N2/06/ Э.Я. Левтин, Т.О. Онопрієнко, І.О. Ведерникова, Д.І. Дмитрієвський, І.Л. Дикий (Україна), Нац. фарм. академія України -№2001074841, Заявл. 10.07.01, Опубл. 17.06.02, Бюл. №6 -4с

3 Теорія та практика місцевого лікування гнійних ран / О.П. Безугла, С.Г. Белов, В.Г. Гунько та ін. / За ред. Б.М. Даценка - К. Здоров'я, 1995 -384с

4 Хімія. Б. Энц. словарь / Гл. ред.

И.Л. Клунянц - 2-е изд. - X 46 Большая Российская энциклопедия, 1998, -792с

5 Розробка лікарських препаратів багатосп'ямованої дії на гнійно-запальний процес / І.М. Перцев, Б.М. Даценко, В.Г. Гунько // Фармацевтичний журнал -1991 -№2 -С 56-61

6 Биогенный магнетит и магниторецепция /

Под ред. Дж. Киршвинка - М. Мир, 1989 -т 1, - 352с

7 Розробка складу та дослідження багатокомпонентної мазі антимікробної дії з гексаметилентетраміном / В.М. Ковальов, І.Л. Дикий, В.І. Чузшов та ін. // Вісник фармації - 2000 -№3 -с 29-32