



УКРАЇНА

(19) UA (11) 62147 (13) U
(51) МПК (2011.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61P 17/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ "ГЛІТАЦИД" У ФОРМІ МАЗІ З ПРОТИЗАПАЛЬНОЮ, АНТИМІКРОБНОЮ, ЗНЕБОЛЮВАЛЬНОЮ ТА РЕПАРАТИВНОЮ ДІЄЮ

1

2

(21) u201101892

(22) 18.02.2011

(24) 10.08.2011

(46) 10.08.2011, Бюл.№ 15, 2011 р.

(72) ПОПОВ СЕРГІЙ БОРИСОВИЧ, БЕРЕЗНЯКОВ
АНДРІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ, РУБАН ОЛЕНА
АНАТОЛІЙВНА, КРУТСЬКИХ ТЕТЯНА ВАСИЛІВНА,
ПУЛЯЄВ ДЕНИС СЕРГІЙОВИЧ, ХАЛАВКА МАРИ-
НА ВАСИЛІВНА

(73) ПОПОВ СЕРГІЙ БОРИСОВИЧ, БЕРЕЗНЯКОВ
АНДРІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ, РУБАН ОЛЕНА
АНАТОЛІЙВНА, КРУТСЬКИХ ТЕТЯНА ВАСИЛІВНА,
ПУЛЯЄВ ДЕНИС СЕРГІЙОВИЧ, ХАЛАВКА МАРИ-
НА ВАСИЛІВНА

(57) Фармацевтична композиція у формі мазі з
протизапальною, антимікробною, знеболюваль-
ною та репаративною дією, що містить нітазол,

розчинник, яка **відрізняється** тим, що додатково
містить екстракт солодки сухий, анестезин, масля-
ний компонент, ОС-20, моностеарат гліцерину
(МСГ) і воду, при наступному співвідношенні ком-
понентів, мас. %:

екстракт солодки сухий	1,0-2,0
нітазол	1,0-3,0
анестезин	5,0-10,0
масляний компонент	10,0-20,0
розчинник	15,0-30,0
ОС-20	0,1-1,0
моностеарат гліцерину (МСГ)	5,0-15,0
вода очищена	решта.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відріз-
няється** тим, що як масляний компонент містить
рослинну олію, а як розчинник - пропіленгліколь та
поліетиленоксид 400.

Корисна модель належить до медицини і фа-
рмації, а саме до фармацевтичних композицій у
формі мазей для лікування інфекційних запальних
захворювань шкіри, що виникають при ураженнях,
порушеннях обміну речовин або периферичного
кровообігу.

Асортимент вітчизняних препаратів для місце-
вого лікування раневих поверхонь обмежений лі-
карськими засобами, що містять у своєму складі
одну, дві діючі речовини. У зв'язку з цим проблема
розробки і впровадження у виробництво нових
комбінованих препаратів, які комплексно вплива-
ють на усі ланки патогенетичного процесу, є акту-
альною.

Дуже поширеними є інфекційні запальні за-
хворювання шкіри і слизових оболонок, що вини-
кають при ураженні або порушенні шкірних покри-
вів при травмах, опіках, постопераційних
ускладненнях; як наслідок юнацької зміни гормо-
нального фону; при порушеннях обміну речовин
або периферичного кровообігу. Мазі, що засто-
совуються при цих патологіях повинні мати протимі-
кробну, анальгетичну і репаративну активність.

Відома мазь метилурацилова 10 % (<http://www.health-ua.org/lekarstva/>) для зовнішнього
застосування. Мазь має анаболічні властивості,
прискорює процеси клітинної регенерації, загоєння
ран, підвищує активність клітинних і гуморальних
факторів імунітету, виявляє протизапальний
ефект. Недоліком мазі метилурацилової є те, що
при застосуванні препарату можливі алергічні шкі-
рні реакції (уртикарний висип).

Існують біогенні препарати, а саме мазь акто-
вегин та солкосерил (<http://agr.ua/ua/instructions>).
Ці препарати прискорюють загоєння ран та їх епі-
телізацію, активують саногенні та репаративні
процеси у пошкоджених тканинах (покращують
трофіку).

Недоліком застосування цих мазей є малий
вихід з препарату активних речовин, велика три-
валість лікування, обмеження застосування зале-
жно від стадій раневого процесу і низька ефектив-
ність при лікуванні гнійних ран. Ці препарати
чинять переважно стимулюючу дію на лейкопоєз.

Відома мазь "Вундехіл" на основі рослинних
компонентів (ТОВ "Науково-виробнича фармацев-

(13) U

(11) 62147

(19) UA

тична компанія "Ейм", м. Харків, Україна), препарат прискорює процеси регенерації (епітелізацію) епідермісу, стимулює ріст і дозрівання грануляційної тканини в ділянці раневого дефекту.

Недоліком є те, що мазь "Вундехіл" не придатна для лікування ранніх стадій раневого процесу, оскільки носієм рослинних витягів в ній є жирова основа, що не має необхідних осмотичних властивостей і сприяє мікробній контамінації рани.

Загальним недоліком цих препаратів є те, що більшість з них має однонаправлену дію, відсутність репаративної активності, що робить їх мало-ефективними при терапії першої фази раневого процесу уражень шкіри і слизових оболонок.

Близькою по своїй дії до композиції, що заявляється, для лікування ран є мазь "Нітацид-Дарниця", до складу якої входить нітазол, стрептоцид, пропіленгліколь, поліетиленоксид-400 та допоміжні речовини (проксанол-268). Мазь чинить протизапальну та антимікробну дію.

До недоліків належить, те що мазь містить велику частину проксанолу-268, що призводить до гіперосмолярності, що у свою чергу сприяє ушкодженню грануляційної тканини і місцевого подразнювального дії.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити фармацевтичну композицію у формі мазі з протизапальною, знеболюючою та репаративною дією шляхом оригінальної композиції з мазевої основи, діючої речовини та допоміжних активних речовин, завдяки чому досягається оптимальне поєднання технологічних властивостей лікарської форми, яка має бактерицидну дію з метою попередження вторинної інфекції; проявляє ярко виражену протизапальну дію, захищає грануляційну тканину від механічних ушкоджень, а також активізує ранозагоювання, знижує мікробну забрудненість ран і створює умови для епітелізації поверхні рани, тобто засіб, що заявляється, за складом багатоконпонентний і володіє репаративною, знеболюючою і протимікробною дією.

Поставлена задача вирішується таким чином, що фармацевтична композиція, яка містить нітазол, розчинник (пропіленгліколь та поліетиленоксид (ПЕО) 400), масляний компонент, екстракт солодки сухий, анестезин та містить як емульгатор - суміш поверхнево-активних речовин, що складається з поліоксиетиленгліколевих ефірів вищих жирних спиртів (ОС-20) та моностеарат гліцерину (моногліцериди дистильовані, МСГ) і воду, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

екстракт солодки сухий	1,0-2,0
нітазол	1,0-3,0
анестезин	5,0-10,0
масляний компонент	10,0-20,0
розчинник	15,0-30,0
ОС-20	0,1-1,0
моностеарат гліцерину (МСГ)	5,0-15,0
вода очищена	решта.

Введення до складу мазі сухого екстракту солодки забезпечує її комплексну дію. Відомо, що екстракт солодки має біостимулюючий ранозаговальний ефект.

Введення до складу засобу нітазолу відіграє роль антимікробного консерванта і забезпечує

антимікробну дію заявленого засобу. Нітазол активний відносно грампозитивної і грамнегативної флори: кишкова, дизентерійна палички, збудники паратифу, сальмонели, холерний вібрион, лямблїї, трихомонади, стафілококи, великі віруси, збудники газової гангрені. Ефективний при стійкості мікроорганізмів до інших протимікробних засобів (не з групи похідних нітрофурану). Пригнічує життєдіяльність грибової флори. Має відмінний від інших хіміотерапевтичних засобів механізм дії: мікробні флавопротеїни відновлюють 5-нітрогрупу, високо-реактивні амінопохідні, що утворюються, змінюють конформацію білків, у тому числі рибосомальних, і інших макромолекул, викликаючи загибель клітин. Резистентність розвивається повільно і не досягає високої міри. Збільшує поглинальну здатність ретикулоендотеліальної системи, посилює фагоцитоз.

Анестезин - місцевий анестетик, що має виразний анестезуючий ефект при збереженні тієї ж фізіологічної дії і що не викликає місцевого подразнення у відмінності від лідокаїну.

Якісний і кількісний склад компонентів заявленого засобу визначено експериментальним шляхом. Збільшення чи зменшення кількісної частки компонентів веде до зниження фармакологічної активності композиції, порушення фізико-хімічних властивостей та стабільності заявленого засобу.

Активні компоненти і компоненти основи заявленого засобу представлені дозволеними до використання фармацевтично прийнятними речовинами, проте їх якісне та кількісне співвідношення є новим, не відомим з джерел інформації.

Можливість здійснення технологічного процесу отримання препарату, стабільність окремих компонентів і лікарської форми в цілому також істотно залежать від складу препарату і послідовності технологічних операцій. На підставі проведених досліджень і отриманих експериментальних даних визначені інтервали кількісного змісту і співвідношення компонентів, при яких досягається оптимальний терапевтичний ефект, фізико-хімічна сумісність компонентів і технологічність процесу виробництва. Запропонований лікарський засіб відповідає усім вимогам, що пред'являються до м'яких лікарських форм: висока біодоступність, термостійкість і колоїдна стабільність, зручність застосування.

Заявлена фармацевтична композиція може бути одержана з використанням стандартного обладнання за наступною технологічною схемою:

Заздалегідь відважені на вагах екстракт солодки сухий, нітазол та анестезин просіюють на вібраційному ситі. Готують концентрати екстракту солодки та нітазолу в ємності шляхом їх суспендування з часткою ПЕО-400. Анестезин в ємності суспендують у частині пропіленгліколю.

Відважені на вагах рослинну олію, емульгатори ОС-20 та МСГ сплавляють в ємності при температурі $75 \pm 5^\circ\text{C}$ і перемішують до отримання однорідної маси.

Отримані концентрати діючих речовин, відміряну в мірнику частку води очищеної та решту не водних розчинників змішують ємності при температурі $75 \pm 5^\circ\text{C}$.

В ємності сплавляють масляну та водну фази і проводять гомогенізацію, яку продовжують до охолодження емульсії до кімнатної температури.

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1. Для приготування мазі 2,0 г нітазолу суспендують у 7,5 г поліетиленоксиду-400. В 7,5 г пропіленгліколю суспендують 1,5 г екстракту солодки та 5,0 г анестезину.

Масляну фазу готують шляхом сплавлення 10 г рослинної олії, 0,5 г препарату ОС-20 та 8,0 г емульгатора МСГ при температурі $75 \pm 5^\circ \text{C}$ і перемішують до отримання однорідної маси.

Отримані концентрати діючих речовин та 56 г води очищеної перемішують ємності при температурі $75 \pm 5^\circ \text{C}$, далі цю суміш (приблизно 10 %) додають в масляну фазу. Емульгують за допомогою мішалки, охолоджують на водяній бані і отримують емульсію типу в/м. При температурі $50 \pm 5^\circ \text{C}$ додають решту суміші води і концентратів діючих речовин, нагріту до тієї ж температури, відбувається інверсія фаз, перемішування продовжують до охолодження емульсії до кімнатної температури.

Одержують 100 г готової мазі наступного складу:

екстракт солодки сухий	1,5 г
нітазол	2,0 г
анестезин	5,0 г
масляний компонент	10 г
пропіленгліколь	7,5 г
поліетиленоксид-400	7,5 г
ОС-20	0,5 г
моностеарат гліцерину (МСГ)	8,0 г
вода очищена	58,0 г.

Приклад 2. Протизапальну активність заявленої мазі вивчали на моделі гострого карагенінового запалення [Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. акад. АМН України О. В. Стефанова. - К.: Авіцена, 2001. - С. 292-307], викликаного субплантарним введенням в одну з лапок мишей 0,5 мл 1 % розчину карагеніну. Антиексудативну активність речовини оцінювали за здатністю інгібувати розвиток набряку лапки на момент максимального його прояву (через 3 години після введення карагеніну), за А. С. Захаревським [Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. акад. АМН України О. В. Стефанова. - К.: Авіцена, 2001. - С. 292-307] і розраховували у відсотках стосовно контролю за формулою:

$$A = 100\% - \frac{V_{oe} - V_{ze}}{V_{ok} - V_{zk}}, \text{ де}$$

A - антиексудативна активність, %; V_{oe} - об'єм набряклої лапки в експерименті; V_{ze} - об'єм здорової лапки в експерименті; V_{ok} - об'єм набряклої лапки в контролі; V_{zk} - об'єм здорової лапки в контролі.

Як препарат порівняння було використано гель "Пантестин"-Дарниця. Мазі "Глітацид" та гель "Пантестин" наносили на шкіру на лапки мишей за 1 годину до ін'єкції карагеніну. Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Ст'юдента. Результати проведених досліджень надані в таблиці 1.

Таблиця 1

Досліджувані мазі	Приріст об'єму лапки через 3 год., мм ($M \pm m$)	Пригнічення запального набряку, %
Інтактні тварини (контроль)	$1,29 \pm 0,21$	0
Мазь "Глітацид"	$0,59 \pm 0,04^{**}$	53,8
Гель "Пантестин"	$0,88 \pm 0,06^{*/*}$	31,1.

Примітка: 1. * - $p < 0,05$ щодо контролю;

2. ** - $p < 0,05$ щодо показників мазі "Глітацид";

3. n-10 в усіх серіях експерименту.

Аналіз представлених у таблиці даних свідчить про те, що мазь "Глітацид" вірогідно зменшує запальний набряк у мишей стосовно контролю.

Приклад 3. Вивчення протизапальної активності мазі "Глітацид" проводили також на експериментальній моделі термічного запалення лапи у мишей [1, 8]. Задню праву лапу мишей містили у гарячу воду з температурою $65 \pm 0,5^\circ \text{C}$ на 4 с. Лікування тварин маззю "Глітацид" та препаратами порівняння (маззю "Вундехіл" та гелем "Пантестин" - Дарниця) проводили двічі: відразу після опіку та через дві години [1]. Розраховували показник протизапальної активності по відношенню до по-

зитивного контролю та виражали у відсотках:

$$ПА = (\Delta M_k - \Delta M_d) / \Delta M_k \cdot 100\%, \text{ де } ПА - \text{ протиза-}$$

пальна активність, %; ΔM_k - середня різниця маси набряклої та ненабряклої лапи групи позитивного контролю, г; ΔM_d - різниця маси набряклої та ненабряклої лапи дослідної групи, г.

Отримані у результаті досліджень показники ефективності обробляли методом варіаційної статистики на рівні значущості $p < 0,05$ [6]. Дані дослідів наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Групи тварин	n	Позитивний контроль	Мазь "Глітацид"	Мазь "Вундехіл"	Гель "Пантестин" - Дарниця
Різниця між масами лап, мг	6	47,30±1,20	33,20±5,01*	30,20±3,42*	31,50±5,58*

Примітка: Відхилення статистично значуще щодо позитивного контролю, $p < 0,05$ (за критерієм Newman-Keuls test).

Результати наведені в таблиці свідчать про те, що в групах тварин, яким на обпечену лапу наносили мазь "Глітацид" та препарати порівняння "Вундехіл" та "Пантестин" - Дарниця, маса набряклих та ненабряклих лап значно відрізнялась від групи позитивного контролю, що свідчить про наявність у досліджуваних препаратів вираженої протизапальної активності [6], а їх рівні статистично не відрізняються.

Приклад 4. Репаративну дію мазі "Глітацид" оцінювали за показником ранотензометрії на моделі асептичних лінійних ран шкіри. Для відтворення моделі асептичних лінійних різаних ран шкіри наркотизованим щурам на попередньодепільованій ділянці робили розрізи шкіри ножицями довжиною 50 мм і на відстані 10 мм один від одного накладали вузлуваті шви та обробляли 5 % розчином йоду. Випробування міц-

ності зростання країв рани проводили на ранотензіометрії. Ефективність препаратів оцінювали за показником репаративної активності, який розраховували за ступенем збільшення міцності шва у дослідних групах по відношенню до позитивного контролю за формулою:

$PA = (\Delta M_D - \Delta M_K) / \Delta M_K \cdot 100\%$, де PA - репаративна активність, %; ΔM_D - навантаження, при якому розходився шов у щурів дослідних груп, г; ΔM_K - навантаження, при якому розходився шов у щурів позитивного контролю, г. Отримані у результаті досліджень показники ранотензіометрії обробляли методом варіаційної статистики на рівні значущості $p < 0,05$. Дані експериментів наведені у таблиці 3.

Таблиця 3

Групи тварин	5 доб		7 доб	
	Міцність рубця, умов. од.	Репаративна активність, %	Міцність рубця, умов. од.	Репаративна активність, %
Контроль	201,0±7,6	-	340,0±7,0	-
Мазь "Глітацид"	361,0±7,7*	80,76±8,61	650,0±8,1	91,42±4,25
Гель "Пантестин" - Дарниця	343,0±6,3*	71,44±5,89	613,0±7,7*	78,38±2,85.

Примітка: $p < 0,05$ - відносно контролю.

Результати експерименту показали, що мазь "Глітацид" збільшує міцність післяопераційного рубця асептичної рани на 5-у добу на 81 %, а на 7-у - 91 % відносно контролю. Репаративна активність гелю "Пантестин" - Дарниця в ці ж строки була також достатньо високою, але дещо нижча, ніж в експериментальній групі, і складала на 5-у добу - 71 %, на 7-у добу - 78 % (табл. 3).

Експерименти, що були проведені на 3-х різних моделях показали високу антиексудативну

(карагеніновий набряк), протизапальну (термічний опік) та репаративну (тензіометрія) активності запропонованої мазі "Глітацид" на основі сухого екстракту солодки.

Таким чином, запропонована фармацевтична композиція, завдяки вдалому сполученню речовин володіє ярко вираженими властивостями, активно впливає на ранову мікрофлору, стимулює процеси росту й дозрівання грануляційної тканини й підвищує швидкість епітелізації.