



УКРАЇНА

(19) UA (11) 43597 (13) U
(51) МПК (2009)
A61K 36/00
A61K 9/06
A61P 17/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ЗАСІБ У ФОРМІ МАЗІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ

1	2
(21) u200902474 (22) 19.03.2009 (24) 25.08.2009 (46) 25.08.2009, Бюл.№ 16, 2009 р. (72) ЯРНИХ ТЕТЯНА ГРИГОРІВНА, ГАРКАВЦЕВА ОЛЬГА АНАТОЛІЇВНА, МАЛОШТАН ЛЮДМИЛА МИКОЛАЇВНА (73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ- ВЕРСИТЕТ (57) 1. Засіб у формі мазі для лікування atopічного дерматиту, що містить комплекс біологічно актив- них речовин солодкового кореня і відповідну осно- ву, який відрізняється тим, що містить густий екстракт солодкового кореня і додатково ефірні олії ромашки та чайного дерева при наступному співвідношенні компонентів (мас. %): густий екстракт солодкового ко- реня 1,8-2,2	ефірна олія ромашки 0,3-0,5 ефірна олія чайного дерева 0,3-0,5 мазева основа до 100,0. 2. Засіб за п. 1, який відрізняється тим, що ком- поненти мазевої основи вибрані з переліку: віск прополісний, емульгатор № 1, олія кукурудзяна, пропіленгліколь, вода очищена. 3. Засіб за п. 1, п. 2, який відрізняється тим, що містить компоненти при наступному співвідношен- ні (мас. %): густий екстракт солодкового кореня 2,0 ефірна олія ромашки 0,5 ефірна олія чайного дерева 0,5 віск прополісний 2,0 емульгатор № 1 8,0 олія кукурудзяна 20,0 пропіленгліколь 30,0 вода очищена 37,0.

Корисна модель відноситься до фармації та медицини, а саме до засобів рослинного походження у формі мазей для лікування atopічного дерматиту.

Для ефективного лікування алергічних дерматологічних захворювань необхідні засоби з широким спектром дії, зокрема такі, що проявляють комплексну протиалергічну, протизапальну, антимікробну активність. Більшість засобів, що застосовуються у дерматології, мають синтетичне походження і часто самі здатні викликати алергічні реакції. Цього недоліку позбавлені, як правило, рослинні препарати, проте арсенал таких дерматологічних засобів вкрай обмежений.

Доцільним є створення нових засобів з рослинними компонентами для лікування алергічних дерматологічних захворювань і розширення переліку рослин, що можуть бути використані з цією метою.

Відомою лікарською сировиною є солодка гола / уральська [1], корені якої містять лікуразид, гліциризинову кислоту, флавоноїди, пектини, цукри, крохмаль, слизи та інші біологічно активні речовини. Досліджено їх протизапальну, спазмолітичну,

ранозагоювальну дію.

Традиційно препарати з коренів солодки використовуються в якості протизапальних, противиражкових та відхаркувальних засобів і призначаються при лікуванні бронхітів, пневмонії, бронхоекстатичної хвороби, гіперацидного гастриту, пептичної виразки шлунку та дванадцятипалої кишки.

Одержано напівсинтетичну речовину глідерінін (18-дегідрогліцирєтова кислота), що є продуктом модифікації гліцирєтової кислоти, виділеної з кореня солодки. Розроблено 1-2% мазь глідерініну на ланолін - вазеліновій основі [2] та емульсійної гідрофільної основи [3] для лікування шкірних захворювань. Досліджено протизапальну, ранозагоювальну та протиопікову дію зазначених мазей.

Спільним недоліком наведених засобів є використання діючої речовини синтетичного походження, відсутність протиалергічної та антимікробної дії, а у випадку використання ланоліну - вазелінової мазевої основи - можливість розвитку парникового ефекту при нанесенні на шкіру.

Відомий засіб у формі гелю з ранозагоювальною активністю [4], який містить водний розчин

(13) U
(11) 43597
(19) UA

екстракту коренів солодки 2% та гель метилцелюлози.

До недоліків зазначеного засобу можна віднести вузькоспрямовану фармакологічну дію, що не дозволяє рекомендувати його для лікування алергічних дерматологічних захворювань. Крім того, присутній у засобі гель метилцелюлози здатний утворювати на шкірі плівки, швидко висихає, є несумісним з рядом лікарських речовин, піддається синерезису (виділенню рідкої фази) та мікробній контамінації.

Завданням корисної моделі є створення нового засобу у формі мазі для лікування атонічного дерматиту, який завдяки новій сукупності діючих компонентів рослинного походження при використанні збалансованої мазевої основи є ефективним нетоксичним засобом з комплексною протиалергічною, протизапальною, антимікробною, репаративною дією для лікування алергічних дерматологічних захворювань.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що засіб у формі мазі для лікування атонічного дерматиту з вмістом комплексу біологічно активних речовин солодкового кореня і відповідної основи згідно з корисною моделлю містить густий екстракт солодкового кореня і додатково ефірні олії ромашки та чайного дерева при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

густи́й екстракт солодкового кореня	1,8-2,2
ефірна олія ромашки	0,3-0,5
ефірна олія чайного дерева	0,3-0,5
мазева основа	до 100,0

Корисною моделлю передбачено, що компоненти мазевої основи вибрані з переліку: віск прополісний, емульгатор №1, олія кукурудзяна, пропіленгліколь, вода очищена.

Оптимальним варіантом у відповідності з корисною моделлю є засіб наступного складу (мас. %):

густи́й екстракт солодкового кореня	2,0
ефірна олія ромашки	0,5
ефірна олія чайного дерева	0,5
віск прополісний	2,0
емульгатор № 1	8,0
олія кукурудзяна	20,0
пропіленгліколь	30,0
вода очищена	37,0

Якісний і кількісний склад компонентів заявленого засобу визначено експериментальним шляхом.

Авторами вперше досліджено невідому, неочевидну протиалергічну дію густого екстракту солодкового кореня, отриманого у відповідності з фармакопейними вимогами [5] і використаного в якості основного діючого компонента з переважно виявленою протиалергічною і відомою протизапальною та репаративною дією.

Вміст густого екстракту солодкового кореня у складі заявленого засобу менший за 1,8мас. % призводить до зниження фармакологічної активності засобу в цілому. Збільшення його вмісту понад 2,2мас. % є недоцільним, бо, з одного боку, не викликає збільшення фармакологічної активності, а з іншого - можливе виникнення порушення фізи-

ко-хімічних властивостей та стабільності заявленого засобу. Оптимальний вміст густого екстракту солодкового кореня становить 2,0мас. %.

Введені до складу засобу ефірні олії ромашки та чайного дерева відіграють роль антимікробних консервантів і забезпечують антимікробну дію заявленого засобу. При введенні цих компонентів у кількостях менших за 0,3мас. % кожного може спостерігатися зниження антибактеріальної активності засобу і зниження ефективності консервуючої дії. Введення ефірних олій у сумарній кількості понад 1,0мас. % неприпустиме з технологічної точки зору. Оптимальний вміст ефірних олій ромашки та чайного дерева - по 0,5мас. % кожної.

На вивільнення та біодоступність активних компонентів мазі в основному впливає мазева основа. Авторами визначено збалансований якісний та кількісний склад компонентів основи заявленого засобу, який забезпечує як фармакологічні, так і фізико-хімічні, реологічні властивості мазі.

Наявність у складі основи воску прополісного підвищує стабільність заявленого засобу, поліпшує консервуючу дію ефірних олій, забезпечує ефективне всмоктування щільною діючих речовин.

Емульгатор №1 у складі основи виконує роль комплексного емульгатора.

Олія кукурудзяна утворює масляну фазу емульсійної системи основи, має позитивний вплив на стан шкіри і додатково проявляє репаративну дію, посилюючи аналогічну дію заявленого засобу.

Пропіленгліколь введено до складу основи як гідрофільний неводний розчинник та пенетратор.

Вода очищена утворює гідрофільну фазу емульсійної системи основи та використовується як розчинник густого екстракту солодкового кореня.

Експериментальним шляхом було визначено кількісне співвідношення компонентів у складі основи. Зміна їх кількісного вмісту може призвести до порушення фізико-хімічних, технологічних, біофармацевтичних та фармакологічних властивостей заявленого засобу у формі мазі.

Активні компоненти і компоненти основи заявленого засобу представлені дозволеними до використання фармацевтичне прийнятними речовинами, проте їх якісне та кількісне співвідношення є новим, не відомим з джерел інформації, а виявлене авторами протиалергічна дія засобу є неочевидною з огляду на відомі властивості компонентів.

Корисну модель здійснюють наступним чином. Необхідну кількість воску прополісного і емульгатору №1 розтоплюють на водяній бані і додають до них окремо приготувану суміш кукурудзяної олії з ефірними оліями. Готують при перемішуванні та нагріванні водний розчин пропіленгліколю.

Також окремо одержують водний розчин густого екстракту солодкового кореня 1:5 при нагріванні на водяній бані. Здійснюють емульгування приготованих груп компонентів до одержання мазеподібної консистенції і охолоджують.

Кінцевий продукт має мазеподібну однорідну консистенцію зі специфічним приємним запахом, світло-коричневого кольору, pH = 4,0 - 6,0. Заявлений засіб у формі мазі відповідає умовам колоїдної та термічної стабільності, має термін зберігання 2 роки.

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1. У ємність №1 помістили 20,0г воску прополісного та 80,0г емульгатора №1 і розтопили на водяній бані при перемішуванні. Окремо приготували суміш 200,0г олії кукурудзяної та по 5,0г ефірних олій ромашки і чайного дерева, яку додали до ємності №1 після повного розтоплення компонентів, що у ній знаходилися. Суміш нагріли до температури приготування емульсій.

У ємності №2 змішали 300,0г пропіленгліколю з 270мл води очищеної та нагріли до температури приготування емульсій.

У ємності №3 у 100мл води очищеної розчинили 20,0г густого екстракту солодкового кореня при нагріванні на водяній бані.

Компоненти з усіх трьох ємностей піддали емульгуванню на приладі РТ-2 до одержання мазеподібної консистенції. Готовий продукт охолодили.

Кількісний вміст компонентів у прикладі наведено без зазначення їх збільшення на технологічні втрати. Одержали 1000,0г заявленого засобу у формі мазі наступного складу (г на 100г мазі):

густий екстракт солодкового кореня	2,0
ефірна олія ромашки	0,5
ефірна олія чайного дерева	0,5
віск прополісний	2,0
емульгатор № 1	8,0
олія кукурудзяна	20,0
пропіленгліколь	30,0
вода очищена	37,0

Приклад 2. Специфічну фармакологічну активність заявленого засобу у формі мазі вивчали за протиалергічною та протизапальною дією у дослідах на мурчаках на моделі експериментального алергічного контактного дерматиту.

Досліди проводили на 12 мурчаках масою 370 - 810г. На ретельно вистрижену ділянку шкіри

правого боку тварин розміром 2 x 2см наносили по три краплі 5% спирто - ацетонового (1:1) розчину динітрохлорбензолу (ДНХБ) протягом п'яти днів один раз на добу та на чотирнадцяту добу після початку сенсibilізації мурчакам на ідентичні інтактні ділянки лівої половини тулуба наносили розв'язувальну аплікацію трьома краплями 5% розчину ДНХБ. Через 24 години у місці шкірної проби розвивався алергічний контактний дерматит. Тяжкість дерматиту оцінювали за загальним станом та поведінкою тварин, морфологічним складом периферичної крові та змінами шкіряного покриву. Тяжкість місцевих шкіряних проявів позначали в умовних балах за 5-ти бальною шкалою:

- 0 балів - відсутність видимої реакції;
- 0,5 балів - поява ізольованих червоних плям;
- 1 бал - дифузійна помірна гіперемія;
- 2 бали - чітка гіперемія і помірна набряклість;
- 3 бали - різке почервоніння і значний набряк;
- 4 бали - утворення невеликих ерозій;
- 5 балів - утворення геморагічної кірки і великих виразок.

Отримані дані обробляли статистичне, використовуючи критерій Ст'юдента (р).

Дослідні тварини були поділені на 3 групи: контрольну та дві дослідні, тварин яких лікували відповідно заявленим засобом у формі мазі та препаратом порівняння.

Мурчаків контрольної групи сенсibilізували 5% спирто - ацетонним розчином (1:1) ДНХБ та залишали без лікування дерматиту, що розвинувся. Як препарат порівняння використовували мазь «Преднікарб». Це комбінований препарат синтетичного походження для місцевого застосування з протизапальною, антиексудативною, протиалергічною та кератолітичною дією.

Дані дослідів наведені у таблицях 1,2.

Таблиця 1

Тяжкість шкіряних проявів на 14-ту добу після початку сенсibilізації

варіанти дослідів	Бали				
	3год.	6год.	12год.	24год.	48год.
контроль	$0,375 \pm 0,125$	$0,875 \pm 0,125$	$2,0 \pm 0,0$	$3,0 \pm 0,0$	$4,0 \pm 0,0$
преднікарб	$0,0 \pm 0,0^*$	$0,0 \pm 0,0^*$	$0,375 \pm 0,125^*$	$0,875 \pm 0,125^*$	$1,25 \pm 0,250^*$
заявлений засіб	$0,0 \pm 0,0^*$	$0,5 \pm 0,0^*$	$0,675 \pm 0,125^*$	$1,25 \pm 0,289^*$	$1,75 \pm 0,250^*$

Примітка: * - відхилення статистичне достовірне стосовно контролю ($p < 0,05$);

** - відхилення статистичне достовірне стосовно препарату порівняння ($p < 0,05$).

Дані табл. 1 свідчать, що заявлений засіб достовірно зменшував тяжкість шкіряних проявів алергічного дерматиту у порівнянні з контролем і наближався за дією до синтетичного препарату

«Преднікарб», який містить у своєму складі преднізолон і на відміну від заявленого засобу рослинного походження має негативну побічну дію.

Таблиця 2

Вплив досліджуваних засобів на показники лейкоцитарної формули у мурчаків у експерименті

умови досліджу		Лейкоцитарна формула, %					
		нейтрофіли		еозинофіли	базофіли	моноцити	лімфоцити
		палочко- ядерні	сегменто- ядерні				
контроль	5 днів	3,25 ± 0,629	11,25 ± 0,75	10,0 ± 2,041	0,0 ± 0,0	1,5 ± 0,957	73,75 ± 1,181
	14 днів	3,75 ± 0,750	9,75 ± 2,175	7,75 ± 1,377	0,25±0,25	2,50 ± 1,190	75,75 ± 5,437
преднікарб	5 днів	7,25 ± 1,625*	10,5 ± 1,323	4,0 ± 0,408*	0,25±0,25	3,750±0,479*	73,75 ± 1,750
	14 днів	5,25 ± 1,031	7,00 ± 0,408	5,00 ± 0,707*	0,0±0,0	0,75 ± 0,250*	80,00 ± 1,871
досліджувана мазь	5 днів	9,0 ± 0,816*	11,0 ± 1,08	6,50±0,289**	0,25±0,25	2,50 ± 0,289	64,0 ± 3,082
	14днів	2,25±0,250*/**	7,50 ± 0,645	3,25±0,250*/*	0,0 ± 0,0	1,50±0,289*/**	84,00±1,080**

Примітка: * - відхилення статистичне достовірне стосовно контролю ($p < 0,05$);** - відхилення статистичне достовірне стосовно препарату порівняння ($p < 0,05$).

Показники периферичної крові (табл. 2) вказують на те, що на п'яту добу відбувається розвиток алергічного контактного дерматиту в усіх групах тварин, про що свідчить збільшена кількість моноцитів та еозинофілів. На чотирнадцяту добу лікування спостерігається зниження кількості моноцитів, що говорить про зменшення запалення та значне зменшення кількості еозинофілів. При цьому у тварин, яких лікували заявленим засобом, ознаки запалення знаходяться майже на однаковому рівні з групою тварин, яких лікували препаратом порівняння, про що свідчать показники кількості моноцитів у периферичній крові мурчаків. Щодо алергічної реакції, то згідно з даними лейкоцитарної формули, заявлений засіб достовірно знижує кількість еозинофілів до $3,25 \pm 0,250\%$, у той час, як препарат порівняння лише до $5,00 \pm 0,707\%$ (показники норми еозинофілів у мурчаків знаходяться у межах 0-3%).

Таким чином, можна зробити висновок, що заявлений засіб рослинного походження має проти-запальні властивості майже на рівні з синтетичним гормональним препаратом - маззю «Преднікарб», та протиалергічні властивості, які навіть перевищують ідентичні у препарату порівняння.

Результати вивчення гострої токсичності заявленого засобу при однократному нашірному нанесенні щурам, мишам і кроликам свідчать про належність досліджуваної мазі до класу безпечних речовин. Протягом двотижневого спостереження усі тварини мали нормальний апетит, гладкий і пухнатий шерстний покрив, їх поведінка не змінювалась.

Додаткові експерименти на дослідних тваринах (мурчаках) довели, що заявлений засіб у формі мазі не має подразнюючої дії на шкіру та слизові оболонки.

У дослідях *in vitro* при дослідженні заявленого засобу на мікробіологічну чистоту було доведено, що він має виражені антибактеріальні властивості у відношенні до тест-штамів мікроорганізмів.

Таким чином, заявлено новий засіб у формі мазі рослинного походження для лікування алергічних дерматологічних захворювань, зокрема atopічного дерматиту. Засіб має виражену протиалергічну, протизапальну та антибактеріальну дію, відноситься до класу безпечних речовин, не має подразнюючої дії на шкіру та слизові оболонки. Новий засіб складається з доступних фармацевтичних прийнятних компонентів і може бути одержаний в умовах звичайного хіміко-фармацевтичного виробництва за простою технологією з використанням стандартного обладнання.

Заявлений засіб є перспективним для подальшого використання в якості лікарського засобу для лікування atopічного (алергічного) дерматиту. Він може бути препаратом вибору при місцевому лікуванні даної патології у дітей, при підвищеній чутливості до глюкокортикостероїдів та за необхідності довготривалого лікування, особливо зважаючи на велику кількість побічних ефектів синтетичних гормональних препаратів, таких як, розвиток гіперкортицизму, прояв резорбтивної дії, розвиток вторинних інфекційних уражень шкіри, атрофічних змін, тощо.

Джерела інформації

1. Компендиум 2007 - лекарственные препараты: В 2т. / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: «Морион», 2007. - С. 212.

2. Азимов М.М., Закиров У.Б., Раджапова Ш.Д. Фармакологическое изучение противовоспалительного средства глидеренин // Фармакология и токсикология. -1988. - №4. - С. 90-93.

3. Муравьев И.А., Никулина Е.В. Биофармацевтическое изучение мази глидеренина // Материалы 49 Регионал. конф. по фармации, фармакологи и подготовке кадров. - Пятигорск, 1994. - С.57.

4. Зориков П.С., Короткова И.П. Ранозаживляющая активность геля солодки // Фармация. - 2006. - №1. - С.43-45.

5. Государственная фармакопея СССР. - X изд. - М.: Медицина, 1968.-С.285.

