



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **56017** (13) **U**  
(51) МПК (2009)  
**A61K 36/76** (2006.01)  
**A61K 9/06**  
**A61P 17/02** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

### (54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ З ПРОТИЗАПАЛЬНОЮ ТА РЕПАРАТИВНОЮ ДІЄЮ

1

2

(21) u201003961

(22) 06.04.2010

(24) 27.12.2010

(46) 27.12.2010, Бюл. № 24, 2010 р.

(72) ВОЛКОВОЙ ВАЛЕРІЙ АРКАДІЙОВИЧ, ДМИТРИЄВСЬКИЙ ДМИТРО ІВАНОВИЧ, КУЧИНСЬКА ІРИНА ВІКТОРІВНА, АЛЬХУСЕЙН ВІКТОРІЯ ВАЛЕРІЇВНА, БОРОДІНА НАТАЛІЯ ВАЛЕРІЇВНА

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(57) 1. Фармацевтична композиція з протизапальною та репаративною дією, виконана у формі мазі, що містить екстракт з деревної кори осики як акти-

вний діючий компонент та поліетиленоксид-400 у складі маzewої основи, яка **відрізняється** тим, що містить ліпофільний екстракт з кори осики та додатково введений до маzewої основи поліетиленоксид-1500 при наступному співвідношенні компонентів:

ліпофільний екстракт з кори осики 1,0-10,0  
поліетиленоксидна маzewа основа решта.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що поліетиленоксидна маzewа основа містить поліетиленоксид-400 і поліетиленоксид-1500 у співвідношенні 7:3.

Корисна модель відноситься до фармацевтичної та медицини і стосується засобів для зовнішнього застосування, які містять активні інгредієнти з рослинної сировини, а саме ліпофільний комплекс кори осики, що має переважно протизапальну та репаративну активність і може бути використаний при лікуванні запальних та травматичних ушкоджень шкіри.

Створення ефективних та нешкідливих препаратів з комплексною фармакологічною, зокрема протизапальною та репаративною, дією є актуальним завданням сучасної фармацевтики та медицини. Одним із шляхів вирішення даної проблеми є створення нових засобів рослинного походження, які здебільшого не мають побічних ефектів на відміну від засобів синтетичного походження.

Не зважаючи на різноманіття методів та препаратів, проблема лікування ран залишається актуальною. У більшості випадків для лікування ран застосовують місцеву медикаментозну терапію. У залежності від стадії раневого процесу, використовують різні лікарські засоби. Для лікування ран, особливо у першій фазі, широко застосовуються стероїдні та нестероїдні протизапальні лікарські засоби. Нестероїдні протизапальні препарати, зокрема диклофенак натрій та індометацин, у формі мазей та гелів [1, 2, 3], виявляють лікувальну та профілактичну дію при гострому і хронічному запаленні. Їх дія виявляється у зменшенні ексудації, гальмуванні проліферації тканин, нормалізації

біохімічних показників крові, знеболюванні, зниженні температури. Проте основним недоліком цих засобів є токсичність.

Стероїдні протизапальні засоби є аналогами глюкокортикоїдів. Найчастіше застосовують фторпохідні оксистероїдів: дексаметазон, триамцинолон, флуметазон, синафлан та ін. [2]. Вони виявляють протизапальну дію при гострому та хронічному запаленні, за силою антиексудативної дії перевершують нестероїдні протизапальні засоби в декілька разів, але не мають анальгезуючої та жарознижувальної дії.

Довготривале застосування стероїдних протизапальних засобів супроводжується великою кількістю небажаних побічних ефектів, включаючи значні порушення гормонального фону в організмі.

При лікуванні гнійних ран у першій фазі раневого процесу застосовуються також багатокомпонентні мазі на поліетиленоксидній основі - левомеколь, левосин, левометоксин - з вмістом синтетичного антибіотика левоміцетину (хлорамфеніколу) [1, 3].

До недоліків цих засобів можна віднести негативну побічну дію, притаманну більшості антибіотиків, та можливість виникнення алергічних реакцій.

При лікуванні запальних і травматичних ушкоджень шкіри широко використовуються засоби рослинного і природного походження з протизапальною та репаративною дією: мазі прополісу, ка-

(19) **UA** (11) **56017** (13) **U**

лендули, каланхое, сік алое та каланхое, олію обліпихову, олію шипшини, звіробою тощо. Для таких фітопрепаратів характерне поєднання вираженої фармакологічної дії з мінімальним негативним впливом на організм.

Відома мазь «Вундехіл» з протизапальною та ранозагоюючою, антимікробною та антиалергічною дією [4], що містить настойки софори японської, лапчатки, деревію, прополісу, густий екстракт квіток календули з вмістом суми каротиноїдів, олію рослинну, нутряний (свинячий) жир, ланолін. Мазь показана при нейродермітах різного ґенезу, псоріазі, ерозіях, пухирчатці, опіках, трофічних виразках, повільно грануючих рананх травматичного ґенезу тощо.

Проте слід відмітити, що мазь «Вундехіл» містить гідрофобну основу, яка при лікуванні ран не здатна абсорбувати ексудат, порушує відтік раневого відділяемого, в результаті чого уповільнюються процеси загоєння ран.

За прототип заявленої фармацевтичної композиції обрано засіб у формі мазі з вмістом екстракту кори рослини роду вільха, олії вазелінової, емульгатора № 1, поліетиленоксиду-400 та води очищеної [5]. Відомий засіб проявляє антимікробну, цитотоксичну та гемостатичну дію.

Проте зазначений засіб не проявляє протизапальної та репаративної дії, необхідної при лікуванні запальних та травматичних ушкоджень шкіри.

Завдання корисної моделі полягає у створенні нової фармацевтичної композиції у формі мазі, яка шляхом використання в якості діючого компонента ліпофільного екстракту з кори осики при збалансованій поліетиленоксидній мазевій основі забезпечує високу протизапальну та репаративну дію і є простою та доступною як за складом компонентів, так і у технології виготовлення.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що фармацевтична композиція з протизапальною та репаративною дією, виконана у формі мазі, що містить екстракт з деревної кори в якості активного діючого компонента та поліетиленоксид-400 у складі мазевої основи, у відповідності з корисною моделлю містить ліпофільний екстракт з кори осики та додатково введений до мазевої основи поліетиленоксид-1500 при наступному співвідношенні компонентів (мас.%):

ліпофільний екстракт з кори осики	1,0-10,0
поліетиленоксидна мазева основа	решта.

Корисною моделлю передбачено, що поліетиленоксидна мазева основа містить поліетиленоксид-400 і поліетиленоксид-1500 у співвідношенні 7:3.

В якості активного діючого компонента заявленої фармацевтичної композиції авторами вибрано ліпофільний екстракт з кори осики, одержаний шляхом екстракції останньої хладоном при насиченому пару 1мПа при температурі не вище 20°C з наступною концентрацією екстракту до виділення екстрагента. Ліпофільний екстракт з кори осики має вигляд густої смолоподібної маси темно-зеленого кольору, приємного запаху, нерозчинний у воді, розчинний у хлороформі, спирті, гексані, рослинних оліях.

Осику або тополю тремтячу (*Populus tremula*) використовують у народній медицині для одержання засобів, які мають потогінні, жарознижуючі, протизапальні, знеболюючі, пом'якшувальні та сечогінні властивості [6]. Застосовують кору, листя та бруньки осики, що містять комплекс біологічно активних речовин: фенольні глікозиди, дубильні речовини, органічні кислоти, тритерпеноїди, флаваноїди, каротиноїди. Звичайно для гоєння ран, хронічних виразок та опіків використовують мазь з бруньок осики, а відвар кори осики рекомендують при гастриті, диспепсії, для збудження апетиту та поліпшення травлення.

Вибраний в якості активного компонента нової фармацевтичної композиції ліпофільний екстракт з кори осики проявляє виражену протизапальну та репаративну дію і має наступний хімічний склад: жирні кислоти (ненасичені жирні кислоти, ліноленова кислота, олеїнова кислота,  $\alpha$ -ліноленова кислота), каротиноїди, хлорофіли, аглікони флаваноїдів, токоферолі, кумарини.

Перебуваючи у складі ліпідів, ненасичені жирні кислоти відповідають за ряд життєво необхідних функцій: депонують енергію, є пластичним матеріалом для синтезу тканинних гормонів, мембран клітин, носіями жиророзчинних вітамінів, у комплексі з деякими фосфоліпідами за участю групи -ОН утворюють сфінгомієліни - основу мієлінових оболонок та мембран нервових волокон [7].

Ліноленова кислота стимулює синтез простагландинів з протизапальною дією та зменшує продукцію метаболітів окислення арахідонової кислоти, що активують запальну реакцію [8].

Каротиноїди беруть участь у різних захисних механізмах: завдяки наявності сполучених подвійних зв'язків, можуть зв'язувати синглетний кисень та інгібувати утворення вільних радикалів, попереджаючи їх негативний вплив на організм і створюючи захист від ультрафіолетового випромінювання; виступають в ролі антиоксидантів, захищаючи чутливі тканини та лабільні сполучення від окислення [9].

Токоферолі забезпечують антиоксидантну активність завдяки здатності інгібувати перекисне окислення ліпідів мембран та пригнічувати вільнорадикальне окислення в організмі [10].

Ліпофільний комплекс з кори осики, одержаний шляхом екстракції хладоном, як зазначено вище, має низьку токсичність ( $LD_{50} > 25000 \text{ мг/кг}$ ), дослідженнями доведена його виражена протизапальна дія на моделі гострого запального процесу та репаративна дія - здатність збільшувати міцність післяопераційних рубців асептичних ран.

Якісний та кількісний склад заявленої фармацевтичної композиції (далі - мазі) визначений експериментальним шляхом і є новим, не відомим з джерел інформації.

Ліпофільний екстракт з кори осики введений у склад мазі у кількості 1,0-10,0 мас.%. Зменшення його вмісту від 1,0 мас.% призводить до зниження фармакологічної активності мазі. Збільшення вмісту ліпофільного екстракту понад 10,0 мас.% не призводить до суттєвого підвищення терапевтичної дії, погіршує реологічні показники мазі і тому є недоцільним.

Авторами визначено оптимальне співвідношення поліетиленоксид-400 (ПЕО-400) і поліетиленоксид-1500 (ПЕО-1500) у складі мазевої основи як 7:3. У цьому випадку поліетиленоксидна мазева основа обумовлює високі осмотичні властивості нової мазі, сприяє ефективному проникненню діючих речовин у тканини, підсилює терапевтичну дію, забезпечує реологічні показники мазі у відповідності з вимогами Державної фармакопеї України.

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1.

Для одержання 1,0кг заявленої мазі розтопили 665г ПЕО-400 та 285г ПЕО-1500 (тут і далі кількість компонентів наведена без збільшення на технологічні витрати). Сплав перемішали, додали 50,0г ліпофільного екстракту з кори осики, одержаного шляхом екстракції у апараті Сокслета подрібненої сировини хладоном під тиском пару 1мПа при температурі 20°C з наступною концентрацією до видалення екстрагента.

Приготували 1,0кг мазі наступного складу (г на 100г мазі):

Ліпофільний екстракт з кори осики	5,0
ПЕО-400	66,5
ПЕО-1500	28,5

Приклад 2.

Оцінка протизапальної дії заявленої фармацевтичної композиції з ліпофільним комплексом з кори осики проводилась на моделях асептичного запалення - карагенінового, зимозанового та формалінового набряку лапи щурів [11]. В якості референс-препарату для всіх експериментальних моделей використовували рослинний препарат «Вундехіл».

Модель карагенінового набряку характеризує ексудативну фазу запалення, у патогенезі якого провідна роль належить біогенним амінам, простагландінам та калікреїн-кініновій системі. Останні пригнічують розвиток запальної реакції за рахунок

блокади циклооксигенази (ЦОГ) та/або ліпооксигенази (ЛОГ) - ключових ферментів метаболізму арахідонової кислоти.

У зв'язку з тим, що однією з причин запалення є лейкотрієни, доцільним було проведення дослідження антиексудативної активності на моделі зимозанового набряку лап у щурів.

Для підвищення достовірності одержаних результатів вивчення протизапальної активності проводили також на моделі формалінового набряку.

Досліди проводили на білих безпородних щурах масою 200-210г. Дослідних тварин було поділено на групи: контрольна група - тварини з нелікованою модельною патологією; тварини, ліковані заявленим засобом; тварини, ліковані препаратом порівняння «Вундехіл». Тваринам дослідних груп вводили у задню лапку флогоген відповідно до обраної модельної патології. Вимірювали об'єм здорової та ураженої ланок за допомогою механічного онкометра. Величину набряку обчислювали за різницею між об'єктами незапаленої та запаленої кінцівок. Протизапальну активність визначали за зменшенням набряку у порівнянні з контролем.

Результати експерименту, оброблені методом варіаційної статистики, представлені у таблиці 1.

В умовах карагенінового набряку спостерігалось зменшення ознак запального процесу при використанні мазі з ліпофільним комплексом з кори осики - на 67%, у порівнянні з контролем і препаратом порівняння маззю «Вундехіл» - 30%.

В умовах зимозанового набряку також мало місце зменшення ознак запального процесу при використанні мазі з ліпофільним комплексом кори осики - на 29 % у порівнянні з контролем і референс-препаратом маззю «Вундехіл» - 30 %.

Дані таблиці свідчать, що заявлена фармацевтична композиція з ліпофільним комплексом з кори осики проявляє виражену протизапальну дію у випадках гострого запального процесу.

Таблиця 1

Вивчення протизапальної активності заявленого засобу з ліпофільним комплексом кори осики

Варіанти дослідів	Об'єм набряку, мм	Протизапальна активність, %
Модель карагенінового набряку		
Контроль	17,83±0,16	-
Вундехіл	7,16±0,18*	30
Ліпофільний комплекс кори осики	3,50±0,03*	67
Модель зимозанового набряку		
Контроль	16,83±0,74	-
Вундехіл	11,50±0,52*	30
Ліпофільний комплекс кори осики	11,3±0,21*	29
Модель формалінового набряку		
Контроль	7,8±0,43	-
Вундехіл	6,0±0,26*	20
Ліпофільний комплекс кори осики	5,8±0,14*	23

Примітки: \* - відхилення достовірне по відношенню до контрольної патології,  $p \leq 0,05$ .

## Приклад 3.

Вивчення репаративної активності заявленої фармацевтичної композиції проводили на моделі асептичних лінійних ран у щурів масою 180-220г. Під барбаміловим наркозом на попередньо депільовану поверхню шкіри наносили лінійну рану стандартного розміру - довжиною 5см та глибиною 5мм. На рану з відстанню 1см один від одного наклали шви та обробляли 5% спиртовим розчином йоду. Лікування мазями починали з другого дня після відтворення ран, препарат порівняння - мазь «Вундехіл». Тварини були розподілені на 3 групи: 2 піддослідні по 12 тварин і 1 контрольну - 6 тварин у групі. Група 1 - лінійні рани обробляли препаратом порівняння «Вундехіл», група 2 - фармацевтичною композицією з ліпофільним комплексом з кори осики, 3 - контрольна нелікована група. На 5 та 7 день досліді по 6 тварин з кожної із груп декапітували, вирізали ділянки шкіри з рубцем (30см<sup>2</sup>). Випробування міцності зрощування країв рани проводили на спеціальному приладі - ранотензіометрі [11].

Репаративну активність розраховували за формулою:

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

$A_p$  - репаративна активність;

$\Delta M_d$  - навантаження, при якому розходився шов у щурів дослідної групи;

$\Delta M_k$  - навантаження, при якому розходився шов у щурів контрольної групи.

Результати досліді наведені у таблиці 2.

Фармацевтична композиція з ліпофільним комплексом кори осики на 5 день експерименту проявила репаративну дію 52% відносно контрольної патології, що на 28% перевищує репаративний ефект препарату порівняння «Вундехіл». На 7 день експерименту фармацевтична композиція з ліпофільним комплексом кори осики проявила репаративну активність 56% відносно контрольної патології, що на 29% перевищує активність референс-препарату (табл. 2).

Отримані результати свідчать про виражену репаративну активність фармацевтичної композиції з ліпофільним комплексом кори осики.

Таблиця 2

Вплив заявленого засобу з ліпофільним комплексом з кори осики на міцність післяопераційного рубця асептичних ран

Умови дослідження	5 діб		7 діб	
	Міцність рубця, умов. од.	Репаративна активність, %	Міцність рубця, умов. од.	Репаративна активність, %
Контрольна патологія	343,20±42,10	-	573,33±28,24	-
Ліпофільний комплекс з кори осики	522,30±41,44*	52	895,00±50,44*	56
Вундехіл	426,30±28,00*	24	726,67±59,53*	27

Примітки: - відхилення достовірне по відношенню до контрольної патології,  $p \leq 0,05$ .

Таким чином, заявлено фармацевтичну композицію з ліпофільним комплексом з кори осики, яка забезпечує комплексну протизапальну та репаративну дію; є нетоксичною, без побічних ефектів і може знайти застосування у стаціонарних та польових умовах з метою лікування запальних і травматичних ушкоджень шкіри.

Заявлена фармацевтична композиція може бути виготовлена в умовах стандартного фармацевтичного підприємства, з використанням стандартного обладнання. Передбачається використання вітчизняної рослинної сировини.

Джерела інформації:

1. Компендиум 2004 - лекарственные препараты / Под ред. В.М. Коваленка, О.П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2004. - С. Л-318-Л-319; Л-407; С-71-С72; С-95; С-280-С-281.

2. Костюченко Б.М., Даченко Б.М., Блатун Л.А. и др. Современные принципы местного медикаментозного лечения гнойных ран. Мат. 2-й Всесоюз. конф. «Раны и раневая инфекция» - М. - 1986. - С. 128.

3. Саргин И.А., Нартайлаков М.А., Хусаинов Р.З. и др. Комплексное лечение гнойных ран и

трофических язв в фазе воспаления // Клиническая хирургия, 1992, №1. - С. 66-67.

4. Лекарственные препараты Украины 1999-2000. В трех томах. - Х.: «Прапор», Изд-во УкрФА, 1999, Т.1. - С. 250-251.

5. Пат. 66162 А, Україна, МПК 7 А61К 35/78, А61К 9/06, А61К 9/12, А61К 9/20. Заявл. 07.08.2003, Опубл. 15.04.2004, Бюл. № 4.

6. Лікарські рослини. Енциклопедичний довідник / За ред. А.М. Гродзінського. К.: Головна редакція Української радянської енциклопедії ім. М.П. Бажана, 1991. - С. 311-312.

7. Казимирко В.К., Мальцев В.И., Бутылин В.Ю., Горобец Н.И. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия. Киев.: Морион, 2004.-160 с.

8. Кузнецов Б.Н., Левданский В.А., Кедрова Л.К. и др. Выделение и изучение экстрактивных продуктов коры осины // Химия растительного сырья, 1998, №3.-С. 46-48.

9. Roles of antioxidant vitamins in chronic disease prevention: 85<sup>th</sup> AOCS Annu Met. and Relat. Mater. - 1994. - 5. - N4. - P. 487.

10. Надиров Н.К. Токофеолы - биологически активные вещества - М.: Знание, 1981.-64 с.

11. Доклінічні дослідження лікарських засобів: (методичні рекомендації). За ред. чл.-кор. О. В. Стефанова. - К.: Авіценна, 2001. - 528 с.