

Винахід відноситься до фармації та медицини, а саме до лікарських засобів з антимікробною, зокрема протидифтерійною, цитотоксичною та гемостатичною дією, і може бути використаний у комплексній терапії дифтерії, при лікуванні запальних захворювань в стоматології, дерматології, хірургії, гінекології тощо.

В умовах сучасного екологічного стану, який провокує підвищення алергізації населення, зростає актуальність лікарських засобів рослинного походження.

Відомий препарат для лікування виразкових уражень слизової оболонки шлунково-кишкового тракту "Альтан" (Україна, Патент на винахід 24760А, заявл. 23.06.97, опубл. 25.12.98, Бюл. №6). Основною діючою речовиною препарату є сума поліфенольних сполук із суплідь вільхи клейкої та вільхи сірої, до складу допоміжних речовин входять цукрова пудра, крохмаль картопляний, кальцію стеарат. Препарат виконаний у формі таблеток, вкритих оболонкою.

До недоліків відомого способу можна віднести моноспрямованість його дії та локалізацію впливу лише на певні відділи шлунково-кишкового тракту.

Як протизапальний, репаративний та антисептичний засіб відома мазь календули (Лекарственные препараты Украины. 1999-2000. В трех томах. Харьков, «Прапор» Изд-во УкрФА, 1999. -Т.1 -С.475-476). Мазь містить настоянку календули на емульсійній консистентній основі вода/вазелін. Засіб призначений для застосування при дрібних порізах, забиттях, опіках, фурункульозі.

Недоліком відомої мазі можна вважати дещо обмежений спектр фармакологічної дії.

Арсенал лікарських засобів у формі аерозолів з рослинними або природними компонентами дуже вузький. Найбільше вживаний у практичній медицині засіб у формі аерозолу "Пропосол" (Лекарственные препараты Украины. 1999-2000. В трех томах. Харьков, «Прапор» Изд-во УкрФА, 1999. -Т.2. -С.375). Засіб містить прополіс, гліцерин, спирт етиловий 95%, пропелент (хладон) і призначений для застосування при лікуванні катаральних гінгівітів.

До недоліків зазначеного засобу можна віднести досить високу алергенність, до того ж його застосування обмежене колом отоларингологічних захворювань.

Відомий протимікробний, кровоспинний та цитотоксичний засіб, який одержують шляхом екстракції кори рослин роду вільха (Україна, Деклараційний патент 56771А, заявл. 05.09.2002, опубл. 15.05.2003, Бюл. №5). Засіб може бути одержаний у формі густого або рідкого екстракту.

Проте одержаний екстракт є лише лікарською субстанцією і не може бути використаний як лікарський препарат для лікування хворих внаслідок складності додержання необхідного дозування та обмеженої біодоступності екстракту.

Задачею винаходу є створення фармацевтичних композицій з антимікробною, зокрема протидифтерійною, цитотоксичною та гемостатичною дією, в яких шляхом використання екстракту кори рослин роду вільха в якості діючої речовини та фармацевтично прийнятних допоміжних речовин у заданому співвідношенні одержують лікарські засоби у різних лікарських формах, зокрема у вигляді таблеток, мазі, аерозолу, що дозволяє не лише дотримуватися необхідного дозування діючої речовини, а й підвищити біодоступність одержаних засобів та розширити галузь їх застосування.

Поставлена задача вирішується таким чином, що у фармацевтичній композиції з антимікробною, зокрема протидифтерійною, цитотоксичною та гемостатичною дією на основі комплексу біологічно активних речовин рослинного походження винаходом передбачено використання у якості останнього екстракту кори рослин роду вільха і додатковий вміст фармацевтично прийнятних допоміжних речовин при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

екстракт кори рослин роду вільха	2-25
фармацевтично прийнятні допоміжні речовини	75-98

Як варіант винаходом передбачено виконання заявленої фармацевтичної композиції у формі таблеток, які містять у якості допоміжних речовин цукрову пудру, крохмаль картопляний, кальцію стеарат, або їх фармацевтично прийнятні замінники, при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

екстракт кори рослин роду вільха	15-25
цукрова пудра	20-65
крохмаль картопляний	10-50
кальцію стеарат	0,5-1

Варіантом винаходу є також виконання заявленої фармацевтичної композиції у формі мазі на емульсійній основі, яка містить у якості допоміжних речовин масло вазелінове, емульгатор №1, поліетиленоксид-400 та воду очищену, або їх фармацевтично прийнятні замінники, при співвідношенні компонентів (мас. %):

екстракт кори рослин роду вільха	4-8
масло вазелінове	20-25
емульгатор № 1	7-9
поліетиленоксид-400	20-30
вода очищена	решта

Як варіант винаходом передбачено також виконання заявленої композиції у формі аерозолу, який містить у якості допоміжних речовин спирт етиловий 95%, гліцерин, воду очищену, хладон-12, або їх фармацевтично прийнятні замінники, при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

екстракт кори рослин роду вільха	2-5
спирт етиловий 95%	8-12
гліцерин	5-10
вода очищена	50-80
хладон-12	10-20

Діючою речовиною заявленої фармацевтичної композиції та її варіантів є екстракт кори рослин роду вільха, який одержують відомим запатентованим способом згідно Деклараційного патенту 56771А. Спосіб полягає в екстракції подрібненої сировини 70%-вим етанолом з наступною фільтрацією та упарюванням.

Аналіз показав, що до складу екстракту входять сполуки фенольної природи, в їх числі - похідні 3,4 [1'-дегідрогексагідроксидифеноїл]- β -D-кісози - до 48%, катехінові похідні до 15 %, а також мікроелементи, амінокислоти, вуглеводи тощо.

Вміст діючої речовини у кожній з заявлених фармацевтичних композицій визначений експериментальним шляхом і згідно винаходу лежить в межах 2-25%.

Використання діючої речовини у концентрації, нижчій за 2%, не забезпечує належний рівень фармакологічної активності.

Збільшення концентрації діючої речовини понад 25% недоцільне внаслідок відсутності підвищення фармакологічної дії та внаслідок погіршення технологічних параметрів фармацевтичних композицій.

Виконання заявленої фармацевтичної композиції у формі таблеток передбачає використання у якості допоміжних речовин цукрової пудри, крохмалю картопляного та кальцію стеарату. Якісний склад та кількісне співвідношення допоміжних речовин визначені дослідним шляхом. Зазначені допоміжні речовини відіграють роль наповнювачів і забезпечують необхідні технологічні властивості таблетки.

Використання цукрової пудри обумовлює необхідний час розпадання таблеток у шлунково-кишковому тракті, а також необхідну стійкість таблеток до роздавлювання.

При вмісті цукрової пудри нижче за 20% зменшується механічна стійкість таблеток, що призводить до втрати маси таблетки при фасуванні.

Введення до таблетки понад 65% цукрової пудри призводить до погіршення технологічних властивостей - зменшення часу розпаду, збільшення водопоглинання тощо.

Крохмаль картопляний, введений до складу таблетки, являється з'вязуючою речовиною.

Кількісний вміст крохмалю картопляного менший за 10%, викликає неможливість формування таблетки із-за зниження стійкості до роздавлювання.

Збільшення його вмісту понад 50% призводить до зміцнення каркасу таблетки, збільшення часу розпадання таблетки у шлунково-кишковому тракті і, як наслідок, зниження терапевтичного ефекту.

Кальцію стеарат входить до складу заявленої фармацевтичної композиції як сполука, що забезпечує ритмічність роботи таблеткових машин. При кількості, меншій за 0,5% погіршується плинність таблеткової маси, що призводить до залипання таблеток в матриці таблеткового пресу.

Збільшення вмісту понад 1% може викликати утворення нерозчинних сполук з речовинами фенольної природи діючої речовини.

Заявлена фармацевтична композиція у вигляді таблеток отримується шляхом вологої грануляції - компоненти подрібнюють, просіюють, змішують, зволожують крохмальним клейстером, вологі гранули сушать, опудрюють кальцію стеаратом і одержують таблетки на таблетковому пресі.

Виконання заявленої фармацевтичної композиції у формі мазі передбачає використання у якості допоміжних речовин масла вазелінового, поліетиленоксиду-400, емульгатору №1 та води очищеної.

Якісний склад та кількісне співвідношення допоміжних речовин визначені дослідним шляхом.

Масло вазелінове входить до складу заявленої фармацевтичної композиції як компонент емульсійної основи. Зменшення його вмісту нижче за 20% не забезпечує необхідної консистенції маzewої основи, а збільшення понад 25% значно підвищує реологічні показники, що призводить до утруднення процесу екструзії з упаковки і неможливості рівно і легко розподіляти мазь на шкірі при нанесенні.

Емульгатор №1 входить як емульгуючий компонент емульсійної основи в кількості 7-9%. При зменшенні його нижче за 7% мазь колоїдно нестабільна, а збільшення понад 9 % призводить до збільшення реологічних показників.

Поліетиленоксид-400 як компонент емульсійної основи надає необхідні осмотичні властивості. Зменшення його вмісту нижче за 20% не забезпечує необхідних осмотичних властивостей, а збільшення до більш ніж 30% призводить до погіршення реологічних показників.

Вода очищена як компонент емульсійної основи відіграє роль дисперсійного середовища і її кількість залежить від решти компонентів емульсійної маzewої основи, тому в композиції її вміст становить решту до 100%.

Заявлена фармацевтична композиція у вигляді мазі отримується наступним шляхом: масло вазелінове сплавляють із емульгатором №1, екстракт розчиняють при нагріванні у воді додають поліетиленоксид-400 і водну фазу при постійному перемішуванні додають до масляної фази. Суміш гомогенізують до повного охолодження.

Виконання заявленої фармацевтичної композиції у формі аерозолю передбачає використання у якості допоміжних речовин спирту етилового 95%, гліцерину, води очищеної та хладону-12. Якісний склад та кількісне співвідношення допоміжних речовин визначені дослідним шляхом.

Спирт етиловий 95% входить в якості компоненту для розчинення екстракту та хладону-12.

Зменшення його вмісту нижче за 8% призводить до неповного розчинення хладону-12.

Підвищення вмісту спирту етилового 95% понад 12% недоречно внаслідок підвищення подразнюючої дії композиції.

Гліцерин в заявленій фармацевтичній композиції є пластифікатором, який поліпшує адгезію екстракту до слизових оболонок та шкіряних покривів.

Зменшення вмісту гліцерину нижче за 5% призводить до порушення рівномірного розподілу композиції на поверхні ураженої ділянки шкіри.

Підвищення кількісного вмісту гліцерину понад 11% негативно впливає на процес фіксації композиції, спостерігається стікання аерозолю зі слизових оболонок та з поверхні шкіри при нанесенні.

Вода очищена використовується як розчинник екстракту.

Хладон-12 являється традиційним пропелентом. Зменшення вмісту хладону-12 нижче за 10% призводить до збільшення дисперсності розчину, що виходить з аерозольного балону і не забезпечує повне вивільнення вмісту упаковки.

Підвищення кількісного хладону-12 понад 20% недоцільно, бо після повного використання аерозольного концентрату у балоні залишається значна кількість пропеленту.

Заявлена фармацевтична композиція у вигляді аерозоліу отримується наступним шляхом: екстракт розчиняють у суміші води, спирту і гліцерину. Одержаний концентрат вміщують у аерозольні балони. Вставляють клапан і під тиском додають хладон-12.

Компоненти, використані у всіх варіантах заявленої фармацевтичної композиції, дозволені до використання у фармації.

Якісний склад та кількісне співвідношення компонентів передбачуваного винаходу не відоме з джерел інформації.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1.

Експериментальним шляхом було визначено і досліджено варіант виконання заявленої фармацевтичної композиції у формі таблеток. У переліку на вміст компонентів у грамах склад таблетки масою 0,05г був наступний:

екстракт кори рослин роду вільха	0,0075-0,0125
цукрова пудра	0,01-0,0325
крохмаль картопляний	0,005-0,025
кальцію стеарат	0,0025-0,0005

Досліджені варіанти кількісного співвідношення складових компонентів таблеток наведені в табл.1.

Таблиця 1

Вивчення впливу кількісного вмісту компонентів таблеток на їх фармакологічні та технологічні властивості

Компоненти	Варіанти кількісного вмісту, (г)			
	I	II	III	IV
Екстракт кори рослин роду вільха	0,0100	0,0115	0,0150	0,0070
Цукрова пудра	0,0250	0,0240	0,0165	0,0285
Крохмаль картопляний	0,0145	0,0140	0,0180	0,0140
Кальцію стеарат	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005
Маса таблетки, г	0,05	0,05	0,05	0,05

За результатами досліджень виявлено, що таблетки складу I та II технологічні при виготовленні, мають високі фармакологічні властивості.

Таблетки складу III не відповідають вимогам технологічного процесу таблетування. Таблеткова маса має низьку плинність, крохмаль картопляний в такій дозі підвищує вологосорбційні властивості, що призводить до залипання таблеток в матриці таблеткової машини. Підвищення кількості діючої речовини не призводить до посилення терапевтичної активності.

Таблетки складу IV також не мають високої терапевтичної дії, таблетка має високу швидкість розпадання за рахунок підвищення цукрової пудри, і незначну механічну стійкість.

Оптимальним є склад таблеток I і II.

Приклад 2.

Експериментальним шляхом було визначено і досліджено варіант виконання заявленої фармацевтичної композиції у формі мазі. У переліку на вміст компонентів у грамах склад туби мазі масою 100г був наступний:

екстракт кори рослин роду вільха	4-8
масло вазелінове	20-25
емульгатор №1	7-9
поліетиленоксид-400	20-30
вода очищена	решта

Досліджені варіанти кількісного співвідношення складових компонентів мазі наведені в табл.2.

Таблиця 2

Вивчення впливу кількісного вмісту компонентів мазі на її фармакологічні та технологічні властивості

Компоненти	Варіанти кількісного вмісту, (г)			
	I	II	III	IV
Екстракт кори рослин роду вільха	5,0	7,0	3,5	8,5
Масло вазелінове	20,0	22,0	25,0	20,0
Емульгатор № 1	8,0	9,0	10,0	6,0
Поліетиленоксид-400	30,0	25,0	30,0	10,0
Вода очищена	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0
Маса мазі, г	100,0	100,0	100,0	100,0

За результатами досліджень виявлено, що мазі складу I та II мають високі технологічні та фармакологічні властивості, емульсійна основа колоїдно- і термостабільна, має достатні осмотичні і реологічні показники.

Мазь складу III не проявляє високої фармакологічної активності, емульсійна мазева основа колоїдно- і термостабільна, має високі осмотичні і реологічні показники, що призводить до утруднення процесу екструзії з

упаковки і неможливості рівно і легко розподіляти мазь по шкірі при нанесенні.

Емульсійна основа мазі складу ІУ за рахунок зменшення емульгатору колоїдно- і термо- нестабільна, має низькі реологічні показники що призводить до стікання з поверхні шкіри при нанесенні.

Оптимальним є склад мазі І і ІІ.

Приклад 3.

Експериментальним шляхом було визначено і досліджено варіант виконання заявленої фармацевтичної композиції у формі аерозолі. У переліку на вміст компонентів у грамах склад аерозолі масою 50г (аерозольний балон) був наступний:

екстракт кори рослин роду	
вільха	1,0-2,5
спирт етиловий 95%	4,0-6,0
гліцерин	2,5-5,0
вода очищена	25-40
хладон-12	5,0-10,0

Досліджені варіанти кількісного співвідношення складових компонентів аерозолі наведені в табл.3.

Таблица 3

Вивчення впливу кількісного вмісту компонентів аерозолі на його фармакологічні та технологічні властивості

Компоненти	Варіанти кількісного вмісту, (г)			
	I	II	III	IV
Екстракт кори рослин роду вільха	1,0	2,5	0,9	2,8
Спирт етиловий 95%	5,0	6,0	4,6	3,0
Гліцерин	3,0	5,0	2,5	7,0
Вода очищена	36,0	26,5	38,0	25,2
Хладон-12	5,0	10,0	4,0	12,0
Маса аерозолі, г	50,0	50,0	50,0	50,0

За результатами досліджень виявлено, що аерозолі складу І та ІІ мають високі технологічні та фармакологічні властивості. При розпилюванні утворюються дрібно дисперсні частки, кількість пропеленту забезпечує повноту виходу вмісту упаковки.

Зниження вмісту пропеленту в аерозолі складу ІІІ призводить до збільшення дисперсності розчину, що виходить з аерозольного балону і не забезпечує повного вивільнення вмісту упаковки.

У аерозолі складу ІV зниження вмісту спирту етилового 95 % і підвищення вмісту гліцерину призводить до зростання в'язкості, що не дає змоги одержати дрібно дисперсні частки аерозолі. Після повного використання аерозольного концентрату у балоні залишається значна кількість пропеленту.

Оптимальним є склад аерозолі І і ІІ.

Приклад 4.

Протимікробна активність заявленої фармацевтичної композиції та її варіантів вивчалась методом дифузії в агар (метод "колодязів") з використанням двошарової заливки чашок. Як тест-культури використовували різні музейні та клінічні штами бактерій та грибів: *Corynebacterium diphtheriae* PW-8, варіант Weisensee, *Staphylococcus aureus* 653 8-р, *Escherichia coli* 25922 ATCC, *Pseudomonas aeruginosa* 9027 ATCC, *Candida albicans* 885-653 ATCC, *Klebsiella pneumoniae* 128, *Streptococcus pyogenes* 651, тип 3, *Streptococcus pyogenes* 659, тип 9. Музейні штами одержані з Державного інституту стандартизації культур ім. Л.А. Тарасевича (Москва) та інституту мікробіології ім. Пастера (Санкт-Петербург). Результати дослідів наведені в табл.4. Об'єктами досліджень були варіанти композиції у формі таблеток з вмістом 25мас. % діючої речовини, у формі мазі з 8мас. % діючої речовини, аерозолі з 5мас. % діючої речовини. Проведене вивчення антимікробної активності показало що заявлена фармацевтична композиція у всіх лікарських формах має виражену антимікробну активність у відношенні *C. diphtheriae* і *St. aureus*.

Таблица 4

Протимікробна активність заявленої фармацевтичної композиції та її варіантів

Тест-штами	Діаметр зони затримки росту мікроорганізмів, мм		
	Варіанти композиції		
	таблетки	мазь	аерозоль
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	15,2±0,8	22,6±0,22	20,2
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	20,7±0,3	30,7±0,72	27,7
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	20,0	-	14,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	12,0	-	14,0
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	-	17,6±0,73	-
<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	-	16,7±0,27	13,3

Таблетки і аерозоль активні в відношенні *E. coli* та *Ps. aeruginosa*, мазь проявляє виражену активність в відношенні *B. subtilis* та *C. albicans*.

Приклад 5.

Оцінка цитотоксичної дії варіантів заявленої фармацевтичної композиції проводилась за допомогою удосконаленого методу Шрека.

Для визначення цитотоксичної дії у пробірки вносили по 5мл клітинної зависі (з концентрацією 240000 кліток в мл³) і 0,125мл розчину досліджуваних варіантів заявленої композиції при концентрації діючої речовини 2%. Контролем служили серії з додаванням 0,125мл фізіологічного розчину. Час експозиції становив 15 хвилин. Була використана модель, на фоні якої тестувалися препарати порівняння: есенціале, сілібор. Результати досліджень композиції у формі таблеток і мазі приведені в табл.5.

Таблиця 5

Цитотоксичність варіантів заявленої фармацевтичної композиції
на клітини кісткового мозку щурів (n=5)

Досліджувані засоби	Кількість живих клітин, %	Цитотоксичність, %
Контроль	98	2
Есенціале	50	50
Сілібор	26	74
Фармацевтична композиція у формі таблеток, вміст діючої речовини 15мас. %	25	72
Фармацевтична композиція у формі таблеток, вміст діючої речовини 25мас. %	15	85
Фармацевтична композиція у формі мазі, вміст діючої речовини 4мас. %	15	85
Фармацевтична композиція у формі мазі, вміст діючої речовини 8мас. %	10	90

З результатів табл.5 витікає, що фармацевтична композиція має виражену цитотоксичну активність, що перевищує дію сілібору.

Приклад 6.

Гемостатична активність заявленої фармацевтичної композиції та її варіантів вивчалась методом *in vitro* за Альгаузенем в порівнянні з відомим гемостатиком - амінокапроною кислотою.

Таблиця 6

Гемостатична активність варіантів заявленої фармацевтичної композиції		
Вид субстанції	Доза діючої речовини в композиції, мас %	Час, через який починається кровоспинна дія, с
Контроль	-	180
Амінокапронова кислота	5	118
Заявлена фармацевтична композиція в формі таблеток	30	100
	25	100
	15	110
	10	120
Заявлена фармацевтична композиція в формі мазі	8	100
	4	110
	3	125

Аналіз даних табл.6 показав, що заявлена фармацевтична композиція має виражену гемостатичну активність, що перевищує активність препарату порівняння - амінокапроною кислотою.

Таким чином, заявлена фармацевтична композиція та її варіанти мають наступні переваги:

- діючою речовиною заявленої фармакологічної композиції є субстанція рослинного походження, що відрізняється низькою алергенністю, досить м'якою та пролонгованою дією;
- заявлена фармакологічна композиція має широкий спектр фармакологічної активності - антимікробний, зокрема протидифтерійний, цитотоксичний та гемостатичний;
- можливе використання в різноманітних галузях медицини - для профілактики дифтерії, в стоматології для лікування тонзилітів, афтозних стоматитів та фарингітів, в гінекології для лікування кольпітів та вагінітів, в хірургії для лікування вторинних післяопераційних інфекцій, опіків, в дерматології для лікування виразкових уражень та дрібних ушкоджень шкіри;
- варіанти заявленої фармацевтичної композиції мають прості технології отримання, в яких використовуються доступні та дешеві реактиви та стандартні промислові умови;
- сировинна база доступна, тому що для отримання діючої субстанції використовується вітчизняна поширена сировина - кора рослин роду вільха, яка є відходом деревооброблюючої та деревозаготівельної промисловості.
- отримані варіанти заявленої фармацевтичної композиції мають низку вартість.