



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **93584** (13) **C2**
(51) **МПК (2011.01)**
A61K 35/64 (2006.01)
A61K 9/06
A61P 17/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ГОМЕОПАТИЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ У ФОРМІ МАЗІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНИХ ДЕРМАТИТІВ

1

2

(21) а200905034

(22) 21.05.2009

(24) 25.02.2011

(46) 25.02.2011, Бюл.№ 4, 2011 р.

(72) ТИХОНОВ ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ, ЧОРНА
НАТАЛІЯ АНАТОЛІЇВНА

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-
ВЕРСИТЕТ, ТИХОНОВ ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ

(56) UA 307 C1, 30.04.1993

RU 2051669 C1, 10.01.1996

CN 1252283 A, 10.05.2000

UA 60849 C1, 15.11.2005

(57) 1. Гомеопатичний лікарський засіб у формі мазі для лікування алергічних дерматитів з вмістом фармакологічно активних гомеопатичних компонентів природного походження та допоміжних формоутворюючих речовин, який **відрізняється** тим, що містить як активні компоненти матричну настоянку отрути бджолоїної (θ Apis) та настоянку прополісу (θ Propolis) при співвідношенні (мас. %):

θ Apis	1,5-4,0
θ Propolis	2,5-3,5

допоміжні формоутворюючі речовини

решта.

2. Засіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що допоміжні формоутворюючі речовини вибрані з переліку: олія горіху волоського, ланолін безводний, вазелін білий.

3. Засіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що містить компоненти при наступному співвідношенні (мас. %):

θ Apis	1,5-4,0
θ Propolis	2,5-3,5
олія горіху волоського	15,0-20,0
ланолін безводний	10,0-20,0
вазелін білий	55,0-65,0.

4. Засіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що містить наступні компоненти (мас. %):

θ Apis	3,0
θ Propolis	3,0
олія горіху волоського	17,0
ланолін безводний	15,4
вазелін білий	61,6.

Винахід відноситься до фармації та медицини, а саме до гомеопатичних лікарських засобів у формі мазей з компонентами природного походження, призначеного для лікування алергічних дерматитів, зокрема контактних алергічних дерматитів підгострого типу.

У сучасній алергології для лікування алерго-дерматозів використовують як системні препарати, так і засоби місцевої дії. Зовнішня терапія алергічних захворювань шкіри є невід'ємною частиною лікування і часто займає провідну роль. Асортимент вітчизняних препаратів для місцевого лікування алергодерматозів обмежений та не завжди відповідає вимогам щодо ефективності та безпеки їх застосування. На фармацевтичному ринку України представлені засоби, які містять кортикостероїди та синтетичні антигістамінні речовини. Актуальною є проблема розробки та впровадження

вітчизняних безпечних препаратів на основі природного походження.

Гомеопатія є важливим методом лікувального впливу на організм хворого. В усьому світі спостерігається зростання інтересу до неї лікарів різних спеціальностей, особливо у зв'язку з виникненням побічних ефектів сучасної медикаментозної терапії - алергозів, анафілактичних реакцій тощо. До переваг гомеопатичного методу лікування можна віднести відсутність побічних ефектів внаслідок застосування дуже малих доз лікарських речовин, використання у лікарських препаратах здебільшого продуктів природного походження, неінвазивність введення, індивідуальність підбору гомеопатичних ліків, можливість сполучення лікування гомеопатичними та іншими нетрадиційними методами. Нажаль, у сучасному арсеналі гомеопатичних засобів перелік препаратів для зовнішнього

(13) **C2**

(11) **93584**

(19) **UA**

лікування алергічних дерматитів вкрай обмежений.

Відомий гомеопатичний засіб у формі мазі та крему Ірикар [1, 2], який містить матричну настоянку *Cardiospermum halicacabum* (тропічної ліани). Допоміжні речовини - ланолін, мазь спиртова на основі ланоліну (з спиртів на основі ланоліну, вазеліну білого, цетилстеаринового спирту), парафін густий, вода очищена.

Матрична настоянка квітучої надземної частини лікарської рослини проявляє протисвербіжну, протизапальну та проти алергічну дію.

Ірикар показаний до застосування при екземах, нейродерматитах (атонічних дерматитах) та інших запальних захворюваннях шкіри, що супроводжується свербінням.

До недоліків відомого препарату можна віднести відсутність вираженої антимікробної дії. Крім того лікарська рослина з якої одержують активний компонент Ірикару, росте лише у зоні тропіків, що негативно позначається на її доступності та вартості.

Завдання винаходу полягає у створенні нового гомеопатичного засобу у формі мазі, який шляхом використання гомеопатичних компонентів на основі продуктів бджільництва у поєднанні з оптимальною композицією алопатичних речовин забезпечує ефект лікування алергічних захворювань шкіри, зокрема алергічних дерматитів, і є доступним за наявністю і вартістю вихідної сировини і готового продукту.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що гомеопатичний лікарський засіб у формі мазі для лікування алергічних дерматитів з вмістом фармакологічно активних компонентів, продуктів природного походження та допоміжних формоутворюючих речовин, згідно з винаходом містить як активні компоненти матричну настоянку отрути бджолоїни (θ Apis) та матричну настоянку прополісу (θ Propolis) при співвідношенні (мас. %):

θ Apis	1,5-4,0
θ Propolis	2,5-3,5

Допоміжні формоутворюючі речовини

решта.

У відповідності з винаходом допоміжні формоутворюючі речовини заявленого засобу доцільно вибирати з переліку олія горіху волоського, ланолін безводний, вазелін білий.

Винаходом передбачено, що заявлений засіб містить компоненти при наступному співвідношенні (мас. %):

θ Apis	1,5-4,0
θ Propolis	2,5-3,5
Олія горіху волоського	15,0-20,0
Ланолін безводний	10,0-20,0
Вазелін білий	решта

Оптимальний варіант заявленого засобу має наступний склад (мас. %):

θ Apis	3,0
θ Propolis	3,0
Олія горіху волоського	17,0
Ланолін безводний	15,4
Вазелін білий	61,6

Якісний та кількісний вміст компонентів заявленого засобу визначено експериментальним шляхом.

Фармакологічні властивості заявленого засобу обумовлені гомеопатичними характеристиками його активних компонентів θ Apis та θ Propolis.

Важливе місце у гомеопатичній фармації займає базисний препарат отрути бджолоїни, який використовується при приготуванні гомеопатичних засобів для лікування широкого кола захворювань: набряк Квінке, ексудативний діатез, ангіна, трахеїт, бронхіальна астма, гінгівіт, стоматит, ларингіт, гострі респіраторні захворювання, очні хвороби, які супроводжуються запаленнями та набряками.

Авторами досліджено, що у заявленому засобі матрична настоянка отрути бджолоїни (θ Apis) забезпечує протинабрякову, протизапальну, антимікробну та протиалергічну дію засобу. θ Apis одержано відомим способом шляхом екстракції 85% гліцерином отрути бджолоїни при співвідношенні отрута бджолоїни : гліцерин, як 1:9 після 10-ти разового струшування протягом 2 годин [3].

Кількісний вміст у складі заявленого засобу може варіюватися від 1,5-4,0 мас. %. При вмісті θ Apis менше за 1,5 мас. % спостерігається зниження фармакологічної активності засобу і, як наслідок, збільшується тривалість лікування. Збільшення вмісту понад 4,0 мас. % може виникати побічні ефекти, такі як свербіння, збільшення набряку. Оптимальний вміст θ Apis у заявленому засобі становить 3,0 мас. %.

Другий активний компонент нового засобу - настоянка прополісу (θ Propolis) - за експериментальними даними обумовлює протизапальну, антимікробну дію та сприяє зменшенню свербіння. Прополіс входить до переліку лікарських речовин рекомендованих до застосування у гомеопатичній практиці (Наказ від 03 серпня 1989 р. №165, додаток 4 «О развитии гомеопатического метода в медицинской практике и улучшении организации обеспечения населения гомеопатическими лекарственными средствами»), θ Propolis одержано у відповідності з відомим керівництвом В. Швабе [4].

Вміст θ Propolis у складі заявленого засобу може становити 2,5-3,5 мас. %. Зменшення вмісту від 2,5 мас. % призводить до порушення стабільності лікарської форми. Збільшення вмісту понад 3,5 мас. % може викликати небажані побічні ефекти (посилення свербіння, збільшення набряків, виникнення зайвої сухості шкіри) та призводить до порушення характеристик лікарської форми. Оптимальний вміст θ Propolis у заявленому засобі складає 3,0 мас. %.

Допоміжні формоутворюючі речовини заявленого засобу можуть бути представлені будь-якою композицією фармацевтично прийнятих компонентів, які відповідають необхідним умовам: утворюють разом з активними компонентами стабільну лікарську форму (мазь), що відповідає вимогам Державної фармакопеї України, не мають шкідливої взаємодії, сприяють підвищенню біодоступності активних діючих речовин тощо. Експериментальним шляхом було доведено, що як допоміжні формоутворюючі речовини заявленого засобу доцільно використовувати олію горіху волоського, ланолін безводний, вазелін білий.

Олія горіху волоського у складі заявленого засобу виконує подвійну роль: як компонент мазевої

основи і як засіб, що має регенеруючу дію та містити α -токоферол.

Для забезпечення необхідного рівня фармакологічної активності заявленого засобу та стабільності мазі як лікарської форми вміст олії горіху волоського має вміщуватися у складі засобу у кількості 15,0-20,0 мас. %, переважно 17,0 мас. %.

Ланолін безводний є органічним продуктом натурального походження. Це високоочищене масло, виготовлене з жирів, одержаних при переробці натуральної овечої вовни. Ланолін має зволожуючі і пом'якшувальні властивостями, не токсичний і не має алергенної дії.

Ланолін безводний у кількості 10,0-20,0 мас. % забезпечує необхідні реологічні показники заявленого засобу у формі мазі. Оптимальний вміст - 15,4 мас. %.

Вазелін білий, як основний, за масовим вмістом компонент мазевої основи заявленого засобу має пом'якшувальні властивості, забезпечує зручну консистенцію мазі, сприяє біодоступності її компонентів. Інтервал ефективних і достатніх значень кількісного вмісту вазеліну білого у складі заявленого засобу становить 55,0-65,0 мас. %, переважно 61,6 мас. %.

Сукупність якісного та кількісного складу компонентів заявленого засобу є новою, не відомою з джерел інформації. Експериментальні дослідження довели, що компоненти у складі заявленого засобу проявляють неочевидну взаємодію потенціюючу дію, підвищуючи ефективність та біодоступність засобу в цілому.

Заявлений засіб одержують наступним чином. Готують матричну настоянку отрути бджолоїної θ Apis та настоянку прополісу θ Propolis. θ Apis змішують з олією горіху волоського. Одержану суміш додають при перемішуванні до попередньо підготовленого вазеліну білого. Окремо до ланоліну безводного додають θ Propolis і перемішують до однорідної маси, до якої додають підготовану суміш з θ Apis. Масу гомогенізують у реакторі. Одержують мазь, що відповідає заявленому засобу. Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1. Для одержання заявленого засобу відважили по 30,0 г попередньо приготованих матричних настоянок Apis та Propolis, 170,0 г олії

горіху волоського, 154,0 г ланоліну безводного та 616,0 г вазеліну білого (збільшення маси компонентів на технологічні втрати не наведено). θ Apis змішали з олією горіху волоського, періодично струшуючи, і додають до попередньо підготовленого у реакторі вазеліну білого. Після перемішування одержали суспензію θ Apis. Окремо до підготовленого у реакторі-гомогенізаторі ланоліну безводному додали 30,0 г θ Propolis і перемішали до одержання однорідної суміші. До цієї суміші додали попередньо одержану суспензію θ Apis і піддали гомогенізації. Одержали 1000 г засобу у формі мазі наступного складу (г на 100 г мазі):

θ Apis	3,0
θ Propolis	3,0
Олія горіху волоського	17,0
Ланолін безводний	15,4
Вазелін білий	61,6

Приклад 2. Антимікробну активність заявленого засобу вивчали у досліді in vitro за методами двократних серійних розведень у рідкому живильному середовищі з наступним висівом у агарове середовище. Як маркер, що підтверджує дифузійну дію речовин у агарове середовище, було використано барвник метиленовий синій, який вводився до складу досліджуваної мазі.

У пробірці з двократним розведенням заявленого засобу вносили мікробну завесь. Мікробне навантаження складало 10^6 мікробних клітин на 1 мл середовища. Пробірки інкубували при температурі 37 °C протягом 18 годин, після чого, робили висів на агарове середовище. Максимальне розведення засобу з відсутністю росту культури мікроорганізму оцінювали як мінімальну бактерицидну концентрацію (МБК).

В експерименті були використані референтштами мікроорганізмів з американської типової колекції культур: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 885-653. Дослідження повторювали тричі відносно кожного штаму мікроорганізму.

Результати досліджень представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

Вивчення антимікробної активності основних компонентів заявленого засобу

Препарати	Мінімальна бактерицидна концентрація, мкг/мл			
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>C. albicans</i>
θ Apis	18	180,0	9	90
θ Propolis	20,5	820,0	20,5	175
θ Apis + θ Propolis	15,0	300,0	15,0	60,0

Дані табл. 1 свідчать про наявність антимікробної активності у відношенні досліджених патогенних мікроорганізмів як у θ Apis, так і у θ Propolis. Проте при сполученні матричних настоянок θ Apis та θ Propolis спостерігається неочевидний ефект взаємодії потенціювання і суттєво зростання антимікробної активності.

Приклад 3

Специфічну активність заявленого засобу вивчали у досліді на білих нелінійних щурах масою 180-230 г на моделі контактного алергічного дерматиту, індукованого аплікаціями сильного алергену 2,4-динітрохлорбензолу (далі ДНХБ).

Контактний алергічний дерматит викликали

нанесенням 0,05 мл 1 % спиртового розчину ДНХБ на вистрижену ділянку шкіри спини тварини 1 раз на день протягом 21 дня.

Верифікацію запального процесу проводили за товщиною шкірної згортки у місці нанесення ДНХБ та рівнем лейкоцитів у периферичній крові у динаміці: вихідні дані, 21, 23 та 28 день експерименту.

В якості препарату порівняння використаний мазь Ірикар.

Досліджених тварин було поділено на групи: 1 - інтактний контроль; 2 - контрольна патологія; 3 - тварини, яких лікували заявленим засобом; 4 - тварини, яких лікували препаратом порівняння - мазь Ірикар.

Таблиця 2

Вивчення специфічної активності заявленого засобу у порівнянні з препаратом Ірикар на моделі контактного алергічного дерматиту

Показники	Групи тварин	Термін дослідження			
		вихідні дані	21 доба	23 доба	28 доба
Товщина шкірної згортки, мм ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$)	інтактний контроль	1,56±0,07	1,68±0,05	1,66±0,08	1,56±0,2
	контрольна патологія	1,52±0,11	2,45±0,04*	2,42±0,07*	2,35±0,15*
	лікування заявленим засобом	1,50±0,05	2,45±0,07*	2,75±0,19 *	1,85±0,06**
	лікування маззю Ірикар	1,52±0,10	2,42±0,13*	3,06±0,19*/**	1,72±0,14 **
Лейкоцити, 10 ⁹ /л % ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$)	інтактний контроль	4,95±0,32	5,55±0,20	5,80±0,39	5,35±0,30
	контрольна патологія	5,45±0,43	11,03±0,60 *	10,63±0,55*	9,42±0,59*
	лікування заявленим засобом	5,80±0,45	10,966±1,23*	11,88±1,12*	6,88±0,83*/**
	лікування маззю Ірикар	5,19±0,31	10,85±0,84*	11,99±0,72*/**	7,10±1,09*/**

Примітки:

1. * - відмінності достовірні щодо значень інтактного контролю, $p < 0,05$;
2. ** - відмінності достовірні щодо значень контрольної патології, $p < 0,05$.

Лікування починали з 21-ої доби експерименту. Мазі наносили тонким шаром один раз на день на ділянку шкіри спини з модельованим дерматитом.

Результати експерименту наведені у таблиці 2.

Аналіз отриманих даних дозволяє зробити висновки, що при застосуванні ДНХБ у вигляді на-шкірних апікацій розвивається контактний дерматит, який характеризується вираженням запальним процесом у місці ураження шкіри, що супроводжується лейкоцитозом. Ушкодження шкіри ДНХБ сформували основу для включення в процес імунологічних реакцій, які супроводжують запалення та викликають патологічні зміни тканин шкіри, що призводить до розвитку аутоімунних процесів, які сприяють підтримці хронічного запалення.

На початку лікування (21, 23 доба експерименту) спостерігалось характерне для гомеопатичних засобів погіршення показників (загострення) захворювання. Проте гомеопатичні засоби мобілізують резервні сили організму, що дозволяє організму шляхом саморегуляції подолати хворобу. Підтвердженням цього є дані отримані на 28-у добу експерименту, спостерігалось суттєве поліпшення показників хвороби у групах тварин, яких лікували заявленим засобом та препаратом порівняння Ірикар. Заявлений засіб проявив виражену протинабрякову та протиалергічну дію (зменшення товщини шкірної згортки). За протизапальною дією, (зменшення кількості лейкоцитів) заявлений

засіб перевершив дію препарату порівняння. Дані експерименту свідчать про ефективність застосування заявленого засобу при лікуванні контактного алергічного дерматиту.

Таким чином, заявлено новий гомеопатичний засіб у формі мазі для лікування алергічних дерматитів. Засіб проявляє ефективну комплексну (протизапальну, антимікробну, протинабрякову, протиалергічну тощо) фармакологічну дію, є нетоксичним і придатним для тривалого використання.

Заявлений засіб містить компоненти, дозволені до застосування у фармацевтичній промисловості, має достатню вітчизняну сировинну базу і може бути одержаний в умовах хіміко-фармацевтичних підприємств з використанням стандартного обладнання.

Джерела інформації:

1. Компендиум Лекарственные препараты 2007. Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова, Морион, Киев, 2007, т. I, С. Л - 567.

2. Компендиум Лекарственные препараты 2001/2002. Под ред. В.Н., А.П. Викторова, Морион, Киев, 2002, С. Л - 307.

3. Патент на винахід 83579, Україна, МПК А61К 35/64 (2006.01), заявл. 21.12.2006, опубл. 25.07.2008, Бюл. № 14, 2008.

4. Швабе В. Гомеопатические лекарственные средства. Руководство по описанию и приготовлению: Пер. с нем. / Под ред. В.И. Рыбака. - М.: Московское научное общество врачей-гомеопатов, 1967. §4.

