



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **72505** (13) **U**
(51) МПК
A61K 9/06 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61P 31/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2011 15143</p> <p>(22) Дата подання заявки: 21.12.2011</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 27.08.2012</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.08.2012, Бюл.№ 16</p>	<p>(72) Винахідник(и): Іванчик Леся Богданівна (UA), Гербіна Наталія Анатоліївна (UA), Бутко Ярослава Олександрівна (UA), Булига Лідія Олексіївна (UA)</p> <p>(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)</p>
--	--

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ У ФОРМІ МАЗІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПЕРШОЇ ТА ДРУГОЇ ФАЗИ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ

(57) Реферат:

Фармацевтична композиція у формі мазі на гідрофільній основі для лікування ран у I та II фазах ранового процесу, що містить сукупність діючих речовин синтетичного походження та поліетиленоксид-400 у складі мазевої основи, причому як діючі речовини містить етоній, тіотриазолін та лідокаїну гідрохлорид, а до складу основи додатково введено пропіленгліколь та проксанол-268.

UA 72505 U

Корисна модель належить до фармації та медицини, зокрема до фармацевтичних композицій у формі мазей, що використовуються для лікування гнійних ран, а саме першої та другої фази ранового процесу.

5 Рановий процес - складний комплекс біологічних реакцій організму, що розвивається у відповідь на пошкодження тканин і спрямований на їх загоєння. Перебіг патологічного процесу у рані протікає у три послідовні фази: гнійно-некротичну, фазу утворення грануляцій та фазу епітелізації [1]. Необхідно зазначити, що основним ускладненням ранового процесу є приєднання інфекції (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* та ін.) та прогресуюча стійкість ранової мікрофлори до існуючих антибактеріальних препаратів, тому лікування гнійних ран залишається однією з актуальних проблем сучасної

10 медицини. Враховуючи основні патогенетичні ланки ранового процесу актуальним є створення місцевих високоефективних комбінованих лікарських засобів, що мають комплексний вплив на рановий процес [2].

15 Сучасний фармацевтичний ринок України представляє широкий вибір мазей для лікування гнійних ран, але не всі комбіновані мазі відповідають сучасним медико-біологічним вимогам до їх фармакологічних властивостей.

Відома монокомпонентна мазь "Етоній" (ВАТ "Лубніфарм", м. Лубни), яка має протимікробну, місцевознеболюючу та репаративну властивості і застосовується для загоєння ран при різних захворюваннях шкіри, пролежнях, опіках, трофічних виразках [3]. Недоліком зазначеного

20 препарату є використання гідрофобної ланолін-вазелинової основи, яка не забезпечує повного вивільнення та проникнення діючої речовини вглиб тканин та порушує відтік ранового вмісту, а також не виявляє протизапальної дії. Відома також мазь "Нітацид" (ЗАТ "ФФ" Дарниця", м. Київ) для лікування гнійно-запальних процесів м'яких тканин різної локалізації в I фазі ранового процесу, яка проявляє протимікробну та протизапальну дію. Серед недоліків зазначеного препарату слід зазначити відсутність репаративної та місцево знеболюючої дії [4].

25 Відома мазь "Офлокаїн" (ЗАТ "ФФ" Дарниця", м. Київ) для лікування гнійних ран, що має протимікробну, помірно знеболювальну, протизапальну та виражену дегідратаційну дію [3]. Недоліком зазначеного препарату є відсутність репаративної дії.

30 Найближчим до заявленої композиції за сукупністю фармакологічних ефектів є комбінована мазь "Левосин" (ХФЗ "Червона зірка", м. Харків), виготовлена на гідрофільній поліетиленоксидній основі, яка проявляє протимікробну, протизапальну, репаративну та місцевознеболюючу дію [3]. Слід зазначити, що мазь "Левосин" має незбалансовану основу з переважно односпрямованим вивільненням ексудату (із рани в пов'язку), що призводить до надмірної дегідратації і пересушування тканин рани [5]. Необхідно також зазначити, що до складу мазі входить антибіотик старшого покоління - хлорамфенікол, ефективність якого відносно до стафілококу, синьогнійної та кишкової палички знизилася у зв'язку з підвищенням резистентності збудників інфекції [6, 7]. Таким чином, на сьогодні відбувається переоцінка ролі антибіотиків та відроджується інтерес до антисептиків, перевагами яких є широкий спектр антимікробної дії (у т.ч, противірусна та протигрибкова); низька токсичність; мінімальна алергізуюча дія на організм; позитивний вплив на розвиток грануляційної тканини (імуностимулюючий і регенеративний ефекти); мінімальний ріст резистентності мікроорганізмів.

35 З метою підвищення ефективності місцевого лікування гнійних ран перспективним є створення комбінованих мазей з антисептиками-детергентами, які мають широкий спектр фармакологічної дії [8]: протимікробної (антибактеріальної, протигрибкової, противірусної), знеболювальної, репаративної, детоксикаційної (стафілококовий токсин), низьку токсичність та компоненти, які доповнюють спектр цієї дії.

45 Задачею корисної моделі є створення нової фармацевтичної композиції у формі мазі для лікування ран у I та II фазі ранового процесу, яка завдяки поєднанню в одній лікарській формі декількох активних діючих речовин зі збалансованою мазевою основою дозволяє забезпечити ефективний лікувальний вплив на рановий процес у I-II фазах, сприяє повному вивільненню із засобу та проникненню у тканини активних діючих речовин, попереджає вторинні інфекції, захищає грануляційну тканину від механічних ушкоджень і створює умови для епітелізації

50 поверхні ран. Поставлена задача вирішується таким чином, що до складу фармацевтичної композиції у формі мазі на гідрофільній основі для лікування ран у I-II фазах ранового процесу що містить сукупність діючих речовин синтетичного походження та поліетиленоксид-400 у складі мазевої основи, згідно з корисною моделлю як діючі речовини входять етоній, тіотриазолін та лідокаїну

гідрохлорид, а до складу основи додатково введено пропіленгліколь (ПГ) та проксанол-268 при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

етоній	2-2,5
тіотриазолін	2-2,5
лідокіаїну гідрохлорид	0,5-1
проксанол- 268	20-22
поліетиленоксид- 400	28-30
пропіленгліколь	44-46.

Оптимальний варіант заявленого засобу, згідно з корисною моделлю, містить компоненти при наступному співвідношенні (мас. %):

етоній	2
тіотриазолін	2
лідокіаїну гідрохлорид	1
проксанол-268	21
поліетиленоксид-400	29
пропіленгліколь	45.

5 Якісний і кількісний склад компонентів заявленого засобу визначено експериментальним шляхом.

У заявленій фармацевтичній композиції кількість етонію складає 2-2,5 г на 100 г мазі. Зменшення вмісту етонію від 2 г викликає пониження його фармакологічної дії. Збільшення понад 2,5 г не є доцільним, оскільки можливий ризик виникнення побічної дії.

10 Вибір тіотриазоліну можна пояснити його антиоксидантною, протизапальною, імуномодельюючою і ранозагоювальною активністю [9], що призводить до зменшення запалення, збільшення інтенсивності та швидкості репаративних процесів, зменшення термінів загоєння ран.

15 Кількість тіотриазоліну у заявленому засобі складає 2-2,5 г на 100 г мазі. Зменшення вмісту тіотриазоліну від 2 г на 100 г мазі викликає суттєве зниження специфічної активності. Збільшення понад 2,5 г не сприяє підвищенню ефекту, а витрати на діючу речовину зростають.

20 Лідокіаїну гідрохлорид є активною місцевознеболюючою речовиною [3], яка викликає швидку, глибоку та тривалу анестезію, а також не виявляє подразнюючої дії в порівнянні з тримекаїном, що входить до складу прототипу. Кількість лідокіаїну гідрохлориду (1-1,5 г на 100 г мазі) встановлено, виходячи з літературних даних, згідно з якими саме в цих межах він призначається для лікування ран.

25 Комбінована мазева основа з вмістом проксанолу-268, поліетиленоксиду-400 та пропіленгліколю була підібрана експериментально. Завдяки оптимальному співвідношенню компонентів ця основа є найбільш доцільною, бо сприяє оптимальному вивільненню діючих речовин, є хімічно індиферентною по відношенню до компонентів препарату та зручною в технологічному плані при приготуванні мазі.

30 Заявлений засіб одержується наступним чином: лідокіаїну гідрохлорид розчиняють у пропіленгліколі при підігріванні та перемішуванні. Етоній та тіотриазолін додатково подрібнюють в сухому вигляді до дрібнодисперсного порошку, потім лідокіаїну гідрохлорид розчиняють у пропіленгліколі. Окремо на водяній бані розплавляють проксанол-268 у присутності поліетиленоксиду-400. Отримані суміші об'єднують, ретельно перемішують до одержання однорідної маси.

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1.

35 При підігріванні та перемішуванні лідокіаїну гідрохлорид (1,0 г) розчиняють у пропіленгліколі (45,0 г). Етоній (2,0 г) та тіотриазолін (1,0 г) подрібнюють до дрібнодисперсного порошку та додають частинами розчин пропіленгліколю з лідокіаїну гідрохлоридом та добре перемішують до одержання однорідної маси. Проксанол-268 (21,0 г) розплавляють на водяній бані у присутності поліетиленоксиду-400 (29,0 г). Отримані суміші об'єднують і ретельно перемішують до охолодження.

Одержують 100 г мазі при наступному співвідношенні компонентів в г:

Етоній	2
Тіотриазолін	2
Лідокіаїну гідрохлорид	1
Проксанол-268	21
Поліетиленоксид-400	29
Пропіленгліколь	45.

Приклад 2.

Для визначення протимікробної активності досліджуваної мазі використовували метод дифузії в агар у модифікації колодязів в ІМІ ім. Мечнікова [10]. Як препарат порівняння була вибрана мазь "Левосин". Як тест-штами використовували набір еталонних штамів: золотистий стафілокок (*Staphylococcus aureus* ATCC 26923), кишкову паличку (*Escherichia coli* ATCC 25922), паличку синьо-зеленого гною (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853), сінну паличку (*Bacillus subtilis* ATCC 6633), протей (*Proteus vulgaris* ATCC 4636) та дріжджеподібні гриби (*Candida albicans* ATCC 885/653).

Про рівень протимікробної активності судили за діаметром зони затримки росту мікроорганізмів навколо лунки з внесеною маззю, оцінюючи її активність за наступною шкалою: зона діаметром 14-15 мм - стійкий штам мікроорганізму; 15-18 мм - слабка чутливість штаму; більше 18 мм - чутливий штам мікроорганізму.

Результати протимікробної дії вибраних мазей наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Визначення протимікробної активності досліджуваних мазей

Назва препарату	Діаметр зони затримки росту мікроорганізмів, мм					
	<i>S. aureus</i> ATCC 26923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>B.subtilis</i> ATCC 6633	<i>P.vulgaris</i> ATCC 4636	<i>C.albicans</i> ATCC 885/653
Левосин	30,6±3,8	34,3±5,6	22,8±1,4	30,2±4,7	-	-
Заявлений засіб	20,6±0,3	22,0±0,7	15,7±0,3	16,3±0,3	20,7±0,3	19,7±0,7

Результати дослідження, які наведені в табл. 1, свідчать, що заявлений засіб має протимікробну активність та виявляє широкий спектр щодо всіх вибраних штамів мікроорганізмів: *S. Aureus*, *E. Coli*, *P.aeruginosa*, *B.subtilis*, *P.vulgaris*, *C.albicans*. Найбільш високу чутливість до препарату виявлено у культур *E. coli* (22,0±0,7), *S. aureus* (20,6±0,3); меншу чутливість у культур *P. aeruginosa* (15,7±0,3) та *B. subtilis* (16,3±0,3). Крім того, заявлений засіб пригнічує ріст у культур *P. vulgaris* (20,7±0,3), *C. albicans* (19,7±0,7) на відміну від мазі Левосин.

Таким чином, в ході дослідження встановлено, що заявлений засіб має протимікробну дію. Порівняльний аналіз з препаратом порівняння показав, що заявлений засіб дещо поступається за вираженістю протимікробній дії, але на відміну від препарату порівняння заявлений засіб має більш широкий спектр дії (особливо до *P.vulgaris* та *C.albicans*) та є препаратом вибору для лікування змішаної інфекції.

Приклад 3.

Вивчення протизапальної активності заявленого засобу проводили у порівнянні з маззю "Левосин" на моделі карагенінового набряку лапи у щурів. набряк викликали субплантарним введенням у праву задню стопу 0,1 мл 1 % розчину карагеніну виробництва Sigma (США) [11]. В досліді було використано 18 білих безпородних щурів масою 200-240 г. Тварини були сформовані у три групи (по 6 у кожній): I група - тварини, яких не лікували, II група - тварини, яких лікували маззю Левосин та III група - тварини, яких лікували заявленим засобом. Досліджувані мазі наносили щурам на праву задню стопу двічі: за 1 годину до ін'єкції флоготропного агента та одразу ж після введення. За розвитком набряку спостерігали в динаміці через 1, 2, 3, 4, 6 та 24 години після введення розчину карагеніну. Об'єм набряку вимірювали за допомогою механічного онкометра А. С. Захаревського. Величину набряку обчислювали за різницею між вихідним і кінцевим розміром лапи в умовних одиницях. Протизапальну активність (ПА) мазей виражали в %. Розрахунок активності проводили за формулою:

$$ПА = \frac{\Delta V_K - \Delta V_D}{\Delta V_D} \times 100\%, \text{ де}$$

ΔV_K - середня різниця в об'ємі набряклої і ненабряклої стопи в групі контрольної патології, у.о;

ΔV_D - середня різниця в об'ємі набряклої і ненабряклої стопи в дослідній групі, у.о;

Результати досліджень протизапальної активності досліджуваних мазей представлені в табл. 2.

Таблиця 2

Протизапальна активність мазей на моделі карагенінового набряку у щурів, (n=6)

Час спостереження	$\Delta V_x + S_x, A, \%$		
	Контрольна патологія	Мазь № 1 (Левосин)	Мазь № 2 (Заявлений засіб)
Вихідний об'єм лапи	29,7±1,3	30,8±1,2	31,8±1,0
1-а година	14,7±1,3*	11,7±1,2* 20,4 %	7,8±1,1*/** 46,7 %
2-а година	29,2±2,3*	24,1±1,4* 17,5 %	14,2±2,3*/**/** 54,5 %
3-я година	35,0±2,0*	29,6±1,8* 15,4 %	21,2±1,0*/**/** 39,4 %
4-а година	27,7±1,3*	23,6±1,6*/** 14,8 %	17,3±1,3*/**/** 37,5 %
6-а година	21,2±0,1*	18,7±1,2* 11,8 %	15,2±1,3*/** 28,4 %
24-а година	9,2±0,5*	7,6±0,6* 17,4 %	7,5±1,3* 18,5 %
$\Sigma A, \%$	-	16,2 %	37,5 %

Примітки:

1. * - відхилення достовірне відносно до вихідних даних, $p \leq 0,05$;
2. ** - відхилення достовірне відносно до контрольної патології, $p \leq 0,05$;
3. *** - відхилення достовірне відносно до мазі Левосин, $p \leq 0,05$;
4. ΔV_x - різниця в об'ємі між набряклою лапою та її вихідним розміром, ум. од.;
5. S_x - середня статистична похибка;
6. A - протизапальна активність, %;
7. n - кількість тварин в експериментальних групах.

Аналіз даних таблиці 2 свідчить про те, що при карагеніновому запаленні в контрольних нелікованих щурів спостерігається достатньо швидкий розвиток запальної реакції. Величина набряку на 1, 2, 3, 4, 6 годину в контрольній та досліджуваній групах достовірно перевищує вихідні дані. Максимальний приріст об'єму набряклої стопи досягається через 3 години після введення флогогену та становить 35,0, що в 2,2 разу більше вихідного. В подальшому приріст об'єму запаленої стопи поступово зменшується.

Результати порівняльного аналізу протизапальної активності показали, що досліджувані мазі проявляють протизапальну дію. Згідно з отриманими в ході експерименту даними найвищу протизапальну активність виявив заявлений засіб на 1, 2 та 3 годину (46,7 %, 54,5 % та 39,4 %, відповідно), що пов'язано з наявністю основи, яка сприяє зменшенню набряку тканин у місці нанесення, компонент лідокаїну гідрохлорид стабілізує клітинні мембрани, що сприяє зменшенню проникності мембрани й перешкоджає вивільненню медіаторів запалення, а також з тіотриазоліном, який зв'язує вільні радикали, утворені при запаленні.

У групі тварин, яких лікували маззю "Левосин", максимальна протизапальна активність спостерігалась на 1-шу (20,4 %), 2-гу (17,5 %) та 24-ту (17,4 %) години. З 2-ої по 6-ту години активність мазі знаходилась в межах 11,8-17,5 %.

Аналіз отриманих результатів досліджень показав, що заявлений засіб достовірно має більш виражену протизапальну дію (37,5 %) у порівнянні з маззю "Левосин" (16,2 %).

Приклад 4.

Для визначення репаративних властивостей заявленого засобу була використана модель лінійної різаної рани у щурів [11]. Препаратом порівняння була вибрана мазь "Левосин".

Дослідження було проведене на 18 білих безпорідних щурах масою 200-240 г, які були сформовані у 3 групи по 6 тварин у кожній: перша група - контрольна патологія (неліковані тварини з патологією); друга - тварини, яких лікували маззю "Левосин"; третя - заявленим засобом.

Для відтворення лінійної рани щурам під тіопенталовим наркозом (1 мл 1 % водного розчину тіопенталу на 100 г маси тварини) в асептичних умовах ножицями робили розріз довжиною 5,0 см на депільованій ділянці спини розміром 5×3 см. Одразу накладали шви на відстані 1,0 см

5 один від одного і обробляли шкіру 5 % спиртовим розчином йоду. З наступного дня починали лікування, яке тривало 5 діб. Для цього один раз на день на прооперовану ділянку шкіри наносили досліджувані мазі. На 6-й день лікування (7-й день досліду) тварин декапітували і вирізали шкірний шматок з рубцем. Випробування міцності зростання країв рани проводили на спеціальному приладі - ранотензіометрі. Для цього один край шва закріплювали в стаціонарному затиску, а другий - у затиску з вантажем (посудина з водою). Рівномірно наливаючи воду в посудину, відзначали масу, при якій шов розходився. Міцність шва в дослідній та контрольній групах відповідала масі води, яка необхідна для розриву рубця. Репаративну активність розраховували за формулою:

10
$$PA = \frac{\Delta V_D - \Delta V_K}{\Delta V_K} \times 100\%$$
, де
 PA - репаративна активність, %;
 ΔV_D - навантаження, при якому розходився шов у дослідних щурів, г;
 ΔV_K - навантаження, при якому розходився шов у щурів групи контролю, г.

15 Результати дослідження репаративної активності наведені в табл. 3.

Таблиця 3

Вивчення репаративної активності мазей на моделі лінійної різаної рани у щурів, n=6

Варіанти композиції	Міцність рубця, (V, мл)	Репаративна активність, (%)
Контрольна патологія	330,0±38,7	-
Мазь №1 (Левосин)	606,7±37,1*	83,8 %
Мазь №2 (заявлений засіб)	900,0±40,3*/**	172,7 %

Примітки:

* - відхилення вірогідне відносно до контрольної патології, p ≤0,05;

** - відхилення вірогідне відносно до мазі Левосин, p≤0,05;

n - кількість тварин в експериментальних групах.

20 Аналіз даних, наведених в табл. 3, свідчить про те, що при лікуванні заявленим засобом міцність рубців достовірно збільшилась у 3 рази і склала 900,0±40,3 відносно до контрольної патології. Мазь "Левосин" також проявила репаративну активність 83,8 % і вірогідно збільшила міцність рубця у 2 рази, становлячи 606,7±37,1 відносно до контролю, але поступилась за репаративною активністю заявленому засобу (172,7 %).

Таким чином, в ході дослідження встановлено, що заявлений засіб має виражену репаративну дію, про що свідчить утворення рубця високої міцності.

25 Підсумовуючи вищесказане, можна зробити висновок, що заявлений засіб має виражену протизапальну, репаративну та протимікробну активність.

Всі компоненти заявленої фармацевтичної композиції є нетоксичними, доступними, дозволеними до медичного застосування.

Заявлена фармацевтична композиція може бути виготовлена в умовах фармацевтичного підприємства за стандартною технологічною схемою на типовому обладнанні.

30 Джерела інформації:

1. Сучасне медикаментозне лікування ран (відомча інструкція). - К.: 2002.-36 с.

2. Кондратенко П. Г. Лікування ран / П. Г.Кондратенко та ін. // Хірургія. Медицина. К.: 2009. - С. 835-836.

35 3. Компендиум 2010 - лекарственные препараты. В 2-х. т. / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2010. - Т. I-II.-2270 с.

4. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. - М.: Новая Волна, 2008.-1206 с.

5. Фармацевтические и биологические аспекты мазей / Перцев И.М., Котенко А.М., Чуешов О.В., Халеева Е.Л. Под ред. И.М. Перцева. - Х.: НФаУ, 2003.-288 с.

40 6. Жадинский Н.В. Микробный фактор в развитии гнойных отслоений течения раневых процессов / Н.В. Жадинский, О.А. Пшеничная, А. Н. Жадинский // Вестник неотложной и восстановительной медицины. - 2007. - № 1(8). - С. 158-161.

7. Сипливиий В. О. Антибіотикорезистентність збудників ранової інфекції / Сипливиий В.О., Конь К.В. // Клінічна хірургія. - 2009. - № 11-12. - С. 77-78.

8. Писько Г. Т. Экспериментальное изучение и клиническое применение этония / Писько Г.Т., Василюк В.Н. // Врачебное дело. - 1989.- № 5. - С. 94-97.
9. Мазур И. А. Тиотриазолін: фармакологічні аспекти і клінічне застосування / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман и др. - Запор., 2005.-160 с.
- 5 10. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: метод, рек; за ред. Волянського Ю. Л. - К.: 2004.-38 с.
11. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод, рек.; за ред. О. В. Стефанова. - К.: Авіцена, 2001. - 528 с.
- 10 12. Рибак В. А. Фармакологічне вивчення ранозагоювальної та репаративної дії нової комбінованої мазі "Трофепар"/ В. А. Рибак, В. М. Кузнецова // Одеський мед. Журнал. - 2003. - № 5. - С. 26-28.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 15 1. Фармацевтична композиція у формі мазі на гідрофільній основі для лікування ран у I та II фазах ранового процесу, що містить сукупність діючих речовин синтетичного походження та поліетиленоксид-400 у складі маzewої основи, яка **відрізняється** тим, що як діючі речовини містить етоній, тіотриазолін та лідокаїну гідрохлорид, а до складу основи додатково введено пропіленгліколь та проксанол-268 при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):
- | | |
|-----------------------|--------|
| етоній | 2-2,5 |
| тіотриазолін | 2-2,5 |
| лідокаїну гідрохлорид | 0,5-1 |
| проксанол- 268 | 20-22 |
| поліетиленоксид- 400 | 28-30 |
| пропіленгліколь | 44-46. |
- 20 2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містять компоненти при наступному співвідношенні (мас. %):
- | | |
|-----------------------|-----|
| етоній | 2 |
| тіотриазолін | 2 |
| лідокаїну гідрохлорид | 1 |
| проксанол-268 | 21 |
| поліетиленоксид-400 | 29 |
| пропіленгліколь | 45. |

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601