



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **93686** (13) **U**
(51) МПК

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 31/05 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2014 05035</p> <p>(22) Дата подання заявки: 12.05.2014</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.10.2014</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.10.2014, Бюл.№ 19</p>	<p>(72) Винахідник(и): Деримедвідь Людмила Віталіївна (UA), Рубан Олена Анатоліївна (UA), Цулун Олена Валентинівна (UA), Пуляєв Денис Сергійович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)</p>
--	---

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ У ВИГЛЯДІ МАЗІ З ПРОТИЗАПАЛЬНОЮ ТА РЕПАРАТИВНОЮ АКТИВНІСТЮ

(57) Реферат:

Фармацевтична композиція у формі мазі з протизапальною та репаративною дією містить як діючі речовини дигідрокверцетин, коензим Q10 та екстракт солодки голої. Допоміжні речовини - вітамін Е, пропіленгліколь, твін-80, триетаноламін, карбопол, олію кукурудзяну і воду.

UA 93686 U

Корисна модель належить до галузей медицини та фармації, а саме до засобів з протизапальною та репаративною дією.

У медичній практиці досить широко використовують препарати місцевої дії з репаративними і протизапальними властивостями [2, 7].

5 Для цього застосовують препарати - аналоги на основі диклофенаку натрію [5]. Його використовують при артритах, міозитах, травматичних запаленнях м'яких тканин та опірному рухового апарату, больовому синдромі та запаленні після оперативних втручань.

10 До недоліків аналога можна віднести його здатність при тривалому застосуванні викликати ураження шлунку. Крім цього у диклофенаку натрію антиексудативна дія переважає репаративну, тобто його краще застосовувати у 2 фазі запалення [2].

Досить широко використовують аналог - метилурацилову мазь - вона прискорює процеси клітинної регенерації, загоювання ран, стимулює фагоцитарну реакцію, чинить протизапальну дію. До недоліків препарату слід віднести можливість розвитку алергічних реакцій [4].

15 Найближчим аналогом до корисної моделі є мазь "Вундехіл" - комплексна мазь природного походження. Мазь "Вундехіл" забезпечує протизапальну та загоювальну дію на уражені тканини і слизові оболонки, швидко знімає біль, набряклість [3]. Її використовують при ранах, що повільно загоюються (запальні та інфіковані, післяопераційні, у т.ч. після операцій на прямій кишці), ураженнях шкіри, спричинених опроміненням, травматичних ушкодженнях м'яких тканин, виразках (варикозних та діабетичних). До недоліків найближчого аналога слід віднести неможливість її використання при відомій алергії на продукти бджільництва.

20 В основі корисної моделі є розширення арсеналу засобів місцевої дії з репаративною та протизапальною активністю.

Поставлена задача вирішується тим, що фармацевтична композиція у формі мазі з протизапальною та репаративною дією, як діючі речовини містить дигідрокверцетин, коензим Q10 та екстракт солодки голої; а як допоміжні речовини - вітамін Е, пропіленгліколь, твін-80, триетаноламін, карбопол, олію кукурудзяну і воду, при наступному співвідношенні, мас. %:

дигідрокверцетин	3,0
коензим Q10	0,03
вітамін Е	0,1
сухий екстракт солодки	1,50
пропіленгліколь	20
твін-80	8,0
триетаноламін	0,5 (до рН 5,0-7,0)
карбопол	2,0
олія кукурудзяна	10,0
вода очищена	до 100,0.

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

30 Активні компоненти та компоненти основи, заявленого засобу представлені дозволеними до використання фармацевтично прийнятними речовинами, проте їх якісне та кількісне співвідношення є новим, не відомим з джерел інформації.

35 Дигідрокверцетин (ДГК) - це потужний антиоксидант природного походження, здатний пригнічувати процеси перекисного окиснення ліпідів клітинних мембран та попереджувати утворення вільних радикалів. ДГК має капіляропротекторні властивості, зміцнює стінки судин та покращує мікроциркуляцію. Крім цього ДГК пригнічує запальні процеси, чинить протинабрякову дію [9, 10].

40 Коензим Q10 - це найважливіший антиоксидант мітохондрій, який міститься майже у всіх тканинах організму. Як відомо, коензим Q10 виконує функцію перенесення електронів в дихальному ланцюзі, в той же час ефективно захищає ліпиди біологічних мембран та ліпопротеїни крові від перекисного окиснення, запобігає окисній модифікації ДНК та білків [13]. Коензим Q10 має виражену антиоксидантну активність, забезпечує захист шкіри від пошкоджень навколишнього середовища та стимулює процес оновлення клітин [13].

45 Екстракт солодки голої (*Glycyrrhiza glabra* L.) набув широкого застосування в дерматології завдяки своїм протизапальним, відбілюючим, пом'якшуючим та ранозагоювальним властивостям [8]. Препарати солодки чинять виражену, протиалергічну, протизапальну, ранозагоювальну, антиоксидантну, антимікробну та стероїдоподібну дію [8].

Корисна модель пояснюється прикладами конкретного виконання.

Приклад 1.

Приготування мазі. При температурі 25 ± 5 °C готують концентрати діючих речовин: дигідрокверцетин розчиняють у воді очищеній, екстракт солодки у пропіленгліколі, коензим Q10 розчиняють в олії кукурудзяній та додають необхідну кількість твіну-80, інтенсивно перемішують без подальшого нагрівання.

Паралельно готують дисперсію гелеутворювача (карбополу Ultrez 10) у воді очищеній. Водну дисперсію нейтралізують водним розчином триетаноламіну до pH середовища 5,0-7,0 та інтенсивно перемішують.

В отриману гелеву основу додають концентрати діючих речовин, розраховану кількість вітаміну E (α -токоферолу) та проводять гомогенізацію при частоті роботи мішалки 700 об/хв. Отриманий однорідний гель фасують у туби.

Приклад 2.

Досліди по встановленню протизапальної активності заявленої мазі, яка містить сухий екстракт солодки голої, коензим Q10 і дигідрокверцетин на моделі опікової рани у щурів [1]. Препаратом порівняння була мазь метилурацилова, яку застосовували в аналогічному режимі [1].

Поверхневі опіки відтворювали за методикою [1]. Тваринам під наркозом видаляли шерсть з одного боку. На депільовану ділянку шкіри накладали трафарет з площею вікна 4 см^2 . Опік IIIA ступеня відтворювали при заповненні трафаретного вікна воском, підігрітим до 80 °C.

Лікування розпочинали через 24 години після моделювання опіку і продовжували 1 раз на добу до повного загоєння. Мазі наносили тонким шаром на уражену поверхню. Ефективність лікування оцінювали на 3, 5, 7, 9, 12, 15, 18 та 21 добу за допомогою планіметричних показників, які включали в себе: площу опіку (S , мм^2), період епітелізації (день відторгнення струпу, в середньому в групі) та ступінь загоєння рани (%), який розраховували за формулою [1]:

$$\text{Ступінь загоєння} = \frac{\text{Початкова площа опіку} - \text{Площа опіку відповідної доби}}{\text{Початкова площа опіку}} \times 100\%$$

Після відтворення опікової травми IIIA ступеня у щурів утворився щільний струп коричневого кольору з чітко окресленими краями зони некрозу та запальними змінами оточуючих тканин. При застосуванні заявленої мазі загоєння відбувалося значно швидше. При нанесенні заявленої мазі на уражену ділянку тварин відторгнення струпу почалося з 9 доби дослідження та в середньому по групі склало 14,8 днів, що на 31,5 % менше ніж у групі контрольної патології ($p \leq 0,05$), та на 28,1 % менше ніж в групі тварин, яким наносили мазь метилурацилову ($p \leq 0,05$). Таким чином, отримані результати свідчать, що заявлена мазь сприяла скороченню термінів загоєння ран на 6,8 доби, порівняно з контрольною патологією ($p \leq 0,05$).

Дослідження планіметричних показників у щурів, яких лікували заявленою маззю, метилурациловою маззю а також у групі нелікованих тварин наведені в таблиці 1. Прискорення загоєння та достовірне зменшення площі опіків під впливом заявленої мазі спостерігали, починаючи з 3-го і по 18-й день, відносно контрольної патології ($p \leq 0,05$) (таблиця). При порівнянні з референс-препаратом, ступінь загоєння в групі тварин, лікованих заявленою маззю, був достовірно вище вже з 3-го дня експерименту ($p \leq 0,05$) (таблиця).

Таблиця

Вплив заявленої та метилурацилової мазей на ступінь загоєння на моделі термічного опіку воском у щурів ($M \pm m$; $n=5$).

Доба спостереження	Ступінь загоєння, %		
	Контрольна патологія	Мазь метилурацилова	Заявлена мазь
3 доба	37,1 \pm 4,161	35,15 \pm 2,371	48,4 \pm 2,242 ^{7@}
5 доба	42,6 \pm 5,412	50,1 \pm 4,635	63,5 \pm 4,12 ^{7@}
7 доба	44,7 \pm 5,412	56,4 \pm 4,608	78,4 \pm 4,34 ^{7@}
9 доба	56,1 \pm 4,936	64,2 \pm 4,551 ^{7#}	89,2 \pm 3,628 ^{7@}
12 доба	63,95 \pm 4,201	72,7 \pm 3,266	96,0 \pm 1,696 ^{7@}
15 доба	78,25 \pm 4,213	80,4 \pm 2,416	98,2 \pm 0,8 ^{7@}

Продовження таблиці

18 доба	90,3±2,889	92,6±1,6**	100±00 ^{*/@}
21 доба	98,4±1,03	98,15±1,244	100±00

Примітки:

* - достовірно відносно до контрольної патології ($p \leq 0,05$);@ - достовірно відносно референт-препарату ($p \leq 0,05$);** - достовірно відносно заявленої мазі ($p \leq 0,05$);

n - кількість тварин у групі.

Повне загоєння ран в групі тварин, яким наносили заявлену мазь, відбулося на 18 добу експерименту, а при застосуванні метилурацилової мазі на 21 добу досліду повного загоєння не спостерігалось (табл.).

Проведені дослідження динаміки площі загоєння опікових ран при лікуванні ранозагоювальними мазями показало, що на 5-й день площа рани зменшилась на 63,5 %, а на 15-й день - на 98,2 % при застосуванні заявленої мазі. Планіметричний аналіз ранового процесу, викликаного термічним опіком, виявив, що в усіх групах тварин, яких лікували, спостерігалось прискорення загоєння ран та відсутність їх нагноєння. Найбільш швидке загоєння опікових дефектів відбулося при лікуванні заявленою маззю. Результати експерименту показали, що репаративні властивості заявленої мазі (за показником ступеня загоєння та площею рани) були вище ніж у препарату порівняння - метилурацилової мазі.

Таким чином отримані результати свідчать про наявність у корисній моделі виразної репаративної активності.

Приклад 3.

Вивчення протизапальних властивостей комбінованої заявленої мазі на моделі ультрафіолетової еритеми у щурів. Еритему (як прояв асептичного запалення) оцінювали в балах для кожної плями та підсумовували інтенсивність трьох плям [2]. Мазі, що досліджували наносили тонким шаром за одну годину до опромінення (профілактичний режим). Результати досліду враховували через 1, 2, 3 та 24 год. після початку опромінення.

Аналіз отриманих даних показав, що опромінювання ультрафіолетовим світлом за допомогою кварцової лампи марки Q-139 потужністю 250 Вт щурів протягом 5 хв. викликало появу еритематозних змін на шкірі піддослідних тварин. Інтенсивність еритеми порівняно з інтактним контролем становила: через 1 год. - 3,2 бали; через 2 та 3 години - 4,1 бали, через 24 години - 3,2 бали. Сумарна кількість балів за 24 години склала 14,6 бали.

Профілактичне застосування заявленої мазі призвело до зменшення проявів еритеми. Так, через 1 год. виразність еритеми знизилась на 1,9 бала, через 2 та 3 год. - на 2,7 бала, а через 24 год. - на 3 бала, відносно контрольної патології ($p < 0,05$). Загальна кількість балів, які показують інтенсивність проявів еритеми, при застосуванні заявленої мазі склала 4,3 бали, що на 70,5 % менше, ніж кількість балів в групі контрольної патології. При застосуванні метилурацилової мазі ми спостерігали такі зміни показників: прояв еритеми через 1 год. та 2 год. знизився на 1,8 бала, через 3 год. - на 2,7 бала та через 24 год. - на 1,9 бала, порівняно з контрольною патологією ($p < 0,05$). Загальна кількість балів склала 7,3 бали, що на 50 % менше, ніж у нелікованих тварин. Нормалізація стану та зменшення проявів еритеми у тварин, яким наносили заявлену мазь була вище на 20,5 % ніж в групі тварин, яким наносили референт-препарат, що свідчить про ефективність місцевої терапії досліджуваним препаратом. Аналізуючи динаміку ефективності заявленої мазі порівняно з референт-препаратом, можна відмітити, що протягом перших двох годин досліду прояв еритеми в групі тварин, яким наносили заявлену мазь, був нижче. На третю годину досліду прояв еритеми в обох групах був на однаковому рівні.

Таким чином отримані результати свідчать про наявність у корисній моделі протизапальної активності.

Джерело інформації:

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / За ред.: член-кор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: Авіценна, 2001. - 528 с.

2. Звягинцева Т.В., Миронченко С.И., Желнин Е.В. Фотозащитное действие альтана и мази тиотриазолина в эксперименте // Экспериментальная и клиническая медицина. - 2009. - № 2. - С. 63-67.

3. КОМПЕНДИУМ 2007 - лекарственные препараты. Т. I. / Под редакцией В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: из-во "Морион", 2007. - Л. 295-296.
4. КОМПЕНДИУМ 2007 - лекарственные препараты. Т. I. / Под редакцией В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: из-во "Морион", 2007. - С. 146.
- 5 5. КОМПЕНДИУМ 2007 - лекарственные препараты. Т. I. / Под редакцией В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: из-во "Морион", 2007. - Л. 446.
6. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. // Под ред. В.В. Меньшикова. - М.: Медицина, 1987. - 368 с.
- 10 7. Печенізька Л.О. Фармакологічне дослідження комбінованої мазі "Ротоксам" при променевому дерматиті / Л.О. Печенізька, О.Ф. Пімінов, Л.В. Деримедвідь, В.А. Якущенко // Вісн. фармації. - 2002. - № 2. - С. 136-138.
8. Рябокони А.А. Солодка, или Лакричный корень (аналитический обзор) // Провизор. - 2003. - № 2 - С. 48-44.
- 15 9. Тюкавкина Н.А. Механизм ингибирующего действия дигидрохверцетина на процесс пероксидного окисления фосфолипидов мембран / Н.А. Тюкавкина, Ю.А. Колесник, Л.П. Смирнова // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. - 2003. - № 6. - С. 37-43.
10. Ashawat M.S. In vitro Antioxidant Activity of Ethanolic Extracts of Centella asiatica, Punica granatum, Glycyrrhiza glabra and Areca catechu / M.S. Ashawat, Saraf Shailendra, Saraf Swarnlata // Research Journal of Medicinal Plant. - 2007. - Vol. 1, Issue 1. - P. 13-16.
- 20 11. Bairy K.L. An experimental model to produce partial thickness burn wound / K.L. Bairy, S.N. Somayaji, C.M. Rao // Indian J Exp Biol. - 1997. - Vol. 35(1) - P. 70-72.
12. Belinky P.A. The antioxidative effects of the isoflavan glabridin on endogenous constituents of LDL during its oxidation. / Belinky PA, Aviram M, Fuhrman B, Rosenblat M, Vaya J. // Atherosclerosis. - 1998. -Vol. 137(1). - P. 49-61.
- 25 13. Littarru G.P. Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q10: recent developments / Littarru G.P., Tiano L. // Mol Biotechnol. - 2007. - Vol. 37(1). - P. 31-38.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

30

Фармацевтична композиція у формі мазі з протизапальною та репаративною дією, яка **відрізняється** тим, що як діючі речовини містить дигідрохверцетин, коензим Q10 та екстракт солодки голої; як допоміжні речовини - вітамін Е, пропіленгліколь, твін-80, триетаноламін, карбопол, олію кукурудзяну і воду, при наступному співвідношенні, мас. %:

дигідрохверцетин	3,0
коензим Q10	0,03
вітамін Е	0,1
сухий екстракт	1,50
солодки	
пропіленгліколь	20
твін-80	8,0
триетаноламін	0,5 (до рН 5,0 - 7,0)
карбопол	2,0
олія кукурудзяна	10,0
вода очищена	до 100,0.

35

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

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