



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **120261**

(13) **C2**

(51) МПК

**A61K 36/74** (2006.01)

**A61K 9/06** (2006.01)

**A61P 17/02** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: **а 2016 07286**

(22) Дата подання заявки: **05.07.2016**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на винахід: **11.11.2019**

(41) Публікація відомостей  
про заявку: **27.02.2017, Бюл.№ 4**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **11.11.2019, Бюл.№ 21**

(72) Винахідник(и):

**Дем'яненко Віктор Григорович (UA),  
Дем'яненко Дмитро Вікторович (UA),  
Деримедвідь Людмила Віталіївна (UA),  
Кривуля Ольга Олександрівна (UA),  
Карпенко Лілія Анатоліївна (UA)**

(73) Власник(и):

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ,  
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)**

(56) Перелік документів, взятих до уваги  
експертизою:

UA 57873 C2, 10.03.2011

UA 46939 C2, 17.06.2002

UA 64075 C2, 16.02.2004

Старчак Ю.А. Фармакогностическое  
изучение растений рода підмаренник:  
автореф. дис. ... канд. фарм. наук. - Курск,  
2009. - 18 с.

**(54) МАЗЬ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ**

(57) Реферат:

Мазь для місцевого лікування запальних процесів містить ліпофільний екстракт трави підмаренника справжнього, пропіленгліколь і ланолін безводний.

**UA 120261 C2**



Винахід належить до фармації та медицини, зокрема до фармацевтичної композиції у формі мазей, що призначені для місцевого лікування запальних процесів.

У сучасній медичній практиці широко застосовуються засоби синтетичного походження для лікування запалень шкіри різної етіології. Незважаючи на позитивний терапевтичний ефект велика кількість протипоказань та побічні дії спонукають лікарів і пацієнтів до використання лікарських засобів природного походження. Тому сьогодні одним із найперспективніших напрямків фармацевтичної науки є пошук та вивчення нових видів лікарських рослин, а також створення на їх основі нових лікарських засобів.

Відомий препарат "Календули мазь" [1], який застосовується при порізах, дрібних ранах, тріщинах шкіри, поверхневих опіках, попрілостях. До недоліку засобу можна віднести наявність у складі мазевої основи парафіну, що значно зменшує всмоктування активних фармацевтичних інгредієнтів, а також можливість виникнення алергічних реакцій таких, як почервоніння шкіри, висипання, свербіж у місці нанесення мазі; обмеження застосування засобу за віком.

Відома мазь з ліпофільним екстрактом звіробою звичайного [2] має протизапальну та протинабрякову дію, не токсична. Поліетиленоксидна основа мазі сприяє легкому та швидкому вивільненню біологічно активних речовин. До недоліків засобу слід віднести те, що біологічно активні речовини звіробою мають фотосенсибілізуючу дію, можливість виникнення алергічних реакцій, а також енергоємність та тривалість технологічного процесу одержання ліпофільного екстракту трави звіробою звичайного.

Відома мазь з ліпофільним екстрактом лядвенцю рогатого [3], що має ранозагоювальну дію і за репаративною активністю значно перевищує мазь календули. До недоліку засобу можна віднести те, що біологічно активні речовини даної сировини не чинять позитивний вплив на проліферативну фазу запалення.

Відома мазь з ліпофільним екстрактом грінделії розчепіреної [4], яка застосовується при дерматозах, опіках. До недоліку засобу можна віднести можливість виникнення алергічних реакцій, а також енергоємність та тривалість технологічного процесу одержання ліпофільного екстракту.

Задачею винаходу є створення засобу для місцевого лікування запальних процесів у формі мазі на основі екстракту з рослинної сировини.

Поставлена задача вирішується тим, що мазь для місцевого лікування запальних процесів, що містить активну речовину рослинного походження, пропіленгліколь і ланолін безводний, згідно з винаходом, як активну речовину рослинного походження вибрано ліпофільний екстракт трави підмаренника справжнього, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

ліпофільний екстракт трави	
підмаренника справжнього	0,5-1,0
пропіленгліколь	5,0-30,0
ланолін безводний	до 100.

Підмаренник справжній (*Galium verum* L.) - багаторічна трав'яниста рослина з родини маренових, широко застосовується в народній медицині як діуретичний, безпечний, кровоспинний та антимікробний засіб [5]. Введення активної речовини у вигляді ліпофільного екстракту трави підмаренника справжнього забезпечує протизапальну та фотозахисну дію, особливо проти УФ-опромінення. Ліпофільний екстракт трави підмаренника справжнього містить суму іридоїдів як основну групу біологічно активних речовин, що відповідають за фармакологічну активність. Технологія одержання вказаного екстракту передбачає екстрагування сировини зрідженим дифторхлорметаном у замкненому циклі. Випарювання екстракту здійснюється при температурі не вище 30 °С, що дозволяє зберегти термолабільні речовини (іридоїди) в незмінному стані. Склад мазі являє собою емульсійну систему 2-го роду, що є найбільш придатним для лікування другої фази ранового процесу. Крім того, склад заявленого засобу є досить простим для виробництва і передбачає використання економічно доступних допоміжних речовин; виробництво мазі може здійснюватися на будь-якому традиційному обладнанні. Усе це обумовлює невелику собівартість препарату.

При вмісті ліпофільного екстракту трави підмаренника у заявлених пропорціях досягається необхідна фармакологічна активність. Зі зменшенням кількості екстракту спостерігається зниження фармакологічної активності, а вміст екстракту більше 1 % є економічно недоцільним.

Використання ланоліну безводного як основи мазі обумовлюється тим, що ланолін за властивостями близький до природних компонентів шкіри людини, стійкий при зберіганні, хімічно інертний, нейтральний. Завдяки вмісту суміші складних ефірів холестерину, ізохлестерину та вищих жирних кислот C<sub>18</sub>-C<sub>24</sub>, а також до 10 % вільних стеринів, ланолін забезпечує живлення й обмін речовин не тільки в поверхневому шарі шкіри, а й у більш глибоких підшкірних шарах, що стимулює більш активну регенерацію пошкоджених тканин.

Як співрозчинник використовується пропіленгліколь, який широко застосовується у фармацевтичній промисловості, добре розчиняє багато речовин як гідрофільної, так і ліпофільної природи. Він є нетоксичним, має консервуючі, стерилізуючі, бактерицидні, стабілізуючі властивості та у заявлених співвідношеннях покращує реологічні характеристики мазі.

При вмісті пропіленгліколю і ланоліну безводного у заявлених пропорціях досягається необхідна консистенція мазі, яка добре дозується і наноситься на шкіру. Вміст пропіленгліколю в кількості 5-30 % забезпечує однорідність мазі і осмотичний тиск, необхідний для вилучення ексудату із місця запалення. При вмісті пропіленгліколю менше 5 %, осмотичний тиск є недостатнім для вилучення ексудату з місця запалення. При вмісті пропіленгліколю більше 30 %, неможливо досягти гомогенності мазі. Ланолін сприяє змішуванню ліпофільного екстракту з основою мазі.

Розроблена рецептура є новою композицією, в основі якої лежать речовини, що є нетоксичними, забезпечують протизапальну дію на уражену шкіру. Оптимальний ефект протизапальної дії мазі забезпечується за рахунок комплексної дії даного складу компонентів, взятих у заявленому співвідношенні.

Винахід пояснюється прикладами.

Приклад 1. Спосіб одержання мазі заявленого складу.

В допоміжний реактор № 1 завантажували 0,85 кг ланоліну безводного, 0,17 кг пропіленгліколю і перемішували при нагріванні до 35-40 °С протягом 1 год. Додавали 0,113 кг ліпофільного екстракту трави підмаренника справжнього і продовжували перемішувати протягом принаймні 30 хв.

В реактор № 2 завантажували решту (11,79 кг) ланоліну безводного і 2,08 кг пропіленгліколю і перемішували при нагріванні до 35-40 °С протягом 1 год. Після цього одержаний концентрат з допоміжного реактора № 1 передавлювали за допомогою стисненого азоту в основний реактор № 2 і продовжували перемішування принаймні ще протягом 30 хв. Одержували однорідну гомогенну мазь зеленого кольору. Після цього мазь надходила на фасування у туби або банки. В результаті одержували 1000 одиниць продукції масою по 15 г мазі в кожній із вмістом ліпофільного екстракту підмаренника 0,75 % та 15 % пропіленгліколю.

Приклад 2. Протизапальну активність заявленої мазі вивчали на моделі ультрафіолетової еритеми у щурів [6]. Як відомо, однією із характерних проявів УФ-пошкоджень шкіри (найчастіше їх викликають промені типу В) є розвиток еритеми, що являє собою асептичне запалення шкіри альтеративно-ексудативного характеру [7].

Досліди проводили на 24 білих безпородних щурах-самцях вагою 160-185 г відповідно до методик і вимог ДФЦ МОЗ України та комісії з біоетики.

Тварини знаходилися на стандартному раціоні та в стандартних умовах віварію відповідно до санітарно-гігієнічних норм. Усіх тварин було розподілено на 4 групи по 6 в кожній. В першій групі проводили опромінення без попереднього застосування мазей (контрольна патологія); у другій групі до опромінення наносили нову експериментальну мазь; третій групі до опромінення наносили препарат порівняння - мазь "Метилурацилову" (фірма "Нижфарм", Російська Федерація), яка є аналогом за лікарською формою та показаннями до застосування; четверта група була інтактним контролем.

Еритему у щурів викликали за допомогою кварцової лампи марки Q-139 потужністю 250 Вт шляхом опромінення депільованої ділянки щурів протягом 5 хв. Результати експерименту визначали через 1, 2, 3 та 24 год. після початку опромінення. Еритему оцінювали візуально в балах для кожної плями та підсумовували інтенсивність трьох плям.

Мазь із ліпофільним екстрактом трави підмаренника справжнього (ЛЕТПС) та препарат порівняння наносили тонким шаром у профілактичному режимі (за одну годину до УФ-опромінення).

Дані експерименту наведені в таблиці 1.

Аналіз отриманих даних показав, що профілактичне застосування заявленої мазі "ЛЕТПС" призводило до зменшення проявів еритеми. Так, через 1 год. виразність еритеми знизилась на 1,3 бала, через 2 та 3 год. - на 2,1 і 2,2 бала відповідно, а через 24 год. - на 2,7 бала відносно контрольної патології ( $p < 0,05$ ). Середня сумарна кількість балів, які показують інтенсивність проявів еритеми, при застосуванні заявленої мазі склала 6,5 бала, що на 55,7 % менше, ніж в групі контрольної патології.

При застосуванні препарату порівняння - метилурацилової мазі спостерігалися такі зміни показників: прояв еритеми через 1 год. знизився на 1,2 бала, через 2 та 3 год. - на 1,9 та 2,1 бала відповідно та через 24 год. - на 1,8 бала порівняно з контрольною патологією ( $p < 0,05$ ). Загальна кількість балів склала 7,7 бала, що в 1,9 разу менше, ніж у нелікованих тварин.

Таблиця 1

Вплив профілактичного застосування мазі з ліпофільним екстрактом трави підмаренника та метилурацилової мазі на перебіг експериментальної УФ-еритеми у щурів (M±m; n=6)

Умови експерименту	Еритема, бали				
	1 год.	2 год.	3 год.	24 год.	Загальна кількість балів за 24 год.
Контрольна патологія	3,3±0,24*	4,2±0,21*	4,2±0,19*	3,0±0,2*	14,7
Мазь "ЛЕТПС"	2,0±0,2*/**	2,1±0,17*/**	2,0±0,19*/**	0,4±0,03*/**	6,5
Мазь метилурацилова	2,1±0,22*/**	2,3±0,22*/**	2,1±0,18*/**	1,2±0,19*/**	7,7
Інтактний контроль	0	0	0	0	0

Примітки:

\* - вірогідно відносно до інтактного контролю ( $p \leq 0,05$ );

\*\* - вірогідно відносно до контрольної патології ( $p \leq 0,05$ );

n - кількість тварин у групі.

Різниця в ступені еритеми між маззю з ліпофільним екстрактом трави підмаренника справжнього та маззю метилурациловою склала 0,8 бала на користь заявленої мазі. Нормалізація стану та зменшення проявів еритеми у тварин, яким наносили заявлену мазь, була вище, ніж в групі тварин, яким наносили препарат порівняння, що свідчить про ефективність місцевої терапії досліджуваним препаратом.

Таким чином, запропонована мазь для місцевого лікування запальних процесів з вмістом ліпофільного екстракту трави підмаренника справжнього забезпечує високу ефективність лікування та характеризується відсутністю побічної дії, токсикоз-алергічних реакцій тощо.

Джерела інформації:

1. Інструкція для застосування "Календули мазь". -[Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/lixiview.php?id=6241>.

2. Пат. 57873 Україна, МПК А61К 9/06 (2006.01), А61К 36/38 (2006.01), А61К 9/06 (2006.01), А61Р 17/02 (2006.01). Мазь з екстрактом звіробою звичайного, яка проявляє протизапальні властивості. - № u201011770; заявл. 04.10.2010; опубл. 10.03.2011, Бюл. № 5/2011.

3. Пат. 46939 А Україна, МПК А61К 36/48 (2007.01). Спосіб одержання ліпофільного екстракту лядвенцю рогатого, що має ранозагоювальну дію. - № 9905281; заявл. 21.05.1999; опубл. 17.06.2002, Бюл. № 6.

4. Пат. 64075 А Україна, МПК А61К 9/06, А61К 31/02, А61К 36/28 (2007.01), А61К 47/00, А61К 47/10, А61Р 31/00, А61Р 17/02 (2007.01). Спосіб одержання ліпофільного екстракту грінделії розчепіреної з протимікробною та репаративною активністю, що містить даний ліпофільний екстракт. - № 2002086897; заявл. 21.08.2002; опубл. 16.02.2004, Бюл. № 2.

5. Старчак Ю.А. Фармакогностическое изучение растений рода подмаренник: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. - Курск, 2009. - 18 с.

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

7. 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.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- Мазь для місцевого лікування запальних процесів, що містить активну речовину рослинного походження, пропіленгліколь і ланолін безводний, яка **відрізняється** тим, що як активну речовину рослинного походження вибрано ліпофільний екстракт трави підмаренника справжнього, при наступному співвідношенні, мас. %:
- |   |          |
|---|----------|
| ліпофільний екстракт трави підмаренника справжнього | 0,5-1,0  |
| пропіленгліколь                                     | 5,0-30,0 |
| ланолін безводний                                   | до 100.  |

---

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

---

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,  
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

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