



УКРАЇНА

(19) UA (11) 15302 (13) A

(51) 5 A 61 K 9/12

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВООПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВІНАХІДбез проведення експертизи по суті
на підставі Постанови Верховної Ради України
№ 3769-XII від 23 XII 1993 рПублікується
в редакції заявника

(54) ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ТА РАНОЗАГОЮЮЧИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

1

2

(21) 94097018

(22) 21.09.94

(24) 30.06.97

(46) 30.06.97, Бюл. № 3

(56) 1. Авторское свидетельство СССР
№ 884189, кл. А 61 К 9/12, 1981. БИ № 43.2. Проспект "Аэрозоль нитазола", М.,
1985, ЦБНТИ, Минмедпром.3. Авторское свидетельство СССР
№ 1681420, кл. А 61 К 9/12, БИ № 36, 1991
(прототип).(72) Ляпунов Микола Олександрович, Безуг-
ла Олена Петрівна, Башура Геннадій Степа-
нович, Георгієвський Віктор Петрович,
Піотровська Алла Григорівна, Хованська На-
талія Петрівна, Лукашов Сергій Володими-
рович, Ємельянов Віктор Іванович,
Куліклевський Володимир Федорович, Бон-
даренко Марина Іванівна(73) Державний науковий центр лікарських
засобів (UA)(57) Противовоспалительное и ранозажив-
ляющее лекарственное средство, включаю-
щее каротинсодержащий препарат,
антимикробное средство, метилурацил,твин-80, спирты синтетические высшие
жирные первичные фракции C₁₆-C₂₁, кон-
сервант, воду очищенную и хладон-12, о т-
л и ч а ю щ е е с я тем, что в качестве
антимикробного средства используют нита-
зол, а в качестве консерванта - 1,2 пропи-
ленгликоль или смесь глицерина и спирта
этилового 95%-ного в соотношении 1:1 при
следующем соотношении компонентов,
мас. %:

Каротинсодержащий препарат	20,0-40,0
Нитазол	1,0-3,0
Метилурацил	1,0-3,0
Твин-80	2,0-2,8
Спирты синтетические высшие жирные пер- вичные фракции C ₁₆ -C ₂₁	4,2-5,0
1,2-пропиленгликоль или смесь глицерина и спирта этилового 95%-ного в соот- ношении 1:1	6,0-10,0
Хладон-12	10,0-20,0
Вода очищенная	до 100

Изобретение относится к медицине и
химико-фармацевтической промышленно-
сти, а именно к лекарственным средствам
противовоспалительного и ранозаживляю-
щего действия, которые могут найти приме-
нение для лечения воспалительных
заболеваний.Известно ранозаживляющее средство
1, наносимое в виде пены на поврежденные
ткани и представляющее собой комбиниро-
ванный препарат, в состав которого входят
облепиховое масло, левомицетин анесте-
зин, борная кислота, стеариновая кислота,

(19) UA (11) 15302 (13) A

глицерин, триэтанолламин, ланолин, пропеллент и вода.

Известно лекарственное средство "Аэрозоль нитазола" 2, применяемое для лечения острого и хронического трихомониаза и включающее нитазол, масло оливковое, эмульсионные воски, глицерин, воду дистиллированную, спирт 95%-ный, хладон-12.

Наиболее близким к заявляемому является противовоспалительное средство "Гипозоль-А", в состав которого входят препараты аекол, этазол-натрия, метилурацил, вспомогательные вещества Твин-80, спирты высшие жирные первичные фракции C₁₆-C₂₁, пропиловый эфир п-оксибензойной кислоты, 95%-ный этиловый спирт, хладон-12, дистиллированная вода. Препарат предназначен для лечения воспалительных заболеваний в гинекологии, проктологии, стоматологии, дерматологии.

К причинам, препятствующим в прототипе и аналогах получению технического результата, достигаемого в заявляемом изобретении, можно отнести то, что качественный и количественный состав компонентов этих лекарственных средств не позволяет достигнуть высокого уровня противовоспалительного и ранозаживляющего действия, имеющего в заявляемом средстве синергический характер с одновременным обеспечением антимикробного эффекта и норм микробной загрязненности в процессе производства, хранения и применения препаратов.

Задача, на решение которой направлено заявляемое изобретение, заключается в создании лекарственного средства, обладающего высоким специфическим действием.

Сущность изобретения заключается в том, что заявляемое противовоспалительное и ранозаживляющее средство включает каротинсодержащий препарат, антимикробное средство, метилурацил, твин-80, спирты синтетические жирные первичные фракции C₁₆-C₂₁, консервант, воду очищенную и пропеллент хладон-12, причем в качестве антимикробного средства используют нитазол, а в качестве консерванта — 1,2-пропиленгликоль или смесь глицерина и спирта этилового 95%-ного в соотношении 1:1, при следующем соотношении компонентов, мас. %.

Каротинсодержащий препарат	20-40
Нитазол	1,0-3,0
Метилурацил	1,0-3,0
Твин-80	2,0-2,8
Спирты синтетические высшие жирные первичные фракции C ₁₆ -C ₂₁	4,2-5,0

1,2-пропиленгликоль или смесь глицерина и спирта этилового 95%-ного в соотношении 1:1	6,0-10,0
Хладон-12	10-20
Вода очищенная	до 100.

Технический результат, получаемый при осуществлении изобретения, выражается в комплексном воздействии на пораженные ткани и высоком терапевтическом эффекте с одновременным обеспечением норм микробной загрязненности в процессе производства, хранения и применения препарата

Пример 1. Для получения заявляемого лекарственного средства приготавливают состав, содержащий препараты аекол, нитазол, метилурацил, Твин-80, спирты синтетические высшие жирные первичные фракции C₁₆-C₂₁, неводный гидрофильный растворитель (смесь глицерина и спирта этилового 95%-ного в соотношении 1:1), воду очищенную и пропеллент хладон-12 при следующем соотношении компонентов, мас. %:

Аекол	30,0
Нитазол	2,0
Метилурацил	2,0
Твин-80	2,4
Спирты синтетические высшие жирные первичные фракции C ₁₆ -C ₂₁	4,6
Смесь глицерина и спирта этилового 95%-ного (1:1)	8,0
Хладон-12	14,0
Вода очищенная	до 100

Для получения заявляемого лекарственного средства в емкость 1 помещают спирты высшие жирные, твин-80, метилурацил и воду очищенную. Смесь нагревают при перемешивании до $(85 \pm 5)^\circ\text{C}$. Перемешивание ведут до растворения метилурацила, твина-80 и расплавления спиртов, после чего спирты эмульгируют с помощью турбосмесителя, охлаждая коллоидную дисперсную систему до $(55 \pm 5)^\circ\text{C}$. При этой температуре прибавляют аекол и эмульгируют полученную смесь турбосмесителем. В емкость 2 помещают неводный гидрофильный растворитель (смесь глицерина и спирта этилового 95%-ного) и нитазол, перемешивают и диспергируют с помощью роторно-пульсационного аппарата. Полученную суспензию прибавляют к эмульсии аекола, охлажденной до $(39 \pm 2)^\circ\text{C}$ и продолжают охлаждение при перемешивании до $(25 \pm 5)^\circ\text{C}$.

Полученный состав фасуют в аэрозольные баллоны, завальцовывают клапанами и вводят под давлением хладон-12

Продолжение табл. 4

Сроки лечения	Динамика течения раневого процесса у больных	
	Основной группы (заявляемое средство)	Контрольной группы (Гипозоль-А)
7 сутки	Рана почти полностью выполнена грануляциями, выраженная эпителизация.	Уменьшилась гиперемия и инфильтрация, рана выполняется сочными грануляциями
10 сутки	Полная эпителизация и рубцевание	Гиперемия и инфильтрация краев ран отсутствует, отделяемого из большинства ран нет. Раны выполняются грануляционной тканью, появление краевой эпителизации.

* У ряда больных контрольной группы зарегистрированы вторичные инфицирование и нагноение раны.

5

Таблица 5

Нозологические формы	Лечение заявляемым средством				Лечение "Гипозолем" (аналог)			
	Число больн.	Лечебный эффект			Число больн.	Лечебный эффект		
		полный	неполн.	без эффекта		полный	неполн.	без эффекта
Эрозия шейки матки	30	15	12	3	21	7	8	6
Эрозия шейки матки в сочет. с кольпитом	13	6	5	2	12	3	6	3
Неспецифич. кольпиты	9	5	2	2	7	2	3	2
Итого: абсолютное число	52	26	19	7	40	12	17	11
%	100	50	36,5	13,5	100	30	42,5	27,5
		86,5%				72,5%		

15302

Упорядник	Техред М.Моргентал	Коректор М.Керецман
Замовлення 4177	Тираж	Підписне
Державне патентне відомство України, 254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8		
Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101		



УКРАЇНА

(19) UA (11) 15302 (13) A

(51)5 A 61 K 9/12

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВООПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВІНАХІДбез проведення експертизи по суті
на підставі Постанови Верховної Ради України
№ 3769-XII від 23 XII 1993 рПублікується
в редакції заявника

(54) ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ТА РАНОЗАГОЮЮЧИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

1

2

(21) 94097018

(22) 21.09.94

(24) 30.06.97

(46) 30.06.97. Бюл. № 3

(56) 1. Авторское свидетельство СССР
№ 884189, кл. А 61 К 9/12, 1981. БИ № 43.2. Проспект "Аэрозоль нитазола", М.,
1985, ЦБНТИ, Минмедпром.3. Авторское свидетельство СССР
№ 1681420, кл. А 61 К 9/12, БИ № 36, 1991
(прототип).(72) Ляпунов Микола Олександрович, Безуг-
ла Олена Петрівна, Башура Геннадій Степа-
нович, Георгієвський Віктор Петрович,
Піотровська Алла Григорівна, Хованська На-
талія Петрівна, Лукашов Сергій Володими-
рович, Емельянов Віктор Іванович,
Куліклецький Володимир Федорович, Бон-
даренко Марина Іванівна(73) Державний науковий центр лікарських
засобів (UA)(57) Противовоспалительное и ранозажив-
ляющее лекарственное средство, включаю-
щее каротинсодержащий препарат,
антимикробное средство, метилурацил,твин-80, спирты синтетические высшие
жирные первичные фракции C₁₆-C₂₁, кон-
сервант, воду очищенную и хладон-12, о т -
л и ч а ю щ е е с я тем, что в качестве
антимикробного средства используют нита-
зол, а в качестве консерванта - 1,2 пропи-
ленгликоль или смесь глицерина и спирта
этилового 95%-ного в соотношении 1:1 при
следующем соотношении компонентов,
мас. %:

Каротинсодержащий препарат	20,0-40,0
Нитазол	1,0-3,0
Метилурацил	1,0-3,0
Твин-80	2,0-2,8
Спирты синтетические высшие жирные пер- вичные фракции C ₁₆ -C ₂₁	4,2-5,0
1,2-пропиленгликоль или смесь глицерина и спирта этилового 95%-ного в соот- ношении 1:1	6,0-10,0
Хладон-12	10,0-20,0
Вода очищенная	до 100.

Изобретение относится к медицине и
химико-фармацевтической промышленно-
сти, а именно к лекарственным средствам
противовоспалительного и ранозаживляю-
щего действия, которые могут найти приме-
нение для лечения воспалительных
заболеваний.Известно ранозаживляющее средство
1, наносимое в виде пены на поврежденные
ткани и представляющее собой комбиниро-
ванный препарат, в состав которого входят
облепиховое масло, левомицетин, анесте-
зин, борная кислота, стеариновая кислота,

(19) UA (11) 15302 (13) A

глицерин, триэтаноламин, ланолин, пропеллент и вода.

Известно лекарственное средство "Аэрозоль нитазола" 2, применяемое для лечения острого и хронического трихомониаза и включающее нитазол, масло оливковое, эмульсионные воски, глицерин, воду дистиллированную, спирт 95%-ный, хладон-12.

Наиболее близким к заявляемому является противовоспалительное средство "Гипозоль-А", в состав которого входят препараты аекол, этазол-натрия, метилурацил, вспомогательные вещества Твин-80, спирты высшие жирные первичные фракции C₁₆-C₂₁, пропиловый эфир п-оксибензойной кислоты, 95%-ный этиловый спирт, хладон-12, дистиллированная вода. Препарат предназначен для лечения воспалительных заболеваний в гинекологии, проктологии, стоматологии, дерматологии.

К причинам, препятствующим в прототипе и аналогах получению технического результата, достигаемого в заявляемом изобретении, можно отнести то, что качественный и количественный состав компонентов этих лекарственных средств не позволяет достигнуть высокого уровня противовоспалительного и ранозаживляющего действия, имеющего в заявляемом средстве синергический характер с одновременным обеспечением антимикробного эффекта и норм микробной загрязненности в процессе производства, хранения и применения препаратов.

Задача, на решение которой направлено заявляемое изобретение, заключается в создании лекарственного средства, обладающего высоким специфическим действием.

Сущность изобретения заключается в том, что заявляемое противовоспалительное и ранозаживляющее средство включает каротинсодержащий препарат, антимикробное средство, метилурацил, твин-80, спирты синтетические жирные первичные фракции C₁₆-C₂₁, консервант, воду очищенную и пропеллент хладон-12, причем в качестве антимикробного средства используют нитазол, а в качестве консерванта — 1,2-пропиленгликоль или смесь глицерина и спирта этилового 95%-ного в соотношении 1:1, при следующем соотношении компонентов, мас. %:

Каротинсодержащий препарат	20-40
Нитазол	1,0-3,0
Метилурацил	1,0-3,0
Твин-80	2,0-2,8
Спирты синтетические высшие жирные первичные фракции C ₁₆ -C ₂₁	4,2-5,0

1,2-пропиленгликоль или смесь глицерина и спирта этилового 95%-ного в соотношении 1:1	6,0-10,0
Хладон-12	10-20
Вода очищенная	до 100.

Технический результат, получаемый при осуществлении изобретения, выражается в комплексном воздействии на пораженные ткани и высоком терапевтическом эффекте с одновременным обеспечением норм микробной загрязненности в процессе производства, хранения и применения препарата.

Пример 1. Для получения заявляемого лекарственного средства приготавливают состав, содержащий препараты аекол, нитазол, метилурацил, Твин-80, спирты синтетические высшие жирные первичные фракции C₁₆-C₂₁, неводный гидрофильный растворитель (смесь глицерина и спирта этилового 95%-ного в соотношении 1:1), воду очищенную и пропеллент хладон-12 при следующем соотношении компонентов, мас. %:

Аекол	30,0
Нитазол	2,0
Метилурацил	2,0
Твин-80	2,4
Спирты синтетические высшие жирные первичные фракции C ₁₆ -C ₂₁	4,6
Смесь глицерина и спирта этилового 95%-ного (1:1)	8,0
Хладон-12	14,0
Вода очищенная	до 100

Для получения заявляемого лекарственного средства в емкость 1 помещают спирты высшие жирные, твин-80, метилурацил и воду очищенную. Смесь нагревают при перемешивании до (85±5)°C. Перемешивание ведут до растворения метилурацила, твина-80 и расплавления спиртов, после чего спирты эмульгируют с помощью турбосмесителя, охлаждая коллоидную дисперсную систему до (55±5)°C. При этой температуре прибавляют аекол и эмульгируют полученную смесь турбосмесителем. В емкость 2 помещают неводный гидрофильный растворитель (смесь глицерина и спирта этилового 95%-ного) и нитазол, перемешивают и диспергируют с помощью роторно-пульсационного аппарата. Полученную суспензию прибавляют к эмульсии аекола, охлажденной до (39±2)°C и продолжают охлаждение при перемешивании до (25±5)°C.

Полученный состав фасуют в аэрозольные баллоны, завальцовывают клапанами и вводят под давлением хладон-12.

Пример 2. Для получения заявляемого лекарственного средства, приготавливают состав, содержащий облепиховое масло, нитазол, метилурацил, твин-80, спирты высшие жирные первичные фракции C₁₆-C₂₁, 1,2-пропиленгликоль, воду очищенную и пропеллент хладон-12 при следующем соотношении компонентов, мас. %:

Масло облепиховое	40
Нитазол	3
Метилурацил	3
Твин-80	2,8
Спирты синтетические высшие жирные первичные фракции C ₁₆ -C ₂₁	5
1,2-пропиленгликоль	10
Хладон-12	20
Вода очищенная	до 100

Лекарственное средство получают аналогично примеру 1.

Пример 3. Для получения заявляемого лекарственного средства приготавливают состав, содержащий препарат липохромин, нитазол, метилурацил, твин-80, спирты высшие жирные первичные фракции C₁₆-C₂₁, 1,2-пропиленгликоль, воду очищенную и пропеллент хладон-12 при следующем соотношении компонентов, мас. %:

Липохромин	20
Нитазол	1,0
Метилурацил	1,0
Твин-80	2,0
Спирты синтетические высшие жирные первичные фракции C ₁₆ -C ₂₁	4,2
1,2-пропиленгликоль	6
Хладон-12	10
Вода очищенная	до 100

Лекарственное средство получают аналогично примеру 1.

Предлагаемое лекарственное средство в качестве каротинсодержащего компонента, помимо вышеназванных, может содержать масло шиповника, масло рябины обыкновенной, каротинил и т.д., т.е. любой препарат или вещество с нижним пределом суммы каротиноидов в пересчете на α -каротин-22,95 мг в одной упаковке (50г).

В качестве неводного гидрофильного растворителя используют 1,2-пропиленгликоль или смесь глицерина и спирта этилового 95%-ного (в соотношении 1:1).

Получаемое средство было испытано в лабораторных и клинических условиях.

Противовоспалительные свойства заявляемого средства испытывали в сравнении с прототипом и аналогом на модели экспериментального отека конечностей крыс. О фармакотерапевтическом действии препаратов делали заключение по их способности

угнетать отек, вызванный флавогенином агентом аэросилом

Как видно из данных, представленных в табл.1, по противовоспалительному действию заявляемое средство превосходит объекты сравнения, причем сумма ингибирующих эффектов прототипа и аналогов оказывается достоверно меньше этого показателя в заявляемом средстве

Разножизвляющие свойства заявляемого средства испытывали в сравнении с прототипом и аналогом на экспериментальных трафаретных ранах у крыс. О ранозаживляющем действии препаратов делали заключение по кинетике уменьшения площади раневой поверхности

Как видно из данных, представленных в табл.2, в условиях асептической ненагножившейся раны аналог "Аэрозоль нитазоля" обладает слабым ранозаживляющим действием. Однако в заявляемом средстве нитазол потенцирует ранозаживляющее действие комбинации метилурацила с каротинсодержащим компонентом, что особенно ярко проявляется на 5-11 сутки лечения животных.

Сравнительные исследования микробной обсемененности препаратов проведены в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи СССР XI изд. Проведены также исследования бактерицидного и фунгицидного действия препаратов при заражении их бактериями (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) и грибами (*Candida albicans* 184) при разной микробной нагрузке и различной экспозиции.

Результаты этих исследований отражены в табл.3.

Как видно из данных, представленных в таблице 3, заявляемые средства полностью соответствуют требованиям ГФ XI и имеют либо очень незначительную микробную обсемененность, либо оказываются стерильными.

Данные проведенных исследований свидетельствуют о том, что заявляемое средство в отличие от прототипа и аналогов является самостерилизующимся по отношению к патогенным бактериям и грибам. Так оно эффективно предотвращает рост и развитие *P.aeruginosa* и *C.albicans*, которые не чувствительны к нативному нитазолу даже при высокой микробной нагрузке 10^5 КОЕ/г.

Заявляемый аэрозольный препарат в соответствии с решением Фармакологического Комитета МЗ Украины (протокол № 7 от 03.12.92г.) прошел клинические испытания в качестве противовоспалительного, ра-

нозаживляющего и антибактериального средства. Обобщенные результаты его клинического применения в хирургии на 38 больных представлены в табл.4.

По сравнению с аналогом "Гипозолем-А" заявляемое средство оказывало более эффективное терапевтическое действие, что проявлялось в ускорении сроков заживления ран, снижении числа гнойно-воспалительных осложнений и связанной с ними летальности.

В табл.5 представлены обобщенные результаты лечения гинекологических воспалительных заболеваний заявляемым средством и "Гипозолем" (аналог).

При лечении гинекологических заболеваний заявляемым средством у больных исчезали зуд, жжение, бели; уменьшались гиперемия и отечность; нормализовалась окраска слизистой оболочки влагалища.

цервикального канала, вульвы; происходила эпителизация слизистой оболочки шейки матки, уменьшились размеры эрозий. В 50% случаев наблюдалось полное клиническое выздоровление, положительный эффект был зафиксирован в 86,5% случаев. Отсутствие эффекта было зафиксировано у 13,5% больных. При применении "Гипозоля" (аналога) эти цифры составили соответственно 30%; 72,5% и 27,5%.

Таким образом, заявляемое лекарственное средство по сравнению с известными имеет следующие преимущества: более эффективное противовоспалительное, ранозаживляющее и антимикробное действие, а также более высокое качество препарата по показателям микробной чистоты. Все эти факторы обеспечивает повышение эффективности лечения в хирургии, комбустиологии, проктологии, гинекологии, стоматологии.

Т а б л и ц а 1

Сравнительный анализ противовоспалительного действия заявляемого средства, прототипа и аналога

Лекарственное средство	Прирост массы стоп крыс, г (n = 8)	Ингибирующий эффект, %
Заявляемое средство (каротинсодержащий компонент – аекол)	0,21 ± 0,02	58,0
Заявляемое средство (каротинсодержащий компонент – облепиховое масло)	0,215 ± 0,025	57,0
Заявляемое средство (каротинсодержащий компонент – липохромин)	0,237 ± 0,027	54
Заявляемое средство (каротинсодержащий компонент – масло шиповника)	0,252 ± 0,03	49,6
Лекарственное средство "Гипозоль-А" (прототип)	0,41 ± 0,02	18,0
Лекарственное средство "Аэрозоль нитазола" (аналог)	0,36 ± 0,03	28
Контроль (нелеченные животные)	0,50 ± 0,03	—

Т а б л и ц а 2

Сравнительный анализ ранозаживляющего действия заявляемого средства, прототипа и аналога

Лекарственное средство	Площадь раневой поверхности, м ²						
	исход. уровень	Сутки					
		1	5	7	11	15	18
Заявляемое средство (каротинсодержащий компонент – аекол)	169,1±6,4	134,9±8,3	50,8±3,6	22,0±2,4	8,6±0,9	1,3±0,5	0
Заявляемое средство (каротинсодержащий компонент – облепиховое масло)	171,8±10,2	135,0±9,3	52,9±3,4	20,5±1,8	8,0±0,8	1,0±0,3	0
Лекарственное ср. "Гипозоль-А" (прототип)	169,0±12	134,7±10,5	95,7±14,6	50,4±0,7	16,2±2,4	3,2±0,7	0
Лекарственное ср. "Аэрозоль нитазола" (аналог)	170,8±8,1	142,0±9,0	124,0±8,1	90,1±3,4	33,1±2,0	7,3±0,7	2,4±1,2
Контроль (нелеченные животные)	169,3±7,6	146,1±7,7	139,4±9,5	103,8±18,6	40,0±6,6	11,5±5,4	4,1±0,5

n = 10

Т а б л и ц а 3

Рост колоний микробов после загрязнения или концентратов заявляемого лекарственного средства, прототипа и аналогов

Микро- бная на- грузка, КОЕ/мл	"Гипозоль"			"Гипозоль-А"			Заявляемое			Средство			"Аэрозоль ни- тазоля"		
	аналог			прототип			с облепихо- вым маслом			с аеколом			аналог		
Staphylococcus aureus ATCC 25923															
10 ³				—	2к	20к				—	—	—			
10 ⁴				—	10к	40к				—	—	—			
10 ⁵				5к	рост	рост				—	—	2к			
Escherichia coli ATCC 95922															
10 ³				—	—	5к				—	—	—			
10 ⁴				2к	8к	23к				—	—	—			
10 ⁵				8к	рост	рост				—	—	1к			
Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853															
10 ³				20к	рост	рост				—	—	—			
10 ⁴				43к	—	—				—	—	—			
10 ⁵				рост	рост	рост				—	—	—			
Candida albicans 184															
10 ³				1к	2к	10к				—	—	—			
10 ⁴				5к	16к	48к				—	—	—			
10 ⁵				20к	рост	рост				—	—	—			

Т а б л и ц а 4

Динамика течения раневого процесса у больных основной и контрольной группы после иссечения гнойника мягких тканей

Сроки лече- ния	Динамика течения раневого процесса у больных	
	Основной группы (заявляемое сред- ство)	Контрольной группы (Гипозоль-А)
1 сутки	Умеренная гиперемия и инфильтра- ция краев ран, незначительное серо- зное отделяемое	Имеется умеренная гиперемия и ин- фильтрация краев ран, серозное от- деляемое
3 сутки	Гиперемии и инфильтрации краев ран нет. Отделяемое отсутствует; по- явление грануляций по всей площа- ди ран.	Сохраняется гиперемия и инфильтра- ция краев ран, небольшое скудное отделяемое и фибриновый налет.
5 сутки	Рана выполняется грануляциями, на- чало краевой эпителизации.	Сохраняется умеренная инфильтра- ция краев ран, серозное отделяемое, в части ран фибриновый налет, нача- ло появления вялой грануляционной ткани *

Продолжение табл. 4

Сроки лечения	Динамика течения раневого процесса у больных	
	Основной группы (заявляемое средство)	Контрольной группы (Гипозоль-А)
7 сутки	Рана почти полностью выполнена грануляциями, выраженная эпителизация.	Уменьшилась гиперемия и инфильтрация, рана выполняется сочными грануляциями
10 сутки	Полная эпителизация и рубцевание	Гиперемия и инфильтрация краев ран отсутствует, отделяемого из большинства ран нет. Раны выполняются грануляционной тканью, появление краевой эпителизации.

* У ряда больных контрольной группы зарегистрированы вторичные инфицирование и нагноение раны.

5

Таблица 5

Нозологические формы	Лечение заявляемым средством				Лечение "Гипозолем" (аналог)			
	Число больн.	Лечебный эффект			Число больн.	Лечебный эффект		
		полный	неполн.	без эффекта		полный	неполн.	без эффекта
Эрозия шейки матки	30	15	12	3	21	7	8	6
Эрозия шейки матки в сочет. с кольпитом	13	6	5	2	12	3	6	3
Неспецифич. кольпиты	9	5	2	2	7	2	3	2
Итого: абсолютное число	52	26	19	7	40	12	17	11
%	100	50	36,5	13,5	100	30	42,5	27,5
		86,5%				72,5%		

15302

Упорядник	Техред М.Моргентал	Коректор М. Керецман
-----------	--------------------	----------------------

Замовлення 4177

Тираж
Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Підписне

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101



УКРАЇНА

(19) UA (11) 15302 (13) C1(51) 6 A 61 K 9/12ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВООПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІД

(54) ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ТА РАНОЗАГОЮВАЛЬНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

1

(21) 94097018

(22) 21.09.94

(24) 30.10.98

(46) 30.10.98. Бюл. № 5

(56) 1. Авторское свидетельство СССР
№ 884189, кл. А 61 К 9/12, БИ № 43, 1981.2. Проспект "Аэрозоль нитазола". М.,
ЦБНТИ Минмедпром, 1985.3. Авторское свидетельство СССР
№ 1681420, кл. А 61 К 9/12, БИ № 36, 1991.(72) Ляпунов Микола Олександрович, Безугла
Олена Петрівна, Башура Геннадій Степа-
нович, Георгієвський Віктор Петрович,
Піотровська Алла Григорівна, Хованська На-
талія Петрівна, Лукашов Сергій Володимиро-
вич, Емельянов Віктор Іванович, Куліковський
Володимир Федорович, Бондаренко Марина
Іванівна(73) Державний науковий центр лікарських
засобів(57) Противовоспалительное и ранозаживля-
ющее лекарственное средство, включающее
каротинсодержащий препарат, антимикроб-

2

ный компонент, метилурацил, твин-80,
спирты синтетические высшие жирные пер-
вичные фракции C₁₆-C₂₁, консервант, воду
очищенную и хладон-12, о т л и ч а ю щ е е с я
тем, что в качестве антимикробного компо-
нента содержит нитазол, а в качестве кон-
серванта – 1,2-пропиленгликоль или смесь
глицерина и спирта этилового 95%-ного в со-
отношении 1:1 при следующем соотношении
компонентов, мас. %:

Каротинсодержащий препарат	20,0–40,0
Нитазол	1,0–3,0
Метилурацил	1,0–3,0
Твин-80	2,0–2,8
Спирты синтетические высшие жирные первич- ные фракции C ₁₆ -C ₂₁	4,2–5,0
1,2-Пропиленгликоль или смесь глицерина и спирта этилового 95%-ного в соот- ношении 1:1	6,0–10,0
Хладон-12	10,0–20,0
Вода очищенная	Остальное

Изобретение относится к медицине и
химико-фармацевтической промышленно-
сти, а именно к лекарственным средствам
противовоспалительного и ранозаживляю-
щего действия, которые могут найти приме-
нение для лечения воспалительных
заболеваний.

Известно ранозаживляющее средство
[1], наносимое в виде пены на поврежден-
ные ткани и представляющее собой комби-
нированный препарат, в состав которого
входят облепиховое масло, левомицетин,

анестезин, борная кислота, стеариновая
кислота, глицерин, триэтаноламин, лано-
лин, пропеллент и вода.

Известно лекарственное средство "Аэро-
золь нитазола" [2], применяемое для лече-
ния острого и хронического трихомониаза и
включающее нитазол, масло оливковое,
эмульсионные воски, глицерин, воду дис-
тиллированную, спирт 95%-ный, хладон-12.

Наиболее близким к заявляемому явля-
ется противовоспалительное средство "Ги-
позоль-А" [3], в состав которого входят

(19) UA (11) 15302 (13) C1

препараты аекол, этазол-натрия, метилурацил, вспомогательные вещества Твин-80, спирты высшие жирные первичные фракции C₁₆-C₂₁, пропиловый эфир п-оксибензойной кислоты, 95%-ный этиловый спирт, хладон-12, дистиллированная вода. Препарат предназначен для лечения воспалительных заболеваний в гинекологии, проктологии, стоматологии, дерматологии.

К причинам, препятствующим в прототипе и аналогах получению технического результата, достигаемого в заявляемом изобретении, можно отнести то, что качественный и количественный состав компонентов этих лекарственных средств не позволяет достигнуть высокого уровня противовоспалительного и ранозаживляющего действия, имеющего в заявляемом средстве синергический характер с одновременным обеспечением антимикробного эффекта и норм микробной загрязненности в процессе производства, хранения и применения препаратов.

Задача, на решение которой направлено заявляемое изобретение, заключается в создании лекарственного средства, обладающего высоким специфическим действием.

Сущность изобретения заключается в том, что заявляемое противовоспалительное и ранозаживляющее средство включает каротинсодержащий препарат, антимикробное средство, метилурацил, твин-80, спирты синтетические жирные первичные фракции C₁₆-C₂₁, консервант, воду очищенную и пропеллент хладон-12, причем в качестве антимикробного средства используют нитазол, а в качестве консерванта - 1,2-пропиленгликоль или смесь глицерина и спирта этилового 95%-ного в соотношении 1:1 при следующем соотношении компонентов, мас. %:

Каротинсодержащий препарат	20-40
Нитазол	1,0-3,0
Метилурацил	1,0-3,0
Твин-80	2,0-2,8
Спирты синтетические высшие жирные первичные фракции C ₁₆ -C ₂₁	4,2-5,0
1,2-Пропиленгликоль или смесь глицерина и спирта этилового 95%-ного в соотношении 1:1	6,0-10,0
Хладон-12	10-20
Вода очищенная	До 100

Технический результат, получаемый при осуществлении изобретения, выражается в комплексном воздействии на пораженные ткани и высоком терапевтическом эффекте с

одновременным обеспечением норм микробной загрязненности в процессе производства, хранения и применения препарата.

Приводим конкретные примеры осуществления изобретения.

Пример 1. Для получения заявляемого лекарственного средства приготавливают состав, содержащий препараты аекол, нитазол, метилурацил, Твин-80, спирты синтетические высшие жирные первичные фракции C₁₆-C₂₁, неводный гидрофильный растворитель (смесь глицерина и спирта этилового 95%-ного в соотношении 1:1), воду очищенную и проеллент хладон-12 при следующем соотношении компонентов, мас. %:

Аекол	30,0
Нитазол	2,0
Метилурацил	2,0
Твин-80	2,4
Спирты синтетические высшие жирные первичные фракции C ₁₆ -C ₂₁	4,6
Смесь глицерина и спирта этилового 95%-ного (1:1)	8,0
Хладон-12	14,0
Вода очищенная	До 100

Для получения заявляемого лекарственного средства в емкость 1 помещают спирты высшие жирные, твин-80, метилурацил и воду очищенную. Смесь нагревают при перемешивании до $(85 \pm 5)^\circ\text{C}$. Перемешивание ведут до растворения метилурацила, твина-80 и расплавления спиртов, после чего спирты эмульгируют с помощью турбосмесителя, охлаждая коллоидную дисперсную систему до $(55 \pm 5)^\circ\text{C}$. При этой температуре прибавляют аекол и эмульгируют полученную смесь турбосмесителем. В емкость 2 помещают неводный гидрофильный растворитель (смесь глицерина и спирта этилового 95%-ного) и нитазол, перемешивают и диспергируют с помощью роторно-пульсационного аппарата. Полученную суспензию прибавляют к эмульсии аекола, охлажденной до $(39 \pm 2)^\circ\text{C}$ и продолжают охлаждение при перемешивании до $(25 \pm 5)^\circ\text{C}$.

Полученный состав фасуют в аэрозольные баллоны, завальцовывают клапанами и вводят под давлением хладон-12.

Пример 2. Для получения заявляемого лекарственного средства, приготавливают состав, содержащий облепиховое масло, нитазол, метилурацил, твин-80, спирты высшие жирные первичные фракции C₁₆-C₂₁, 1,2-пропиленгликоль, воду очищенную и пропеллент хладон-12 при следующем соотношении компонентов, мас. %:

Масло облепиховое	40
Нитазол	3

Метилурацил	3
Твин-80	2,8
Спирты синтетические	
высшие жирные первич-	
ные фракции C ₁₆ -C ₂₁	5
1,2-Пропиленгликоль	10
Хладон-12	20
Вода очищенная	До 100

Лекарственное средство получают аналогично примеру 1.

Пример 3. Для получения заявляемого лекарственного средства приготавливают состав, содержащий препарат липохромин, нитазол, метилурацил, твин-80, спирты высшие жирные первичные фракции C₁₆-C₂₁, 1,2-пропиленгликоль, воду очищенную и пропеллент хладон-12 при следующем соотношении компонентов, мас. %:

Липохромин	20
Нитазол	1,0
Метилурацил	1,0
Твин-80	2,0
Спирты синтетические	
высшие жирные первич-	
ные фракции C ₁₆ -C ₂₁	4,2
1,2-Пропиленгликоль	6
Хладон-12	10
Вода очищенная	До 100

Лекарственное средство получают аналогично примеру 1.

Предлагаемое лекарственное средство в качестве каротинсодержащего компонента, помимо вышеназванных, может содержать масло шиповника, масло рябины обыкновенной, каротинил и т.д., т.е. любой препарат или вещество с нижним пределом суммы каротиноидов в пересчете на α -каротин - 22,95 кг в одной упаковке (50 г).

В качестве неводного гидрофильного растворителя используют 1,2-пропиленгликоль или смесь глицерина и спирта этилового 95%-ного (в соотношении 1:1).

Получаемое средство было испытано в лабораторных и клинических условиях.

Противовоспалительные свойства заявляемого средства испытывали в сравнении с прототипом и аналогом на модели экспериментального отека конечностей крыс. О фармакотерапевтическом действии препаратов делали заключение по их способности угнетать отек, вызванный флавогеном агентом аэросилом.

Как видно из данных, представленных в табл.1, по противовоспалительному действию заявляемое средство превосходит объекты сравнения, причем сумма ингибирующих эффектов прототипа и аналогов оказывается достоверно меньше этого показателя в заявляемом средстве.

Ранозаживляющие свойства заявляемого средства испытывали в сравнении с прототипом и аналогом на экспериментальных трафаретных ранах у крыс. О ранозаживляющем действии препаратов делали заключение по кинетике уменьшения площади раневой поверхности.

Как видно из данных, представленных в табл.2, в условиях асептической ненагноившейся раны аналог "Аэрозоль нитазола" обладает слабым ранозаживляющим действием. Однако в заявляемом средстве нитазол потенцирует ранозаживляющее действие комбинации метилурацила с каротинсодержащим компонентом, что особенно ярко проявляется на 5-11 сутки лечения животных.

Сравнительные исследования микробной обсемененности препаратов проведены в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи СССР XI изд. Проведены также исследования бактерицидного и фунгицидного действия препаратов при заражении их бактериями *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 и грибами (*Candida albicans* 184) при разной микробной нагрузке и различной экспозиции.

Результаты этих исследований отражены в табл.3.

Как видно из данных, представленных в табл.3, заявляемые средства полностью соответствуют требованиям ГФ XI и имеют либо очень незначительную микробную обсемененность, либо оказываются стерильными.

Данные приведенных исследований свидетельствуют о том, что заявляемое средство в отличие от прототипа и аналогов является самостерилизующимся по отношению к патогенным бактериям и грибам. Так оно эффективно предотвращает рост и развитие *P.aeruginosa* и *C.albicans*, которые нечувствительны к нативному нитазолу даже при высокой микробной нагрузке 10^5 коЕ/г.

Заявляемый аэрозольный препарат в соответствии с решением Фармакологического Комитета МЗ Украины (протокол № 7 от 03.12.92 г.) прошел клинические испытания в качестве противовоспалительного, ранозаживляющего и антибактериального средства. Обобщенные результаты его клинического применения в хирургии на 38 больных представлены в табл.4.

По сравнению с аналогом "Гипозолем-А" заявляемое средство оказывало более эффективное терапевтическое действие, что проявлялось в ускорении сроков заживления ран, снижении числа гнойно-воспалительных осложнений.

тельных осложнений и связанной с ними летальности.

В табл.5 представлены обобщенные результаты лечения гинекологических воспалительных заболеваний заявляемым средством и "Гипозолем" (аналог).

При лечении гинекологических заболеваний заявляемым средством у больных исчезали зуд, жжение, бели; уменьшились гиперемия и отечность; нормализовалась окраска слизистой оболочки влагалища, цервикального канала, вульвы; происходила эпителизация слизистой оболочки шейки матки, уменьшились размеры эрозий. В 50% случаев наблюдалось полное клиническое выздоровление, положительный эф-

фект был зафиксирован в 86,5% случаев. Отсутствие эффекта было зафиксировано у 13,5% больных. При применении "Гипозоля" (аналога) эти цифры составили соответственно 30%; 72,5% и 27,5%.

Таким образом, заявляемое лекарственное средство по сравнению с известными имеет следующие преимущества: более эффективное противовоспалительное, ранозаживляющее и антимикробное действие, а также более высокое качество препарата по показателям микробной чистоты. Все эти факторы обеспечат повышение эффективности лечения в хирургии, комбустиологии, проктологии, гинекологии, стоматологии.

Т а б л и ц а 1

Сравнительный анализ противовоспалительного действия заявляемого средства, прототипа и аналога

Лекарственное средство	Прирост массы стоп крыс, г (n=8)	Ингибирующий эффект, %
Заявляемое средство (каротинсодержащий компонент - аекол)	0,21±0,02	58,0
Заявляемое средство (каротинсодержащий компонент - облепиховое масло)	0,215±0,025	57,0
Заявляемое средство (каротинсодержащий компонент - липохромин)	0,237±0,027	54,0
Заявляемое средство (каротинсодержащий компонент - масло шиповника)	0,252±0,03	49,6
Лекарственное средство "Гипозоль-А" (прототип)	0,41±0,02	18,0
Лекарственное средство "Аэрозоль нитазола" (аналог)	0,36±0,03	28
Контроль (нелеченные животные)	0,50±0,03	-

Т а б л и ц а 2

Сравнительный анализ ранозаживляющего действия заявляемого средства, прототипа и аналога

Лекарственное средство	Площадь раневой поверхности, мм ²						
	исход. уровень	Сутки					
		1	5	7	11	15	18
Заявляемое средство (каротинсодержащий компонент - аекол)	169,9 ±6,4	134,9 ±8,3	50,8 ±3,6	22,0 ±2,4	8,6 ±0,9	1,3 ±0,5	0

Продолжение табл. 2

Лекарственное средство	Площадь раневой поверхности, мм ²						
	исход. уровень	Сутки					
		1	5	7	11	15	18
Заявляемое ср-во (каротинсодерж. компонент – облепиховое масло)	171,8 ±10,2	135,0 ±9,3	52,9 ±3,4	20,5 ±1,8	8,0 ±0,8	1,0 ±0,3	0
Лекарственное ср. "Гипозоль-А" (прототип)	169,0 ±12	134,7 ±10,5	95,7 ±14,6	50,4 ±0,7	16,2 ±2,4	3,2 ±0,7	0
Лекарственное ср. "Аэрозоль нитазола" (аналог)	170,8 ±8,1	142,0 ±9,0	124,0 ±8,1	90,1 ±3,4	33,1 ±2,0	7,3 ±0,7	2,4 ±1,2
Контроль (мелеченные животные)	169,3 ±7,6	146,1 ±7,7	139,4 ±9,5	103,8 ±18,6	40,0 ±6,6	11,5 ±5,4	4,1 ±0,5

n = 10

Таблица 3

Рост колоний микробов после загрязнения ими концентратов заявляемого лекарственного средства, прототипа и аналогов

Микро- бная на- грузка, КОЕ/мл	"Гипозоль"			"Гипозоль-А"			Заявляемое средство						"Аэрозоль нитазола"		
	аналог			прототип			с облепихо- вым маслом			с аеколом			аналог		
Staphylococcus aureus ATCG 25923															
10 ³				-	2к	2к	-				-	-	-		
10 ⁴				-	10к	40к					-	-	-		
10 ⁵				5к	рост	рост					-	-	2к		
Escherichia coli ATCG 95922															
10 ³				-	-	5к					-	-	-		
10 ⁴				2к	8к	23к					-	-	-		
10 ⁵				8к	рост	рост					-	-	1к		
Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853															
10 ³				20к	рост	рост					-	-	-		
10 ⁴				43к	-	-					-	-	-		
10 ⁵				рост	рост	рост					-	-	-		

Микро- бная на- грузка, КОЕ/мл	"Гипозоль"			"Гипозоль-А"			Заявляемое средство						"Аэрозоль нитазола"		
	аналог			прототип			с облепихо- вым маслом			с аеколом			аналог		
Candida albicans 184															
10 ³				1к	2к	10к				-	-	-			
10 ⁴				5к	16к	48к				-	-	-			
10 ⁵				20к	рост	рост				-	-	-			

Т а б л и ц а 4

Динамика течения раневого процесса у больных основной и контрольной группы после ис-
сечения гнойника мягких тканей

Сроки лечения	Динамика течения раневого процесса у больных	
	Основной группы (заявляемое средство)	Контрольной группы (Гипозоль-А)
1 сутки	Умеренная гиперемия и инфильтрация краев ран, незначительное серозное отделяемое.	Имеется умеренная гиперемия и инфильтрация краев ран, серозное отделяемое.
3 сутки	Гиперемии и инфильтрации краев ран нет. Отделяемое отсутствует; появление грануляций по всей площади ран.	Сохраняется гиперемия и инфильтрация краев ран; небольшое скудное отделяемое и фибриновый налет.
5 сутки	Рана выполняется грануляциями, начало краевой эпителизации.	Сохраняется умеренная инфильтрация краев ран, серозное отделяемое, в части ран фибриновый налет, начало появления вялой грануляционной ткани*.
7 сутки	Рана почти полностью выполнена грануляциями, выраженная эпителизация.	Уменьшились гиперемия и инфильтрация, рана выполняется сочными грануляциями.
10 сутки	Полная эпителизация и рубцевание.	Гиперемия и инфильтрация краев ран отсутствует, отделяемого из большинства ран нет. Раны выполняются грануляционной тканью, появление краев эпителизации.

*У ряда больных контрольной группы зарегистрированы вторичные инфицирование и нагноение раны.

Таблица 5

Результаты лечения заявляемым средством и "Гипозолом" в гинекологических клиниках

Нозологические формы	Лечение заявляемым средством				Лечение "Гипозолом" (аналог)			
	Число больных	Лечебный эффект			Число больных	Лечебный эффект		
		полный	неполный	без эффекта		полный	неполный	без эффекта
Эрозия шейки матки	30	15	12	3	21	7	8	6
Эрозия шейки матки в сочетании с кольпитом	13	6	5	2	12	3	6	3
Неспецифические кольпиты	9	5	2	2	7	2	3	2
Итого: абсолютное число	52	26	19	7	40	12	17	11
%	100	50	36,5	13,5	100	30	42,5	27,5
		86,5				72,5		

Упорядник

Техред М.Келемеш

Коректор М. Куль

Замовлення 4575

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул.Гагаріна, 101

