



(19) **UA** (11) **64 483** (13) **A**
(51)МПК ⁷ **A 61K 31/725, 31/505, 9/06**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ДЕКЛАРАЦИОННОМУ ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2003065363, 10.06.2003

(24) Дата начала действия патента: 16.02.2004

(46) Дата публикации: 15.02.2004

(72) Изобретатель:

Чуешов Владислав Иванович, UA,
Гриценко Вита Ивановна, UA,
Рубан Елена Анатольевна, UA,
Кузнецова Валентина Михайловна, UA,
Рыбак Виктория Анатольевна, UA

(73) Патентовладелец:

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ, UA

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ "ТРОФЕПАРИН" ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ

(57) Реферат:

Фармацевтическая композиция для лечения трофических язв выполнена в форме мази с содержанием гепарина натрия, как минимум, 100 ед/г. В состав композиции также входят метилурацил, вода очищенная и полиэтиленоксидная основа.

Официальный бюллетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2004, N 2, 15.02.2004. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **64 483** (13) **A**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61K 31/725, 31/505, 9/06**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF DECLARATIVE PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2003065363, 10.06.2003

(24) Effective date for property rights: 16.02.2004

(46) Publication date: 15.02.2004

(72) Inventor:

Chuieshov Vladyslav Ivanovych, UA,
Hrytsenko Vita Ivanivna, UA,
Ruban Olena Anatoliivna, UA,
Kuznietsova Valentyna Mykhailivna, UA,
Rybak Viktoria Anatoliivna, UA

(73) Proprietor:

NATIONAL PHARMACEUTICAL UNIVERSITY,
UA

(54) **PHARMACEUTICAL COMPOSITION "TROPHEPARIN" FOR TREATING TROPHIC ULCERS**

(57) Abstract:

The pharmaceutical composition for treating the trophic ulcers represents the ointment containing at least 100 U/g of heparin. The composition also comprises methyluracil, the purified water, and polyethylene oxide as the base.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2004, N 2, 15.02.2004. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **64 483** (13) **A**
(51)МПК ⁷ **A 61K 31/725, 31/505, 9/06**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2003065363, 10.06.2003

(24) Дата набуття чинності: 16.02.2004

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.02.2004

(72) Винахідник(и):

Чуєшов Владислав Іванович, UA,
Гриценко Віта Іванівна, UA,
Рубан Олена Анатоліївна, UA,
Кузнецова Валентина Михайлівна, UA,
Рибак Вікторія Анатоліївна, UA

(73) Власник(и):

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ, UA

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ "ТРОФЕПАРИН" ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТРОФІЧНИХ ВИРАЗОК

(57) Реферат:

Фармацевтична композиція для лікування
трофічних виразок, виконана у формі мазі, що

містить в 1 г принаймні 100 ОД гепарину натрію та
додатково містить метилурацил, воду очищену та
поліетиленоксидну основу.

Опис винаходу

Винахід відноситься до фармації та медицини, а саме до фармацевтичних композицій у формі мазей, що призначені, насамперед, для лікування трофічних виразок, і можуть бути використані при лікуванні опіків, інфікованих ран, поверхневого тромбофлебиту кінцівок, гематом, тощо.

Номенклатура вітчизняних лікарських препаратів для місцевого лікування трофічних уражень шкіри залишається досить обмеженою, причому для більшості з цих препаратів характерна моноспрямована фармакологічна дія. Ефективна терапія зазначених захворювань, навпаки, потребує комплексного всебічного впливу на патологічний процес. Розробка лікарських препаратів такої спрямованості є досить актуальним і перспективним напрямком сучасної фармації.

Відома мазь метилурацилова [1], яка містить 10% метилурацилу та у рівних частках вазелін і ланолін безводний. Мазь має протизапальну дію, стимулює загоєння ран та уражень шкіри і застосовується при лікуванні трофічних виразок, запалень слизової оболонки.

До недоліків відомої мазі можна віднести досить вузьку фармакологічну дію, а також той факт, що мазь виконана на гідрофобній основі, яка не відзначається належною осмотичною активністю, не сприяє ефективному проникненню лікарських речовин в уражені тканини, погано видаляється з раневої поверхні, обумовлює нестабільність мазі у процесі зберігання.

Відома, також, мазь гепаринова [2], яка містить гепарин натрій з розрахунку 100ОД на 1г мазі, анестезін, бензиловий ефір нікотинової кислоти та мазеву основу. Мазь проявляє антикоагулянтну, судиннорозширюючу, місцевоанестезуючу та помірну протизапальну дію і призначена для лікування поверхневого тромбофлебиту нижніх кінцівок, флебітів після вторинних внутрішньовенних ін'єкцій, тромбозів гемороїдальних вен, варикозного розширення вен, трофічних виразок, гематом, забиття м'яких тканин.

Проте, при всіх позитивних якостях зазначена мазь не має вираженої антимікробної дії та не впливає ефективно на репаративні процеси. Її використання при лікуванні трофічних виразок може бути обмежене лише першою стадією раневого процесу.

Завданням винаходу є створення нової фармацевтичної композиції "Трофепарин" у формі мазі, в якій шляхом використання в одній лікарській формі активних діючих речовин гепарину натрію та метилурацилу у поєднанні з поліетиленоксидною основою досягається ефект взаємного потенціювання дії компонентів, в результаті чого одержують лікарський засіб з вираженим широким спектром фармакологічної активності, ефективний при лікуванні різних трофічних уражень шкіри.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що у фармацевтичній композиції для лікування трофічних виразок, виконаній у формі мазі, яка містить в 1г принаймні 100ОД гепарину натрію, винаходом передбачено додатковий вміст метилурацилу, води очищеної та поліетиленоксидної основи при наступному співвідношенні компонентів (на 100г):

гепарин натрій	10000-15000ОД
метилурацил	10-15г
вода очищена	1-1,5г
поліетиленоксидна основа	до 100г

Згідно з винаходом поліетиленоксидна основа складається із суміші поліетиленоксиду-400 та поліетиленоксиду-1500 у співвідношенні 4:1.

Однією з активних діючих речовин заявленої фармацевтичної композиції "Трофепарин" у формі мазі є гепарин натрій - кислий мукополісахарид, що складається із залишків глюкуронової кислоти та глюкозаміну, етерифікованих сірчаною кислотою.

Гепарин натрій - антикоагулянт прямої дії, гальмує біохімічні реакції, які сприяють згортанню крові і утворенню згустків фібрину. Роль гепарину натрію пов'язана з ліквідацією стази крові в розширених поверхневих венах, прискоренням кровотоку та зменшенням набряку кінцівок. Він також виявляє антитромботичну дію, активізує фібрінолітичні властивості крові, помірно сприяє регенерації сполучної тканини за рахунок пригнічення активності гіалуронідази, дещо зменшує запальний процес.

У заявленій мазі "Трофепарин" кількість гепарину натрію визначена експериментально і складає 100-150ОД в 1г мазі. При зменшенні наведеної концентрації спостерігатиметься зменшення антикоагулянтної активності мазі. Збільшення концентрації гепарину натрію недоцільно, бо суттєво не впливає на підвищення рівня антикоагулянтної активності.

В якості іншої діючої речовини, що має виражену репаративну та протизапальну активність, обрано метилурацил - похідний тетрагідропіримідину. Він покращує репаративні процеси, прискорює загоєння ран і трофічних уражень шкіри, стимулює клітинний і гуморальний фактори імунного захисту, покращує метаболізм тканин.

У заявленій композиції кількість метилурацилу, визначена експериментальним шляхом, складає 10-15г. При зменшенні вмісту метилурацилу спостерігатиметься зменшення репаративної активності. Збільшення концентрації метилурацилу не призводить до покращення фармакологічних і технологічних властивостей мазі.

Введення до складу заявленої композиції поліетиленоксидної основи забезпечує ефективне проникнення діючих речовин у тканини, підвищує біодоступність мазі.

Поліетиленоксид-400 (ПЕО-400) та поліетиленоксид-1500 (ПЕО-1500) - продукти полімеризації оксиду етилену. З метою вибору складу основи були досліджені зразки заявленої мазі із різним співвідношенням

ПЕО-400 і ПЕО-1500. Вимір реологічних параметрів зразків вивчали при температурі 20°C (передбачувана температура зберігання мазі) і при температурі 34°C (температура шкіри людини). Встановлено, що мазі виготовлені на поліетиленоксидній основі із співвідношенням ПЕО-400:ПЕО-1500 як 4:1 забезпечують найкраще поєднання фармакологічних і технологічних властивостей заявленої композиції.

Збільшення кількості ПЕО-400 і зменшення кількості ПЕО-1500 призводить до розрідження дослідних зразків мазі. Зменшення кількості ПЕО-400 і відповідно збільшення кількості ПЕО-1500 погіршує споживчі властивості - зручність і легкість нанесення мазі на шкіру, екструзію її з туб, фасування та призводить до погіршення вивільнення діючих речовин.

Введення до складу заявленої композиції води очищеної 1-1,5г обумовлено необхідністю розчинення гепарину натрію у процесі одержання мазі.

Компоненти, які входять до складу заявленої мазі "Трофепарин" відомі у фармації, проте їх кількісне та якісне сполучення нове, не відоме з джерел інформації. Експериментальними дослідженнями доведено, що компоненти заявленої мазі не впливають шкідливо один на одного при взаємодії, навпаки при цьому спостерігається ефект взаємного потенціювання фармакологічної активності.

Заявлена фармацевтична композиція "Трофепарин" може бути одержана у промислових умовах з використанням стандартного обладнання за наступною технологічною схемою: метилурацил змішують з частиною ПЕО-400 і суспендують до одержання однорідної маси. Мазеву основу готують шляхом сплавлення ПЕО-400 і ПЕО-1500 при температурі не більше 50°C. До одержаної мазевої основи додають водний розчин гепарину натрію та суспензію метилурацилу. Отриману суміш гомогенізують до повного охолодження.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1

Для приготування мазі "Трофепарин" 10г просіяного метилурацилу змішують з 5г ПЕО-400 і суспендують до одержання однорідної маси. Мазеву основу готують шляхом сплавлення 66,14 ПЕО-400 і 17,79г ПЕО-1500 при температурі 50°C.

0,07г гепарину натрію розчиняють у 1мл води очищеної і разом з одержаною суспензією метилурацилу додають до мазевої основи. Суміш гомогенізують протягом 15 хвилин.

Одержують 100г готової мазі (за винятком технологічних втрат) наступного складу:

гепарин натрій	10000ОД
метилурацил	10г
вода очищена	1г
поліетиленоксидна основа	до 100г

Мазь зазначеного складу є оптимальною за фармакологічними та технологічними властивостями.

Приклад 2

Протизапальну активність заявленої мазі "Трофепарин" вивчали на білих мишах масою 18-20г на моделі карагіненового набряку. Дослідних тварин було поділено на 4 групи: контрольну, та групи, ліковані заявленою маззю "Трофепарин" і препаратами порівняння - мазями гепариноюю та метилурациловою.

Протизапальну активність препаратів визначали за формулою:

$$A = 100 \cdot \frac{P_K \cdot 100}{P_D}, \text{ де}$$

A - протизапальна активність, %;

P_K - маса набряклої лапи в контрольному досліді, мг;

P_D - маса набряклої лапи в дослідній групі, мг.

Статистичну обробку результатів проводили за загальноприйнятим критерієм Стюдента. Дані експерименту наведені в таблиці 1.

Таблиця 1				
Вивчення протизапальної активності мазі "Трофепарин"				
№п/п	Варіанти досліді	Маса набряклої лапи, мг	Протизапальна активність, %	Коефіцієнт Стюдента
1	контрольний дослід	27,8	-	-
2	мазь гепаринова	20,2	27,2	3,16
3	мазь метилурацилова	5,2	81,3	9,74
4	мазь "Трофепарин"	4,2	84,9	10,26

Як видно з проведених досліджень, показники протизапальної активності мазі "Трофепарин" істотно відрізняються від показників контрольної групи і в декілька разів перевищують протизапальну активність гепариноюї і метилурацилової мазі.

Приклад 3

Ранозагоюючу активність заявленої мазі "Трофепарин" вивчали на моделі механічного пошкодження шкіри у щурів. Для проведення досліджень були використані білі нелінійні щури масою 200-220г. Тварини були розподілені на 4 групи по 6 тварин в кожній. Препаратами порівняння були обрані гепаринова і метилурацилова мазі.

Швидкість репарації ран оцінювали за формулою:

$$V = \frac{S_{\max} - S_{\text{досл.}}}{S_{\text{досл.}}}, \text{ де}$$

V - швидкість загоєння;

$S_{\max}$ - максимальна площа рани (на 2-й день), см^2 ;

$S_{\text{досл}}$ - площа рани в день виміру, см^2 .

Статистичну обробку результатів проводили за загальноприйнятим критерієм Стьюдента. Дані експерименту наведені в таблиці 2.

Таблиця 2									
Вивчення ранозагоюючої активності мазі "Трофепарин"									
День до-сліду	I (контрольна) група тварин		II (лікували маззю "Трофепарин")		III (лікували гепариновою маззю)		IV (лікували метилурациловою маззю)		
	Площа рани, см^2	Кількість тварин з епітелізацією, %	Площа рани, см^2	Кількість тварин з епітелізацією, %	Площа рани, см^2	Кількість тварин з епітелізацією, %	Площа рани, см^2	Кількість тварин з епітелізацією, %	
2	1,5±0,2	-	1,39±0,1	-	1,31±0,2	-	1,11±0,2	-	
3	1,02±0,1	-	0,28±0,06	33,4	0,81±0,1	-	0,79±0,98	-	
5	0,72±0,1	-	0,09±0,04	50,1	0,33±0,1	-	0,34±0,03	-	
6	0,58±0,1	-	0,00±0,00	100	0,16±0,09	16,7	0,18±0,02	-	
7	0,31±0,1	-	-	-	0,07±0,04	50,1	0,1±0,01	16,7	
8	0,18±0,1	-	-	-	0,03±0,02	73,2	0,02±0,01	33,4	
9	0,1±0,07	16,7	-	-	0,00±0,00	100	0,01±0,01	60	
12	0,08±0,02	33,4	-	-	-	-	0,00±0,00	100	

Як видно з таблиці, на третю добу було зареєстровано повне загоєння ран у 33,4% тварин, що лікувались маззю "Трофепарин". На 5-у добу відсоток загоєння ран склав відповідно 50,1%. Повністю загоїлись рани у тварин, яким наносили заявлену мазь на 6-у добу, у лікованих гепариновою маззю - на 9-у, метилурациловою - на 12-у добу. Проведені дослідження свідчать про те, що ранозагоюча активність мазі "Трофепарин" значно перевищує ранозагоючу активність гепаринової і метилурацилової мазей.

Приклад 4

Антикоагулянтну активність мазі "Трофепарин" вивчали за допомогою приладу коагулограф Н-334. Для проведення досліджень були використані кролі масою 3,100-3,300кг. Контрольну пробу крові брали з лівого вуха кролів, а на праве вухо наносили мазь "Трофепарин" (I група) і гепаринову мазь (II група).

Антикоагулянтну активність мазей аналізували за наступними показниками: час початку згортання крові, час кінця згортання та тривалість процесу згортання крові.

Статистичну обробку результатів проводили у відповідності з критерієм Стьюдента.

Антикоагулянтну активність визначали за формулою:

$$A = (T_x - T_{x(0)}) / T_{x(0)} \cdot 100\%, \text{ де}$$

T_x - показники часу згортання крові (через 1 годину після нанесення мазі), с;

$T_{x(0)}$ - показники часу згортання крові (контроль), с.

Результати досліджень наведені в таблиці 3.

На підставі проведених досліджень антикоагулянтних властивостей можна стверджувати, що мазь "Трофепарин" суттєво впливає на час кінця згортання, збільшує час початку згортання і тривалість процесу згортання крові у порівнянні із гепариновою маззю та контролем.

Таблиця 3				
Вивчення антикоагулянтної активності мазі "Трофепарин"				
Показники	Активність, %			
	45 діб		90 діб	
	Мазь "Трофепарин"	Мазь гепаринова	Мазь "Трофепарин"	Мазь гепаринова
Вплив мазі на час початку згортання крові	28,59	24,13	33,51	25,44
Вплив мазі на час кінця згортання крові	67,71	56,38	79,83	60,31
Вплив мазі на тривалість часу згортання крові	80,10	50,30	89,10	67,40

Таким чином, заявлено нову фармацевтичну композицію у формі мазі "Трофепарин" для лікування переважно трофічних виразок на всіх стадіях раневого процесу. Мазь нетоксична, проявляє протизапальну, ранозагоюючу, антикоагулянтну активність і може бути використана для лікування трофічних виразок, опіків, поверхневого тромбофлебиту, пошкоджень м'яких тканин, тощо. Заявлена мазь оптимально поєднує фармакологічні та технологічні властивості, одержується за простою технологією в промислових умовах, відповідає всім сучасним вимогам до лікарських засобів місцевого застосування.

Джерела інформації

1. Фарминдекс 97 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. -К.:Морион, 1997. -С.495.

2. Лікарські препарати України. 1999-2000 / Кол. Авторів. - У трьох томах. -Том 1. -А-К. -Х.:Прапор, 1999. -С.278-279.

Формула винаходу

5 1. Фармацевтична композиція для лікування трофічних виразок, виконана у формі мазі, що містить в 1 г принаймні 100 ОД гепарину натрію, яка відрізняється тим, що додатково містить метилурацил, воду очищену та поліетиленоксидну основу при наступному співвідношенні компонентів (на 100 г):

10	гепарин натрій	10000-15000 ОД
	метилурацил	10-15 г
	вода очищена	1-1,5 г
	поліетиленоксидна основа	до 100 г.

15 2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що поліетиленоксидна основа складається із суміші поліетиленоксиду 400 та поліетиленоксиду 1500 у співвідношенні 4:1.

20 Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2004, N 2, 15.02.2004. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

У
А
6
4
4
4
8
3
А

А
3
8
4
4
6
А
У