



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61749 (13) A

(51) 7 A61K9/10, A61K31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАН ТА ПОШКОДЖЕНЬ ШКІРНОГО ПОКРИВУ - "МАЗЬ ВІНБОРОНА"

1

2

(21) 2003043229

(22) 10 04 2003

(24) 17 11 2003

(46) 17 11 2003, Бюл. № 11, 2003 р.

(72) Степанюк Георгій Іванович, Коньков Дмитро Геннадійович, Кобилінська Валентина Іванівна, Степанюк Наталя Георгіївна, Шаламай Анатолій Севастьянович, Безпалько Людмила Василівна, Сова Євген Олександрович

(73) ЗАКРИТЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО НАУКОВО-ВИРОБНИЧИЙ ЦЕНТР "БОРЩАГІВСЬКИЙ ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД"

(57) Мазь для лікування ран та пошкоджень шкірного покриву, що містить активну речовину, яка відрізняється тим, що як активну речовину містить 2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламінометил-

5-оксибензофурану гідрохлорид (вінборон) і додатково містить структуроутворювачі поліетиленоксид 400 та проксанол 268, емульгатори цетостеариловий спирт та препарат ОС-20, розчинники пропіленгліколь та воду очищену, при наступному співвідношенні компонентів, в масових %

2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксибензофурану гідрохлорид (вінборон)	0,5-5,0
Поліетиленоксид 400	30,0-40,0
Проксанол 268	3,0-7,0
Цетостеариловий спирт	6,0-10,0
Препарат ОС-20	1,0-4,0
Пропіленгліколь	20,0-30,0
Вода очищена	до 100

Винахід відноситься до медицини та фармації і пов'язаний зі створенням мазі для лікування ран та пошкоджень шкірного покриву в різних фазах загоювання. Мазь може знайти застосування, наприклад, при лікуванні травмованих поверхонь шкіри великих площ (опіки, травматичні порушення дерми та інше), де одночасно потрібна тривала анестезія та знеболення.

Відомі мазеві препарати - Піопілін, Левоміколь, Ацінол, Іруксол, та інші застосовують при лікуванні ран різного походження і мають цілий ряд недоліків, а саме - коротка та недостатня ефективність, вузька спрямованість дії - тільки проти-запальна, тільки протеолітична, тільки репаративна [Е.П. Безуглая, С.Г. Белов, В.Г. Гунько и др. Теория и практика местного лечения гнойных ран / Под ред. Б.М. Даценко — К. Здоров'я 1995 — 380 с., Машковский М.Д. Лекарственные средства — М. Новая волна 2002, Местное медикаментозное лечение ран. Ведомств, инструкция / Харьковский институт усовершенствования врачей. Сост. Б.М. Даценко — Киев, Харьков 1994 — 27 с., Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России — М. Астра ФармСервис 2001 — 1536 с.]

Відомі мазі з суто антимікробною дією - Бансоцин, Бактробан, Нгіацид, Оффлокаїн та інші при

тривалому застосуванні яких спостерігається пригнічення регенеративних процесів в зоні пошкодження [Перцев І.М., Даценко Б.М., Гунько В.Г. та ін. // Вісник фармації — 1994 — №1-2 — С. 91-95, Симорот М.І., Швець Т.М., Крижина П.С. та ін. // Лікарська справа — 1999 — № 6 — С. 110-114]

Більшість перерахованих та відомих мазевих препаратів не мають анальгезуючої дії, тому для знеболення ран додатково вводять ін'єкційні анестетики - тримекаїн, піromeкаїн, тощо [Машковский М.Д. Лекарственные средства — М. Новая волна, 2002, Местное медикаментозное лечение ран. Ведомств, инструкция / Харьковский институт усовершенствования врачей. Сост. Б.М. Даценко — Киев, Харьков 1994 — 27 с.]

Відома також мазь для лікування ран та пошкоджень шкірного покриву, яка містить активну речовину метилурацил з регенеруючою дією - "Метилурацилова мазь 10%", виробництва Ніжфарм, Росія [Готовые лекарственные средства Е.В. Дарабан. Киев 1976 изд. 5 с.] Мазевою основою є суміш вазеліну медичного - 70% та ланоліну водного - 20%

За фармакологічною дією активна речовина метилурацил проявляє анаболічну та антикатаболічну активність, прискорює відновлювальні процеси в раньовій поверхні, тобто регенерує пошко-

(19) UA (11) 61749 (13) A

джену тканину при загоюванні ран, стимулює клітинні та гуморальні фактори захисту [Машковский М.Д. Лекарственные средства — М. Новая волна, 2002.] Метилурацилова мазь 10% рекомендована для лікування ран, опіків та трофічних язв. Препарат не проявляє знеболюючої дії і це є суттєвим недоліком для мазі з регенеруючою дією. Ланоліново-вазелинова основа мазі не забезпечує повного проникнення активної речовини - метилурацилу в пошкоджений шар дерми, тобто це є також недоліком препарату в біодоступності його для ефективного проявлення регенеруючої дії.

В основу винаходу поставлена задача створення такої мазі для лікування ран та пошкоджень шкірного покриву, в якій, шляхом введення нових інгредієнтів, забезпечувалось би підвищення регенеративної дії на пошкоджену тканину в зоні рани з одночасним знеболінням, завдяки цьому підвищувався б терапевтичний потенціал запропонованої мазі. Створення препарату з зазначеними властивостями дозволило б розширити асортимент препаратів цієї фармако-терапевтичної групи.

Поставлена задача вирішується тим, що в мазь для лікування ран та пошкоджень шкірного покриву, згідно з винаходом, як активний репарат і місцевий анестетик введено 2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксибензофурану гідрохлорид - вінборон і додатково компоненти основи мазі - структуроутворювачі поліетиленоксид 400 та проксанол-268, емульгатори цетостеариловий спирт та препарат ОС-20, розчинники пропіленгліколь та воду очищену в такому співвідношенні компонентів, в масових %

Вінборон	0,5-5,0
Поліетиленоксид 400	30,0-40,0
Проксанол 268	3,0-7,0
Цетостеариловий спирт	6,0-10,0
Препарат ОС-20	1,0-4,0
Пропіленгліколь	20,0-30,0
Вода очищена	до 100

Препарат "Мазь вінборона" з активною речовиною з регенеративною та знеболюючою дією, в якості якої вибрано 2-феніл-3-карбетокси-4-диметил-амінометил-5-оксибензофурану гідрохлорид та допоміжні інгредієнти - структуроутворювачі, емульгатори, неводний розчинник та вода очищена. Препарат в заявлених межах вмісту всіх компонентів, дозволяє швидко запустити регенеративні процеси і тим самим відновити та нормалізувати функціонування пошкоджених та навколишніх тканин рани, а також забезпечити знеболюючий ефект, завдяки чому дозволяє суттєво оптимізувати терапевтичний потенціал запропонованого винаходу.

Активна речовина мазі - похідна бензофурану є ресинтезованою субстанцією відомого препарату фенікаберан - 2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксибензофурану гідрохлорид [Машковский М.Д. Лекарственные средства — М. Новая волна 2002.] НВЦ "Борщатівський хіміко-фармацевтичний завод" здійснив ресинтез фенікаберану, суттєво вдосконаливши технологію його одержання та очистку, про що свідчить патент України (UA, №25260 А, 1998 р. МПК⁶ C08F122/12) на спосіб одержання ключового проміжного продукту в синтезі субстанції. Відроджен-

ня фенікаберану завдяки його ресинтезу та глибокого вивчення його фармакологічних властивостей фармакологами Вінницького медичного університету спонукало дати назву зазначеній активній речовині - вінборон. Широкий спектр дії та політропні фармакологічні властивості наведені в оглядовій статті [Г.І. Степанюк та інш. / Вісник Вінницького державного медичного університету 2002 № 1 С 111-114].

Вінборон в якості активної речовини з регенеруючими та знеболюючими властивостями в складі препарату - мазь з ранозаголюючою та знеболюючою дією для лікування ран та пошкоджень шкірного покриву різної етіології та стадій раньового процесу в поєднанні з допоміжними інгредієнтами для підвищення регенеруючої дії зі знеболюючим ефектом раніш не застосовували.

Допоміжні компоненти мазі поліетиленоксид 400 та проксанол 268 в складі препарату виконують функції структуроутворюючих елементів та розчинників. За хімічною будовою поліетиленоксид 400 є гомополімером з молекулярною масою 400, тоді як проксанол 268 є гетерополімером оксидів етилену та пропілену з молекулярною масою в межах від 9000 до 13000. Обидва полімери здатні до гідратації з водою та пропіленгліколем з утворенням гелеподібних конгломератів, що дозволяє використовувати їх в мазевих препаратах в якості розчинників та структуроутворюючих елементів.

Для забезпечення реологічних властивостей мазі використовують неіонні емульгатори - цетостеариловий спирт та препарат ОС-20. Останній за хімічним складом є суміш оксидетильованих первинних спиртів з числом атомів вуглецю від 16 до 21. Як поліфункціональний розчинник застосовано розчин гідрофільного пропіленгліколю.

Змішування всіх компонентів мазі в зазначених співвідношеннях дозволяє одержати емульсії стійкі в широкому температурному проміжку і тим самим забезпечити хороші реологічні властивості препарату. Крім того емульсії зазначених складів сприяють високій біодоступності активної речовини при нанесенні мазі на раньову поверхню.

Приклади здійснення заявленого винаходу

Приклад 1. У воді очищеній підігртій до 60°C при перемішуванні розчиняють поспідовно пропіленгліколь, поліетиленоксид-400, проксанол 268, препарат ОС-20, цетостеариловий спирт. До одержаної гомогенної основи додають розчин вінборону у водному пропіленгліколі. Суміш перемішують протягом півгодини та охоплюють до кімнатної температури.

Препарат містить співвідношення компонентів, в масових %

Вінборон	0,5
Поліетиленоксид 400	30,0
Проксанол 268	7,0
Цетостеариловий спирт	6,0
Препарат ОС-20	3,5
Пропіленгліколь	30,0
Вода очищена	до 100,0

Приклад 2. Препарат готують аналогічно прикладу 1 при співвідношенні компонентів, в мас %

Вінборон	1,0
Поліетиленоксид 400	35,0
Проксанол 268	5,0

Цетостеариловий спирт 9,0
 Препарат ОС-20 3,5
 Пропіленгліколь 26,0
 Вода очищена до 100,0
 Приклад 3 Препарат з вмістом вінборону 2% готують аналогічно прикладу 1 при співвідношенні компонентів, в мас %

Вінборон 2,0
 Поліетиленоксид 400 35,0
 Проксанол 268 6,0
 Цетостеариловий спирт 9,0
 Препарат ОС-20 2,0
 Пропіленгліколь 20,0
 Вода очищена до 100,0
 Приклад 4 Препарат з 5% вмістом активної речовини готують аналогічно прикладу 1 при співвідношенні компонентів, в мас %

Вінборон 5,0
 Поліетиленоксид 400 40,0
 Проксанол 268 4,0
 Цетостеариловий спирт 7,0
 Препарат ОС-20 4,0
 Пропіленгліколь 25,0
 Вода очищена до 100,0
 Доклінічні дослідження зразків мазі Вінборону з різними концентраціями активної речовини проводились з метою виявлення варіанту лікарської форми з оптимальним терапевтичним ефектом. Для цього стандартні шкіро-фасціальні рани на міжлопаткових ділянках тулуба щурів лікувались

мазями з 0,5%, 1,0%, 2,0% та 5% вмістом вінборону. В контрольній групі для лікування тварин, як еталономним препаратом була Метилурациловова мазь 10%. Лікування проводилось шляхом одноразової аплікації поверхні рани зразками мазей, починаючи з другого дня дослідження до повного загоєння. Ступінь терапевтичної дії мазей оцінювали на 7, 14, 21 та 28 добу за динамікою зменшення площі рани, за порогом больової чутливості (ПБЧ) та станом мікроциркулярного профілю в ділянці загоєння. Мікроциркуляцію визначали за величиною показників електропровідності тканин за допомогою приладу "AGNIS-BAT 02". Динаміка показників електропровідності тканин (в умовних одиницях) слугувала непрямим відображенням стану кровотоку в досліджуваних ділянках ран. Знеболюючу дію зразків мазей оцінювали за змінами ПБЧ у вольтах, яке визначили за пискосм щурів у відповідь на електроімпульсне подразнення рани імпульсами струму 5 імпульс/сек та тривалістю подразнення 5 мсек.

Експериментальні дані оброблялись з використанням параметричних та непараметричних методів статистичного аналізу.

При оцінці ранозагоюючої дії зразків мазі Вінборону та Метилурацилової мазі 10% було показано, що за ступенем ранозагоєвальної дії мазі з 0,5%, 1% та 2% концентраціями вінборону статистично значимо перевершували ефективність препарату порівняння на 7 добу експерименту.

Таблиця 1

Вплив зразків Вінборонівих та Метилурацилової мазей на динаміку площі дермотомних ран у щурів, M±m, n=10

Умови дослідження	Початкова	Площа ран, мм ²							
		7 доба		14 доба		21 доба		28 доба	
			Динаміка, %		Динаміка, %		Динаміка, %		Динаміка, %
Рана без лікування (контроль)	400	288,8±22,0	-27,8	126,2±14,2	-68,4	54,8±7,5 (1)*	-86,3	22,4±3,1 (6)*	-94,4
0,5% вінборонна мазь	400	232,8±11,4 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05	-61,4	47,6±5,8 (3)*	-88,1	3,5 (9)* P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	-99,1	Рани загоїлись повністю	
1% вінборонна мазь	400	126,4±9,4 (2)* P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	-68,4	38,2±5,6 (6)* P ₁ <0,001 P ₂ <0,25	-90,45	Рани загоїлись повністю		Рани загоїлись повністю	
2% вінборонна мазь	400	84,6±8,8 (4)* P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	-78,85	Рани загоїлись повністю		Рани загоїлись повністю		Рани загоїлись повністю	
5% вінборонна мазь	400	172,4±7,4 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05	-56,9	52,6±4,8 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05	-86,85	12,4±1,2 (5)* P ₁ <0,001 P ₂ <0,05	-96,9	Рани загоїлись повністю	
10% метилурацилова мазь	400	186,1±10,2 P ₁ <0,001	-53,5	50,8±5,2 (1)* P ₁ <0,001	-87,3	11,4±1,25 (7)* P ₁ <0,001	-97,15	Рани загоїлись повністю	

Примітка в дужках позначено кількість тварин з повним загоєнням рани.

P₁ - порівняно з контролем,

P₂ - порівняно з 10% метилурациловою маззю

Якщо найбільш виразна терапевтична дія визначалась для зразку з 2% концентрацією вінборону, то для 5% концентрації спостерігалось послаблення ранозагоєння. На 7 добу терапевтичний ефект для 2% мазі Вінборону та

Метилурацилової мазі 10% склав відповідно 78,8% та 53,5% (зменшення площі рани), тоді як для неліктованих тварин - 27,8%. При цьому у 40% тварин, проліктованих 2% маззю Вінборону, спостерігалось повне загоєння ран, чого не було в

ждному випадку при контролі з Метилурациловою маззю 10%

Висока терапевтична ефективність мазі Вінборон 2% в порівнянні з Метилурациловою 10% відмічена на 14 та 28 добу досліджу - повне закриття ран пролікованих експериментальною маззю

Ранозагоювана дія мазей за показниками електропровідності тканини також була помітною на 7-у добу експерименту лише для вінборонових зразків мазей Під дією 2% Вінборонової мазі найбільш висока електропровідність шкіри спостерігалась на

7-у добу, тоді як мала місце найбільша позитивна динаміка зменшення площі раньового дефекту та повне закриття ран у 40% тварин В свою чергу, зазначена закономірність на фоні застосування Метилурацилової мазі спостерігалась на 21-у добу експерименту

Знеболююча дія препаратів Вінборону на різних етапах раньового процесу була притаманна лише для них і це відмічено по вірогідному підвищенню ПБЧ у ділянці рани

Таблиця 2

Вплив зразків Вінборонових та Метилурацилової мазей на ПБЧ в ділянці рани у щурів, $M \pm m$, $n=10$

Умови досліджу	Поріг больової чутливості				
	Початковий	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Рана без лікування (контроль)	5,2±2,5	2,2±1,4	3,8±1,5	4,4±1,6	5,2±1,5
0,5% вінборонова мазь	5,2±2,0	20,6±5,4 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$	38,4±7,4 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	50,5±7,5* $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	Рани загоїлись повністю
1% вінборонова мазь	5,8±2,5	40,4±6,5 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	50,8±7,75 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	Рани загоїлись повністю	
2% вінборонова мазь	5,6±2,5	62,6±7,5 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	Рани загоїлись повністю		
5% вінборонова мазь	5,2±2,5	15,6±5,2 $P_1 < 0,005$ $P_2 < 0,005$	25,6±6,5 $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$	32,5±5,5 (5)* $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	Рани загоїлись повністю
10% метилурацилова мазь	5,2±2,5	2,4±1,5 $P_1 < 0,5$	4,2±1,8 $P_1 < 0,5$	5,4±2,2 $P_1 < 0,5$	Рани загоїлись повністю

Примітка P_1 - порівняно з контролем,
 P_2 - порівняно з 10% метилурациловою маззю

Для Вінборонових мазей спостерігалось дозозалежний анальгезуючий ефект, який був властивий мазі з 2% вмістом Знеболююча дія всіх зразків Вінборонових мазей проявлялась починаючи з 7-ї доби експерименту і посилювалась аж до повного загоєння ран Вінборонова мазь 5% концентрації за показниками ПБЧ була значно меншою ніж при застосуванні 0,5%-2% концентрації препарату

Таким чином, суттєво виразною ранозагоювальною дія була характерна для зразків мазей Вінборону в концентраціях 0,5-2% За величиною репаративного ефекту ці зразки Вінборонової мазі перевершували дію Метилурацилової мазі 10%

Ранозагоювана дія 2% Вінборонової мазі була в двічі прискореною в порівнянні до дії референтної мазі

Одним із механізмів із механізмів ранозагоювального ефекту Вінборонових мазей, як і метилурацилової, є активація мікроциркуляційних процесів в ділянці пошкодження Проте, для зразків мазей Вінборону вони настають раніше і протікають з більшою інтенсивністю, позаяк, саме фармакологічна активність Вінборону - протизапальні, антиоксидантні та антигипоксичні ефекти є вирішальними при активації мікроциркуляції