



Республика Таджикистан

(19) **TJ** ⁽¹¹⁾ **1494**
(51) **МПК** A61K9/06;
A61K47/10; A61P17/02

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО

(12) **Описание изобретения** К МАЛОМУ ПАТЕНТУ

1

(21) 2301894
(22) 27.10.2023
(46) Бюл. 207, 2024
(71)(73) Сафарзода Рамазон Шарофиддин (TJ);
Абдукаримзода Хушрон (TJ)
(72) Сафарзода Рамазон Шарофиддин (TJ);
Абдукаримзода Хушрон (TJ); Шарифзода Шахриёр
Бахтиёр (TJ)
(54) **РАНОЗАЖИВЛЯЮЩАЯ МАЗЬ**
(56) 1. Патент RU №1805952, МПК A61K 9/06, 1993.
2. Патент RU №2274456 C2, МПК A61K 9/06,
2004
3. Мадатли А.Н. Ранозаживляющее средство
для профилактики и лечения стопы ног у больных
сахарным диабетом. Евразийская заявка №
202100129.
4.
[https://retinoids.ru/pub/articles/farmakologicheskie-
svoistva-metiluratsila?print](https://retinoids.ru/pub/articles/farmakologicheskie-svoistva-metiluratsila?print)
5. Абдукаримзода Х. Разработка состава и тех-
нология мази сухим экстрактом травы топинамбура//

2

Абдукаримзода Х./ научно-медицинский журнал Си-
мург.-2023 (3) 19.-С.185-189.

6. https://www.vidal.ru/drugs/lidocaine__31827

7. [https://levomecole.ru/products/levomecole/instru-
ction/?parent-baobab-id=lqs7d5gnwi](https://levomecole.ru/products/levomecole/instruction/?parent-baobab-id=lqs7d5gnwi).

(57) Изобретение относится к фармации, а именно к
технологии получения лекарственных форм, облада-
ющих ранозаживляющим действием, и может найти
применение в фармацевтической промышленности.

Сущность изобретения заключается в том, что
разработанное состав в форме мази содержит фарма-
цевтический активный ингредиент и вспомогательные
вещества. В качестве фармацевтического активного
ингредиента содержит экстракт из сухой травы топи-
намбура и вспомогательные вещества - полиэти-
ленгликоль 1500, полиэтиленгликоль 400 и нипогин
при следующем соотношении компонентов, (в весо-
вых %):

Экстракт из сухой травы топинамбура	10,0 %
Полиэтиленгликоль 1500	- 54,7
Полиэтиленгликоль 400	- 35
Нипогин	- 0,30.

Изобретение относится к фармации, а именно к технологии получения лекарственных форм, обладающих ранозаживляющим действием, и может найти применение в фармацевтической промышленности.

Известны ряда средств для местного применения - лечения повреждений язв, ран, ожогов [1, 2].

Недостатком этих мазей является узкий спектр терапевтического действия, в основном, антимикробной направленности. Они имеют ограничения для применения из-за их индивидуальной непереносимости, а также опасности развития побочных явлений при длительном применении - снижения чувствительности микрофлоры, нарушения функции внутренних органов.

Известен ранозаживляющее средство для профилактики и лечения стопы ног у больных сахарным диабетом [3], для местного применения в виде мягкой лекарственной формы, состоящей из активного комплекса, содержащего масляные экстракты лекарственных растений - корни и корневища солодки голой, траву донника лекарственного, листья лавра благородного, ботву и корни топинамбура, тимьяна ползучего, облепиховое масло и масло черного тмина, метилурацил, 5 капель йода, и основы - полиэтиленгликоля, при следующем соотношении компонентов, г, мл: корни и корневища солодки голой - 1,0-2,0 г; трава донника лекарственного - 1,0-3,0 г; листья лавра благородного - 1,0-3,0 г; ботва топинамбура + корень - 1,5-3,5 г; листья тимьяна ползучего - 1,0-2,0 г; облепиховое масло - 3,0-5,0 мл; масло черного тмина - 3,0-5,0 мл; метилурацил - 0,5-1,0; 5 капель йода; полиэтиленгликоль - остальное.

Недостатком данного средства является низкая ранозаживляемая эффективность, низкая эпителизация тканей, длительные сроки заживления.

В качестве прототипа выбран мазь Левомеколь, содержащая в качестве активного фармацевтического ингредиента хлорамфеникол (левомецетин) - 7,5 мг; метилурацил (диоксометилтетрагидропиримидин) - 40 мг, в качестве мазевой основы - полиэтиленгликоль (макрогол-1500) - 190,5 мг; полиэтиленгликоль (макрогол-400) - 762 мг, и является эффективным средством легко проникает в глубь тканей без повреждения биологических мембран, стимулирует процессы регенерации и оказывает противовоспалительное (дегидратирующее) и противомикробное действие, активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (стафилококков, синегнойной и кишечной палочек). [4]. Метилурацил — это химическое вещество, которое способствует росту и делению клеток, увеличивает местное кровоснабжение в зоне повреждения. Эти механизмы способствуют более быстрой регенерации тканей и заживлению ран. Это делает его полезным ингредиентом в различных мазях и кремах, используемых для лечения кожных проблем. Метилурацил у животных вызывал увеличение тканевого кровотока, которое сопровождалось изменениями содержания катехоламинов, ацетилхолина и фибринолитической активности тканей, исходя из чего авторы сделали вывод, что метилурацил не только стимулирует регенераторные процессы, но и создаёт

условия для лучшего проникновения в патологический очаг лекарственного вещества [4].

Данный препарат широко распространен и успешно используется в сфере хирургии. В составе содержит активные ингредиенты хлорамфеникол — это антибиотик, который используется для борьбы с различными бактериальными инфекциями. Он действует, убивая или замедляя рост бактерий грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (стафилококков, синегнойной и кишечной палочек).

Однако хлорамфеникол может иметь серьезные побочные эффекты и применяется с осторожностью из-за связи с риском апластической анемии [4].

Недостатком указанной мази является содержание химические активные вещества, и наличие побочных эффекты в аллергических реакциях.

Задачей изобретения является создание высокоэффективной и экономически доступной мази, обладающей ранозаживляющим действием.

Решение поставленной задачи достигается разработкой состава, состоящей из сухого экстракта трава топинамбура, полиэтиленгликоль 1500, полиэтиленгликоль 400, нипагин при следующем соотношении компонентов, масс в %:

Сухой экстракт из травы	
Топинамбура	- 10
Полиэтиленгликоль 1500	- 54,7
Полиэтиленгликоль 400	- 35
Нипогин	- 0,3

В заявленном составе мази использование в качестве активного фармацевтического ингредиента сухого экстракта трава топинамбура, произрастающего в Таджикистане в сочетании с указанными вспомогательными веществами обуславливает выраженное ранозаживляющее действие мази. В настоящее время биологические активные веществ (БАВ) и лекарственных форм на основе травы топинамбура отсутствуют в фармации.

В качестве мазевой основы выбрано экспериментальным путем смеси полиэтиленгликоль (ПЭГ)-400- (35 %), полиэтиленгликоль (ПЭГ) 1500- (54,975 %), нипогин (0,025 %). Преимуществами такой основы является то, что, полиэтиленгликоль (ПЭГ) - 400 хорошо наносится на кожу и равномерно распределяется на поверхности кожи, адсорбирует микроорганизмы, не препятствует газообмену кожи, а также стабильно при хранении и способствует повышению биодоступности действующих веществ [5]. Полиэтиленгликоль- 1500 фармацевтического класса растворима в воде и большинстве органических растворителей, за исключением парафинов и бензоглицеролов. Он не является токсичным или раздражающим, обладает вязкостью и принимают его в качестве матрицы, смазывающего агента и смягчителя в косметике и медицине.

Нипогин - метиловый эфир 4-гидроксibenзойной кислоты. Белый кристаллический порошок без запаха. Растворим в спирте, эфире, ацетоне, очень мало растворим в воде. Применяется в качестве консерванта для приготовления лекарственных форм.

Мазь получают следующим образом: в растворе пропиленгликоль 400 насыпают сухого экс-

тракта травы топинамбура и перемешивают с помощью механической мешалки якорного типа со скоростью 100-200 оборотов/мин до полного растворения активного вещества сухого экстракта, далее в систему добавляют пропиленгликоль 1500 и перемешивают и гомогенизируют до получения однородной массы с равномерным содержанием активного фармацевтического ингредиента - сухого экстракта травы топинамбура.

Показатели качества мази: мазь зелено-коричневого цвета, однородная масса, размер частиц не более 100 мкм, pH 5,5 до 6,5, стабильна при хранении. Показания для применения заявленного лекарственного средства - ранозаживляющее действие.

Исследования по изучению ранозаживляющего действия исследуемой мази проводили в лаборатории НИИ ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино».

Изучение ранозаживляющего (репаративного) действия разработанной мази с сухого экстракта травы топинамбура.

Для оценки ранозаживляющей активности полученного маз были проведены исследования с использованием модели линейной раны в соответствии с "Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств" (2012 год).

Исследования были проведены на крысах. Животные содержались в виварии в соответствии с действующими правилами по устройству, оборудованию и содержанию вивариев.

После завершения 7-дневного карантина все животные были случайным образом разделены на группы (табл. 1).

Таблица 1

Группы исследуемых животных

№ группы	Название группы	Описание группы
1	Контрольная n=6	Крысам с линейной раной
2	Опытная n=6	Крысам с линейной раной наносили разработанный мазь для наружного применения
3	Сравнения n=6	Крысам с линейной раной наносили Левомиколь мазью (ОАО «Нижфарм», Россия)

Эксперименты были проведены на 18 самках крыс с массой тела от 180 до 200 граммов. Раны были нанесены на предварительно депилированные участки кожи на спине, используя трафарет размером 3,0 см. Операцию проводили под наркозом, используя Лидокаин 2% в дозе 20 мг/кг [6], подкожно. Сразу после операции на открытую раневую поверхность накладывали марлевую салфетку, смоченную в 3% растворе перекиси водорода. Рана представляла собой продольный разрез кожи и подкожной жировой клетчатки по средней линии спины.

Первичная площадь раны составила 300,0 мм².

Всех прооперированных животных разделили на группы по 6 особей в каждой: 1 – контрольная патология (КП), животным второй группы на раневую поверхность наносили исследуемую мазь, животным третьей группы – препарат сравнения мазь Левомиколь (производства ЧАО (ОАО «Нижфарм», Россия [7]. Исследуемые мази наносили тонким слоем на прилегающие к ране участки 1 раз в сутки (доза 0,6 г/кг) до полного выздоровления. Животные группы сравнения получали левомиколовой мази в дозе, рекомендованной производителем, – 0.5 г. Лечение исследуемыми препаратами начинали через 2 часа после операции и в дальнейшем один раз в сутки до полного заживления ран.

В ходе эксперимента для оценки эффективности ускорения восстановительных процессов после нанесения линейной раны, измеряли площадь ран на 5, 8, 10 и 12 сутки и рассчитывали скорость заживления ран (V) по формуле: $V = S_{\text{зж.}} / n$, где

$S_{\text{зж.}}$ – площадь заживления ($S_{\text{зж.}} = S_{\text{исход.}} - S_t$),
n – количество суток лечения.

Оценку интенсивности репаративных процессов в ране проводили в динамике с использованием площади ран по формуле:

$$\text{ИРП, \%} = (S_{\text{max}} - S_t) / S_{\text{max}} \cdot 100\%,$$

где: $S_{\text{max.}}$ – площадь раны сразу после моделирования,

S_t – площадь раны в день измерения, мм².

Анализ полученных результатов показал, что раны у животных группы контрольной через 5, 8, 10 и 12 дней заживали со скоростью 0,50; 1,77; 2,13 и 2,61 мм²/сутки соответственно.

Интенсивность репаративных процессов (ИРП) относительно исходных данных в динамике увеличилась на 5, 14, 21 и 31 %. Полное заживление ран зафиксировано на 18 день (таблице 2.).

Установлено, что после моделирования линейной раны у животных, которым наносили разработанная мазь и мазь Левомеколя, наблюдали улучшение состояния раневой поверхности: края раны и собственно рана были чистыми, аккуратными, площадь ран была меньше, чем у животных с группы контрольной патологии. Активно процесс эпителизации и рубцевания происходил у животных, леченных разработанной мазью. В первые 5 суток скорость заживления ран в 6,0 раз превышала группу контроля, ИРП составила 28%. В последующие сроки наблюдения скорость, с которой уменьшалась площадь ран в 3-3,5 раза достоверно превышала скорость заживления в группе контроля. На 8-й день ИРП превосходила исходные данные на 50%, на 10 день – на 74%, на 12-й день – на 94%. Полное заживление зафиксировано на 13-й день опыта.

У животных, леченных мазью левомеколь, на 5-й день площадь ран достоверно уменьшилась на 16% относительно исходных данных; на 8-й день наблюдали уменьшение ран на 27%, на 10 и 12 день – на 63 и 79% соответственно. Скорость эпителизации в группе животных, леченных мазью левомеколя, превосходила группу контрольную в 2-3,3 раза. Полное заживление ран в данной группе животных произошло на 15-й день эксперимента. Анализ исследуемых планиметрических показателей у крыс с трафа-

ретными ранами показал, что к одиннадцатым суткам наблюдения при накожном нанесении новой исследуемой мази значительно уменьшалась площадь раневой поверхности по сравнению с аналогичным показателем в группе контрольной патологии (таблице 2), а средняя скорость заживления ран под действием новой исследуемой мази была достоверно выше по сравнению со скоростью заживления ран под действием препарата сравнения мази левомеколь.

Таблица 2

Динамика заживление ран у крыс с линейными ранами при лечении разработанной мазью в сравнении с мазью Левомеколь, ($M \pm m$), $n=6$

Группа	Размер раны, см	ИРП, %
5-е сутки		
Исследуемая мазь	$1,5 \pm 0,96$	50,00
Сравнения (Левомеколь)	$1,6 \pm 4,44$	46,66
Контрольная	$2,1 \pm 5,55$	30,00
8-е сутки		
Исследуемая мазь	$1,0 \pm 0,24$	66,66
Сравнения (Левомеколь)	$1,4 \pm 0,25$	53,33
Контрольная	$1,9 \pm 0,30$	36,66

10-е сутки		
Исследуемая мазь	$0,4 \pm 0,12$	86,66
Сравнения (Левомеколь)	$0,8 \pm 0,19$	73,33
Контрольная	$1,5 \pm 5,6$	50,00
12-е сутки		
Исследуемая мазь	$0,1 \pm 0,12$	96,66
Сравнения (Левомеколь)	$0,3 \pm 0,19$	89,00
Контрольная	$1,1 \pm 5,6$	63,33

Таким образом, установлено, что новая исследуемая мазь проявляет выраженное ранозаживляющее действие на модели открытых ран у крыс. Ежедневное нанесение этой мази на кожу в течение 12 дней привело к полному заживлению ран на крысах, в то время как мазь Левомеколь, применяемая в течение 14 дней, показала менее эффективное заживление. На модели линейных ран можно сказать, что новая разработанная мазь немного превосходит по эффективности мазь Левомеколь.

Формула изобретения

Ранозаживляющая мазь, содержащая в качестве мазовой основы полиэтиленгликоль (ПЭГ 1500) и полиэтиленгликоль (ПЭГ 400), отличающаяся тем, что дополнительно содержит нипогин, и в качестве активного фармацевтического ингредиента - экстракта из сухого трава топинамбура, при следующем соотношении компонентов, масс в %:

Экстракт из сухой травы топинамбура	- 10
Полиэтиленгликоль 1500	- 54,7
Полиэтиленгликоль 400	- 35
Нипогин	- 0,3

Компьютерный набор: Ризоева С.Р.

Заказ	Тираж	Подписное
Национальный патентно-информационный центр РТ 734042, г. Душанбе, ул. Айни, 14а		