



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **148147** (13) **U**
(51) МПК (2021.01)
A61K 36/00
A61K 9/06 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2020 05694</p> <p>(22) Дата подання заявки: 03.09.2020</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 15.07.2021</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 14.07.2021, Бюл.№ 28</p>	<p>(72) Винахідник(и): Бессарабов Володимир Іванович (UA), Матвєєва Надія Анатоліївна (UA), Кузьміна Галина Іванівна (UA), Баула Ольга Петрівна (UA), Салій Олена Олександрівна (UA), Харитоненко Ганна Ігорівна (UA), Лісовий Вадим Миколайович (UA), Мазура Сергій Олександрович (UA), Ладан Олександр Сергійович (UA), Пащенко Ірина Олександрівна (UA)</p> <p>(73) Володілець (володільці): КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ, вул. Немировича-Данченка, 2, м. Київ-11, 01601 (UA)</p>
---	---

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ КОМПОЗИЦІЇ У ФОРМІ КРЕМУ, ЯКА ІНГІБУЄ ФЕРМЕНТ 15-ЛІПОКСИГЕНАЗУ

(57) Реферат:

Спосіб отримання фармацевтичної композиції у формі крему, яка інгібує фермент 15-ліпоксигеназу, з активними діючими речовинами, одна з яких рослинного походження і містить флавоноїди, включає підготовку компонентів та приготування композиції шляхом змішування ліофільної та ліофобної фаз емульсійної основи з фармацевтично прийнятних допоміжних речовин. При цьому як активні діючі речовини використовуються сухий екстракт *Artemisia tilesii* та ментол.

UA 148147 U

UA 148147 U

Корисна модель належить до хіміко-фармацевтичної та косметичної промисловості, а саме до способу отримання композиції з компонентами рослинного походження у формі крему, яка інгібує фермент 15-ліпоксигеназу, і може бути застосована у фармації та косметології для нанесення на шкіру.

5 Запалення шкіри мають різну етіологію. З однієї сторони запалення є необхідною захисно-приспосувальною реакцією організму на вплив патогенних факторів, з іншої - патологічним процесом [1, 2]. В даний час проти запальних процесів шкіри найбільш часто використовують комбіновані мазі та креми з кортикостероїдами. Однак поряд з високою ефективністю ці препарати виявляють цілу низку побічних ефектів [3], що робить їх застосування особливо

10 небажаним у дитячому та літньому віці.
У той же час багаторічне використання рослинних екстрактів у фармації та косметології довело значно меншу побічну дію при їх застосуванні у порівнянні із стероїдними та іншими препаратами синтетичного походження. Протизапальну дію препаратів рослинного походження пов'язують з присутністю у складі рослин біологічно активних речовин різної хімічної природи, які інгібують процеси утворення метаболітів перекисного окиснення ліпідів, що ініціюють оксидативний стрес [4, 5]. Розвиток багатьох хронічних захворювань, причиною яких є запалення, пов'язано з утворенням метаболітів реакції перекисного окиснення поліненасичених жирних кислот 15-ліпоксигеназою [6, 7].

20 Перспективними інгібіторами 15-ліпоксигенази є фенольні сполуки рослинного походження - флавоноїди, які виявлені в більшості судинних рослин і мають протизапальну дію [8-10].

Незважаючи на те, що багато сполук, здатних впливати на активність 15-ліпоксигенази, були знайдені та біологічно вивчені, відома незначна кількість препаратів, що містять флавоноїди рослинного походження.

25 Відома фармацевтична композиція у формі гелю для лікування алергічних захворювань шкіри (UA 115903 U, А61К 9/06, А61К 36/00, А61Р 17/02; Бюл. № 8 від 25.04.2017), яка містить активну діючу речовину рослинного походження - густий екстракт листя лопуха. До недоліків цієї композиції можна віднести той факт, що присутній у засобі гель метилцелюлози здатний утворювати на шкірі плівку, швидко висихає, піддається синерезису (виділенню рідкої фази).

30 Відома фармацевтична композиція у формі дерматологічної мазі для застосування при алергічних і запальних захворюваннях шкіри (UA 113771 С2, А61К 9/06, А61К 36/484, А61К 36/53, А61К 31/137, А61Р 17/02, А61Р 31/10, бюл. № 5 від 10.03.2017), яка представляє собою комплекс біологічно активних речовин - сухий екстракт солодкового кореня, тербінафіну гідрохлорид і ефірну олію лаванди. До недоліків цієї мазі слід віднести використання у її складі тербінафіну гідрохлориду, який не рекомендовано використовувати при печінковій і/або нирковій недостатності, хворобах обміну речовин.

35 Відомий препарат "Вундехіл" (пат. UA № 26600, 11.10.1999, бюл. № 6), що містить водно-спиртові витяжки з кореневища лапчатки прямостоячої, софори японської та трави деревію, а також спиртову витяжку прополісу. Підвищена чутливість до рослин родини айстрових, а також алергія на продукти бджільництва обмежує сферу його застосування.

40 Відома мазь "Фладекс", яка містить діючу речовину фладексан, отриману з десмодіуму канадського [Пат. UA 17253 С2, А61К 35/78, А61К 31/0, А61К 7/48, А61Р 17/00; Бюл. Промислова власність, 1997, 5]. Препарат проявляє місцеву противірусну, протизапальну, знеболювальну та протисвербіжну дію. Недоліком мазі є присутність у складі препарату органічного розчинника (пропіленгліколю), який може спричинити подразнення, алергію шкіри.

45 З відомих джерел інформації авторам невідомий спосіб отримання фармацевтичної композиції у формі крему, яка інгібує фермент 15-ліпоксигеназу компонентом якої є сухий екстракт *Artemisia tilesii*, який містить флавоноїди [11, 12].

В основу корисної моделі поставлено задачу створення такого способу отримання фармацевтичної композиції у формі крему, яка інгібує фермент 15-ліпоксигеназу, при якому композиція в формі крему отримується шляхом введення активних діючих речовин, одна з яких рослинного походження і містить флавоноїди, в збалансовану емульсійну основу з фармацевтично прийнятних допоміжних речовин.

55 Поставлена задача вирішується у способі отримання фармацевтичної композиції у формі крему, яка інгібує фермент 15-ліпоксигеназу, з активними діючими речовинами, одна з яких рослинного походження і містить флавоноїди, включає підготовку компонентів та приготування композиції шляхом змішування ліофільної та ліофобної фаз емульсійної основи з фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, при цьому як активні діючі речовини використовуються екстракт *Artemisia tilesii* та ментол, при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

60

сухий екстракт <i>Artemisia tilesii</i>	1,5-2,5
ментол	2,5-4,0
емульсійна основа	до 100,0.

Корисною моделлю передбачено, що допоміжні речовини, які входять до складу емульсійної основи, з переліку фармацевтично прийнятних допоміжних речовин: білий парафін м'який, макрогол 1000, цетостеариловий спирт (50/50), натрію лаурилсульфат, ніпагін, ніпазол, вода очищена.

5 У відповідності до корисної моделі, фармацевтична композиція у формі крему має наступний склад (мас. %):

сухий екстракт <i>Artemisia tilesii</i>	1,5-2,5
ментол	2,5-4
білий парафін м'який	47,5-51,5
макрогол 1000	8,0-10,0
цетостеариловий спирт (50/50)	8,0-10,0
натрію лаурилсульфат	1,0-2,5
ніпагін	0,02-0,1
ніпазол	0,01-0,1
вода очищена	до 100.

10 Технічним результатом заявленої корисної моделі є інгібування ферментативної активності 15-ліпоксигенази композицією у формі крему отриманою за заявленою корисною моделлю. Авторами вперше експериментально доведено, що сухий екстракт *Artemisia tilesii* інгібує фермент 15-ліпоксигеназу і може бути використаний як активний діючий компонент в композиціях фармацевтичного та косметичного призначення. Екстракт *Artemisia tilesii* проявляє високу ефективність як інгібітор 15-ліпоксигенази, а саме в умовах *in vitro* зменшує максимальну швидкість ферментативної реакції та збільшує константу Міхаеліса, що повністю відповідає ефекту змішаного інгібування. Концентрація напівмаксимального інгібування екстрактом з *Artemisia tilesii* 15-ліпоксигенази IC_{50} складає $15,2 \pm 0,4$ мкМ.

15 Лабораторні дослідження інгібуючої дії заявленої корисної моделі проведено шляхом кількісного визначення інгібування 15-ліпоксигенази екстрактом *Artemisia tilesii* методом УФ спектроскопії на двопроменевому УФ-спекторофотометрі SPECORD 200 (Analytik Jena, Німеччина), облаштованому термостатом при довжині хвилі 235 нм.

20 Компоненти композиції заявленої корисної моделі представлено дозволеними до використання фармацевтично прийнятними речовинами [13, 14], проте їх якісне та кількісне співвідношення є новим, не відомим з джерел інформації.

25 Якісний і кількісний склад компонентів заявленої фармацевтичної композиції визначено експериментальним шляхом. Відсутність будь-якого інгредієнта в її складі не дозволяє отримати необхідний технічний результат.

Істотною ознакою корисної моделі є заявлене кількісне співвідношення інгредієнтів у складі композиції. Будь-які відхилення від нього не дозволяють одержати необхідний технічний результат.

30 Основним діючою речовиною композиції заявленої корисної моделі є екстракт *Artemisia tilesii*, що містить флавоноїди [11, 12]. Кількісний вміст екстракту *Artemisia tilesii* в композиції менше 1,5 % призведе до зниження ефекту інгібування 15-ліпоксигенази. Вміст екстракту більше 2,5 % є недоцільним, бо суттєво не вплине на інгібуючий ефект композиції у формі крему, але збільшить його собівартість. Оптимальний кількісний вміст екстракту *Artemisia tilesii* складає 1,5-2,5 %.

35 Ментол - друга діюча речовина - забезпечує знеболювальну, відволікаючу, протисвербіжну, антисептичну та заспокійливу дію. Оптимальна кількість ментолу визначена експериментально і складає 2,5-4,0 %. Зменшення вмісту ментолу у складі композиції призводить до зменшення відволікаючого ефекту та погіршення фармако-технологічних властивостей композиції заявленої корисної моделі, а більша кількість - до погіршення фармако-технологічних властивостей.

40 На вивільнення та біодоступність діючих речовин, що входять до складу крему, в основному впливає емульсійна основа. Авторами визначено збалансовані якісний та кількісний склад компонентів основи, який забезпечує фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості композиції заявленої корисної моделі та регламентується фармакопейними вимогами [13,14].

45 Білий парафін м'який у складі ліофобної фази емульсійної основи надає пом'якшувальний ефект при нанесенні крему на шкіру. Макрогол 1000 використовується як регулятор в'язкості та консистенції крему, цетостеариловий спирт - як емульгатор та регулятора в'язкості. Натрію лаурилсульфат є емульгатором і підвищує мікробіологічну резистентність проти

грампозитивних бактерій. Ніпагін і ніпазол, антимікробні консерванти, забезпечують стабільність крему. Спільне застосування цих консервантів має синергічний ефект щодо антимікробної активності. При введенні цих компонентів у кількостях менших за 0,1 мас.% кожного з них може спостерігатися зниження ефективності консервуючої дії та стабільності композиції. Вода очищена

входить у ліофільну фазу емульсійної основи та використовується як розчинник екстракту *Artemisia tilesii* та макроголу 1000, натрію лаурилсульфату, ніпагіну та ніпазолу.

Заявлений спосіб отримання композиції у формі крему включає використання стандартного обладнання та здійснюється наступним чином.

1. Приготування ліофільної фази композиції. При помірному нагріванні (40-50 °C) та перемішуванні в воді очищеній розчиняють сухий екстракт *Artemisia tilesii*, макрогол 1000, натрію лаурилсульфат, ніпагін і ніпазол.

2. Приготування ліофобної фази композиції. В розплавлений білий парафін м'який при перемішуванні та нагріванні (60-65 °C) додають ментол та цетостеариловий спирт (50/50) і перемішують до отримання гомогенної прозорої маси.

3. Приготування композиції у формі крему. В нагріту ліофобну фазу додають ліофільну фазу, гомогенізують, охолоджують і розфасовують.

Таким чином, було отримано 5 композицій, які відрізнялися одна від одної кількісним вмістом інгредієнтів - мінімальний, оптимальний, максимальний і два поза межних значення (табл. 1).

Оптимальний кількісний склад композиції заявленої корисної моделі визначено експериментально за результатами повного факторного експерименту і апробації вибраного складу в лабораторних умовах (табл. 2).

Таблиця 1

Склади заявленої фармацевтичної композиції

Компонент	Склад				
	№1	№2	№3	№4	№5
Екстракт <i>Artemisia tilesii</i>	1,5	2,0	2,5	2,0	2,0
Ментол	2,5	3,0	4,0	1,5	5,0
Білий парафін м'який	47,5	50,5	51,5	40,5	55,5
Макрогол 1000	8,0	10,0	10,0	7,0	12,0
Цетостеариловий спирт (50/50)	8,0	10,0	10,0	7,0	12,0
Натрію лаурилсульфат	1,0	2,47	2,5	0,05	3,5
Ніпагін	0,02	0,02	0,1	0,01	0,03
Ніпазол	0,01	0,01	0,1	0,005	0,015
Вода очищена	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100

Таблиця 2

Результати повного факторного експерименту по визначенню оптимального складу заявленої фармацевтичної композиції

Номер прикладу	Фармако-технологічний показник				Σ у [*]
	Опис	у ₁	Динамічна в'язкість, мПа × s (при 37,0±0,1 °C, 10RPM)	у ₂	
№1	Гомогенна в'язка маса при охолодженні	0,98	261,00±63,54	0,94	0,96
№2	Гомогенна в'язка маса при охолодженні	0,98	270,00±59,62	0,98	0,98
№3	Гомогенна в'язка маса при охолодженні	0,98	279,00±73,15	0,92	0,95
№4	Неоднорідна маса при охолодженні	0,5	-	0	0,25
№5	Маса дуже в'язка при охолодженні	0,6	395,50±154,45	0,3	0,45

* - Критерій прийнятності за шкалою Σ у^{*} за шкалою "0-1"

Зміна кількісного вмісту компонентів у порівнянні з заявленим складом композиції (прикладі № 4 та № 5) призводить до порушення фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей

композиції. Приклад № 4 з позамежним значенням вмісту компонентів при охолодженні стає неоднорідним та розшаровується при зберіганні. Приклад № 5 з позамежним значенням вмісту компонентів не відповідає по в'язкості, важко наноситься на поверхню, що імітує шкіру, приклади № 1 (мінімальний граничний), № 2 (оптимальний) та № 3 (максимальний граничний) відповідають умовам колоїдної та термічної стабільності крему, мають однорідну консистенцію білого кольору з слабким жовтуватим відтінком і специфічним приємним запахом.

Отже, позамежні кількості компонентів, представлені в прикладах № 4 і № 5, призводять до отримання композицій такої консистенції, яка не відповідає необхідним структурно-механічним і реологічним характеристикам.

Якісний і кількісний склад заявленої композиції заявленої корисної моделі повністю вирішує поставлену у корисній моделі задачу по створенню способу отримання композиції у формі крему, яка інгібує фермент 15-ліпоксигенази.

Заявлений спосіб отримання композиції у формі крему, що містить активні діючі речовини сухий екстракт *Artemisia tilesii* та ментол і емульсійну основу з доступних фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, може бути застосований в умовах звичайного хіміко-фармацевтичного виробництва з використанням стандартного технологічного обладнання.

Джерела інформації:

1. J. Craft, K.L. McCance, S.E. Huether. *Understanding Pathophysiology*-Chatswood, N.S.W.: Elsevier Health.

2. Белоцкий С.М., Авталион Р.Р. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты. Монография. - Бином. - 2008. - 240 с.

3. Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Наружные глюкокортикостероидные препараты: критерии выбора с позиции эффективности и безопасности. Вест. Дерматол. и венерол. - 2010. - № 6. - С. 93-100.

4. Медведева Е.А., Щукин Ю., Селезнев Е. Окислительный стресс и воспаление у больных атеросклерозом. LAP LAMBERT Acad. Publ. - 2013. - 72 с.

5. Активация липопероксидации как ведущий патогенетический фактор развития типовых патологических процессов и заболеваний различной этиологии /Под ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой, М.Ю. Ледванова. - Саратов-Москва, 2012. - 365 с.

6. Ivanov L, Hofheinz K., Heydeck D. et al. Molecular enzymology of lipoxygenases. Arch Biochem Biophys. - 2010. - № 503(2). - P. 161-174.

7. Sadeghian H., Jabbari A. 15-Lipoxygenase inhibitors: A patent review. Expert Opinion on Therapeutic Patents. 2016. № 26. P. 65-88.

8. Hepatoprotective Effect of Flavonoid Glycosides from *Lespedeza cuneate* against Oxidative Stress Induced by tert-Butyl Hydroperoxide. Kim S.M., Kang K., Jho E.H. et al, Phytotherapy Research. - 2011. - Vol. 25, № 7. - P. 1011-1017.

9. Potential of Flavonoids as Anti-inflammatory Agents: Modulation of Pro-Inflammatory Gene Expression and Signal Transduction Pathways. M.Tunon, M.Garcia-Mediavilla, S.Sanchez-Campos et al. Current Drug Metabolism. - 2009. - Vol. 10, № 3. - P. 256-271.

10. Wojdylo A., Oszmianski J., & Czemerys R. Antioxidant activity and phenolic compounds in 32 selected herbs. Food Chemistry. - 2007. - Vol. 105, № 3. - P. 940-949.

11. Aftab T., Ferreira J.F.S., Khan M.M.A., Naeem M. *Artemisia annua*-pharmacology and biotechnology. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. - 2014. - 292 p.

12. Havryliuk O., Matvieieva N., Tashyrev O., Yastremskaya L. Influence of cold stress on growth and flavonoids accumulation in *Artemisia tilesii* "hairy" root culture. Agrobiodiversity. - 2017. - P. 163-167. doi:

<http://dx.doi.org/10.15414/agrobiodiversity.2017.2585-8246.163-167>.

13. Державна Фармакопея України: в 3 т. /ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів". 2-е вид. Х.: ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів". - 2014. - Т. 2. - 724 с.

14. Handbook of pharmaceutical excipients: 6-th ed. /edited by Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Walter J. Cook, Marian E. London: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. - 2009. - 888 p.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб отримання фармацевтичної композиції у формі крему, яка інгібує фермент 15-ліпоксигеназу, з активними діючими речовинами, одна з яких рослинного походження і містить флавоноїди, що включає підготовку компонентів та приготування композиції шляхом змішування ліофільної та ліофобної фаз емульсійної основи з фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, при цьому як активні діючі речовини використовуються сухий екстракт *Artemisia tilesii* та ментол, при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

сухий екстракт <i>Artemisia tilesii</i>	1,5-2,5
ментол	2,5-4,0
емульсійна основа	до 100,0.

2. Спосіб отримання фармацевтичної композиції у формі крему, яка інгібує фермент 15-ліпоксигеназу за п. 1, який **відрізняється** тим, що емульсійна основа містить як фармацевтично прийнятні допоміжні речовини: білий парафін м'який, макрогол 1000, цетостеариловий спирт (50/50), натрію лаурилсульфат, ніпагін, ніпазол, воду очищену, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

сухий екстракт <i>Artemisia tilesii</i>	1,5-2,5
ментол	2,5-4,0
білий парафін м'який	47,5-51,5
макрогол 1000	8,0-10,0
цетостеариловий спирт (50/50)	8,0-10,0
натрію лаурилсульфат	1,0-2,5
ніпагін	0,02-0,1
ніпазол	0,01-0,1
вода очищена	до 100.

15