



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **122333**

(13) **U**

(51) МПК

A61K 31/14 (2006.01)

A61K 35/644 (2015.01)

A61P 17/12 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2017 11173**

(22) Дата подання заявки: **15.11.2017**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **26.12.2017**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **26.12.2017, Бюл.№ 24**

(72) Винахідник(и):

Тихонов Олександр Іванович (UA),

Шпичак Олег Сергійович (UA),

Фролова Оксана Євгенівна (UA)

(73) Власник(и):

Тихонов Олександр Іванович,

вул. Червоноармійська, 8/10-а, кв. 55, м.
Харків, 61052 (UA)

(74) Представник:

**Лерантович Еліна Томашівна, реєстр.
№285**

(54) СКЛАД ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ ПРОТИГРИБКОВОЇ, ПРОТИМІКРОБНОЇ ТА КЕРАТОЛІТИЧНОЇ ДІЇ

(57) Реферат:

Склад лікарського препарату протигрибкової, протимікробної та кератолітичної дії, містить діючу речовину нафтифіну гідрохлориду. Додатково містить настоянку прополісу, хлорхінольдол, саліцилову кислоту.

UA 122333 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме - фармації, і може бути використана для лікування мікозів, що є актуальним в умовах високої резистентності грибків до традиційних протигрибкових лікарських засобів.

Відомий засіб для догляду за шкірою ніг, що включає натрію лаурилсульфат оксіетильований, монолаурилсульфосукцинат, стеарат ДЕГ, дистильовані гліцериди, гліцерин, ілантан, сечовину, концентрат "Ламінарія", олійний екстракт прополісу, формалін, віддушку, спирт етиловий і воду (АС № 1620107, А61К 7/50, від 15.01.91 р.). Завдяки введенню етилового спирту, формаліну і ілантану забезпечуються фунгіцидні та бактерицидні властивості. Екстракт прополісу і концентрат "Ламінарія" забезпечують ранозагоювальний, кератолітичний і антисептичний ефект.

Недоліком засобу є низька фунгіцидна та антимікробна (за спектром) дії. Крім цього він містить у своєму складі такі речовини, як формалін, натрію лаурилсульфат оксіетильований, монолаурилсульфосукцинат і стеарат ДЕГ, які небажані у складі для обробки шкіри людини.

Існує мазь для лікування широкого спектру захворювань (пат. RU №2125867), яка містить прополіс і гідрофобну вуглеводну основу, яка додатково містить спирт етиловий, гліцерин та віск бджолиний, причому прополіс (у перерахунку на сухі речовини) - 1-9.

Існує засіб профілактики грибкових уражень шкіри (пат. RU № 2118152), який містить гліцерин, екстракт прополісу, воду, олію ефірну материнки звичайної, гель поліетиленоксиду, жовтки курячих яєць, відвар хвощу, екстракти бадану, подорожника і / або полину, лимонну кислоту і саліцилову кислоти, солі Хенкса, фосфатно-сольову, бензонат натрію і пігмент золотистий.

Відомий розчин "Ундесал" для лікування мікозів (пат. UA № 55937, від 27.12.2010, бюл. № 24), що містить етанол, саліцилову кислоту і ундециленову кислоту.

Недоліком даного засобу є те, що лікарський засіб не виявляє кератолітичної дії, а, як відомо, мікози часто проявляються кератонізацією інфікованої тканини.

Існує засіб, що проявляє протизапальну, протипаразитарну, протигрибкову і протиопікову дію (пат. RU № 2192273, А61К 35/78, А61К 35/64), який містить рослинну або лляну, або кедрову олію, 10-20 % спиртову настоянку прополісу і ялицеву олію.

Недоліком відомого препарату є те, що спостерігається у окремих пацієнтів індивідуальна непереносимість до деяких компонентів засобу.

Відомий засіб (пат. RU № 2237487, А61К 35/78, А61К 9/20, А61Р 31/10) протигрибкової дії, який містить сухі концентрати настою трави ехінацеї, настою плодів барбарису, настойки трави полину гіркого, настойки перцю стручкового червоного, настойки прополісу, подрібнені кору кориці, овес, часник, кислоту аскорбінову, крохмаль, кальцію стеарат, тальк і цукор, взяті у певному співвідношенні. Препарат випускають у вигляді таблеток.

Існує засіб для лікування дерматологічних захворювань (пат. UA № 106471), що містить діючу речовину і допоміжні речовини, причому як діючу речовину використовують нафтифіну гідрохлорид, а як допоміжні речовини - етанол 96 %, пропіленгліколь, воду очищену.

Відомий протигрибковий засіб (ТОВ ФФ "Вертекс", Україна) що містить нафтифіну гідрохлориду та допоміжні речовини: спирт цетостеариловий, ізопропілміристат, полісорбат 60, цетилпальмітат, сорбітансесквіолеат, спирт бензиловий, натрію гідроксид, вода очищена.

Недоліком відомого препарату є те, що спостерігається у окремих пацієнтів місцеві реакції а саме сухість шкіри, почервоніння, печіння, свербіж, подразнення.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити фармацевтичну композицію з протигрибковою, протимікробною і кератолітичною активністю, яка завдяки оптимальному співвідношенню діючих і допоміжних речовин забезпечить високу терапевтичну дію при змішаних інфекційних захворюваннях шкіри та проявлятиме більш широкий спектр фунгіцидної та антимікробної дії.

Поставлена задача вирішується тим, що склад лікарського препарату протигрибкової, протимікробної та кератолітичної дії, містить діючу речовину нафтифіну гідрохлориду. Додатково містить настоянку прополісу, хлорхінольдол, саліцилову кислоту, при наступному співвідношенні, мас. %:

нафтифіну гідрохлориду	0,05-0,1
хлорхінольдолу	0,5-2,0
кислоти саліцилової	0,5-1,0
настоянка прополісу	8,95-96,9.

Лікарський препарат протигрибкової, протимікробної та кератолітичної дії, що заявляється, розглядається під умовною назвою "Прополіс-ПХНС"

Нафтифіну гідрохлорид - протигрибковий засіб для зовнішнього застосування, що належить до класу аллламінів. Нафтифін проявляє високу активність по відношенню до різних грибків

(дерматофітів, цвілевих і дріжджових грибків *in vitro*). Нафтифін проявляє переважно фунгіцидну дію на дерматофіти і цвілеві грибки; на дріжджові грибки нафтифін надає фунгістатичну або фунгіцидну дію, залежно від штаму грибків. Крім цього вдалося встановити, що дія нафтифіну залежить від рН середовища; найбільша активність препарату спостерігається при нейтральному діапазоні рН. Нафтифін пригнічує скваленооксидази, що призводить до пригнічення біосинтезу ергостеролу - незамінного компонента клітинних мембран грибків. В результаті виникає дефіцит ергостеролу і зростання грибкових клітин припиняється. Таким чином, фунгістатична дія нафтифіну можливо пояснюється недостатністю виробки ергостеролу. З іншого боку накопичення скваленів, пов'язане з пригніченням скваленооксидази, призводить до деяких дистрофічних внутрішньоклітинних процесів, наприклад до відкладення ліпідних крапель. Таке накопичення сквалену відбувається не тільки в клітинній мембрані, але і в інших мембранах, наприклад в ЕПР. Порушення властивостей мембран і всіх внутрішньоклітинних процесів, пов'язаних з ліпідними мембранами, може призводити до пошкодження клітинної стінки, що пояснює фунгіцидну дію нафтифіну.

Нафтифін - протигрибковий засіб класу аліламінів. Його активним інгредієнтом є нафтифіну гідрохлорид, механізм дії якого пов'язаний з інгібуванням дії ергостеролу.

Нафтифін активний щодо дерматофітів, таких як трихофітон, епідермофітон і мікроспорум, дріжджових (*Candida*), пліснявих (*Aspergillus*) та інших грибів (наприклад *Sporothrix Schenckii*). Щодо дерматофітів і аспергіл нафтифін *in vitro* чинить фунгіцидну дію, щодо дріжджових грибів - проявляє фунгіцидну або фунгістатичну активність залежно від штаму мікроорганізму.

Також нафтифін виявляє антибактеріальну активність щодо грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, які можуть спричиняти вторинні бактеріальні інфекції поряд з мікотичними ураженнями.

Настоянка прополісу виготовлена на спирті 80 % концентрації, прополіс містить близько семи антибіотиків, до яких мікроорганізми ще не пристосувалися, і близько п'ятдесяти біологічно активних речовин.

Настоянка прополісу може успішно використовуватися для лікування інфекцій, викликаних бактеріями. Завдяки своїй протигрибковій дії, її можна використовувати при молочниці, кандидозній інфекції піхви, викликаній грибами, і в разі поширення грибкових інфекцій - на руках, ногах та нігтях.

Прополіс і його біологічно активні компоненти в сучасній медицині застосовують при лікуванні багатьох шкірних захворювань як ефективні засоби. Препарати прополісу сприятливо діють на хворих з обмеженими хронічними нейродерматитами; позитивний ефект відзначений при лікуванні сверблячих дерматозів та юнацьких бородавок. Крім цього у хворих, які застосовували прополіс або препарати на його основі, ускладнень та побічної дії не спостерігалось.

Аналгетична, пом'якшуюча і пластична дія прополісу дозволили застосовувати його як основу для кератолітичних мазей.

Як кератолітичну речовину застосовували саліцилову кислоту. Саліцилова кислота являє собою безбарвну кристалічну органічну кислоту, яка широко використовується в органічному синтезі і функціонує як рослинний гормон. Вона є похідним метаболізму саліцилу - найвідомішого препарату при лікуванні акне.

Застосовується кислота саліцилова в монотерапії та в складі комбінованих препаратів при запальних, інфекційних та інших ураженнях шкіри, у т.ч. опіки, псоріаз, екзема, іхтіоз, звичайні вугри, бородавки, гіперкератоз, мозолі, жирна себорея.

Хлорхінольдол застосовується при запальних захворюваннях ротової порожнини, стоматиті, грибковому ураженні ротової порожнини, кольпітах та вульвовагінітах грибкової та бактеріальної етіології, дизентерії, сальмонельозі, бактеріальних харчових отруєннях, дисбактеріозі.

Приклад 1. Технологія приготування лікарського препарату.

У підставку відважуємо 1,0 г кислоти саліцилової, додають 0,1 г хлорхінольдолу, до отриманої суміші додають 96,9 г настойки прополісу та додають хлорхінольдолу 1,5 г. Отриманий розчин при необхідності проціджують у флакон із темного скла, закупорюють пластмасовою пробкою та нагвинчуваною кришкою. Оформляють до відпуску етикеткою "Зовнішнє" та "Перед застосуванням збовтувати".

Вихід препарату 100 г. Застосовується для лікування змішаних інфекційних захворювань шкіри.

Приклад 2. Визначення антибактеріальної активності зразків лікарського препарату.

Для оцінки антибактеріальної активності препаратів використовували такі штами грибів: *Candida albicans* ATCC 885/653, *Candida albicans* клінічний, *Candida tropicalis* клінічний, *Aspergillus niger* клінічний, *Trichophyton rubrum* клінічний, *Microsporum andouinii* клінічний

Приготування мікробної суспензії мікроорганізмів проводили з використанням приладу Densi-La-Meter (виробництва PLIVA-Lachema, Чехія; довжина хвилі 540 нм). Суспензію готували, згідно з інструкцією, що додається до приладу і інформаційного листа про нововведення в системі охорони здоров'я № 163-2006 "Стандартизація приготування мікробних суспензій", м. Київ. Синхронізацію культур проводили з використанням низької температури (4 °C). Мікробне навантаження становило 10^7 мікробних клітин на 1 мл середовища і встановлювалася за стандартом McFarland. У роботу брали 24-72 годинну культуру грибів. Використовували агар Сауро-декстрозний ("Himedia Laboratorles Pvt. Ltd. India", термін придатності середовища до XI 2016 р).

Метод дифузії препарату в агар проводили "колодязями". Визначення активності антибактеріальних препаратів проводили на двох шарах щільного поживного середовища, розлитого в чашки Петрі. У нижньому шарі використовували "гоłodні" не засіяні середовища (агар-агар, вода, солі). Нижній шар являє собою підкладку з 10 мл "гоłodного агару", на яку строго горизонтально встановлюють 3-6 тонкостінних циліндра з нержавіючої сталі діаметром 8 мм і висотою 1 мм. Навколо циліндрів заливають верхній шар, що складається з живильного агаризованого середовища, розплавленого та охолодженого до 40 °C в яку вносили відповідний стандарт добової культури тест-мікроба. Попередньо, верхній шар добре перемішувався до утворення однорідної маси. Після застигання циліндри стерильним пінцетом витягували і в утворені лунки поміщали випробувану речовину з урахуванням його об'єму (0,3 мл).

Об'єм середовища для верхнього шару коливався в межах від 14 до 16 мл. Чашки Петрі підсушували протягом 30-40 хв. при кімнатній температурі і ставили в термостат на 18-24 години.

При оцінці нових антибактеріальних речовин, а також при вивченні антибіотикостійких штамів застосовують такі критерії:

- відсутність зон затримки росту мікроорганізмів навколо лунки, а також зони затримки до 10 мм вказує на те, що мікроорганізм не чутливий до внесеного в лунку препарату або концентрації антибіотика;
- зони затримки росту діаметром 10-15 мм вказують на малу чутливість культури до випробовуваної концентрації антибактеріальної речовини;
- зони затримки росту діаметром 15-25 мм розцінюються, як показник чутливості мікроорганізму до випробуваного лікарського засобу;
- зони затримки росту, діаметр яких перевищує 25 мм, свідчить про високу чутливість мікроорганізмів до досліджуваних препаратів.

Дані результатів дослідження антибактеріальної активності досліджуваних зразків представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Зразки	Діаметри зон затримки росту, в мм число повторів дослідів n=3					
	<i>Candida albicans</i> ATCC 653/885	<i>Candida albicans</i> клінічний	<i>Candida tropicalis</i> клінічний	<i>Aspergillus niger</i> клінічний	<i>Trichophyton rubrum</i> клінічний	<i>Microsporum andouinii</i> клінічний
№ 1 прополісу настойка	20, 18, 18	20, 22, 22	20, 21, 20	22, 21, 22	17, 18, 18	20, 20, 20
№ 2 водний витяг прополісу, прополісу настойка	20, 21, 21	20, 21, 20	19, 20, 20	21, 22, 20	19, 20, 20	20, 21, 20
№ 3 прополісу настойка, димексид	25, 26, 25	24, 25, 25	26, 25, 26	25, 26, 26	25, 26, 26	24, 25, 24
№ 4 кислота саліцилова, хлорхінальдол, етанол 96 %, прополісу настойка	30, 32, 33	30, 32, 32	30, 30, 30	30, 29, 29	29, 28, 29	30, 29, 29
№ 5 еконозолу нітрат, етанол 96 %, прополісу настойка	24, 23, 23	20, 20, 21	26, 27, 26	24, 25, 25	26, 25, 25	27, 26, 27

Таблиця 1

Зразки	Діаметри зон затримки росту, в мм число повторів дослідів n=3					
	Candida albicans ATCC 653/885	Candida albicans клінічний	Candida tropicalis клінічний	Aspergillus niger клінічний	Trichophyton rubrum клінічний	Microsporum andouinii клінічний
№ 6 хлоргексидину диглюконат, етанол 96 %, прополісу настойка	28, 29, 29	28, 27, 27	27, 28, 28	29, 28, 27	29, 28, 28	27, 28, 27
№ 7 нафтифіну гідрохлорид, хлорхінольдол, кислота саліцилова, настойка прополісу	17, 17, 18	20, 21, 20	21, 20, 21	22, 21, 22	20, 19, 19	20, 21, 21
№ 8 нафтифіну гідрохлорид, етанол 96 %	28, 27, 28	24, 24, 25	25, 25, 25	27, 26, 27	27, 28, 27	27, 26, 27
№ 9 нафтифіну гідрохлорид, настойка прополісу	30, 32, 32	25, 25, 24	25, 24, 24	26, 25, 25	27, 26, 25	27, 27, 28

Результати випробувань антибактеріальної активності експериментальних зразків лікувально-профілактичних засобів "Прополіс-Дерма" свідчать про те, що найбільш виражену дію проявляв досліджуваний зразок № 7 під умовною назвою "Прополіс-ПХНС".

5 Приклад 3. Дослідження протизапальної дії лікарського препарату на моделі гострого термічного запалення (ТЗ) у мишей.

Для визначення протизапальної активності фармацевтичних композицій під умовною назвою "Прополіс-Дерма" застосовували зручну та легко відтворювальну модель гострого термічного пошкодження лапи у мишей. Досліди проведені на 35 мишах самцях, масою 18-22 г. 10 Гостре термічне запалення викликали зануренням лапи тварини у гарячу воду (температура 66,5 °C) на 4 сек. Досліджувані тест-зразки наносили на пошкоджену лапу одразу після опіку у дозі 0,2 мл/тварину. Дозу ТЗ підбирали емпіричним шляхом таким чином, щоб забезпечити оптимальне зрошення лапи тварини після опіку. Через 3 години нанесення ТЗ повторювали. 15 На другу добу тварин виводили з експерименту передозуванням інгаляційного наркозу. На рівні гомілковостопного суглоба відрізали обидві лапи, зважували їх на електронних вагах. Для кожної тварини окремо підраховували різницю між масами пошкодженої і непошкодженої лап (D).

Як препарат порівняння використовували відомий засіб "Пантенол", виробництва ПАТ "Фармаком" (м. Харків), який застосовували у аналогічному режимі.

20 Протизапальну активність досліджуваних засобів розраховували за формулою (1):

$$ПЗА = \frac{D_{д.} - D_{к.}}{D_{к.}} \times 100\%, \quad (1)$$

де:

25 $D_{д.}$ - різниця між масами пошкодженої і непошкодженої лап у дослідній групі;

$D_{к.}$ - різниця між масами пошкодженої і непошкодженої лап у контрольній групі.

Для статистичний аналізу отриманих результатів використовували методи варіаційної статистики. Дані представляли у вигляді середнього та мінімального та максимального значень (M (min; max). Відмінності між групами вважали статистично значущим при $p < 0,05$.

30 Під час експерименту тварини знаходилися у віварії при t° 18-24 °C, вологості 50-60 %, природному світловому режимі "день-ніч", у пластикових клітках, на збалансованому харчовому раціоні, відповідно до діючих норм. Дослідження проведені з дотриманням правил "Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей" (Страсбург, 1986 р).

35 Відповідно до отриманих даних, через 24 години після моделювання гострого термічного запалення маса лапи дослідних мишей збільшувалася у середньому на 45 мг, що свідчило про розвиток виразного набряку лапи.

Результати визначення протизапальної активності (ПЗА) фармацевтичних композицій "Прополіс-Дерма" на моделі гострого термічного запалення у мишей (n=7) наведено у таблиці 2.

Таблиця 2

Група тварин	Різниця між лапами, мг	ПЗА, %
Позитивний контроль	44,8 (35; 68)	–
"Прополіс-ПСХ"	31,3 (20; 45)* /#	30,1 (-0,37; 55,4) #
"Прополіс-ПХНС"	17,5 (11; 29)*	61 (35,3; 75,5)
"Прополіс-ПНГ"	33,3 (24; 45)#	21,2 (-0,37; 46,5) # α
"Пантенол"	24,7 (14; 36)*	45 (19,7; 68,8)

Примітки:

1. * - відмінності статистично значущі при порівнянні з групою позитивного контролю, $p < 0,05$ (критерій Манна-Уїтні);
2. # - відмінності статистично значущі при порівнянні з групою тварин, яким наносили ТЗ "Прополіс-ПХД", $p < 0,05$ (критерій Манна-Уїтні);
3. α - відмінності статистично значущі при порівнянні з групою тварин, яким наносили ПП "Пантенол", $p < 0,05$ (критерій Манна-Уїтні);
4. n - кількість тварин у кожній групі.

Дворазове нанесення фармацевтичних композицій сприяло зниженню маси лапи мишей у 1,4 та 2,6 разу відповідно (табл. 2). Під дією ПП "Пантенолу" маса лапи мишей була нижчою ніж у групі ПК у 1,8 разу (табл. 2). Тест-зразок "Прополіс-ПНГ" чинив менш виразну протизапальну дію - маса лапи мишей була меншою ніж у групі ПК у 1,3 разу, але ці відмінності не були статистично значущими.

Отже, на моделі гострого термічного запалення у мишей лікувально-профілактичні фармацевтичні композиції "Прополіс-Дерма" проявляють протизапальну дію. За виразністю досліджувані тест-зразки можна розташувати таким чином: "Прополіс-ПХНС" - 61 %, "Прополіс-ПСХ" - 30 %, "Прополіс-ПНГ" - 21 %. Найбільшу ефективність виявляє тест-зразок "Прополіс-ПХНС", який за враженістю дії перевершує тест-зразки "Прополіс-ПСХ" та "Прополіс-ПНГ". У цілому протизапальна активність тест-зразків, крім зразку "Прополіс-ПНГ" співставлена з такого відомого лікарського засобу протизапальної та протиопікової дії - препарату "Пантенол".

Таким чином, на моделі гострого термічного запалення встановлено виразні протизапальні властивості фармацевтичних композицій під умовною назвою "Прополіс-Дерма" у співставленні з препаратом порівняння "Пантенол". За виразністю дії досліджувані тест-зразки можна розташувати таким чином: "Прополіс-ПХНС" - 61 %, "Прополіс-ПСХ" - 30 %, "Прополіс-ПНГ" - 21 %.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Склад лікарського препарату протигрибкової, протимікробної та кератолітичної дії містить діючу речовину нафтифіну гідрохлориду, який **відрізняється** тим, що додатково містить настоянку прополісу, хлорхінольдол, саліцилову кислоту, при наступному співвідношенні, мас. %:

нафтифіну гідрохлориду	0,05-0,1
хлорхінольдолу	0,5-2,0
кислоти саліцилової	0,5-1,0
настойки прополісу	98,95-96,9.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601