



УКРАЇНА

(19) UA (11) 83299 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 9/127

A61K 31/685 (2006.01)

A61K 36/61 (2006.01)

A61K 31/473

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЛІПОСОМАЛЬНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ АНТИМІКРОБНОЇ ДІЇ

1

2

(21) а200611251

(22) 25.10.2006

(46) 25.06.2008, Бюл.№ 12, 2008 р.

(72) ДИКИЙ ІГОР ЛЕОНІДОВИЧ, UA, ФІЛІМОНОВА
НАТАЛІЯ ІГОРІВНА, UA, ОСТАПЕНКО ВІКТОРІЯ
МИКОЛАЇВНА, UA(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-
ВЕРСИТЕТ, UA(56) Белік Г.В. Експериментальне обґрунтування
використання ліпосомальної форми кверцетину
при серцево-судинних захворюваннях. Авторефе-
рат дисертації на здобуття наукового ступеня кан-
дидата фармацевтичних наук. Харків, 2006.

UA 47053 C2 17.06.2002

UA 39462 C2 15.06.2001

(57) 1. Ліпосомальна фармацевтична композиція
антимікробної дії на основі лецитину, яка **відрізн-
няється** тим, що додатково містить хлорофіліпт та
етакридину лактат при наступному співвідношенні
компонентів [мас. %]:

лецитин	97,0-99,0
хлорофіліпт	0,5-1,5
етакридину лактат	0,5-1,5.

2. Ліпосомальна фармацевтична композиція за п.
1, яка **відрізняється** тим, що одержана з викорис-
танням ектерициду як дисперсійного середовища.

Винахід відноситься до фармації та медицини,
а саме до ліпосомальних фармацевтичних компо-
зицій виконаних у ліофілізованій формі, з комплекс-
ною антимікробною дією.

Перспективною сучасною лікарською формою
фармацевтичних препаратів є ліпосомальна фор-
ма. За властивостями і будовою ліпосом нагаду-
ють природні (клітинні) мембрани і можуть викону-
вати роль носія біологічно активних речовин.
Властивості ліпосом як носіїв специфічні і зумов-
лені їх універсальністю: можна варіювати склад,
розміри, вводити в них набір речовин з різною фар-
макологічною дією та властивостями. Завдяки
малому розміру ліпосоми можна вводити у біосис-
теми внутрішньосудинно. Ефективність лікарської
терапії при використанні ліпосом пояснюється їх
структурною сумісністю з клітинними мембранами і
забезпеченням взаємодії на клітинному рівні.

Відомий ліпосомальний засіб "Ліпофлавіон" з
кардіопротекторною, протизапальною та гіполіпі-
демичною активністю [Белік Г.В. Експериментальне
обґрунтування використання ліпосомальної форми
кверцетину при серцево-судинних захворюваннях.
Автореферат дисертації на здобуття наукового
ступеня кандидата фармацевтичних наук. Харків,
2006, с. 4], до складу якого входять кверцетин,

лецитин та лактоза. Вміст цих сполук в одному
флаконі препарату складає: 0,015г кверцетину,
0,550г лецитину, допоміжна речовина - лактоза.
Засіб призначений для використання у комплекс-
ній терапії серцево-судинних захворювань.

Доведено ефективність відомого засобу при
лікуванні захворювань, у патогенезі яких провідна
роль належить активації процесів вільнорадикаль-
ного окиснення і цитолізу. Проте внаслідок помір-
ної протизапальної дії засіб не може бути рекоме-
ндований для лікування інфекційних захворювань
різного генезу.

Завданням винаходу є створення нової фар-
мацевтичної композиції у ліпосомальній формі, яка
завдяки поєднанню в одній ліпосомі антисептиків
природного та синтетичного походження, а саме
хлорофіліпту та етакридину лактату у заданному
співвідношенні дозволяє одержати новий засіб,
який позитивно відрізняється широким спектром
антимікробних властивостей по відношенню до
грампозитивних та грамнегативних збудників і за-
побігає утворенню стійких штамів мікроорганізмів.

Поставлене завдання вирішується таким чи-
ном, що у фармацевтичній композиції антимікроб-
ної дії, виконаній у ліпосомальній формі на основі
лецитину, згідно з винаходом передбачено, що

(13) C2

(11) 83299

(19) UA

композиція містить хлорофіліп та етакридину лактат при співвідношенні компонентів [мас. %]:

Лецитин 97,0-99,0

Хлорофіліп 0,5-1,5

Етакридину лактат 0,5-1,5

У відповідності з винаходом заявлена фармацевтична композиція одержана з використанням ектерициду в якості дисперсійного середовища.

Заявлений склад фармацевтичної композиції визначений експериментальним шляхом, є новим і не відомий з джерел інформації.

Введення до композиції лецитину обумовлює утворення ліпосом, які забезпечують максимальне проникнення діючих речовин у внутрішні структури клітин завдяки хіміко-біологічним властивостям, ідентичним з цитоплазматичною мембраною клітин.

Додаткове введення хлорофіліпту забезпечує виражену антимікробну активність заявленої композиції по відношенню до чутливих і лікарськостійких мікроорганізмів.

Введення до складу заявленої фармацевтичної композиції етакридину лактату обумовлює посилення та розширення спектру антимікробної дії засобу в цілому.

Авторами вперше використане поєднання у ліпосомальній формі антисептиків природного і хімічного походження: хлорофіліпту та етакридину лактату. Досліджено, що у цьому випадку спостерігається неочевидний ефект запобігання формуванню лікарської стійкості патогенних мікроорганізмів до заявленої композиції. Додатково виникає ефект взаємного потенціювання фармакологічної дії зазначених активних діючих речовин, введених у ліпосоми.

У ході експериментів були визначені інтервали кількісного вмісту кожного з компонентів. Збільшення вмісту лецитину понад 99% практично виключає можливість введення діючих речовин, зменшення нижче 97% призводить до негативного впливу на конструкційні характеристики сформованих ліпосом. Оптимальний вміст - 98%.

Збільшення вмісту хлорофіліпту понад 1,5% призводить до порушень технології одержання ліпосом, при цьому терапевтичний ефект практично не зростає внаслідок кінцевої кількості хлорофіліпту, який може бути включений до ліпосом, зменшення вмісту нижче за 0,5% призводить до зниження антимікробної активності. Оптимальний вміст - 1%.

При зменшенні вмісту етакридину лактату нижче за 0,5% не відбувається його проникнення крізь двошарову цитоплазматичну мембрану ліпосом, при збільшенні вмісту понад 1,5% порушується технологічність одержання ліпосомальної композиції. Оптимальний вміст - 1%.

Вибір композиційного сполучення етакридину лактату з хлорофіліптом обумовлений наступними причинами. За антимікробними властивостями обрані для технологічного сполучення препарати відносяться до антисептиків з вибірковими мікробоцидними властивостями. За антимікробними спектрами характеризуються пріоритетно вираженою здатністю по відношенню до грампозитивних

патогенних коків. За антиселективним потенціалом вибрані антисептики відрізняються рівноцінно вираженою активністю по відношенню до чутливих і лікарськостійких мікроорганізмів у поєднанні з упреджувальною здатністю у формуванні стійких штамів мікроорганізмів і елімінаційним впливом на R-плазмиду множинної лікарської стійкості. За результатами мікробіологічного скринінгу підтверджена синергідна сумісність між етакридину лактатом і хлорофіліптом у комплексному вияві антисептичної дії.

Виходячи з того, що ліпосоми являють собою замкнуті бульбашки водного розчину, оточені безперервним бімолекулярним шаром фосфоліпідів, забезпечення стабільності такого шару обумовлює якість ліпосомальної структури. Авторами визначеного використання ектерициду в якості дисперсійного середовища при одержанні ліпосом дозволяє підвищити їх стійкість та ефективність. Такий результат обумовлений вмістом у ектерициді водорозчинних дикарбонових кислот, альдегідів та органічних перекисів, завдяки чому відбувається ущільнення міжмолекулярних структур фосфоліпідів лецитину, які утворюють бімолекулярний шар. Ектерицид відрізняється також вираженою антимікробною активністю по відношенню до стійких до антибіотиків грамнегативних та грампозитивних мікроорганізмів, що сприяє зниженню мікробного забруднення, подовженню терміну зберігання та підвищенню антимікробної дії заявленої ліпосомальної композиції.

Заявлену композицію одержують наступним чином. До розчину лецитину у диетиловому ефірі або хлороформі додають пропорційні об'єми ектерициду, хлорофіліпту та етакридину лактату, суміш диспергують за допомогою ультразвуку з частотою приблизно 40кГц до утворення суспензії моноамелярних часток-багатошарових ліпосом. Одержану суспензію "протискують" крізь мембранний фільтр з діаметром пор 500 нм. Декілька разів відокремлюють із суспензії стандартні за розміром ліпосоми за допомогою центрифугації, ресуспензують їх в ектерициді та піддають ліофілізації. Використання ектерициду в якості дисперсійного середовища дає можливість вже на вихідній стадії везикуляції фосфоліпідів спрямовано формувати ліпосоми з антимікробними властивостями.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад. 1. Антимікробну активність заявленої композиції вивчали у дослідях *in vitro* методом дифузії в агар, який базується на здатності активних речовин заявленого засобу дифундувати в агаровому середовищі, попередньо засіяному тест-культурою. У досліді були використані штами американської колекції культур *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 та клінічних штамів *Streptococcus mitis* 124, *Klebsiella pneumoniae* 18141. Рівень антимікробної активності визначали за діаметром зони затримки росту культури навколо лунки з досліджуванним засобом. Результати досліді наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Вивчення антимікробної активності заявленого засобу

Культури мікроорганізмів	Діаметр зони затримки росту культури мікроорганізмів, мм. Заявлений засіб.
St.aureus ATCC 25923	22,02±0,02
Str.mitis 124	11,08±0,02
Escherichia coli ATCC 25922	12,14±0,02
Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	11,16±0,04
Klebsiella pneumoniae 18141	18,44±0,27
Bacillus subtilis ATCC 6633	22,08±0,02

Дані таблиці 1 свідчать про наявність вираженої антимікробної активності заявленого засобу у відношенні широкого кола патогенних мікроорганізмів.

Таким чином заявлено нову фармацевтичну композицію у ліпосомальній формі на основі лецитину з вмістом хлорофіліпту та етакридину лактату, взятих у заданому співвідношенні, причому композиція одержана з використанням ектерициду в якості дисперсійного середовища. Авторами досліджено синергїдну сумісність за антимікробними властивостями між етакридину лактатом та хлорофіліптом. Принципово доведено, що етакридину лактат здатний виявляти суттєвий потенціюючий вплив на антимікробну активність хлорофіліпту. Вперше на прикладі суміщення етакридину лакта-

ту з хлорофіліптом експериментально обґрунтована доцільність створення комплексних ліпосомальних препаратів на основі дозозалежного суміщення антисептиків синтетичного та природного походження. При цьому як визначаючий показник перспективності створення комплексних антимікробних препаратів на основі технологічного суміщення у рецептурному складі хлорофіліпту з етакридину лактатом, слід враховувати здатність останнього попереджувати формування стійких штамів мікроорганізмів та елімінувати з них R-плазмід.

Заявлена фармацевтична композиція може бути одержана в умовах хіміко-фармацевтичних підприємств з використанням стандартного обладнання.