



УКРАЇНА

(19) UA (11) 39463 (13) A

(51) 7 A61K9/12, A61K35/78, A61P31/04

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

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОГО ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ

(21) 2000084944

(22) 21.08.2000

(24) 15.06.2001

(33) UA

(46) 15.06.2001, Бюл. № 5, 2001 р.

(72) Комісаренко Сергій Миколайович, Тимченко Микола Михайлович, Георгієвський Геннадій Вікторович, Ковальчук Наталія Іванівна, Ковалева Апла Михайлівна, Тимофєєв Сергій Вікторович, Комісаренко Олена Пантеліївна, Мдгварелі Вадим Анатолійович, Комісаренко Андрій Миколайович, Тимченко Оксана Миколаївна

(73) Комісаренко Андрій Миколайович

(57) Спосіб одержання антибактеріального лікарського препарату для місцевого застосування, що включає змішування препарату антибактеріальної дії, стабілізатора твін-80, спирту етилового, гліцерину і води очищеної і наступне фасування отриманої композиції в аерозольні балони, який **відрізняється** тим, що як препарат антибактеріальної

дії використовують густий екстракт хлорофіліпту, при цьому на першій стадії виготовлення антибактеріального лікарського препарату густий екстракт хлорофіліпту змішують зі спиртом етиловим 96%, після чого добавляють стабілізатор твін-80, на другій стадії в іншій місткості змішують воду і гліцерин до одержання однорідного розчину, після чого, на третій стадії, при постійному перемішуванні об'єднують раніше отримані розчини, додаючи залишкову кількість води до 100% складу лікарського препарату, при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

густи екстракт хлорофіліпту (у перерахунку на 100%)	0,18-0,22
спирт етиловий 96%	2,55-3,45
гліцерин	7,08-9,59
твін-80	0,9-1,1
вода очищена	до 100

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості, до засобів виготовлення антибактеріальних лікарських препаратів для місцевого застосування і може бути використаний при виробництві лікарського препарату, що має антибактеріальну активність, виявляє бактерицидну і бактериостатичну дію.

Найбільш близьким за сукупністю ознак до винаходу, що пропонується, є обраний як прототип спосіб виготовлення протизапального лікарського препарату, що загоює рани, який включає змішування препарату, що містить каротин, препарату антибактеріальної дії, метилурацилу, стабілізатора твін-80, хладона-12, консерванту і води очищеної. Як препарат антибактеріальної дії використовують нітазол, а для виготовлення консерванту змішують гліцерин і спирт етиловий 95%-ий в співвідношенні 1:1. Компоненти змішують при такому співвідношенні, мас. %:

препарат, що містить каротин	20,0-40,0
нітазол	1,0-3,0
метилурацил	1,0-3,0
твін-80	2,0-2,8
суміш гліцерину і спирту етилового 95%-го	

в співвідношенні 1:1	6,0-10,0
хладон-12	10,0-20,0
вода очищена	до 100

Отриману композицію фасують в аерозольні балони. Виготовлений як згадано вище протизапальний лікарський препарат, що загоює рани, наноситься на уражені тканини у вигляді піни і призначений для лікування запальних захворювань у хірургії, гінекології, проктології, стоматології (див. патент України № 15302 А, МПК А 61 К 9/12, публікація 30.06.97., Бюл. № 3).

У об'єкта, що пропонується, і прототипу збігаються такі суттєві ознаки: способи включають змішування препарату антибактеріальної дії, стабілізатора твін-80, спирту етилового, гліцерину і води очищеної і наступне фасування отриманої композиції в аерозольні балони.

Аналіз технічних властивостей прототипу, обумовлених його ознаками, показує, що одержанню очікуваного технічного результату при використанні прототипу перешкоджають такі причини.

Якісний і кількісний склад відомого лікарського препарату не забезпечує одержання аерозольної лікарської форми з високою ефективністю у від-

(19) UA (11) 39463 (13) A

ношенні стафілококів, стійких до антибіотиків. Опис способу виготовлення прототипу не дає рекомендацій по використанню у відомій аерозольній лікарській формі такого антибактеріального препарату як хлорофіліпт. Відсутні також рекомендації по одержанню нової аерозольної лікарської форми з хлорофіліптом, яка забезпечувала б стабільний вміст хлорофіліпту в дисперсному струмені препарату в такій кількості, при якій препарат, не проявляючи токсичності, забезпечує підвищену ефективність у відношенні стафілококів, стійких до антибіотиків.

У основу винаходу поставлена задача створити такий спосіб виготовлення антибактеріального лікарського препарату для місцевого застосування у вигляді аерозолі, у якому удосконалення шляхом введення нових компонентів при заданому їхньому співвідношенні та новій послідовності дій при змішуванні компонентів дозволило б при використанні винаходу забезпечити досягнення технічного результату, що полягає в одержанні нової аерозольної лікарської форми з хлорофіліптом, яка забезпечує стабільний вміст хлорофіліпту в дисперсному струмені препарату в такій кількості, при якій препарат, не проявляючи токсичності, забезпечує підвищену ефективність у відношенні стафілококів, стійких до антибіотиків.

Винахід, що пропонується, характеризується такими суттєвими ознаками, які виражені визначеними поняттями, достатніми для їхньої ідентифікації, спрямовані на рішення поставленої задачі і достатні для досягнення очікуваного технічного результату в усіх випадках, на які поширюється обсяг правової охорони.

Спосіб виготовлення антибактеріального лікарського препарату для місцевого застосування, який пропонується, включає змішування препарату антибактеріальної дії, стабілізатора твін-80, спирту етилового, гліцерину і води очищеної і наступне фасування отриманої композиції в аерозольні балони. Від прототипу спосіб відрізняється тим, що як препарат антибактеріальної дії використовують густий екстракт хлорофіліпту. При цьому на першій стадії виготовлення антибактеріального лікарського препарату густий екстракт хлорофіліпту змішують зі спиртом етиловим 96%-им і додавають стабілізатор твін-80. На другій стадії в іншій місткості змішують воду очищену і гліцерин до одержання однорідного розчину. Потім, на третій стадії, при постійному перемішуванні об'єднують раніше отримані розчини, додаючи залишкову кількість води до 100%-го складу лікарського препарату, при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

густи екстракт хлорофіліпту (у перерахунку на 100%)	0,18-0,22
спирт етиловий 96%-ий	2,55-3,45
гліцерин	7,08-9,59
твін-80	0,9-1,1
вода очищена	до 100

Густий екстракт хлорофіліпту - кубовий залишок бензольного витягу хлорофіліпту, густа маса темно-зеленого кольору - являє собою складний органічний препарат, що містить суміш хлорофілів із листів евкаліпту. Екстракт хлорофіліпту спроможний утворювати з водою розчини, у яких ступінь розчинності хлорофіліпту залежить від вмісту в

розчині спирту етилового і стабілізатора твін-80 (ФС 42-2540-88)

Антибактеріальний лікарський препарат для місцевого застосування, який виготовлений за способом, що пропонується, являє собою аерозольну лікарську форму препарату, що містить хлорофіліпт. За зовнішнім виглядом - це злепка опалесцентна рідина від ясно-зеленого до зеленого кольору зі специфічним запахом.

При використанні винаходу очікується досягнення технічного результату, що полягає в одержанні нової аерозольної лікарської форми з хлорофіліптом, яка забезпечує стабільний вміст хлорофіліпту в дисперсному струмені препарату в такій кількості, при якій препарат, не проявляючи токсичності, забезпечує підвищену ефективність у відношенні стафілококів, стійких до антибіотиків.

Між викладеними у формулі винаходу суттєвими ознаками винаходу і технічним результатом, що досягається, існує такий причинно-наслідковий зв'язок.

Проведені дослідження показали, що антибактеріальний лікарський препарат для місцевого застосування на водній основі з хлорофіліптом, виготовлений по способу, що пропонується, проявляє антибактеріальну активність, виявляє бактерицидну і бактериостатичну дію. Антибактеріальна активність досліджуваного препарату обумовлена властивістю тільки самого хлорофіліпту, антибактеріальна дія якого полягає в тому, що він проявляє інгібуючу дію на зростання бактерій, що особливо ефективно у відношенні стафілококів, стійких до антибіотиків. А ось антибактеріальна дія спирту етилового 96%-го, що входить до складу цього препарату, починає виявлятися тільки в розчинах спирту з концентрацією не менше 12%, що більш ніж у три рази перевищує максимальну масову долю спирту етилового в препараті, що пропонується. Запровадження в препарат хлорофіліпту у кількості менше ніж 0,18% (у перерахунку на 100%) не забезпечує заданого лікувального ефекту. Запровадження в препарат хлорофіліпту в кількості більш 0,22% практично не впливає на прояв лікувального ефекту, але призводить до зниження розчинності хлорофіліпту у воді. Це у свою чергу дестабілізує вміст хлорофіліпту в дисперсному струмені препарату. Запровадження спирту етилового 96%-го в кількості менше ніж 2,55% не забезпечує необхідний ступінь розчинення хлорофіліпту у воді, а вводити спирту етилового більш ніж 3,45% недоцільно.

Запровадження в препарат, що пропонується, заданої кількості спирту етилового, гліцерину і стабілізатора твін-80 забезпечує, при оптимальній поверхневій активності, таку розчинність хлорофіліпту у воді, при якій у дисперсному струмені препарату буде міститися стабільна кількість хлорофіліпту. І це саме така кількість хлорофіліпту, при якій препарат при місцевому застосуванні, не проявляючи токсичності, забезпечує підвищену ефективність у відношенні стафілококів, стійких до антибіотиків.

Для забезпечення оптимальної поверхневої активності і одержання стабільного колоїдного розчину хлорофіліпту в дисперсному струмені, в препарат необхідно ввести гліцерину майже в два рази більше, ніж у прототипі, а стабілізатора твін-

80 - майже в два рази менше. Запровадження гліцерину в кількості менше ніж 7,08%, а стабілізатора твін-80 менше ніж 0,9% не забезпечує необхідних властивостей аерозольного дисперсного середовища, а запровадження гліцерину більш ніж 9,59%, а стабілізатора твін-80 більш ніж 1,1%, практично не впливає на стабільність утримання необхідної кількості хлорофіліпту в дисперсному струмені препарату.

Змішування попередньо приготовленої на першій стадії суміші хлорофіліпту, спирту етилового і стабілізатора твін-80 з отриманої на другій стадії сумішшю гліцерину і води забезпечує, при оптимальній поверхневій активності, таку розчинність хлорофіліпту у воді, при якій у дисперсному струмені препарату буде утримуватися стабільна кількість хлорофіліпту. І це саме така кількість хлорофіліпту, при якій препарат при місцевому застосуванні, не проявляючи токсичності, забезпечує підвищену ефективність у відношенні стафілококів, стійких до антибіотиків.

При використанні винаходу очікується досягнення додаткового технічного результату, що полягає в спрощенні одержання дисперсного струменю препарату зі стабільним утриманням хлорофіліпту. Це обумовлено тим, що розпилення препарату для місцевого застосування, що пропонується, може здійснюється після ручного накачування повітря в балон із препаратом, замість додаткового запровадження для цих цілей пропеленту хладон-12 (дихлордифторметану) у відомий склад препарату за прототипом.

У конкретному прикладі спосіб виготовлення антибактеріального лікарського препарату для місцевого застосування, що пропонується, відповідно до формули винаходу, реалізується таким чином.

Як вихідну сировину використовують такі компоненти:

- густий екстракт хлорофіліпту;
- спирт етиловий 96%-ий (ДФС 42У-001-97);
- гліцерин дистильований (ДС 6824-76, вищий сорт);
- твін-80 (ФС 42-2540-88);
- вода очищена (ФС 42-2619-89).

Необхідну кількість компонентів розраховують з умови забезпечення для одного аерозольного балона на 30 г. такого складу для лікарського препарату,:

густи екстракт
хлорофіліпту
(у перерахунку на
100%) 0,054-0,066 г 0,18-0,22%

спирт етиловий		
96%-ий	0,765-1,035 г	2,55-3,45%
гліцерин	2,125-2,875 г	7,08-9,59%
твін-80	0,270-0,330 г	0,9-1,1%
вода очищена	до 30 г	до 100 мас. %

Антибактеріальний лікарський препарат для місцевого застосування - "Хлорофіліпт-аерозоль" - наготавлиють таким чином. На першій стадії в місткості при 80°C протягом 5-10 хвилин змішують задану кількість густого екстракту хлорофіліпту зі спиртом етиловим 96%-им, після чого добавляють стабілізатор твін-80. На другій стадії в іншій місткості протягом 10-30 хвилин змішують задану кількість дистильованої води і гліцерину до одержання однорідного розчину. Потім на третій стадії при постійному перемішуванні об'єднують раніше отримані розчини, додаючи залишкову кількість дистильованої води до 100%-го складу лікарського препарату. Отриманий препарат старанно перемішують, прохолоджують до кімнатної температури і фасують у підготовлені аерозольні балони, розраховані на 30 г препарату. Склад компонентів в однім балоні такий:

густи екстракт хлорофіліпту (у перерахунку на 100%)	0,060 г	0,2%
спирт етиловий 96%-ий	0,900 г	3,0%
гліцерин	2,500 г	8,3%
твін-80	0,300 г	1,0%
вода очищена	до 30 г	до 100 мас. %

Приклади складів антибактеріального лікарського препарату, що пропонується, у яких вміст компонентів відповідає оптимальним і зазначеним у формулі винаходу граничним значенням, а також значенням, що виходять за граничні значення, указані в нижченаведеній таблиці.

Проведені експерименти показали, що у вищенаведених в таблиці оптимальних межах чисельних значень вмісту компонентів, включених у формулу винаходу, забезпечується, при оптимальній поверхневій активності, така розчинність хлорофіліпту у воді, яка забезпечує стабільний вміст хлорофіліпту в дисперсному струмені препарату в такій кількості, при якій препарат, не проявляючи токсичності, забезпечує підвищену ефективність у відношенні стафілококів, стійких до антибіотиків.

Числові значення співвідношень компонентів, що включені у формулу винаходу, отримані експериментально.

Таблиця

№	Вміст компонентів, мас., %					Примітка
	Густи екстракт хлорофіліпту (на 100%)	Спирт етиловий 96%-ий	Гліцерин	Твін-80	Вода	
1	0,17	3,0	8,3	1,0	до 100	Низька антимікробна активність
2	0,18	3,0	8,3	1,0	до 100	Відповідає вимогам
3	0,2	3,0	8,3	1,0	до 100	Відповідає вимогам
4	0,22	3,0	8,3	1,0	до 100	Відповідає вимогам
5	0,24	3,0	8,3	1,0	до 100	Вміст хлорофіліпту в дисперсному струмені нестабільний

№	Вміст компонентів, мас., %					Примітка
	Густий екстракт хлорофіліпту (на 100%)	Спирт етило- вий 96%-ий	Гліцерин	Твін-80	Вода	
6	0,2	2,53	8,3	1,0	до 100	Вміст хлорофіліпту в дисперсному струмені нестабільний
7	0,2	2,55	8,3	1,0	до 100	Відповідає вимогам
8	0,2	3,45	8,3	1,0	до 100	Відповідає вимогам
9	0,2	3,47	8,3	1,0	до 100	Вміст спирту завищений
10	0,2	3,0	7,06	1,0	до 100	Вміст хлорофіліпту в дисперсному струмені нестабільний
11	0,2	3,0	7,08	1,0	до 100	Відповідає вимогам
12	0,2	3,0	9,59	1,0	до 100	Відповідає вимогам
13	0,2	3,0	9,61	1,0	до 100	Вміст гліцерину завищений
14	0,2	3,0	8,3	0,8	до 100	Вміст хлорофіліпту в дисперсному струмені нестабільний
15	0,2	3,0	8,3	0,9	до 100	Відповідає вимогам
16	0,2	3,0	8,3	1,1	до 100	Відповідає вимогам
17	0,2	3,0	8,3	1,3	до 100	Вміст стабілізатору твін-80 завищений

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
