



УКРАЇНА

(19) UA (11) 75740 (13) C2
(51) МПК (2006)
A61K 31/185
A61K 31/14
A61P 33/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) АКАРИЦИДНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

1

(21) 20040503834
(22) 21.05.2004
(24) 15.05.2006
(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.
(72) Палій Гордій Кіндратович, Ковальчук Валентин Петрович, Кошет Тамара Олександрівна, Палій Віктор Гордійович, Третяков Максим Сергійович
(73) ПАЛІЙ ГОРДІЙ КІНДРАТОВИЧ
(56) UA, C2, 39207, 15.06.2001
UA, C2, 25538, 15.10.2001
UA, C2, 34117, 15.02.2001

2

RU, C1, 2 191 002, 20.10.2001
RU, C1, 2 210 365, 20.08.2003
(57) 1. Акарицидний лікарський засіб, що містить бензилбензоат і основу, який **відрізняється** тим, що додатково містить протимікробний засіб декаметоксин і желатин при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

бензилбензоат	10-25
декаметоксин	0,05-0,15
желатин	0,4-0,6
крохмально-гліцерінова основа	решта.

Винахід відноситься до медицини та фармації, зокрема до створення, виробництва та застосування мазей, що мають акарицидну та протимікробну дію.

За останні два десятиріччя захворюваність на коросту зросла з 6 до 20%. В Україні цей показник дорівнює 100 хворих на 100тис. населення. Враховуючи значну розповсюдженість цієї контагіозної хвороби, наказом МОЗ України №133 від 19.07.1995р. короста включена у перелік особливо небезпечних інфекцій і паразитарних захворювань, що вимагає активізації в розробці засобів боротьби з нею.

Крім того, перебіг корости супроводжується ускладненнями, серед яких піодермія і мікробна екзема або їх комбінація вважаються найпоширенішими. Для лікування корости використовуються різноманітні лікарські препарати. Відомі препарати, що містять сірку - сірчана мазь 10, 20 та 33%, яку використовують зовнішньо.

Відомий препарат натрію гіпосульфїт, який використовують у складі рідини Дем'яновича; при дії хлористоводневої кислоти з натрію гіпосульфїту вивільнюється оксид сірки (IV) та елементарна сірка, які чинять антипаразитарну дію. Препарат вживають зовнішньо.

Відомий препарат "Сульфодекортем", який містить сірку, гідрокортизону ацетат, вазелін, ланолин. Мазь чинить кератолітичну, антипаразитарну та протизапальну дію; мазь втирають у

шкіру при корості, яка ускладнена дерматитом.

Відоме вживання дьогтю березового у складі мильно-дьогтярного спирту, а також мазі Вількінсона та сірчано-дьогтярної мазі для лікування корости.

Відомий препарат Кротамітон [син. Аракс], який вживається у вигляді 10% крему або лосьйону. Він має специфічну дію на збудника корости. Вживають препарат теж зовнішньо.

Відомий препарат Спрегаль, який містить піретроїд есдепалетрин, що безпосередньо впливає на нервову систему кліща *Acarus scabiei*, та піперонілу бутоксид, який потенціює дію піретроїду. Застосовують Спрегаль у вигляді аерозолю.

Найбільш близьким до винаходу, що заявляється, є лікарський засіб бензилбензоат у вигляді 20% емульсії, або мазі, чи 10% або 20% гелю. Препарат володіє протипедикульозною активністю та акарицидною дією на різні види кліщів, включно коростяний [1].

До причин, що перешкоджають у прототипі одержанню технічного результату, якого досягають у винаході, що заявляється, слід віднести значний перелік протипоказань для застосування, серед яких чільне місце займають піодермія, екзема, або їх комбінація, гнійничкові захворювання шкіри.

В основу винаходу поставлено завдання створення комбінованого лікарського засобу, який за

(19) UA (11) 75740 (13) C2

рахунок якісного і кількісного складу компонентів має більш високий рівень комплексної акарицидної та протимікробної дії і може застосовуватись у вигляді стабільної мазі, якій не притаманний синерезис.

Поставлена задача вирішується тим, що акарицидна мазь згідно з винаходом готується на крохмально-гліцериновій основі (крохмаль 7ч., гліцерин 93ч., вода 7ч.), яка при потребі легко змивається водою, не забруднює білизни, одягу хворого, не сушить шкіру, не викликає подразнення.

Поставлена задача вирішується також тим, що мазь, згідно з винаходом, містить додатково похідне четвертинних амонієвих сполук - декаметоксин, який має широкий спектр антимікробної дії, при їх співвідношенні: декаметоксину 0,05-0,15%; крохмально-гліцеринової основи до 100%.

Поставлена задача вирішується також тим, що декаметоксин, згідно з винаходом, чинить додатково емульгуючу дію завдяки поверхневій активності, яка притаманна катионактивним ПАР.

Поставлена задача вирішується також тим, що мазь, згідно з винаходом, додатково містить желатин (у кількості 0,5%), який запобігає її синерезису при зберіганні; таким чином мазь має таке співвідношення компонентів (мас. %):

бензилбензоату	10-25
декаметоксину	0,05-0,15
желатину	0,4-0,6
крохмально-гліцеринової основи	решта до 100%

Технічний результат, якого досягають при здійсненні винаходу, полягає у створенні комбінованого лікарського засобу - мазі - яка за рахунок якісного та кількісного складу компонентів має більш високий рівень комплексної акарицидної та протимікробної дії і не підлягає синерезису при тривалому зберіганні.

Незважаючи на значний досвід застосування бензилбензоату у лікуванні корости (з 1900р.), й досі відсутні комплексні препарати, які б згубно діяли на кліща-збудника корости й одночасно пригнічували б бактеріальну мікрофлору і попереджували чи виліковували мікробні ускладнення корости.

Тому особливо актуальним є завдання розробки мазей, які б впливали одночасно на декілька патогенних ланок, не були токсичними і не підлягали синерезису при зберіганні.

Засіб, що заявляється, який містить бензилбензоат і мінімальну кількість допоміжних речовин, за своїми фармакологічними та фізико-хімічними властивостями відповідає вимогам, що висуваються до препаратів, які застосовують для профілактики і лікування корости, навіть ускладненої мікробною флорою.

Для обґрунтування складу лікарської форми засобу, що заявляється, були виготовлені 5 складів мазей №№1-5, які відрізнялися кількісним вмістом компонентів (табл. 1).

Наводимо конкретні приклади одержання засобу, що заявляється у формі мазі.

Приклад 1 (склад №1)

Засіб, що заявляється, у вигляді мазі одержують шляхом виготовлення крохмально-желатино-

гліцеринової основи. Для чого 6,6г крохмалю і 0,4г желатину заливають 7мл води очищеної і витримують протягом 30хв., після чого додають 93г фармакопейного гліцерину, ретельно перемішують і нагрівають на вогні при постійному перемішуванні до одержання напівпрозорої маси. Зважують. Якщо маса основи менше, ніж 100г додають очищеної води до маси 100г і знов ретельно перемішують. Після охолодження відважують у ступку 89,5г основи, до основи додають 0,05г декаметоксину (краще для цього використовувати точний 10% розчин декаметоксину - напівфабрикат - якого в даному випадку беруть 0,5мл), ретельно перемішують і поступово, при перемішуванні додають 10,0г бензилбензоату. Одержану мазь білого кольору зі специфічним запахом фасують у пенали з контролем розкриття, або у скляні банки темного скла.

Приклад 2 (склад №2)

Для виготовлення 100г крохмально-желатино-гліцеринової основи відважують 6,55г крохмалю, 0,45г желатину і дали чинять так, як у прикладі №1. Після охолодження відважують у ступку 84,2г основи, до основи додають 0,8мл 10% концентрату декаметоксину, ретельно перемішують і поступово, при перемішуванні додають 15,0г бензилбензоату. Одержану мазь білого кольору зі специфічним запахом фасують, як вказано у прикладі №1.

Приклад 3 (склад №3)

Для виготовлення 100г крохмально-желатино-гліцеринової основи відважують 6,5г крохмалю, 0,5г желатину і далі чинять так, як у прикладі №1. Після охолодження відважують у ступку 79,0г основи, до неї додають 1мл 10% концентрату декаметоксину, ретельно перемішують і поступово, при перемішуванні, додають 20,0г бензилбензоату. Одержану мазь білого кольору зі специфічним запахом фасують, як вказано у прикладі №1.

Приклад 4 (склад №4)

Для виготовлення 100г крохмально-желатино-гліцеринової основи відважують 6,45г крохмалю і 0,55г желатину і далі чинять так, як у прикладі №1. Після охолодження основи відважують у ступку 74,0г основи, до неї додають 1мл 10% концентрату декаметоксину, ретельно перемішують і поступово, при перемішуванні додають 25,0г бензилбензоату. Одержану мазь білого кольору зі специфічним запахом фасують як вказано у прикладі №1.

Приклад 5 (склад №5)

Для виготовлення 100г крохмально-желатино-гліцеринової основи відважують 6,4г крохмалю і 0,6г желатину і далі чинять так, як у прикладі №1. Після охолодження відважують у ступку 73,5г основи, до неї додають 1,5мл 10% концентрату декаметоксину, ретельно перемішують і поступово, при перемішуванні додають 25,0г бензилбензоату. Одержану мазь білого кольору зі специфічним запахом фасують, як вказано у прикладі №1.

Всі склади засобу, що заявляється, створені з урахуванням необхідних вимог до мазей-емульсій, таких як біологічна активність, лікувальні властивості, вивільнення діючих речовин, стабільність при зберіганні і вживанні, відсутність подразнюючого ефекту та інші показники.

Необхідний баланс вищеназваних властивостей найбільше оптимально зберігається в складах мазей №1, 2, 3, хоч склади мазей №4, 5 теж мають право на існування.

Недоотримання кількості декаметоксину чи желатину у порівнянні з кількістю, що заявляється, не дозволяє одержати препарат, що відповідає нормам необхідних лікувальних і технологічних показників.

Склад засобу, що заявляється, підібраний експериментальним шляхом і при застосуванні декаметоксину у кількості менше, ніж заявлено, утворюється емульсійна мазь, що не поглинає бензилбензоат, вона швидко розшаровується при зберіганні і непридатна для фасування. Збільшення кількості желатину, наприклад до 1% приводить до утворення занадто "крутої" маси, що важко фасується і погано намащується на шкіру.

Для обґрунтування складів лікарського засобу, що заявляється, були проведені дослідження основних напрямків його специфічної акарицидної та протимікробної активності, які мають важливе значення для здійснення патогенетичної терапії.

В процесі дослідження було доведено, що засіб, який заявляється, чинить протимікробну дію на широкий спектр мікроорганізмів, проявляє акарицидну дію на збудника корости, прискорює репаративні процеси в уражених ділянках шкіри.

Дослідження чутливості мікроорганізмів - представників резидентної та транзитної мікрофлори шкіри до засобу, що заявляється, показали наступне. Оскільки до складу прототипу мазі бензилбензоату на пропіленгліколевій основі, яку випускає фармацевтична промисловість, входить протимікробний засіб N-цетилпіридинію хлорид, тому його використовували для порівняльного вивчення. Результати порівняльного вивчення протимікробної активності засобу, що заявляється і препарату порівняння наведені у табл.2.

Дані наведені в табл. 1. свідчать про те, що засіб, який заявляється, статистично достовірно переважав по протимікробній активності прототип у відношенні стафілококів, стрептококів, кишкових паличок та протею.

Порівняльне дослідження акарицидної активності засобу, що заявляється, та мазі бензилбензоату на пропіленгліколевій основі *in vitro* проводили на кліщах *Proptes cuniculi* - збуднику корости у тварин. Силу впливу препарату оцінювали за експозицією втрати кліщами здатності до активного руху і прояву ознак

загибелі після контакту з досліджуваними препаратами.

Результати вивчення акарицидних властивостей засобу, що заявляється, і прототипу ілюструє табл.3.

Аналіз наведених в табл. 3 даних дозволяє зробити висновок, що засіб, який заявляється, по показниках акарицидного впливу переважав прототип, оскільки знерухомлення кліщів після контакту з ним відбувалось у скороченні в порівнянні з прототипом терміни.

Результати вивчення лікувальної ефективності засобу, що заявляється, шляхом клінічних спостережень хворих з коростою, що перебували на стаціонарному лікуванні в Вінницькому обласному шкірно-венерологічному диспансері, наведено в табл.4.

Як свідчать наведені в табл. 4 дані клінічних спостережень, в результаті лікування хворих коростою засобом, що заявляється, досягли скорочення строку, протягом якого зникало відчуття свербіжу та не виявлялись нові коростяні ходи на уражених ділянках шкіри, що підтверджує переваги лікувальної ефективності засобу, що заявляється, у порівнянні з прототипом.

Побічною дією бензилбензоату, що спостерігається з високою частотою, є розвиток контактного дерматиту в процесі лікування та по його завершенні. У 2 хворих з числа тих, яким застосовували мазь бензилбензоат на поліпропіленовій основі (прототип), по завершенні курсу лікування спостерігали симптоми контактного дерматиту. В групі хворих, яких лікували засобом, що заявляється, випадків контактного дерматиту не виявили, що також його характеризує позитивно.

Таким чином, засіб, що заявляється, вигідно відрізняється від прототипу та аналогів за технологією виготовлення, завдяки наявності емульгуючих властивостей у декаметоксину, високою акарицидною активністю, широким спектром протимікробної дії по відношенню до збудників гнійно-запальних ускладнень корости, володіє більш високою терапевтичною ефективністю при місцевому застосуванні в комплексному лікуванні хворих коростою та профілактиці її ускладнень. Препарат не чинить місцевоподразнюючої дії, немає інших побічних ефектів, які характерні для прототипу і аналогів. На відміну від прототипу його доцільно застосовувати для лікування форм корости, ускладнених гноячковими ураженнями.

Таблиця 1

Склади засобу, що заявляється

Вміст компонентів	Склади компонентів, %				
	1	2	3	4	5
Бензилбензоату	10,0	15,0	20,0	25,0	25,0
Декаметоксину	0,05	0,08	0,10	0,10	0,15
Желатину	0,40	0,45	0,50	0,55	0,60
Основи крохмально-гліцеринової	Решта, до 100%				

Таблиця 2

Протимікробні властивості засобу, що заявляється, та прототипу

Рід мікроорганізмів	Кількість досліджених штамів	Препарат, що заявляється	N-цетилпіридинію хлорид	Показник вірогідності, відмінностей (p)
		МБЦК* в мкг/мл (M±m)		
Staphylococcus	27	2,35±0,34	7,78±1,32	<0,05
Streptococcus	7	3,12±0,75	6,32±1,07	<0,05
Escherichia	11	8,18±2,16	27,15±5,76	<0,05
Proteus	13	36,94±7,72	117,50±26,92	<0,05

*МБЦК - мінімальна бактерицидна концентрація

Таблиця 3

Результати дослідження акарицидної активності засобу, що заявляється, і прототипу

Досліджуваний препарат	Експозиція спостереження (хв.)			
	15	30	60	120
Контроль (кліщі, що не контактували з препаратами)	++++	++++	++++	+++
Засіб, що заявляється	+++	---	---	---
Мазь бензилбензоату на пропіленгліколевій основі (прототип)	+++	+++	+++	---

Примітка: Критерії оцінки активності руху кліщів: ++++ дуже активні; +++ активні; ++ помірно активні; + рух кінцівок без пересування з місця; - відсутність руху та скорочень кінцівок

Таблиця 4

Результати клінічного вивчення ефективності засобу, що заявляється

Показники клінічної ефективності	Препарат, що застосовується	
	Препарат, що заявляється	Мазь бензилбензоату (прототип)
Кількість хворих в групі	15	18
Зникнення свербіжу	2*	3*
Відсутність нових коростяних ходів на шкірі	2*	3*
Розвиток контактного дерматиту по завершенні лікування	0**	2**

* термін зникнення симптому після початку лікування (доба);

** кількість випадків з числа хворих, що спостерігались