



УКРАЇНА

(19) UA (11) 53991 (13) U

(51) МПК (2009)

C09D 5/14

C02F 1/50

A61L 2/16

A61K 31/155

A61K 8/14

A61P 31/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ДЕЗІНФЕКТАНТ НА ЛІПОСОМАЛЬНІЙ ОСНОВІ

1

2

(21) u201004510

(22) 19.04.2010

(24) 25.10.2010

(46) 25.10.2010, Бюл.№ 20, 2010 р.

(72) КОСІНОВ МИКОЛА ВАСИЛЬОВИЧ,
КАПЛУНЕНКО ВОЛОДИМИР ГЕОРГІЙОВИЧ(73) КОСІНОВ МИКОЛА ВАСИЛЬОВИЧ,
КАПЛУНЕНКО ВОЛОДИМИР ГЕОРГІЙОВИЧ

(57) 1. Дезінфектант на ліпосомальній основі, що містить воду, фосфоліпід, вибраний з групи, що складається з фосфатидилхоліну, фосфатидилетаноламіну, фосфатидилсерину, фосфатидилінозитулу, фосфатидилгліцерину, фосфатидової кислоти, сфінгофосфоліпиду, фосфоліпідів яєць або соєвих бобів або їх сумішей, і щонайменше одну діючу речовину з

діюча речовина з групи, що включає перекис водню, йод, спирт, бензалконіумхлорид, полігексаметиленгуанідину гідрохлорид, полігексаметиленгуанідину фосфат, дихлорізоціанурат натрію, четвертинні амонієві сполуки, амфолан, хлоргексидину біглюконат, глутаровий альдегід

фосфоліпід

карбоксилат срібла

карбоксилат міді

карбоксилат магнію

карбоксилат цинку

карбоксилат золота

карбоксилат платини

карбоксилат паладію

карбоксилат іридію

карбоксилат олова

карбоксилат титану

вода

групи, що включає четвертинні амонієві сполуки, перекис водню, йод, спирт, бензалконіумхлорид, полігексаметиленгуанідину гідрохлорид, полігексаметиленгуанідину фосфат, дихлорізоціанурат натрію, амфолан, хлоргексидину біглюконат, глутаровий альдегід, який **відрізняється** тим, що додатково містить карбоксилати щонайменше одного біоцидного металу з групи, що включає срібло, мідь, магній, цинк, золото, платину, паладій, іридій, олово, титан, отримані взаємодією нано- і мікрочастинок вказаних металів, їх оксидів і гідроксидів з карбоноювою кислотою.2. Дезінфектант на ліпосомальній основі за п.1, який **відрізняється** тим, що його компоненти узяті в наступних кількостях, в мг/л:

0,1-50000

500-40000

0,001-5000

0,01-5000

1-5000

0,01-5000

0,0001-100

0,0001-100

0,0001-100

0,0001-100

0,01-5000

0,01-5000.

до 1000мл.

3. Дезінфектант на ліпосомальній основі за п.1, п.2, який **відрізняється** тим, що містить карбоксилати вказаних металів на основі харчових кислот.4. Дезінфектант на ліпосомальній основі за п.1, який **відрізняється** тим, що містить карбоксилати вказаних металів, які отримані на основі нано- і мікрочастинок цих металів, їх оксидів і їх гідроксидів розміром від 1нм до 15мкм.5. Дезінфектант на ліпосомальній основі за п.1, який **відрізняється** тим, що як водний розчин карбоксилатів металів містить дезінфікуючий засіб "ШУМЕРСЬКЕ СРІБЛО".6. Дезінфектант на ліпосомальній основі за п.1, який **відрізняється** тим, що додатково містить необов'язкові добавки з числа загусників, ароматизаторів, консервантів, антиоксидантів.

(13) U

(11) 53991

(19) UA

Корисна модель відноситься до екологічно чистих препаратів, що володіють біоцидними властивостями, і може бути використана як дезинфектант в медицині, ветеринарії, текстильній і будівельній індустрії, транспорті, сільському господарстві, в харчовій промисловості, в побуті і різних інших областях.

Однією з перспективних груп біоцидів є різні похідні гуанідину (Англ. пат. 821113, 1959, кл. 15 (2) G; А.С. СССР 1184296, 1983, кл. D06M14/04; П.А.Гембицкий. Синтез метацида.- Хим. Пром. - 1984.- №2. - С.18-19; Пат. СССР 1687261, 1991, кл. A61B2/16), що поєднують хороші біоцидні властивості з відносною малотоксичністю. Серед вказаних похідних найбільш відомі полігексаметиленгуандін (ПГМГ) і його солі з кислотами, зокрема, гідрохлорид (ПГМГ-Х) (А.С. СССР 247463, 1968, кл. A61B2/16; А.С. СССР 1698061, 1991, кл. B27K3/34), запропоновані для боротьби з бактерійними забрудненнями.

Проте вказані препарати не володіють пролонгованою дією, малоефективні в низьких концентраціях.

Особливою привабливістю як дезинфектанти характеризуються речовини, що відносяться до четвертинних амонієвих сполук і їх клатратів у складі біоцидних композицій, де діюча речовина представлена у формі ліпосом. Ліпосоми, реалізуючи принципи нанобіотехнології, забезпечують досягнення принципово нових ефектів, таких як цільова доставка діючої речовини в клітини патогена і ефективне зв'язування з мембранами клітин.

Ліпосоми - це мікроскопічні заповнені рідиною сферичні частинки, оболонка яких складається з молекул природних фосфоліпідів, що і клітинні мембрани. Водорозчинні діючі речовини поміщені у внутрішній водний простір ліпосом, а жиророзчинні - в ліпідну мембрану. Останнім часом ліпосоми знаходять все більше визнання в світі як перспективні носії лікарських речовин і антимікробних речовин, оскільки речовини, що вводяться у складі ліпосом, більш ефективні і менш токсичні, ніж речовини, що вживаються у вільному виді.

Використання ліпосомальної системи дозволяє зберегти високу ефективність діючої речовини, істотно понизити концентрацію діючої речовини в композиції, зменшити необхідний час експозиції для досягнення достатнього ступеня нейтралізації патогенів. Ліпосома є частинкою з переважним розміром від декількох десятків нанометрів аж до мікрон, усередині оболонки якої, що складається з ліпідів, розташовуються молекули інших речовин. Такі частинки складаються з оболонки, утвореної ліпідами, зокрема - фосфоліпідами, структурованого у вигляді оболонкового шару, що охоплює внутрішню порожнину, в якій можуть знаходитися молекули іншої речовини або речовин. Оболонка ліпосом є "напівпроникною" для молекул води і іонів. Для ліпосом характерна здатність включати і

утримувати речовини різної природи. Круг речовин, що включаються в ліпосоми, достатньо широкий - від неорганічних іонів і низькомолекулярних органічних сполук до крупних білків і нуклеїнових кислот (див. Н.Б.Бажутин, В.В.Золін, А.А.Колокольцов, С.Н.Таргонский. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ. «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ». №3, 2007р. С.1).

Недоліком відомих дезинфектантів на ліпосомальній основі є відносно короткий термін дії.

Відома фармацевтична ліпосомна аерозольна композиція, що містить близько 12-30мг/мл фармацевтичної сполуки і близько 130-375мг/мл вихідної концентрації фосфоліпідів, вибраного з групи, що складається з фосфатиділхоліда яєчного жовтка, фосфатиділхоліда гідратованих соєвих бобів, діміристоїлфосфатиділхоліда, ділауроїлфосфатиділхоліна, діолісоїлдіпальмітоїлфосфатиділхоліда і діпальмітоїлфосфатиділхоліда (Заявка России №99101940. ВЫСОКОДОЗИРОВАННЫЕ ЛИПОСОМНЫЕ АЭРОЗОЛЬНЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ. МПК A61K9/12). Оpubл. 27.11.2000).

Недоліком композиції є низька ефективність і вузький спектр біоцидної дії.

Найбільш близьким до пропонованого є дезинфектант на ліпосомальній основі, що містить воду, фосфоліпід, вибраний з групи, що складається з фосфатиділхоліна, фосфатиділетаноламіна, фосфатиділсерина, фосфатиділінозитола, фосфатиділгліцерину, фосфатидової кислоти, сфингофосфоліпіда, фосфоліпідів яєць або соєвих бобів або їх сумішей, і діючу речовину з четвертинних амонієвих сполук у формі його клатрату з сечовиною (карбамідом), при цьому вміст четвертинних амонієвих сполук складає від 0,05 до 7% за масою, а вміст фосфоліпідів складає від 0,05 до 3% за масою (див. Патент России №2353395. БИОЦИДНАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ОСНОВЕ. МПК A61L2/16 (2006.01), A61K8/14 (2006.01), A61P31/04 (2006.01). Оpubл. 27.04.2009).

Недоліком відомого дезинфектанта на ліпосомальній основі є відносно короткий термін дії і вузький спектр біоцидної дії.

В основу корисної моделі поставлена задача розширити спектр біоцидної дії дезинфектанта і отримати пролонгований ефект біоцидної дії.

Запропонований, як і відомий дезинфектант на ліпосомальній основі містить воду, фосфоліпід, вибраний з групи, що складається з фосфатиділхоліна, фосфатиділетаноламіна, фосфатиділсерина, фосфатиділінозитола, фосфатиділгліцерину, фосфатидової кислоти, сфингофосфоліпіда, фосфоліпідів яєць або соєвих бобів або їх сумішей, і, щонайменше, одну діючу речовину з групи, що включає четвертинні

амонієві сполуки, перекис водню, йод, спирт, бензалконіумхлорид, полігексаметиленгуанідина гідрохлорид, полігексаметиленгуанідина фосфат, дихлоризоціанурат натрію, амфолан, хлоргексидину біглюконат, глутаровий альдегід, і, відповідно до цієї пропозиції, додатково містить карбоксилати, щонайменше, одного біоцидного

металу з групи, що включає срібло, мідь, магній, цинк, золото, платину, паладій, іридій, олово, титан, отримані взаємодією нано- і мікрочастинок вказаних металів, їх оксидів і гідроксидів з карбоною кислотою. При цьому його компоненти узяті в наступних кількостях, в мг/л:

діюча речовина з групи, що включає перекис водню, йод, спирт, бензалконіумхлорид, полігексаметиленгуанідина гідрохлорид, полігексаметиленгуанідина фосфат, дихлоризоціанурат натрію, четвертинні амонієві сполуки, амфолан, хлоргексидину біглюконат, глутаровий альдегід	0,1-50000
фосфоліпід	500-40000
карбоксилат срібла	0,001-5000
карбоксилат міді	0,01-5000
карбоксилат магнію	1-5000
карбоксилат цинку	0,01-5000
карбоксилат золота	0,0001-100
карбоксилат платини	0,0001-100
карбоксилат паладію	0,0001-100
карбоксилат іридію	0,0001-100
карбоксилат олова	0,01-5000
карбоксилат титану	0,01-5000
вода	до 1000мл.

При цьому містить карбоксилати металів на основі харчових кислот, які отримані на основі нано- і мікрочастинок цих металів, їх оксидів і їх гідроксидів розміром від 1нм до 15мкм, а в якості водного розчину карбоксилатів металів містить дезінфікуючий засіб «ШУМЕРСЬКЕ СРІБЛО». При цьому додатково містить необов'язкові добавки з числа загусників, ароматизаторів, консервантів, антиоксидантів.

Дезінфектант на ліпосомальній основі додатково містить карбоксилати, щонайменше, одного біоцидного металу з групи, що включає

срібло, мідь, магній, цинк, золото, платину, паладій, іридій, олово, титан, отримані взаємодією нано- і мікрочастинок вказаних металів, їх оксидів і гідроксидів з карбоною кислотою. Це розширює спектр біоцидної дії дезінфікуючого засобу і дозволяє отримати пролонгований ефект біоцидної дії.

Дезінфектант на ліпосомальній основі містить карбоксилати металів на основі харчових кислот. Це підвищує екологічну чистоту засобу.

Компоненти узяті в наступних кількостях, в мг/л:

діюча речовина з групи, що включає перекис водню, йод, спирт, бензалконіумхлорид, полігексаметиленгуанідина гідрохлорид, полігексаметиленгуанідина фосфат, дихлоризоціанурат натрію, четвертинні амонієві сполуки, амфолан, хлоргексидину біглюконат, глутаровий альдегід	0,1-50000
фосфоліпід	500-40000
карбоксилат срібла	0,001-5000
карбоксилат міді	0,01-5000
карбоксилат магнію	1-5000
карбоксилат цинку	0,01-5000
карбоксилат золота	0,0001-100
карбоксилат платини	0,0001-100
карбоксилат паладію	0,0001-100
карбоксилат іридію -	0,0001-100
карбоксилат олова	0,01-5000
карбоксилат титану	0,01-5000
вода	до 1000мл.

При концентрації компонентів менше нижньої межі знижується ефективність знезаражувальної дії. Концентрація вище верхньої межі призводить до дорожчання дезінфектанта. Крім того, при високих концентраціях розчин стає нестійким і потребує введення стабілізуючих добавок.

Дезінфектант на ліпосомальній основі містить карбоксилати металів, які отримані на основі нано- і мікрочастинок цих металів, їх оксидів і їх гідроксидів розміром від 1нм до 15мкм.

Наночастинки розміром менше 1нм важко отримувати, і їх собівартість дуже висока, що призводить до значного здорожчання карбоксилатів металів і, відповідно, дезінфікуючого засобу. При розмірі більше 15мкм частинки втрачають високу активність і взаємодія карбонової кислоти і частинок металів значно ускладнюється.

В якості водного розчину карбоксилатів металів дезінфектант на ліпосомальній основі

містить засіб «ШУМЕРСЬКЕ СРІБЛО». Це дозволяє понизити вартість дезінфектанта (див. патент України №46624. ДЕЗІНФІКУЮЧИЙ ЗАСІБ "ШУМЕРСЬКЕ СРІБЛО" МПК (2006) C02F1/50, B22F9/16. Опубл. 25.12.2009, бюл. №24)

Дезінфектант на ліпосомальній основі додатково містить необов'язкові добавки з числа загусників, ароматизаторів, консервантів, антиоксидантів. Це розширює область його застосування.

Приклад 1.

Дезінфектант на ліпосомальній основі отримують таким чином.

Спочатку отримують карбоксилати бактерицидних металів. Для цього отримують колоїдний розчин нано- і макрочастинок металів диспергуванням магнієвих, цинкових, мідних, срібних, золотих, платинових, паладієвих, іридієвих, олов'яних, титанових гранул імпульсами електричного струму у воді (див. Патент України на корисну модель №23550. Спосіб ерозійно-вибухового диспергування металів. МПК B22F9/14. Опубл. 25.05.2007. Бюл. №7.) При проходженні через ланцюжки електропровідних гранул імпульсів електричного струму в точках контактів гранул одна з одною виникають іскрові розряди, в яких здійснюється вибухоподібне диспергування матеріалу. У каналах розряду температура досягає 10 тис. градусів. Ділянки поверхні гранул в зонах іскрових розрядів плавляться і вибухоподібно руйнуються на нано- і мікрочастинки і пару.

Розплавлені мікро- і нанокраплі металу, знаходячись у вільному польоті, набувають сферичної форми. Продукти руйнування охолоджуються у воді. У воді накопичуються частинки в зваженому стані, утворюючи колоїдний розчин мікро- і наночастинок. У колоїдний розчин мікро- і наночастинок металів, оксидів металів, гідроксидів металів, що утворився, додають карбонову кислоту. Для прискорення процесу розчин підігрівують і інтенсивно перемішують. Температуру колоїдного розчину встановлюють більше 40°C, переважно близько 70°C. Це значно інтенсифікує процес отримання карбоксилатів. За рахунок високої хімічної активності мікро- і наночастинок відбувається утворення карбоксилатів металів. Оскільки до числа реагентів не входять ніякі інші речовини, а мікро- і наночастинки практично повністю беруть участь в хімічній реакції утворення солей карбонових кислот, то утворюються карбоксилати високої екологічної чистоти.

Розчин карбоксилатів змішують з розчином, що містить або четвертинні амонієві сполуки, або перекис водню, або йод, або спирт, або бензалконіумхлорид, або полігексаметиленгуанідина гідрохлорид, або полігексаметиленгуанідина фосфат, або дихлоризоціанурат натрію, або амфолан, або хлоргексидину біглоконат, або глутаровий альдегід.

Потім отримують ліпідну плівку шляхом емульгування фосфоліпиду, яке проводять при постійному перемішуванні розчину ліпиду в органічному розчиннику при кімнатній температурі. Розчинення ліпиду здійснюють в хлороформі, отримуючи розчин концентрацією приблизно від 5 до 50%. Отриманий розчин ліпиду висушують у вакуумі в роторному випарнику, отримуючи на його стінках плівку ліпиду. Потім в судину випарника вводиться водний розчин діючої речовини, наприклад, четвертинної амонієвої сполуки і карбоксилатів бактерицидних металів. Судину випарника піддають дії ультразвука частотою 22кГц протягом 5-45 хвилин до повного розчинення компонентів. В результаті утворюються ліпосоми, які містять в своїй порожнині водний розчин діючої речовини-четвертинну амонієву сполуку і карбоксилати бактерицидних металів. У приготований розчин, що містить ліпосоми, можуть бути додані додаткові компоненти.

Ліпосоми взаємодіють з клітинами як звичайні частинки, що підкоряються законам дифузії частинок. Зокрема, вони контактують з клітинами з високим ступенем адгезії. Відомо, що ліпосоми добре проникають через зовнішні мембрани клітин, а також легко зв'язуються з мембранними структурами, аж до вбудовування в їх структури.

Якщо усередині ліпосом знаходиться фізіологічно активна речовина, то вона, проникаючи в клітину мікроорганізму або зв'язуючись з мембраною, призведе до її пошкодження. Тобто, за рахунок включення міцел і ліпосом в структуру мембран клітин мікроорганізмів або білкових капсидів порушується їх нормальне функціонування. Крім того, ліпосоми, як і будь-які наночастинки, легко проникають через мембрани клітин, досягаючи внутрішніх компартментів. Вивільнення речовини з ліпосом, що знаходяться усередині клітини мікроорганізму, відбувається швидше, ніж поза клітиною.

Застосування ліпосом, що містять в своїй порожнині водний розчин діючої речовини, наприклад, четвертинної амонієвої сполуки і карбоксилатів бактерицидних металів, забезпечує підвищення ефективності дезінфікуючої дії, що у результаті призводить до можливості зниження концентрації діючих речовин і зменшення часу контакту з дезінфектантом.

Приклад 2.

Бактерицидну активність дезінфектанта на грамнегативні і грампозитивні мікроорганізми вивчали на моделях E.coli і S.aureus, вихідна концентрація яких дорівнювала $8,4 \times 10^7$ - $2,1 \times 10^8$ КУО/мл відповідно (7,9-8,3lg). Використовували розчин дезінфектанта у вигляді суміші полігексаметиленгуанідина фосфату з карбоксилатами срібла і міді з концентрацією карбоксилатів металів 500мг/л. Результати досліджень приведені в таблиці.

Таблиця

Тест-штам	Експозиція, годин	Концентрація дезінфектанта	Контроль умов доліду (КУО/мл)	Дослід (КУО/мл)	Ефективність знезараження (%)
E.coli (вихідна концентрація $8,4 \times 10^7$ КУО/мл)	1	нерозбавлений дезінфектант	$6,6 \times 10^6$	0	100
	2	1:10	$6,6 \times 10^6$	$2,1 \times 10^4$	100
		1:40		$2,6 \times 10^5$	99,99
		1:100		$1,9 \times 10^6$	97,52
		1:200		$2,4 \times 10^6$	96,30
	6	1:10	$6,5 \times 10^6$	0	100
		1:40		$1,4 \times 10^3$	99,99
		1:100		$9,8 \times 10^4$	99,99
		1:200		$2,3 \times 10^5$	98,51
	24	1:10	$2,0 \times 10^6$	0	100
		1:40		$4,0 \times 10^1$	100
		1:100		$1,5 \times 10^2$	99,99
		1:200		$8,6 \times 10^4$	99,82
S.aureus (вихідна концентрація $2,1 \times 10^8$ КУО/мл)	1	нерозбавлений дезінфектант	$7,1 \times 10^6$	0	100
	2	1:10	$7,1 \times 10^6$	$2,7 \times 10^5$	100
		1:40		$1,1 \times 10^6$	99,9
		1:100		$3,7 \times 10^6$	98,32
		1:200		$5,1 \times 10^6$	96,52
	6	1:10	$7,1 \times 10^5$	$6,6 \times 10^3$	100
		1:40		$1,1 \times 10^6$	99,9
		1:100		$1,0 \times 10^6$	97,3
		1:200		$1,1 \times 10^6$	96,4
	24	1:10	$6,5 \times 10^5$	0	100
		1:40		$1,6 \times 10^2$	99,99
		1:100		$1,7 \times 10^3$	99,99
		1:200		$4,7 \times 10^5$	98,78

Приведені в таблиці результати експериментальних досліджень демонструють, що дезінфектант при його безпосередньому застосуванні в нерозбавленому вигляді є ефективним дезінфектантом щодо знезараження

від вказаних бактерій при експозиції 1 години. Також приведені в таблиці дані свідчать про те, що термін експозиції мав значення для специфічної активності подальших розбавлень препарату.