



УКРАЇНА

(19) UA (11) 58897 (13) A

(51) 7 A61K31/41,31/10,31/05,A61P17/00

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

(54) ЛІКАРСЬКА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЛОКАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ ДЕРМАТОМІКОЗІВ

1

2

(21) 2002119192

(22) 19 11 2002

(24) 15 08 2003

(46) 15 08 2003, Бюл. №8, 2003 р

(72) Айзятупов Рушан Фатихович, Боряк Стелла
Алішерівна, Коротких Микола Іванович, Попов Ана-
толій Федорович, Швайка Олесь Павлович

(73) Боряк Стелла Алішерівна

(57) 1 Лікарська композиція для локального ліку-
вання дерматомікозів, що містить біфоназол та
спирт, яка відрізняється тим, що вона додатково
містить сірчану кислоту, антимікробний агент, глі-
церин та воду, а як спирт - етиловий спирт при

співвідношенні компонентів, мас. %

біфоназол	0,05-1,20
сірчана кислота	0,02-0,40
антимікробний агент	0,1-1,0
гліцерин	1,0-10,0
етиловий спирт	5,0-10,0
вода	решта

2 Лікарська композиція за п. 1, яка відрізняється
тим, що як антимікробний агент вона містить речо-
вину, вибрану з ряду фенол, резорцин, 4-
нітрофенол, 2-хлор-4-нітрофенол, уротропін, рок-
кал, формалін, нітрат срібла, сульфат міді, суль-
фат цинку, основний нітрат вісмуту

Винахід належить до галузі медицини, а саме до дерматології, і може застосовуватися для лікування дерматомікозів (грибкових уражень шкіри).

Грибкові захворювання (мікози) шкіри широко розповсюджені в усіх країнах світу, при цьому перше місце займають мікози стоп. За даними ВООЗ 1/5 частина населення Землі страждає від цього захворювання. Епідеміологічні дослідження в Росії виявили 1/3 обстежених з дерматомікозами стоп (Ж.В. Степанова. Микоспор в лечении дерматомикозов / Медико-фармацевтический вестник - 1996 - №2 - С.27).

Лікування хворих на дерматомікози, особливо, якщо є ускладнення у вигляді запалення, супроводжується певними труднощами. Справа в тому, що дерматомікози нерідко спричиняються змішаною флорою - дерматомицетами та дріжджеподібними або пліснявими грибами, дерматомицетами та бактеріями, тому терапевтичного ефекту можна досягнути тільки при застосуванні антимікозних засобів з широким спектром дії. Багаторічні дослідження в цій галузі показують, що стійкого терапевтичного ефекту можна досягнути при поєднаному застосуванні антимікозних препаратів загальної дії (пероральний прийом, наприклад, гризеофульвіну, нізоралу, ламізілу) та засобів локальної дії (протигрибкових, кератолітичних, патогенетичних). Однак, деяким хворим через гепатотоксичність та інші негативні побічні реакції приймати пероральні

антимікозні препарати протипоказано. В таких випадках проводять тільки локальне зовнішнє лікування. В такому випадку досягнення бажаного результату лікування можливе лише при застосуванні високоактивних антимікозних препаратів широкого спектру дії.

Розповсюдженість дерматомікозів, висока частота випадків поєднаних грибкових захворювань, розвиток стійкості організму до ліків, наявність протипоказань до застосування антимікозних препаратів системної дії свідчать про актуальність пошуку нових ефективних протигрибкових засобів, які проявляли б пролонговану дію, випускались в зручній формі, добре переносились хворими.

Найефективнішими протигрибковими препаратами останнього покоління для зовнішнього застосування є імідазолні похідні, вперше синтезовані в 1967 році фахівцями німецької фірми Bayer AG.

Відома лікарська композиція для локального лікування дерматомікозів на основі похідних імідазолу у вигляді крему під торговою маркою "Канестен", яку випускає Bayer AG зі складом (г) клотримазол (0,01), основа (1,0) (Ж.В. Степанова. Микоспор в лечении дерматомикозов / Медико-фармацевтический вестник - 1996 - №2 - С.28). При лікуванні мікозів гладкої шкіри лікується сверблячка, зменшуються ерозії та тріщини. Найефективніше проявляється дія відомої компо-

(13) A

(11) 58897

(19) UA

зиці при лікуванні хворих на кандидоз слизових оболонок та гладкої шкіри (60-70 %)

Недопоміжкою відомої антимікозної лікарської композиції є низька ефективність лікування уражень шкіри іншими (крім кандидів) грибовими збудниками

Відома лікарська композиція для локального лікування дерматомікозів на основі біфоназолу (інша назва - Trifonazol) (Пат. ФРН №3045913, Bayer AG, A61K31/41, 1982р.), яку розробила фірма Bayer AG, у вигляді емульсії (масло/вода) з таким складом (г)

біфоназол	1,00
"гліцерилстеарат" (суміш моно- та дигліцеридів пальмїтинової та стеаринової кислот)	9,00
цетилстеариловий спирт з 12 молями етиленоксиду	3,00
2-октилдодекано	10,00
парафін в'язко - рідкий	5,00
бензиловий спирт	5,00
вода демінералізована	до 100мл

Недопоміжками відомої композиції є значні дефіцитність та вартісність її компонентів, велика складність та вартісність апаратури і технології приготування, недостатньо швидке проникнення основного лікувального компонента в уражені біологічні тканини

Відома лікарська композиція для локального лікування дерматомікозів у вигляді розчину біфоназолу (Пат. ФРН №3045915, Bayer AG, A61K31/41, 1982р.), розроблена німецькою фармацевтичною фірмою Bayer AG, яка за сукупністю істотних ознак та за досягнутим технічним результатом є найближчою до композиції, що заявляється, і обрана за прототип. До складу відомої композиції-прототипу входять (г)

біфоназол	1,00
бензиловий спирт	5,00
гідроксипропілцелюлоза (М М 60 000)	10,00
ізопропіловий спирт	до 100мл

Відома композиція за прототипом, на відміну від відомої вищезгаданої композиції-аналога, що застосовується у вигляді емульсії біфоназолу, є спиртовим розчином. Тому вона діє ефективніше, бо швидше проникає в уражені грибом тканини

Недопоміжками відомої лікарської композиції-прототипу є все ж недостатня ефективність та довготривалість терапії при її застосуванні через недостатню здатність компонентів виключно органічної природи проникати в тканини, а також через обмеженість антимікробної дії, особливо в разі поєднання грибової та бактерійної інфекцій. Недоміжкою є також шкідливість локальної дії на шкіру (подразнення, сенсibiliзація) через значний вміст в композиції органічних розчинників - бензинового та ізопропілового спиртів

В основу винаходу поставлено задачу в лікарській композиції для локального лікування дерматомікозів шляхом введення в неї нових інгредієнтів і зміни їхнього кількісного співвідношення забезпечити прискорення проникнення активних лікувальних речовин в біологічні тканини, посилення антибактерійної дії засобу на уражені тканини, більшу

фізіологічність складу, що призведе до швидкого досягнення стійкого лікувального ефекту при відсутності негативних побічних реакцій організму. При цьому ефективність лікування в порівнянні з прототипом зростає від 70% (за прототипом) до 93%, а термін лікування скоротиться з 6 (за прототипом) до 2 місяців

Поставлена задача вирішується тим, що відома лікарська композиція для локального лікування дерматомікозів, яка містить біфоназол та спирт, додатково містить сірчану кислоту, антимікробний агент, гліцерин та воду, а в якості спирту - етиловий спирт при співвідношенні компонентів, мас. %

біфоназол	0,05-1,20
сірчана кислота	0,02-0,40
антимікробний агент	0,1 -1,0
гліцерин	1,0-10,0
етиловий спирт	5,0-10,0
вода	решта

Іншою відмінністю лікарської композиції, що заявляється, є те, що в якості антимікробного агента вона містить речовину, вибрану з ряду фенол, резорцин, 4-нітрофенол, 2-хлор-4-нітрофенол, уротролін, рокал, формалін, нітрат срібла, сульфат міді, сульфат цинку, основний нітрат вісмуту

Між сукупністю ознак винаходу і технічним результатом, якого досягають при його реалізації, існує причинно - наслідковий зв'язок

Сучасна фармакотерапія до антимікозних препаратів зовнішньої локальної дії пред'являє такі вимоги: вони повинні проявляти виразну протигрибову активність, мати широкий спектр дії, достатньо довго зберігати свою активність у тканинах, не проявляти токсичної дії, не подразнювати та не сенсibiliзувати шкіру, володіти виразною здатністю проникати в глибину шкіри чи слизової оболонки, не мати неприємного запаху чи вигляду (Ж.В. Степанова. Микоспор в лікуванні дерматомікозів / Медико-фармацевтичний вестник - 1996 - №2 - С.28). Усім переліченим вимогам відповідає лікарська композиція для локального лікування дерматомікозів, що заявляється

Відома лікарська композиція-прототип для локального лікування дерматомікозів, що включає (г) біфоназол (1,00), бензиловий спирт (5,00), гідроксипропілцелюлозу, (10,00), та ізопропіловий спирт (до 100мл), проявляє недостатню ефективність терапії при її застосуванні через низьку здатність компонентів виключно органічної природи проникати в тканини та через відсутність у її складі антимікробних агентів, особливо у випадку поєднання грибової та бактерійної інфекцій, а також шкідливість локальної дії на шкіру (подразнення, сенсibiliзація) через значний вміст в композиції нефізіологічних органічних речовин - бензинового та ізопропілового спиртів

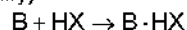
Діючою основою засобу, що заявляється, як і прототипу, є біфоназол (феніл-4-дифеніл-1-імідазоліметан). Біфоназол має широкий спектр антимікозної дії: проявляє активність щодо дерматофітів, дріжджів, пліснявих та інших грибків, збудників різнокольорового лишай та еритразми, а також деяких бактерій. За механізмом дії біфоназол близький до препаратів групи азолів (наприклад, нізоралу), однак на відміну від останніх він

подавляє біосинтез ергостеролу (найважливішого компоненту мембрани грибів) на двох різних рівнях, що викликає структурне та функціональне пошкодження клітинної мембрани грибів

Біфоназол швидко адсорбується грибами. Але біфоназол добре розчиняється тільки в органічних розчинниках, рідких органічних речовинах біологічних тканин людини. Тому біфоназол швидко проникає в тканини, де присутні, наприклад, ліпіди. Але основною рідиною людського організму є вода - неорганічна речовина, в якій біфоназол не розчиняється. Тому було вирішено в композицію ввести кислоту, яка буде хімічно взаємодіяти з біфоназолом, утворюючи комплексну сіль ("біфоназол-кислота"), можливо, добре розчинну у воді. Лабораторні дослідження підтвердили ці припущення. Одержана композиція виявилась значно ефективнішою за прототип. Імовірно, що причиною цього є її вдало підібраний якісний склад. Адже основний діючий антимікозний агент - біфоназол - після змішування з сірчаною кислотою перетворюється на комплексну сіль "біфоназол-кислота", яка стає розчинною у воді, на відміну від біфоназолу, розчинного в спиртах. Тому в якості основного розчинника в композицію ввели воду. Такий розчинник є фізіологічним, нешкідливим для шкіри, на відміну від суміші бензильового та ізопропілового спиртів. У відомій композиції-прототипі вміст бензильового та ізопропілового спиртів складає близько 90%. Окрім того, до композиції, що заявляється, введено необхідний для приготування композиції розчинник біфоназолу - етанол, який є найбільш фізіологічним спиртом для людського організму. Окрім того, для пом'якшення дії етанолу в композицію введено гліцерин. Ефективність лікарської композиції, що заявляється, підсилюється також протизапальною, антимікробною дією введених до її складу речовин, вибрані з ряду фенол, резорцин, 4-нітрофенол, 2-хлор-4-нітрофенол, уротропін, роккал, формалін, нітрат срібла, сульфат міді, сульфат цинку, основний нітрат вісмуту, які широко використовуються в практичній медицині як антисептики (Машковский М.Д. Лекарственные средства - М. Медицина, 1993 - 42 - С 455-478, 41 - С -389).

Як показали дослідження, введена до складу, що заявляється, сірчана кислота при застосуванні лікарської композиції не проявляє агресивної дії на шкіру людини, оскільки вона утворює хімічний зв'язок комплексу з біфоназолом, і кількісне співвідношення цих двох компонентів розраховано за

стехіометрією реакції комплексоутворення (див. схему)



(Схема)

де В - біфоназол, HX - кислота, В·HX - комплекс біфоназолу і кислоти

Причому, дослідним шляхом доведена наявність синергетичного ефекту при поєднанні у складі лікарської композиції, що заявляється, комплексу біфоназол-кислота та антимікробного агента

Співвідношення в композиції інгредієнтів біфоназол-кислота відповідає 0,05-1,20/0,02-0,40. Якщо кількість біфоназолу менша за 0,05мас %, а кислоти - за 0,02, то ефективність такої композиції дуже низька через сильне розведення. Якщо буде порушено стехіометричне співвідношення біфоназолу і кислоти, то композиція буде мало-ефективною при переважанні біфоназолу, або буде агресивно діяти на шкіру при переважанні кислоти. Концентрація етанолу в композиції складає 5,0-10,0мас %. Ця кількість обумовлена технологією приготування композиції та розчинністю біфоназолу в етанолі. При введенні до композиції, що заявляється, антимікробного агента в кількості меншій за 0,1мас %, лікувальна ефективність буде недостатньою, а більше 1,0 - буде перевищувати рекомендовані допустимі дози. Оптимальною кількістю гліцерину для пом'якшення дії композиції на шкіру, як показали дослідження, є саме 1,0-10,0мас %

Лікарські композиції дві відомі (аналог і прототип), композиція, що заявляється (3 приклади якісного та 9 варіантів кількісного складу, 2 з яких виходять за рамки заявленого), а також дослідна (6 варіантів якісного складу, що доводять наявність синергетичного ефекту) - були випробувані на 170 пацієнтах (шахтарях), що перебували у віці від 20 до 57 років, з давністю захворювання дерматомікозом від 1 місяця до 5 років (див. табл.)

В усіх випадках до початку лікування діагноз підтверджували шляхом виявлення грибків прямою мікроскопією тесту шкірної луски, а також культуральної діагностики та ідентифікації збудників за відомими методами (В.М. Лещенко. Лабораторная диагностика грибковых заболеваний - М. Медицина, 1977 - С 43-44). У хворих на дерматомікоз шахтарів ураження локалізувались на стопах, кистях, передпліччях, стегнах, животі, гомілкках, пахових складках. Засіб наносили точно на зону ураження 1-3 рази на день

Таблиця

Порівняльна ефективність лікарської композиції, що заявляється, відомих і дослідних композицій (n - число пацієнтів)

Композиція		Якісний склад композиції	Кількісний вміст інгредієнтів, мас % (приклади 1-3)			термін лікування, місяці (n)	% виликаних (n=30), приклади 1-3		
			1	2	3		1	2	3
Аналог*		біфеназол гліцерилстеарат цетилстеариловий спирт/етиленоксид 2-октилдодеканол парафін бензиловий спирт вода демінераліз	1,00 9,00 3,00 10,00 5,00 5,00 до 100			6(10)	60 (6)		
Прототип**		біфеназол бензиловий спирт гідроксипропілцелюлоза ізопропанол	1,00 5,00 10,00 до 100			6(10)	70 (7)		
Заявлена	№ 1	біфеназол	0,05	0,60	1,20	2(30)	80(8)	100 (10)	90 (9)
		сірчана кислота	0,02	0,20	0,40				
		сульфат цинку	0,1	0,5	1,0				
		гліцерин	1,0	5,5	10,0				
		етиловий спирт	5,0	7,5	10,0				
		вода	99,88	85,7	77,4				
	№ 2	біфеназол	0,05	0,60	1,20	2(30)	90 (9)	100 (10)	90 (9)
		сірчана кислота	0,02	0,20	0,40				
		уротропін	0,1	0,5	1,0				
		гліцерин	1,0	5,5	10,0				
		етиловий спирт	5,0	7,5	10,0				
		вода	99,88	85,7	77,4				
	№ 3	біфеназол	0,01	0,60	1,21	2(30)	70 (7)	100 (10)	70 (7)
		сірчана кислота	0,01	0,20	0,41				
		рокам	0,05	0,5	1,5				
		гліцерин	1,0	5,5	10,0				
		етиловий спирт	5,0	7,5	10,0				
		вода	99,88	85,7	77,4				
Дослідна	№ 4	біфеназол	0,05	0,60	1,20	2(30)	60 (6)	70 (7)	70 (7)
		сірчана кислота	0,02	0,20	0,40				
		гліцерин	1,0	5,5	10,0				
		етиловий спирт	5,0	7,5	10,0				
		вода	93,93	86,2	78,4				
	№ 5	сульфат міді	0,1	0,5	1,0	2(30)	0 (0)	10 (1)	10 (1)
		гліцерин	1,0	5,5	10,0				
		етиловий спирт	5,0	7,5	10,0				
		вода	93,9	86,5	79,0				

*(аналог) Пат. ФРН №3045913, Bayer AG, A61K31/41, 1982р

** (прототип) Пат. ФРН №3045915, Bayer AG, A61K31/41, 1982р

Лікування проводили до цілковитого зникнення уражень. Клінічне покращання стану ураженої шкіри відзначали вже через 3-4 тижні. Критерієм успішного лікування вважали триразове одержання негативного мікологічного аналізу при зникненні клінічних проявів захворювання на шкірі і виникненні явних ознак поліпшення її стану. Результати випробувань занесено в таблицю.

Як видно з таблиці, терапевтична ефективність композиції, що заявляється, значно вища за відомі цілковите виликування настає вже через 2 місяці терапії (за аналогом і прототипом - через 6) у 65 пацієнтів з 70, що становить 93% (за прототипом - 70%). Якісний склад лікарської композиції, що заявляється, підбрано дослідним шляхом. Відсутність будь-якого інгредієнта в її складі не до-

зволяє отримати необхідний технічний результат (див табл. в дослідних композиціях №4 і №5 приклади 1-3). Наявність синергетичного ефекту доведена досідами з композиціями №4 та №5 адже сумарна ефективність лікування окремо кожною з них нижча за ефективність лікування заявленою композицією (див табл. в дослідних композиціях №4 і №5 за прикладами 1-3 сумарна ефективність складає 36,6%, а в заявлених композиціях за №1, №2 - приклади 1-3 та за №3 - приклад 2 - 93%). В жодного з 70 пролікованих пацієнтів не спостерігали будь-яких негативних побічних реакцій. Істотною ознакою винаходу є кількісне співвідношення інгредієнтів у складі композиції, що заявляється. Результати досліджень ефективності різних кількісних складів заявленої композиції (див табл. в

композиціях №1-№3 приклади 1-3) показують, що найефективнішими є співвідношення, мас %

біфеназол	0,05-1,20
сірчана кислота	0,02-0,40
антимікробний агент	0,1-1,0
гліцерин	1,0-10,0
етиловий спирт	5,0-10,0
вода	решта

Лікарську композицію, яку заявляють, готують із застосуванням звичайної техніки змішування. Спочатку змішують у скляному чи порцеляновому посуді відповідного об'єму порошок біфеназолу з етанолом. До одержаного розчину доливають стехіометричну кількість сірчаної кислоти. Інші інгредієнти (гліцерин та антимікробний агент) додають по одному при перемішуванні, дозволяючи кожному розчинитися перед додаванням наступного.

При необхідності тверді інгредієнти попередньо розтирають, наприклад, у порцеляновій ступці, або розмелюють. Потім додають розраховану кількість води для доведення суміші до 100мас %.

Для приготування лікарської композиції, що заявляється, використовують

- біфеназол виробництва німецької фірми Bayer AG,

- концентровану сірчану кислоту марки «х ч», яку виготовляють на ПО «Стирол» (Україна),

-4-нітрофенол марки «х ч» - Сакського ХЗ (Україна),

-2-хлор-4-нітрофенол (діюча основа препарату "Нітрофунгін"), фенол (препарат "Карболова кислота"), резорцин - АТ "Лекхім" (Україна),

- етиловий спирт 96% - Межиріцький вітамінний завод (Україна),

- гліцерин марки "х ч" - Черкаський завод хімічних реактивів (Україна),

- уротропін, роккал, формалін, нітрат срібла (препарат "Ляпіс"), сульфат міді, сульфат цинку, основний нітрат вісмуту - аптечні препарати-антисептики виробництва фармацевтичної фірми "Дарниця" (Україна),

- воду дистильовану або водопровідну, очищену за допомогою фільтрів для очищення води.

Термін придатності лікарської композиції для локального лікування дерматомікозів, що заявляється, складає 5-7 років.

Дев'ять конкретних прикладів композиції, що заявляється, шість дослідних варіантів та два приклади для порівняння приведено в таблиці