



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **116464**

(13) **U**

(51) МПК

A61K 31/327 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61P 17/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2016 11540**

(22) Дата подання заявки: **14.11.2016**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **25.05.2017**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.05.2017, Бюл.№ 10**

(72) Винахідник(и):

**Присяжнюк Олександр Васильович (UA),
Блажеєвський Микола Євстахійович
(UA),
Стрельников Леонід Семенович (UA)**

(73) Власник(и):

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)**

(54) ПРОТИМІКРОБНИЙ ЗАСІБ

(57) Реферат:

Фармацевтична композиція протимікробної дії у формі мазі містить органічний пероксид та гідрофільну водорозчинну основу. Як органічний пероксид містить дипероксіазелаїнову кислоту.

UA 116464 U

Корисна модель належить до галузі фармації та медицини, зокрема до фармацевтичних композицій у формі мазей, котрі призначені для лікування запальних захворювань шкіри.

Відомо, що запальні процеси шкіри супроводжуються бактеріальною контамінацією осередку запалення, а тому вимагають застосування протимікробних препаратів пролонгованої дії. Вказаний ефект може бути забезпечений шляхом використання зовнішніх протимікробних препаратів у формі мазей, кремів та гелів.

Відомий протимікробний засіб у формі лосьйону "Угресол" [1], що містить як діючу речовину бензоїлу пероксид, а як допоміжні речовини: динатрійедетат, карбомер 940, брії 30, діізопропаноламін, воду очищену. Засіб показаний для місцевого лікування та профілактики вугрових висипів (*Acnevulgaris*) у підлітків та дорослих.

До недоліків лосьйону можна віднести можливість виникнення подразнень, що супроводжуються почервонінням, лущенням чи сухістю шкіри, відчуттям тепла, печінням та свербіжжю, дерматитом, а також здатність посилювати канцерогенез під дією УФ-випромінювання.

Найбільш близьким до заявленої композиції є крем "Акнестоп" [2], що містить як діючу речовину азелаїнову кислоту, а як допоміжні речовини: кислоту бензойну (E210), гліцеринумоностеарат 40-55, макрогаластеарат, CUTINA CBS, октилдодеканол, пропіленгліколь, гліцерин, воду очищену. Засіб виявляє антибактеріальний, противугревий та депігментуючий ефекти та застосовується головним чином для лікування акне (вугрів звичайних) та мелазми.

До недоліків крему можна віднести можливі побічні реакції з боку шкіри та підшкірної клітковини.

Задачею корисної моделі є створення нового протимікробного засобу у формі мазі при практичній безпечності засобу для організму.

Поставлена задача вирішується таким чином, що протимікробний засіб у формі мазі, яка містить органічний пероксид та гідрофільну водорозчинну основу, згідно з корисною моделлю, як органічний пероксид містить дипероксіязелаїнову кислоту, а гідрофільну водорозчинну основу утворюють фармацевтично прийнятні допоміжні речовини при такому співвідношенні компонентів (мас. %):

дипероксіязелаїнова кислота	0,8-1,2
гідрофільна водорозчинна основа	решта.

Корисною моделлю передбачено, що до складу гідрофільної водорозчинної основи уведенні ПЕО-400, ПЕО-1500, натрій едетат при такому співвідношенні компонентів (мас. %):

дипероксіязелаїнова кислота	0,8-1,2
ПЕО-400	79,0-79,4
ПЕО-1500	20,19-19,38
натрій едетат	0,01-0,02.

Фармацевтично активним інгредієнтом мазі є органічний пероксид, а саме комерційно доступна відносно стійка та малотоксична дипероксіязелаїнова кислота, котра містить одразу дві відповідальні за протимікробну активність пероксидні функціональні групи.

Кількість дипероксіязелаїнової кислоти у складі мазі визначена експериментально і складає 0,8-1,2 мас. %. Зменшення його вмісту у складі препарату призводить до помітного зниження протимікробної активності. При збільшенні кількості дипероксіязелаїнової кислоти в мазі не спостерігається значне підвищення фармакологічної активності препарату, причому збільшення такої дози є небажаним з огляду на можливі побічні ефекти, підвищення токсичності та собівартості препарату.

Склад гідрофільної водорозчинної мазевої основи з вмістом ПЕО-400, ПЕО-1500, натрій едетату був підібраний експериментально. Завдяки оптимальному співвідношенню компонентів ця основа є найбільш доцільною, оскільки сприяє оптимальному вивільненню діючих речовин, хімічно індиферентна по відношенню до компонентів препарату та зручною в технологічному плані при продукуванні мазі.

Заявлена засіб може бути одержана за допомогою використання стандартного обладнання наступним чином:

При заданій температурі у співвідношенні 8:2 сплавляють ПЕО-400 та ПЕО-1500, додаючи при цьому натрій едетат. Після гомогенізації суспензії вносять наважку активної субстанції (дипероксіязелаїнову кислоту) та швидко охолоджують до кімнатної температури при інтенсивному перемішуванні.

Даний склад мазі є оптимальним з точки зору фармакологічної дії та технології одержання. Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1. Одержання 100 г заявленого протизапального засобу на основі дипероксіазелаїнової кислоти 0,8 % здійснювали наступним чином.

На водяному грівнику при температурі 50-52 °C сплавляли 79 г ПЕО-400, 20,19 г ПЕО-1500 за наявності 0,01 г натрій едетату. 0,8 г дипероксіазелаїнової кислоти частинами додавали до добутої основи при температурі 43-45 °C при інтенсивному перемішуванні. Гомогенізовану фармацевтичну композицію охолоджували до кімнатної температури.

Приклад 2. Одержання 100 г заявленого протизапального засобу на основі дипероксіазелаїнової кислоти 1,2 % здійснювали наступним чином.

Одержання 100 г заявленої фармацевтичної композиції здійснювали наступним чином. На водяному грівнику при температурі 50-52 °C сплавляли 79,4 г ПЕО-400 з 19,38 г ПЕО-1500 за наявності 0,02 г натрій едетату. 1,2 г дипероксіазелаїнової кислоти змішують з добутою основою при температурі 43-45 °C та інтенсивному перемішуванні. Гомогенізовану фармацевтичну композицію охолоджують до кімнатної температури.

Приклад 3.

Протимікробну активність заявленої мазі оцінювали методом дифузії в агар, згідно з ДФУ, заснованому на здатності активної речовини дифундувати у поживне середовище, попередньо інокульоване мікроорганізмами.

Протимікробну дію мазі на основі дипероксіазелаїнової кислоти 0,8-1,2 % вивчали через 1 добу після приготування, через 2 тижні та 1 місяць зберігання за кімнатної температури.

Препаратами порівняння були обрані крем "Акнестоп 20 %" (Корпорація "Артеріум", м. Київ) та лосьйон 10 % "Угресол" (Фармасайнс, Канада).

Відповідно до рекомендацій ВООЗ [3] для оцінювання антибактеріальної та антифунгальної активності препаратів як тест-культури застосовували музейні штами (грамнегативні палички *Escherichiacoli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, грампозитивні коки *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 та спороутворюючі палички *Bacillus subtilis* ATCC 6633, дріжджеподібні гриби *Candida albicans* ATCC 653/885) та клінічні ізоляти (*Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida glabrata*). При проведенні експерименту використовували суспензії добових мікроорганізмів у фізіологічному розчині. Мікробне навантаження становило 1-107 колонієутворюючих одиниць до 1 мл поживного середовища. Результати дослідження порівняльної активності вказаних препаратів та новоопрацьованої мазі на основі дипероксіазелаїнової кислоти наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Порівняльна протимікробна активність зразків досліджуваних препаратів

Тест-культури	Зони гальмування росту тест-культури, мм (n=3)
Мазь на основі дипероксіазелаїнової кислоти 0,8 %	
<i>St. aureus</i>	44,1±1,3
<i>Escherichiacoli</i>	44,6±0,4
<i>Pseudomonasaeruginosa</i>	36,2±2,6
<i>Bacillus subtilis</i>	19,9±2,8
<i>Candida tropicalis</i>	22,3±1,4
<i>Candida albicans</i>	27,4±3,7
<i>Candida krusei</i>	20,0±1,5
<i>Candida glabrata</i>	13,1±1,7
Мазь на основі дипероксіазелаїнової кислоти 1 %	
<i>St. aureus</i>	45,4±1,3
<i>Escherichiacoli</i>	45,0±0,4
<i>Pseudomonasaeruginosa</i>	38,8±2,6
<i>Bacillus subtilis</i>	22,7±2,8
<i>Candida tropicalis</i>	23,7±1,4
<i>Candida albicans</i>	31,3±3,7
<i>Candida krusei</i>	21,5±1,5
<i>Candida glabrata</i>	14,8±1,7
Акнестоп 20 %	
<i>St. aureus</i>	35,1±0,4
<i>Escherichiacoli</i>	21,3±0,7

Продовження таблиці 1

Тест-культури	Зони гальмування росту тест-культури, мм (n=3)
<i>Pseudomonasaeruginosa</i>	29,0±1,2
<i>Bacillussubtilis</i>	15,0±0,7
<i>Candidatropscalis</i>	22,3±0,3
<i>Candidaalbicans</i>	27,1±1,1
<i>Candidakrusei</i>	22,4±0,6
<i>Candidaglabrata</i>	9,0±0,5
Угресол 10 %	
<i>St. aureus</i>	15,1±1,2
<i>Escherichiacoli</i>	12,8±1,3
<i>Pseudomonasaeruginosa</i>	-
<i>Bacillussubtilis</i>	16,1±1,2
<i>Candidatropscalis</i>	17,7±0,5
<i>Candidaalbicans</i>	24,5±0,5
<i>Candidakrusei</i>	-
<i>Candidaglabrata</i>	-

Примітка. «-» - зона затримки росту мікроорганізмів відсутня.

Аналіз отриманих результатів свідчить про значно виражену протимікробну дію мазі на основі дипероксіязелаїнової кислоти 0,8-1,2 % по відношенню *St. aureus*, *E. coli*, *Ps. aeruginosa* та *C. albicans*, менш виражену - щодо *B. subtilis*, *C. tropscalis*, *C. krusei* та *C. Glabrata* проти такої активності препаратів порівняння.

Отже, заявлено нову фармацевтичну композицію у формі мазі на гідрофільній основі з вираженою протимікробною дією, що забезпечує високу ефективність лікування та характеризується відсутністю побічної дії, токсико-алергічних реакцій тощо.

Заявлена фармацевтична композиція може бути продукowana в умовах фармацевтичного підприємства чи спеціалізованої аптеки за стандартною технологічною схемою на типовому обладнанні.

Джерела інформації:

1. Компендиум 2016 - Лекарственные препараты. Под. ред. В.Н. Коваленко. [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://compendium.com.ua/info/45074/ugresol>.

2. Компендиум 2016 - Лекарственные препараты. Под. ред. В.Н. Коваленко. [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://compendium.com.ua/info/171049/aknestop-sup-sup->.

3. Методичні вказівки "Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів". Наказ МОЗ України № 167 від 05.04.2007. - Київ 2007. Код доступу: <http://ua-info.biz/legal/baselw/ua-qmwjae/index.htm>.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Фармацевтична композиція протимікробної дії у формі мазі, яка містить органічний пероксид та гідрофільну водорозчинну основу, яка **відрізняється** тим, що як органічний пероксид містить дипероксіязелаїнову кислоту, а гідрофільну водорозчинну основу утворюють фармацевтично прийнятні допоміжні речовини при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

дипероксіязелаїнова кислота 0,8-1,2
гідрофільна водорозчинна основа решта.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що до складу гідрофільної водорозчинної основи уведенні ПЕО-400, ПЕО-1500, натрій едетат при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

дипероксіязелаїнова кислота 0,8-1,2
ПЕО-400 79,0-79,4
ПЕО-1500 20,19-19,38
натрій едетат 0,01-0,02.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601