



УКРАЇНА

(19) UA (11) 31728 (13) A

(51) 6 A61K31/10, 31/425, C01F7/02

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ПРЕПАРАТ "ІМОСДИНІТ-ПАСТА" ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ АНАЕРОБНОЇ ІНФЕКЦІЇ ТА СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ

(21) 98105640

(22) 27.10.1998

(24) 15.12.2000

(33) UA

(46) 15.12.2000, Бюл. № 7, 2000 р.

(72) Шевченко Юрій Миколайович, Біляєва Ольга
Олександрівна(73) Шевченко Юрій Миколайович, Біляєва Ольга
Олександрівна

(57) 1. Препарат для профілактики та лікування анаеробної інфекції, що містить в собі кремнійорганічний сорбент з іммобілізованим на ньому лікарським засобом, який **відрізняється** тим, що як кремнійорганічний сорбент він містить гідрогель метилкремнієвої кислоти, а як лікарський засіб нітазол та димексид, та додатково містить воду при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

Гідрогель метилкремнієвої кислоти 40,0-72,3

Нітазол

0,2-0,9

Димексид

8,65-33,0

Вода

14,3-30,8.

2. Спосіб одержання препарату для профілактики та лікування анаеробної інфекції, що полягає в змішуванні кремнійорганічного сорбенту та лікарського засобу при відповідних їх співвідношеннях, який **відрізняється** тим, що як кремнійорганічний сорбент гідрогель метилкремнієвої кислоти суспендують з водою при їх співвідношенні, мас. %: (60-80):(20-40), після чого до одержаної пасту додають при перемішуванні розчин нітазолу в димексиді концентрації від 1,0 до 5,0 мас. %, причому вказані пасту та розчин змішують в співвідношенні, г: 100:(10-50) до одержання однорідної субстанції, витримують одержану субстанцію при 4-6°C протягом 4-6 годин.

Винахід відноситься до медицини, а саме до фармакології і може бути використаний в хірургії для лікування перитонітів, ран різноманітної природи.

Відомі комерційні препарати, що використовуються для лікування ранової анаеробної інфекції, наприклад похідні нітроімідазолу (метронідазол, тінідазол), диоксидін, кліндаміцин. До них чутливі анаероби грампозитивні коки, *Bac. fragilis*, *Bac. melaninogenicus*, та інші. Із вітчизняних препаратів дуже ефективним при анаеробній інфекції є нітазол (2-ацетиламіно-5-нітротіазол), який проявляє, крім того, активність і по відношенню до спороутворюючих анаеробів (клостридій).

Однак всі вони не чинять пролонгованої дії і тому не дають стійкого ефекту при лікуванні анаеробної інфекції, яка у нинішній медичній практиці є причиною більшості ускладнень, що часто приводить до летального результату при пораненнях, перитонітах та серйозних хірургічних втручаннях.

Найбільш близьким по технічній суті і лікувальній дії є препарат "Імосгент", який уявляє собою композицію, яка вміщує в себе ксерогель метилкремнієвої кислоти з іммобілізованим на ньому антибіотиком гентаміцин. Цей препарат виявляє пролонговану антимікробну дію до патогенних аероб-

них мікроорганізмів і ефективний для лікування опіків та гнійних ран. У той же час, цей препарат також має недостатню ефективність при лікуванні анаеробної інфекції.

Ксерогель метилкремнієвої кислоти (ПМС) загальної формули $(CH_3SiO_{1.5})_n$ утворюється в результаті зневоднення при температурі від 100 до 120°C гідрогелю метилкремнієвої кислоти, який має загальну формулу $\{(CB_3SiO_{1.5}) \cdot nH_2O\}_n$, де $n=44-49$. Гідрогель метилкремнієвої кислоти (ГГМКК) дозволений для використання у медичній практиці як ентеросорбент.

Вказаний препарат готують шляхом змішування ксерогелю метилкремнієвої кислоти з спиртовим розчином гентаміцину (А.С. СРСР № 1144699).

Задачею винаходу є створення препарату для профілактики і лікування анаеробної інфекції та спосіб його одержання шляхом підбору компонентів сукупної дії, що враховує особливості розвитку інфіційного процесу, в наслідок чого підвищується лікувальний ефект та надається препарату пролонгуюча дія.

Поставлена задача досягається тим, що композиція (Імосдиніт-паста), яка включає в себе гідрогель метилкремнієвої кислоти (ГГМКК), містить

імобілізований на ньому нітазол і додатково димексид і воду при слідуючому складі компонентів, у мас. %:

ГГМКК	від 40,0 до 72,3
Нітазол	від 0,2 до 0,9
Димексид	від 8,65 до 33,0
Вода	від 14,3 до 30,8

Раніше така композиція відома не була.

Композицію готують наступним чином:

1) Готують пасту гідрогелю метилкремнієвої кислоти суспендуванням його з водою за допомогою кутера (ніж-розсікач) наступного складу:

ГГМКК	від 60 до 80 мас. %;
вода	від 20 до 40 мас. %;

2) готують розчин нітазолу у димексиді концентрації від 1,0 до 5,0 мас. %;

3) змішують пасту ГГМКК з розчином нітазолу у димексиді, взятих у відповідних кількостях;

4) Витримують одержану суміш для дозрівання при температурі від 4 до 5°C в термін від 4 до 6 годин.

Нижче приводяться приклади конкретного приготування Імосдиніту-пасті.

Приклад 1. До 60 г ГГМКК добавляємо 40 г води і подрібнюємо суміш за допомогою кутера до отримання пасті білого кольору. До суміші, що отримали, при ретельному перемішуванні додали 50 г 1% розчину нітазолу в димексиді. Після додавання останньої порції розчину суміш перемішували до утворення однорідної субстанції на протязі 20 хвилин і залишали дозрівати при температурі 4°C у термін 5 годин. Утворюється еластичний пастоподібний продукт лимонного кольору. Отриманий препарат кількісно переносили у банку із темного скла ємністю 200 мл та щільно закупорювали поліетиленовою кришкою.

Вихід препарату 150 г.

Приклад 2. До 60 г ГГМКК добавляємо 40 г води і подрібнюємо суміш за допомогою кутера до отримання пасті. До суміші, що отримали, додали 30 г 1% розчину нітазолу в димексиді. Суміш ретельно перемішували і залишали дозрівати при температурі 6°C у термін 4 години. Утворюється еластичний пастоподібний продукт світло-лимонного кольору.

Отриману суміш переносили в скляну банку ємністю 200 мл і щільно закупорювали поліетиленовою кришкою.

Вихід препарату 130 г.

Приклад 3. До 70 г ГГМКК добавляємо 30 г води і подрібнюємо суміш за допомогою кутера до отримання пасті. До суміші, що отримали, додали 20 г 4% розчину нітазолу в димексиді. Суміш ретельно перемішували і залишали дозрівати при температурі 4°C у термін 6 годин. Утворюється еластичний пастоподібний продукт лимонно-жовтого кольору.

Отриману суміш переносили в скляну банку ємністю 200 мл і щільно закупорювали поліетиленовою кришкою.

Вихід препарату 120 г.

Приклад 4. До 70 г ГГМКК добавляємо 30 г води і подрібнюємо суміш за допомогою кутера до отримання пасті. До суміші, що отримали, додали 20 г 2% розчину нітазолу в димексиді. Суміш ретельно перемішували і залишали дозрівати при температурі 5°C у термін 5 годин. Утворюється

еластичний пастоподібний продукт лимонного кольору.

Отриману суміш переносили в скляну банку ємністю 200 мл і щільно закупорювали поліетиленовою кришкою.

Вихід препарату 120 г.

Приклад 5. До 70 г ГГМКК добавляємо 30 г води і подрібнюємо суміш за допомогою кутера до отримання пасті. До суміші, що отримали, додали 20 г 3% розчину нітазолу в димексиді. Суміш ретельно перемішували і залишали дозрівати при температурі 4°C у термін 5 годин. Утворюється еластичний пастоподібний продукт світло-лимонного кольору.

Отриману суміш переносили в скляну банку ємністю 200 мл і щільно закупорювали поліетиленовою кришкою.

Вихід препарату 120 г.

Приклад 6. До 70 г ГГМКК добавляємо 30 г води і подрібнюємо суміш за допомогою кутера до отримання пасті. До суміші, що отримали, додали 10 г 5% розчину нітазолу в димексиді. Суміш ретельно перемішували і залишали дозрівати при температурі 5°C у термін 5 годин. Утворюється еластичний пастоподібний продукт жовтого кольору.

Отриману суміш переносили в скляну банку ємністю 200 мл і щільно закупорювали поліетиленовою кришкою.

Вихід препарату 110 г.

Приклад 7. До 80 г ГГМКК добавляємо 20 г води і подрібнюємо суміш за допомогою кутера до отримання пасті. До суміші, що отримали, додали 40 г 2% розчину нітазолу в димексиді. Суміш ретельно перемішували і залишали дозрівати при температурі 4°C у термін 6 годин. Утворюється еластичний пастоподібний продукт жовтого кольору.

Отриману суміш переносили в скляну банку ємністю 200 мл і щільно закупорювали поліетиленовою кришкою.

Вихід препарату 140 г.

Приклад 8. До 80 г ГГМКК добавляємо 20 г води і подрібнюємо суміш за допомогою кутера до отримання пасті. До суміші, що отримали, додали 20 г 3% розчину нітазолу в димексиді. Суміш ретельно перемішували і залишали дозрівати при температурі 6°C у термін 4 години. Утворюється еластичний пастоподібний продукт темнуватого жовтого кольору.

Отриману суміш переносили в скляну банку ємністю 200 мл і щільно закупорювали поліетиленовою кришкою.

Вихід препарату 120 г.

Приклад 9. До 80 г ГГМКК добавляємо 20 г води і подрібнюємо суміш за допомогою кутера до отримання пасті. До суміші, що отримали, додали 10 г 5% розчину нітазолу в димексиді. Суміш ретельно перемішували і залишали дозрівати при температурі 6°C у термін 4 години. Утворюється еластичний пастоподібний продукт темнуватого жовтого кольору.

Отриману суміш переносили в скляну банку ємністю 200 мл і щільно закупорювали поліетиленовою кришкою.

Вихід препарату 110 г.

Приклад 10. До 80 г ГГМКК додаємо 20 г води і подрібнюємо суміш за допомогою кутера до отримання пасти. До суміші, що отримали, додали 30 г 4% розчину нітазолу в димексиді. Суміш ретельно перемішували і залишали дозрівати при температурі 4°C у термін 6 годин. Утворюється еластичний пастоподібний продукт темнуватожовтого кольору.

Отриману суміш переносили в скляну банку ємністю 200 мл і щільно закупорювали поліетиленовою кришкою.

Вихід препарату 130 г.

У табл. 1 наведено дані про результати приготування препарату Імосдиніт-паста за прикладами 1-10. Нами встановлено, що для приготування препарату Імосдиніт можуть бути використані розчини нітазолу у димексиді концентрації не більше, ніж 5%, за наступних причин. По-перше, розчини більшої концентрації можна отримати лише при нагріванні вище 50°C - температурі, при якій вже можлива деактивація протимікробної дії нітазолу. По-друге, із розчинів, які мають концентрацію більше 5%, при додаванні навіть невеликої кількості води виділяються надлишки нітазолу. Розчини, які мають концентрацію до 5%, розбавляються водою і їх можна використовувати для приготування сумішей з пастою ГГМКК.

Інтервал співвідношення ГГМКК:нітазол обумовлено знайденим авторами не очікуваним ефектом: у композиції, що пропонується, з'являється висока, більш, ніж у ГГМКК і нітазолу окремо і разом, протимікробна активність по відношенню до широкого спектру потогенної анаеробної мікрофлори. На фігурі показана протимікробна активність до *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* 25922, *Cl. perfringens* № 129, тип A, *B. fragilis* № 323 (Beere), type E₂ препаратів, які синтезовані за прикладами 1-10, а також ГГМКК і нітазолу окремо і разом. Експериментально встановлено, що зменшення вмісту нітазолу в композиції приводить до значного зниження її протимікробної активності, а подальше збільшення вмісту нітазолу не приводить до адекватного росту протимікробної активності препарату Імосдиніт.

Антимікробний ефект композиційного препарату Імосдиніт-паста (походження абревіатури: імобілізований на органосилоксані димексид з нітазолом) вивчали по відношенню як до клостридіальних, так і неклостридіальних мікроорганізмів. Тест культурами були:

1. *Cl. perfringens* № 129, type A;
2. *B. fragilis* № 323 (Beere), type E₂;
3. *St. Anaerobicus* № 2711 (1с. 12297);
4. *Fusobacterium* № 22;
5. *B. Melaninogenicus* (музейний штам).

Антимікробна дія комплексного препарату вивчалась у варіанті дифузії до агару при використанні модифікованого методу "колодязів" (Методичні рекомендації по експериментальному (доклінічному) вивченню лікарських препаратів для місцевого лікування ран, МОЗ СРСР, Фармакологічний комітет, Москва 1989).

Як щільне поживне середовище при двошаровій заливці чашок використовували середовище № 4 (1,5-2,0% агару на основі середовища для контролю стерильності виробництва Московського НДІ вакцин та сироваток ім. І.І. Мечникова з додаванням на 1 л середовища додатково гідролізату Хоттингера до 150 мг % амінного азоту, 5% лізованої крові, 5 мг/л геміну і 0,5 мг/л менадіону - для безспорових анаеробів; середовище Кітт-Тароцці і кров'яний агар Цейсслера - для клостридій); м'ясопептонний агар - для стафілококу.

При визначенні антимікробної активності препарату для верхнього шару використовували 13,5 мл розплавленого та охолодженого до 45°C середовища № 4 і 1,5 мл суспензії мікробної культури, кінцева концентрація якої після перемішування з середовищем становила від $5 \cdot 10^7$ до $2 \cdot 10^9$ мікробних клітин у 1 мл середовища. "Колодязі" діаметром 8 мм у поживному середовищі виготовлялись шляхом вирізування спеціальними тонкостінними циліндрами із нержавіючої сталі. В "колодязі" розташовували Імосдиніт-пасту у кількості від 150 до 210 мг. Через кожні 24 години Імосдиніт спеціально пристосованим шпателем переносили до свіжовиготовленого "колодязя" на стерильній основі та проводили засівання індикаторною культурою. Після відповідної інкубації робили замір зони затримки.

Про пролонговану антимікробну дію препарату робили висновок на підставі вимірювання кінетики десорбції нітазолу з ГГМКК до агару. Кількість елюйованого нітазолу в мг та % при щодобовому спостереженні визначали згідно з методикою Державної фармакопеї (Х видання, стор. 947). Результати вимірювання наведено в табл. 2. З наведених даних витікає висновок, що синтезовані препарати підтримують високу протимікробну дію в середовищі відносно тест-культури *Cl. perfringens* практично 6 діб. Аналогічно була встановлена пролонгована дія препаратів і на інші анаеробні мікроорганізми. Так, при використанні як тест-культури *B. fragilis* і *St. Anaerobicus* спостерігалася практично аналогічна кінетика десорбції нітазолу, відповідно, 8 та 7 діб.

Наведені дані показують, що композиції, які пропонуються, проявляють більш високу активність по відношенню до анаеробних мікроорганізмів, ніж окремо і в сумі нітазол і ГГМКК, а також, крім того, вони спричиняють пролонговану (від 6 до 8 діб) антимікробну дію за рахунок поступової десорбції нітазолу в мікробне середовище.

У зв'язку з викладеним новий препарат Імосдиніт-паста можна використовувати для профілактики і місцевого лікування анаеробної інфекції в ранах різної природи.

Автори підтвердили високий лікувальний ефект препаратів, що пропонуються, на модельних ранах у морських свинок вагою 250-300 г і кроликах породи "Шиншила" вагою 2,5-3,0 кг, які були обсіменені анаеробними бактеріями штамів *B. fragilis* і *B. Melaninogenicus* (музейний штам).

Таблиця 1

Приготування суміші для отримання Імосдиніту-паста

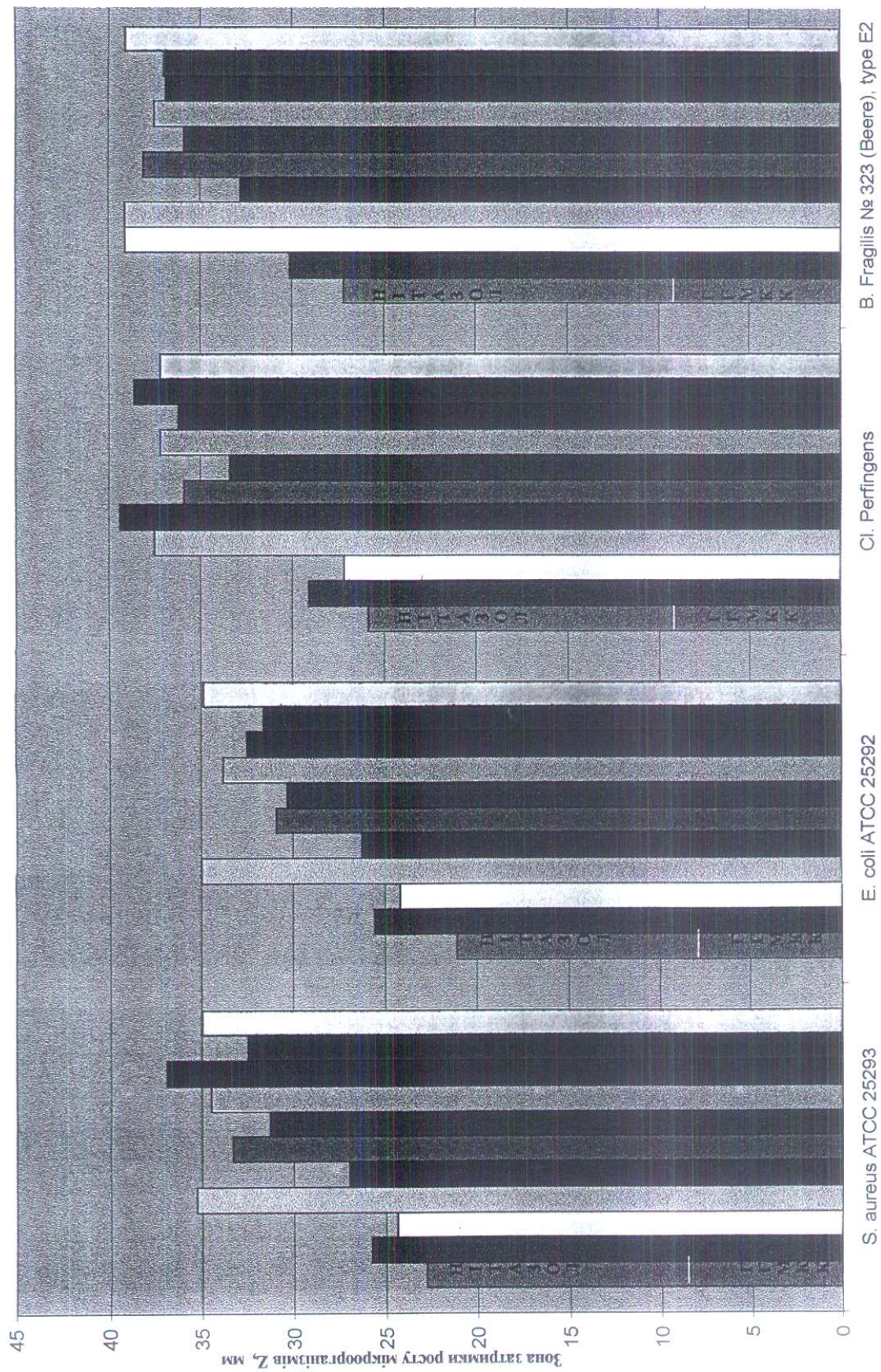
Найменування компонентів, їх кількість, параметри способу		Приклади, №									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Гідрогель метилкремнієвої кислоти	г	60	60	70	70	70	70	80	80	80	80
	Мас. % у суміші до сушки	40,0	46,2	58,3	58,3	58,3	63,6	57,1	66,7	72,3	61,5
Вода	г	40	40	30	30	30	30	20	20	20	20
	Мас. % у суміші до сушки	26,7	30,8	25,0	25,0	25,0	27,3	14,3	16,7	18,2	15,4
Нітазол	г	0,5	0,3	0,8	0,4	0,6	0,5	0,8	0,6	0,5	1,2
	Мас. % у суміші до сушки	0,3	0,2	0,7	0,3	0,5	0,45	0,6	0,5	0,45	0,9
Димексид	г	49,5	29,7	19,2	19,6	19,4	9,5	39,2	19,2	9,5	28,8
	Мас. % у суміші до сушки	33,0	22,8	16,0	16,4	16,2	8,65	28,0	16,1	8,65	22,2
Термін дозрівання, годин		5	4	6	5	5	5	6	4	4	6
Температура дозрівання, °C		4	6	4	5	4	5	4	6	6	4

Таблиця 2

Кінетика десорбції нітазолу з ГГМКК синтезованих зразків препарату Імосдиніт-паста при використанні тест-культури *Cl. Perfringens*

Зразок препарату Імосдиніт	Маса препарату, що внесена до "колодязя", мг	Вміст нітазолу, що внесено з препаратом, мг	Одиниця виміру	Експозиція*, кількість діб					
				1	2	3	4	5	6
1	200	0,600	мкг	88	95	104	108	72	56
			%	14,6	15,8	17,4	18,0	12,0	9,4
2	210	0,420	мкг	63	67	72	75	60	42
			%	15,1	15,9	17,2	17,9	14,3	10,1
3	195	1,365	мкг	329	321	262	243	139	63
			%	24,1	23,5	19,2	17,8	10,2	4,6
4	205	0,615	мкг	93	99	109	112	74	60
			%	15,2	16,1	17,7	18,2	12,1	9,8
5	190	0,950	мкг	179	171	176	170	98	96
			%	18,8	18,0	18,5	17,9	10,3	10,1
6	195	0,878	мкг	160	159	166	151	89	76
			%	18,2	18,1	18,9	17,2	10,1	8,6
7	190	1,140	мкг	285	270	218	186	117	98
			%	25,0	23,7	19,1	16,3	10,7	5,1
8	195	0,975	мкг	188	183	176	167	98	92
			%	19,3	18,8	18,0	17,7	10,0	9,4
9	200	0,900	мкг	162	164	163	161	93	90
			%	18,0	18,2	18,3	17,9	10,3	10,0
10	150	1,350	мкг	333	315	254	236	135	70
			%	24,7	23,3	18,8	17,5	10,0	5,2

*/ Вказана кількість нітазолу, що елюється до агару щодобово.



Антимікробна активність до *S. aureus*, *E. coli*, *Cl. perfringens* та *B. fragilis* нітразолу і ГГМКК окремо і в сумі та препарату "Імосдиніт-паста", отриманого за прикладами 1-10

Фіг.

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

Підписано до друку _____ 2002 р. Формат 60х84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 35 прим. Зам. _____

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