



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **144019** (13) **U**

(51) МПК

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2020 01885</p> <p>(22) Дата подання заявки: 17.03.2020</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.08.2020</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.08.2020, Бюл.№ 16</p>	<p>(72) Винахідник(и): Мартинів Юлія Василівна (UA), Кісера Ярослав Васильович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ ТА БІОТЕХНОЛОГІЙ ІМЕНІ С.З. ГЖИЦЬКОГО, вул. Пекарська, 50, м. Львів, 79010 (UA)</p>
--	---

(54) РОЗЧИН "МІКРОМАР" ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕРМАТОФІТНИХ ІНФЕКЦІЙ

(57) Реферат:

Розчин для лікування дерматофітних інфекцій включає субстанції з вираженими фунгіцидною та антибактеріальною активністю. Як діючі речовини використовують в комбінації клотримазол (0,25 %) та повідон-йод (5 %), та як розчинник - пропіленгліколь (до 100 %).

UA 144019 U

1. Галузь техніки до якої належить корисна модель

Корисна модель належить до галузі ветеринарної медицини, зокрема до епізоотології, фармакології та дерматології, а саме стосується лікарських засобів для лікування дерматологічних захворювань, і може бути застосована спеціалістами ветеринарної медицини у ветеринарних клініках та господарствах різної форми власності, для лікування тварин з інфекційними ураженнями шкіри грибової етіології, з метою відновлення їх функціонального стану та здоров'я.

2. Рівень техніки

Грибові захворювання шкіри в загальній структурі дерматологічних нозологій займають друге місце після піодермій. При цьому провідна роль у виникненні мікозів належить дерматофітам (до 94 %). Широке розповсюдження грибових захворювань та складність їх лікування зумовлюють важливість і актуальність проблеми створення нових ефективних лікарських препаратів для лікування дерматомикозів. Розробка та впровадження у виробництво нових препаратів дозволить підвищити терапевтичний ефект лікування дерматологічних захворювань та розширити асортимент вітчизняних препаратів. Водночас слід враховувати, що пріоритетом сучасної ветеринарної медицини у лікуванні дерматологічних захворювань є впровадження малотоксичних та високоефективних лікарських засобів нового покоління.

Відомі на сьогодні препарати, які застосовують для місцевого лікування дерматологічних захворювань, а саме мікозів шкіри (Средство для лечения и профилактики грибковых заболеваний кожи на основе гризеофульвина, патент RU 2122402; Препарат для лечения дерматомикозов животных, патент RU 2160117; Мазь для лечения дерматомикозов животных и человека, патент RU 2274451; Средство для лечения дерматомикозов, патент RU 2281769; Фармацевтический состав для лечения грибковых заболеваний и способ его получения, патент RU 2295958; Средство, обладающее противогрибковым действием и способ его получения, RU 2314800; Средство для ухода за кожей, обладающее антифунгальными свойствами, патент RU 2536273; Препарат цербіден для лікування дерматомикозів, патент України № 22895; Засіб "міконазол" для лікування захворювань шкіри, патент України № 23501; Препарат для лікування трихофітії і мікроспорії у хутрових і домашніх м'ясоїдних та інших сільськогосподарських тварин "Трихомікс", патент України № 36831; Засіб для лікування захворювань шкіри, патент України № 57535; Препарат для лікування дерматофітії у хутрових та домашніх м'ясоїдних тварин "Дермамікс плюс", патент України №103942), включають, наприклад, використання як активної речовини різних синтезованих хімічних сполук (3-метоксикарбоніл-5-(4-хлорбензиліден) тіазолідин-2,4-діон, тербінафін, 2-меркаптобензотіазол, міконазол, ацетилсаліцилову кислоту), антибіотиків (гризеофульвін), сполук сірки та йоду, лікарських рослин (чистотілу, олії з череди пониклої (*Bidens cernua* L.), кори дуба, деревію, звіробою, молочаю польового, ромашки лікарської, подорожника, череди, живокосту, чебрецю, дьогтю березового), продуктів бджільництва (прополісу).

Недоліками відомих способів є те, що використання деяких з вищеперерахованих препаратів є достатньо дорогавартісним, інші проявляють низьку ефективність, застосування рослинних препаратів або продуктів бджільництва пов'язане із проблемою дозування препарату, а також можливою сенсibiliзацією організму на певні його компоненти.

Найближчим аналогом до препарату, що заявляється, є засіб для лікування дерматомикозів дрібних тварин (патент України № 112080), до складу якого входять антимікробні субстанції нітрофунгіну (75 %) та саліцилової кислоти (кристали 25 %).

Заявлений засіб і прототип мають спільні суттєві ознаки, а саме: включає субстанції з вираженими фунгіцидною та антибактеріальною активністю.

Недоліками найближчого аналога є те, що запропоновані композиції не передбачають застосування препарату з пролонгованою дією.

Запропонований протимікробний та протигрибковий засіб місцевої дії усуває недоліки прототипу та дозволяє проводити ефективно лікування мікозів шкіри, зокрема викликаних дерматофітами, не викликаючи побічних реакцій з боку інших систем та органів організму тварин.

3. Суть корисної моделі

3.1. Суть корисної моделі і суттєві ознаки

В основу корисної моделі поставлена задача розробити новий, ефективний у лікування дерматофітії препарат місцевої пролонгованої дії, недорогий та зручний у застосуванні.

Поставлена задача вирішується тим, що як діючі речовини використовують в комбінації клотримазол (0,25 %) та повідон-йод (5 %), та як розчинник - пропіленгліколь (до 100 %).

Технічний результат обумовлений тим, що застосовується новий препарат місцевої дії у формі розчину для лікування дерматофітії на основі клотримазолу, повідон-йоду, та

пропіленгліколю. При цьому, компоненти препарату підібрано в оптимальних співвідношеннях, у яких клотримазол та повідон-йод проявляють високу фунгіцидну та антисептичну активність, водночас повністю розчиняються в пропіленгліколі, не утворюючи осаду.

5 Клотримазол - це противіроговий препарат широкого спектра дії, який проявляє фунгістатичний ефект. Входить до групи азолів - синтетичний антимікотик II покоління. Противірогова дія азолів обумовлена порушенням синтезу ергостеролу - основного компонента клітинної мембрани гриба.

10 Клотримазол погано абсорбується при пероральному використанні, але має високу проникність з поверхні шкіри, накопичується у роговому шарі епідермісу. Він є високоліпофільною речовиною, що легко проникає крізь шкіру. При цьому клотримазол незначно адсорбується із інтактною або пошкодженою шкіри в кров.

15 Вибір клотримазолу як основної діючої речовини обумовлений тим, що вторинна резистентність грибків до групи азолів розвивається вкрай рідко. Окрім того, клотримазол додатково діє бактерицидно і має протизапальними властивостями і, що важливо, є малотоксичним.

20 У практиці ветеринарної медицини широкоживані антисептичні розчини. Перевагою їх є те, що вони не травмують грануляційної тканини, створюють абсолютний контакт з рановою поверхнею, в тому числі і за наявності "карманів", нориць. А також ними можна проводити промивання та санацію рани. Повідон-йод - це комплекс йоду та полімеру полівінілпіролідону, що виділяє йод поступово, протягом тривалого періоду часу після його нанесення на шкіру. Проявляє виражену антибактеріальну активність відносно *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Bacillus subtilis*, здатний пригнічувати ріст грибків *Candida albicans*, *Aspergillus*, *Fusarium* та інших. Не викликає резистентності. Протимікробна дія зумовлена пошкодженням йодом клітинної стінки мікроорганізмів, звільняючись з комплексу із полівінілпіролідонем при контакті з біологічним матеріалом, йод утворює з білками бактерій йодаміни, коагулює їх та викликає загибель мікроорганізмів.

25 Таким чином, в комплексі діючи речовини - клотримазол та повідон йод забезпечують не тільки стійкий фунгі- та бактерицидний ефект, а й прискорює період одужання та попереджує виникнення ускладнень з боку вторинних піодермій.

30 Як розчинник або основи для лініменту було використано пропіленгліколь, який є хорошим розчинником для різних лікарських форм і не викликає алергічних реакцій на шкірі. Він є не лише доброю дисперсною системою для діючих речовин, але й самостійно проявляє виражені мембраностабілізуювальні і ранозагоювальні властивості.

35 Таким чином, у запропонованому розчині оптимально поєднуються властивості основних діючих речовини як протиінфекційних агентів із протизапальними властивостями і розчинника - пропіленгліколю, що сприяє швидкій регенерації уражених тканин шкіри.

Отже, наведені інформаційні відомості пояснюють одержання технічного результату заявленого способу.

3.2. Відомості, що розкривають суть корисної моделі

40 При проведенні патентно-інформаційного пошуку авторами і заявником знайдено технічне рішення (Засіб для лікування дерматомікозів дрібних тварин, патент України № 112080), що містить найбільшу кількість суттєвих ознак, спільних із заявленим препаратом і включає субстанції з вираженими фунгіцидною та антибактеріальною активністю.

45 Однак, наявність зазначених, спільних з прототипом ознак недостатня для отримання технічного результату, який забезпечує заявлена корисна модель. Технічних рішень, які за сукупністю ознак повністю співпадають із заявленим препаратом, заявником не виявлено.

Це дозволяє зробити висновок про відповідність заявленого технічного рішення критерію корисної моделі - "новизна".

50 У патентній і науково-технічній інформації не знайдено технічних рішень, в яких були б описані відомості про ознаки, що відрізняють заявлений препарат від прототипу і забезпечують досягнення технічного результату тим, що як діючі речовини використовують в комбінації клотримазол (0,25 %) та повідон-йод (5 %), та як розчинник - пропіленгліколь (до 100 %).

55 Корисна модель належить до галузі ветеринарної медицини, зокрема до епізоотології, фармакології та дерматології, а саме стосується лікарських засобів для лікування дерматологічних захворювань, і може бути застосована спеціалістами ветеринарної медицини в ветеринарних клініках та господарствах різної форми власності, для лікування тварин з інфекційними ураженнями шкіри грибкової етіології, з метою відновлення їх функціонального стану та здоров'я, а тому відповідає критерію корисної моделі - "промислова придатність".

4. Відомості, що підтверджують можливість здійснення корисної моделі

60 4.1. Порядок здійснення

Заявлену корисну модель виконують наступним чином:

для приготування розчину наважку повідон-йоду та клотримазолу поміщають в сухий флакон і до неї заливають пропіленгліколь;

5 флакон закупорюють і нагрівають на водяній бані (t° 40-50 $^{\circ}$ C) до повного розчинення наважки основної речовини;

фільтрування розчину, за необхідності.

Ефективність заявленої корисної моделі та її переваги підтверджені прикладом конкретного виконання.

4.2. Приклад конкретного використання

10 Для дослідження ефективності дії препарату, в приватній ветеринарній клініці "Імпульс" від хворих на мікроспорію котів відбирали лусочки поверхневого шару шкіри та шерсть з уражених ділянок шкіри. Відібраний біоматеріал поміщали на поверхню середовища "DERMAKIT", не занурюючи в нього, та витримували при кімнатній температурі 22-25 $^{\circ}$ C протягом періоду тестування.

15 Отриману чисту культуру *Microsporum canis* переносили в стерильну транспортну пробірку для подальшого дослідження на щільних поживних середовищах (кров'яному агарі (ТУ U 37 219230-001 2011) та агарі Мюллера-Хінтона (ТУ U 24.4-37219230-001:2011)) для фунгіцидів в мікробіологічній лабораторії санітарно-епідеміологічного загону при клінічному госпіталі Державної прикордонної служби України м. Львів.

20 Для внесення різних концентрацій клотримазолу та повідон-йоду були підготовлені стерильні диски з фільтрувального паперу в сухожаровій шафі, які містилися в крафт-пакеті, при температурі 120 $^{\circ}$ C - 45 хвилин. Для проведення досліду було вибрано техніку поверхневого посіву на кров'яному агарі в чашці Петрі. З отриманої культури готували суспензію для визначення чутливості збудника *Microsporum canis* до клотримазолу та повідон-йоду. Отриману суспензію вносили на агар Мюллера-Хінтона.

25 Для визначення активності антибактеріальних препаратів використовувався диско-дифузійний метод. Чашку Петрі ділили на сектори. В кожен з секторів на поверхню середовища вносили паперові диски, просочені клотримазолом та повідон-йодом різної концентрації. Пригнічення росту відбувалось в результаті дифузії антибактеріального препарату зі збудником, який вносився на поживне середовище. Диско-дифузійний метод дає можливість оцінити антибактеріальну активність досліджуваних речовин (клотримазолу та повідон-йоду). Результатом дослідження є критерій чутливості (чутливий, помірно-стійкий, резистентний).

30 Проведеними дослідженнями з визначення чутливості отриманої культури збудника *Microsporum canis* до клотримазолу та повідон-йоду в різних концентраціях як основних діючих речовин протигрибкового засобу "Мікромар" встановлено, що для зовнішнього застосування рекомендована концентрація клотримазолу 1%. Відштовхуючись від загальноприйнятих концентрацій клотримазолу як притигрибкового компонента було досліджено його активність в різних розведеннях.

40 На селективне середовище Мюллера-Хінтона в чашці Петрі рівномірно внесли суспензію збудника *Microsporum canis*, поділили на 4 сектори відповідно до концентрації клотримазолу, внесеної на паперові диски.

45 Утворена прозора ділянка навколо диска (радіус чутливості) свідчить про протигрибкову активність клотримазолу щодо збудника *Microsporum canis*. Проведена оцінка величини мінімальної інгібуючої концентрації при підборі клотримазолу (табл. 1) засвідчила, що при концентрації клотримазолу 0,1% радіус чутливості 1 мм, критерій оцінки - помірно-стійкий; при концентрації клотримазолу 0,25% радіус чутливості 1,5 мм, критерій оцінки - чутливий; при концентрації клотримазолу 0,5% радіус чутливості 1,5 мм, критерій оцінки - чутливий; при концентрації клотримазолу 1% радіус чутливості 2 мм, критерій оцінки - чутливий.

Таблиця 1

Оцінка величини МІК при підборі концентрації клотримазолу. Середовище Мюллера-Хінтона для фунгіцидів

Концентрація клотримазолу (%)	Радіус чутливості (мм)	Критерій оцінки
0,1	1	Помірно-стійкий
0,25	1,5	Чутливий
0,5	1,5	Чутливий
1	2	Чутливий

МІК - мінімальна інгібуюча концентрація

Радіус чутливості при концентраціях 0,25 та 0,5 % становить 1,5 мм. Беручи до уваги, що ефективність при обох концентраціях однакова, рекомендовано 0,25 % клотримазол як компонент протигрибкового засобу "Мікромар".

5 Повідон-йод як антисептичний компонент має широкий спектр застосування: від 1 % до 10 % розчину Найменша концентрація повідон-йоду може використовуватися для обробок слизових оболонок, а найбільша - при обробці шкіри під час проведення хірургічних втручань. Враховуючи показання до використання повідон-йоду було проведено визначення його чутливості до збудника *Microsporum canis* в таких концентраціях: 1 %, 2,5 %, 5 %, 7,5 % та 10 %.

10 Чашку Петрі поділили на 5 секторів, в кожен з яких було внесено відповідну концентрацію повідон-йоду.
Утворена прозора ділянка навколо диска (радіус чутливості) свідчить про протигрибкову активність повідон-йоду щодо збудника *Microsporum canis*. Проведена оцінка величини МІК при підборі концентрації повідон-йоду (табл. 2) засвідчила, що при концентрації 1 % радіус чутливості 0,05 мм, критерій оцінки - помірно-стійкий; при концентрації 2,5 % радіус чутливості 1,0 мм, критерій оцінки - помірно-стійкий; при концентрації 5 % радіус чутливості 2,0 мм, критерій оцінки - чутливий; при концентрації 7,5 % радіус чутливості 2,0 мм, критерій оцінки - чутливий; при концентрації 10 % радіус чутливості 3,0 мм, критерій оцінки - чутливий.

Таблиця 2

Оцінка величини МІК при підборі концентрації повідон-йоду. Серовище Мюллера-Хінтона для фунгіцидів

Концентрація повідон-йоду (%)	Радіус чутливості (мм)	Критерій оцінки
1	0,05	Помірно-стійкий
2,5	1	Помірно-стійкий
5	2	Чутливий
7,5	2	Чутливий
10	3	Чутливий

МІК - мінімальна інгібуєча концентрація

20 Радіус чутливості при концентраціях 5 % та 7,5 % становить 2,0 мм. Беручи до уваги, що ефективність при обох концентраціях однакова, рекомендовано 5 % повідон-йод як компонент протигрибкового засобу "Мікромар".

25 Отже, комбінація 0,25 % клотримазолу та 5 % повідон-йоду в протигрибковому засобі "Мікромар" забезпечить стійку фунгіцидну та пролонговану антибактеріостатичну дію.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

30 Розчин для лікування дерматофітних інфекцій, що включає субстанції з вираженими фунгіцидною та антибактеріальною активністю, який **відрізняється** тим, що як діючі речовини використовують в комбінації клотримазол (0,25 %) та повідон-йод (5 %), та як розчинник - пропіленгліколь (до 100 %).

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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