(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201900018 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.05.29

(22) Дата подачи заявки
2018.11.23

(51) Int. Cl. ***A61K 9/06*** (2006.01)
A61K 33/38 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)
A61K 31/79 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(54) АНТИМИКРОБНЫЙ КРЕМ

(96) **2018/EA/0094 (BY) 2018.11.23**

(71) Заявитель:
УЧРЕЖДЕНИЕ БЕЛОРУССКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА "НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ" (НИИ ФХП БГУ) (BY)

(72) Изобретатель:
Горбацевич Глеб Иванович, Стахевич Сергей Игоревич, Логинова Наталья Васильевна, Ксендзова Галина Анатольевна, Осипович Николай Павлович, Слабко Ирина Николаевна (BY)

(57) Изобретение относится к фармации, а именно к лекарственным средствам на основе комплексов серебра(I) в форме кремов, которые могут быть использованы для лечения инфицированных поверхностных ран и ожогов, пролежней, язв и ссадин. Задачей изобретения является получение антимикробного крема на основе комплекса серебра(I) с (4,6-ди-трет-бутил-2,3-дигидроксифенилсульфанил)уксусной кислотой, характеризующегося фазовой однородностью, обеспечивающего стабильность активной субстанции при хранении и имеющего физиологически приемлемую величину pH (5,0-5,9). Поставленная задача достигается тем, что антимикробный крем включает комплекс серебра(I) с 2-(4,6-ди-трет-бутил-2,3-дигидроксифенилсульфанил)уксусной кислотой (активную субстанцию), поливинилпирролидон, воду для инъекций и мазевую основу, мазевая основа содержит цетиловый (или стеариловый) спирт, вазелин, натрия лаурилсульфат или твин-80 и глицерин, при следующем соотношении компонентов, мас.%: комплекс серебра(I) с 2-(4,6-ди-трет-бутил-2,3-дигидроксифенилсульфанил)уксусной кислотой - 0,1-1,0, поливинилпирролидон - 2,0-10,0, цетиловый (или стеариловый) спирт - 6,5-9,5, вазелин - 20,0-30,0, натрия лаурилсульфат (или твин-80) - 0,5-2,0 (3,0-7,0), глицерин - 5,0-15,0, вода для инъекций - остальное.

201900018 A1

201900018 A1

Антимикробный крем

Изобретение относится к фармации, а именно к лекарственным средствам на основе комплексов серебра(I) в форме кремов, которые могут быть использованы для лечения инфицированных поверхностных ран и ожогов, пролежней, язв и ссадин.

Среди лекарственных веществ, используемых в медицине в качестве антимикробных средств, большое значение имеют соединения серебра [1]. В настоящее время в ассортименте серебросодержащих фармацевтических субстанций находятся соли серебра (нитрат серебра), его комплексные соединения (сульфадиазин серебра, сульфатиазол серебра), а также коллоидное серебро (колларгол, протаргол) [2]. На фармацевтическом рынке они представлены следующими лекарственными формами: кремы (Аргосульфан, Сульфаргин, Силвадерм, Дермазин, Фламазин), растворы (Повиаргол, Колларгол, Протаргол, Арговит, Аргоника) и аэрозоли (Сильведерм и др.) [2, 3]. В терапии инфицированных ран особое значение имеют 1–2% мази, содержащие комплекс серебра(I) с сульфаниламидами (сульфадиазином, сульфатиазолом), которые проявляют активность в отношении грамположительных, грамотрицательных бактерий (в том числе *Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Proteus spp., Staphylococcus spp., Klebsiella spp.*), а также патогенных и условно-патогенных грибов (в частности *Candida spp.* и дерматофитов). Однако применение средств этого класса сопряжено с развитием побочных эффектов, характерных для сульфаниламидных препаратов: лейкопении, гемолитической анемии, тромбоцитопении, аллергических реакций, нефритов. Ранее авторами заявки была создана новая серебросодержащая субстанция – комплекс серебра(I) с 2-(4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксифенилсульфанил)уксусной кислотой, позволившая устранить вышеперечисленные побочные эффекты и расширить спектр фармакологической активности действующего вещества [4, 5].

В качестве аналога настоящего изобретения выбран крем «Дермазин» (Salutas Pharma GmbH, Германия), содержащий 1% сульфадиазина серебра.

Наиболее близким к заявляемому средству техническим решением, выбранным в качестве прототипа изобретения, является мазь (гидрогель), содержащая комплекс серебра(I) с 2-(4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксифенилсульфанил)уксусной кислотой, поливинилпирролидон, мазевую основу (метилцеллюлоза, пропиленгликоль и воду для инъекций) [6]. Гель обладает высокой антибактериальной и антифунгальной активностью (1,06–12,5 мкг/мл в пересчете на активный ингредиент), а гидрофильная мазевая основа обеспечивает высокий уровень высвобождения серебросодержащей субстанции. Однако недостатком этого средства, ограничивающим его промышленное производство, является синерезис при хранении: выделение жидкой фазы из дисперсной структуры, сопровождающееся образованием комков, что нарушает однородность геля и затрудняет его равномерное распределение на поверхности кожи. Кроме того, гель имеет значение pH менее 5,3, которое отличается от физиологического уровня кислотности кожи человека в норме [7].

Задачей изобретения является получение антимикробного крема на основе комплекса серебра(I) с 4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксифенилсульфанил)уксусной кислотой, характеризующегося фазовой однородностью, обеспечивающего стабильность активной субстанции при хранении и имеющего физиологически приемлемую величину pH (5,0–5,9).

Поставленная задача достигается тем, что антимикробный крем, включающий комплекс серебра(I) с 2-(4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксифенилсульфанил)уксусной кислотой (активную субстанцию), поливинилпирролидон, воду для инъекций и мазевую основу, мазевая основа содержит цетиловый (или стеариловый) спирт, вазелин, натрия

лаурилсульфат или твин-80 и глицерин при следующем соотношении компонентов, мас. %:

комплекс серебра(I) с 2-(4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидрокси-фенилсульфанил)уксусной кислотой	0,1–1,0
поливинилпирролидон	2,0–10,0
цетиловый (или стеариловый) спирт	6,5–9,5
вазелин	20,0–30,0
натрия лаурилсульфат	0,5–2,0
(или твин-80)	(3,0–7,0)
глицерин	5,0–15,0
вода для инъекций	остальное

Отличием предложенного состава крема от прототипа является то, что для его изготовления используется новая мазевая основа, причем, хотя использование каждого из компонентов этой основы известно в технологии мазей и кремов, однако предложенной совокупности активных и вспомогательных компонентов авторами не обнаружено.

Синтез комплекса серебра(I) проводят согласно методике, описанной в работе [8].

Для получения основы крема используют цетиловый или стеариловый спирт (ТУ 6-09-3813-86), который обладает свойствами эмульгатора второго рода и загустителя; натрия лаурилсульфат (ТУ 6-09-10-1405-79) или твин-80 (ТУ 6-14-938-79) как эмульгатор первого рода; вазелин (ГОСТ 3582-84) в качестве жировой фазы; глицерин (ГОСТ 6259-75) вводят с целью предотвращения высыхания основы и для улучшения намазывающей способности крема. С целью стабилизации активного серебросодержащего компонента крема в его состав вводят поливинилпирролидон (ПВП, молекулярная масса 25–350 кДа).

Получение заявляемого ранозаживляющего средства (таблица 1) осуществляют в асептических условиях путем выполнения следующих

операций: сплавление компонентов основы, растворение эмульгатора в водной фазе, смешение водной и жировой фазы, диспергирование серебросодержащей субстанции в основе крема, упаковка.

Отличие заявляемого антимикробного крема от известных мазей иллюстрируется приведенными ниже примерами, в которых представлены данные об их антимикробной активности, а также динамике изменения pH и органолептических показателей в ходе хранения.

Таблица 1

Состав заявляемого крема

Примеры	1	2	3	4
$Ag(L^1)_2$	0,1–1,0	0,1–1,0	0,1–1,0	0,1–1,0
ПВП	2,0–10,0	2,0–10,0	2,0–10,0	2,0–10,0
Цетиловый спирт	6,5–9,5	6,5–9,5	–	–
Стеариловый спирт	–	–	5,0–8,0	5,0–8,0
Вазелин	20,0–30,0	20,0–30,0	20,0–30,0	20,0–30,0
Натрия лаурилсульфат	0,5–2,0	–	0,5–2,0	–
Твин-80	–	3,0–7,0	–	3,0–7,0
Глицерин	5,0–15,0	5,0–15,0	5,0–15,0	5,0–15,0
Вода	остальное			

Выбор диапазона содержания компонентов заявляемого средства сделан с учетом реологических свойств систем, условий обеспечения однородности эмульсий и стабильности серебросодержащей субстанции [6, 9].

Пример 1. Внешний вид и цвет полученных кремов и прототипа определяли просмотром пробы, помещенной тонким ровным слоем на предметное стекло. Однородность крема (отсутствие комков и крупинок) определяют на ощупь легким растиранием пробы. Органолептические показатели качества крема и прототипа представлены в таблице 2.

Таблица 2

Органолептические показатели качества кремов и геля-прототипа (цвет, однородность)

Образец	Время хранения образца, месяцев				
	1	3	6	9	12
Состав 1	светло-желтый, однородный	светло-желтый, однородный	светло-желтый, однородный	светло-желтый, однородный	светло-желтый, однородный
Состав 2	светло-желтый, однородный	светло-желтый, однородный	светло-желтый, однородный	светло-желтый, однородный	светло-желтый, однородный
Состав 3	светло-желтый, однородный	светло-желтый, однородный	светло-желтый, однородный	светло-желтый, однородный	светло-желтый, однородный
Состав 4	светло-желтый, однородный	светло-желтый, однородный	светло-желтый, однородный	светло-желтый, однородный	светло-желтый, однородный
Прототип	белый, однородный	белый, синерезис	белый, образование комочков	белый, образование комочков	белый, образование комочков

Из таблицы 2 следует, что при хранении прототипа активная субстанция сохраняла стабильность (не происходило почернения), однако структура геля постепенно разрушалась с расслоением на фракции (образование комков и крупинок). В то же время, в заявляемых составах сохранялась не только устойчивость комплекса серебра(I) к разложению, но и фазовая однородность дисперсных систем.

Пример 2. Для определения pH кремов навеску образца массой 5,0 г заливали 50 мл дистиллированной воды с температурой 50–60°С и встряхивали в течение 30 мин. Полученную вытяжку фильтровали и измеряли pH фильтрата на иономере И-160 МП. Величины pH образцов полученных кремов и прототипа представлены в таблице 3.

Таблица 3

Величины pH заявляемого средства и прототипа

Образец	Время хранения образца, месяцев				
	1	3	6	9	12
Состав 1	5,9	5,8	5,8	5,7	5,8
Состав 2	5,7	5,8	5,7	5,7	5,7
Состав 3	5,8	5,8	5,7	5,7	5,7
Состав 4	5,8	5,7	5,7	5,7	5,7
Прототип	5,3	4,6	4,3	4,2	4,2

Из таблицы 3 следует, что нарушение однородности геля-прототипа в ходе хранения сопровождалось изменением кислотности среды. Известно, что для наружного применения предпочтительными являются средства, соответствующие уровню кислотности кожи человека (5,0–5,9) [7]. Заявляемые составы крема в течение длительного срока хранения (таблица 3) сохраняют постоянным уровень pH, который соответствует вышеописанному критерию.

Пример 3. Антимикробную активность образцов кремов определяли методом диффузии вещества в плотной питательной среде. Взвеси суточных агаровых культур тест-микробов в физиологическом растворе стандартизировали до 10^5 КОЕ/мл и засевали газоном на плотную питательную среду; лунки в агаре создавали стерильным пробойником диаметром 5 мм и заполняли их образцом (в контрольные лунки добавляли стерильную водопроводную воду). Посевы выдерживали в термостате в течение 24 ч (для грибов – 48 ч) и после термостатирования измеряли диаметр (мм) зон задержки роста вокруг лунок с образцами [10]. Результаты исследования антимикробной активности заявляемого средства и прототипа представлены в таблице 4.

Таблица 4

Антимикробная активность
заявляемого средства, прототипа и аналога

Образец	Диаметр зон задержки роста, мм			
	E. coli ATCC 11229	*S. aureus ATCC 6538*	*P. aeruginosa ATCC 15442*	*C. albicans ATCC 10231*
Состав 1	17	16	13	23
Состав 2	16	16	12	22
Состав 3	17	18	14	24
Состав 4	15	16	12	22
Прототип	17	18	16	25
Аналог	18	17	15	26

*Погрешность в измерении диаметра зон задержки составляла 1 мм.

Из таблицы 2 следует, что антибактериальная активность заявляемых кремов в отношении грамположительных (*Staphylococcus aureus),* грамотрицательных *(Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa)* бактерий и

дрожжевых грибов (*Candida albicans*) сопоставима с действием геля-прототипа и аналога.

Таким образом, предлагаемое средство сохраняет однородность при хранении в период срока годности и характеризуется постоянной величиной pH, соответствующей физиологическому уровню pH кожи человека, что является преимуществом по сравнению с прототипом (серебросодержащим антимикробным гидрогелем), при этом уровень антимикробной активности заявляемого крема сопоставим с эффектом прототипа и аналога (крем «Дермазин»).

Заявляемое изобретение представляет собой однородный крем бледно-желтого цвета, который равномерно наносится на поверхность кожи и полностью смывается с нее водой. Крем заявляемого состава соответствует требованиям, предъявляемым к мягким лекарственным формам для наружного применения (стабильность, pH, микробиологическая чистота) и может быть произведен в условиях фармацевтических предприятий [11].

ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ:

1. Харкевич, Д.А. Фармакология /Д.А. Харкевич. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – с. 538–547.

2. Реестр лекарственных средств Республики Беларусь [Электронный ресурс] / Министерство здравоохранения Республики Беларусь; Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении. – Минск, 2018. – Режим доступа: http://www.rceth.by/refbank. – Дата доступа: 28.04.2018.

3. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2018. – Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx. – Дата доступа: 28.04.2018.

4. Патент BY 15000, МПК A 61K 31/192, A 61K 31/28, A 61P 31/04, A 61P 31/10, A 61P 31/22, опубл. 30.10.2011.

5. Патент BY 17021, МПК A 61K 31/192, A 61K 31/28, A 61P 31/10, опубл. 30.04.2013.

6. Патент EA 029076, МПК A 61K 31/192, A61K 31/79, A61K 33/38, A61P 31/04, опубл. 28.02.2018.

7. Mauro, T. SC pH: measurement, origins, and functions / T. Mauro // Elias P., Feingold K. (Eds.). Skin Barrier. – New York: Taylor & Francis, 2006. – p. 223–229.

8. Redox-active silver(I) complexes with sterically hindered 1,2-dihydroxybenzene derivatives: reduction of cytochrome *c* and antimicrobial activity / N.V. Loginova [et al.] // R. Thom (Ed.). Cytochromes *b* and *c*: Biochemical Properties, Biological Functions and Electrochemical Analysis. – Nova Science Publisher's, Hauppauge. New York. – 2013. – P. 121–172.

9. Чуешов, В.И. Технология лекарств промышленного производства: учебник для студ. высш. учеб. завед.: в 2 ч. Ч. 2 / В.И. Чуешов [и др.]. – Винница: Новая Книга, 2014. – 219–224.

10. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам // Методические указания МУК 4.2.1890-04. – М. Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России. – 2004. – с. 314–315.

11. Государственная фармакопея Республики Беларусь II: разработана на основе Европейской фармакопеи. В 2 т. – Т. 1. Общие методы контроля лекарственных средств / М-во здравоохр. Респ. Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. А. А. Шерякова. – Молодечно: Тип. «Победа», 2012. – С. 21–22.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Антимикробный крем, включающий комплекс серебра(I) с 2-(4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксифенилсульфанил)уксусной кислотой (активную субстанцию), поливинилпирролидон, воду для инъекций и мазевую основу, отличающийся тем, что мазевая основа содержит цетиловый (или стеариловый) спирт, вазелин, натрия лаурилсульфат или твин-80 и глицерин при следующем соотношении компонентов, мас. %:

комплекс серебра(I) с 2-(4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидрокси-фенилсульфанил)уксусной кислотой	0,1–1,0
поливинилпирролидон	2,0–10,0
цетиловый (или стеариловый) спирт	6,5–9,5
вазелин	20,0–30,0
натрия лаурилсульфат	0,5–2,0
(или твин-80)	(3,0–7,0)
глицерин	5,0–15,0
вода для инъекций	остальное

ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки: 201900018

Дата подачи: 23/11/2018 | Дата испрашиваемого приоритета:

Название изобретения: АНТИМИКРОБНЫЙ КРЕМ

Заявитель: УЧРЕЖДЕНИЕ БЕЛОРУССКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА "НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ" (НИИ ФХП БГУ); БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ(БГУ)

☐ **Некоторые пункты формулы не подлежат поиску (см. раздел I дополнительного листа).**

☐ **Единство изобретения не соблюдено (см. раздел II дополнительного листа)**

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ: см. дополнительный лист

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Минимум просмотренной документации (система классификации и индексы МПК)

A61K 9/00, 9/06, 33/00, 33/38, 31/00, 31/05, 31/79, A61P 17/00, 17/02, 31/00, 31/04

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в область поиска:

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	EA029076 (БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ), 28.02.2018, примеры, формула	1
Y	АЛЕКСЕЕВ А.А. и др., Применение серебросодержащих мазей для лечения ожоговых ран. Учебно-методическое пособие, Москва, 2011, с.32, с.6-7	1
Y	BY 15481 (БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ), 28.02/2012, формула	1
E	EA201700444 (БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ), 28.02.2019, формула	1

☐ последующие документы указаны в продолжении графы В ☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении

* Особые категории ссылочных документов:
"A" документ, определяющий общий уровень техники
"E" более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее
"O" документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.
"P" документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета
"D" документ, приведенный в евразийской заявке
"T" более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения
"X" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности
"Y" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории
"&" документ, являющийся патентом-аналогом
"L" документ, приведенный в других целях

Дата действительного завершения патентного поиска: 05/06/2019

Уполномоченное лицо:

Главный эксперт
Отдела химии и медицины

Л.В. Свидерская

Телефон: +7(495)411-61-60*344

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

Номер евразийской заявки:
201900018

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ: A61K 9/06
A61K 33/38
A61K 31/05
A61K 31/79
A61P 17/02
A61P 31/04

Дополнительный лист