



УКРАЇНА

(19) UA (11) 20654 (13) A

(51)6 A 61 K 9/00

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВООПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДбез проведення експертизи по суті
на підставі Постанови Верховної Ради України
№ 3769 XII від 23 XII 1993 рПублікується
в редакції заявника

(54) ПРОТИМІКРОБНИЙ ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ЗАСІБ

1

(21) 97020460
(22) 04.02.97
(24) 02.09.97
(46) 27.02.98, Бюл. № 1
(47) 02.09.97
(72) Головакін Володимир В'ячеславович, Головакін Анатолій В'ячеславович
(73) Головакін Володимир В'ячеславович, Головакін Анатолій В'ячеславович
(57) Противомикробное противовоспалительное средство, содержащее мебетизол,

2

противовоспалительное вещество и основу, отличающееся тем, что средство дополнительно содержит полиэтиленоксид-400, а в качестве противовоспалительного вещества содержит мефенамина натриевую соль при следующем соотношении компонентов, вес. %.

Мebetизол	1,0-1,5
Мефенамина натриевая соль	1,0-1,5
Полиэтиленоксид-400	10,0-15,0
Основа	До 100,0

Изобретение относится к медицине и фармации и может быть использовано в проктологии, урологии, дерматовенерологии, акушерстве и гинекологии при хронических и острых гнойно-воспалительных заболеваниях и ранах кожи, слизистых оболочек и мягких тканей.

Известен ряд средств, обладающих противогрибковыми и противовоспалительными свойствами (антибиотики, количество которых превышает 200 наименований), производные имидазола и триазола (метронидазол, кетоконазол, нитазол и др. свыше 30 наименований и различные другие (синтетические антибактериальные препараты производные салициловой, бензойной, лауриновой, ундециленовой кислоты пр. - свыше 100 наименований). Однако в этих средствах не всегда сочетаются столь необходимые в лечение воспалительных заболеваний противовоспалительные, антибактериальные и ан-

тифунгальные свойства; значительное количество этих средств обладает побочными аллергенными свойствами, угнетают иммунореактивные свойства макроорганизма, к большинству антибиотиков при регулярном их назначении отмечается резистентность микроорганизмов.

Известны средства свечи "Анестезол" [Гринус Ф.П. Фармакотерапевтический справочник. К., "Здоровья", 1988, с. 154] мазь "Левомеколь" [Регистр лекарственных средств России. М., СП "Инфармхим", 1993, с. 518], свечи с этонием [Фарм. журнал, 1992, № 2, с. 67-69], обладающие противовоспалительными свойствами и содержащие:

свечи "Анестезол" - анестезина 0,1, дерматол 0,04, цинка окиси 0,02, ментола 0,004 и основы до 2,65 - 2,9 г;

свечи с этонием - этония 0,1 г и основы достаточное количество;

(19) UA (11) 20654 (13) A

мазь "Левомеколь" – левомицетина 0,75, метилурацила 4,0, полиэтиленоксида-400 86,2, полиэтиленоксида-1500 19,05.

Общими существенными признаками этих средств и заявляемого является наличие в них противовоспалительных и противомикробных веществ. Однако указанные средства не обеспечивают надежного спектра антимикробной активности (свечи "Анестезол"), не обладают сочетанной антибактериальной и антигрибковой активностью (мазь "Левомеколь", свечи с этонием), или вызывают после применения ряд нежелательных побочных проявлений (аллергические реакции – свечи с этонием и мазь "Левомеколь", жжение, слабительное действие – свечи "Анестезол").

Наиболее близким к заявляемому является средство – суппозитории "Мебететол" [Пухальская И.Ф., Кечин И.Л. Исследование по изучению безвредности суппозитория с мебетизолом и парацетамолом. Современные проблемы фармации. Тез. докл. респ. науч.-практ. конференции. – Х., 1993, – С. 146]. В состав средства-прототипа входят: парацетамол, мебетизол и основа. Общим для прототипа и заявляемого средства является наличие мебетизола, противовоспалительного вещества и основы.

Недостатком прототипа является то, что парацетамол, входящий в его состав, при расщеплении в организме образует гепатотоксические метаболиты; к побочным действиям относится также проявление аллергических реакций организма в ответ на применение этого вещества с умеренной противовоспалительной активностью.

В основу изобретения поставлена задача усовершенствования противомикробного противовоспалительного средства путем изменения его состава, что обеспечивает повышение эффективности предлагаемого средства, а именно проявление антибактериального, противогрибкового, антипротозойного и противовоспалительного действия, снижение аллергических реакций организма, исключение возможного образования гепатотоксических метаболитов после назначения средства.

Поставленная задача решается тем, что в средстве, содержащем мебетизол, противовоспалительное вещество и основу, новым является наличие в нем мефенамина натриевой соли в качестве противовоспалительного вещества и полиэтиленоксида-400 при следующем количественном соотношении компонентов, вес. %:

Мebetизол	1,0–1,5
Мефенамина натриевая соль	1,0–1,5
Полиэтиленоксид-400	10,0–15,0

Основа

До 100,0

Причинно-следственная связь между совокупностью заявляемых признаков и достигаемым результатом заключается в следующем:

– введение в состав средства мефенамина натриевой соли обеспечивает местное противовоспалительное и стимулирующее эпителизацию повреждений слизистых оболочек и кожи действие. Кроме того мефенамина натриевая соль обладает антитрихомонадной активностью;

– введение в состав средства полиэтиленоксида-400 способствует потенцированию антибактериальной и антигрибковой активности мебетизола и благодаря образованию раствора (молекулярная дисперсность) мефенамина натриевой соли в полиэтиленоксиде-400 потенцируется противовоспалительное действие средства.

– в совокупности – сочетание в заявляемом средстве мебетизола, мефенамина натриевой соли и полиэтиленоксида-400 обеспечивает противовоспалительное, противобактериальное, противогрибковое и антипротозойное действие.

В табл. 1 представлены результаты определения величины минимальной ингибирующей концентрации заявленного средства и его составных компонентов в отношении индикаторных тест-штаммов микроорганизмов.

Приведенные данные подтверждают, что заявляемое средство обеспечивает ингибирование роста тест-штаммов бактерий и грибов в значительно меньшей концентрации чем исходные (составные) компоненты. При этом выявляется также выраженная противотрихомонадная активность заявляемого средства.

В табл. 2 приведены результаты определения зон задержки роста тест-штаммов микроорганизмов и минимальная ингибирующая концентрация (МИК) по отношению к трихомонадам заявляемого средства и наиболее близкого к заявляемому средства "Мебететол".

По величине зон задержки роста тестовых штаммов бактерий и грибов заявляемое средство достоверно превосходит сравниваемое средство "Мебететол". При этом сравниваемое средство "Мебететол" не обладает противотрихомонадной активностью в противоположность заявляемому средству.

О противовоспалительной активности сравниваемых средств судили по способности их ингибировать образование отека лапки крыс при субплантарном введении флогогенного агента – 0,005% раствора се-

ротонина (по описанным методикам Ф.П. Тринус, Н.А. Мохорт, В.М. Клебанов. Нестероидные противовоспалительные средства. К., Здоров'я, 1975, с. 82-97).

Ректальное и пероральное введение заявляемого и сравниваемого средств в одинаковых дозах (0,5 г/кг массы) за час до введения флогогенного агента тормозило развитие отека (табл. 3).

Данные, приведенные в табл. 3, показывают, что заявляемое средство при пероральном и ректальном введении в сравнении более активно воздействует на серотониновый отек — интенсивно снижает воспалительный процесс, что подтверждается более значительным уменьшением отека лапки животного. Заявленное средство можно использовать в различных лекарственных формах, обеспечивающих стабильность свойств (антибактериальную, антигрибковую, антитрихомонадную активность и противовоспалительное действие) и удобство применения.

Средство готовят следующим образом.

Пример 1. Крем с заявляемым средством со следующим количественным соотношением компонентов, вес. %:

Мебетизол	1,0
Мефенамина натриевая соль	1,0
Полиэтиленоксид-400	10,0
Основа эмульс. состава:	
Моноглицериды дистилл.	2,5
Спирты жирные синтет.	3,5
Твин-80	0,9
Молочная кислота	0,1
Масло подсолн.	10,0
Вода 83,0	до 100,0

Приготовление: в фарфоровую чашку отвешивают поочередно и расплавляют на кипящей водяной бане моноглицериды дистилл. 2,2 г, спирты жирные синтетические 3,08 г, затем вносят в чашку масло подсолнечное 8,8 г и твин-80 0,79. Отдельно готовят раствор молочной кислоты 0,088 г в воде 73 мл (раствор водный). Отдельно приготавливают раствор метбетизола 1,0 г и мефенамина натриевой соли 1,0 в 10,0 г полиэтиленоксида-400 (раствор полиэтиленоксидный). В камере электромиксера смешивают (300 об/мин) теплый сплав эмульгаторов и масла, раствор водный и раствор полиэтиленоксидный до образования однородной кремообразной системы.

Крем с заявляемым средством может применяться в урологии, акушерстве и гинекологии при комплексном лечении воспалительных заболеваний уrogenитальных

органов бактериальной, микотической, трихомонадной и смешанной этиологии.

Пример 2. Мазь с заявляемым средством со следующим количественным соотношением компонентов, вес. %:

Мебетизол	1,5
Мефенамина натриевая соль	1,5
Полиэтиленоксид-400	15,0
Основа вазелин-ланолиновая состава вазелин:ланолин 6:4	до 100,0

Приготовление: в фарфоровую чашку отвешивают вазелин 49,2 г и ланолин 32,8 и расплавляют на кипящей водяной бане. Отдельно приготавливают раствор метбетизола 1,5 г и мефенамина натриевой соли 1,5 г в 15,0 г полиэтиленоксида-400. Вазелин-ланолиновую основу переносят в ступку, туда же вносят полиэтиленоксидный раствор метбетизола и мефенамина натриевой соли, перемешивают до образования однородной мажевой системы.

Мазь с заявляемым средством может применяться в дерматовенерологии, проктологии, гнойной хирургии при комплексном лечении воспалительных поражений кожи, рубцовой ткани, слизистых оболочек бактериально-микотической этиологии.

Пример 3. Суппозитории с заявляемым средством со следующим количественным соотношением компонентов, вес. части на 1 суппозиторий:

Мебетизол	0,15
Мефенамина натриевая соль	0,15
Полиэтиленоксид-400	1,0
Основа полиэтиленоксид-400, до средней массы суппозитория	3,3

Приготовление: в фарфоровом стакане или чашке на кипящей водяной бане расплавляют полиэтиленоксид-400 2,0 г, добавляют полиэтиленоксид-400 1,0 г, вносят к сплаву метбетизол 0,15 г и мефенамина натриевую соль 0,15 г, перемешивают до растворения ингредиентов, разливают в суппозиторную форму, смазанную тонким слоем растительного масла. После застывания суппозиторий упаковывают.

Суппозитории с заявляемым средством могут применяться в урологии, проктологии, гинекологии при комплексном лечении воспалительных заболеваний бактериальной, грибковой, трихомонадной и смешанной этиологии. Курс лечения, например, вульвовагинита смешанной этиологии суппозиториями с заявляемым средством составляет в среднем 9-10 дней при ежедневном разовом интравагинальном введении суппозитория.

Таблица 1

Наименование микроорганизмов	Величина минимальной ингибирующей конц., мкг/мл		
	Заявляемое средство	Мебетизол	Мефенамина натриевая соль
Staphylococcus aureus 209 P	5,0±0,5	6,5±0,7	> 1000,0
Bacillus anthracoides 1312	6,5±0,5	7,5±0,5	60,0±1,5
Escherichia coli 675	6,0±0,5	7,0±0,5	> 1000,0
Pseudomonas aeruginosa 165	57,5±1,5	-	> 1000,0
Candida albicans 624	7,5±0,5	7,0±0,5	> 1000,0
Microsporum lanosum 257	30,0±1,5	35,0±1,5	> 1000,0
Trichophyton mentagrophytes IUI 124763	25,0±1,0	31,5±1,5	> 1000,0
Aspergillus niger BKM 1119	55,0±1,5	62,0±1,0	> 1000,0
Trichomonas vaginalis	57,0±1,5	-	89,0±1,5

Таблица 2

Наименование микроорганизмов	Величина зон задержки роста, мм, M±m	
	Заявляемое средство	Сравниваемое средство ("Мебецетол")
Staphylococcus aureus 209 P	5,0±1,5	39,0±1,5
Bacillus anthracoides 1312	42,0±1,9	33,0±1,1
Escherichia coli 675	35,0±1,5	29,0±1,5
Pseudomonas aeruginosa 165	29,0±1,9	18,0±2,0
Candida albicans 624	45,0±2,1	35,0±1,7
Microsporum lanosum 257	43,0±1,1	33,0±1,5
Trichophyton mentagrophytes IUI 124763	69,0±1,5	35,0±2,1
Aspergillus niger BKM 1119	47,0±1,9	32,0±1,5
Trichomonas vaginalis	Величина минимальной ингибирующей конц. мкг/мл	
	57,0±1,5	> 1000,0

Таблица 3

Влияние введения заявляемого средства и средства "Мебецетол" на динамику развития серотонинового отека лапки крыс

Средство и способ введения	Динамика развития отека лапки в усл. ед. за время, ч.											
	1		2		3		4		5		6	
Заявляем. средство:	4,9	0,3	5,8	0,5	5,9	0,5	5,4	0,3	5,0	0,3	3,4	0,2
	2,8	0,3	5,2	0,3	5,1	0,5	4,4	0,5	4,0	0,3	2,4	0,2
орально,												
ректально												
Мебецетол												
орально,	5,6	0,5	6,7	0,5	6,3	0,5	5,9	0,3	5,4	0,3	3,9	0,2
ректально	3,9	0,3	6,4	0,5	5,9	0,5	4,9	0,3	4,6	0,3	2,8	0,2
Контроль	6,7	0,8	7,6	0,7	6,6	0,3	6,0	0,3	5,8	0,7	4,9	0,7

Упорядник

Техред М.Келемеш

Коректор М.Куль

Замовлення 4395

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул.Гагаріна, 101

