RZECZPOSPOLITA POLSKA

Urząd Patentowy Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **237182**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **430791**

(22) Data zgłoszenia: **05.08.2019**

(51) Int.Cl.
***A61K 9/06 (2006.01)***
***A61K 31/5377 (2006.01)***
***A61K 36/28 (2006.01)***
***A61P 31/02 (2006.01)***

(54) **Mazidło do leczenia chorób dermatologicznych**

(30) Pierwszeństwo:
**21.11.2018, UA, u201811432**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
**02.01.2020 BUP 01/20**

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
**22.03.2021 WUP 06/21**

(73) Uprawniony z patentu:
**PETROVYCH MARTYNYSHYN VOLODYMYR, Lwów, UA**
**MYKHAILOVYCH HUNCHAK VASYL, Lwów, UA**
**IVANOVYCH PANASENKO OLEKSANDR, Zaporoże, UA**
**VOLODYMYROVYCH PARCHENKO VOLODYMYR, Zaporoże, UA**

(72) Twórca(y) wynalazku:
**VOLODYMYR PETROVYCH MARTYNYSHYN , Lwów, UA**
**VASYL MYKHAILOVYCH HUNCHAK, Lwów, UA**
**OLEKSANDR IVANOVYCH PANASENKO, Zaporoże, UA**
**VOLODYMYR VOLODYMYROVYCH PARCHENKO, Zaporoże, UA**
**ROMAN OLEKSANDROVYCH SHCHERBYNA, Zaporoże, UA**

(74) Pełnomocnik:
**rzecz. pat. Jan Dobrzański**

PL 237182 B1

# Opis wynalazku

**Dziedzina wynalazku**

Wynalazek należy do dziedziny medycyny weterynaryjnej, w szczególności do farmakologii i dermatologii weterynaryjnej, a dokładniej do leków przeznaczonych do leczenia chorób dermatologicznych u zwierząt i może być stosowany w przedsiębiorstwach farmaceutycznych różnej formy własności i przez specjalistów medycyny weterynaryjnej do leczenia zwierząt z zakaźnymi chorobami skóry, a w szczególności o etiologii grzybiczej, w celu przywrócenia ich stanu funkcjonalnego i zdrowia.

**Stan techniki**

Priorytetem współczesnego przemysłu farmaceutycznego w leczeniu chorób dermatologicznych jest opracowanie i wprowadzenie nowych małotoksycznych oraz wysokoefektywnych leków nowej generacji. W szczególności wykorzystywanie w praktyce środków przeciwbakteryjnych o nowych właściwościach farmakologicznych pozwala optymalizować leczenie zwierząt. Efektywność zależy przy tym od postaci środka, substancji, które wchodzą w jego skład i rozpuszczalnika lub podstawy.

Znane obecnie preparaty dermatologiczne (Kompozycja do leczenia i profilaktyki chorób skórnych i ran u człowieka i zwierząt, patent RU 2183962; Skład farmaceutyczny dla leczenia chorób grzybiczych i sposób jego otrzymania, patent RU 2295958; Środek posiadający działanie przeciwgrzybicze i sposób jego otrzymywania, RU 2314800; Kompozycja farmaceutyczna do stosowania miejscowego, posiadające działanie antybakteryjne i nekrolityczne, na bazie lizoamidazy, patent RU 2367469; Preparat cerbiden do leczenia dermatomikoz, patent Ukrainy nr 22895; Lek „mikonazol" do leczenia chorób skóry, patent Ukrainy nr 23501; Środek do leczenia chorób skóry, patent Ukrainy nr 57535; Maść przeciwbakteryjna do profilaktyki i leczenia chorób skóry o podłożu zakaźnym, patent Ukrainy nr 79059; Kompozycja farmaceutyczna o działaniu antybakteryjnym w postaci maści, patent Ukrainy nr 10054) zawierające ekstrakt strzykwy jako substancję głównie biologicznie aktywną; terbinafinę chlorowodorku; lizoamidazy; 3-metoksykarbonylo-5-(4-chlorobenzylideno) tiazolidyno-2,4-dion; kompozycję amikacyny, nimesulidu i chlorku benzalkoniowego; fenylo-heptatyrynę i cernuol; azotan mikonazolu i proksanol-268; wyciągi z roślin leczniczych; 4-(1-adamantylo)--1-(1-aminobutylo)benzen.

Wadami znanych sposobów jest to, że wykorzystywanie, na przykład, ekstraktów tkanek lub wyciągów z roślin związane jest z problemem dawkowania preparatu, a także możliwością uczulenia organizmu na pewne jego składniki, zaś inne z wyżej wymienionych środków posiadają wystarczająco wąski zakres działania lub są kosztowne i cechują się niską efektywnością.

Najbliższym analogiem preparatu według wynalazku jest kompozycja farmaceutyczna zawierająca związki pochodne 1,2,4-triazolu (Związki triazolu, zawierająca je kompozycja farmaceutyczna, zastosowanie związków triazolu oraz sposób leczenia infekcji grzybiczych, patent RU 2276670).

Preparat według wynalazku i prototyp mają wspólne cechy podstawowe, a dokładniej: obejmują stosowanie preparatów zawierających związki pochodne 1,2,4-triazolu do leczenia chorób dermatologicznych.

Wadami najbliższego odpowiednika jest to, że zaproponowane kompozycje zawierające różne związki pochodne 1,2,4-triazolu nie są przewidziane do stosowania miejscowego w leczeniu infekcji grzybiczych warstw skóry.

Preparat według wynalazku przeciwbakteryjny i przeciwgrzybiczny o działaniu miejscowym eliminuje wady prototypów i pozwala przeprowadzić efektywne leczenie chorób dermatologicznych nie wywołując reakcji ubocznych ze strony innych układów i organów organizmu zwierzęcia.

**Omówienie istoty wynalazku**

Głównym założeniem wynalazku jest zadanie opracowania nowego, efektywnego preparatu działania miejscowego do leczenia chorób dermatologicznych na podstawie związków pochodnych 1,2,4-triazolu, taniego i wygodnego w stosowaniu.

Efekt techniczny wynika z tego że używa się 4-((5-(decylotio)-4-metylo-4H-1,2,4-triazolo-3--ilo)metylo)morfolinę jako główną substancję czynną, zmieszaną z olejem z ostropestu w stosunku wagowym 1:9.

Efekt techniczny jest uwarunkowany zastosowaniem nowego preparatu o działaniu miejscowym w postaci maziдła do leczenia chorób dermatologicznych o etiologii zakaźnej na bazie -((5--(decylotio)-4-metylo-4H-1,2,4-triazolo-3-ilo)metylo)morfoliny i oleju z ostropestu. Składniki preparatu dobrano przy tym o optymalnych stosunkach, w których 4-((5-(decylotio)-4-metylo-4H-1,2,4--triazolo-3-ilo)metylo)morfolina wykazuje wysoką aktywność antyseptyczną i jednocześnie całkowicie rozpuszcza się w oleju z ostropestu, nie tworząc osadu.

Wiadomo, że w przypadku użytkowania zewnętrznego najpowszechniej stosowane w praktyce medycyny weterynaryjnej są maści i maziдła. Przewagą tych ostatnich jest to, że nie uszkadzają one tkanki ziarnistej, mają ścisły kontakt z powierzchnią rany, w tym również przy obecności „kieszeń", przetok lub tkanek martwych.

Główna substancja czynna maziдła według wynalazku należy do tiopochodnych 1,2,4-triazolu – substancji o wyraźnym działaniu przeciwbakteryjnym, przeciwgrzybicznym i przeciwwirusowym. W szczególności, pochodne 1,2,4-triazolu wykazują aktywność antybakteryjną w stosunku do Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa i Bacillus subtilis, i są zdolne do osłabiania wzrostu grzybów Candida albicans, Aspergillus, Fussarium i innych. Ponadto, pochodne 1,2,4-triazolu wyróżniają się właściwościami przeciwobrzękowymi oraz przeciwzapalnymi i, co ważne, są związkami o małej toksyczności lub praktycznie nietoksycznymi.

Jako rozpuszczalnik lub podstawa dla maziдła wykorzystany został olej z ostropestu plamistego, który zawiera różnego rodzaju sylimaryny i witaminy rozpuszczalne w tłuszczach oraz jest samodzielnie wykorzystywany w wielu rodzajach dermatoz, w alergicznych chorobach skóry, łysieniu, łuszczycy, oparzeniach, odparzeniach skóry, bielactwie, trądziku pospolitym, czerwonym liszaju płaskim i innych. Jest ono nie tylko dobrym układem dyspersyjnym dla substancji czynnych, ale i przejawia również samodzielne właściwości przeciwzapalne, stabilizujące membranę oraz gojące rany.

W związku z tym, w mazidle według wynalazku optymalnie łączą się właściwości głównej substancji czynnej jako środka przeciwbakteryjnego, przeciwgrzybicznego i przeciwwirusowego z przeciwobrzękowymi i przeciwzapalnymi właściwościami jej rozpuszczalnika – oleju z ostropestu, który przyczynia się do regeneracji uszkodzonych tkanek skóry.

A zatem, powyższe informacje wyjaśniają efekt techniczny preparatu według wynalazku.

Podczas poszukiwania w stanie techniki autorzy i wnioskodawca znaleźli decyzję techniczną (Związki triazolu, zawierająca je kompozycja farmaceutyczna, stosowanie związków triazolu i sposób leczenia infekcji grzybiczych, patent RU 2276670], zawierająca największą ilość istotnych funkcji, wspólnych z preparatem według wynalazku i zawierającą zastosowanie preparatów z zawartością związków pochodnych 1,2,4-triazolu do leczenia chorób dermatologicznych.

Jednak obecność wskazanych cech wspólnych z prototypem nie wystarcza do uzyskania efektu technicznego, zapewnianego przez preparat według wynalazku. Zgłaszający nie znaleźli rozwiązań technicznych, które całkowicie pokrywałyby się z zestawem cech preparatu według wynalazku.

To pozwala stwierdzić, że rozwiązanie według wynalazku spełnia kryterium wynalazku (wynalazek) – „nowość".

W informacji patentowej i naukowo-technicznej nie znaleziono rozwiązań technicznych, które opisywałyby cechy odróżniające preparat według wynalazku od prototypu, oraz zapewniałyby osiągnięcie efektu technicznego przy użyciu 4-((5-(decylotio)-4-metylo-4H-1,2,4-triazolo-3-ilo]metylo]morfoliny jako głównej substancji czynnej, zmieszanej z olejem z ostropestu w stosunku wagowym 1:9.

Wynalazek należy do dziedziny medycyny weterynaryjnej, w szczególności do farmakologii i dermatologii weterynaryjnej, a dokładniej do leków stosowanych do leczenia chorób dermatologicznych u zwierząt, i może być stosowany w przedsiębiorstwach farmaceutycznych różnej formy własności i przez specjalistów medycyny weterynaryjnej do leczenia zwierząt z zakaźnymi chorobami skóry, a w szczególności o etiologii grzybiczej, w celu przywrócenia ich stanu funkcjonalnego i zdrowia, i dlatego spełnia kryterium wynalazku (wynalazku) – „przemysłowa stosowalność".

Rozwiązanie według wynalazku jest zatem nowe, stosowalne przemysłowo, posiada poziom wynalazczy, a więc spełnia wszystkie wymogi zdolności patentowej wynalazku (wynalazek), zgodnie z art. 7 sekcji II ustawy Ukrainy „O ochronie praw do wynalazków i wzorów użytkowych" № 1771-III-2000 r.

**Szczegółowe ujawnienie wynalazku**

Wynalazek wykonuje się w następujący sposób:

- w celu przygotowania mazidła według typu nielotnych roztworów olejowych odważkę nowego zsyntezowanego w laboratorium katedry chemii toksykologicznej i nieorganicznej Zaporoskiego Państwowego Uniwersytetu Medycznego i opatentowanego związku 4-((5-(decylotio)-4-metylo-4H-1,2,4-triazolo-3-iol)metylo)morfoliny (patent Ukrainy nr 122864) umieścić w suchej fiolce i wlać do niej obliczoną masę oleju z ostropestu, w stosunku 1:9;
- fiolkę zakorkować i podgrzać w kąpieli wodnej (t° 40–50°C) do pełnego rozpuszczenia się odważki substancji głównej;
- filtracja roztworu; jeżeli konieczne, przeprowadzać na gorąco.

Efektywność preparatu według wynalazku i jego zalety potwierdzane są przykładem konkretnego wykonania.

**Przykład konkretnego wykorzystania**

W celu przygotowania mazidła według typu nielotnych roztworów olejowych wykorzystano technologię klasyczną. Jej cechą jest zastosowanie rozpuszczalnika o najlepszej zdolności rozpuszczania względem wybranej substancji.

Przy pomocy naszych badań ustalono, że nowy syntezowany związek jest rozpuszczalny w oleju z ostropestu plamistego. Dlatego, w celu określenia optymalnego składu mazidła dobierano różne warianty stosunków 4-((5-(decylotio)-4-metylo-4H-1,2,4-triazolo-3-ilo)metylo)morfoliny i oleju z ostropestu.

Kolejność operacji technologicznych produkcji roztworu olejnego zasadniczo nie różni się od kolejności dla roztworów wodnych. Jednakże, ze względu na to, że w przypadku produkcji nielotnych roztworów rozpuszczalniki ładowane są w kolejności wzrostu ich lepkości lub gęstości, do przygotowania roztworu 4-((5-(decylotio)-4-metylo-4H-1,2,4-triazolo-3-ilo)metylo)morfoliny w oleju z ostropestu w suchej fiolce umieszczono zważoną na wagach analitycznych odważkę 4-((5-(decylotio)-4-metylo-4H-1,2,4-triazolo-3-ilo)metylo)morfoliny oraz wlano do niej obliczoną masę oleju z ostropestu. Fiolkę zakorkowano i rozgrzano w kąpieli wodnej (t° 40–50°C) do pełnego rozpuszczenia się odważki badanej substancji. Brano przy tym pod uwagę, że rozpuszczenie związków chemicznych w olejach odbywa się powoli, dlatego nagrzewanie i mieszanie przeprowadzono bezpośrednio w fiolce do odpuszczania. Filtrowanie takich roztworów, jeżeli koniecznie, przeprowadzano na gorąco.

Obliczenie części masowej rozpuszczonej substancji przeprowadzono według wzoru:

$$\frac{mr \cdot r}{m - ru} \text{ x } 100\%$$

gdzie, mr.r – masa rozpuszczonej substancji, g; mr–ru – masa roztworu (mr-ru = m r.r. + m r-ka, gdzie m r-ka – masa rozpuszczalnika, g).

W celu ustalenia stopnia rozpuszczalności 4-((5-(decylotio)-4-metylo-4H-1,2,4-triazolo-3--ilo)metylo)morfoliny w oleju z ostropestu i innych jego właściwości fizycznych oraz oceny aktywności przeciwbakteryjnej i przeciwgrzybicznej, przygotowano następne stężenia roztworów olejowych: 1, 3, 5, 10 (według wynalazku), 12 i 15%.

W celu wyznaczenia stabilności eksperymentalnych rodzajów roztworu do rozwarstwienia wprowadzono po 10 ml roztworu olejowego do probówki (po 3 probówki na każdy rodzaj) i utrzymywano je w różnych warunkach temperaturowych; temperatura pokojowa (18–20°C), w autoklawie (50–60°C) i lodówce (2–4°C). W ciągu 30 dni obserwowano rozwarstwienie mazidła w probówkach.

Aktywność przeciwbakteryjna i przeciwgrzybicza substancji czynnej w postaci mazidła badano metodą dyfuzji w agarze z wykorzystaniem szalek Petriego.

W wyniku przeprowadzonych badań ustalono, że nowo zsyntezowany związek jest dobrze rozpuszczalny w oleju z ostropestu o stężeniu 1, 3 i 5%. Otrzymane roztwory odznaczały się przy tym przezroczystością, brakiem osadu i mętności oraz były pozbawione krystalizacji. Jednakże, linią krytyczną roztworu stał się roztwór 10%-owy (preparat według wynalazku). Na skutek umiarkowanej rozpuszczalności i lekkiego zmętnienia, charakterystycznego dla takiego roztworu, wystąpiła nieznaczna krystalizacja, która szybko (10–15 min) znikała przy ogrzewaniu w kąpieli wodnej (t° 25°C) (Tabl. 1)

Tabela 1

Ocena badanego mazidła według właściwości fizycznych

| Stężenie, % | Właściwości fizyczne | | |
|---|---|---|---|
| | Rozpuszczalność | Przejrzystość | Krystalizacja |
| 1 | Rozpuszczalny | Tak | Brak |
| 3 | Rozpuszczalny | Tak | Brak |
| 5 | Rozpuszczalny | Tak | Brak |
| 10 | Umiarkowanie rozpuszczalny | Lekkie zmętnienie | Nieznaczna, znikająca przy nagrzewaniu w kąpieli wodnej (18-20 °C) w ciągu 10 minut |
| 12 | Słabo rozpuszczalny | Silne zmętnienie | Wyraźna krystalizacja, powoli znikająca przy nagrzewaniu |
| 15 | Słabo rozpuszczalny | Zmętnienie z osadem | Pełna krystalizacja, nieznikająca przy nagrzewaniu |

W wyniku badań roztworów o wyższych stężeniach (12 i 15%) ustalono ich nierozpuszczalność, nieprzezroczystość i zdolność do szybkiej krystalizacji, nieznikającej przy nagrzewaniu przez długi czas (1 godz.).

Przez ocenę zdolności roztworów olejowych do rozwarstwienia ustalono, że badane stężenia (1, 3, 5%) postaci leczniczej w ciągu 30 dni nie poddały się rozwarstwieniu. Co do stężenia 10%, w probówkach zauważono nieznaczne rozwarstwienie z oznakami krystalizacji już w 2–3 dobie analizy.

Przez ocenę wpływu nowo utworzonego leku na mikroorganizmy i grzyby ustalono, że najlepszy efekt na S. aureus osiąga się przy wykorzystaniu stężeniu 10% (poziom zatrzymania wzrostu mikroorganizmów – 13 mm). Jednakże, preparat nie działa na E. coli w żadnym z badanych stężeń. Ustalono, że nowo utworzona substancja i przygotowana na jej podstawie postać lecznicza mazidła najlepiej działa na grzyby. W szczególności ustalono, że przy stężeniu 10% roztworów olejowych poziom zatrzymania wzrostu dla C. albicans wynosił 15–16 mm, a dla A. niger – 17–18 mm. Odnośnie innych stężeń wyznaczono także wystarczająco wysoką aktywność przeciwgrzybiczną 5% maziedeł pochodnych triazolu. 1– i 3%-owe roztwory olejowe w niniejszym planie okazały się mniej efektywne (Tabl. 2).

Tabela 2

| Stężenie, % | Poziom zatrzymania wzrostu, mm | | | |
|---|---|---|---|---|
| | *S. aureus* | *E. coli* | *C. albicans* | *A. niger* |
| 1 | - | - | 2,0-3,0 | 2,5-3,0 |
| 3 | 2,0-3,0 | - | 7,0-8,0 | 10,0-11,0 |
| 5 | 7,8-8,0 | - | 14,0-15,0 | 14,0-15,0 |
| 10 | 12,8-13,0 | - | 15,0-16,0 | 17,0-18,0 |

W ten oto sposób, eksperymentalnie ustalono, że 10%-owe mazidło (preparat według wynalazku), utworzone na bazie nowo zsyntezowanej substancji 4-((5-(decylotio)-4-metylo-4H-1,2,4-triazolo-

-3-ilo)metylo)morfoliny i oleju z ostropestu plamistego, według właściwości fizycznych i działań przeciwgrzybicznych, odpowiada wymaganiom takiej postaci leczniczej i może być wykorzystywane do leczenia dermatologicznych chorób zwierząt.

## Zastrzeżenie patentowe

1. Mazidło do leczenia chorób dermatologicznych, obejmujące zastosowanie preparatów o zawartości związków pochodnych 1,2,4-triazolu, **znamienne tym**, że jako główną substancję czynną stosuje się 4-((5-(decylotio)-4-metylo-4H-1,2,4-triazolo-3-ilo)metylo)morfolinę, zmieszaną z olejem z ostropestu w stosunku wagowym 1:9.