



(51) МПК

*A61K 31/20* (2006.01)*A61K 31/201* (2006.01)*A61K 36/36* (2006.01)*A61P 31/10* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2004124210/15, 06.08.2004

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
06.08.2004

(43) Дата публикации заявки: 27.01.2006

(45) Опубликовано: 20.01.2007 Бюл. № 2

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: RU 2214239 C2, 20.10.2003. JP 9110693,  
28.04.1997. CN 1104499, 05.07.1995. RU  
95122394 A, 10.11.1997. RU 2002128071 A,  
20.04.2004. US 6124352, 26.09.2000. JP  
10158161, 16.06.1998.

Адрес для переписки:

443010, г.Самара, ул. Красноармейская, 17,  
Самарская областная организация ВОИР

(72) Автор(ы):

Шакуров Ильдар Гомерович (RU),  
Шакурова Ася Ильдаровна (RU),  
Билев Александр Евгеньевич (RU),  
Жданов Игорь Петрович (RU),  
Жданова Алина Игоревна (RU),  
Дукович Елена Вадимовна (RU),  
Хабирова Рамиля Халитовна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Самарский областной кожно-венерологический  
диспансер (RU)

## (54) АНТИГРИБКОВЫЙ ПРЕПАРАТ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической промышленности и используется в качестве антигрибкового средства. Антигрибковый препарат, содержащий ундециленовую кислоту и оливковое масло, рафинированный продукт углекислотного

экстракта гвоздики, полученный путем вакуумной перегонки углекислотного экстракта гвоздики при определенных условиях, взятые в определенном соотношении. Препарат способствует эффективному лечению грибковых заболеваний кожи. 4 табл.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

*A61K 31/20* (2006.01)*A61K 31/201* (2006.01)*A61K 36/36* (2006.01)*A61P 31/10* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2004124210/15, 06.08.2004**(24) Effective date for property rights: **06.08.2004**(43) Application published: **27.01.2006**(45) Date of publication: **20.01.2007 Bull. 2**

Mail address:

**443010, g.Samara, ul. Krasnoarmejskaja, 17,  
Samarskaja oblastnaja organizatsija VOIR**

(72) Inventor(s):

**Shakurov Il'dar Gomerovich (RU),  
Shakurova Asja Il'darovna (RU),  
Bilev Aleksandr Evgen'evich (RU),  
Zhdanov Igor' Petrovich (RU),  
Zhdanova Alina Igorevna (RU),  
Dukovich Elena Vadimovna (RU),  
Khabirova Ramilja Khalitovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Samarskij oblastnoj kozhno-venerologicheskij  
dispanser (RU)**

(54) **ANTI-FUNGAL PREPARATION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, dermatology, pharmaceutical industry, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to an anti-fungal agent. Anti-fungal preparation comprises undecylenic acid and olive oil, clove carbon dioxide extract refined product prepared by distillation of clove carbon dioxide extract

under vacuum under definite conditions wherein components are taken in the definite ratio. Proposed preparation promotes to effective treatment of cutaneous fungal diseases.

EFFECT: valuable medicinal properties of preparation.

4 tbl

Изобретение относится к области медицины и ветеринарии, в частности к области химиотерапии инфекционных заболеваний человека и животных, и может быть использовано для приготовления высокоактивных форм препаратов антимикробного, в частности противогрибкового действия, предназначенных для наружного применения.

5 В настоящее время при лечении грибковых заболеваний для наружного применения используются различные антимикотические препараты Известна, например, мазь микосептин (М.Д.Машковский. Пособие для врачей. Лекарственные средства. М., ч.II, стр.434, 1993), содержащая 5% ундециленовой кислоты, 20% цинковой соли ундециленовой кислоты и мазевую основу до 100%. Мазь втирают в кожу или наносят на  
10 бинт и накладывают повязки на пораженные места. Курс лечения грибковых заболеваний кожи составляет 2-6 недель.

Недостатком микосептина является то, что он обладает токсичностью и требует длительного применения (до 6 недель).

Наиболее близким к заявляемому изобретению является антигрибковый препарат,  
15 содержащий ундециленовую кислоту и жировую основу, при этом он дополнительно содержит растворитель в виде рафинированного масла фенхеля, а в качестве жировой основы - оливковое масло, при следующих соотношениях компонентов, мас. %:  
ундециленовая кислота - 2-10, рафинированное масло фенхеля -2-10, оливковое масло -  
остальное. Состав содержит масло фенхеля, рафинированное путем вакуумной перегонки  
20 при 3-10 мм рт.ст. в интервале температур 135-145°C (патент RU №2214239, кл. А 61 К 31/16, 35/78, опубл. 20.10.03, бюл. №29).

Недостатком известного антигрибкового препарата является то, что он обладает недостаточно широким спектром действия, в частности, в отношении сопутствующей микрофлоры. Это выражается в недостаточной эффективности лечения: длительности  
25 сроков лечения и его результатах, а также в возможности осложнений от сопутствующей микрофлоры (например, от кишечной или синегнойной палочки).

Задачей изобретения является устранение указанных недостатков и повышение эффективности, расширение спектра действия и сокращение сроков лечения.

Поставленная задача решается за счет того, что антигрибковый препарат, содержащий  
30 ундециленовую кислоту и оливковое масло, дополнительно содержит рафинированный продукт углекислотного экстракта гвоздики, полученный путем вакуумной перегонки углекислотного экстракта гвоздики при давлении от 3 до 10 мм рт.ст. в интервале температур от 80 до 130°C при следующем соотношении компонентов, мас. %:  
ундециленовая кислота - 5-10, рафинированный продукт углекислотного экстракта  
35 гвоздики - 5-10, оливковое масло - остальное.

Сущность изобретения заключается в том, что антимикотическое действие основы препарата - ундециленовой кислоты дополняется антимикробным действием растворителя - рафинированного продукта углекислотного экстракта гвоздики (УЭГ). При этом препарат повышает антимикотическое и антистафилококковое действие, а лечение  
40 препаратом становится более эффективным.

Процесс экстракции бутонов гвоздики осуществляют следующим образом. Измельченное сырье загружают в экстрактор, закрывают герметически люк, заполняют парами растворителя до давления 60-65 атмосфер, соответствующего давлению насыщенных паров углекислого газа при 20-25°C. Затем в течение 45-50 минут  
45 прокачивают сжиженный углекислый газ через сырье. Весовое соотношение растворителя к сырью берут в пределах от 1:5 до 1:8. Полученный экстракт представляет собой безводную маслянистую прозрачную красновато-бурую жидкость.

Рафинированный продукт вакуумной перегонки углекислотного экстракта гвоздики (УЭГ) был получен следующим образом. Проводилось дробное фракционирование  
50 углекислотного экстракта гвоздики (полученного из бутонов прямой гвоздики) при давлении около 5 мм рт.ст. в токе азота с отбором фракций с температурой кипения от минимальной (около 80°C) до 130°C. Указанные фракции углекислотного экстракта гвоздики, а также кубовый остаток проверялись на антимикотическую активность методом

лунок. Культура грибов рода Трихофитон засеивалась на среду Сабуро в чашках Петри, в среде делались лунки, в каждую из которых вносилось по 0,2 мл каждой фракции углекислотного экстракта гвоздики, кубовый остаток и в качестве контроля - исходный углекислотный экстракт гвоздики. Результаты экспериментов приведены в таблице 1.

5

Таблица 1  
Антимикотическая активность фракций углекислотного экстракта гвоздики

Фракции с t кипения, °С	80-100	101-110	111-115	116-125	126-130	131-160	УЭГ, исходный продукт (контроль)
Диаметр зоны задержки роста, мм	80	70	75	80	70	30	35

10

Посевы инкубировались в термостате при 29°C в течение 5 суток, после чего измеряли диаметр зоны задержки роста. Как видно из таблицы 1, фракции УЭГ с температурой возгонки до 100°C, 101-110°C, 111-115°C, 116-125°C, 126-130°C обладают выраженной антимикотической активностью. Их смесь (с целью увеличения выхода рафинированного продукта) и была отобрана в качестве адъюванта водонерастворимых антимикотических препаратов, в частности ундециленовой кислоты Олесь этих фракций, испытанная теми же способами, дала диаметр задержки роста 75 мм и будет далее считаться рафинированным продуктом. В нижеприведенной таблице 2 дана сопоставительная оценка степени антибактериальной и противогрибковой активности продукта вакуумной перегонки УЭГ по результатам титрования минимальных статических доз в мкг/мл на плотных питательных средах (для титрования бактериостатических доз применялся простой мясопептонный агар, а для титрования фунгистатических доз - агар Сабуро) в сравнении с рафинированным продуктом углекислотного экстракта гвоздики (УЭГ).

15

20

Таблица 2

Сравнительная антимикробная активность рафинированного и исходного УЭГ

Характер действия	Тест-микроб	Минимальная статическая доза, мкг/мл	
		Рафинированный УЭГ	Исходный УЭГ
Антибактериальная активность	Золотистый стафилококк	250	500
	Кишечная палочка	500	1000
	Синегнойная палочка	500	1000
	Трихофитон красный	50	100
Противогрибковая активность в отношении дерматофитов	Трихофитон межпальцевый	50	100
	Трихофитон гипсовый	50	100
	Микроспорон пушистый	50	100
Противогрибковая кандидозная активность	Кандида альбиканс	350	500

25

30

Как видно из таблицы 2, рафинированный продукт вакуумной перегонки УЭГ обладает в два раза большей антимикробной активностью, в том числе и в отношении гноеродных бактерий, которыми часто осложняются грибковые заболевания, чем исходный продукт.

35

При создании готовой лекарственной формы ундециленовая кислота взята в концентрации 5% - это минимальная концентрация, применяемая, например, в такой официальной лекарственной форме на основе ундециленовой кислоты, как микосептин (в цинкундане - 10%, в ундецине - 8%). Для определения оптимальной концентрации рафинированного продукта УЭГ добавлялись разные его количества к 5% ундециленовой кислоты и потом добавляли оливковое масло до 100 мл таким образом, чтобы разведения составляли 1,25%, 2,5%, 5%, 7,5%, 10%, а в качестве контроля - 5% раствор ундециленовой кислоты в оливковом масле. Антигрибковую активность этих композиций проверяли методом лунок, как и в отношении грибов рода Кандида. Результаты экспериментов приведены в таблице 3.

40

45

Таблица 3

Антикандидозная активность рафинированного УЭГ

Концентрация рафинированного продукта УЭГ в оливковом масле	0	1,25%	2,5%	5%	7,5%	10%
Диаметр зоны задержки роста, мм	30	40	50	70	75	80

50

Как видно из таблицы 3, антигрибковое действие наиболее сильно возросло при увеличении концентрации продукта до 5%, после чего нарастание антигрибковой активности замедлилось. Поэтому оптимальным количеством рафинированного продукта гвоздики в предлагаемом препарате будет 5%. Для выявления наличия синергизма

ундециленовой кислоты и рафинированного продукта гвоздики проводилось сравнение антимикробной активности предлагаемого препарата с прототипом - рафинированным продуктом фенхеля. Результаты сравнительных испытаний приведены в таблице 4.

Таблица 4

		Антимикробная активность рафинированных продуктов, мкг/мл		
5	Тест-микроб	Ундециленовая кислота в оливковом масле	Ундециленовая кислота в 5%-м растворе рафинированного продукта фенхеля в оливковом масле	Ундециленовая кислота в 5%-м р-ре рафинированного продукта гвоздики в оливковом масле
	Золотистый стафилококк	500	100	50
10	Трихофитон красный	50	10	5
	Трихофитон межпальцевый	50	10	5
	Трихофитон гипсовый	50	10	5
	Микроспорон пушистый	20	10	5
15	Кандида альбиканс	500	200	100
	Кишечная палочка	более 1000	1000	500
	Синегнойная палочка	более 1000	1000	500

Примечание: максимально испытываемая концентрация 1000 мкг/мл

20 Как видно из таблицы 4, сочетание ундециленовой кислоты с рафинированным продуктом гвоздики обладает выраженным синергизмом. При этом важно отметить, что рафинированный продукт гвоздики повышает не только антигрибковую активность ундециленовой кислоты и ее антистафилококковую активность, но и расширяет спектр действия в отношении сопутствующей микрофлоры.

25 Окончательное подтверждение адьювантных свойств рафинированного продукта гвоздики показало сопоставительное экспериментальное химиотерапевтическое испытание лекарственных форм ундециленовой кислоты (смесь одной части 50%-ного раствора ундециленовой кислоты в одном случае в рафинированном продукте из гвоздики, в другом случае - с рафинированным продуктом фенхеля, с девятью частями оливкового масла).

30 Методика проверки была следующей: у трех групп морских свинок по 8 животных в каждой выщипывалась шерсть в хвостовом отделе спины на участке размером 4×4 см, после чего на оголенный участок наносилась густая стандартная взвесь вирулентного лабораторного штамма грибка - трихофитона гипсового. Одна группа таким образом зараженных животных, служившая контролем, оставлялась затем без какого-либо  
35 дополнительного воздействия на весь период наблюдения (финальный срок учета результатов - 10 дней от момента заражения).

Результаты испытаний оказались следующими. В первой контрольной группе (нелеченных) к десятому дню от момента заражения развились все признаки экспериментального микоза (шелушение, гиперемия, инфильтрат, образование корок). Во  
40 второй группе свинок, леченных препаратом, содержащим рафинированный продукт фенхельного масла, к десятому дню у пяти животных наблюдалось только шелушение и у трех - шелушение с легкой гиперемией. В третьей группе свинок, леченных препаратом, содержащим рафинированный продукт углекислотного экстракта гвоздики, у трех животных  
45 гладкая кожа без всех признаков микоза оказалась к 8-му дню. У двух свинок гладкая кожа без признаков микоза - к 10-му дню, у трех свинок - шелушение, но без гиперемии к десятому дню. Ни в одном случае применения как заявляемой лекарственной формы, так и препарата с содержанием фенхеля, не было отмечено каких-либо признаков кожно-раздражающего действия.

50 Таким образом, антимикотический препарат, содержащий рафинированный продукт углекислотного экстракта гвоздики, позволил сократить сроки лечения больных грибковыми заболеваниями кожи. Кроме того, предлагаемый препарат обладает более широким спектром действия, в частности, в отношении сопутствующей микрофлоры и уменьшает риск осложнений.

## Формула изобретения

Антигрибковый препарат, содержащий ундециленовую кислоту и оливковое масло, отличающийся тем, что дополнительно содержит рафинированный продукт углекислотного экстракта гвоздики, полученный путем вакуумной перегонки углекислотного экстракта гвоздики при давлении от 3 до 10 мм рт.ст. в интервале температур от 80 до 130°C при следующих соотношениях компонентов в препарате, мас. %:

	Ундециленовая кислота	5-10
	Рафинированный продукт	
5	углекислотного экстракта гвоздики	5-10
10	Оливковое масло	Остальное

15

20

25

30

35

40

45

50