



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 130886

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/522 (2006.01)

A61K 31/14 (2006.01)

A61K 36/53 (2006.01)

A61K 35/06 (2006.01)

A61K 47/44 (2017.01)

A61K 8/34 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61P 31/22 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(21)** Номер заявки: **а 2024 02043****(22)** Дата подання заявки: **18.04.2024****(24)** Дата, з якої є чинними
права інтелектуальної
власності: **04.06.2026****(41)** Публікація відомостей
про заяву: **22.10.2025, Бюл.№ 43****(46)** Публікація відомостей
про державну
реєстрацію: **03.06.2026, Бюл.№ 22**

(72) Винахідник(и):
Шпичак Олег Сергійович (UA),
Бобрицька Лариса Олександрівна (UA),
Гриценко Віта Іванівна (UA),
Осолодченко Тетяна Павлівна (UA),
Назарова Олена Сергіївна (UA),
Ковальов Володимир Вікторович (UA),
Фарес Рамі (UA),
Пермінова Аліна Дмитрівна (UA),
Злагода Вікторія Сергіївна (UA),
Кієнко Людмила Сергіївна (UA)

(73) Володілець (володільці):
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,
вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків,
61002 (UA)

(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:
UA 134507 U, 27.05.2019
КІЄНКО Л.С. та ін. Актуальність
комбінованих препаратів для лікування
мікст-інфекцій. «Відкриваємо нове сторіччя:
здобутки та перспективи»: матеріали наук.-
практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 100-
річчю Національного фармацевтичного
університету, 10.09.2021 р. Харків : НФаУ,
2021. С. 72-73
ТАРАСОВА А. Обґрунтування складу та
технології засобу для лікування герпесу :
кваліф. робота / наук. керівник О. Котенко. -
Харків, 2023. 44 с.
ТАРАСОВА А.К. та ін. Актуальність
розробки екстемпорального засобу для
лікування герпесу. Проблеми та досягнення
сучасної біотехнології: матеріали III міжнар.
наук.-практ. інтернет-конф. 24.03.2023 р.
Харків : НФаУ, 2023. С. 372-374

(54) КОМБІНОВАНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ У ФОРМІ МАЗІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГЕРПЕСВІРУСНИХ МІКСТ-ІНФЕКЦІЙ ШКІРИ**(57) Реферат:**

Винахід належить до галузі фармації та медицини, зокрема до вірусології, і може бути використаний для лікування герпесвірусних мікст-інфекцій шкіри. Задачею винаходу є створення нового комбінованого засобу у формі мазі для застосування у противірусній терапії. Поставлена задача вирішується шляхом розробки противірусного засобу, що виконаний у формі мазі, який містить діючі речовини ацикловір та додатково введені мірамістин з ефірною олією пачулі, а також допоміжні речовини: олія вазелінова, парафін, спирт цетостеариловий для приготування основи для мазі та пропіленгліколь, що використовується як співрозчинник.

UA 130886 C2

Герпетична інфекція, що викликається вірусами простого герпесу (ВПГ) - ВПГ-1 і ВПГ-2, відноситься до числа найбільш поширених і займає одне з провідних місць серед вірусних захворювань. За даними ВООЗ, у світі від 60 до 95 % населення інфіковані одним або більше представників з сімейства герпесвірусів [1]. Термін "герпес", в перекладі з давньогрецької означає "повзучий", був використаний ще Гіппократом для опису пухирів, що супроводжуються

лихоманкою. Захворювання, зумовлені ВПГ, займають друге місце в світі (15,8 %) після грипу (35,8 %), а герпетичні енцефаліти складають 20 % всіх вірусних інфекцій центральної нервової системи (ЦНС). Основна особливість герпесвірусної інфекції (ГВІ) - схильність до хронічного перебігу [1].

Останнім часом все рідше зустрічаються інфекції викликані лише одним типом вірусу. Найчастіше спостерігають мікст-інфекції (63,7 %), які супроводжуються різноманітними клінічними проявами та потребують особливих підходів до лікування таких пацієнтів. Активація бактеріальної або грибкової флори при вірусних інфекціях досягає 40-50 %. Найбільш представлені комбінації стрептококової та лактобацилярної (35 %), кандидозної та стафілококової (30 %), протейно-стафілококової (20 %) та нейсеріально-стрептококової (10 %) мікрофлори [2, 3].

Велике значення мають противірусні засоби при лікуванні рецидивуючих форм простого герпесу з ураженням шкіри, слизових оболонок. Ацикловір синтетичний ациклічний аналог дезоксигуанозина, природного компонента ДНК, і сьогодні залишається "золотим стандартом" протигерпетичного лікування [1].

Розвиток мікст-інфекцій та резистентність до монопрепаратів, що містять одну діючу речовину, обумовлюють створення та впровадження комбінованих препаратів для ефективного лікування з комплексною дією на вірус та розвинену асоційовану інфекцію [2-4].

Розробка нового комбінованого препарату вітчизняного виробництва у складі якого є ацикловір, мірамистин та ефірна олія пачулі [5] є перспективним та актуальним напрямком для профілактики і лікування герпесвірусних мікст-інфекцій шкіри [2-4].

Відомий препарат для лікування інфекцій губ та обличчя, спричинених вірусом простого герпесу (*Herpes labialis*) у формі крему "Ліпстер" [6], що містить ацикловір та допоміжні речовини: парафін білий м'який, парафін рідкий, спирт цетостеариловий (тип А) емульгований, пропіленгліколь, полоксамер, диметикон, вода очищена. Недоліком є те, що це противірусний монопрепарат, який має високу активність *in vitro* тільки проти вірусу простого герпесу I та II типів.

Найбільш близьким до винаходу, який заявляється, є комбінований засіб для місцевого застосування у формі крему "Зовіракс Дуо" [7], який містить діючі речовини ацикловір з гідрокортизоном та допоміжні речовини пропіленгліколь, парафін білий м'який, олія мінеральна, спирт цетостеариловий, ізопропілміристат, полоксамер, натрію лаурилсульфат, кислота лимонна моногідрат; натрію гідроксид, кислота хлористоводнева концентрована, вода очищена. Недоліком є те, що зазначений комбінований препарат поєднує противірусну дію ацикловіру та протизапальну дію гідрокортизону, але не має лікувального ефекту на бактеріально-грибкові герпесвірусні мікст-інфекції.

У зв'язку з вищевказаним, задачею винаходу є розробка комбінованого засобу для лікування герпесвірусних мікст-інфекцій шкіри.

Поставлена задача вирішується тим, що засіб має у своєму складі ацикловір, мірамистин, ефірну олію пачулі, та допоміжні речовини: олію вазелінову, парафін, спирт цетостеариловий та пропіленгліколь, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

ацикловір	4,90-5,10
мірамистин	0,49-0,51
олія пачулі	0,49-0,51
олія вазелінова	73,0-76,0
парафін	12,25-12,75
пропіленгліколь	3,90-4,10
спирт цетостеариловий	2,90-3,10.

Діюча речовина мірамистин - це катіонна поверхнево-активна речовина (ПАР) з протимікробною (антисептичною) дією. В основі дії лежить пряма гідрофобна взаємодія молекули мірамистину з ліпідами мембран мікроорганізмів, що призводить до їх фрагментації і руйнування. Чинить виражену протимікробну дію відносно грамположитивних (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*) і грамнегативних, аеробних і анаеробних, спороутворюючих і аспорогенних бактерій у вигляді монокультур і мікробних асоціацій, включаючи госпітальні штами з полірезистентністю до антибіотиків. Проявляє протигрибкову дію на аскоміцети (роду *Aspergillus* і роду *Penicillium*), дріжджові (*Rhodotorula rubra*, *Torulopsis*

gabrata) і дріжджоподібні гриби (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*), дерматофіти (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton schoenleinii*, *Trichophyton violaceum*, *Epidermophyton Kaufman-Wolf*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum gypseum*, *Microsporum canis*), а також на інші патогенні гриби (наприклад, *Pityrosporum orbiculare* (*Malassezia furfur*)), у вигляді монокультур і мікробних асоціацій, включаючи грибкову мікрофлору з резистентністю до хіміотерапевтичних лікарських засобів. Під дією мірамістину знижується стійкість мікроорганізмів до антибіотиків. У місці застосування активізує процеси регенерації [8, 9].

Ефірна олія пачулі є природною речовиною з широким спектром дії, вона володіє антисептичними, протигрибковими та противірусними властивостями. Ця олія володіє високою активністю до грампозитивних та грамнегативних бактерій, а також може бути ефективною проти дріжджів та певних видів грибів. Містить у своєму складі 45 % пачулена, 40 % пачулола (сексвітерпеновий спирт), азулен та евгенол. Також олія пачулі, маючи у складі фенольні сполуки, терпени, та інші активні компоненти, може бути ефективною у боротьбі з вірусними та бактеріальними інфекціями, і допомагати у запобіганні резистентності мікроорганізмів при лікуванні [5].

Технологія виготовлення полягає в наступному: до готової мажевої основи із олії вазелінової та парафіну, яку готують при температурі 65 °С, вводили спирт цетостеариловий та перемішували протягом 5 хв до повного розчинення. Потім до основи додавали заздалегідь відважені на вагах компоненти у наступному порядку: спочатку вводили ацикловір, перемішували протягом 5 хв, далі додавали розчин мірамістину в пропіленгліколі, також перемішуючи до повного розчинення протягом 5 хв. Потім здійснювали гомогенізацію та після охолодження маси до температури 25 °С вводили ефірну олію пачулі та знову ретельно перемішували протягом 5 хв. По завершенню було отримано мазь білого кольору однорідної консистенції з легким приємним ароматом ефірної олії пачулі.

Приклади виконання.

Приклад 1.

Компоненти, відібрані для приготування засобу, мають такі значення, мас. %:

ацикловір	5,0
мірамістин	0,5
олія пачулі	0,5
олія вазелінова	5,2
вазелін	87,6
ізопропілміристан	1,2.

При такому співвідношенні компонентів засіб за зовнішнім виглядом однорідний та достатньо в'язкий, але здатний до розрідження при високих швидкостях зсуву. Завдяки тому, що вазелін у складі основи в найбільшій кількості, висока вірогідність низької проникності речовин, особливо не розчинних у компонентах основи ацикловіру та мірамістину.

Приклад 2.

Компоненти, відібрані для приготування засобу, мають такі значення, мас. %:

ацикловір	5,0
мірамістин	0,5
олія пачулі	0,5
пропіленгліколь	10,0
поліетиленоксид-400	10,0
вазелін	55,0
емульгатор Т-2	10,0
вода очищена до	100,0.

При такому співвідношенні компонентів засіб відповідно до проведених реологічних досліджень має ознаки неоднорідності, і може виявитися нестабільним в процесі зберігання.

Приклад 3.

Компоненти, відібрані для приготування засобу, мають такі значення, мас. %:

ацикловір	5,0
мірамістин	0,5
олія пачулі	0,5
олія вазелінова	74,5
парафін	12,5
пропіленгліколь	4,0
спирт цетостеариловий	3,0.

При такому співвідношенні компонентів засіб однорідний, м'якої консистенції, зручної при застосуванні, має гарне розподілення у місці нанесення. Зразок характеризується задовільними споживчими властивостями. Наведений склад є емульсійною системою, мірамістин розчинений у пропіленгліколі, що значно підвищує його біодоступність, а ацикловір введено за типом суспензії, що свідчить про пролонгацію дії протягом часу нанесення зразку. Засіб здатний тривало утримуватись на поверхні шкіри та слизових оболонок, не змивається водою і біологічними рідинами організму, не проявляє високої осмотичної активності, пом'якшує і захищає шкіру від пересушування.

Мікробіологічні дослідження запропонованого засобу проводили в лабораторії біохімії та біотехнології ДУ "ІМІ ім. І.І. Мечникова НАМН України" під керівництвом канд. біол. н., ст. н. с. Т.П. Осолодченко.

Для визначення антибактеріальних властивостей запропонованого засобу, були використані тест-культури різних таксономічних груп мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Proteus vulgaris* ATCC 4636. Протигрибкову дію зразка досліджено на штамі *Candida albicans* ATCC 885-653. Усі тест-культури було одержано з лабораторії медичної мікробіології з Музею мікроорганізмів ДУ "Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України". Середовища для культивування застосовували відповідно до виду мікроорганізмів згідно з існуючими методичними розробками і рекомендаціями.

При оцінці антибактеріальних властивостей враховували наступні критерії:

- відсутність зон затримки росту мікроорганізмів навколо лунки, а також зони затримки до 10 мм вказують на те, що мікроорганізм не чутливий до внесеного в лунку зразка;
- зони затримки росту діаметром 10-15 мм вказують на малу чутливість культури до випробовуваної концентрації антибактеріальної речовини;
- зони затримки росту діаметром 15-25 мм характеризуються як показник чутливості мікроорганізму до випробованого зразку;
- зони затримки росту, діаметр яких перевищує 25 мм, свідчать про високу чутливість мікроорганізмів до досліджуваних зразків.

Як препарат порівняння використовували комбінований крем для лікування герпесу "Герпещил" виробництва ТОВ "Нью Медікал Промоушен", (Україна).

Результати проведених досліджень з антибактеріальної активності відносно тест-штамів запропонованого засобу та препарату порівняння "Герпещил" представлені в табл. 1.

Таблиця 1

Порівняльна антибактеріальна активність відносно тест-штамів

Препарат	Діаметри зон затримки росту, мм ($M \pm m$) ($p \leq 0,05$)					
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Candida albicans</i> ATCC 653/885,
Крем "Герпещил" (контроль)	16,5 $\pm$ 0,5	15,5 $\pm$ 0,5	ріст	ріст	19,5 $\pm$ 1,0	15,5 $\pm$ 0,5
Запропонований засіб	23,5 $\pm$ 1,0	19,5 $\pm$ 1,0	17,5 $\pm$ 0,5	18,5 $\pm$ 1,0	22,5 $\pm$ 1,0	24,5 $\pm$ 1,0

Примітка. n=5, P=95 %.

Отримані результати таблиці 1 демонструють, що запропонований засіб проявляє протимікробну дію по відношенню до всіх тест-культур мікроорганізмів на відміну від препарату порівняння крему "Герпещил", де діаметри зон затримки росту реєструвались по відношенню до *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 в межах 15-19 мм. Запропонований засіб володіє антибактеріальними властивостями по відношенню до всіх тестових мікроорганізмів, а діаметри зон затримки росту складали 17-24 мм.

Результати проведених досліджень зразків з антибактеріальної активності по відношенню до клінічних ізолятів, які знаходились в лабораторній колекції, представлені в табл. 2. Були використані клінічні штами мікроорганізмів:

Staphylococcus aureus 124 - клінічний штам, виділений з флегмони від хворого з вогнепальним пораненням. Штам чутливий до цефтриаксону, фортуму, цефеперазону,

цефепиму, азитроміцину, гатифлоксацину, левофлоксацину, слабочутливий до амоксиклаву, цефалоспоринов 1-2 покоління, хлорофіліпту.

Enterococcus faecalis 42 - клінічний штам виділений з бронхів. Штам чутливий до цефалоперазону, цефепиму, азитроміцину, левофлоксацину, слабочутливий до амоксиклаву.

5 *Asinetobacter baunani* 150 - клінічний штам виділений з інкубаційної трубки у хворого з вогнепальним пораненням. Штам чутливий до цефалоперазону, амікацину азитроміцину, гатифлоксацину, левофлоксацину.

Klebsiella pneumoniae 64 - клінічний штам виділений з бронхів. Штам чутливий до гатифлоксацину, левофлоксацину, амікацину.

10 *Pseudomonas aeruginosa* 18 клінічний штам, виділений ендотрахіальної трубки з вогнепальними пораненням. Штам чутливий до колістину.

Таблиця 2

Порівняльна антибактеріальна активність по відношенню до клінічних штамів

Препарат	Діаметри зон затримки росту, мм (M±m) (p≤0,05)				
	<i>Staphylococcus aureus</i> 124	<i>Enterococcus faecalis</i> 42	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 64	<i>Asinetobacter baunani</i> 150	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 18
Крем "Герпесил" (контроль)	ріст	ріст	ріст	ріст	ріст
Запропонований засіб	18,5±0,5	17,5±0,5	19,5±0,5	16,5±0,5	15,5±0,5

Примітка. n=5, P=95 %.

15 Результати значень антимікробної активності (табл. 2) свідчать, що запропонований зразок проявляє антибактеріальні властивості по відношенню до клінічних ізолятів на відміну від препарату порівняння крему "Герпесил".

Вивчення протівірусної активності мазі проводили на базі лабораторії експериментальної хіміотерапії вірусних інфекцій Національної Академії медичних наук України Державна установа "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського" під керівництвом д.мед.н., проф. Рибалко С. Л.

20 Вивчення протівірусної активності in vivo проводили на моделі генітального герпесу у морських свинок (модель Маренникової С.С). Лікування тварин починали через 24 години після інфікування ВПГ-II. В якості референтного препарату використовували 5 % крем "Зовіракс" виробництва Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, Велика Британія.

25 При дослідженні ефективності на моделі генітального герпесу у морських свинок були одержані наступні результати (табл. 3)

Таблиця 3

Порівняльна протівірусна ефективність препаратів

Вплив	Тривалість захворювання, доба	P	Оцінка, бали	ІЛД, %
Вірус герпесу	10		68,0	
Запропонований засіб	1	<0,05	4,0	94,2
Крем "Зовіракс", 5 % ацикловір	3	<0,05	24,0	64,7

30 Дослідження показали, що використання запропонованого засобу 1 раз на добу протягом 5 днів знижувало вираженість симптоматики до 4,0 балів, що відповідає ІЛД (індекс лікувальної дії) на рівні 94,2 % і достовірно скорочувало тривалість захворювання до 1 доби.

Застосування референтного препарату 5 % крему "Зовіракс" призвело до зниження симптоматики до рівня 24,0 балів, терапевтичний ефект склав 64,7 %, тривалість захворювання у тварин склала 3 доби.

Антисептичні властивості мірамістину в поєднанні з ефірною олією пачулі, біологічно активні речовини якої мають протимікробну активність, в цілому сприяють розширенню спектра дії ацикловіру.

Мікробіологічними дослідженнями встановлено, що комбінований запропонований засіб у формі мазі додатково виявляє антибактеріальні та антифунгальні властивості до різноманітних тест-культур та клінічних ізолятів мікроорганізмів. Протівірусна активність запропонованого засобу має високий терапевтичний ефект, індекс лікувальної дії складає 94,2 %. Широкий спектр антимікробної та протівірусної дії нової запропонованої фармацевтичної розробки комплексно буде впливати на асоційовані герпесвірусні мікст-інфекції шкіри.

Джерела інформації:

1. Бобрицька Л.О. Науково-практичне обґрунтування технології твердих лікарських форм антимікробної та протівірусної дії: дис. ...доктора фарм. наук: 15.00.01 / Бобрицька Лариса Олександрівна. Х., 2014. 351 с.

2. Гриценко В.І., Кієнко Л.С., Бобрицька Л.О., Шпичак О.С., Германюк Т.А., Назарова О.С. Фармацевтична композиція м'якої лікарської форми з протівірусною дією: пат. 134507 України на корисну модель: МПК А61Р 31/04. № у 201811079; заявл. 09.11.18; опубл. 27.05.19, Бюл. № 10.

3. Кієнко Л.С., Бобрицька Л.О., Спиридонов С.В., Гриценко В.І. Актуальність комбінованих препаратів для лікування мікст-інфекцій. Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю Національного фармацевтичного університету, м. Харків, 10 вересня 2021 р. Х.:НФаУ, 2021. С. 72-73.

4. Hrytsenko VI, Kienko LS, Bobrytska LA, Rybalko SL, Starosila DB. Study of anti-herpetic activity of a soft dosage form with acyclovir and miramistin. Journal of Global Pharma Technology. 2020. Vol. 12 (06). P. 397-404.

5. Yang X, Zhang X, Yang SP, Liu WQ. Evaluation of the antibacterial activity of patchouli oil. Iran J Pharm Res. 2013 Summer; 12(3):307-16. PMID: 24250637; PMCID:PMC3813264.

6. Інструкція крем "Ліпстер". URL: <https://compendium.com.ua/dec/282180/> (дата звернення 18.03.24).

7. Інструкція крем "Зовіракс Duo". URL: <https://www.add.ua/ua/manual/zoviraks-duo-krem-2-g.html>

(дата звернення 18.03.24).

8. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу МІР АМІСТИН®-ДАРНИЦЯ. URL: <https://helsi.me/like/kyiv/mvramistinum/11790/instruction>

(дата звернення 9.04.24).

9. Шпичак О.С., Гриценко В.І., Бобрицька Л.О., Кабачна А.В., Злагода В.С., Назарова О.С. Технологічні та біофармацевтичні аспекти до створення м'якої лікарської форми для лікування асоційованих герпес-вірусних інфекцій. Український журнал військової медицини. 2023, Т.4. С. 139-145. DOI:10.46847/ujmm.2023.4(4) - 139.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Комбінований лікарський засіб для лікування герпесвірусних мікст-інфекцій шкіри, який **відрізняється** тим, що має у своєму складі ацикловір, мірамістин, ефірну олію пачулі та допоміжні речовини: олію вазелінову, парафін, спирт цетостеариловий та пропіленгліколь, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

ацикловір	4,90-5,10
мірамістин	0,49-0,51
олія пачулі	0,49-0,51
олія вазелінова	73,0-76,0
парафін	12,25-12,75
пропіленгліколь	3,90-4,10
спирт цетостеариловий	2,90-3,10.