



(51) МПК
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/30 (2006.01)
A61K 31/722 (2006.01)
A61K 33/34 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/00 (2021.08); A61K 31/30 (2021.08); A61K 31/722 (2021.08); A61K 33/34 (2021.08); A61P 31/10 (2021.08)

(21)(22) Заявка: 2021110222, 12.04.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
12.04.2021

Дата регистрации:
11.01.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 12.04.2021

(45) Опубликовано: 11.01.2022 Бюл. № 2

Адрес для переписки:

656049, г. Барнаул, пр. Ленина, 61, ФГБОУ ВО
 "Алтайский государственный университет",
 ЦРТПТТУИС

(72) Автор(ы):

Васько Евгения Евгеньевна (RU),
 Абрамова Кристина Евгеньевна (RU),
 Кульбакина Ирина Игоревна (RU),
 Халимов Руслан Ильхомович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное бюджетное
 образовательное учреждение высшего
 образования "Алтайский государственный
 университет" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: Kamel A. Abd-Elsalam et al., Copper-
 Chitosan Nanocomposite Hydrogels Against
 Aflatoxigenic *Aspergillus flavus* from Dairy
 Cattle Feed / J. Fungi, 2020, Vol.6, N.112, pp.1-20.
 Wen-Li Du et al., Antibacterial activity of chitosan
 tripolyphosphate nanoparticles loaded with
 various metal ions / Carbohydrate Polymers, 2009,
 Vol.75, pp.385-389. (см. прод.)

(54) Средство с противогрибковой активностью на основе золь металлов

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к области
 медицины, а именно к гетерогенной гелеобразной
 композиции для местного применения с
 противогрибковым действием на основе хитозана
 с молекулярной массой не менее 200 кДа,
 согласно изобретению содержит микрочастицы
 гидрофосфата меди (II) при следующем
 соотношении компонентов, мас. %: хитозан 2,00,
 гидрофосфат меди (II) 0,32, вода

дистиллированная остальное. Настоящее
 изобретение обеспечивает создание биологически
 активной композиции, которая обладает
 противогрибковым действием в отношении
 штаммов сахаромицетовых грибов, устойчивых
 к существующим противогрибковым препаратам,
 и обеспечивает двустороннее синергическое
 воздействие композиции на клетку возбудителя.
 1 табл.

(56) (продолжение):

Ngoc-Diep Pham et al., Preparation and characterization of antifungal colloidal copper nanoparticles and their antifungal activity against *Fusarium oxysporum* and *Phytophthora capsici* / Comptes Rendus Chimie, 2019, pp.1-8. JPH 1179921 A, 23.03.1999.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/30 (2006.01)
A61K 31/722 (2006.01)
A61K 33/34 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 31/00 (2021.08); A61K 31/30 (2021.08); A61K 31/722 (2021.08); A61K 33/34 (2021.08); A61P 31/10 (2021.08)

(21)(22) Application: **2021110222, 12.04.2021**(24) Effective date for property rights:
12.04.2021Registration date:
11.01.2022

Priority:

(22) Date of filing: **12.04.2021**(45) Date of publication: **11.01.2022 Bull. № 2**

Mail address:

**656049, g. Barnaul, pr. Lenina, 61, FGBOU VO
"Altajskij gosudarstvennyj universitet",
TSRTPPTUIS**

(72) Inventor(s):

**Vasko Evgeniya Evgenevna (RU),
Abramova Kristina Evgenevna (RU),
Kulbakina Irina Igorevna (RU),
Khalimov Ruslan Ilkhomovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe byudzhetnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Altajskij gosudarstvennyj
universitet" (RU)**

(54) REMEDY WITH ANTIFUNGAL ACTIVITY BASED ON METAL SOLS

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: present invention relates to the field of medicine, namely to a heterogeneous gel-like composition for topical application with antifungal action based on chitosan with a molecular weight of at least 200 kDa, according to the invention contains microparticles of copper (II) hydrophosphate with the following component ratio, wt. %: chitosan 2.00, copper

(II) hydrophosphate 0.32, distilled water the rest.

EFFECT: present invention provides for the creation of a biologically active composition that has an antifungal effect against strains of saccharomyces fungi resistant to the existing antifungal drugs, and provides a two-way synergistic effect of the composition on the pathogen cell.

1 cl, 1 tbl

Изобретение относится к области медицины и предназначено для профилактики и лечения грибковых заболеваний кожи. Противогрибковое средство представляет собой гетерогенную гелеобразную композицию на основе хитозана с молекулярной массой не менее 200 кДа, содержащую микрочастицы фосфата меди (II).

5 Заявляемое изобретение относится к лечебно-профилактическим медицинским препаратам и является противогрибковым средством местного действия, которое имеет многостороннюю противогрибковую активность.

Устойчивость возбудителей к антимикробным и, в частности, к противогрибковым лекарственным средствам является одним из ключевых вызовов современной медицины
10 в мире. В частности, угрозу здоровью населения представляют резистентные штаммы *Candida albicans* и *Candida auris* - дрожжеподобных грибов класса сахаромецетов, вызывающих кандидозы у человека. Распространение устойчивости к противогрибковым препаратам делает вновь актуальными средства, обладающие неспецифической токсичностью в отношении грибковых клеток.

15 Известна фармацевтическая композиция для лечения дерматомикозов при местном применении, содержащую в качестве активного вещества 3-этоксикарбонил-5-(4-хлорбензилиден) тиазолидин-2,4-дион, в качестве вспомогательных компонентов масло вазелиновое и воск эмульсионный, отличающаяся тем, что в качестве вспомогательных компонентов включает хитозан водорастворимый и воду (патент RU 2 654708 C1).

20 Недостатком данного способа является возможность развития у возбудителей устойчивости к основному действующему компоненту композиции.

Известно средство в форме мази для лечения и профилактики грибковых заболеваний кожи, содержащее в качестве противогрибковых агентов бифоназол в количестве 0.9-1.1 мас. %, 6-10 мас. % стабилизированного золя наночастиц серебра и 6-10 мас. %
25 стабилизированного золя наночастиц меди, а в качестве основы содержит смесь полиэтиленоксидов (400, 1500, 2000 и 4000) и воды (патент 2 428184 C1). Недостатками данного способа являются возможность развития у возбудителей устойчивости к бифоназолу и включение в состав композиции наночастиц серебра, которые не устойчивы на свету и демонстрируют селективную и трудно предсказуемую активность
30 в отношении возбудителей грибковых инфекций.

За прототип предлагаемого изобретения выбрана композиция для лечения бактериальных инфекций кожи одновременно с омолаживанием кожи, содержащая биополимер (предпочтительно хитозан) и активное антибактериальное вещество в форме фрамицетина сульфата (патент RU 2 536 266 C2). Недостатками данного способа
35 являются, во-первых, применение антибиотика аминогликозидного ряда - фрамицетина, - к которому у возбудителей может развиваться устойчивость, а во-вторых - направленность на лечение бактериальных, а не грибковых инфекций.

Цель изобретения заключается в создании биологически активной композиции, обеспечивающей противогрибковое действие в отношении штаммов сахаромецетовых
40 грибов, устойчивых к существующим противогрибковым препаратам.

Предлагаемая биологически активная композиция представляет собой гетерогенную гелеобразную композицию для местного применения с противогрибковым действием на основе хитозана с молекулярной массой не менее 200 кДа, содержащая микрочастицы гидрофосфата меди (II) при следующем соотношении компонентов, мас. %:

45	Хитозан	2,00
	Гидрофосфат меди (II)	0,32
	Вода дистиллированная	остальное

Поставленная цель достигается следующим образом:

Получают 4% раствор хитозана высокой молекулярной массы (не менее 200 кДа) в 1,8% растворе уксусной кислоты. Отдельно получают суспензию гидрофосфата меди (II) путем смешивания равных объемов 0,02 М растворов сульфата меди (II) и гидрофосфата натрия. Затем 4% раствор хитозана смешивают в соотношении 1:1 по массе с суспензией фосфата меди и доводят рН до значений 6,6-7,0, добавляя по каплям 10% водный раствор гидроксида натрия или калия до нейтрализации свободной уксусной кислоты и ее перехода в ацетат натрия или калия, соответственно.

Полученная композиция имеет следующий конечный состав, мас. %:

10	Хитозан	2,00
	Гидрофосфат меди (II)	0,32
	Вода дистиллированная	остальное

Полученная композиция представляет собой клейкую полупрозрачную гелеобразную массу бледного желто-зеленого цвета и сохраняет свою структуру и свойства в течение не менее чем четырех недель после приготовления.

Хитозан - природный полиаминосахарид, обладающий широким спектром биологических свойств. Одними из первых обнаруженных у хитозана свойств стали его антибактериальная и противогрибковая активности, которые в настоящее время интенсивно осваиваются медициной. Не смотря на хорошо доказанное ингибирующее действие в отношении прокариот, а также дрожжеподобных и мицелиальных грибов, хитозан оказывает меньшее влияние на клетки млекопитающих. Противогрибковое действие хитозана принято связывать с нарушением структуры клеточной стенки, ведущее к изменению морфологии мицелия, размера и формы спор, равно как и нарушением целостности цитоплазматической мембраны грибковой клетки, приводящее к выходу из клеток цитоплазматического содержимого.

Использование микрочастиц гидрофосфата меди (II) обеспечивает медленное локальное высвобождение ионов меди и преимущественно контактное подавление грибковых клеток, исключая резорбцию ионов меди, способную вызвать нежелательное воздействие на организм пациента.

Таким образом, достигается двустороннее синергическое воздействие заявляемой композиции на клетку возбудителя, связанное, с одной стороны, с разрушительным повышением проницаемости клеточной стенки, а с другой стороны, с общетоксическим действием ионов меди, проникающих в нее.

Оценку противогрибкового действия заявляемой композиции проводили *in vitro* методом серийных разведений с целью определения ее минимальной эффективной концентрации, подавляющей размножение модельных микроорганизмов, а также определения роли каждого из компонентов композиции в этом подавлении.

Исследование проводили на первичной культуре пекарских дрожжей. Данный выбор обусловлен принадлежностью пекарских дрожжей к классу сахаромикетов, как и грибки рода *Candida* вызывающие раневые и оппортунистические инфекции кожи и слизистых оболочек человека. Культуру дрожжей получали путем посева образца кулинарных пекарских дрожжей на бульон Сабуро для селективного выделения грибов с микроскопическим контролем морфологии.

В исследовании использовались композиции, включающие хитозан без добавок и хитозан с добавлением гидрофосфата меди (II). В качестве препарата сравнения использовался противогрибковый препарат - Амфотерицин В. Данные о минимальных ингибирующих концентрациях в отношении использованного штамма грибка приведены в таблице 1.

Минимальные ингибирующие концентрации гелей на основе хитозана в отношении
грибков

Исследуемая композиция	Минимальная ингибирующая концентрация
Гр 1 – хитозан (без добавок)	64 мг/мл
Гр 2 – хитозан + CuHPO_4	4 мг/мл
Амфотерицин В (п-т сравнения)	250 мг/мл

Все исследованные композиции обладали определенным противогрибковым действием, что было обусловлено присутствием в составе хитозана. Особенная эффективность в отношении грибков наблюдалась у композиций, функционализированных частицами гидрофосфата меди (II). В пересчете на гидрофосфат меди их эффективность приближалась к таковой у известного противогрибкового средства - амфотерицина В - по данным литературы, при этом активность сохранялась даже в отношении штамма, используемого в эксперименте, который продемонстрировал высокую устойчивость к амфотерицину.

Токсичность используемых концентраций гидрофосфата меди (II) оценивалась *in vitro* в отношении культур первичных фибробластов человека. Содержание в культуральной среде количества микрочастиц гидрофосфата меди (II), эквивалентное их содержанию в заявляемой композиции, не приводило к изменению морфологии фибробластов и их жизнеспособности при окраске трипановым синим.

(57) Формула изобретения

Гетерогенная гелеобразная композиция для местного применения с противогрибковым действием на основе хитозана с молекулярной массой не менее 200 кДа, отличающаяся тем, что содержит микрочастицы гидрофосфата меди (II) при следующем соотношении компонентов, мас. %:

Хитозан	2,00
Гидрофосфат меди (II)	0,32
Вода дистиллированная	остальное