

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **022283**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2015.12.30

(21) Номер заявки
201201158

(22) Дата подачи заявки
2011.02.15

(51) Int. Cl. *A61K 31/131* (2006.01)
A61K 31/14 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(54) ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ, СОДЕРЖАЩИЙ БЕНЗИЛДИМЕТИЛ[3-(МИРИСТОИЛАМИНО)ПРОПИЛ]АММОНИЯ ХЛОРИД

(31) PCT/EP2010/001056

(32) 2010.02.19

(33) EP

(43) 2013.02.28

(86) PCT/EP2011/000691

(87) WO 2011/101113 2011.08.25

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МЕГАИНФАРМ ГМБХ (AT)

(72) Изобретатель:
Рудько Адолина Петровна (UA)

(74) Представитель:
Микуцкая Т.Ю. (RU)

(56) US-A-2459062
SU-A1-1796185
EP-A1-1634590
WO-A1-9300892
RU-C2-2157214
UA-C2-67795
UA-C2-64800
RU-C1-2161961
US-A1-2004058924
WO-A2-2007136558
US-A-4093711
DE-A1-102008039254

(57) Изобретение относится к лекарственному препарату, содержащему бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммония хлорид в виде моногидрата или в негидратной форме. Лекарственный препарат дополнительно содержит диметил[3-(миристоиламино)пропил]аминоксид и/или диметил[3-(миристоиламино)пропил]амин в приемлемом фармацевтическом разбавителе.

B1

022283

022283

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к области медицины и фармацевтической промышленности. Оно может быть использовано в создании, производстве и применении лечебных и профилактических препаратов для человека и животных.

Предшествующий уровень техники

Синтез и использование четвертичных аммониевых солей, содержащих одновременно амидную группу, впервые описаны в патенте США 2459062. В частности, в примере 1 описан синтез миристамидопропилдиметилбензиламмония хлорида реакцией миристамидопропилдиметиламина с бензилхлоридом в бензоле. В этом патенте показана активность полученного продукта в отношении одного стандартного штамма стафилококка. Описанный изобретателями продукт представляет собой при комнатной температуре полутвердое вещество с температурой плавления 54°C (колонка 3, строки 69-70). При этом в примере 1 не приводятся никакие иные исследования, подтверждающие структуру выделенного продукта. Однако проведенные при работе над изобретением исследования по выделению чистого пригодного препарата для медицинского применения показывают, что миристамидопропилдиметилбензиламмония хлорид при комнатной температуре представляет собой кристаллический продукт с температурой плавления выше 90°C.

Таким образом, можно предположить, что изобретатели выделили смесь основного продукта с остаточными количествами из бензилхлорида и растворителя (бензола) и исследовали их активность. Но использование такого продукта в медицинских целях невозможно из-за высокой токсичности бензилхлорида и бензола.

Согласно строке 62, колонка 3 (пример 1) исходный миристамидопропилдиметиламин также является твердым веществом, что подтверждается и нашими исследованиями. А потому полученный в примере 1 продукт не может быть смесью исходного амидамина и конечного соединения. Кроме того, присутствие остаточных количеств исходного амидамина невозможно, т.к. в примере 1 бензилхлорид используется в реакции в достаточном количестве.

Еще следует отметить, что чистый миристамидопропилдиметилбензиламмония хлорид не дает в воде раствор с концентрацией выше 20%, а исходный миристамидопропилдиметиламин в воде вообще не растворяется и высаживается водой из растворов в других растворителях. Это также подтверждает, что конечный продукт по примеру 1 не может содержать примесь миристамидопропилдиметиламина, так как в стр. 73-74, колонка 3, указывается на получение прозрачных 25% водных растворов.

Известен целый ряд лекарственных препаратов на основе бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил] аммония хлорида в виде моногидрата или в негидратной форме. Эти лекарственные препараты предназначены для лечения и профилактики определенных видов заболеваний (SU 1796185, EP 1634590, WO 93/00892, RU 2157214, UA 67795, UA 64800, RU 2161961, RU 2188005, RU 2184534, RU 2164135, RU 2177314, RU 2185157, RU 2185156, RU 2173142, UA 30143). К недостаткам этих лекарственных препаратов относится либо очень ограниченный спектр действия соответствующего средства, либо недостаточная его эффективность при использовании по иному назначению, либо более низкая эффективность по сравнению с предлагаемым техническим решением. Некоторые конкретные, но не ограниченные ими, сравнительные данные приведены в примерах данного описания.

Другие предложения предусматривают использование третичных аминов в биологически активных композициях. Эти амины содержат амидную группу, включая диметил[3-(миристоиламино)пропил]амина (миристамидопропилдиметиламина) (например, US WO 2007/136558). Такие соединения в композиции с полигексаметилен бигуанидином используют в многокомпонентных составах для дезинфекции различных поверхностей. Но при таких концентрациях их нельзя применять в качестве лекарственных препаратов из-за высокой токсичности. В US 2004/0058924 показана возможность применять амидамины в составах для лечения исключительно грибковой инфекции глаз, а также в случае ее комбинации с *Acanthamoeba*. В US 2004/0033208 предложено применять амидамины в композиции с антибиотиками для лечения и профилактики грибковых заболеваний глаз и носа. Но эти композиции малоэффективны при бактериальных инфекциях и не могут применяться для лечения внутренних органов или в качестве, например, спермицидных препаратов.

В WO 95/08266 амидамины такого типа предложено использовать в офтальмологических композициях для очистки контактных линз. Но эти композиции нельзя использовать для лечения самих глаз или, например, ушей, горла, или использовать при внутрисполостных операциях или в качестве средства профилактики венерических заболеваний из-за многокомпонентности и высокой концентрации компонентов.

Применение окисей аминов такого типа описано в US 4093711. В этом патенте 1% водные растворы различных амидаминов, в частности диметиламинопропил миристамид N-оксида, предлагается использовать в составах для гигиенической обработки зубов, чтобы облегчить процесс удаления и предотвращения образования зубного камня. Используемая окись амидамина в данном случае выполняет функцию размягчителя и эмульгатора зубного налета и не является лекарственным средством.

Фармацевтические композиции, в которых используются окиси амидаминов, а также одновременно четвертичная аммониевая соль и третичный амидамин и/или окись этого амина, в доступных литера-

турных источниках мы не встретили.

Наиболее близким к заявляемому техническому решению является раскрытый в Евразийском патенте 005132 лекарственный препарат. В нем описано четвертичное аммониевое соединение бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммония хлорид (миристамидопропилдиметилбензиламмония хлорид) в виде моногидрата (мирамистин). В качестве фармацевтического разбавителя этот лекарственный препарат содержит воду и/или спирт для жидких форм. Для других форм приема лекарственного средства оно содержит любую основу растительного, животного и синтетического происхождения. Препарат имеет хорошую антимикробную и противогрибковую эффективность. Антибактериальное действие лекарственного препарата во время опытов "in vitro" было довольно высоким. Однако при применении различных композиций для профилактики и лечения "in vivo" активность под действием высокой белковой нагрузки значительно снижается. С другой стороны, значительное повышение концентрации приводит к усилению раздражающего действия. Кроме того, этот лекарственный препарат нельзя эффективно комбинировать с некоторыми основами и препаратами иного действия, т.к. образуются комплексы, которые выпадают в осадок.

Сущность изобретения

В качестве лекарственного препарата для лечения и профилактики заболеваний различной этиологии у человека и животных предлагается следующая композиция:

бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммония хлорид в виде моногидрата или в негидратной форме с диметил [3-(миристоиламино)пропил]аминоксидом и/или диметил[3-(миристоиламино)пропил]амином в подходящем фармацевтическом разбавителе.

При этом для наружного применения наибольшую эффективность при допустимой токсичности демонстрирует соединение при следующем соотношении компонентов (мас.%):

бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммония 0,008-5,0 хлорид в виде моногидрата или в негидратной форме;

диметил[3-(миристоиламино)пропил]амин оксид 0,00005-1,0 и/или диметил[3-(миристоиламино)пропил]амин;

приемлемый фармацевтический разбавитель до 100.

Наименьшее раздражающее действие и токсичность для человека и животных при достаточной эффективности имеет соединение для применения на слизистых оболочках или при внутриполостном применении при соотношении компонентов (мас.%):

бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммония 0,008-2,0 хлорид в виде моногидрата или в негидратной форме;

диметил[3-(миристоиламино)пропил]амин оксид 0,00005-0,01 и/или диметил[3-(миристоиламино)пропил]амин;

приемлемый фармацевтический разбавитель до 100.

В качестве фармацевтического разбавителя предложено использовать воду и/или спирт, а также любую жидкую, гелеобразную, мазевую, моющую или твердую растительную, животную или синтетическую основу в зависимости от способа введения или места применения.

Кроме того, предложен целый ряд комбинаций этого лекарственного препарата с препаратами иного действия. К лекарственным препаратам иного действия относятся, например, местные анестетики (лидокаин, бупивакаин, пиромекаин, тримекаин), хлорид натрия, противоотечные средства (ксилотетазолин, оксиметазолин, нафазолин, фенилэфрин, фенилпропаноламин, псевдоэфедрин), кортикостероиды (триамцинолон, бетаметазон, флуоцинолон ацетонид, гидрокортизон, галометазон, дексаметазон), антисептики и/или противовирусные средства (метронидазол, клотримазол, кетоконазол, ацикловир, римантадин).

Настоящее изобретение позволяет расширить арсенал средств для профилактики и лечения. Эти средства обладают широким спектром действия, высокой эффективностью, низким раздражающим и токсическим действием, а также иммуномодулирующим, обезболивающим, противоотечным и противовоспалительным действием. Это позволяет использовать препарат для лечения более широкого круга заболеваний. Препарат рекомендуется в качестве средства для лечения и профилактики инфекционных и воспалительных заболеваний. К ним относятся также специфические и неспецифические заболевания мочеполовой системы, кишечника, желудка, носоглотки, глаз. Препарат также подходит в качестве средства для профилактики герпеса и ВИЧ-инфекции при половом пути передачи, спермицидного, антисептического и дезинфицирующего средства.

Данное техническое решение показало неожиданный синергетический эффект при совместном применении используемых ингредиентов, что не может быть очевидным из известного уровня техники.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Эффективность заявляемого препарата и выявленный эффект иллюстрируются следующими, но не исключительно этими, примерами.

Пример 1.

Для подтверждения данного технического решения использовали различные варианты композиций заявляемого лекарственного препарата. В табл.1 представлены некоторые из исследованных композиций,

а именно те, что использованы в приведенных ниже примерах.

Таблица 1. Варианты композиций (мас.%)

№ композиции	Бензилдиметил [3-(миристоиламино)пропил]аммония хлорид (АХ)	Диметил[3-(миристоиламино)пропил]амин оксид (АО)	Диметил-[3-(миристоиламино)пропил]амин (АА)	Разбавитель до 100
К1	0,007	0,001	-	вода очищенная
К2	0,01	0,001	-	изотонический раствор NaCl
К3	0,4*	0,01	0,01	гидрофильная мазевая основа
К4	1,5	0,5	-	вода очищенная
К5	0,1	0,05	-	изотонический раствор NaCl
К6	0,006	0,001	-	вода очищенная
К7	0,5*	0,01	0,1	гидрофильная мазевая основа
К8	0,5	-	0,01	аэрозоль
К9	0,1*	-	0,01	этанол 70 %
К10	0,04	0,01	-	вода очищенная
К11	0,05*	0,01	0,01	суппозиторная масса

Примечание: * - моногидрат.

Пример 2.

Определение минимальных подавляющих концентраций (МПК) в отношении тест-культуры коронавируса (коронавирус человека ОС43) *in vitro* на культуре клеток почек эмбриона человека. Использовали композицию типа К1 (два компонента в соотношении 6:1) и в качестве прототипов сравнения препарат по ЕР 1634590 (чистый бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммония хлорид) и чистый диметил[3-(миристоиламино)пропил]аминоксид (АА). Исследование проводили параллельно по следующей схеме:

1-й этап	Тест-вирус + мирамистин (в соответствующей концентрации)
2-й этап	Инкубация (2 часа)
3-й этап	Добавление к смеси нейтрализатора (например, 25% ЭСК – эмбриональной сыворотки коров) и инкубация смеси 10 – 20 мин
4-й этап	Заражение чувствительных культур клеток (например - почек эмбриона человека)
5-й этап	Инкубация (5-8 сут)
6-й этап	Учет результатов по феномену гемадсорбции и ЦПД цитопатическому действию – симпластообразование

Было поставлено по три серии опытов в четырёх разведениях препаратов, после чего вычислены их МПК в отношении коронавируса. Результаты опытов представлены в табл. 2.

Таблица 2. МПК заявленного препарата и других антисептиков в отношении коронавируса человека ОС43 *in vitro*

Антисептики	МПК (%)
К1	0,007 ± 0,002
ДЗ (АХ)	0,01 ± 0,005
АО	0,1 ± 0,05

Как видно из данных, представленных в табл. 2, К1 превосходит по эффекту инактивации коронавируса оба ингредиента в отдельности и проявляет синергетический эффект.

Пример 3.

Местное раздражающее действие заявленного препарата на кожу и на конъюнктиву глаз и слизистые оболочки влагалища изучали на морских свинках и кроликах. Местное раздражающее действие на слизистые уретры и мочевого пузыря исследовали на собаках.

Полученные данные показали, что аппликации композиции К4 и К9 на кожу в течение 40 сут. не вызывали ни визуальных, ни гистологических изменений. Увеличение суммарной концентрации ингредиентов в препарате до 5,0% приводило к 30 дню аппликаций к небольшой сухости кожи и незначительной атрофии эпидермиса.

В то же время в RU 2161961, UA 30143 и EA 005132 растворы чистого АХ уже в концентрациях выше 1% (мас.) вызывали раздражение кожи. А более высокие концентрации (2-3 мас.%), начиная с 10-15 дня вызывали более значительные изменения кожи.

При использовании 0,01% раствора чистого АА в 70% спирте раздражения кожи проявлялись уже на 10 день аппликаций.

Раствор заявляемой композиции (К5) в изотоническом растворе натрия хлорида закапывали в глаза кроликов и морских свинок в течение 10 дней в суммарной концентрации ингредиентов 0,15% (мас.). Он не вызывал раздражающего действия на слизистые не (оценка по шкале Драйзе = 0, оценка по классификации Огура = группа А). В то же время концентрация препарата по EA 005132 выше 0,05% вызывала раздражения на конъюнктиве глаза (по шкале Драйзе 8-10 баллов, по классификации Огура = группа В).

По 20 мл 0,05%-го раствора заявленного соединения ЗК (К10) в воде инстиллировали в течение 10 дней 4 раза в сут. в уретру самцов-собак. После этой инстилляции не наблюдали каких-либо изменений в поведении животных. Анализ мочи, крови и гистологические исследования слизистой уретры, мочевого пузыря и других органов собак не выявили отклонений от нормы.

Не выявлено также морфологических и гистологических изменений со стороны слизистой влагалища животных-самок при инсталлировании К7 и К8 (мази и аэрозоля).

В то же время WO 93/00892, RU 2161961 и EA 005132 вызывают раздражения уже при концентрациях в 2-5 раз ниже. То есть, наблюдается явный синергетический эффект.

Пример 4.

Изучение спермицидного действия проводили по методике, рекомендованной ВОЗ. Для этого сперматозоиды людей смешивали с различными концентрациями заявленного препарата. В микроскопе контролировали их подвижность. Также исследовали другие показатели (рН, редукция метиленового синего, тест контакта с цервикальной слизью, уровень фруктозы и др.). Всего было исследовано 17 спермиев мужчин в возрасте 18-23 года. Результаты опытов показали, что оптимальной концентрацией заявленного препарата, прекращающей подвижность сперматозоидов в течение 20 с, является суммарная концентрация 0,02%. Более высокие концентрации препарата приводят не только к мгновенному обездвиживанию сперматозоидов, но и их лизису.

Пример 5.

Профилактическое действие заявленного препарата при венерических заболеваниях изучали на модели экспериментального сифилиса на кроликах. Опыты поставлены на 56 кроликах породы шиншилла. Кроликов заражали свежеприготовленной взвесью бледных трепонем (штаммы Николса и ЦКВИ-8) на кожным способом. Спустя 30, 60, 120, 180 и 240 мин после заражения обрабатывали кожу зараженного участка К6 или EA 005132. Кроликов контрольной группы обрабатывали дистиллированной водой. Все животные находились на клинико-серологическом контроле 6-12 мес. Для контроля использовали реакцию Вассермана (РВ), РИБТ и РИФ, которые ставили с 1,5 мес. после заражения каждые 2-3 мес. Также были использованы методы пассирования лимфатических узлов и повторного заражения в кожу мошонки взвесью трепонем аналогичного штамма. Результаты опытов показали, что обработка подопытных кроликов К6, как и EA 005132, в период от 30 мин до 2,5 ч с момента заражения приводит к 100% защите животных от сифилиса. В то же время для EA 005132 концентрация ниже 0,01% не дает 100% результата даже через 30 мин после заражения.

Пример 6.

Лечебное действие на моделях гнойных ран и перитонита у экспериментальных животных (крысы, кролики, морские свинки, собаки - всего более 100 животных) проводили согласно общепринятым методикам, используя бактериологические, морфологические, гистологические и иммунологические методы исследования.

Полученные данные показали высокую терапевтическую активность заявленной композиции, применяемой в виде водного раствора, мази и аэрозоля при гнойно-воспалительных заболеваниях и перитоните у экспериментальных животных. Заявленная композиция оказалась более эффективным препаратом при лечении гнойных ран по сравнению с прототипом и чистыми ингредиентами (табл. 3).

Таблица 3. Результаты действия заявленной композиции на заживление гнойных ран у экспериментальных животных (крысы, морские свинки, кролики) по сравнению с прототипом и чистыми ингредиентами (в днях)

<i>Группы животных</i>	<i>Начало регенерации</i>	<i>Полное заживление</i>
Контроль (обработка ран дистиллированной водой)	7,2 ± 1,1	20,0 ± 3,5
Лечение Д23	3,5 ± 0,7	12,7 ± 1,3
Лечение К7	2,3 ± 0,3	9,4 ± 0,9
Лечение К8	2,1 ± 0,3	9,2 ± 0,9
Лечение К10	2,2 ± 0,3	9,3 ± 0,9
0,1 % водный АО	6,1 ± 1,1	18,0 ± 3,5
0,1 % аэрозоль АА	5,2 ± 1,3	17,0 ± 3,1

Пример 7.

Исследовали лечебное действие заявленного препарата на моделях ожогов у мышей. У мышей на депиллированной дорсальной поверхности спины вызывали контактный термический ожог при помощи стандартного устройства. Лечение начинали через 24 ч после ожога мазью и аэрозолями (К7 и К8). Для сравнения применяли UA 67795 и RU 2185157 по прототипу. Полученные результаты представлены в табл. 4.

Как видно из данных табл. 4, достоверное снижение площади ран при лечении К7 и К8 начинается после 8-х сут. Это на 4 сут. раньше, чем у UA 67795 и RU 2185157. Можно утверждать, что это сокращение происходит за счет синергетического эффекта.

Таблица 4. Результаты планиметрии ожоговых ран, леченых мазью и аэрозолями

<i>Сутки</i>	<i>Площадь ожоговых ран, см. кв.</i>		
	<i>UA 67795 и RU 2185157</i>	<i>К7</i>	<i>К8</i>
2	0,72±0,05	0,80±0,06	0,99±0,08
4	0,77±0,66	0,85±0,07	0,81±0,09
6	0,80±0,05	0,85±0,09	0,62±0,06
8	0,78±0,10	0,83±0,10	0,76±0,07
12	0,81±0,05	0,70±0,06	0,24±0,04
15	0,36±0,05	0,18±0,03	0,14±0,03
18	0,14±0,04	0,08±0,02	0,03±0,017
20	0,03±0,017	0,012±0,002	0,01±0,001

Пример 8.

Исследовали действие при гнойно-воспалительных поражениях роговицы глаз. Опыты поставлены на 16 кроликах породы шиншилла весом 2-2,5 кг. Гнойно-воспалительные поражения роговицы глаза вызывали путем введения внутрь взвеси суточной культуры *Staphylococcus aureus* штамм 209 P. На 2-4-е сут. у 13 кроликов на роговице глаза образовались язвы размером 3×6 мм с гнойным выделением на дне. Также наблюдались явления воспалительных реакций: конъюнктивит, блефароспазм и др.

Взятые для опыта кролики были разделены на три группы. Животных первой группы лечили К2. Животных второй группы лечили глазными каплями по UA 64800 и RU 2164135 (ГКП - глазные капли согласно прототипу). Животным третьей, контрольной, группы в пораженные глаза закапывали капли изотонического раствора хлорида натрия. Препараты закапывали ежедневно трехкратно на протяжении всего эксперимента.

За всеми животными ежедневно проводили наблюдения. При этом контролировали динамику изменений в роговице глаз опытных и контрольных животных по ранее описанной методике. Кроме этого, проводили посевы смывов с роговицы глаз кроликов на мясо-пептонный бульон для определения наличия *S. aureus* 209 P. Результаты опытов представлены в табл. 5.

Таблица 5. Результаты лечения гнойно-воспалительных поражений роговицы глаз у кроликов

Признаки терапевтического эффекта	№ группы животных	Частота обнаружения признаков терапевтического эффекта в роговице (в %) по срокам наблюдений (дни): **											
		2	3	4	5	6	7	8	10	11	12	13	14
Отсутствие гнойного выделения в глазах	1	50 (10)	90 (10)	100 (10)	то же	то же	то же	то же	то же	то же	то же	то же	то же
	2	12 (9)	12 (9)	55 (9)	88 (9)	100 (9)	то же	то же	то же	то же	то же	то же	то же
	3	0 (6)	0 (6)	0 (6)	0 (6)	0 (6)	16 (6)	50 (6)	66 (6)	66 (6)	83 (6)	83 (6)	100(6)
Отсутствие S. aureus гнойного выделения в глазах	1	0 (10)	90 (10)	100 (10)	то же	то же	то же	то же	то же	то же	то же	то же	то же
	2	0 (9)	44 (9)	66 (9)	88 (9)	100 (9)	то же	то же	то же	то же	то же	то же	то же
	3	0 (6)	0 (6)	0 (6)	0 (6)	0 (6)	16 (6)	50 (6)	66 (6)	66 (6)	83 (6)	83 (6)	100(6)
Рассасывание гнойного инфильтрата	1	0 (10)	40 (10)	70 (10)	100 (10)	то же	то же	то же	то же	то же	то же	то же	то же
	2	0 (9)	0 (9)	11 (9)	44 (9)	55 (9)	66 (9)	88 (9)	100 (9)	то же	то же	то же	то же
	3	0 (6)	0 (6)	0 (6)	0 (6)	0 (6)	0 (6)	16 (6)	16 (6)	33 (6)	33 (6)	66 (6)	66 (6)
Эпителизация	1	20 (10)	30 (10)	30 (10)	50 (10)	80 (10)	80 (10)	80 (10)	100 (10)	то же	то же	то же	то же
	2	0 (9)	0 (9)	0 (9)	11 (9)	11 (9)	22 (9)	22 (9)	33 (9)	33 (9)	100(9)	то же	то же
	3	0 (6)	0 (6)	0 (6)	0 (6)	0 (6)	0 (6)	0 (6)	0 (6)	16 (6)	33 (6)	33 (6)	50 (6)

Примечание: 1- группа животных, получавшая К2;

2 - группа животных, получавшая ГКП;

3 - контрольная группа животных.

(**) - В скобках число осмотренных глаз.

Приведенные данные свидетельствуют, что гнойные выделения и обнаружение S. aureus полностью прекратились на 4 у всех животных, леченных К2, и на 6 сутки - леченных ГКП. В то же время среди не леченных животных гнойные выделения наблюдались на протяжении всего периода эксперимента.

Рассасывание гнойного инфильтрата быстрее началось и завершилось у всех животных, леченных К2, на 3 сут., а ГКП - на 5 сут. от начала лечения. У животных, леченных К2 и ГКП, время начала и завершения рассасывания гнойного инфильтрата составило соответственно 4 и 10 сут. от начала лечения. Эпителизация роговицы глаз наступила у всех животных к 10 и 16 дню от начала лечения К2 и ГКП соответственно.

Таким образом, из приведенных выше данных можно заключить, что К2 являются высокоэффективным средством при лечении гнойно-воспалительных поражений роговицы глаз. При этом терапевтический эффект К2 выше, чем у ГКП (глазных капель по прототипу), выпускаемых промышленностью (торговая марка "Окомистин").

Пример 9.

Изучали противовоспалительное действие. При этом использовали рациональный состав комбинированной мази для наружного лечения аллергодерматозов, содержащей К3 + 0,025% бетаметазона. Аналогичный состав с прототипом не дает однородной консистенции и не может быть использован в качестве лекарственного препарата.

Поэтому противовоспалительное действие исследовали на модели аэросильного отека у крыс. При этом его сравнивали с действием широко применяемой для этой цели мази "Лоринден С" и контролем (не леченые). Было установлено, что выраженность отека у крыс, леченных К3, в 2,67 раза меньше, чем у контрольных животных, и в 1,14 раза меньше, чем для препарата сравнения. Результаты опытов представлены в табл. 6.

Таблица 6. Противовоспалительные свойства мазей

Мазь	Число крыс	Прирост массы стоп крыс, г	Ингибирующий эффект, %
Мазь на основе заявленного препарата	12	0,124±0,03	62,4
Мазь «Лоринден С»	12	0,141±0,01	57,0
Контроль (нелеченные)	12	0,331±0,02	—

Как видно из данных, представленных в табл. 6, мазь на основе заявленного препарата обладает выраженным противовоспалительным действием. Она снижает аэросильный отек в среднем на 62,4% и по эффективности действия несколько превосходит аналог мазь "Лоринден С".

Пример 10.

Исследовали антисептические свойства суппозиторной массы.

Антибактериальную активность К11 изучали в сравнении с активностью ингредиентов в опытах *in vitro* методом диффузии в плотные питательные среды.

При проведении экспериментальных исследований в качестве тест-микроорганизмов были выбраны Грамположительные кокки (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538);

Дрожжеподобные грибы (*Candida albicans* ATCC 885-653).

Для изучения антибактериального действия в качестве тест-культуры использовали эталонный штамм *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, полученный в институте микробиологии и вирусологии Д.К. Заболотного (Украина).

Для изучения антифунгального действия в качестве тест-культуры использовали эталонный штамм *Candida albicans* ATCC 885-653, полученный там же.

Перед проведением испытаний проверяли чистоту каждой культуры и ее типовые свойства по морфологическим и культуральным признакам.

Для определения антимикробной активности методом диффузии в агар питательные среды расплавляли, охлаждали до температуры 45°C и контаминировали суспензиями тест-культур.

Микробная нагрузка составляла около 1×10^7 КОЕ/мл.

По 20 мл контаминированной микроорганизмами среды разливали в чашки Петри и оставляли до затвердевания среды. В слое питательного агара готовили лунки диаметром 8 мм.

Исследуемый препарат К11 расплавляли при температуре 60°C и вносили по 0,1 мл в предварительно подготовленные лунки.

Для сравнения готовили суппозитории с 0,07% UA 30143 (EA 005132) или 0,07% АО или 0,07% АА.

Для сравнения исследовали водные растворы субстанции мирамистин (EA 005132) в концентрациях соответствующих испытываемым препаратам.

Посевы инкубировали в термостатах в течение 24 ч при температуре 35°C.

По окончании инкубации измеряли диаметр зон отсутствия роста микроорганизмов вокруг лунки с препаратом, с точность до 0,1 мм. Каждый опыт проводили, повторяя по 3 раза.

Результаты антимикробной активности исследуемых препаратов, которую определяли *in vitro* методом диффузии, представлены в табл. 7.

Таблица 7

Наименование препарата	Суппозитории		Субстанция (Мирамистин)	
	Диаметр зон задержки роста, мм		Диаметр зон задержки роста, мм	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
Мирамистин, водный 0,07%	-	-	9,6	9,0
Суппозитории EA 005132	5,6	6,1		
АА	4,3	5,2		
К11	14,3	13,2		
АО	1,2	2,1		

Из табл. 7 также очевиден синергетический эффект заявленной композиции.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственный препарат, содержащий бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммония хлорид в виде моногидрата или в негидратированной форме, отличающийся тем, что дополнительно содержит диметил[3-(миристоиламино)пропил]аминоксид и/или диметил[3-(миристоиламино)пропил]амин в приемлемом фармацевтическом разбавителе.

2. Лекарственный препарат по п.1, отличающийся тем, что имеет следующее соотношение компонентов, мас. %:

бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммония хлорид в виде моногидрата или в негидратированной форме - 0,008-5,0;

диметил[3-(миристоиламино)пропил]аминоксид и/или диметил[3-(миристоиламино)пропил]амин - 0,00005-1,0;

приемлемый фармацевтический разбавитель - до 100.

3. Лекарственный препарат по п.1 или 2, отличающийся тем, что имеет следующее соотношение компонентов, мас. %:

бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммония хлорид в виде моногидрата или в негидратированной форме - 0,008-2,0;

диметил[3-(миристоиламино)пропил]аминоксид и/или диметил[3-(миристоиламино)пропил]амин - 0,00005-0,01;

приемлемый фармацевтический разбавитель - до 100.

4. Лекарственный препарат по любому из пп.1-3, отличающийся тем, что дополнительно содержит местный анестетик из ряда гидрохлоридов: лидокаин, бупивакаин, пиромекаин, тримекаин в количестве 0,1-5,0 мас. %.

5. Лекарственный препарат по любому из пп.1-3, отличающийся тем, что дополнительно содержит хлорид натрия в количестве 0,6-1,0 мас. %.

6. Лекарственный препарат по любому из пп.1-3, отличающийся тем, что дополнительно содержит противоотечные средства из ряда: ксилометазолин, оксиметазолин, нафазолин, фенилэфрин, фенилпропаноламин, псевдоэфедрин в количестве 0,01-2,0 мас. %.

7. Лекарственный препарат по любому из пп.1-3, отличающийся тем, что дополнительно содержит кортикостероиды из ряда: триамцинолон, бетаметазон, флуоцинолона ацетонид, гидрокортизон, галометазон, дексаметазон в количестве 0,1-3,0 мас. %.

8. Лекарственный препарат по любому из пп.1-3, отличающийся тем, что дополнительно содержит антисептики и/или противовирусные средства из ряда: метронидазол, клотримазол, кетоконазол, ацикловир, римантадин в количестве 0,01-5,0 мас. %.

9. Лекарственный препарат по любому из пп.1-8, отличающийся тем, что в качестве фармацевтического разбавителя содержит спирт и/или воду.

10. Лекарственный препарат по любому из пп.1-8, отличающийся тем, что в качестве фармацевтического разбавителя содержит приемлемую жидкую, гелеобразную, мазевую, моющую или твердую основу растительного, животного или синтетического происхождения.

