

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201892224** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.05.29

(22) Дата подачи заявки
2018.10.31

(51) Int. Cl. *A61K 9/08* (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/345 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61P 31/02 (2006.01)
A61J 3/02 (2006.01)

(54) ПРОТИВОМИКРОБНОЕ СРЕДСТВО В ВИДЕ ПОРОШКА ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРА ДЛЯ МЕСТНОГО И НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ

(96) 2018000129 (RU) 2018.10.31
(71) Заявитель:
**ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ
ОБЩЕСТВО
"ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ
ПРЕДПРИЯТИЕ "МЕЛИГЕН" (RU)**

(72) Изобретатель:
**Лазарева Юлия Юрьевна, Савельева
Наталья Анатольевна (RU)**
(74) Представитель:
**Станковский В.М., Медведев В.Н.
(RU)**

(57) Изобретение относится к области медицины и дезинфекции, а именно к антибактериальному (противомикробному) средству в виде порошка, используемого для приготовления раствора для местного и наружного применения, содержащему действующее вещество - фурацилин (нитрофурал, 2-[(5-нитро-2-фуранил)метил]гидразинкарбоксамид), наполнитель - соли натрия, а также к способу его получения и применению для приготовления раствора. Предложено средство в виде порошка, используемого для приготовления раствора для местного и наружного применения, содержащее в качестве действующего вещества фурацилин (нитрофурал) и натриевую соль в качестве наполнителя, при следующем соотношении указанных компонентов для получения изотонического раствора, мас. %: нитрофурал (фурацилин) - 1,5-2,5; натриевая соль - 97,5-98,5. Заявленное средство характеризуется улучшенной растворимостью, эффективностью, стабильностью и удобством применения получаемого раствора.

201892224

A1

A1

201892224

**Противомикробное средство в виде порошка для приготовления
раствора для местного и наружного применения, способ его
получения и применение**

Область техники

Настоящее изобретение относится к области медицины и дезинфекции, а именно к антибактериальному (противомикробному) средству в виде порошка, используемого для приготовления раствора для местного и наружного применения, содержащему действующее вещество – фурацилин (нитрофурал, 2-[(5-нитро-2-фуранил) метилен]гидразинкарбоксамид, наполнитель – соли натрия, а также способу его получения и применению для приготовления раствора.

Уровень техники

Фурацилин является одним из широко известных и применяемых препаратов, обладающих противомикробным действием.

Фурацилин нашел широкое применение, в качестве антимикробного компонента в таких формах как: порошок для приготовления раствора для местного и наружного применения, раствор для наружного применения (водный), раствор для наружного применения (спиртовой), таблетки для приготовления раствора для местного или наружного применения, аэрозоль для наружного применения, мазь и крем для наружного применения, губки антимикробной гемостатической, гемостатического пластыря, свечей и др. Все перечисленные формы применяются в медицине и дезинфекции только наружно или местно для лечения гнойных ран, пролежней, язв, ожогов II и III степени, мелких повреждений кожи (в том числе ссадин, царапин, трещин, порезов) и для лечения блефарита, конъюнктивита, остеомиелита, эмпиемы околоносовых пазух, плевры, инфекций мочевыводящих путей (промывание полостей), острого тонзиллита, стоматита, гингивита и др. (см. <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s>).

Так, например, известен лекарственный препарат Фурацилин Авексима, выпускаемый в виде таблеток для приготовления раствора для местного и наружного применения, содержащих 20 мг нитрофурала (фурацилина) и натрия хлорид в качестве вспомогательного вещества. Данные таблетки получают методом прямого прессования смеси фурацилина и натрия хлорида. Для приготовления 0,02 % водного раствора фурацилина (нитрофурала) одну таблетку, содержащую 20 мг фурацилина (нитрофурала), необходимо растворять при постоянном перемешивании в 100 мл кипящей или горячей воды, при этом для более быстрого растворения таблетку предварительно необходимо измельчить. Затем

полученный раствор перед применением необходимо остудить до комнатной температуры (25-40 °C).

Поскольку отличительной особенностью фармацевтической субстанции фурацилин (нитрофурал) является его низкая растворимость в воде 1:5000, к существенным недостаткам таблеток на основе фурацилина можно отнести сложность приготовления раствора, готового к применению, связанная с необходимостью предварительного измельчения таблеток, а также постоянного перемешивания в процессе приготовления, что негативным образом влияет на скорость приготовления раствора. Кроме того, необходимость предварительного нагревания воды, а также последующее охлаждение полученного раствора до комнатной температуры дополнительно увеличивает время, требуемое для приготовления раствора. Более того ввиду низкой растворимости фурацилина получаемый раствор зачастую содержит нерастворенные частицы таблетки.

Ближайшим аналогом заявленного противомикробного средства является дезинфицирующее средство в виде шипучего порошка для приготовления раствора для местного и наружного применения, содержащее 20 мг активного действующего вещества – нитрофурала (фурацилина), а также вспомогательные вещества – натрия гидрокарбонат, натрия карбонат, винная кислота, натрия хлорид. Согласно инструкции, для приготовления 0,02 % водного раствора фурацилина (нитрофурала) содержимое одного пакета, содержащее 20 мг фурацилина (нитрофурала), необходимо растворять в 100 мл вскипяченной воды (90-100°C). После остывания до комфортной температуры раствор готов к применению.

Недостатком вышеупомянутого шипучего порошка для приготовления раствора для местного и наружного применения, является сложность приготовления раствора, готового к использованию, ввиду наличия этапов предварительного нагревания воды, последующего охлаждения до комнатной температуры, что негативным образом влияет на скорость приготовления раствора. Кроме того, несмотря на наличие в составе порошка компонентов, обеспечивающих ускоренное растворение (газообразующая смесь на основе натрия гидрокарбоната и винной кислоты) необходимость предварительного нагрева воды может свидетельствовать о недостаточно высокой растворимости порошка. Присутствие в составе известного шипучего порошка газообразующей смеси (натрия гидрокарбонат и винная кислота) и регулятора кислотности (карбонат натрия) вспомогательных веществ может вызывать у пациентов нежелательные и аллергические реакции.

Одним из способов решения проблемы улучшения растворения порошка, содержащего в качестве действующего вещества фурацилин (нитрофурал), является разработка состава порошка, содержащего в качестве вспомогательного вещества натрия хлорид в

концентрации до 98,5 %, что при растворении позволяет получить раствор для местного и наружного применения в концентрации физиологического раствора.

Раскрытие изобретения

Задачей, на решение которой направлено настоящее изобретение, является разработка состава антибактериального (противомикробного) средства в виде порошка, используемого для приготовления раствора для местного и наружного применения, содержащего действующее вещество – фурацилин, в котором по меньшей мере частично устранены вышеуказанные недостатки.

Технический результат, обеспечиваемый изобретением, заключается в получении антибактериального (противомикробного) средства в виде порошка, используемого для приготовления раствора для местного и наружного применения, характеризующегося:

- улучшенной растворимостью, т.е. порошок растворяется в воде при температуре 25-40 °С при перемешивании в течение не более 1 мин;

- эффективностью, достигаемой благодаря оптимальному составу, который позволяет при растворении порошка получать раствор, по осмотическому давлению равный изотоничному (физиологическому) раствору;

- стабильностью, т.е. порошок сохраняет стабильность при хранении в течение по меньшей мере 5 лет;

- удобством применения раствора, получаемого из порошка.

Заявленный технический результат достигается благодаря тому, что противомикробное средство в виде порошка, используемого для приготовления раствора для местного и наружного применения, содержит в качестве действующего вещества фурацилин (нитрофурал) и натриевую соль в качестве наполнителя, при следующем соотношении указанных компонентов для получения изотонического раствора, мас. %:

Нитрофурал (фурацилин) 1,5-2,5;

Натриевая соль 97,5-98,5.

Подобранное соотношение фурацилина и натрия хлорида является нетрадиционным, оптимальным и позволяет получить эффективное противомикробное средство в виде порошка, используемого для получения раствора для местного и наружного применения.

Предпочтительно, чтобы размер частиц в порошке составлял от 0,4 мкм до 600,0 мкм, причем 90 % частиц лежал в диапазоне 180 – 475 мкм. При этом более крупные и более мелкие порошки

растворяются хуже. Следует отметить, что при размере частиц порошка менее 0,4 мкм порошок будет плохо растворим ввиду затрудненного смачивания. При размере частиц порошка более 600, 0 мкм растворение порошка в воде будет затруднено ввиду наличия крупных частиц, выпадающих в осадок.

Необходимо отметить, что размер частиц получаемого порошка будет варьироваться в зависимости от характеристик используемого сырья (соли и фурацилина), но должен быть оптимальным во избежание агломерации и агрегации, но сохраняющим возможность применения указанного способа изготовления раствора для местного и наружного применения.

В качестве наполнителя в предлагаемом средстве могут использоваться натриевые соли, в том числе хлорид натрия или его известные аналоги (поваренная соль, морская соль, каменная соль, и др.). Выбор подходящего наполнителя зависит от области применения заявляемого средства в виде порошка (например, будет оно применяться в качестве противомикробного средства для местного применения при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний горла или для наружного применения в качестве дезинфицирующего средства).

Натрия хлорид используется для приготовления изотонических растворов и совмещается с большинством лекарственных веществ. Это означает, что концентрация солей в растворе, полученном из порошка фурацилина и натрия хлорида и в клетке крови плазмы человеческого организма одинакова и составляет 0,9 %. Молекулы раствора свободно проходят сквозь мембрану клетки в разных направлениях и не нарушают равновесия в давлении клеточной и межклеточной жидкости. Хлорид натрия – важнейший компонент в плазме крови и мышечных тканях имеет широкое применение, не обладает ярко выраженными побочными эффектами и не провоцирует раздражение слизистой.

Выбор вспомогательного вещества (натриевой соли), а также технологической обработки натриевой соли и фурацилина, играет важную роль не только в обеспечении биодоступности фурацилина, но и в обеспечении доступности его использования (применения), как вещества, обладающего низкой растворимостью. Таким образом, форма порошка играет существенную роль на действие включенного в него фурацилина. В соответствии с предложенным составом, возможно получить порошок с широким диапазоном содержания действующего вещества фурацилин (нитрофурал) в дозе (саше-пакете) (при этом меняется объем воды, необходимый для растворения порошка одного пакета). При этом получаемый порошок соответствует существующим требованиям к качеству и стабилен при хранении в течение 5 лет и растворяются в воде при температуре 25–40°C (теплая вода) при перемешивании в течение не более 1 минуты.

Заявляемое средство получают путем совместного измельчения (растирания) фурацилина и наполнителя с получением «твердой дисперсии», так называемым механохимическим способом.

К «твердой дисперсии» относят двух- или многокомпонентные системы, включающие действующее вещество и носитель, содержащие высокодиспергированную твердую фазу действующего вещества.

В данном случае за счет механохимической обработки плохо растворимый фурацилин переводится в умеренно растворимое аморфное состояние без изменения состава традиционного продукта и без химического превращения веществ, входящих в состав средства.

Совместное измельчение (растирание) фурацилина и натриевой соли с использованием оборудования (измельчителя, микромельницы, дробилки и т.д.), с целью равномерного распределения и улучшения растворения действующего вещества.

Предлагаемый способ позволяет получить порошок с размером частиц, составляющим 0,4 мкм до 600,0 мкм, при этом 90 % частиц лежит в диапазоне 180 – 475 мкм, что обеспечивает улучшение растворимости порошка.

Заявляемое противомикробное средство в виде порошка для местного и наружного применения пригодно для приготовления раствора путем растворения порошка в воде при температуре 25 – 40 °С при перемешивании в течение не более 1 минуты.

Осуществление изобретения

В лабораторных условиях разными методами получали образцы порошков заявленного противомикробного средства методом измельчения (растирания).

Пример 1. Получение заявленного противомикробного средства в виде порошка

При нормальных условиях окружающей среды (комнатная температура, атмосферное давление, влажность окружающего воздуха) в емкость загружали расчетные навески натрия хлорида (900,0 г) и нитрофурала (20,0 г), и перемешивали до получения однородной массы. Полученную смесь измельчали в мельнице WF-20, после чего передавали на фасовку. Смесь фасовали в саше-пакеты массой 0,92 г. Технология производства заявляемого средства в виде порошка осуществляется в одну стадию и сводится к смешению и совместному измельчению: нитрофурана и натрия хлорида.

Размер частиц определяли на лазерном дифракционном анализаторе размера частиц SALD-2300 (Shimadzu).

Состав заявляемого средства препарата подобран таким образом, что при соблюдении заданного соотношения препарата и воды (растворителя), полученный раствор обладает изотоническими свойствами.

Состав заявленного средства представлен в Таблице 1. Все опыты

находятся в пределах, заявленных формулой изобретения.

Таблица 1

Наименование ингредиента	%	Масса, мг *
Фурацилин	1,5 – 2,5	20,0
Натрия хлорид	98,5 – 97,5	900,0
ИТОГО	100	920,0

* – данная масса приведена для примера, и соответствует дозировки на одно использование.

Полученные порошки подвергали испытаниям на соответствие требованиям к качеству. Результаты контроля представлены в таблице 2.

Таблица 2

Наименование показателя	Результат контроля
Средняя масса, мг	920,75
Отклонение в массе отдельных пакетов, %	$\pm 2,0$
Время растворения, с	5 – 30
Содержание фурацилина, мг	19,78 – 20,12

Из Таблицы 2 видно, что порошки соответствуют существующим требованиям к качеству согласно ГФ XIII изд. ОФС.1.4.1.0010.15 «Порошки».

Пример 2. Исследование зависимости скорости растворения заявляемого порошка от гранулометрического состава и температуры воды.

В исследовании использовали три образца заявляемого порошка с различным гранулометрическим составом.

Измерение гранулометрического состава проводили на лазерной дифракционном анализаторе размера частиц SALD-2300 (Shimadzu).

Растворение образцов проводили в 100 мл воды с температурой 25 / 30 / 36 / 40 / 90 °С при перемешивании. Для перемешивания использовали мешалку верхнеприводную лабораторную МВ-6, Stegler. По результатам тестирования группы потребителей для проведения испытаний была принята скорость перемешивания 90 об/мин.

Полученные данные представлены в таблице 3.

Таблица 3.

№ п/п	Серия	Гранулометрический состав ** (90% частиц в диапазоне)	Время растворения, с *			
			25 °С	30 °С	40 °С	90 °С
1	7.1	182,43 – 532,31	45	30	20	10
2	7.2	127,66 – 472,59	30	20	15	5
3	7.3	10,49 – 143,79	75	30	35	5

Как видно из таблицы, наиболее оптимальный гранулометрический состав порошка лежит в диапазоне 127,66 – 472,59 мкм (90 % частиц), обеспечивая самое быстрое растворение в большом диапазоне температур (5-30 с). Более крупные и более мелкие порошки (образцы 7.1 и 7.3, соответственно) в аналогичных условиях растворяются хуже.

Для дальнейшего исследования был выбран образец 7.2.

Пример 3. Сравнение физико-технологических характеристик заявленного средства в виде порошка с прототипом

В исследовании использовали образец заявленного порошка, полученным в соответствии со способом, описанным в примере 1, и образец прототипа.

Растворение образцов проводили в 100 мл воды с температурой 25 / 30 / 36 / 40 / 90 °С при перемешивании, для перемешивания использовали мешалку верхнеприводную лабораторную МВ-6, Stegler. По результатам тестирования группы потребителей для проведения испытаний была принята скорость перемешивания 90 об/мин.

Измерение гранулометрического состава проводили на лазерной дифракционном анализаторе размера частиц SALD-2300 (Shimadzu).

Полученные данные представлены в таблице 4.

Таблица 4

№ п/п	Образец	Описание	Состав	Масса, г	Гранулометрический состав, мкм **			Время растворения, с *				
					min	max	90% частиц в диапазоне	25 °С	30 °С	36 °С	40 °С	90 °С
1	Заявляемое средство (образец 7.2)	Кристалличес- кий порошок желтого цвета	Отсутствие побочных компонентов, улучшающие растворение	0,92	16,889	599,572	127,66 – 472,59	30	20	15	15	5
2	Прототип	Мелкий кристалличес- кий порошок желтого цвета	Наличие побочных компонентов, улучшающих растворение	1,90	0,262	675,330	100,63 – 260,68	55	52	50	50	5

Проведенный сравнительный анализ показал следующее:

1. Заявляемое средство представляет собой двухкомпонентную смесь фурацилина и натрия хлорида без использования дополнительных компонентов, присутствующих в прототипе, способных вызывать аллергические реакции.
2. Заявляемое средство по сравнению с прототипом значительно (в 1,8 / 2,6 / 3,3 / 3,3 раза соответственно) быстрее растворяется при 20, 30, 36 и 40 градусах, при 90 градусах время растворения аналогично для обоих препаратов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Противомикробное средство в виде порошка, используемого для приготовления раствора для местного и наружного применения, содержащее в качестве действующего вещества фурацилин (нитрофурал) и натриевую соль в качестве наполнителя, **отличающееся тем, что** оно характеризуется следующим соотношением указанных компонентов для получения изотонического раствора, мас. %:

Нитрофурал (фурацилин) 1,5-2,5;

Натриевая соль 97,5 - 98,5.

2. Противомикробное средство по п.1, **отличающееся тем, что** натриевая соль представляет собой хлорид натрия.

3. Противомикробное средство по п.1, **отличающееся тем, что** размер частиц в порошке составляет от 0,4 мкм до 600,0 мкм, при этом 90 % частиц лежит в диапазоне 180 - 475 мкм.

4. Способ получения противомикробного средства в виде порошка по любому из п.п.1-3, включающий этапы совместного измельчения нитрофурала и натриевой соли до получения однородной массы.

5. Способ приготовления раствора для местного и наружного применения из противомикробного средства в виде порошка по любому из п.п.1-3, включающий растворение порошка в воде при температуре 25 - 40 °С при перемешивании в течение не более 1 минуты.

6. Раствор для местного наружного применения, полученный из противомикробного средства в виде порошка по любому из п.п.1-3 способом по п.5.

ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ
ПОИСКЕ(статья 15(3) ЕАПК и правило 42
Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

201892224

Дата подачи: 31/10/2018		Дата испрашиваемого приоритета:
Название изобретения: ПРОТИВОМИКРОБНОЕ СРЕДСТВО В ВИДЕ ПОРОШКА ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРА ДЛЯ МЕСТНОГО И НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ		
Заявитель: ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ «МЕЛИГЕН»		
☐ Некоторые пункты формулы не подлежат поиску (см. раздел I дополнительного листа). ☐ Единство изобретения не соблюдено (см. раздел II дополнительного листа)		
А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ: см. дополнительный лист A61K 9/08, 9/14, A61K 31/345, A61K47/02, A61P 31/02, A61J 3/02		
Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:		
Минимум просмотренной документации (система классификации и индексы МПК) A61K 9/14, 31/00, 31/34, 31/345, 47/02, A61P 31/02, A61J 3/02		
Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в область поиска:		
В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ		
Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	Министерство здравоохранения РФ. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Фурацилин. ЛСР – 009026/10-310810, 31.08.2010	1,2, 4-6
X	МАШКОВСКИЙ М.Д., Лекарственные средства.-М.: Медицина, 1977, т.2, стр.244 - 245	6
X	RU2360673 C1 (ООО «АКАФАРМ»), 10.07.2009, реферат	6
A	Министерство здравоохранения РФ. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Фурацилин Авексима. ЛП-002980, 29.04.2015	1-6
A, E	EA201700201 (ОАО «АВЕКСИМА»), 31.10.2018, реферат	1-6
☐ последующие документы указаны в продолжении графы В ☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении		
* Особые категории ссылочных документов: "А" документ, определяющий общий уровень техники "Е" более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее "О" документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д. "Р" документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета "D" документ, приведенный в евразийской заявке "Т" более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения "Х" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности "У" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории "&" документ, являющийся патентом-аналогом "L" документ, приведенный в других целях		
Дата действительного завершения патентного поиска: 13/05/2019		
Уполномоченное лицо:		
Главный эксперт		 Л.В. Сви́дерская Телефон: +7(495)411-61-61*234 13.05. 2019