

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036926**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.01.15

(21) Номер заявки
201900304

(22) Дата подачи заявки
2018.06.06

(51) Int. Cl. *A61K 38/12* (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/14 (2017.01)
A61K 9/12 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(54) **АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ДОСТАВКИ ГРАМИЦИДИНА С К ОЧАГУ МЕСТНОГО ВОСПАЛЕНИЯ, СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ДОСТАВКИ ГРАМИЦИДИНА С К ОЧАГУ МЕСТНОГО ВОСПАЛЕНИЯ, СПОСОБ ДОСТАВКИ ГРАМИЦИДИНА С К ОЧАГУ МЕСТНОГО ВОСПАЛЕНИЯ**

(31) **2017130012**

(32) **2017.08.24**

(33) **RU**

(43) **2019.09.30**

(86) **PCT/RU2018/000369**

(87) **WO 2019/039964 2019.02.28**

(56) **WO-A1-2017095265**
RU-C1-2604575
RU-C1-2604576
US-A1-20160022579

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
"ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
КОМПАНИЯ ОБНОВЛЕНИЕ" (RU)**

(72) Изобретатель:
**Калустов Владлен Борисович,
Бирюкова Елена Александровна,
Измestьева Евгения Владимировна,
Дранников Александр Алексеевич
(RU)**

(74) Представитель:
Полещук Л.С. (RU)

(57) Изобретение относится к области медицины и гигиены, может быть использовано для подавления роста патогенной микрофлоры в очаге местного воспаления организма человека, для повышения эффективности терапии инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и горла, а именно острого тонзиллита (ангины); фарингита; пародонтоза; гингивита; стоматита. Задачей изобретения является разработка антибактериальной композиции для организации доставки Грамицидина С к очагу местного воспаления, которая позволяла бы проводить дисперсное распыление, при этом иметь возможность доставлять Грамицидин С наиболее точно к очагу местного воспаления, охватывая каждый его участок, и обладала бы минимальными побочными воздействиями на организм человека, простого способа ее изготовления и способа организации доставки антибактериальной композиции к очагу местного воспаления, который позволил бы обработать всю поверхность очага местного воспаления, при этом минимально захватывая прилежащие ткани.

B1**036926****036926****B1**

Заявляемое техническое решение относится к области медицины и гигиены, может быть использовано для подавления роста патогенной микрофлоры в очаге местного воспаления организма человека, для повышения эффективности терапии инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и горла, а именно острого тонзиллита (ангины); фарингита; пародонтоза; гингивита; стоматита.

Используемые термины

Грамицидин С - Грамицидина С гидрохлорид или дигидрохлорид, оригинальный отечественный антибиотик, впервые полученный И.Ф. Гаузе и М.Г. Бражниковой в 1942 г. Грамицидин С гидрохлорид представляет собой бесцветные игольчатые кристаллы. Грамицидин С проявляет повышенную антимикробную активность, предназначен исключительно для местного применения, не имеет аналогов для системного использования. Препарат обладает выраженным бактерицидным действием в отношении патогенных грамположительных и грамотрицательных бактерий, которые в большинстве случаев либо непосредственно являются причиной заболеваний горла и полости рта, либо присоединяются вторично при изначальной вирусной инфекции - *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, нейсерий, анаэробов и др. (Хохлов А.С., Шемякин М.М. Химия антибиотических веществ. - 1949. -455).

Раствор - в медицине - жидкая лекарственная форма - однородная прозрачная смесь лекарственного средства (твердого или жидкого) и какой-либо жидкости (растворителя) (Большой Энциклопедический словарь. 2000/<http://dic.academic.ru/>)

Дисперсия - лат. dispersus - рассеянный, рассыпанный

1) рассеяние; 2) хим., физ. раздробление вещества на очень малые частицы (Словарь иностранных слов.- Комлев Н.Г., 2006. URL: <http://dic.academic.ru/>)

Субстанция - лат. substantia - сущность; то - что лежит в основе - нечто относительно устойчивое; то, что существует само по себе, не зависит ни от чего другого (Большой Энциклопедический словарь. 2000.URL: <http://dic.academic.ru/>)

Активная фармацевтическая субстанция; АФС (activepharmaceuticalingredient; API): Любое вещество или смесь веществ, предназначенные для производства лекарственных средств, которые в процессе производства лекарственного средства становятся активным ингредиентом этого лекарственного средства. Такие вещества предназначены для проявления фармакологической активности или другого прямого эффекта при диагностике, лечении, облегчении симптомов или профилактике болезни или для воздействия на структуру или функцию организма. (ГОСТ Р 52249-2009: Правила производства и контроля качества лекарственных средств).

Лечебный прил. соотноситься с существительным лечение, связанный с ним. Свойственный лечению [лечение 1], характерный для него. Предназначенный для лечения [лечение 1](Толковый словарь Ефремовой. Т.Ф.Ефремова. 2000./URL: <http://dic.academic.ru/dic.nsf/efremova>)

Организовать (фр. organiser, от лат. organum орган) - Соединять разные предметы или силы природы для достижения какой либо определенной цели; устраивать, оживлять (Словарь иностранных слов русского языка Чудинова//URL: URL: <http://dic.academic.ru/>)

Организация (франц. Organisation, от позднелат. organize - сообщаю стройный вид, устраиваю) - это совокупность процессов или действий, ведущих к образованию и совершенствованию взаимосвязей между частями целого/Большой Энциклопедический словарь//URL: <http://dic.academic.ru/>

Спрей - м. Устройство для направленного разбрызгивания жидкости (Толковый словарь Ефремовой. Т.Ф. Ефремова. 2000/Современный толковый словарь русского языка Ефремовой. URL: <http://dic.academic.ru/dic.nsf/efremova/>)

Спрей [англ. spray - водяная пыль, брызги]

1) пульверизатор, распылитель; 2) косметика, красители, химические средства в аэрозольной упаковке./Словарь иностранных слов./Комлев Н.Г., 2006. URL:<http://dic.academic.ru/>.

Стабилизатор- вещество, состав, задерживающий процесс изменения чего-нибудь (например, процесс окисления)/Новый словарь иностранных слов. 2009 URL: <http://slovari.ru/search.aspx?s=0&p=3068&di=vsem2&wi=4063>);

Сорастворитель - индивидуальное химическое соединение или смесь, способные растворять различные вещества, т.е. образовывать однородные системы переменного состава, состоящие из двух или большего числа компонентов.

Известны технические решения, в которых активная фармацевтическая субстанция Грамицидина С, находится в твердом агрегатном состоянии, препараты выпускаются в виде таблеток для рассасывания. (Патент RU 2213558 C1, МПК A61K 9/20, A61K 38/08, приоритет 30.09.2002, опубликовано 10.10.2003; Патент RU 2160088 C1, МПК A61K 7/16, A61K 9/06, приоритет 02.11.1999, опубликовано 10.12.2000; Патент RU 2590980 C2, МПК A61P 31/00, A61K 31/155, A61K 31/7004, A61K 31/194, A61K 31/375, A61K 33/30, приоритет 24.14.2009, опубликовано 10.07.2016).

Недостатками известных технических решений является низкая биодоступность Грамицидина С в очаге местного воспаления. При попадании в полость рта твердые частицы Грамицидина С не способны прочно связаться с поверхностью очага инфекции и вымываются с этой поверхности, что снижает терапевтический эффект известных антибактериальных композиций. Кроме того, они содержат в качестве вспомогательных вещества, которые могут вызывать побочные эффекты, например, аллергические реак-

ции.

Известны технические решения, в которых активная фармацевтическая субстанция Грамицидина С находится в жидком агрегатном состоянии, представляющая собой спиртовой раствор от светло-желтого до желтого цвета с характерным запахом, содержащий 2% Грамицидина С гидрохлорида, обладающего специфическим вкусом и запахом. (Грамицидин С - официальная инструкция по применению, URL: https://medi.ru/instrukciya/gramitsidin-s_12289/).

Недостатком известного технического решения является то, что вследствие разведения 2% спиртового раствора Грамицидина С при приготовлении лекарственного препарата наблюдается опалесценция раствора с последующим образованием осадка, что ведет к потере терапевтических свойств. В заводских условиях водный раствор Грамицидина С на основе спиртового 2% раствора производить невыгодно и невозможно ввиду малой длительности сохранения агрегативной устойчивости частиц Грамицидина С в водных растворах, не превышающей 3 дней. Приготовление лекарственного препарата на основе 2% спиртового раствора в домашних условиях также невозможно ввиду отсутствия возможности точного дозирования компонентов. Перечисленные факты исключают возможность розничной продажи 2% спиртового раствора Грамицидина С. Также известно, что способ применения полученного водного раствора Грамицидина С (полоскание) недостаточно эффективен, т.к. активное вещество не полностью распределяется в очаге инфекции, но частично выходит за его пределы, что не позволяет обеспечить точное дозирование активного вещества.

В связи с этим считается более эффективным создание жидкой лекарственной формы, содержащей Грамицидин С в виде спрея, позволяющей достичь более высокой концентрации активного вещества в зоне очага инфекции и обеспечить его точное дозирование.

Известно техническое решение, описывающее антибактериальную композицию на основе фармацевтической субстанции, включающей Грамицидин С и этанол, для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний местного применения, способ ее получения и применения (Патент RU 2604576 C1, МПК A61K 31/216, A61K 31/44, A61K 38/12, A61K 9/12, A61K 2121/00 приоритет 01.12.2015, опубликовано 10.12.2016). Композиция содержит Грамицидин С, оксibuпрокаина гидрохлорид и цетилпиридиния хлорид, этанол 96%, в качестве вспомогательных веществ - сукралозу, глицерол, лимонную кислоту моногидрат, натрия цитрат, полисорбат 80, метилпарабен, пропилпарабен, ароматизатор мятный, воду очищенную.

Известно техническое решение, описывающее антибактериальную композицию на основе фармацевтической субстанции, включающей Грамицидин С и этанол, для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний местного применения, выполненную в виде раствора, с возможностью сохранения в состоянии раствора до момента использования, и включающую Грамицидин С дигидрохлорид, этанол 96%, воду очищенную, стабилизатор в виде полисорбата 80, антисептик цетилпиридиния хлорид, вспомогательные вещества - сукралозу, глицерол, лимонной кислоты моногидрат, натрия цитрат, метилпарабен, пропилпарабен, ароматизатор мятный, способ производства композиции и способ организации доставки композиции к очагу местного воспаления, которое взято в качестве прототипа (Патент RU 2604575 C1, МПК A61K 31/216, A61K 31/44, A61K 38/12, A61K 9/12, A61K 2121/00 приоритет 01.12.2015, опубликовано 10.12.2016).

Недостатком известных технических решений является высокая вероятность проявления аллергических реакций и побочных эффектов при использовании. Возникновение данных эффектов может быть обусловлено наличием в составе известных технических решений таких веществ как оксibuпрокаина гидрохлорид, цетилпиридиния хлорид, лимонная кислота моногидрат, натрия цитрат, метилпарабен и пропилпарабен.

Известно, что оксibuпрокаина гидрохлорид при длительном применении способен вызывать временное жжение слизистых оболочек. Также при наличии повышенной чувствительности организма компонент может вызвать побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы, анафилактический шок, временную или кратковременную потерю сознания.

Цетилпиридиния хлорид при длительном использовании вызывает местное раздражение. В отдельных случаях способствует развитию желудочно-кишечных расстройств, отмечаемых, в основном, при превышении рекомендуемых доз.

Лимонной кислоты моногидрат и натрия цитрат также вызывают местное раздражение слизистой оболочки.

Метилпарабен и пропилпарабен, за счет своих поверхностно-активных свойств, способны проникать вглубь тканей организма, накапливаться (особенно при нарушении функций почек) и инициировать развитие рака молочной железы, мужской фертильности. Дополнительно парабены могут вызывать повреждение слизистой оболочки и вызывать аллергические реакции в виде кожной сыпи и зуда.

Негативный эффект от применения перечисленных веществ обостряется при повреждении тканей полости рта и гортани.

Кроме того, известные технические решения за счет присутствия в составе вспомогательных веществ глицерола обладают повышенной вязкостью, что затрудняет дозирование лечебного раствора через дозирующее устройство. При дозировании часть раствора задерживается в дозирующем устройстве

до следующего применения, что может вызвать дополнительную микробную контаминацию композиции.

Кроме того, способ приготовления известных антибактериальных композиций достаточно сложный и состоит из двух этапов.

Задачей заявляемого технического решения является разработка антибактериальной композиции для организации доставки Грамицидина С к очагу местного воспаления, которая позволяла бы проводить дисперсное распыление, при этом иметь возможность доставлять Грамицидин С наиболее точно к очагу местного воспаления, охватывая каждый его участок, и обладала бы минимальными побочными воздействиями на организм человека, простотой способа ее изготовления и способа организации доставки антибактериальной композиции к очагу местного воспаления, который позволил бы полностью обработать поверхность очага местного воспаления, при этом минимально захватывая прилежащие ткани, кроме того позволяла бы производить расфасовку во флаконы, без предъявления к ним требований по прочности, использовать спреи, предназначенные для дисперсного распыления и не накапливающие в себе распыляемые вещества после применения.

Задача решается тем, что антибактериальная композиция для организации доставки Грамицидина С к очагу местного воспаления, выполненная в виде лечебного раствора, с возможностью сохранения в состоянии лечебного раствора до момента использования и включающего фармацевтическую субстанцию, содержащую Грамицидин С и этанол, воду очищенную, вспомогательные вещества, содержащие стабилизатор в виде полисорбата, дополнительно вспомогательные вещества содержат соразтворитель в виде пропиленгликоля, при этом лечебный раствор выполнен обладающим возможностью дисперсного распыления, а соотношение компонентов в лечебном растворе составляет, мас. %:

Грамицидин С	0,32 - 0,8
спирт этиловый	16,0 - 40,0
пропиленгликоль	10,0 - 12,0
полисорбат	0,9 - 1,1
вода очищенная	остальное

При этом, фармацевтическая субстанция, включающая Грамицидин С и этанол, может быть выполнена либо в виде готовой смеси, либо путем разведения порошка Грамицидина С в этиловом спирте, во вспомогательные вещества могут быть введены либо ароматизаторы, либо корригенты вкуса, либо то и другое вместе. Кроме того, лечебный раствор выполнен с возможностью дисперсного распыления дозы через дозирующее устройство, в том числе в виде спрея. Антибактериальная композиция выполнена с возможностью использования в качестве воды очищенной воды для инъекций, с возможностью использования в качестве полисорбата либо полисорбата 80, либо полисорбата 20, с возможностью упаковки в герметичный флакон, выполненный с возможностью использования дозирующего устройства, в том числе спрея, с возможностью дисперсного распыления при нажатии дозирующего устройства на герметичном флаконе дозы, эквивалентной эффективной лечебной дозе фармацевтической субстанции, содержащей Грамицидин С в твердой фазе от 1,35 до 1,65 мг, а также с возможностью хранения при комнатной температуре.

В способе приготовления антибактериальной композиции для организации доставки Грамицидина С к очагу местного воспаления, включающий изготовление последней в виде лечебного раствора, который выполняют при перемешивании фармацевтической субстанции, включающей Грамицидин С и этанол, воды очищенной, вспомогательных веществ, включающих стабилизатор в виде полисорбата, фильтрации лечебного раствора и выполнение лечебного раствора с возможностью сохранения в неизменном состоянии до момента использования, дополнительно вводят во вспомогательные вещества соразтворитель в виде пропиленгликоля, при этом лечебный раствор дополнительно выполняют с возможностью дисперсного распыления, а содержание компонентов в лечебном растворе выбирают, мас. %:

Грамицидин С	0,32 - 0,8
спирт этиловый	16,0 - 40,0
пропиленгликоль	10,0 - 12,0
полисорбат	0,9 - 1,1
вода очищенная	остальное

В качестве фармацевтической субстанции, включающей Грамицидин С и этанол, могут либо использовать готовую смесь, либо получать смесь путем разведения порошка Грамицидина С в этиловом спирте. При этом в качестве вспомогательных веществ могут быть дополнительно использованы либо ароматизаторы, либо корригенты вкуса, либо то и другое вместе. В качестве воды очищенной может быть использована вода для инъекций, в качестве полисорбата используют либо полисорбат 80, либо полисорбат 20. Лечебный раствор выполняют с возможностью упаковки в герметичный флакон, который выполняют с возможностью использования дозирующего устройства, в том числе спрея. Кроме того, с возможностью дисперсного дозирования, при нажатии дозирующего устройства на герметичном флако-

не, дозы эквивалентной эффективной лечебной дозе фармацевтической субстанции, содержащей Грамицидин С в твердой фазе от 1,35 до 1,65 мг.

А в способе организации доставки Грамицидина С к очагу местного воспаления, включающем использование герметичного флакона, снабженного дозирующим устройством, антибактериальной композиции, в виде лечебного раствора, который выполняют с возможностью сохранения в неизменном состоянии до момента использования и включающем фармацевтическую субстанцию, содержащую Грамицидин С и этанол; воду очищенную; вспомогательные вещества, содержащие стабилизатор в виде полисорбата; дозирование путем нажатия дозирующего устройства герметичном флаконе дозы лечебного раствора на очаг местного воспаления, используют лечебный раствор, в который дополнительно вводят во вспомогательные вещества сорастворитель в виде пропиленгликоля, при этом лечебный раствор дополнительно выполняют с возможностью его дисперсного распыления, а соотношение компонентов в лечебном растворе выбирают, мас. %:

Грамицидин С	0,32 - 0,8
спирт этиловый	16,0 - 40,0
пропиленгликоль	10,0 - 12,0
полисорбат	0,9 - 1,1
вода очищенная	остальное

В качестве фармацевтической субстанции, включающей Грамицидин С и этанол, либо используют готовую смесь, либо получают ее путем разведения порошка Грамицидина С в этиловом спирте.

В качестве вспомогательных веществ могут быть использованы либо ароматизаторы, либо коррективы вкуса, либо то и другое вместе. В качестве воды очищенной может быть использована вода для инъекций. В качестве полисорбата используют либо полисорбат 80, либо полисорбат 20. Лечебный раствор выполняют с возможностью упаковки в герметично закрытый флакон, который выполняют снабженным дозирующим устройством, в том числе в виде спрея. А также с возможностью при нажатии дозирующего устройства на герметичном флаконе дисперсного распыления дозы лекарственного раствора эквивалентной эффективной лечебной дозе фармацевтической субстанции, содержащей Грамицидина С в твердой фазе от 1,35 до 1,65 мг.

Технический эффект, достигаемый заявляемым техническим решением, заключается в возможности дисперсного распыления лечебного раствора исключительно на очаг местного воспаления, воздействия Грамицидином С только на очаг местного воспаления, покрывая всю его поверхность, в уменьшении воздействия на ткани, прилегающие к очагу местного воспаления, в уменьшении возникновения побочных реакций организма человека, в том числе аллергических, в упрощении процесса изготовления, в расширении арсенала средств данного назначения.

Суть заявляемых технических решений поясняется следующим.

Как известно, уникальные терапевтические свойства молекулы Грамицидина С связаны с повышением проницаемости цитоплазматической мембраны микробной клетки, что нарушает ее устойчивость и вызывает гибель клетки. Особенно активна молекула грамицидина С против грамположительных бактерий, что позволяет использовать данное соединение в качестве активной фармацевтической субстанции лекарственных препаратов при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и горла, таких как: острый тонзиллит (ангина), фарингит; пародонтоз, гингивит; стоматит. При изготовлении активной фармацевтической субстанции Грамицидина С используется качество молекулы Грамицидина С экстрагироваться этиловым спиртом из биомассы бактерий штамма *Bac. brevis* и образовывать осадок Грамицидина С гидрохлорида при добавлении к спиртовому экстракту Грамицидина С подкисленного раствора натрия хлорида. Образовавшийся осадок высушивают. Благодаря комбинированию со спиртом биодоступность молекул грамицидина С увеличивается, вследствие чего молекулы грамицидина С легко встраиваются в стенку микробной клетки и повышают ее проницаемость. По принципу фармакологического действия препарат уникален тем, что устойчивость к грамицидину С у большинства бактерий не вырабатывается, препарат не всасывается в желудочно-кишечном тракте, что позволяет избежать нежелательных побочных эффектов. Поэтому использование раствора антибактериальной композиции оказывает заявленный терапевтический эффект при многократном применении и не вызывает дисбактериоз, что особенно важно в современных условиях перенасыщения фармацевтического рынка антибиотиками.

Дополнительное преимущество обеспечивает введение в состав антибактериальной композиции для организации доставки Грамицидина С к очагу местного воспаления пропиленгликоля как сорастворителя. Данное вспомогательное вещество не вызывает побочных эффектов или аллергических реакций со стороны организма человека. Кроме того, использование пропиленгликоля незначительно изменяет вязкость лечебного раствора в отличие от глицерола в прототипе, что позволяет обеспечить более точное дозирование лечебного раствора, а также более полное извлечение лечебного раствора из дозирующего устройства, что снижает риск микробной контаминации лечебного раствора.

Получение антибактериальной композиции для организации доставки Грамицидина С к очагу местного воспаления осуществляют следующим образом:

фармацевтическую субстанцию, включающую Грамицидин С и этиловый спирт, смешивают с во-

дой очищенной;

в полученный раствор вводят пропиленгликоль и полисорбат, при этом используют либо полисорбат 80, либо полисорбат 20;

фильтруют лечебный раствор через каскад фильтров;

помещают антибактериальную композицию для организации доставки Грамицидина С к очагу местного воспаления в герметично закрытый флакон.

Полученную антибактериальную композицию для организации доставки Грамицидина С к очагу местного воспаления выполняют с возможностью упаковки в герметичный флакон, который выполняют с возможностью использования дозирующего устройства, обеспечивающего дисперсное распыление путем его нажатия.

Дозирующее устройство выполняют в виде спрея, обеспечивающего дозирование при одном нажатии дозы, эквивалентной эффективной лечебной дозе фармацевтической субстанции, содержащей Грамицидина С в твердой фазе от 1,35 до 1,65 мг

Исследование активности антибактериальной композиции для организации доставки Грамицидина С к очагу местного воспаления проводилось в Федеральном государственном учреждении "Научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи" Министерства здравоохранения РФ.

Методы исследований: микробиологические исследования в соответствии с "Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств", глава 316, п.1.2 и МУК 4.2.1890-04 - методом серийных разведений в жидкой питательной среде - бульон Мюллера-Хинтона.

Бактерицидную концентрацию определяют путем высева на агар Мюллера-Хинтона, шоколадный и кровяной агары.

Определение активности антибактериальной композиции для организации доставки Грамицидина С к очагу местного воспаления проводят путем высева из разведений 10^3 , 10^4 , 10^5 , 10^6 , 10^7 КОЕ/мл культур штаммов с добавлением раствора композиции, инкубированных при температуре 37°C в течение 18-24 ч.

Результаты исследования приведены в табл. 1.

На основании проведенных исследований установлено:

раствор исследуемой антибактериальной композиции для организации доставки Грамицидина С к очагу местного воспаления обладает бактерицидным действием на все клинические штаммы, вошедшие в исследование: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Candida albicans*, *Arcanobacterium haemolyticum*, при количественном содержании указанных возбудителей 10^3 , 10^4 , 10^5 , 10^6 , 10^7 КОЕ/мл;

получены показатели минимальной ингибирующей концентрации (МИК) и минимальной бактерицидной концентрации (МБК) исследуемой антибактериальной композиции для организации доставки Грамицидина С к очагу местного воспаления относительно микроорганизмов: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Candida albicans*.

Преимущества заявляемых технических решений заключается в следующем:

Полученная антибактериальная композиция для организации доставки Грамицидина С к очагу местного воспаления обладает высокой удельной биологической активностью, уничтожает патогенную микрофлору, вызывающую инфекционно-воспалительные заболевания полости рта и горла, с минимальным риском возникновения побочных реакций, в том числе аллергических. Антибактериальная композиция для организации доставки Грамицидина С к очагу местного воспаления упакована в герметичный флакон, сохраняющий потребительские свойства лечебного раствора в течение заявленного производителем срока годности при комнатной температуре, не требуя специальных условий хранения.

Стабильность полученного лечебного раствора обеспечивается за счет комбинации воды очищенной или воды для инъекций, пропиленгликоля и либо полисорбата 80, либо полисорбата 20.

Количество Грамицидина С, обеспечивающее терапевтический эффект, составляет 1,5 мг. Данное количество подтверждено доклиническими и клиническими испытаниями.

Изобретение характеризуется следующими примерами, которые приведены в виде табл. 2, 3, 4 и 5, которые отражают влияние содержания в составе композиции грамицидина С, спирта этилового, пропиленгликоля или полисорбата соответственно в количествах, отличающихся от заявленных.

Как следует из приведенных примеров, наиболее оптимальными с точки зрения лечебных свойств (лечебный эффект, побочные эффекты), удобства дозирования и технических характеристик антибактериальной композиции для организации доставки Грамицидина С к очагу местного воспаления (вязкость, однородность дозирования, стабильность, технический процесс) является содержание компонентов, мас. %:

Грамицидин С	0,32 - 0,8
спирт этиловый	16,0 - 40,0
пропиленгликоль	10,0 - 12,0
полисорбат	0,9 - 1,1
вода очищенная	остальное

Преимущества использования данной антибактериальной композиции для организации доставки Грамицидина С к очагу местного воспаления заключаются в следующем:

достигается оптимальный терапевтический эффект, с минимальными побочными эффектами;

возможно применение любого вида дозирующего устройства, например в виде спрея;

обеспечивается дисперсное дозирование, при этом при нажатии дозирующего устройства на флаконе распыляется доза лечебного раствора, эквивалентная эффективной лечебной дозе фармацевтической субстанции, содержащей Грамицидин С в твердой фазе от 1,35 до 1,65 мг;

возможность использования герметичного флакона из любого материала, способного сохранить свойства лечебного раствора в неизменном состоянии в течение заданного срока годности.

Таблица 2

Наименование компонента № примера	Содержание, % мас.		
	1	2	3
Грамицидин С	0,3	0,32-0,8	0,85
Спирт этиловый	16-40	16-40	16-40
Пропиленгликоль	11	11	11
Полисорбат	1	1	1
Вода очищенная	Остальное		
	Характеристика влияния состава на качество лечебного раствора и процесс его приготовления и дозирования		
Вязкость раствора	-	-	-
Однородность дозирования	-	-	-
Стабильность композиции	-	-	-
Лечебный эффект	Не достигается эффективная терапевтическая доза	-	Передозировка
Побочные эффекты	-	-	Возможны побочные эффекты, обусловленные индивидуальной непереносимостью
Тех. процесс	-	-	-
Способ дозирования	-	-	Для исключения возможности передозировки необходим объем флакона для хранения раствора менее коммерчески доступных

Таблица 3

Наименование компонента № примера	Содержание, % мас.		
	1	2	3
Грамицидин С	0,32-0,8	0,32-0,8	0,32-0,8
Спирт этиловый	14	16-40	42
Пропиленгликоль	11	11	11
Полисорбат	1	1	1
Вода очищенная	Остальное		
	Характеристика влияния состава на качество лечебного раствора и процесс его приготовления и дозирования		
Вязкость раствора	-	-	Снижение вязкости
Однородность дозирования	-	-	-
Стабильность композиции	-	-	-
Лечебный эффект	-	-	-
Побочные эффекты	-	-	Местное раздражение обрабатываемых тканей
Тех. процесс	Необратимая кристаллизация грамицидина С во время смешивания с водой при приготовлении	-	-
Способ дозирования	-	-	-

Таблица 4

Наименование компонента № примера	Содержание, % мас.		
	1	2	3
Грамицидин С	0,32-0,8	0,32-0,8	0,32-0,8
Спирт этиловый	16-40	16-40	16-40
Пропиленгликоль	9	11	13
Полисорбат	1	1	1
Вода очищенная	Остальное		
	Характеристика влияния состава на качество лечебного раствора и процесс его приготовления и дозирования		
Вязкость раствора	-	-	Повышение вязкости
Однородность дозирования	-	-	Затрудняет однородность дозирования
Стабильность композиции	Со временем происходит кристаллизация грамицидина С	-	-
Лечебный эффект	При кристаллизации Грамицидина С лечебный эффект теряется	-	Достижение эффекта затруднено вследствие снижения однородности дозирования
Побочные эффекты	-	-	Повышается риск возникновения побочных эффектов, обусловленных индивидуальной непереносимостью
Тех. процесс	Недостаточное со-растворение Грамицидина С во время приготовления	-	-
Способ дозирования	-	-	Для дозирования вязкого раствора необходимо специальное дозирующее устройство

Таблица 5

Наименование компонента № примера	Содержание, % мас.		
	1	2	3
Грамицидин С	0,32-0,8	0,32-0,8	0,32-0,8
Спирт этиловый	16-40	16-40	16-40
Пропиленгликоль	11	11	11
Полисорбат	0,8	1	1,2
Вода очищенная	Остальное		
	Характеристика влияния состава на качество лечебного раствора и процесс его приготовления и дозирования		
Вязкость раствора	-	-	Повышение вязкости
Однородность дозирования	-	-	Затрудняет однородность дозирования
Стабильность композиции	Со временем происходит кристаллизация грамицидина С	-	Со временем происходит кристаллизация полисорбата
Лечебный эффект	При кристаллизации Грамицидина С лечебный эффект теряется	-	Достижение эффекта затруднено вследствие снижения однородности дозирования
Побочные эффекты	-	-	Повышается риск возникновения побочных эффектов, обусловленных индивидуальной непереносимостью
Тех. процесс	Недостаточная стабилизация системы растворителей во время приготовления	-	-
Способ дозирования	-	-	Для дозирования вязкого раствора необходимо специальное дозирующее устройство

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Антибактериальная композиция для доставки Грамицидина С к очагу местного воспаления, выполненная в виде лечебного раствора, для дисперсного распыления, включающего фармацевтическую субстанцию, содержащую Грамицидин С и этанол; воду очищенную; вспомогательные вещества, содержащие полисорбат в качестве стабилизатора, отличающаяся тем, что вспомогательные вещества дополнительно содержат пропиленгликоль в качестве соразтворителя, а соотношение компонентов в лечебном растворе составляет, мас. %: Грамицидин С 0,32-0,8; спирт этиловый 16,0-40,0; пропиленгликоль 10,0-12,0; полисорбат 0,9-1,1; вода очищенная - остальное.

2. Антибактериальная композиция по п.1, отличающаяся тем, что фармацевтическая субстанция, включающая Грамицидин С и этанол, выполнена в виде готовой смеси или получена путем разведения порошка Грамицидина С в этаноле.

3. Антибактериальная композиция по п.1, отличающаяся тем, что вспомогательные вещества дополнительно содержат ароматизаторы и/или корригенты вкуса.

4. Антибактериальная композиция по п.1, отличающаяся тем, что в качестве воды очищенной содержит воду для инъекций.

5. Антибактериальная композиция по п.1, отличающаяся тем, в качестве полисорбата содержит полисорбат 80 или полисорбат 20.

6. Способ приготовления антибактериальной композиции для доставки Грамицидина С к очагу местного воспаления, выполненной в виде лечебного раствора, для дисперсного распыления, включающий перемешивание фармацевтической субстанции, включающей Грамицидин С и этанол, воду очищенную, вспомогательные вещества, включающие полисорбат в качестве стабилизатора, фильтрацию лечебного раствора, отличающийся тем, что вспомогательные вещества дополнительно содержат пропиленгликоль в качестве соразтворителя, а содержание компонентов в лечебном растворе составляет, мас. %: Грамицидин С 0,32-0,8; спирт этиловый 16,0-40,0; пропиленгликоль 10,0-12,0; полисорбат 0,9-1,1; вода очищенная - остальное.

7. Способ по п.6, отличающийся тем, что фармацевтическую субстанцию, включающую Грамицидин С и этанол, выполняют в виде готовой смеси или путем разведения порошка Грамицидина С в этаноле.

8. Способ по п.6, отличающийся тем, что вспомогательные вещества дополнительно содержат ароматизаторы и/или корригенты вкуса.

9. Способ по п.6, отличающийся тем, что в качестве воды очищенной используют воду для инъекций.

10. Способ по п.6, отличающийся тем, что в качестве полисорбата используют полисорбат 80 или полисорбат 20.

11. Способ доставки Грамицидина С к очагу местного воспаления, включающий использование герметичного флакона, снабженного дозирующим устройством, заполненного антибактериальной композицией в виде лечебного раствора, включающего фармацевтическую субстанцию, содержащую Грамицидин С и этанол, воду очищенную, вспомогательные вещества, содержащие полисорбат в качестве стабилизатора, для дисперсного распыления дозы лечебного раствора на очаг местного воспаления путем нажатия дозирующего устройства, отличающийся тем, что лечебный раствор в составе вспомогательных веществ дополнительно содержит пропиленгликоль в качестве соразтворителя, а соотношение компо-

нентов в лечебном растворе составляет, мас. %: Грамицидин С 0,32-0,8; спирт этиловый 16,0-40,0; пропиленгликоль 10,0-12,0; полисорбат 0,9-1,1; вода очищенная - остальное.

12. Способ по п.11, отличающийся тем, что фармацевтическая субстанция, включающая Грамицидин С и этанол, выполнена в виде готовой смеси или получена путем разведения порошка Грамицидина С в этаноле.

13. Способ по п.11, отличающийся тем, что вспомогательные вещества дополнительно содержат ароматизаторы и/или корригенты вкуса.

14. Способ по п.11, отличающийся тем, что антибактериальная композиция в качестве воды очищенной содержит воду для инъекций.

15. Способ по п.11, отличающийся тем, что антибактериальная композиция в качестве полисорбата содержит полисорбат 80 или полисорбат 20.

16. Способ по п.11, отличающийся тем, что лечебный раствор упакован в герметичный флакон, выполненный с возможностью использования дозирующего устройства, такого как спрей.

17. Способ по любому из пп.11 или 13, отличающийся тем, что при нажатии дозирующего устройства на флаконе выполняется дисперсное дозирование лечебного раствора в дозе, эквивалентной эффективной лечебной дозе фармацевтической субстанции, содержащей от 1,35 до 1,65 мг Грамицидина С в твердой фазе.

