

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **038609**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- |   |  |
|---|--|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента<br/><b>2021.09.22</b></p> <p>(21) Номер заявки<br/><b>201892224</b></p> <p>(22) Дата подачи заявки<br/><b>2018.10.31</b></p> | <p>(51) Int. Cl. <i>A61K 9/08</i> (2006.01)<br/><i>A61K 9/14</i> (2006.01)<br/><i>A61K 31/345</i> (2006.01)<br/><i>A61K 47/02</i> (2006.01)<br/><i>A61P 31/02</i> (2006.01)<br/><i>A61J 3/02</i> (2006.01)</p> |
|---|--|

---

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

---

- |  |  |
|--|--|
| <p>(43) <b>2020.05.31</b></p> <p>(96) <b>2018000129 (RU) 2018.10.31</b></p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:<br/><b>ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ<br/>ОБЩЕСТВО<br/>"ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ<br/>ПРЕДПРИЯТИЕ "МЕЛИГЕН" (RU)</b></p> <p>(72) Изобретатель:<br/><b>Лазарева Юлия Юрьевна, Савельева<br/>Наталья Анатольевна (RU)</b></p> <p>(74) Представитель:<br/><b>Станковский В.М., Медведев В.Н.<br/>(RU)</b></p> | <p>(56) Министерство здравоохранения РФ. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Фурацилин. ЛСР-009026/10-310810, 31.08.2010<br/>МАШКОВСКИЙ М.Д. Лекарственные средства. -М.: Медицина, 1977, т. 2, стр. 244 - 245<br/>RU-C1-2360673<br/>Министерство здравоохранения РФ. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Фурацилин Авексима. ЛП-002980, 29.04.2015<br/>EA 201700201</p> |
|--|--|

- (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 (нитрофура, 2-[(5-нитро-2-фуранил)метил]гидразинкарбоксамид, наполнитель - соли натрия, а также 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 (нитрофура) и натриевую соль в качестве наполнителя, при следующем соотношении указанных компонентов для получения изотонического раствора, мас. %: нитрофура (фурацилин) - 1,5-2,5; натриевая соль - 97,5-98,5. Заявленное средство характеризуется улучшенной растворимостью, эффективностью, стабильностью и удобством применения получаемого раствора.

**B1****038609****038609****B1**

### **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 (нитрофура, 2-[(5-нитро-2-фуранил)метилен]гидразинкарбоксамид, наполнитель - соли натрия, а также к 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, губка антимикробная гемостатическая, гемостатический пластырь, свечи 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 нитрофура (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 (нитрофура) одну таблетку, содержащую 20 мг фурацилина (нитрофура), 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 охладить до комнатной температуры (25-40°C).

Поскольку отличительной особенностью фармацевтической субстанции фурацилин (нитрофура) 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 таблеток.

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 - нитрофура (фурацилина), а также вспомогательные вещества - натрия гидрокарбонат, натрия карбонат, винная кислота, натрия хлорид. Согласно инструкции для приготовления 0,02% водного раствора фурацилина (нитрофура) содержимое одного пакета, содержащее 20 мг фурацилина (нитрофура), 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 (нитрофура), 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 кото-

ром, 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°C 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 (нитрофуралин) и натриевую соль в качестве наполнителя, при следующем соотношении указанных компонентов для получения изотонического раствора, мас. %: нитрофуралин (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 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 (нитрофуралин) 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 растворяется в воде при температуре 25-40°C (теплая вода) при перемешивании в течение не более 1 мин.

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.) применяется с целью равномерного распределения и улучшения растворения действующего вещества.

Предлагаемый способ позволяет получить порошок с размером частиц, составляющим от 0,4 до 600,0 мкм, при этом 90% частиц лежит в диапазоне 180-475 мкм, что обеспечивает улучшение раствори-

мости 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°C при перемешивании в течение не более 1 мин.

#### 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 нитрофураля (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 табл. 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 табл. 2.

Таблица 2

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

Из табл. 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°C 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 табл. 3.

Таблица 3

№ п/п	Серия	Гранулометрический состав ** (90% частиц в диапазоне)	Время растворения, с *			
			25 °C	30 °C	40 °C	90 °C
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, полученный 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°C 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 лазерном дифракционном анализаторе размера частиц SALD-2300 (Shimadzu).

Полученные данные представлены в табл. 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)	Кристаллический 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 кристаллический 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°C, при 90°C время растворения аналогично для обоих препаратов.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Противомикробное средство в виде порошка, содержащее в качестве действующего вещества фурацилин (нитрофурал) и натриевую соль в качестве наполнителя, полученное механохимическим способом путем совместного измельчения фурацилина (нитрофурала) и натриевой соли до получения однородной массы, содержащей высокодиспергированную твердую фазу фурацилина (нитрофурала) в аморфном состоянии, характеризующееся следующим соотношением указанных компонентов, мас. %: нитрофурал (фурацилин) - 1,5-2,5; натриевая соль - 97,5-98,5, причем гранулометрический состав порошка лежит в диапазоне 127,66-472,59 мкм (90% частиц).

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

3. Способ получения противомикробного средства в виде порошка по п.1, включающий этапы совместного измельчения нитрофурала и натриевой соли до получения однородной массы, содержащей высокодиспергированную твердую фазу фурацилина (нитрофурала) в аморфном состоянии.

4. Способ приготовления раствора для местного и наружного применения, полученный из противомикробного средства в виде порошка по п.1, включающий растворение противомикробного средства в виде порошка в воде при температуре 25-40°C при перемешивании в течение не более 1 мин.

