

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **039441**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- (45) Дата публикации и выдачи патента
2022.01.27
- (21) Номер заявки
201891176
- (22) Дата подачи заявки
2016.11.24
- (51) Int. Cl. *A61K 9/12* (2006.01)
A61K 38/12 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/245 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ**

- (31) **2015151416; 2016125968**
- (32) **2015.12.01; 2016.06.29**
- (33) **RU**
- (43) **2018.10.31**
- (86) **PCT/RU2016/000814**
- (87) **WO 2017/095265 2017.06.08**
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ВАЛЕНТА
ИНТЕЛЛЕКТ" (RU)**
- (72) Изобретатель:
**Сыров Кирилл Константинович,
Нестерук Владимир Викторович (RU)**
- (74) Представитель:
Квашнин В.П., Жарова Н.И. (RU)
- (56) EP-B1-2395973
WO-A1-2013058411
US-A1-20060024335

-
- (57) Изобретение относится к области медицины и химико-фармацевтической промышленности. Предложена фармацевтическая композиция для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний в виде раствора для местного применения, содержащая в качестве активного начала комбинацию грамицидина С дигидрохлорида, оксibuпрокаин гидрохлорида и цетилпиридиния хлорида, в качестве вспомогательных веществ - этанол 96%, сукралозу, глицерол, лимонную кислоту моногидрат, натрия цитрат, полисорбат, метилпарабен, пропилпарабен, ароматизатор натуральный мятный, воду очищенную, а также способ ее получения и применения.

B1

039441

039441

B1

Изобретение относится к области медицины и химико-фармацевтической промышленности.

Инфекционно-воспалительные заболевания полости рта и глотки (фарингит, глоссит, стоматит и гингивит) относятся к наиболее частым причинам обращаемости пациентов к участковым терапевтам, оториноларингологам, педиатрам, что связано с высоким уровнем заболеваемости среди людей молодого, трудоспособного возраста и детей, терапевтическая тактика при инфекционно-воспалительных заболеваниях слизистой оболочки полости рта и глотки включает в себя назначение лекарственных препаратов, обладающих противовоспалительным, анальгезирующим, иммунокорригирующим действием, локальных антисептиков, противоотечных и гипосенсибилизирующих препаратов [Морозова С.В. Боль в глотке: причины и возможности медикаментозной терапии. РМЖ, том 13, № 21, 2005, с.1447-1452].

Например, известен спрей для местного применения дозированный Антиангин, содержащий Хлоргексидина глюконат в виде 20% раствора, Тетракаина гидрохлорид и вспомогательные вещества: глицерол 85% - 60,00 мг/30,00 г, этанол 96% - 80,00 мг/40,00 г, аспартам - 0,20 мг/0,10 г, ароматизатор мятный - 2,00 мг/1,00 г, пропилпарагидроксибензоат - 0,20 мг/0,10 г, кислота лимонная безводная - 0,02 мг / 0,01 г, вода очищенная - до 200 мг/до 100 г. (<http://medi.ru/doc/a2901s.htm>).

Для лечения инфекционных заболеваний горла и полости рта успешно применяется уже не одно десятилетие грамицидин С.

Грамицидин С - первый оригинальный отечественный антибиотик-полипептид тиротрициновой группы, выделенный из культуры *Bacillus brevis* Г.Ф. Гаузе и М.Г. Бражниковой в 1942 г., предназначенный исключительно для местного применения. 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 изначально вирусной инфекции, - *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pneumoniae*, нейссерий, анаэробов и др. Препарат обладает также некоторой фунгистатической и противовирусной активностью. Согласно современным представлениям о рациональной антибиотикотерапии, с целью профилактики возникновения и распространения устойчивых штаммов микроорганизмов во всех случаях, когда с высокой степенью вероятности можно предсказать возбудителя инфекции, предпочтение рекомендуется отдавать именно таким препаратам.

Механизм действия грамицидина С связан с повышением проницаемости цитоплазматической мембраны микробной клетки, что нарушает ее устойчивость и вызывает гибель. Грамицидин С оказывает антибактериальное действие в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Устойчивость к полипептидам развивается достаточно редко. В литературе имеется очень мало сообщений о выделении резистентных к грамицидину штаммов микроорганизмов от больных или из природных источников. Очень трудно получить устойчивые к этому антибиотику штаммы и в лабораторных условиях [Полин А.Н., Егоров Н.С. "Структурно-функциональные особенности грамицидина С в связи с его антибиотической активностью" // Антибиотики и химиотерапия. 2003. № 48(12). С. 29-32]. Благодаря оригинальности химической структуры и механизма действия грамицидина резистентность к нему не должна сопровождаться повышением уровня устойчивости к антибиотикам для системного применения.

Патент RU 2532027 С2 от 27.10.2014 раскрывает жидкую композицию для топического нанесения, содержащую фармацевтический активный ингредиент, смесь растворителей, содержащую воду, изопропанол в количестве от 5 до 20 вес.% и пропиленгликоль в количестве от 2 до 25 вес.%, и фосфолипидное вспенивающее средство в количестве от 2 до 25 вес.%. В качестве активных компонентов перечислен обширный список веществ разных фармакологических групп, в том числе грамицидин С, оксibuпрокаина гидрохлорид и цетилпиридиния хлорид. Однако конкретные составы, включающие хотя бы один из данных веществ не раскрыты. Состав в виде пены пригоден в основном для нанесения на кожу и раны, и нет указания на возможность орального введения.

В настоящее время выпускается комбинированный препарат в виде таблеток для рассасывания для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний глотки и полости рта "Граммидин с анестетиком нео", в состав которого входит грамицидин С, оксibuпрокаина гидрохлорид и цетилпиридиния хлорид (<http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg.aspx?idReg=11177&t=&isOld=1>). Таблетки для рассасывания оказывают кратковременное локальное воздействие.

Считается, что гораздо эффективнее действуют спреи за счет более высокой концентрации активных компонентов в зоне патологического процесса.

В качестве ближайшего аналога может быть указан состав в форме спрея "Септолете®Плюс", содержащий действующие вещества: бензокаин и цетилпиридиния хлорида моногидрат в пересчете на цетилпиридиния хлорид и вспомогательные вещества: этанол 96%, глицерол, натрия сахаринат, мяты перечной листьев масло и воду

(http://www.krka.ru/media/products/m/otc/exp_pdf/2015/Septolete_Plus_spray_Instruction.pdf).

Применяется для облегчения боли при инфекционно-воспалительных заболеваниях полости рта и глотки (фарингит, ларингит, тонзиллит, воспаление дёсен и слизистой оболочки полости рта (гингивит, стоматит)), местно. При проведении каждой процедуры выполняют по 2 распыления (0,300 мл). Рекомендуется принимать каждые 2-3 ч до 8 раз в сутки. Препарат имеет хорошую противобактериальную

эффективность. Однако имеет побочные эффекты. Так, при длительном приёме доз или при частом применении с небольшим временным интервалом возможно развитие метгемоглобинемии. Возможны аллергические реакции и затруднение дыхания, онемение слизистой оболочки полости рта.

Задачей является разработка нового эффективного средства на основе грамицидина.

Технический результат: снижение побочных эффектов, более высокая однородность дозирования.

Задача решается созданием фармацевтической композиции в виде раствора для местного применения для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, которая содержит

пептидный антибиотик	0,027-0,200
антисептик	0,045-0,200
анестетик	0,067-0,200

вспомогательные вещества, включая воду очищенную 99,4-99,861,

причем указанная композиция имеет рН от 4 до 8.

В более предпочтительном варианте изобретение относится к фармацевтической композиции в виде раствора для местного применения для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, отличающейся тем, что пептидный антибиотик выбран из группы, включающей грамицидин, тиротрицин, полимиксины В, Е и М, циклосерин, пенициллин, валиномицин, аланозин, бацитрацин А, дистамицин.

В более предпочтительном варианте изобретение относится к фармацевтической композиции в виде раствора для местного применения для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, отличающейся тем, что антисептик выбран из группы, включающей цетилпиридиний, цетилпиридиния хлорид, бензалконий, бензетоний, цеталкония хлорид, цетримония хлорид, цетримид, хлоргексидин, дидецилдиметиламмония хлорид, домифен бромид, дофания хлорид, тетраэтиламмония бромид.

В более предпочтительном варианте изобретение относится к фармацевтической композиции в виде раствора для местного применения для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, отличающейся тем, что анестетик выбран из группы, включающей лидокаин, тримекаин, ультракаин, мепивакаин, прокаин, дикаин, бензокаин, оксibuпрокаин, оксibuпрокаин гидрохлорид, бупивакаин.

В более предпочтительном варианте изобретение относится к фармацевтической композиции в виде раствора для местного применения для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, отличающейся тем, что содержит, по меньшей мере, один ароматизатор и/или увлажнитель, и/или растворитель, и/или подсластитель, и/или консервант, и/или солюбилизатор, и буферный агент.

В более предпочтительном варианте изобретение относится к фармацевтической композиции в виде раствора для местного применения для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, отличающейся тем, что выполнена в форме спрея.

В более предпочтительном варианте изобретение относится к фармацевтической композиции в виде раствора для местного применения для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, отличающейся тем, что она содержит в качестве активного начала комбинацию грамицидина С, оксibuпрокаина гидрохлорида, цетилпиридиния хлорида, и в качестве вспомогательных веществ - этанол 96%, сукралозу, глицерол, лимонную кислоту моногидрат, натрия цитрат, полисорбат, метилпарабен, пропилпарабен, ароматизатор натуральный мятный, воду очищенную при следующем содержании компонентов в мас. %:

грамицидин С	0,027 - 0,2
цетилпиридиния хлорид	0,045 - 0,2
оксibuпрокаин гидрохлорид	0,067 - 0,2
метилпарабен	0,0736 - 0,1104
пропилпарабен	0,0080 - 0,0120
этанол	7,3 - 10,9
сукралоза	0,09 - 0,11
глицерол	14,9 - 18,2
ароматизатор натуральный мятный	0,37 - 0,44
лимонной кислоты моногидрат	0,026 - 0,032
натрия цитрат	0,0099 - 0,012
полисорбат 80	0,18 - 0,22
вода очищенная	остальное

Фармацевтическая композиция может быть выполнена в форме раствора или предпочтительно - в форме спрея.

В более предпочтительном варианте изобретение относится к фармацевтической композиции в виде раствора для местного применения для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, отличающейся

шейся тем, тем, что она содержит в качестве активного начала комбинацию грамицидина С, оксibuпрокаина гидрохлорида, цетилпиридиния хлорида, и в качестве вспомогательных веществ - этанол 96%, сукралозу, глицерол, лимонную кислоту моногидрат, натрия цитрат, полисорбат, метилпарабен, пропилпарабен, ароматизатор натуральный мятный, воду очищенную при следующем содержании компонентов в мас. %:

грамицидин С	0,0319
цетилпиридиния хлорид	0,050
оксibuпрокаин гидрохлорид	0,075
метилпарабен	0,092
пропилпарабен	0,01
этанол	9,5
сукралоза	0,1
глицерол	16,6
ароматизатор натуральный мятный	0,41
лимонной кислоты моногидрат	0,029
натрия цитрат	0,011
полисорбат 80	0,2
вода очищенная	остальное

Задача также решается фармацевтической композицией для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний местного применения, которая содержит в качестве активного начала комбинацию грамицидина С, оксibuпрокаина гидрохлорида, цетилпиридиния хлорида, и в качестве вспомогательных веществ - этанол 96%, сукралозу, глицерол, лимонную кислоту моногидрат, натрия цитрат, полисорбат, метилпарабен, пропилпарабен, ароматизатор натуральный мятный, воду очищенную при следующем содержании компонентов в мас. %:

Грамицидин С	0,027 - 0,033
Оксibuпрокаин гидрохлорид	0,067 - 0,083
Цетилпиридиния хлорид	0,045 - 0,055
метилпарабен	0,0736 - 0,1104
пропилпарабен	0,0080 - 0,0120
Этанол	7,3 - 10,9
Сукралоза	0,09 - 0,11
Глицерол	14,9 - 18,2
Ароматизатор мятный	0,37 - 0,44
Лимонной кислоты моногидрат	0,026 - 0,032
Натрия цитрат	0,0099 - 0,012
Полисорбат 80	0,18 - 0,22
Вода очищенная	остальное

Фармацевтическая композиция может быть выполнена в форме раствора или предпочтительно - в форме спрея. В другом из вариантов изобретение относится к способу получения фармацевтической композиции для местного применения для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, характеризующемуся тем, что готовят первый раствор путем внесения в воду очищенную оксibuпрокаин гидрохлорида и цетилпиридиния хлорида, перемешивания до полного растворения, прибавления глицерола и перемешивания, с последующим прибавлением лимонной кислоты моногидрата, натрия цитрата и сукралозы и перемешиванием до полного растворения, отдельно готовят второй раствор путем перемешивания воды очищенной, этанола 96% и полисорбата 80, прибавления грамицидина С дигидрохлорида, метилпарагидроксибензоата (метилпарабена), пропилпарагидрокси-бензоата (пропилпарабена) и перемешивания до полного растворения с последующим добавлением ароматизатора мятного и перемешивания, затем смешивают первый и второй растворы, перемешивают до полной гомогенизации, фильтруют и при необходимости расфасовывают.

Раствор может быть расфасован во флаконы алюминиевые или стеклянные, покрытые пластиком,

снабженные помпой и нажимным устройством со складывающейся канюлей с последующим вложением в картонную пачку. Данные виды упаковки обеспечивает сохранность в течение заявленного срока годности, что подтверждается результатами исследования стабильности препарата.

В другом из вариантов изобретение относится к применению фармацевтической композиции для лечения или улучшения состояния при инфекционно-воспалительном заболевании полости рта и горла, выбранном из группы: фарингит, тонзиллит, пародонтит, гингивит, стоматит, местно путем орошения или путем распыления на слизистую оболочку полости рта и горла.

Используемый в настоящем документе термин "пептидный антибиотик" означает циклические или линейные олиго- и полипептиды, содержащие заместители непептидной природы (остатки жирных кислот, алифатических аминов и спиртов, гидроксикислот, а также Сахаров и гетероциклов), например, грамицидины (А, В, С, S, и т.д.), тиротрицин, полимиксины В, Е и М, циклосерин, пенициллин, валиномицин, аланозин, бацитрацин А, дистамицин. Группа не исчерпывается данным списком.

Используемый в настоящем документе термин "антисептик" означает четвертичные аммониевые соли, а также другие соединения: цетилпиридиний, бензалконий, бензетоний, цеталкония хлорид, цетримония хлорид, цетримид, хлоргексидин, дидецилдиметиламмония хлорид, домифен бромид, дофания хлорид, тетраэтиламмония бромид.

Используемый в настоящем документе термин "анестетик" означает лидокаин, тримекаин, ультракаин, мепивакаин, прокаин, дикаин, бензокаин, оксибупрокаин, бупивакаин. Группа не исчерпывается данным списком.

Используемый в настоящем документе термин "ароматизатор" означает ароматические вещества, относящиеся к ароматизаторам искусственным, идентичным натуральным либо натурального происхождения.

Используемый в настоящем документе термин "увлажнитель" означает также загуститель для замедления гидролиза компонентов; в качестве увлажнителя можно использовать: пропиленгликоль, гексенгликоль, бутиленгликоль, глицерин триацетат (триацетин), неоагаробиоза, сорбитол, ксилит, мальтитол, мальтол. Группа не исчерпывается данным списком.

Используемый в настоящем документе термин "растворитель" означает этанол.

Используемый в настоящем документе термин "подсластитель" означает сукралозу, ацесульфам калия, сахаринат натрия. Группа не исчерпывается данным списком.

Используемый в настоящем документе термин "консервант" означает пропилпарагидроксибензоат (пропилпарабен), метилпарагидроксибензоат (метилпарабен), бензойную кислоту, этилпарабен, бензоат натрия, калия. Группа не исчерпывается данным списком.

Используемый в настоящем документе термин "солнобилизатор" означает полисорбат, поверхностно-активное вещество, в присутствии которого лучше растворяются труднорастворимые антибиотики. Группа включает плуроники, полиэтиленгликоли. Группа не исчерпывается данным списком.

Препарат оказывает противомикробное действие, обезболяющий эффект, уменьшает воспаление, смягчает неприятные ощущения в горле, облегчает глотание.

Показания к применению: инфекционно-воспалительные заболевания полости рта и горла: фарингит, тонзиллит, пародонтит, гингивит, стоматит.

Применяется после еды, местно, в частности путем распыления на слизистую оболочку полости рта и горла.

Для максимального терапевтического эффекта перед применением следует хорошо прополоскать горло. Непосредственно после применения препарата следует воздержаться от приема пищи и напитков в течение 1 ч. Дозировка для взрослых и детей старше 12 лет: по 3-4 впрыска (1 впрыск 200 мкл) на 1 применение, 3-4 раза в день в течение 3-7 дней.

В отличие от других антибактериальных средств возможно комбинирование с другими противомикробными средствами местного и системного действия с усилением их эффекта.

Хотя изобретение представлено в данном документе с учетом различных типичных практических способов применения, необходимо учитывать, что эти варианты практического применения представляют собой лишь описание принципов существующего изобретения и его применения. Специалисты, являющиеся экспертами в данной области знаний, могут видеть, что возможно существование множества модификаций типичных вариантов практического применения изобретения, не выходящих за область изобретения.

Кроме того, необходимо учитывать, что различные особенности и/или характеристики разных способов практического применения изобретения могут быть объединены. Следовательно, нужно понимать, что могут существовать многочисленные модификации в дополнение к описанным вариантам практического применения, и могут быть разработаны другие способы использования, не выходящие за область изобретения.

Кроме того, специалисты в конкретной области специальных знаний могут увидеть другие варианты практического применения изобретения после ознакомления с представленным описанием к изобретению, а также после практического использования изобретения, представленного в данном документе. Предполагается, что разделы описания и примеры будут восприняты только как иллюстрация типичного

применения, в соответствии с данной областью знания и указаниями данной заявки на изобретение.

Варианты композиций

Варианты 1-3

Состав	Количество вещества масс%		
	Вариант 1	Вариант 2	Вариант 3
Граммидин С	0,028	0,0319	0,2
Оксибупрокаин гидрохлорид	0,067	0,075	0,2
Цетилперидиния хлорид	0,046	0,05	0,2
Метилпарабен	0,11	0,092	0,0740
Пропилпарабен	0,012	0,01	0,0080
Этанол	10,9	9,5	7,3
сукралоза	0,11	0,1	0,09
Глицерол	18	16,6	15
Ароматизатор мятный	0,44	0,41	0,37
Лимонной кислоты моногидрат	0,032	0,029	0,026
Натрия цитрат	0,012	0,011	0,0099
полисорбат	0,22	0,2	0,18
вода	остальное	остальное	остальное

Варианты 4-6

Состав	Количество вещества масс%		
	Вариант 4	Вариант 5	Вариант 6
Циклосерин	0,028	0,0319	0,2
Оксибупрокаин гидрохлорид	0,067	0,075	0,2
Цетилперидиния хлорид	0,046	0,05	0,2
Метилпарабен	0,11	0,092	0,0740
Пропилпарабен	0,012	0,01	0,0080
Этанол	10,9	9,5	7,3
сукралоза	0,11	0,1	0,09
Глицерол	18	16,6	15
Ароматизатор мятный	0,44	0,41	0,37
Лимонной кислоты моногидрат	0,032	0,029	0,026
Натрия цитрат	0,012	0,011	0,0099
полисорбат	0,22	0,2	0,18
вода	остальное	остальное	остальное

Варианты 7-9

Состав	Количество вещества масс%		
	Вариант 7	Вариант 8	Вариант 9
Полимиксин В	0,028	0,0319	0,2
Оксибупрокаин гидрохлорид	0,067	0,075	0,2
Цетилперидиния хлорид	0,046	0,05	0,2
Метилпарабен	0,11	0,092	0,0740
Пропилпарабен	0,012	0,01	0,0080
Этанол	10,9	9,5	7,3
сукралоза	0,11	0,1	0,09
Глицерол	18	16,6	15
Ароматизатор мятный	0,44	0,41	0,37
Лимонной кислоты моногидрат	0,032	0,029	0,026
Натрия цитрат	0,012	0,011	0,0099
полисорбат	0,22	0,2	0,18
вода	остальное	остальное	остальное

Варианты 10-12

Состав	Количество вещества масс%		
	Вариант 10	Вариант 11	Вариант 12
Гиротрицин	0,028	0,0319	0,2
Оксибупрокаин гидрохлорид	0,067	0,075	0,2
Цетилперидиния хлорид	0,046	0,05	0,2
Метилпарабен	0,11	0,092	0,0740
Пропилпарабен	0,012	0,01	0,0080
Этанол	10,9	9,5	7,3
сукралоза	0,11	0,1	0,09
Глицерол	18	16,6	15
Ароматизатор мятный	0,44	0,41	0,37
Лимонной кислоты моногидрат	0,032	0,029	0,026
Натрия цитрат	0,012	0,011	0,0099
полисорбат	0,22	0,2	0,18
вода	остальное	остальное	остальное

Варианты 13-15

Состав	Количество вещества масс%		
	Вариант 13	Вариант 14	Вариант 15
Граммидин С	0,028	0,0319	0,2
Оксибупрокаин гидрохлорид	0,067	0,075	0,2
бензалконий	0,046	0,05	0,2
Метилпарабен	0,11	0,092	0,0740
Пропилпарабен	0,012	0,01	0,0080
Этанол	10,9	9,5	7,3
сукралоза	0,11	0,1	0,09
Глицерол	18	16,6	15
Ароматизатор мятный	0,44	0,41	0,37
Лимонной кислоты моногидрат	0,032	0,029	0,026
Натрия цитрат	0,012	0,011	0,0099
полисорбат	0,22	0,2	0,18
вода	остальное	остальное	остальное

Варианты 16-18

Состав	Количество вещества масс%		
	Вариант 16	Вариант 17	Вариант 18
Граммидин С	0,028	0,0319	0,2
Оксибупрокаин гидрохлорид	0,067	0,075	0,2
Петримония хлорид	0,046	0,05	0,2
Метилпарабен	0,11	0,092	0,0740
Пропилпарабен	0,012	0,01	0,0080
Этанол	10,9	9,5	7,3
сукралоза	0,11	0,1	0,09
Глицерол	18	16,6	15
Ароматизатор мятный	0,44	0,41	0,37
Лимонной кислоты моногидрат	0,032	0,029	0,026
Натрия цитрат	0,012	0,011	0,0099
полисорбат	0,22	0,2	0,18
вода	остальное	остальное	остальное

Варианты 19-21

Состав	Количество вещества масс%		
	Вариант 19	Вариант 20	Вариант 21
Граммидин С	0,028	0,0319	0,2
Оксибупрокаин гидрохлорид	0,067	0,075	0,2
хлоргексидин	0,046	0,05	0,2
Метилпарабен	0,11	0,092	0,0740
Пропилпарабен	0,012	0,01	0,0080
Этанол	10,9	9,5	7,3
сукралоза	0,11	0,1	0,09
Глицерол	18	16,6	15
Ароматизатор мятный	0,44	0,41	0,37
Лимонной кислоты моногидрат	0,032	0,029	0,026
Натрия цитрат	0,012	0,011	0,0099
полисорбат	0,22	0,2	0,18
вода	остальное	остальное	остальное

Варианты 22-24

Состав	Количество вещества масс%		
	Вариант 22	Вариант 23	Вариант 24
Граммидин С	0,028	0,0319	0,2
лидокаин	0,067	0,075	0,2
Цетилперидиния хлорид	0,046	0,05	0,2
Метилпарабен	0,11	0,092	0,0740
Пропилпарабен	0,012	0,01	0,0080
Этанол	10,9	9,5	7,3
сукралоза	0,11	0,1	0,09
Глицерол	18	16,6	15
Ароматизатор мятный	0,44	0,41	0,37
Лимонной кислоты моногидрат	0,032	0,029	0,026
Натрия цитрат	0,012	0,011	0,0099
полисорбат	0,22	0,2	0,18
вода	остальное	остальное	остальное

Варианты 25-27

Состав	Количество вещества масс%		
	Вариант 25	Вариант 26	Вариант 27
Граммидин С	0,028	0,0319	0,2
тримеканн	0,067	0,075	0,2
Цетилперидиния хлорид	0,046	0,05	0,2
Метилпарабен	0,11	0,092	0,0740
Пропилпарабен	0,012	0,01	0,0080
Этанол	10,9	9,5	7,3
сукралоза	0,11	0,1	0,09
Глицерол	18	16,6	15
Ароматизатор мятный	0,44	0,41	0,37
Лимонной кислоты моногидрат	0,032	0,029	0,026
Натрия цитрат	0,012	0,011	0,0099
полисорбат	0,22	0,2	0,18
вода	остальное	остальное	остальное

Варианты 28-30

Состав	Количество вещества масс%		
	Вариант 28	Вариант 29	Вариант 30
Граммидин С	0,028	0,0319	0,2
ультракаин	0,067	0,075	0,2
Цетилперидиния хлорид	0,046	0,05	0,2
Метилпарабен	0,11	0,092	0,0740
Пропилпарабен	0,012	0,01	0,0080
Этанол	10,9	9,5	7,3
сукралоза	0,11	0,1	0,09
Глицерол	18	16,6	15
Ароматизатор мятный	0,44	0,41	0,37
Лимонной кислоты моногидрат	0,032	0,029	0,026
Натрия цитрат	0,012	0,011	0,0099
полисорбат	0,22	0,2	0,18
вода	остальное	остальное	остальное

Варианты 31-33

Состав	Количество вещества масс%		
	Вариант 31	Вариант 32	Вариант 33
Граммидин С	0,028	0,0319	0,2
мепивакаин	0,067	0,075	0,2
Цетилперидиния хлорид	0,046	0,05	0,2
Метилпарабен	0,11	0,092	0,0740
Пропилпарабен	0,012	0,01	0,0080
Этанол	10,9	9,5	7,3
сукралоза	0,11	0,1	0,09
Глицерол	18	16,6	15
Ароматизатор мятный	0,44	0,41	0,37
Лимонной кислоты моногидрат	0,032	0,029	0,026
Натрия цитрат	0,012	0,011	0,0099
полисорбат	0,22	0,2	0,18
вода	остальное	остальное	остальное

Варианты 34-36

Состав	Количество вещества масс%		
	Вариант 34	Вариант 35	Вариант 36
Граммидин С	0,028	0,0319	0,2
Оксибупрокаин гидрохлорид	0,067	0,075	0,2
Цетилперидиния хлорид	0,046	0,05	0,2
Бензойная кислота	0,12	0,012	0,0780
Этанол	10,9	9,5	7,3
Ацесульфам калия	0,11	0,1	0,09
Пропилен гликоль	18	16,6	15
Ароматизатор мятный	0,44	0,41	0,37
Лимонной кислоты моногидрат	0,032	0,029	0,026
Натрия цитрат	0,012	0,011	0,0099
полисорбат	0,22	0,2	0,18
вода	остальное	остальное	остальное

Варианты 37-39

Состав	Количество вещества масс%		
	Вариант 37	Вариант 38	Вариант 39
Граммидин С	0,028	0,0319	0,2
Оксибупрокаин гидрохлорид	0,067	0,075	0,2
Цетилперидиния хлорид	0,046	0,05	0,2
Метилпарабен	0,11	0,092	0,0740
Пропилпарабен	0,012	0,01	0,0080
Этанол	10,9	9,5	7,3
Сахаринат натрия	0,11	0,1	0,09
Сорбитол	18	16,6	15
Ароматизатор мятный	0,44	0,41	0,37
Лимонной кислоты моногидрат	0,032	0,029	0,026
Натрия цитрат	0,012	0,011	0,0099
полисорбат	0,22	0,2	0,18
вода	остальное	остальное	остальное

Варианты 40-42

Состав	Количество вещества масс%		
	Вариант 40	Вариант 41	Вариант 42
Граммидин С	0,028	0,0319	0,2
Оксибупрокаин гидрохлорид	0,067	0,075	0,2
Цетилперидиния хлорид	0,046	0,05	0,2
этилпарабен	0,11	0,092	0,0740
Пропилпарабен	0,012	0,01	0,0080
Этанол	10,9	9,5	7,3
Сахаринат натрия	0,11	0,1	0,09
ксилит	18	16,6	15
Ароматизатор мятный	0,44	0,41	0,37
Лимонной кислоты моногидрат	0,032	0,029	0,026
Натрия цитрат	0,012	0,011	0,0099
полисорбат	0,22	0,2	0,18
вода	остальное	остальное	остальное

Пример 1. Состав композиции в форме спрея/

Активные вещества:

Граммидина С дигидрохлорид – 0,319 мг

Оксибупрокаина гидрохлорид – 0,75 мг

Цетилпиридиния хлорид – 0,50 мг

Вспомогательные вещества:

Этанол 96 % – 95,00 мг

Сукралоза – 1,00 мг

Глицерол – 166,00 мг

Ароматизатор мятный – 4,10 мг

Лимонной кислоты моногидрат – 0,29 мг

Натрия цитрат – 0,11 мг

Полисорбат 80 – 2,00 мг

Метилпарабен – 0,92 мг

Пропилпарабен – 0,10 мг

Вода очищенная – до 1 мл

Пример 2. Способ получения готовой фармацевтической композиции.

Этап 1: в производственный резервуар вносят воду очищенную.

Этап 2: в производственный резервуар прибавляют оксибупрокаина гидрохлорид и цетилпиридиния хлорид, и перемешивают до полного растворения.

Внутрипроизводственный контроль: осуществляют визуальный контроль до полного растворения.

Этап 3: в производственный резервуар прибавляют глицерол и перемешивают.

Этап 4: в производственный резервуар прибавляют лимонной кислоты моногидрат, натрия цитрат и сукралозу, и перемешивают до полного растворения.

Внутрипроизводственный контроль: осуществляют визуальный контроль до полного растворения.

Этап 5: в резервуар для предварительного смешивания прибавляют воду очищенную, этанол 96% и полисорбат 80, и перемешивают.

Этап 6: в резервуар для предварительного смешивания прибавляют грамицидина С гидрохлорид, метилпарагидроксibenзоат, пропилпарагидроксibenзоат и перемешивают до полного растворения.

Этап 7: в резервуар для предварительного смешивания прибавляют ароматизатор мятный и перемешивают.

Внутрипроизводственный контроль: осуществляют визуальный контроль до полного растворения.

Этап 8: Переносят раствор, полученный на этапе 7, в производственный резервуар.

Этап 9: Конечный нерасфасованный продукт перемешивают в производственном резервуаре до полной гомогенизации.

Внутрипроизводственный контроль: характеристики, рН, плотность.

Этап 10: Переносят в резервуар для временного хранения.

Этап 11: Фильтруют, заполняют и упаковывают (табл. 1).

Таблица 1. Внутрипроизводственный контроль

Этап процесса производства	Параметр	Требования
2	Контроль растворения	Полное растворение
4	Контроль растворения	Полное растворение
7	Контроль растворения	Полное растворение
9	Характеристики	Прозрачный или опалесцирующий бесцветный или желтоватый раствор с характерным запахом мяты.
9	рН	От 3,0 до 4,0
9	Плотность (г/мл)	От 1,000 до 1,040
11	Объем заполнения	Средний объем заполнения \geq Номинальный объем

Пример 3. Фармакологические исследования.

Были проведены исследования общетоксического действия, а также специфической фармакологической активности и резорбтивного действия композиции в форме спрея для местного применения по примеру 1.

В экспериментах были использованы половозрелые аутбредные белые крысы. При однократном внутрижелудочковом введении установлено, что препарат является малотоксичным веществом. LD50 для крыс не была достигнута при введении максимально возможной дозы 25,0 мл/кг по лекарственной форме или 7,5+12,5+18,75 мг/кг по действующим веществам, что в 500 раз больше, чем терапевтическая доза (при использовании таблеток "Граммидин с анестетиком Нео" терапевтическая доза была превышена в 350 раз).

Результаты изучения субхронической токсичности предложенной фармацевтической композиции на крысах показали, что многократное местное применение путем распыления в области ротовой полости и горла в эквивалентной дозе и превышающей терапевтическую дозу в течение 30 дней не вызывало нарушений функционального состояния основных органов и систем организма:

в течение 30 дней отсутствовали изменения горизонтальной и вертикальной активности в тесте "открытое поле" по сравнению с группой контроля (распыление водой);

высота и длительность QRS-комплекса, длительность интервала PQ в пределах видовой нормы;

данные по анализу мочи не выявили достоверных отличий по сравнению с контролем;

содержание гемоглобина, эритроцитов, СОЭ не различалось с показателями в контрольной группе, в то время как исследования прототипа показали изменения. В частности, в тестах многократного применения местно в дозах, превышающих эквивалентную, содержание гемоглобина по изобретению - 139 г/л, по прототипу - 125 г/л, контроль - 137 г/л;

местное применение не вызывало изменения в показателях миелограммы у экспериментальных животных.

Длительное местное применение заявленной композиции не выявило местнораздражающего действия по данным гистологического исследования слизистых оболочек полости рта, пищевода и желудка.

Резорбтивное действие изучалось на кроликах. Препарат наносили путем распыления на слизистую ротовой полости и горла кролика в терапевтической дозе 280 мкл/кролик (заявленная доза пересчитана с человека на кролика) однократно. Пробы крови забирались через 15, 45 и 90 мин после нанесения раствора. Анализ крови проводился с помощью прибора ВЭЖ хроматографа "LC-20 Prominace", Япония.

Предложенный раствор не обладает резорбтивным действием, раствор по прототипу обладает незначительным резорбтивным действием (табл. 2).

Таблица 2. Концентрация активного начала в слюне кролика

Испытываемый раствор	Время экспозиции	Наносимая концентрация, мкг	C, мкг/мл
	Интактная группа	0	0
Состав по примеру 1	15	84,03*	1,4005
	45	84,03	1,4663
	90	84,03	1,2335
Состав по прототипу	15	74,05	1,3760
	45	74,05	1,5112
	90	74,05	1,3014

* мкг соответствует дозе в мкл на кролика.

Пример 4. Антибактериальное действие.

Антибактериальное действие исследовали на штаммах *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*. Определение чувствительности к препарату проводили методом серийных разведений. Было установлено, что раствор проявлял выраженное антибактериальное действие в отношении как грамм-положительных, так и грамм-отрицательных бактерий (табл. 3, 4, 5, 6, 7).

Распределение активного начала на поверхности гланд и в крови изучалось на модели Смирнова, Белашева, Демина.

Таблица 3

штамм	Варианты композиций						
	1	2	3	4	5	6	7
<i>Escherichia coli</i> , штамм 18M	--++	----	----	---+	---+	---+	--++
<i>Streptococcus pyogenes</i> , штамм 415	--++	----	----	---+	----	----	---+

"----" отсутствие роста бактерий, "---+" слабый рост, "--++" умеренный рост, "---+" сильный рост, "++++" обильный рост.

Таблица 4

штамм	Варианты композиций							
	8	9	10	11	12	13	14	
<i>Escherichia coli</i> , штамм 18M	---+	----	--++	---+	---+	---+	---+	
<i>Streptococcus pyogenes</i> , штамм 415	---+	----	--++	---+	----	----	---+	

"----" отсутствие роста бактерий, "---+" слабый рост, "--++" умеренный рост, "---+" сильный рост, "++++" обильный рост.

Таблица 5

штамм	Варианты композиций						
	15	16	17	18	19	20	21
Escherichia coli, штамм 18М	---+	---+	---	---	---++	---+	---+
Streptococcus pyogenes, штамм 415	---+	---+	---+	---	---+	---	---

"---" отсутствие роста бактерий, "---+" слабый рост, "--++" умеренный рост, "+++" сильный рост, "++++" обильный рост

Таблица 6

штамм	Варианты композиций						
	22	23	24	25	26	27	28
Escherichia coli, штамм 18М	---+	---+	--++	---+	---+	--++	---+
Streptococcus pyogenes, штамм 415	---+	--++	--++	---+	--++	--++	---+

Таблица 7

штамм	Варианты композиций						
	29	30	31	32	33		
Escherichia coli, штамм 18М	---+	--++	---+	---+	--++		
Streptococcus pyogenes, штамм 415	--++	--++	---+	--++	--++		

Пример 5. Испытание на стабильность.

Провели испытания на устойчивость фармацевтических композиций, варианты 34-42, в виде раствора по данному изобретению. Образцы препаратов в соответствии с вариантами 34-42 хранили при 25°C, влажность 60±5%. На 7 и 14 сутки отбирали порцию каждого образца, чистоту и концентрацию грамицидина С в каждой порции измеряли посредством HPLC с обращенной фазой.

Количества грамицидина С, измеренные на седьмой и четырнадцатый день в соответствии с испытаниями на стабильность, показаны в табл. 8.

Результаты, показанные в табл. 8, подтверждают, что стабильность грамицидина С сохранялась в композициях вариантов 34-42 и в композициях в соответствии со сравнительными примерами.

Указанные выше результаты показывают, что композиции по данному изобретению устойчивы в течение периода по крайней мере двух недель даже при хранении при температуре окружающей среды.

Таблица 8

	Исходное кол-во	Через 1 неделю	Через 2 недели
Вариант 34	100,0%	100,0%	100,0%
Вариант 35	100,0%	100,1%	100,0%
Вариант 36	100,0%	100,0%	99,8%
Вариант 37	100,0%	99,7%	99,5%
Вариант 38	100,0%	100,0%	99,7%
Вариант 39	100,0%	100,0%	99,9%
Вариант 40	100,0%	100,0%	99,5%
Вариант 41	100,0%	99,7%	99,7%
Вариант 42	100,0%	99,8%	99,9%
Сравнительный пример, вариант 1	100,0%	99,8%	99,8%
Сравнительный пример, вариант 2	100,0%	99,8%	100,0%
Сравнительный пример, вариант 3	100,0%	99,9%	99,7%

Пример 6. Однородность дозирования.

Испытание проводят в соответствии с требованиями Европейской Фармакопеи, монографии 1807 и статьи 2.9.40.

Оценка препарата на однородность дозирования проводится по массе.

Испытание выполняют следующим образом. Несколько раз надавливают на нажимное устройство до удаления воздуха из канюли. Спустя не менее 5 с встряхивают флакон в течение 5 с, затем надавливают на нажимное устройство и высвободившееся содержимое отбрасывают. Повторяют эти действия еще три раза. Взвешивают флакон, надавливают на нажимное устройство и снова взвешивают флакон, взвешивание проводят с точностью до 0,001 г. По разнице определяют массу высвободившегося содержимого. Повторяют эту операцию еще для девяти флаконов.

Рассчитывают допустимое значение (AV) также как и для определения однородности дозирования по количественному определению (см. Европейская Фармакопея, табл. 2.9.40.-2), заменяя индивидуальные содержания действующих веществ в единицах продукта на рассчитанное индивидуальное содержание, полученное как указано ниже.

$x_1, x_2 \dots x_n$ - отдельные значения содержания грамицидина С, оксibuпрокаина гидрохлорида и цетилпиридиния хлорида в испытанных флаконах;

где

$$x_i = w_i \cdot \frac{A}{W},$$

w_i - масса высвободившегося содержимого из i -го флакона, в граммах;

A - количественное содержание грамицидина С, оксibuпрокаина гидрохлорида или цетилпиридиния хлорида в препарате, в процентах от указанного на этикетке;

W - средняя масса высвободившегося содержимого, в граммах.

Индивидуальное содержание единиц дозирования (x_i) заявленного состава находится в интервале от 0,75 до 0,85 М, прототипа - 0,85-1,25 М, то есть, хотя оба раствора соответствуют требованиям, однородность дозирования заявленного состава выше.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция в виде раствора для местного применения для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки, характеризующаяся тем, что содержит (мас.%):

грамицидин С - 0,027-0,200;

антисептик - 0,045-0,200;

анестетик - 0,067-0,200;

вспомогательные вещества, включая воду очищенную - 99,4-99,861;

причем указанная композиция имеет рН от 3 до 8,

где антисептик выбран из группы, включающей цетилпиридиний, цетилпиридиния хлорид, бензалконий, бензетоний, цеталкония хлорид, цетримония хлорид, цетримид, хлоргексидин, дидецилдиметиламмония хлорид, домифен бромид, дофания хлорид, тетраэтиламмония бромид,

и где анестетик выбран из группы, включающей лидокаин, тримекаин, ультракаин, мепивакаин, прокаин, дикаин, бензокаин, оксibuпрокаин, оксibuпрокаин гидрохлорид, бупивакаин.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, характеризующаяся тем, что выполнена в форме спрея.
3. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-2, где инфекционно-воспалительные заболевания полости рта и глотки представляют собой фарингит, тонзиллит, стоматит, пародонтит и гингивит.
4. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-3, которая имеет рН предпочтительно от 3 до 4.
5. Фармацевтическая композиция по п.1, где антисептик представляет собой цетилпиридиния хлорид.
6. Фармацевтическая композиция по п.5, где цетилпиридиния хлорид содержится в мас.% - 0,045-0,2.
7. Фармацевтическая композиция по п.1, где анестетик представляет собой оксibuпрокаина гидрохлорид.
8. Фармацевтическая композиция по п.7, где оксibuпрокаина гидрохлорид содержится в мас.% - 0,067-0,2.
9. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-8, отличающаяся тем, что содержит по меньшей мере один ароматизатор и/или увлажнитель, и/или растворитель, и/или подсластитель, и/или консервант, и/или солюбилизатор, и буферный агент.
10. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая следующие компоненты (мас.%):
 - грамицидин С - 0,027-0,2;
 - оксibuпрокаин гидрохлорид - 0,067-0,2;
 - цетилпиридиния хлорид - 0,045-0,2;
 - метилпарабен - 0,0736-0,1104;
 - пропилпарабен - 0,0080-0,0120;
 - этанол 96% - 7,3-10,9;
 - сукралоза - 0,09-0,11;
 - глицерол - 14,9-18,2;
 - ароматизатор мятный - 0,37-0,44;
 - лимонной кислоты моногидрат - 0,026-0,032;
 - натрия цитрат - 0,0099-0,012;
 - полисорбат 80 - 0,18-0,22;
 - вода - остальное.
11. Способ получения фармацевтической композиции по п.10, характеризующийся тем, что готовят первый раствор путем внесения в воду очищенную оксibuпрокаин гидрохлорида и цетилпиридиния хлорида, перемешивания до полного растворения, прибавления глицерола и перемешивания, с последующим прибавлением лимонной кислоты моногидрата, натрия цитрата и сукралозы и перемешиванием до полного растворения, отдельно готовят второй раствор путем перемешивания воды очищенной, этанола 96% и полисорбата 80, прибавления грамицидина С дигидрохлорида, метилпарабена, пропилпарабена и перемешивания до полного растворения с последующим добавлением ароматизатора мятного и перемешивания, затем смешивают первый и второй растворы, перемешивают до полной гомогенизации и фильтруют.
12. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.1-10 для лечения или улучшения состояния при инфекционно-воспалительном заболевании полости рта и горла, выбранном из группы: фарингит, тонзиллит, пародонтит, гингивит, стоматит, местно путем орошения или путем распыления на слизистую оболочку полости рта и горла.

