

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **039541**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2022.02.08**

(21) Номер заявки  
**201891177**

(22) Дата подачи заявки  
**2016.11.24**

(51) Int. Cl. *A61K 38/12* (2006.01)  
*A61K 31/44* (2006.01)  
*A61K 9/12* (2006.01)  
*A61P 31/00* (2006.01)

---

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

---

(31) **2015151415; 2016125965**

(32) **2015.12.01; 2016.06.29**

(33) **RU**

(43) **2018.10.31**

(86) **PCT/RU2016/000815**

(87) **WO 2017/095266 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:  
**Квашин 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, характеризующаяся тем, что она содержит в качестве активного начала комбинацию Грамицидина С дигидрохлорида и цетилпиридиния хлорида, в качестве вспомогательных веществ - этанол 96%, сукралозу, глицерол, лимонную кислоту моногидрат, натрия цитрат, полисорбат, метилпарабен, пропилпарабен, ароматизатор натуральный мятный, воду очищенную. Также предложен способ ее получения и применения.

---

**B1**

**039541**

**039541**

**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, иммунокорректирующим 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].

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.

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. Цетилпиридиния хлорид относится к антисептическим средствам, подавляет рост и размножение возбудителей инфекционных заболеваний полости рта. Препарат оказывает противомикробное действие, 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 путем орошения или путем распыления на слизистую оболочку полости рта и горла.

Для максимального терапевтического эффекта в случае применения спрея следует хорошо прополоскать горло. Непосредственно после применения препарата следует воздержаться от приема пищи и напитков в течение 1 ч. Дозировка 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.

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 "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, гексиленгликоль, бутиленгликоль, глицерил, 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 "консерванты" означает пропил парабен, метил парабен, бензойную кислоту, этилпарабен, бензоат натрия, калия. Группа не исчерпывается данным списком.

Используемый в настоящем документе термин "солюбилизатор" означает полисорбат, поверхностно-активное вещество (ПАВ), в присутствии которого лучше растворяются, труднорастворимые антибиотики, пльороники, полиэтиленгликоли. Группа не исчерпывается данным списком.

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>).

Известна композиция для лечения и профилактики респираторных инфекций в виде раствора для вдыхания или полоскания ротоглотки, содержащего от около 0,01 до около 1% цетилпиридиний хлорида, от около 1 до около 3,4% натрия хлорида. Могут также быть добавлены, при желании, другие активные вещества, например, муколитики, антигистаминные препараты, антибиотики, противогрибковые препараты, и тому подобные [WO 2010054083 A2, опубл. 14.05.2010, МПК А61К 9/08, А61К 9/36, А61Р 1/02].

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., предназначен исключительно для местного применения и 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 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. 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, Т. 48(12), с. 29-32]. Благодаря оригинальности химической структуры и механизма действия грамицидина резистентность к нему не сопровождается повышением уровня устойчивости к антибиотикам для системного применения.

В настоящее время выпускается комбинированный препарат в виде таблеток для рассасывания для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний глотки и полости рта, в состав которого входит противомикробное средство грамицидин С и антисептическое средство - цетилпиридиния хлорид (<http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg.aspx?idReg=10625&t=&isOld=1>).

Таблетки для рассасывания оказывают кратковременное локальное воздействие. Считается, что спреи действуют гораздо эффективнее за счет более высокой концентрации активных компонентов в зоне патологического процесса.

Известна фармацевтическая композиция, которая может быть выполнена в форме спрея, содержащая неомидин, грамицидин, четвертичную аммониевую соль томзиламина, фенилэфрин, консервант (смесь бензоата р-гидрокси метила и бензоата р-гидрокси пропила) 0,01%, фосфатный буфер и воду [US2730483, опубл. 10.01.1956, МПК С07Н 15/232]. Данный источник может быть указан в качестве ближайшего аналога-прототипа. Раствор может вызвать снижение эффекта за счет возникновения резистентности-устойчивости из-за входящего в состав антибиотика неомидина. Кроме того, возможно возникновение побочных эффектов, таких как головокружение, тахикардия, снижение слуха.

Задачей настоящего изобретения является разработка нового более эффективного средства на основе пептидных антибиотиков, обладающего повышенной терапевтической эффективностью и безопасностью.

Задача решается фармацевтической композицией для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний в виде раствора для местного применения, которая содержит в качестве активного начала комбинацию Грамицидина С дигидрохлорида и цетилпиридиния хлорида, 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, мас. %:

Грамицидина С дигидрохлорид	0,027 - 0,033
Цетилпиридиния хлорид	0,045 - 0,055
Этанол 96 %	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
Метилпарагидроксибензоат (метилпарабен)	0,0736 - 0,1104
Пропилпарагидроксибензоат (пропилпарабен)	0,0080 - 0,0120
Вода очищенная	остальное

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

Способ получения характеризуется тем, что готовят раствор цетилпиридиния хлорида путем прибавления цетилпиридиния хлорида в воду очищенную и перемешивания до полного растворения, затем добавления глицерола и перемешивания, с последующим добавлением лимонной кислоты моногидрата,

натрия цитрата и сукралозы, перемешиванием до полного растворения. Отдельно готовят раствор грамицидина С дигидрохлорида путем перемешивания воды очищенной, этанола 96% и полисорбата 80, добавлением грамицидина С дигидрохлорида, метилпарагидроксибензоата, пропилпарагидрокси-бензоата и перемешивания до полного растворения с последующим добавлением ароматизатора натурального мятного и перемешивания. Полученные растворы перемешивают до полной гомогенизации и фильтруют.

При необходимости готовый раствор расфасовывают во флаконы алюминиевые или стеклянные, покрытые пластиком, снабженные помпой и нажимным устройством со складывающейся канюлей с последующим вложением в картонную пачку. Данные виды упаковки обеспечивают сохранность в течение заявленного срока годности, что подтверждается результатами исследования стабильности препарата.

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

пептидный антибиотик	0,027-0,200
антисептик	0,045-0,200
вспомогательные вещества, включая воду очищенную	99,6-99,928,

причем указанная композиция имеет pH 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, 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 содержит по меньшей мере один ароматизатор и/или увлажнитель, и/или растворитель, и/или подсластитель, и/или консервант, и/или солюбилизатор, и/или 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, 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, мас. %:

Грамицидин С	0,027-0,2
Цетилпиридиния хлорид	0,045-0,2
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

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, 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, мас. %:

Грамицидин С	0,0319
--------------	--------

Цетилпиридиния хлорид	0,050
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

В другом из вариантов изобретение относится к способу получения фармацевтической композиции для местного применения при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний, характеризующаяся тем, что готовят первый раствор путем внесения в воду очищенную и цетилпиридиния хлорида, перемешивания до полного растворения, добавления 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.

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

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

Способ получения характеризуется тем, что готовят раствор цетилпиридиния хлорида путем прибавления цетилпиридиния хлорида в воду очищенную и перемешивания до полного растворения, затем прибавления глицерола и перемешивания, с последующим прибавлением лимонной кислоты моногидрата, натрия цитрата и сукралозы, перемешиванием до полного растворения. Отдельно готовят раствор грамицидина С дигидрохлорида путем перемешивания воды очищенной, этанола 96% и полисорбата 80, добавления грамицидина С дигидрохлорида, метилпарагидроксибензоата, пропилпарагидрокси-бензоата и перемешивания до полного растворения с последующим добавлением ароматизатора мятного и перемешивания, полученные растворы перемешивают до полной гомогенизации и фильтруют.

При необходимости готовый раствор расфасовывают 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 одном из вариантов осуществления изобретения в состав препарата может входить противомикробное средство грамицидин С и антисептическое средство - цетилпиридиния хлорид.

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 знаний и указаниями, представленными в данной заявке 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
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
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
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
Тиротрицин	0,028	0,0319	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
<b>бензалконий</b>	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
<b>Цетримония хлорид</b>	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
<b>хлоргексидин</b>	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
Цетилперидиния хлорид	0,046	0,05	0,2
<b>Бензойная кислота</b>	0,12	0,012	0,0780
Этанол	10,9	9,5	7,3
<b>Ацесульфам калия</b>	0,11	0,1	0,09
<b>Пропилен гликоль</b>	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
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 28-30

Состав	Количество вещества масс%		
	Вариант 28	Вариант 29	Вариант 30
Граммидин С	0,028	0,0319	0,2
Цетилперидиния хлорид	0,046	0,05	0,2
<b>этилпарабен</b>	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
<b>ксилит</b>	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

Технический результат: снижение побочных эффектов.

Пример 1. Состав композиции.

*Активные вещества:*

Граммидина С дигидрохлорид	– 0,319 мг	НД фирмы
	– 0,30 мг	
Цетилпиридиния хлорид	– 0,50 мг	НД фирмы, Евр.Фарм.

*Вспомогательные вещества:*

Этанол 96 %	– 95,00 мг	Брит.Фарм./Евр.Фарм. или Фарм.США-НФ
Сукралоза	– 1,00 мг	Брит.Фарм./Евр.Фарм. или Фарм.США-НФ
Глицерол	– 166,00 мг	Брит.Фарм./Евр.Фарм. или Фарм.США-НФ
Ароматизатор мятный	– 4,10 мг	НД фирмы
Лимонной кислоты моногидрат	– 0,29 мг	Брит.Фарм./Евр.Фарм. или Фарм.США-НФ
Натрия цитрат	– 0,11 мг	Брит.Фарм./Евр.Фарм. или Фарм.США-НФ
Полисорбат 80	– 2,00 мг	Брит.Фарм./Евр.Фарм. или Фарм.США-НФ
Метилпарагидроксибензоат (метилпарабен)	– 0,92 мг	Брит.Фарм./Евр.Фарм. или Фарм.США-НФ
Пропилпарагидроксибензоат (пропилпарабен)	– 0,10 мг	Брит.Фарм./Евр.Фарм. или Фарм.США-НФ
Вода очищенная	– до 1 мл	Брит.Фарм./Евр.Фарм. или Фарм.США-НФ

Пример 2. Способ получения композиции.

Этап 1: в производственный резервуар вносят воду очищенную.

Этап 2: в производственный резервуар прибавляют 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, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат 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,

pH,

плотность.

Этап 10: полученный продукт переносят в резервуар для временного хранения.

Этап 11: полученный продукт фильтруют, заполняют и упаковывают.

Внутрипроизводственный контроль: контролируют объем заполнения упаковочной тары (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	pH	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. Показатель LD50 для крыс не был достигнут при введении максимально возможной дозы 25,0 мл/кг по лекарственной форме или 7,5+12,5 мг/кг по действующим веществам, что в 500 раз больше, чем терапевтическая доза (при использовании таблеток Грамидин Нео наблюдалось превышение терапевтической дозы 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 эквитерапевтической 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, в то время как исследования прототипа показали изменения (см. табл. 3);

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 (см. табл. 4);

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.

Данные исследования слизистой полости рта при окраске гематоксилином и эозином представлены на чертеже, где А - срез контрольной группы, Б - заявленного раствора, В - прототип. В прототипе при длительном применении отмечается незначительное местнораздражающее действие.

Резорбтивное действие изучалось на кроликах. Препарат наносили путем распыления на слизистую ротовой полости и горла кролика в терапевтической дозе 280 мкг/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.

Результаты анализов показали, что раствор не обладает резорбтивным действием.

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 грамположительных, так и грамотрицательных бактерий (табл. 2).

Распределение активного начала на поверхности гланд и в крови изучалось на модели Смирнова, Белашева, Демина и показала более высокую концентрацию в месте введения раствора по сравнению с таблетками.

Таблица 2

штамм	Концентрация в разведениях, мкг/мл						
	2	1	0,5	0,25	0,125	0,065	0,0325
<i>Escherichia coli</i> , штамм 18М	-	-	-	-	+	+	+
<i>Streptococcus pyogenes</i> , штамм 415	-	-	-	-	-	+	+

"-" отсутствие роста бактерий,

"+" видимый рост бактерий.

Таблица 3

Сроки исследования	Контроль		Спрей по примеру 1				Прототип			
	м	ф	0,084+0,14 мг/кг		3,4+5,6 мг/кг		0,076+0,26мг/кг		1,0+0,6 мг/кг	
	ш	ф	ш	ф	ш	ф	ш	ф	ш	ф
Систолическое артериальное давление (мм рт.ст)										
Фон (n=20)	114,50±1,27	115,20±0,83	114,05±1,34	115,95±0,94	114,95±0,99	115,50±0,86	114,20±1,29	115,05±1,15	114,95±0,99	115,50±0,86
30 дней (n=20)	114,10±1,26	114,95±0,85	114,85±0,94	115,30±0,96	115,10±1,02	115,15±0,81	119,10±1,38	118,40±1,33	120,10±1,02	120,15±0,81
Отмена 14 дней (n=10)	113,90±1,21	115,95±1,10	114,95±1,28	115,40±1,00	113,85±0,64	113,75±0,74	115,45±1,39	116,20±1,29	118,35±0,84	117,95±0,89
ЧСС (уд/мин)										
Фон (n=20)	466,20±2,17	465,15±2,11	465,20±2,44	464,15±2,25	462,25±2,66	464,90±2,51	465,70±3,35	467,60±2,69	464,25±2,66	464,85±2,51
30 дней (n=20)	465,95±2,93	465,05±2,61	465,25±3,12	464,45±2,82	463,40±2,08	464,30±2,54	465,10±4,29	464,75±4,39	463,90±2,10	464,30±2,54
Отмена 14 дней (n=10)	465,25±2,99	465,55±3,88	465,55±3,05	464,95±3,76	462,25±2,69	463,10±3,28	465,80±4,13	467,20±4,16	465,30±2,96	463,50±3,23
P, мВ										
Фон (n=20)	0,119±0,004	0,120±0,003	0,121±0,004	0,121±0,003	0,125±0,004	0,122±0,004	0,122±0,003	0,122±0,003	0,125±0,004	0,121±0,004
30 дней (n=20)	0,120±0,003	0,121±0,003	0,119±0,004	0,120±0,004	0,122±0,003	0,121±0,004	0,129±0,004	0,123±0,004	0,131±0,003	0,132±0,004
Отмена 14 дней (n=10)	0,119±0,004	0,119±0,004	0,120±0,005	0,120±0,003	0,120±0,004	0,120±0,003	0,124±0,004	0,122±0,004	0,124±0,004	0,125±0,003
R, мВ										
Фон (n=20)	1,249±0,032	1,218±0,011	1,222±0,015	1,218±0,013	1,232±0,016	1,222±0,015	1,221±0,015	1,207±0,011	1,232±0,006	1,222±0,015
30 дней (n=20)	1,202±0,015	1,204±0,020	1,208±0,014	1,213±0,017	1,213±0,015	1,209±0,016	1,200±0,013	1,224±0,017	1,209±0,015	1,194±0,016
Отмена 14 дней (n=10)	1,206±0,023	1,194±0,024	1,209±0,028	1,216±0,024	1,220±0,027	1,221±0,022	1,190±0,028	1,213±0,023	1,206±0,027	1,197±0,022
S, мВ										
Фон (n=20)	0,016±0,0015	0,017±0,0018	0,016±0,0015	0,017±0,0017	0,016±0,0016	0,017±0,0017	0,016±0,0015	0,016±0,0015	0,016±0,0016	0,016±0,0017
30 дней (n=20)	0,017±0,0016	0,017±0,0015	0,017±0,0019	0,018±0,0015	0,017±0,0020	0,018±0,0016	0,019±0,0019	0,020±0,0015	0,020±0,0020	0,021±0,0016
Отмена 14 дней (n=10)	0,017±0,0017	0,018±0,0018	0,018±0,0018	0,018±0,0019	0,017±0,0017	0,017±0,0016	0,018±0,0018	0,019±0,0019	0,018±0,0018	0,017±0,0015
T, мВ										
Фон (n=20)	0,38±0,008	0,37±0,009	0,39±0,008	0,38±0,008	0,39±0,008	0,39±0,009	0,38±0,008	0,38±0,011	0,39±0,008	0,39±0,009
30 дней (n=20)	0,38±0,009	0,38±0,010	0,38±0,009	0,37±0,009	0,39±0,008	0,39±0,009	0,38±0,008	0,38±0,010	0,39±0,009	0,39±0,009
Отмена 14 дней (n=10)	0,38±0,008	0,37±0,009	0,38±0,009	0,37±0,009	0,38±0,010	0,38±0,012	0,38±0,009	0,37±0,010	0,37±0,009	0,38±0,011

Таблица 4

Сроки исследования	Контроль		Спрей по примеру 1				Прототип спрей			
	п	ф	0,084±0,14 мг/кг		3,4±5,6 мг/кг		0,076±0,26мг/кг		1,0±0,6 мг/кг	
	п	ф	ш	ф	ш	ф	ш	ф	ш	ф
Гемоглобин, г/л										
Фон	136,7±1,76	137,9±1,72	138,2±1,66	138,4±2,14	137,7±1,54	137,0±2,20	137,0±1,84	136,8±1,87	138,7±1,90	138,1±1,36
30 дней	137,7±1,80	137,0±1,68	139,5±1,91	139,0±1,65	139,9±1,57	139,6±1,82	138,9±1,92	137,8±1,65	137,9±1,58	137,1±1,58
Отмена 14 дней	138,0±3,34	136,2±2,69	138,5±2,49	138,0±2,71	138,9±2,70	138,2±2,37	137,6±2,52	137,1±2,93	137,0±2,25	136,8±2,44
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$										
Фон	7,17±0,12	7,20±0,17	7,23±0,16	7,29±0,13	7,22±1,54	7,15±0,10	7,16±0,12	7,12±0,15	7,25±0,17	7,20±0,15
30 дней	7,19±0,13	7,14±0,13	7,30±0,12	7,28±0,13	7,31±0,12	7,27±0,12	7,28±0,13	7,14±0,15	7,16±0,16	7,15±0,15
Отмена 14 дней	7,22±0,25	7,13±0,21	7,20±0,21	7,21±0,18	7,29±0,23	7,25±0,20	7,14±0,24	7,15±0,23	7,14±0,24	7,12±0,27
Лейкоциты, $\times 10^9/л$										
Фон	11,08±0,52	11,58±0,56	10,98±0,59	11,00±0,53	11,26±0,45	11,05±0,50	11,38±0,51	11,10±0,85	11,15±0,46	11,30±0,45
0 дней	11,61±0,48	11,25±0,55	11,14±0,56	10,90±0,70	11,13±0,56	10,62±0,56	11,00±0,456	10,84±0,58	11,08±0,55	10,81±0,49
Отмена 14 дней	11,17±0,74	10,84±0,83	11,00±0,65	11,11±0,70	11,00±0,72	11,18±0,38	11,19±0,78	10,90±0,73	11,38±0,90	11,05±0,69
Тромбоциты, $\times 10^9/л$										
Фон	705,1±23,03	696,5±23,86	712,8±26,54	708,2±29,55	698,3±30,41	717,3±45,15	716,1±33,58	704,1±31,73	697,1±30,41	719,5±27,73
30 дней	722,2±25,41	700,1±26,62	700,7±28,20	714,6±24,24	718,8±21,86	695,3±24,78	725,7±26,56	727,7±21,16	721,0±27,74	722,4±31,38
Отмена 14 дней	712,7±36,43	734,6±40,57	715,6±40,00	729,1±36,80	702,6±33,22	700,8±42,46	716,4±27,28	730,1±35,00	728,6±37,17	724,5±53,16
СОЭ, мм/ч										
Фон	1,40±0,15	1,50±0,14	1,65±0,20	1,55±0,20	1,60±0,20	1,45±0,20	1,55±0,18	1,60±0,20	1,50±0,20	1,65±0,17
30 дней	1,45±0,17	1,55±0,14	1,60±0,20	1,65±0,21	1,65±0,20	1,60±0,20	1,75±0,18	1,65±0,18	1,80±0,19	1,75±0,20
Отмена 14 дней	1,50±0,22	1,40±0,22	1,70±0,21	1,60±0,34	1,50±0,27	1,70±0,33	1,70±0,31	1,70±0,26	1,80±0,29	1,70±0,27

Пример 4. Антибактериальное действие композиций (варианты 1-21).

Антибактериальное действие композиций 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 грамположительных, так и грамотрицательных бактерий (табл. 5, 6 и 7).

Распределение активного начала на поверхности гланд и в крови изучалось на модели Смирнова, Белашева, Демина и показало более высокую концентрацию в месте введения раствора по сравнению с таблетками.

Таблица 5

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

"-" отсутствие роста бактерий,

"---+" слабый рост,

"--++" умеренный рост,

"-++++" сильный рост,

"+++++" обильный рост.

Таблица 6

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

"----" отсутствие роста бактерий,

"---+" слабый рост,

"--++" умеренный рост,

"-++++" сильный рост,

"+++++" обильный рост.

Таблица 7

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.

Пример 5. Испытание на стабильность.

Испытания на устойчивость провели для фармацевтических композиций по данному изобретению, варианты 22-30, в виде раствора. Образцы препаратов в соответствии с вариантами 22-30 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.

Таблица 8

	Исходное кол-во	Через 1 неделю	Через 2 недели
Вариант 22	100,0%	100,0%	100,0%
Вариант 23	100,0%	100,1%	100,0%
Вариант 24	100,0%	100,0%	99,8%
Вариант 25	100,0%	99,7%	99,5%
Вариант 26	100,0%	100,0%	99,7%
Вариант 27	100,0%	100,0%	99,9%
Вариант 28	100,0%	100,0%	99,5%
Вариант 29	100,0%	99,7%	99,7%
Вариант 30	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%

Результаты, показанные в таблице 8, подтверждают, что стабильность грамицидина С сохранялась в композициях вариантов 22-30 и в композициях в соответствии со сравнительными примерами.

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

#### 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; вспомогательные вещества, включая воду очищенную - 99,6-99,928, 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, хлорексидин, дидецилдиметиламмония хлорид, домифен бромид, дофания хлорид, тетраэтиламмония бромид.
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, мас.%. 0,045-0,2.

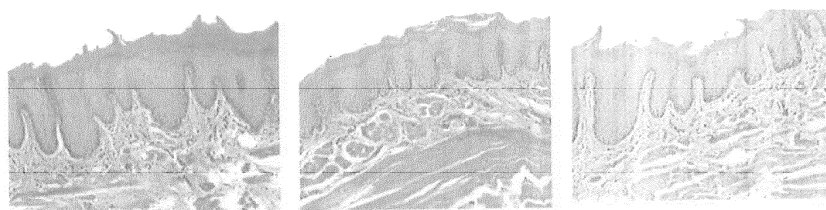
7. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-6, отличающаяся тем, что содержит по меньшей мере один ароматизатор, и/или увлажнитель, и/или растворитель, и/или подсластитель, и/или консервант, и/или солюбилизатор, и буферный агент.

8. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая следующие компоненты, мас.%.:

граммицидин С - 0,027-0,2;  
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.

9. Способ получения фармацевтической композиции по п.8, характеризующийся тем, что готовят первый раствор путем внесения в воду очищенную 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 натурального мятного и перемешивания, затем смешивают первый и второй растворы, перемешивают до полной гомогенизации и фильтруют.

10. Применение фармацевтической композиции по пп.1-8 местно путем орошения или путем расппыления на слизистую оболочку полости рта и горла для лечения или улучшения состояния при инфекционно-воспалительном заболевании полости рта и горла, выбранном из группы: фарингит, тонзиллит, пародонтит, гингивит, стоматит.



А

Б

В



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2