

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **043949**

(13) **B1**

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

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2023.07.10**

**(21)** Номер заявки  
**201992338**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2019.10.30**

**(51)** Int. Cl. *A61K 38/12* (2006.01)  
*A61P 11/04* (2006.01)  
*A61P 31/00* (2006.01)  
*A61K 9/08* (2006.01)  
*A61K 9/12* (2006.01)  
*A61K 9/22* (2006.01)

---

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

---

**(31)** 2018138425

**(32)** 2018.10.31

**(33)** RU

**(43)** 2020.05.29

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ  
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ  
"ВАЛЕНТА-ИНТЕЛЛЕКТ" (RU)**

**(72)** Изобретатель:  
**Переверзев Антон Петрович (RU)**

**(74)** Представитель:  
**Ловцов С.В., Левчук Д.В., Вилесов  
А.С., Коптева Т.В., Ясинский С.Я.,  
Гавриков К.В., Стукалова В.В. (RU)**

**(56)** US-C-6080426

US-C-6245350

WO-A1-2003072094

WO-A2-2007023072

WO-A1-2017095266

RU-C1-2659418

WO-A1-2015177147

Fraschini F. et al.: "Effects of a mucolytic agent on the bioavailability of antibiotics in patients with chronic respiratory diseases", Current Therapeutic Research, 1988, vol. 43 no. 4: 734-742, реферат, найдено в Интернет: <https://eurekamag.com/research/005/286/005286908.php>

De May C. et al.: "Efficacy and Safety of Ambroxol Lozenges in the Treatment of Acute Uncomplicated Sore Throat - a Pooled Analysis", Drug Res (Stuttg), 2016 Jul;66(7):384-92. doi: 10.1055/s-0042-107788, найдено в Интернет: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27281448>

Chenot J.F. et al.: "Efficacy of Ambroxol lozenges for pharyngitis: a meta-analysis", BMC Fam Pract, 2014 Mar 13;15:45. doi: 10.1186/1471-2296-15-45, найдено в Интернет: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24621446>  
RU-C1-2326670

---

**(57)** Изобретение относится к области медицины и химико-фармацевтической промышленности, а именно новой фармацевтической композиции для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний местного применения, включающей грамицидин С и амброксол, и способу ее получения и применения.

---

**B1**

**043949**

**043949**

**B1**

Изобретение относится к области медицины и химико-фармацевтической промышленности, а именно к новой фармацевтической композиции для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки местного применения, включающей грамицидин С и амброксол или их фармацевтически приемлемые соли, и способу ее получения и применения.

К наиболее распространенным заболеваниям, имеющим социальное значение, относятся инфекционные заболевания полости рта и глотки (фарингит, глоссит, стоматит и гингивит), а также верхних дыхательных путей (аденоидит, тонзиллит, ларингит). Несмотря на значительный потенциал средств, которыми располагает современная медицина для борьбы с указанными заболеваниями, проблема по-прежнему остается актуальной. В значительной степени это обусловлено как высоким уровнем заболеваемости, так и самой природой микроорганизмов, которые постоянно видоизменяются и образуют устойчивые штаммы. Устойчивость микроорганизмов к антибактериальным средствам - важная проблема, определяющая правильный выбор того или иного препарата для лечения пациента. В первые годы после открытия пенициллина около 99% патогенных стафилококков были чувствительны к этому антибиотику; в 1960-е гг. к пенициллину остались чувствительны уже не более 20-30% стафилококков. Рост устойчивых форм связан с тем, что в популяциях бактерий постоянно появляются устойчивые к антибиотикам мутанты, обладающие вирулентностью и получающие распространение преимущественно в тех случаях, когда чувствительные формы подавлены антибиотиком. С популяционно-генетической точки зрения этот процесс обратим. Поэтому при временном изъятии антибиотика из арсенала лечебных средств устойчивые формы микроорганизмов в популяциях вновь заменяются чувствительными формами, которые размножаются быстрее.

Инфекционно-воспалительные заболевания полости рта и глотки (тонзиллит, фарингит, глоссит, стоматит и гингивит) относятся к наиболее частым причинам обращения 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 назначение лекарственных препаратов, обладающих противовоспалительным, анальгезирующим, иммунокорректирующим действием, локальных антисептиков, антимикробных, 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: глицерин 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>]. При этом хлоргексидин эффективен в отношении возбудителей инфекций, передаваемых половым путем, таких как гарднереллез, генитальный герпес; грамположительных и грамотрицательных бактерий - *Treponema spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas spp.*, *Chlamidia spp.*, *Ureaplasma spp.*, но не действует на кислотоустойчивые формы бактерий, микробные споры, грибы, обладает горьким вкусом и не активен против большинства вирусов, при длительном использовании может окрашивать зубы и язык, не совместим с некоторыми компонентами зубных паст, в некоторых случаях может вызывать раздражение слизистой, аллергические реакции, жжение, рекомендуется к применению у детей старше 12 лет, может вызывать рвоту при проглатывании.

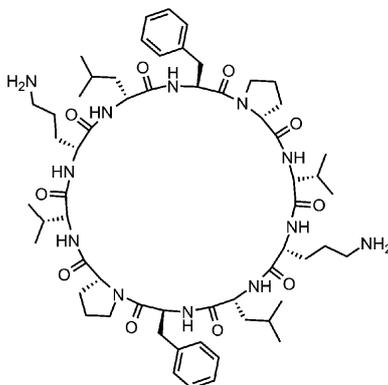
В то же время основными антибактериальными препаратами, используемыми для лечения указанной группы заболеваний, остаются антибиотики. В медицинскую практику внедряются новые поколения антибиотиков. В то же время существует тенденция наряду с поиском новых фармакологических средств максимально использовать потенциал уже известных средств.

К таким средствам относится грамицидин С, один из первых отечественных антибиотиков, впервые полученный И.Ф. Гаузе и М.Г. Бражниковой в 1942 г.

Грамицидин относится к группе полипептидных антибиотиков широкого спектра действия, оказывает бактериостатическое и бактерицидное действие на стрептококки, стафилококки, пневмококки, возбудителей анаэробной инфекции и другие микроорганизмы. Продуцируется споровой палочкой *Bacillus brevis* или *Aneurinibacillus migulanus* [патент РФ № 2627182, опубл. 03.08.2017].

Препарат обладает выраженным бактерицидным действием в отношении патогенных грамположительных и грамотрицательных бактерий, которые в большинстве случаев либо непосредственно являются причиной заболеваний полости рта и глотки, либо присоединяются вторично при изначально вирусной инфекции, - *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pneumoniae*, нейссерий 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 лабора-

торных 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.



Грамицидин С

Источник [патент РФ № 2532027, опубл. 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. Состав в виде пены пригоден в основном для нанесения на кожу и раны, и нет указания на возможность орального введения.

Известно антибактериальное средство в виде таблетки, содержащее грамицидин С и вспомогательные вещества, отличающееся тем, что оно содержит в качестве вспомогательных веществ сахарную пудру и молочный сахар при соотношении 1:1, метилцеллюлозу и стеарат кальция при следующем соотношении компонентов, мас. %:

- грамицидин С - 0,2-0,4;
- сахарная пудра - 48,1-48,4;
- сахар молочный - 48,1-48,4;
- метил целлюлоза МЦ-100 - 0,2-0,4;
- кальция стеарат - 2,8-3,0

[патент РФ № 2213558, опубл. 10.10.2003]. Недостатком раскрытого технического решения является повышенное содержание сахара, что может оказывать вредное действие на зубную эмаль, а лактоза недопустима для пациентов с её непереносимостью.

Известна 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, глицерин, лимонной кислоты моногидрат, натрия цитрат, полисорбат, метилпарабен, пропилпарабен, ароматизатор натуральный мятный, воду очищенную [патент РФ № 2633635, опубл. 16.10.2017]. Недостатком предложенного решения является отсутствие веществ с иной активностью кроме подавления роста микроорганизмов, что может снизить эффективность применяемого средства ввиду того, что патогенез воспалительных заболеваний полости рта, глотки и верхних дыхательных путей является достаточно многофакторным и сопряжен коморбидной связью с симптомами нижних дыхательных путей, такими как кашель, как показано ниже.

Известна фармацевтическая композиция для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки для местного применения, которая содержит в качестве активного начала комбинацию грамицидина С дигидрохлорида, оксibuпрокаина гидрохлорида и цетилпиридиния хлорида, в качестве вспомогательных веществ - 96%-ный этанол, сукралозу, глицерин, лимонную кислоту моногидрат, натрия цитрат, полисорбат, метилпарабен, пропилпарабен, ароматизатор натуральный мятный, воду очищенную [патент РФ № 2604576, опубл. 10.12.2016]. Осуществление изобретения позволяет снизить побочные эффекты от применения композиции с грамицидином и повысить однородность дозирования. Недостатком данного технического решения является то, что наличие анальгетика может маскировать симптомы воспаления слизистой оболочки.

Известна 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, оксibuпрокаина гидрохлорида и цетилпиридиния хлорида, в качестве вспомогательных веществ - этанол 96%, сукралозу, глицерин, лимонную кислоту моногидрат, натрия цитрат, полисорбат, метилпарабен, пропилпарабен, ароматизатор натуральный мятный, воду очищенную [патент РФ № 2627423, опубл. 08.08.2017]. Аналогично описанному выше, недос-

татком данного решения также является наличие анальгетика, действие которого может маскировать симптомы воспаления слизистой оболочки.

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 цетилипиридиния хлорид [Инструкция по медицинскому применению препарата "Граммидин с анестетиком нео", Интернет-сайт Минздрава РФ, URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg.aspx?idReg=11177>].

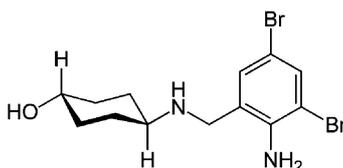
При этом инфекционно-воспалительные заболевания полости рта и глотки часто сопровождаются кашлем, что обусловлено респираторно-вирусными инфекциями, локализующимися как в верхних, так и в нижних дыхательных путях. В этих случаях кашель способствует распространению инфекции, переноса возбудителей из нижних дыхательных путей в полость глотки и раздражая слизистую верхних дыхательных путей.

Кашель - одна из частых жалоб, с которой больные обращаются к врачу. Поводом для обращения, как правило, является мучительный кашель, нарушающий качество жизни пациента, или появление вместе с кашлем других беспокоящих пациента симптомов.

Поэтому создание новых фармацевтических композиций для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки, сопровождающихся кашлем, является актуальной задачей современной фармакологии.

В терапии заболеваний, сопровождающихся кашлем с трудно отделяемой мокротой, наиболее часто используют стимуляторы моторной функции дыхательных путей, одним из которых является амброксол.

Амброксол, 4-[(2-амино-3,5-дибромфенил)метиламино]циклогексан-1-ол (и в виде гидрохлорида), - белый кристаллический порошок без запаха, слегка горького вкуса, так же как и бромгексин относится к производным алкалоида визицина, однако обладает более выраженным действием, так как является его активным метаболитом.



Амброксол

Лекарственное средство на основе амброксола стимулирует мукоцилиарную активность и оказывает отхаркивающее действие. Амброксол широко применяется в лечении кашля при ОРВИ и зарекомендовал себя как эффективное и безопасное лекарственное средство.

Высокая эффективность и хорошая переносимость амброксола позволяют некоторым зарубежным авторам рекомендовать его в качестве препарата выбора для профилактики хронического бронхита [Michnar M., Milanowski J. "Clinical evaluation of efficacy and tolerance of oral treatment with ambroxol in patients with chronic bronchitis"//Pneumonol. Alergol. Pol., 1996; 64 (suppl.1): 90-96]. Российские специалисты, изучавшие эффективность амброксола у амбулаторных больных с ХОБЛ, пришли к заключению, что муколитические свойства препарата максимально реализуются при дис- и гиперкринии, т.е. у больных с хроническим бронхитом [Новиков Ю.К., Белевский А.С. "Муколитики в комплексном лечении ХОБЛ"//Лечащий врач. 2001. - № 2 - С.62-64].

Эффективность амброксола при заболеваниях дыхательных путей доказана не только у взрослых, но и у детей [Baldini G., Gucci M., Taro D., Memmini C. "A controlled study on the action of a new formulation of ambroxol in asthmatic bronchitis in children"//Minerva Pediatr. 1989; vol. 41, pp. 91-95].

Добавление амброксола к антибактериальным препаратам у детей с инфекциями нижних дыхательных путей приводило к более быстрому по сравнению с плацебо устранению кашля и других клинических симптомов, а также нормализации рентгенологических изменений [Spatola J., Poderoso J.J., Wiewmeyer J.C., et al. "Influence of ambroxol on lung tissue penetration of amoxicillin"//Arzneimittelforschung, 1987, vol.37, pp. 965-66]. При этом отмечалась отличная переносимость препарата детьми. Безопасность амброксола подтверждается его широким использованием в неонатологии и у беременных (II и III триместры) [Kimya Y., Kucukkomurcu S., Ozan H., Uncu G. "Antenatal ambroxol usage in the prevention of infant respiratory distress syndrome. Beneficial and adverse effects"//Clin. Exp. Obstet. Gynecol., 1995, vol. 22, pp. 204-11].

Известна твердая, предназначенная для рассасывания или медленно растворяющаяся лекарственная форма фармацевтической композиции, содержащая амброксол либо одну из его фармакологически приемлемых солей и одно или несколько действующих веществ, выбранных из группы, включающей антисептики, витамины, кортикостероиды, противовоспалительные средства, антибиотики, противогрибковые средства и протеолитические ферменты, а также полутвердая лекарственная форма фармацевтической композиции, содержащей амброксол, либо одну из его фармакологически приемлемых солей и одно или несколько действующих веществ, выбранных из группы, включающей антисептики, витамины, кортикостероиды, противовоспалительные средства, антибиотики, противогрибковые средства и протеоли-

тические ферменты, в виде геля [патент РФ № 2311176, опубл. 27.11.2007]. Указанное техническое решение можно принять в качестве ближайшего аналога (прототипа). При этом в патенте РФ № 2311176 не раскрыто применение грамицидина совместно с амброксолом в лекарственных формах для местного применения в полости рта и глотки, а также нет указаний на возможность синергизма между ними.

Известна содержащая амброксол пастилка на основе сахароспиртов в качестве материала матрицы, отличающаяся тем, что она содержит фармацевтически приемлемый слоистый силикат (например, тальк) и полиэтиленгликоль и необязательно другие фармацевтические вспомогательные вещества, вкусовые добавки, соответственно ароматизаторы [евразийский патент ЕА 004044, опубл. 25.12.2003].

Известен способ лечения острого фарингита, заключающийся в местном применении гидрохлорида амброксола в дозе 10 мг в составе пригодной для распыления композиции, содержащей гидрохлорид амброксола в количестве от 1 до 30 мг/мл [евразийский патент ЕА 027291, опубл. 31.07.2017].

Однако к настоящему времени не известны комбинации грамицидина С и амброксола или их фармацевтически приемлемых солей для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки.

Авторы неожиданно обнаружили, что комбинация обладает увеличенными противовоспалительными и антибактериальными свойствами, наличие которых нельзя было предположить, исходя из уровня техники. Не желая быть связанными какой-либо теорией, авторы предполагают, что эти свойства комбинации могут быть обусловлены наличием антибактериальных [Инструкция по медицинскому применению препарата "Мукоангин, таблетки для рассасывания по 20 мг № 10", Интернет-сайт "Мини Доктор", URL: [https://mini-doctor.com/pilul/mukoangin\\_tabletki\\_dlya\\_rassasivaniya\\_po\\_mg\\_-13804.pdf](https://mini-doctor.com/pilul/mukoangin_tabletki_dlya_rassasivaniya_po_mg_-13804.pdf)] и противовоспалительных (Product monograph. Revised assessment report Procedure under Article 31 of Directive 2001/83/EC resulting from pharmacovigilance data Ambroxol and bromhexine containing medicinal products, доступно по ссылке [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Ambroxol\\_and\\_bromhexine\\_31/Recommendation\\_rovided\\_by\\_Pharmacovigilance\\_Risk\\_Assessment\\_Committee/WC500184106.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Ambroxol_and_bromhexine_31/Recommendation_rovided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500184106.pdf)) свойств амброксола и противовоспалительных свойств агентов, пермеабилизирующих биомембраны, таких как грамицидины (Famaey, J.P., Whitehouse, M.W. "About some possible anti-inflammatory properties of various membrane permeant agents" II Agents and Actions, 1975, vol. 5 (2), pp. 133-136).

Таким образом, задачей настоящего изобретения является создание новой комбинации грамицидина С и амброксола для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки.

Технические результаты:

повышение эффективности средств, содержащих грамицидин, за счет синергического эффекта грамицидина с амброксолом и, как следствие, повышение его противовоспалительных и антибактериальных свойств;

повышение безопасности, снижение побочных эффектов;

ускорение наступления лечебного эффекта,

расширение арсенала средств для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки.

Поставленная задача решается, а технический результат достигается созданием комбинации грамицидина С и амброксола или их фармацевтически приемлемых солей, для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки.

Согласно предпочтительным вариантам реализации указанный технический результат также достигается тем, что

инфекционно-воспалительные заболевания полости рта и глотки выбраны из группы, включающей фарингит, глоссит, стоматит, гингивит, аденоидит, тонзиллит и ларингит;

действующие вещества находятся в массовых соотношениях грамицидин С:амброксол от 2:1 до 1:1000;

действующие вещества находятся в массовых соотношениях грамицидин С:амброксол от 1:1 до 1:100;

действующие вещества находятся в массовых соотношениях грамицидин С:амброксол от 1:2 до 1:10;

действующие вещества находятся в массовых соотношениях грамицидин С:амброксол от 1:5 до 1:10;

действующие вещества находятся в массовых соотношениях грамицидин С:амброксол 1:5 или 1:10, или 3:25;

действующие вещества применяют в суточных дозировках

амброксол - 7,5-200 мг/сут; грамицидин - 0,2-40 мг/сут;

действующие вещества применяют в суточных дозировках

амброксол - 15-120 мг/сут; грамицидин - 1,5-12 мг/сут;

действующие вещества применяют в суточных дозировках

амброксол - 20-100 мг/сут; грамицидин - 1,5-12 мг/сут;

действующие вещества применяют в суточных дозировках

амброксол - 30-45 мг/сут; грамицидин - 1,5-4,5 мг/сут;  
действующие вещества применяют в суточных дозировках  
амброксол - 7,5-22,5 мг/сут; грамицидин - 1,5-4,5 мг/сут,  
упомянутая комбинация предназначена для местного применения в полости рта и глотке;  
амброксол и грамицидин С применяют одновременно в виде совместной лекарственной формы или двух разных лекарственных форм;

амброксол и грамицидин С применяют последовательно в виде двух разных лекарственных форм в любом порядке;

упомянутую комбинацию вводят от 1 до 6 раз в сутки;

упомянутую комбинацию вводят от 1 до 4 раз в сутки;

упомянутую комбинацию от 1 до 3 раз в сутки;

фармацевтически приемлемая соль грамицидина С представляет собой грамицидин С дигидрохлорид, а фармацевтически приемлемая соль амброксола представляет собой гидрохлорид амброксола;

упомянутая комбинация содержит по меньшей мере одно дополнительное активное вещество, выбранное из антисептика, анестетика, антибиотика, протеолитического фермента, витамина, муколитического, отхаркивающего, противовоспалительного, иммуномодулирующего, противовирусного, противогрибкового и разрушающего биоплёнку средства;

анестетик выбран из группы, включающей лидокаин, бензокаин, ультракаин, бупивакаин, дикаин, анестезин, промекаин, мепивакаин, тримекаин, оксипрокаин, ацетиламинитропропоксibenзол, диклонин, гексилрезорцинол и их фармацевтически приемлемые соли;

антибиотик выбран из группы, включающей тиротрицин, бацитрацин, амоксициллин, фузафунгин, амбазон, полимиксин, неомицин, тобрамицин и фрамицитин;

протеолитический фермент представляет собой лизоцим или папаин;

витамин выбран из декспантенола, пиридоксина или аскорбиновой кислоты;

противогрибковое средство выбрано из флуконазола или нистатина;

муколитическое средство выбрано из бромгексина, ацетилцистеина, карбоцистеина или их фармацевтически приемлемых солей;

отхаркивающее средство выбрано из экстрактов термопсиса, алтея, солодки или солей глицирризиновой кислоты;

противовоспалительное средство выбрано из нестероидных противовоспалительных средств, солей цинка, бензидамина, аллантаина, кортикостероидов или холина салицилата;

иммуномодулирующее средство выбрано из азоксимера бромида, альфа-глутамил-триптофана, пидотимода или глюкозаминилмурамилдипептида;

противовирусное средство выбрано из ацикловира, витаглутама или инозин пранобекса;

разрушающее биоплёнку средство выбрано из наночастиц серебра, арилроданинов, ферментов, бактериофагов или усиновой кислоты.

Поставленная задача также осуществляется, а технический результат достигается созданием фармацевтической композиции для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки, включающей грамицидин С и амброксол или их фармацевтически приемлемые соли, а также по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Согласно предпочтительным вариантам реализации указанный технический результат также достигается тем, что

инфекционные заболевания полости рта и глотки выбраны из группы, включающей фарингит, глосит, стоматит, гингивит, аденоидит, тонзиллит и ларингит;

фармацевтически приемлемая соль грамицидина С представляет собой грамицидин С дигидрохлорид, а фармацевтически приемлемая соль амброксола представляет собой гидрохлорид амброксола;

действующие вещества находятся в предпочтительных массовых соотношениях грамицидин С:амброксол от 2:1 до 1:1000;

действующие вещества находятся в предпочтительных массовых соотношениях грамицидин С:амброксол от 1:1 до 1:100;

действующие вещества находятся в предпочтительных массовых соотношениях грамицидин С:амброксол от 1:2 до 1:10;

действующие вещества находятся в предпочтительных массовых соотношениях грамицидин С:амброксол от 1:5 до 1:10;

действующие вещества находятся в предпочтительных массовых соотношениях грамицидин С:амброксол 1:5, 1:10 или 3:25;

упомянутая композиция предназначена для применения в суточных дозировках

амброксол - 7,5-200 мг/сут; грамицидин - 1,5-12 мг/сут;

упомянутая композиция предназначена для применения в суточных дозировках

амброксол - 15-120 мг/сут; грамицидин - 1,5-12 мг/сут;

упомянутая композиция предназначена для применения в суточных дозировках

амброксол - 30-45 мг/сут; грамицидин - 1,5-4,5 мг/сут;

упомянутая композиция предназначена для применения в суточных дозировках амброксол - 7,5-22,5 мг/сут; грамицидин - 1,5-4,5 мг/сут;  
упомянутую композицию применяют от 1 до 6 раз в сутки;  
упомянутую композицию применяют от 1 до 4 раз в сутки;  
упомянутую композицию применяют от 1 до 3 раз в сутки;

упомянутая композиция содержит по меньшей мере одно дополнительное активное вещество, выбранное из антисептика, анестетика, антибиотика, протеолитического фермента, витамина, муколитического, отхаркивающего, противовоспалительного, иммуномодулирующего, противовирусного, противогрибкового и разрушающего биоплёнку средства;

анестетик выбран из группы, включающей лидокаин, бензокаин, ультракаин, бупивакаин, дикаин, анестезин, промекаин, мепивакаин, тримекаин, оксibuпрокаин, ацетиламинонитропропоксibenзол, диклонин, гексилрезорцинол и их фармацевтически приемлемые соли;

антибиотик выбран из группы, включающей тиротрицин, бацитрацин, амоксициллин, фузафунгин, амбазон, полимиксин, неомицин, тобрамицин и фрамицитин;

протеолитический фермент представляет собой лизоцим или папаин;

витамин выбран из декспантенола, пиридоксина или аскорбиновой кислоты;

противогрибковое средство выбрано из флуконазола или нистатина;

муколитическое средство выбрано из бромгексина, ацетилцистеина, карбоцистеина или их фармацевтически приемлемых солей;

отхаркивающее средство выбрано из экстрактов термопсиса, алтея, солодки или солей глицирризиновой кислоты;

противовоспалительное средство выбрано из нестероидных противовоспалительных средств, солей цинка, бензидамина, аллантаина, кортикостероидов или холина салицилата;

иммуномодулирующее средство выбрано из азоксимера бромида, альфа-глутамил-триптофана, пидотимода или глюкозаминилмурамилдипептида;

противовирусное средство выбрано из ацикловира, витаглутама или инозин пранобекса;

разрушающее биоплёнку средство выбрано из наночастиц серебра, арилроданинов, ферментов, бактериофагов или усиновой кислоты,

в качестве вспомогательных веществ упомянутая композиция дополнительно содержит подсластитель и/или ароматизатор;

подсластитель выбран из группы, включающей мальтит, изомальтит, сукралозу, глюкозу, сахарозу, фруктозу, сахарин, цикламат, аспартам, сорбит, ксилит, стевиозид, маннит, ацесульфам, неотам, лактитол и их фармацевтически приемлемые соли;

ароматизатор представляет собой малиновый, клубничный, абрикосовый, мятный, грушевый, дынный, манговый, лимонадный или сливовый ароматизатор;

упомянутая композиция предназначена для местного применения;

упомянутая композиция представлена в форме раствора для местного применения;

в качестве вспомогательных веществ упомянутая композиция содержит регулятор pH, поверхностно-активное вещество, консервант и воду;

упомянутая композиция дополнительно содержит загуститель;

регуляторы pH выбраны из группы, включающей органические кислоты и их соли;

органическая кислота выбрана из группы, включающей яблочную кислоту, аскорбиновую кислоту, лимонную кислоту, уксусную кислоту, янтарную кислоту, винную кислоту, фумаровую кислоту, молочную кислоту, аспарагиновую кислоту, глутаровую кислоту, глутаминовую кислоту, сорбиновую кислоту;

pH композиции находится в диапазоне 3,0-8,0;

pH композиции находится в диапазоне 5,0-7,0;

pH композиции находится в диапазоне 6,0-7,0;

поверхностно-активные вещества выбраны из группы, включающей оксипропилированные эфиры сорбитана, эфиры полиэтиленгликоля с жирными гидроксикислотами, моноглицериды жирных кислот, эфиры жирных кислот и сахарозы или сорбитана;

консерванты выбраны из группы, включающей бензиловый спирт, уротропин, этилендиаминтетрауксусную кислоту, бензойную кислоту, сорбиновую кислоту, парабены, алкилпиридиний, бензетоний, и их фармацевтически приемлемые соли;

упомянутая композиция дополнительно содержит сорастворитель, выбранный из низкомолекулярных алифатических спиртов;

сорастворитель представляет собой этанол;

загуститель выбран из группы, включающей глицерин, камеди, пектин, альгиновую кислоту, гуммиарабик, агар-агар, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу и их фармацевтически приемлемые соли;

в качестве вспомогательных веществ выбраны сукралоза, глицерин, лимонная кислота, цитрат натрия, полисорбат, метилпарабен, пропилпарабен, этанол и вода;

упомянутая композиция представлена в твердой форме для диспергирования в полости рта или в твердой форме для рассасывания;

твердая форма представляет собой таблетку;  
упомянутая композиция дополнительно содержит наполнитель и один или несколько лубрикантов;  
наполнитель представляет собой сорбит, маннит, повидон, коповидон или их смеси;  
лубрикант представляет собой диоксид кремния, фармацевтически приемлемую соль стеариновой кислоты, тальк или их смеси.

Поставленная задача также осуществляется, а технический результат достигается созданием лекарственного средства местного применения для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки, включающего упомянутую комбинацию или упомянутую фармацевтическую композицию.

Согласно предпочтительным вариантам реализации указанный технический результат также достигается тем, что

упомянутое средство выполнено в форме спрея, раствора для полоскания или сиропа;  
упомянутое средство выполнено в форме диспергируемых в полости рта таблеток, диспергируемых в полости рта пастилок, таблеток для рассасывания или пастилок для рассасывания.

Поставленная задача также осуществляется, а технический результат достигается применением упомянутой комбинации или упомянутой фармацевтической композиции, или упомянутого лекарственного средства для лечения или улучшения состояния при инфекционно-воспалительном заболевании полости рта, глотки и верхних дыхательных путей местно путем орошения или путем распыления на слизистую оболочку полости рта и горла, или рассасывания, или диспергирования в полости рта.

Согласно предпочтительным вариантам реализации указанный технический результат также достигается тем, что

инфекционно-воспалительные заболевания полости рта, глотки и верхних дыхательных путей выбраны из группы, включающей фарингит, тонзиллит, пародонтит, гингивит, стоматит, глоссит, аденоидит и ларингит,

действующие вещества в упомянутой комбинации, композиции или средстве применяют в суточных дозировках

амброксол - 7,5-200 мг/сутки; грамицидин - 0,2-40 мг/сут;

действующие вещества применяют в суточных дозировках

амброксол - 15-120 мг/сут; грамицидин - 1,5-12 мг/сут;

действующие вещества в упомянутой комбинации, композиции или средстве применяют в суточных дозировках

амброксол - 20-100 мг/сутки; грамицидин- 1,5-12 мг/сут;

действующие вещества применяют в суточных дозировках

амброксол - 30-45 мг/сут; грамицидин - 1,5-4,5 мг/сут;

действующие вещества применяют в суточных дозировках

амброксол - 7,5-22,5 мг/сут; грамицидин - 1,5-4,5 мг/сут;

упомянутая комбинация, композиция или средство предназначена для местного применения в полости рта и глотки;

упомянутую комбинацию применяют от 1 до 6 раз в сутки;

упомянутую комбинацию применяют от 1 до 4 раз в сутки;

упомянутую комбинацию применяют от 1 до 3 раз в сутки.

В контексте настоящего изобретения в качестве вспомогательных средств используют

"антисептики", что предпочтительно 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, но не ограничивается ими;

"анестетики", что предпочтительно означает лидокаин, бензокаин, ультракаин, бупивакаин, дикаин, анестезин, промекаин, мепивакаин, тримекаин, оксипрокаин, ацетиламинонитропропоксибензол и их фармацевтически приемлемые соли, но не ограничивается ими;

"антибиотики", что предпочтительно означает тиротрицин, бацитрацин, амоксициллин, фузафунгин, амбазон, полимиксин, неомицин, тобрамицин и фрамицитин, но не ограничивается ими;

"протеолитический фермент", что предпочтительно означает лизоцим или папаин, но не ограничивается ими;

"витамин", что предпочтительно означает декспантенол, пиридоксин или аскорбиновую кислоту, но не ограничивается ими;

"противогрибковое средство", что предпочтительно означает флуконазол или нистатин, но не ограничивается ими;

"муколитическое средство", что предпочтительно означает бромгексин, ацетилцистеин, карбоцистеин или их фармацевтически приемлемые соли, но не ограничивается ими;

"отхаркивающее средство", что предпочтительно означает экстракт термопсиса, алтея, солодки или солей глицирризиновой кислоты, но не ограничивается ими;

"противовоспалительное средство", что предпочтительно означает нестероидные противовоспалительные

тельные средства, соли цинка, бензидамин, аллантоин, кортикостероиды или холина салицилат, но не ограничивается ими;

"иммуномодулирующее средство", что предпочтительно означает азоксимера бромид, альфа-глутамил-триптофан, пидотимод или глюкозаминилмурамилдипептид, но не ограничивается ими;

"противовирусное средство", что предпочтительно означает ацикловир, витаглутам или инозин пранобекс, но не ограничивается ими;

"разрушающее биоплёнки средство", что предпочтительно означает наночастицы серебра, арилроданины, ферменты, бактериофаги или усиновую кислоту, но не ограничивается ими;

"подсластитель", что предпочтительно означает мальтит, изомальтит, сукралозу, глюкозу, сахарозу, фруктозу, сахарин, цикламат, аспартам, сорбит, ксилит, стевиозид, маннит, ацесульфам, неотам, лактитол и их фармацевтически приемлемые соли, но не ограничивается ими;

"ароматизатор", что предпочтительно означает малиновый, клубничный, абрикосовый, мятный, грушевый, дынный, манговый, лимонадный или сливовый ароматизатор, но не ограничивается ими.

Ниже также приведены определения терминов, которые используются в описании настоящего изобретения.

"Лекарственное начало" (лекарственная субстанция, лекарственное вещество) означает физиологически активное вещество синтетического или иного (биотехнологического, растительного, животного, микробного и прочего) происхождения, обладающее фармакологической активностью и являющееся активным началом фармацевтической композиции, используемой для производства и изготовления лекарственного препарата (средства).

"Лекарственное средство (препарат)" - вещество (или смесь веществ в виде фармацевтической композиции) в виде таблеток, капсул, инъекционных форм, мазей и других готовых форм, предназначенное для восстановления, исправления или изменения физиологических функций у человека и животных, а также для лечения и профилактики болезней, диагностики, анестезии, контрацепции, косметологии и прочего.

"Фармацевтическая композиция" обозначает композицию, включающую в себя грамицидин С и амброксол или их фармацевтически приемлемые соли и по крайней мере один из компонентов, выбранных из группы, состоящей из фармацевтически приемлемых и фармакологически совместимых наполнителей, растворителей, разбавителей, носителей, вспомогательных, распределяющих средств, средств доставки, таких как консерванты, стабилизаторы, наполнители, дезинтегранты, увлажнители, эмульгаторы, суспендирующие агенты, загустители, подсластители, отдушки, ароматизаторы, антибактериальные агенты, фунгициды, лубриканты, регуляторы пролонгированной доставки, выбор и соотношение которых зависит от их природы, способа введения композиции и дозировки. Примерами суспендирующих агентов являются этоксилированный изостеариловый спирт, полиоксиэтилен, сорбит и сорбитовый эфир, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, а также иные фармацевтически приемлемые поверхностно-активные вещества, и смеси этих веществ. Защита от действия микроорганизмов может быть обеспечена с помощью разнообразных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, таких как бензиловый спирт, уротропин, этилендиаминтетрауксусная кислота, бензойная кислота, хлорбутанол, сорбиновая кислота, парабены, алкилпиридиний, бензетоний и их фармацевтически приемлемые соли и подобные им соединения. Композиция может включать также изотонические агенты, например, сахара, хлористый натрий и им подобные. Пролонгированное действие композиции может быть обеспечено с помощью агентов, замедляющих абсорбцию активного начала, например, таких как гидрофильные полимерные замедлители высвобождения, например, производные целлюлозы, полиэтиленоксид, желатин, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, альгинаты, карбомеры, гидрофобные замедлители высвобождения, такие как глицерилбегенат, моностеарат алюминия. Примерами подходящих носителей, растворителей, разбавителей и средств доставки являются вода, этанол, полиспирты, буферные растворы, а также их смеси, растительные масла (такие как оливковое масло) и инъекционные органические сложные эфиры (такие как этилолеат). Примерами наполнителей являются лактоза, молочный сахар, микрокристаллическая целлюлоза, цитрат натрия, карбонат кальция, фосфат кальция и им подобные. Для регулирования pH могут быть использованы различные органические и неорганические кислоты, такие как яблочная, аскорбиновая, лимонная, уксусная, янтарная, винная, фумаровая, молочная, аспарагиновая, глутаровая, глутаминовая, сорбиновая кислоты. Примерами диспергирующих агентов и распределяющих средств являются крахмал, альгиновая кислота и ее соли, силикаты. Примерами лубрикантов являются стеарат магния, лаурилсульфат натрия, тальк, а также полиэтиленгликоль с высоким молекулярным весом. Фармацевтическая композиция для перорального, сублингвального, трансдермального, внутримышечного, внутривенного, подкожного, местного или ректального введения активного начала, одного или в комбинации с другим активным началом, может быть введена животным и людям в стандартной форме введения, в виде смеси с традиционными фармацевтическими носителями. Пригодные стандартные формы введения включают пероральные формы, такие как таблетки, желатиновые капсулы, пилюли, порошки, гранулы, жевательные резинки и пероральные растворы или суспензии, сублингвальные и трансбуккальные формы введения, аэрозоли, имплантаты, местные, трансдермальные, подкожные, внутримышечные, внутривенные, интраназальные или внутриглаз-

ные формы введения и ректальные формы введения.

"Фармацевтически приемлемая соль" означает относительно нетоксичные органические и неорганические соли кислот и оснований, заявленных в настоящем изобретении. Эти соли могут быть получены *in situ* в процессе синтеза, выделения или очистки соединений или приготовлены специально. В частности, соли оснований могут быть получены специально, исходя из очищенного свободного основания заявленного соединения и подходящей органической или неорганической кислоты. Примерами полученных таким образом солей являются гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, бисульфаты, фосфаты, нитраты, ацетаты, оксалаты, валериаты, олеаты, пальмитаты, стеараты, лаураты, бораты, бензоаты, лактаты, тозилаты, цитраты, малеаты, фумараты, сукцинаты, тартраты, мезилаты, малонаты, салицилаты, пропионаты, этансульфонаты, бензолсульфонаты, сульфаматы и им подобные (Подробное описание свойств таких солей дано в Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts"//J. Pharm. Sci. 1977, 66: 1-19). Соли заявленных кислот также могут быть специально получены реакцией очищенной кислоты с подходящим основанием, при этом могут быть синтезированы соли металлов и аминов. К металлическим относятся соли натрия, калия, кальция, бария, цинка, магния, лития и алюминия, наиболее желательными из которых являются соли натрия и калия. Подходящими неорганическими основаниями, из которых могут быть получены соли металлов, являются гидроксид, карбонат, бикарбонат и гидрид натрия, гидроксид и бикарбонат калия, поташ, гидроксид лития, гидроксид кальция, гидроксид магния, гидроксид цинка. В качестве органических оснований, из которых могут быть получены соли заявленных кислот, выбраны амины и аминокислоты, обладающие достаточной основностью, чтобы образовать устойчивую соль, и пригодные для использования в медицинских целях (в частности, они должны обладать низкой токсичностью). К таким аминам относятся аммиак, метиламин, диметиламин, триметиламин, этиламин, диэтиламин, триэтиламин, бензиламин, дибензиламин, дициклогексиламин, пиперазин, этилпиперидин, трис(гидроксиметил)аминометан и подобные им. Кроме того, для солеобразования могут быть использованы гидроокиси тетраалкиламмония, например, такие как холин, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний и им подобные. В качестве аминокислот могут быть использованы основные аминокислоты - лизин, орнитин и аргинин. Предпочтительными солями грамицидина являются грамицидин гидрохлорид, предпочтительно, грамицидина дигидрохлорид. Предпочтительной солью амброксола является гидрохлорид.

Представленные ниже примеры осуществления изобретений иллюстрируют, но не ограничивают настоящее изобретение.

Пример 1. Исследование противовоспалительной активности.

Исследование противовоспалительной активности проводят на модели ультрафиолетовой эритемы у морских свинок, поскольку эта модель является наиболее адекватной для оценки противовоспалительного действия лекарственных форм для наружного применения [Swingle K., Hamilton R., Harrington J., Kvam D. "3-Benzoyldifluoromethanesulfonanilide, sodium salt (diflumidone sodium, MBR 4164-8): a new anti-inflammatory agent"//Arch. Int. Pharmacodyn, 1971, vol. 189, pp. 129-144].

Острую воспалительную эритему у морских свинок-альбиносов обоего пола массой 250-500 г вызывают облучением ультрафиолетовыми (УФ) лучами участка кожи живота (3×4 см, лишённого шерсти за 1 сутки до проведения опыта). В качестве источника УФ облучения используют кварцевую лампу (длина волны 280 нм); облучение осуществляют с расстояния 10 см в течение 60 с (интенсивность излучения 25,8 Вт/м<sup>2</sup>). Выраженность эритемы и отёка кожи оценивают через 4 ч по 8-балльной шкале (для интегральной оценки реакции на облучение, где 0 баллов - отсутствие эритемы или отёка, 8 - четко выраженная эритема или отёк). Через 4 ч после облучения эритема развивается у 100% животных, суммарная интенсивность составляет 8 баллов.

66 животных случайным образом распределяли на 11 групп: плацебо (группа № 1), грамицидин С в суточных дозировках 0,2, 12 и 40 мг (группы № 2-4), амброксол в суточных дозировках 20, 100 и 200 мг (группы № 5-7), комбинация грамицидин С + амброксол в суточных дозировках 0,2 + 200 мг, 12 + 100 мг и 40 + 20 мг (группы № 8-10), и препарат сравнения тиротрицин (12 мг/сут, группа № 11).

Тиротрицин - природный полипептидный антибиотик для местного применения. Тиротрицин проявляет антибактериальную активность благодаря наличию в нем циклических и линейных полипептидов. Тиротрицин представлен соединением тироцидинов (до 70-80%) и грамицидинов (до 20-30%). Препарат вызывает бактерицидные эффекты по отношению к грамм (+) и некоторым грамм (-) бактериям (*S.aureus* (метициллинчувствительные штаммы), *S.haemolyticus*, *S.pyogenes*, *S.viridans*, *Diplococcus pneumoniae*, *Corynebact. spp.*, менингококкам, *Enterococcus faecalis*, некоторым возбудителям гонореи, трихомонадам, а также к некоторым видам грибов, включая *Candida*. Тиротрицин в зависимости от используемой дозы способен бактериостатически либо бактерицидно влиять на клостридии. Препарат разрушает бактериальную стенку путем изменения проницаемости цитоплазматической мембраны, угнетает рост и деление клеток. Препарат также снимает болевые проявления при местном использовании. [Lang C., Staiger C. Tyrothricin "An underrated agent for the treatment of bacterial skin infections and superficial wounds"//Pharmazie, 2016, vol. 71(6), pp. 299-305].

Все препараты наносили шпателем на поражённую поверхность через 4 ч после облучения и далее четыре раза в день в течение всего времени исследования в пределах указанных суточных дозировок. Все дозы приведены в пересчете на человека. Данные приведены в табл. 1. Результаты исследования показав-

ли, что у облученных животных эритема, выраженность которой была максимальна на 1-2-е сутки, наблюдалась в течение 7 суток.

В группах, получающих комбинацию грамицидина С и амброксола, показатели выраженности эритемы и отека кожи значительно снижены, что свидетельствует об эффективности их применения для уменьшения местных воспалительных реакций. Кроме этого также обнаружен синергический эффект действия данных комбинаций на всех тестируемых уровнях доз.

Пример 2. Исследование антибактериальной активности *in vitro*.

Антибактериальную активность комбинаций (табл. 2) определяли известными методами *in vitro* [Sahm D.F.S., Washington J.A. *Antibacterial Susceptibility Test: Dilution Methods/Manual of Clinical Microbiology*. Albert Balows. - Washington, D.C. -1991. - 1363P]. Активность определяли методом диффузии в агаре. На чашку Петри с мясопептонным агаром (МПА) вносили взвесь  $10^9$  колониеобразующих единиц (КОЕ) суточной культуры штаммов *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Str. faecalis*, *Bac. subtilis*, *Escherichia coli*, *Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes*, *Str. faecalis*. Испытываемый препарат в объеме 20 мкл вносили в лунки и после суточной инкубации измеряли зоны задержки роста.

У препаратов определяют методом серийных микроразведений минимальную подавляющую концентрацию (МПК) или рабочее разведение образца. Для комбинаций определяют МПК для каждого из компонентов. Готовили двухкратные разведения препарата на мясопептонном бульоне в объеме 0,1 мл в стерильном планшете (одна лунка контрольная без препарата). В каждую лунку разведения вносили  $10^3$  КОЕ изучаемой культуры микроорганизмов. Учет проводили фотометрически при длине волны 620 нм, где МПК определяют как последнее разведение, в котором отсутствовал рост культуры.

В исследовании использовали грамицидин С, амброксол, комбинации грамицидина С и амброксола в соотношениях 2:1, 1:8,33 и 1:1000 и препарат сравнения тиротрицин. Результаты исследований приведены в табл. 2.

Показано, что антибактериальная активность комбинаций грамицидина С и амброксола при совместном применении значительно выше, чем у данных препаратов, применяемых по отдельности, а также препарата сравнения.

Пример 3. Исследование антибактериальной активности *in vivo*.

Для экспериментов использовали беспородных белых крыс самцов. 66 животных случайным образом распределяли на 11 групп согласно примеру 1: плацебо (группа № 1), грамицидин С в суточных дозировках 0,2, 12 и 40 мг (группы № 2-4), амброксол в суточных дозировках 20, 100 и 200 мг (группы № 5-7), комбинация грамицидин С + амброксол в суточных дозировках 0,2 + 200 мг, 12 + 100 мг и 40 + 20 мг (группы № 8-10), и препарат сравнения тиротрицин (12 мг/сут, группа № 11).

Для моделирования стафилококковой локализованной инфекции в кожно-мышечной ране использовали штамм *Staphylococcus aureus*. Культуру выращивали в течение 24 ч на мясо-пептонном агаре при 37°C, затем на 0,9% растворе хлорида натрия готовили заражающую взвесь бактерий. По результатам контрольного высева определяли фактическое содержание живых бактерий возбудителя во взвеси.

На левом боку самцов белых крыс, ближе к позвоночнику, выщипывали шерсть на площади 1,5×1,5 см, инсулиновым шприцем вводили 0,4 мл приготовленной взвеси внутрикожно и 0,3 мл подкожно. По истечении 3 суток на месте инъекции формировалась рана, покрытая струпом. У всех животных струп снимали пинцетом и осматривали рану. Во всех случаях наблюдали некротические изменения с гнойным содержимым. Лечение проводили путём нанесения комбинаций по настоящему изобретению в указанных дозировках поверхностно.

Оценку микробной обсемененности ран проводили сразу после снятия струпа в течение недели в каждой из групп. У животных пинцетом снимали струп и к ране прижимали стерильный диск из фильтровальной бумаги диаметром 6 мм. Пропитанный содержимым раны диск помещали в 1 мл стерильного 0,9% раствора хлорида натрия, встряхивали и оставляли на 1 ч. Затем элюат разводили в 100 и 1000 раз и высевали по 0,1 мл на чашки Петри с желточно-солевым агаром, являющимся селективной средой для стафилококков. Чашки с посевами инкубировали 24 ч при 37°C, после чего подсчитывали количество выросших колоний с последующим перерасчетом колониеобразующих единиц (КОЕ) на 1 мл (табл. 3).

В группах, получающих комбинацию грамицидина С и амброксола, показатели бактериального размножения значительно снижены, что свидетельствует об эффективности их применения для лечения бактериальных инфекций. Кроме этого также обнаружен синергический эффект действия данных комбинаций на всех тестируемых уровнях доз.

Таблица 1

## Исследование противовоспалительного действия на модели ультрафиолетовой эритемы

Препарат	Доза, мг/сут	Выраженность эритемы и отека кожи, баллы (среднее ± стандартная ошибка среднего)						
		Время, сут						
		1	2	3	4	5	6	7
Плацебо	-	8,0±0,2	8,0±0,2	7,5±0,3	6,5±0,3	5,4±0,2	4,2±0,2	3,0±0,2
Грамицидин С	0,2	8,0±0,2	7,9±0,3	7,4±0,2	6,4±0,2	5,3±0,3	4,0±0,2	2,8±0,2
	12	7,8±0,2	7,5±0,1	6,5±0,3	5,6±0,2	4,5±0,3	3,4±0,2	2,6±0,2
	40	7,5±0,1	6,9±0,3	5,8±0,2	4,7±0,3	3,6±0,2	2,4±0,2	1,7±0,1
Амброксол	20	7,4±0,2	6,5±0,3	5,4±0,2	4,3±0,3	3,2±0,2	2,1±0,1	1,3±0,1
	100	7,0±0,2	6,0±0,2	4,9±0,3	3,5±0,3	2,4±0,2	1,1±0,1	0,5±0,1
	200	6,5±0,3	5,4±0,2	4,4±0,2	3,1±0,3	2,0±0,2	0,9±0,1	0,3±0,1
Грамицидин С + амброксол	0,2 + 200	5,0±0,2 *	4,2±0,2 *	3,1±0,3 *	2,0±0,2 *	1,0±0,2 *	0,3±0,1	0,0
	12 + 100	4,5±0,1 #	3,3±0,3 #	2,3±0,3 #	1,2±0,2 #	0,2±0,1 #	0,0	0,0
	40 + 20	4,8±0,2 \$	3,7±0,3 \$	2,6±0,2 \$	1,6±0,2 \$	0,7±0,1 \$	0,4±0,2	0,0
Тиротрицин	12	7,7±0,3	7,4±0,2	6,4±0,2	5,5±0,3	4,4±0,2	3,3±0,3	2,5±0,1

\*, #, \$ - достоверное отличие от ожидаемого (расчётного) аддитивного эффекта комбинации грамицидин С и амброксол (уровень значимости  $p < 0,05$ ) для каждого уровня доз в соответствующей временной точке.

Таблица 2

## Исследование антибактериальной активности in vitro, МПК, мкМ

Препарат		<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Str. pyogenes</i>	<i>Str. Faecalis</i>	<i>Bac. subtilis</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Str. pneumoniae</i>	<i>Str. Pyogenes</i>	<i>Str. faecal</i>
Грамицидин С		2,0±0,1	5,5±0,1	6,5±0,1	8,9±0,1	7,5±0,1	6,0±0,1	6,5±0,1	5,1±0,1
Амброксол		2000,0 ±5,0	5300,0 ±5,0	6400,0 ±5,0	8500,0 ±5,0	7000,0 ±5,0	6200 ±5,0	6400 ±5,0	5200,0 ±5,0
Грамицидин С + амброксол, 2:1	По амброксолу	0,4±0,1	1,2±0,1	1,3±0,1	1,4±0,1	1,3±0,1	1,5±0,1	1,3±0,1	1,1±0,1
	По грамицидину	0,7±0,1	2,3±0,1	2,5±0,1	3,7±0,1	2,6±0,1	3,0±0,1	2,5±0,1	2,1±0,1
Грамицидин С + амброксол, 1:8,33	По амброксолу	7,5±0,1	21,6±0,1	21,7±0,1	34,1±0,1	25,0±0,1	27,5±0,1	24,2±0,1	20,8±0,1
	По грамицидину	0,9±0,1	2,6±0,1	2,9±0,1	4,1±0,1	3,0±0,1	3,3±0,1	2,9±0,1	2,5±0,1
Грамицидин С + амброксол, 1:1000	По амброксолу	1600,0±2,0	4300,0±2,0	4400,0±2,0	5500,0±2,0	5000,0±2,0	4200±2,0	4400±2,0	4200,0±2,0
	По грамицидину	1,6±0,1	4,3±0,1	4,4±0,1	5,5±0,1	5,0±0,1	4,2±0,1	4,4±0,1	4,2±0,1
Тиротрицин		1,9±0,1	5,4±0,1	6,3±0,1	8,7±0,1	7,4±0,1	5,9±0,1	6,4±0,1	5,0±0,1

Таблица 3

Исследование антибактериальной активности на модели стафилококковой локализованной инфекции

Препарат	Доза, мг/сут	КОЕ/мл						
		(среднее ± стандартная ошибка среднего)						
		Время после снятия струпа, сут						
		1	2	3	4	5	6	7
Плацебо	-	2500±50	6400±50	8900±50	10500±50	11600±50	12500±50	12900±50
Грамицидин С	0,2	2400±50	2300±50	2000±50	1500±50	950±50	400±50	100±50
	12	2300±50	2000±50	1500±50	900±50	500±50	300±50	0
	40	2200±50	1900±50	1200±50	650±50	300±50	0	0
Амброксол	20	2450±50	2300±50	2200±50	2000±50	1700±50	1500±50	1350±50
	100	2400±50	2200±50	1900±50	1500±50	1250±50	800±50	400±50
	200	2350±50	2100±50	1800±50	1400±50	1100±50	750±50	300±50
Грамицидин С + амброксол	0,2 + 200	2400±50	1850±50 *	1550±50*	1150±50*	700±50*	250±50*	0
	12 + 100	2300±50	1700±50 #	1200±50#	600±50#	300±50#	0	0
	40 + 20	2200±50	1700±50 \$	1000±50\$	350±50\$	0	0	0
Гиротрицин	12	2300±50	2000±50	1500±50	900±50	500±50	300±50	0

\*, #, \$ - достоверное отличие от ожидаемого (расчётного) аддитивного эффекта комбинации грамицидин С и амброксол (уровень значимости  $p < 0,05$ ) для каждого уровня доз в соответствующей временной точке.

Пример 4. Способ получения готовой фармацевтической композиции в виде спрея.

В производственный резервуар вносят воду очищенную.

В производственный резервуар прибавляют амброксол и цетилпиридиния хлорид и перемешивают до полного растворения, осуществляют визуальный контроль до полного растворения.

В производственный резервуар прибавляют глицерин и перемешивают.

В производственный резервуар прибавляют лимонной кислоты моногидрат, натрия цитрат и сукралозу, и перемешивают до полного растворения.

В резервуар для предварительного смешивания прибавляют воду очищенную, этанол 96% и полисорбат 80, и перемешивают.

В резервуар для предварительного смешивания прибавляют грамицидина С гидрохлорид, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат и перемешивают до полного растворения.

В резервуар для предварительного смешивания прибавляют ароматизатор и перемешивают, осуществляют визуальный контроль до полного растворения.

Переносят полученный раствор в производственный резервуар.

Конечный нерасфасованный продукт перемешивают в производственном резервуаре до полной гомогенизации.

На данной стадии контролируют pH и плотность и переносят в резервуар для временного хранения. Фильтруют, заливают во флаконы и упаковывают. Примеры полученных составов приведены в табл. 4.

Таблица 4

## Готовые составы в форме спрея

Ингредиент	Масса, мг		
Грамицидин С	1,0	0,319	0,02
Амброксол	0,5	2,65	20,0
Цетилпиридиния хлорид	0,50	0,50	0,50
Метилпарабен	0,92	0,92	0,92
Пропилпарабен	0,10	0,10	0,10
Этанол	95,0	95,0	91,0
Сукралоза	1,0	1,0	1,0
Глицерин	169,5	166,85	143,0
Ароматизатор	4,1	4,1	4,1
Лимонной кислоты моногидрат	0,29	0,29	0,29
Натрия цитрат	0,11	0,11	0,11
Полисорбат	2,0	2,0	2,0
Вода очищенная	остальное, до 1 мл		

Пример 5. Способ получения готовой фармацевтической композиции в виде таблеток для рассасывания.

Способ получения указанной фармацевтической композиции в форме таблетки включает взвешивание и просеивание исходных веществ, их смешивание и таблетирование. Предпочтительно таблетирование осуществляют методом прямого прессования. Готовые таблетки могут быть упакованы в блистеры, а блистеры в картонные пачки. Примеры полученных составов приведены в табл. 5.

Таблица 5

Готовые составы в форме таблеток для рассасывания

Ингредиент	Масса, мг		
	Грамицидин С	0,7	0,35
Амброксол	0,35	2,92	24,0
Маннит	150,9	150,0	140,0
Коповидон	0,4	0,4	0,4
Кросповидон	33,15	31,83	23,076
Сорбит	3,3	3,3	3,0
Мальтит	2,4	2,4	2,0
Сахаринат натрия	2,0	2,0	2,0
Диоксид кремния коллоидный	1,8	1,8	1,5
Ароматизатор	5,0	5,0	4,0
Масса таблетки	200	200	200

Изобретение может быть использовано в медицине, химии, фармакологии и химико-фармацевтической промышленности.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Комбинация грамицидина С и амброксола или их фармацевтически приемлемых солей для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки, отличающаяся тем, что грамицидин С и амброксол находятся в массовых соотношениях от 2:1 до 1:1000 (грамицидин С:амброксол).

2. Комбинация по п.1, где инфекционно-воспалительные заболевания полости рта и глотки выбраны из группы, включающей фарингит, глоссит, стоматит, гингивит, аденоидит, тонзиллит и ларингит.

3. Комбинация по п.1, отличающаяся тем, что действующие вещества находятся в массовых соотношениях грамицидин С:амброксол от 1:1 до 1:100.

4. Комбинация по п.3, отличающаяся тем, что действующие вещества находятся в массовых соотношениях грамицидин С:амброксол от 1:2 до 1:10.

5. Комбинация по п.4, отличающаяся тем, что действующие вещества находятся в массовых соотношениях грамицидин С:амброксол от 1:5 до 1:10.

6. Комбинация по п.5, отличающаяся тем, что действующие вещества находятся в массовых соотношениях грамицидин С:амброксол 1:5, или 1:10, или 3:25.

7. Комбинация по п.1, отличающаяся тем, что упомянутая комбинация предназначена для местного применения в полости рта и глотке.

8. Комбинация по п.1, в которой фармацевтически приемлемая соль грамицидина С представляет собой грамицидин С дигидрохлорид, а фармацевтически приемлемая соль амброксола представляет собой гидрохлорид амброксола.

9. Комбинация по п.1, отличающаяся тем, что упомянутая комбинация содержит по меньшей мере одно дополнительное активное вещество, выбранное из антисептика, анестетика, антибиотика, протеолитического фермента, витамина, муколитического, отхаркивающего, противовоспалительного, иммуномодулирующего, противовирусного, противогрибкового и разрушающего биоплёнку средства.

10. Комбинация по п.9, отличающаяся тем, что анестетик выбран из группы, включающей лидокаин, бензокаин, ультракаин, бупивакаин, дикаин, анестезин, промекаин, мепивакаин, тримекаин, оксипрокаин, ацетиламинонитропропоксипропанол, диклонин, гексилрезорцинол и их фармацевтически приемлемые соли.

11. Комбинация по п.9, отличающаяся тем, что антибиотик выбран из группы, включающей тиротрицин, бацитрацин, амоксициллин, фузафунгин, амбазон, полимиксин, неомицин, тобрамицин и фрамицитин.

12. Комбинация по п.9, отличающаяся тем, что протеолитический фермент представляет собой лизоцим или папаин.

13. Комбинация по п.9, отличающаяся тем, что витамин выбран из декспантенола, пиридоксина или

аскорбиновой кислоты.

14. Комбинация по п.9, отличающаяся тем, что противогрибковое средство выбрано из флуконазола или нистатина.

15. Комбинация по п.9, отличающаяся тем, что муколитическое средство выбрано из бромгексина, ацетилцистеина, карбоцистеина или их фармацевтически приемлемых солей.

16. Комбинация по п.9, отличающаяся тем, что отхаркивающее средство выбрано из экстрактов термопсиса, алтея, солодки или солей глицирризиновой кислоты.

17. Комбинация по п.9, отличающаяся тем, что противовоспалительное средство выбрано из нестероидных противовоспалительных средств, солей цинка, бензидамина, аллантаина, кортикостероидов или холина салицилата.

18. Комбинация по п.9, отличающаяся тем, что иммуномодулирующее средство выбрано из азокси-мера бромида, альфа-глутамил-триптофана, пидотимода или глюкозаминилмурамилдипептида.

19. Комбинация по п.9, отличающаяся тем, что противовирусное средство выбрано из ацикловира, витаглутама или инозин пранобекса.

20. Комбинация по п.9, отличающаяся тем, что разрушающее биоплёнки средство выбрано из наночастиц серебра, арилроданинов, ферментов, бактериофагов или усиновой кислоты.

21. Фармацевтическая композиция для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки, включающая грамицидин С и амброксол или их фармацевтически приемлемые соли, а также по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, отличающаяся тем, что действующие вещества находятся в предпочтительных массовых соотношениях грамицидин С:амброксол от 2:1 до 1:1000.

22. Фармацевтическая композиция по п.21, где инфекционные заболевания полости рта и глотки выбраны из группы, включающей фарингит, глоссит, стоматит, гингивит, аденоидит, тонзиллит и ларингит.

23. Фармацевтическая композиция по п.21, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемая соль грамицидина С представляет собой грамицидин С дигидрохлорид, а фармацевтически приемлемая соль амброксола представляет собой гидрохлорид амброксола.

24. Фармацевтическая композиция по п.21, в которой действующие вещества находятся в предпочтительных массовых соотношениях грамицидин С:амброксол от 1:1 до 1:100.

25. Фармацевтическая композиция по п.24, в которой действующие вещества находятся в предпочтительных массовых соотношениях грамицидин С:амброксол от 1:2 до 1:10.

26. Фармацевтическая композиция по п.25, в которой действующие вещества находятся в предпочтительных массовых соотношениях грамицидин С:амброксол от 1:5 до 1:10.

27. Фармацевтическая композиция по п.26, в которой действующие вещества находятся в предпочтительных массовых соотношениях грамицидин С:амброксол 1:5, 1:10 или 3:25.

28. Фармацевтическая композиция по п.21, отличающаяся тем, что упомянутая композиция содержит по меньшей мере одно дополнительное активное вещество, выбранное из антисептика, анестетика, антибиотика, протеолитического фермента, витамина, муколитического, отхаркивающего, противовоспалительного, иммуномодулирующего, противовирусного, противогрибкового и разрушающих биоплёнки средства.

29. Фармацевтическая композиция по п.28, отличающаяся тем, что анестетик выбран из группы, включающей лидокаин, бензокаин, ультракаин, бупивакаин, дикаин, анестезин, промекаин, мепивакаин, тримекаин, оксипрокаин, ацетиламинонитропропоксибензол, диклонин, гексилрезорцинол и их фармацевтически приемлемые соли.

30. Фармацевтическая композиция по п.28, отличающаяся тем, что антибиотик выбран из группы, включающей тиротрицин, бацитрацин, амоксициллин, фузафунгин, амбазон, полимиксин, неомицин, тобрамицин и фрамицитин.

31. Фармацевтическая композиция по п.28, отличающаяся тем, что протеолитический фермент представляет собой лизоцим или папаин.

32. Фармацевтическая композиция по п.28, отличающаяся тем, что витамин выбран из декспантенола, пиридоксина или аскорбиновой кислоты.

33. Фармацевтическая композиция по п.28, отличающаяся тем, что противогрибковое средство выбрано из флуконазола или нистатина.

34. Фармацевтическая композиция по п.28, отличающаяся тем, что муколитическое средство выбрано из бромгексина, ацетилцистеина, карбоцистеина или их фармацевтически приемлемых солей.

35. Фармацевтическая композиция по п.28, отличающаяся тем, что отхаркивающее средство выбрано из экстрактов термопсиса, алтея, солодки или солей глицирризиновой кислоты.

36. Фармацевтическая композиция по п.28, отличающаяся тем, что противовоспалительное средство выбрано из нестероидных противовоспалительных средств, солей цинка, бензидамина, аллантаина, кортикостероидов или холина салицилата.

37. Фармацевтическая композиция по п.28, отличающаяся тем, что иммуномодулирующее средство выбрано из азокси-мера бромида, альфа-глутамилтриптофана, пидотимода или глюкозаминилмурамилди-

пептида.

38. Фармацевтическая композиция по п.28, отличающаяся тем, что противовирусное средство выбрано из ацикловира, витаглутама или инозин пранобекса.

39. Фармацевтическая композиция по п.38, отличающаяся тем, что разрушающее биоплёнки средство выбрано из наночастиц серебра, арилроданинов, ферментов, бактериофагов или усниновой кислоты.

40. Фармацевтическая композиция по п.21, отличающаяся тем, что в качестве вспомогательных веществ упомянутая композиция дополнительно содержит подсластитель и/или ароматизатор.

41. Фармацевтическая композиция по п.40, отличающаяся тем, что подсластитель выбран из группы, включающей мальтит, изомальтит, сукралозу, глюкозу, сахарозу, фруктозу, сахарин, цикламат, аспартам, сорбит, ксилит, стевियोид, маннит, ацесульфам, неотам, лактитол и их фармацевтически приемлемые соли.

42. Фармацевтическая композиция по п.40, отличающаяся тем, что ароматизатор представляет собой малиновый, клубничный, абрикосовый, мятный, грушевый, дынный, манговый, лимонадный или сливовый ароматизатор.

43. Фармацевтическая композиция по любому из пп.21-42, отличающаяся тем, что упомянутая композиция предназначена для местного применения.

44. Фармацевтическая композиция по п.43, отличающаяся тем, что упомянутая композиция представлена в форме раствора для местного применения.

45. Фармацевтическая композиция по п.44, отличающаяся тем, что в качестве вспомогательных веществ упомянутая композиция содержит регулятор pH, поверхностно-активное вещество, консервант и воду.

46. Фармацевтическая композиция по п.44, отличающаяся тем, что упомянутая композиция дополнительно содержит загуститель.

47. Фармацевтическая композиция по п.45, отличающаяся тем, что регуляторы pH выбраны из группы, включающей органические кислоты и их соли.

48. Фармацевтическая композиция по п.47, отличающаяся тем, что органическая кислота выбрана из группы, включающей яблочную кислоту, аскорбиновую кислоту, лимонную кислоту, уксусную кислоту, янтарную кислоту, винную кислоту, фумаровую кислоту, молочную кислоту, аспарагиновую кислоту, глутаровую кислоту, глутаминовую кислоту, сорбиновую кислоту.

49. Фармацевтическая композиция по п.47, отличающаяся тем, что pH композиции находится в диапазоне 3,0-8,0.

50. Фармацевтическая композиция по п.49, отличающаяся тем, что pH композиции находится в диапазоне 5,0-7,0.

51. Фармацевтическая композиция по п.50, отличающаяся тем, что pH композиции находится в диапазоне 6,0-7,0.

52. Фармацевтическая композиция по п.45, отличающаяся тем, что поверхностно-активные вещества выбраны из группы, включающей оксиэтилированные эфиры сорбитана, эфиры полиэтиленгликоля с жирными гидроксикислотами, моноглицериды жирных кислот, эфиры жирных кислот и сахарозы или сорбитана.

53. Фармацевтическая композиция по п.45, отличающаяся тем, что консерванты выбраны из группы, включающей бензиловый спирт, уротропин, этилендиаминтетрауксусную кислоту, бензойную кислоту, сорбиновую кислоту, парабены, алкилпиридиний, бензетоний и их фармацевтически приемлемые соли.

54. Фармацевтическая композиция по п.44, отличающаяся тем, что упомянутая композиция дополнительно содержит сорастворитель, выбранный из низкомолекулярных алифатических спиртов.

55. Фармацевтическая композиция по п.54, отличающаяся тем, что сорастворитель представляет собой этанол.

56. Фармацевтическая композиция по п.46, отличающаяся тем, что загуститель выбран из группы, включающей глицерин, камеди, пектин, альгиновую кислоту, гуммиарабик, агар-агар, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу и их фармацевтически приемлемые соли.

57. Фармацевтическая композиция по п.43, отличающаяся тем, что в качестве вспомогательных веществ выбраны сукралоза, глицерин, лимонная кислота, цитрат натрия, полисорбат, метилпарабен, пропилпарабен, этанол и вода.

58. Фармацевтическая композиция по п.43, отличающаяся тем, что упомянутая композиция представлена в твердой форме для диспергирования в полости рта или в твердой форме для рассасывания.

59. Фармацевтическая композиция по п.59, отличающаяся тем, что твердая форма представляет собой таблетку.

60. Фармацевтическая композиция по п.59, отличающаяся тем, что упомянутая композиция дополнительно содержит наполнитель и один или несколько лубрикантов.

61. Фармацевтическая композиция по п.60, отличающаяся тем, что наполнитель представляет собой сорбит, маннит, повидон, коповидон или их смеси.

62. Фармацевтическая композиция по п.60, отличающаяся тем, что лубрикант представляет собой

диоксид кремния, фармацевтически приемлемую соль стеариновой кислоты, тальк или их смеси.

63. Лекарственное средство местного применения для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки, включающее комбинацию по любому из пп.1-20 или фармацевтическую композицию по любому из пп.21-62, где лекарственное средство выполнено в форме спрея или таблеток для рассасывания.

64. Применение комбинации по любому из пп.1-20, или фармацевтической композиции по любому из пп.21-62, или лекарственного средства по п.64 для лечения или улучшения состояния при инфекционно-воспалительном заболевании полости рта, глотки и верхних дыхательных путей местно путем орошения или путем распыления на слизистую оболочку полости рта и горла, или рассасывания, или диспергирования в полости рта.

65. Применение по п.64, отличающееся тем, что инфекционно-воспалительные заболевания полости рта, глотки и верхних дыхательных путей выбраны из группы, включающей фарингит, тонзиллит, пародонтит, гингивит, стоматит, глоссит, аденоидит и ларингит.

66. Применение по п.64, отличающееся тем, что амброксол и грамицидин С применяют одновременно в виде совместной лекарственной формы или двух разных лекарственных форм.

67. Применение по п.64, отличающееся тем, что амброксол и грамицидин С применяют последовательно в виде двух разных лекарственных форм в любом порядке.

68. Применение по п.64, отличающееся тем, что действующие вещества в упомянутой комбинации, композиции или средстве применяют в суточных дозировках

амброксол - 7,5-200 мг/сут;

грамицидин - 0,2-40 мг/сут.

69. Применение по п.64, отличающееся тем, что действующие вещества в упомянутой комбинации, композиции или средстве применяют в суточных дозировках

амброксол - 7,5-200 мг/сут;

грамицидин - 1,5-12 мг/сут.

70. Применение по п.68, отличающееся тем, что действующие вещества в упомянутой комбинации, композиции или средстве применяют в суточных дозировках

амброксол - 15-120 мг/сут;

грамицидин - 1,5-12 мг/сут.

71. Применение по п.70, отличающееся тем, что действующие вещества в упомянутой комбинации, композиции или средстве применяют в суточных дозировках

амброксол - 20-100 мг/сут;

грамицидин - 1,5-12 мг/сут.

72. Применение по п.64, отличающееся тем, что действующие вещества в упомянутой комбинации, композиции или средстве применяют в суточных дозировках

амброксол - 30-45 мг/сут;

грамицидин - 1,5-4,5 мг/сут.

73. Применение по п.64, отличающееся тем, что действующие вещества в упомянутой комбинации, композиции или средстве применяют в суточных дозировках

амброксол - 7,5-22,5 мг/сут;

грамицидин - 1,5-4,5 мг/сут.

74. Применение по п.64, отличающееся тем, что упомянутая комбинация, композиция или средство предназначены для местного применения в полости рта и глотки.

75. Применение по п.64, отличающееся тем, что упомянутую комбинацию, композицию или средство вводят от 1 до 6 раз в сутки.

76. Применение по п.75, отличающееся тем, что упомянутую комбинацию, композицию или средство вводят от 1 до 4 раз в сутки.

77. Применение по п.76, отличающееся тем, что упомянутую комбинацию, композицию или средство вводят от 1 до 3 раз в сутки.

