



(51) МПК
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 45/08 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2008133287/15**, **13.08.2008**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
13.08.2008

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: **13.08.2008**

(43) Дата публикации заявки: **20.02.2010** Бюл. № 5

(45) Опубликовано: **27.04.2011** Бюл. № 12

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске:

www.chelsma.ru/files/docs/diss/bojakovskii.doc.
 РЛС-Аптекарь. 2003, с.1131, 648, 589, 791,
 131, 1088, 596, 371, 331. RU 2042683 C1,
 27.08.1995.

Адрес для переписки:

**620041, г.Екатеринбург, ГСП-147, ул.
 Академическая/С. Ковалевской, 22/20,
 Институт органического синтеза
 им.И.Я.Постовского УрО РАН, Н.П. Туговой**

(72) Автор(ы):

**Чупахин Олег Николаевич (RU),
 Хонина Татьяна Григорьевна (RU),
 Ларионов Леонид Петрович (RU),
 Сорокин Павел Владимирович (RU),
 Иваненко Мария Владимировна (RU),
 Бойко Антон Александрович (RU),
 Коллерова Мария Станиславовна (RU),
 Зобнина Галина Александровна (RU),
 Забокрицкий Николай Александрович (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Институт органического синтеза им. И.Я.
 Постовского Уральского отделения
 Российской академии наук (RU),
 Общество с ограниченной
 ответственностью "Силафарм" (RU)**

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ГЕЛЕСОДЕРЖАЩАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ МЕСТНОГО И НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической промышленности и медицине и касается новой гелесодержащей фармацевтической композиции для местного и наружного применения для лечения заболеваний кожи, мягких тканей, тканей полости рта, в том числе пародонта, и заболеваний суставов различной этиологии. Фармацевтическая композиция содержит активное вещество и носитель - глицерогидрогель на основе сольватокмлексов глицератов кремния и титана состава $2Si(C_3H_7O_3)_4 \cdot Ti(C_3H_7O_3)_4 \cdot x C_3H_8O_3 \cdot y H_2O$, где $9 \leq x \leq 30$, $60 \leq y \leq 120$ при следующем соотношении компонентов, мас. %:

активное вещество 0,5-7,0; носитель - остальное. В качестве активного лекарственного вещества могут быть использованы антибактериальные препараты ряда фторхинолонов (например, пefлоксацин, ципрофлоксацин), метронидазол, антибиотики (например, линкомицин), нестероидные противовоспалительные средства (например, диклофенак натрия), гормональные препараты (например, дексаметазон), витамины (например, аекол), антисептики (например, хлоргексидин биглюконат), анестетики (например, лидокаина гидрохлорид) или другие биологически активные вещества. 2 н.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 47/24 (2006.01)*A61K 45/08* (2006.01)*A61P 31/00* (2006.01)*A61P 29/00* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2008133287/15, 13.08.2008**(24) Effective date for property rights:
13.08.2008

Priority:

(22) Date of filing: **13.08.2008**(43) Application published: **20.02.2010 Bull. 5**(45) Date of publication: **27.04.2011 Bull. 12**

Mail address:

**620041, g.Ekaterinburg, GSP-147, ul.
Akademicheskaja/S. Kovalevskoj, 22/20, Institut
organicheskogo sinteza im.I.Ja.Postovskogo UrO
RAN, N.P. Tugovoj**

(72) Inventor(s):

**Chupakhin Oleg Nikolaevich (RU),
Khonina Tat'jana Grigor'evna (RU),
Larionov Leonid Petrovich (RU),
Sorokin Pavel Vladimirovich (RU),
Ivanenko Marija Vladimirovna (RU),
Bojko Anton Aleksandrovich (RU),
Kollerova Marija Stanislavovna (RU),
Zobnina Galina Aleksandrovna (RU),
Zabokritskij Nikolaj Aleksandrovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Institut organicheskogo sinteza im. I.Ja.
Postovskogo Ural'skogo otdelenija Rossijskoj
akademii nauk (RU),
Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvenost'ju
"Silafarm" (RU)**

(54) GEL-CONTAINING PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR LOCAL AND EXTERNAL APPLICATION

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceutics.

SUBSTANCE: invention refers to pharmaceutical industry and medicine, and concerns a new gel-containing pharmaceutical composition for local and external application for treating the diseases of skin, soft tissues, oral tissues, including periodontium, and arthropathies of various aetiology. The pharmaceutical composition contains an active substance and a carrier glycerohydrogel of solvated complexes of silicon and titanium glycerates of the following structure $2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot \text{Ti}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot x \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot y \text{H}_2\text{O}$, where $9 \leq x \leq 30$, $60 \leq y \leq 120$ in the

following proportions, wt %: the active substance 0.5-7.0, the carrier - the rest. The active drug substance can be represented with antibacterial preparations of fluoroquinolones (e.g. pefloxacin, ciprofloxacin), metronidazole, antibiotics (e.g. lincomycin), nonsteroidal anti-inflammatory drugs (e.g. sodium diclofenac), hormonal preparations (e.g. dexamethasone), vitamins (e.g. aecol), antiseptics (e.g. chlorhexidine biguconate), anaesthetic drugs (e.g. lidocaine hydrochloride), or other biologically active substances.

EFFECT: improved efficacy of the drug.

2 cl, 7 ex

Изобретение относится к фармацевтической промышленности и медицине и касается новой фармацевтической композиции местного и наружного применения для лечения заболеваний кожи, мягких тканей, тканей пародонта и слизистой оболочки полости рта различной этиологии.

В настоящее время для приготовления мягких лекарственных форм используют различные мазевые основы: липофильные, гидрофильные, липофильно-гидрофильные. Каждая из них имеет свои достоинства и недостатки: идеальной основы не существует, однако в последнее время стали более широко использоваться гидрофильные гелевые основы (Е.Т.Чижова, Г.В.Михайлова. Медицинские и лечебно-косметические мази. М.: ВУНМЦ, 1999, 404 с.).

Основы этой группы не содержат липофильных веществ, легко растворяются в воде или смешиваются с ней, имеют хорошую консистенцию, хорошо распределяются на слизистой, легко высвобождают лекарственные вещества. При нанесении их на кожу оказывают охлаждающее действие за счет испарения воды. Некоторые основы при этом способны образовывать защитную пленку, которая легко смывается водой. В силу своей высокой осмотической активности гидрофильные гели способны поглощать значительные объемы гнойного экссудата и часто применяются в составе мазей для лечения гнойных ран.

Высокая осмотическая активность гидрофильных гелей может рассматриваться и как отрицательное свойство, так как длительный их контакт с кожей или слизистой приводит к обезвоживанию клеток. К другим недостаткам гидрофильных гелей относятся: способность подвергаться микробной контаминации, быстро высыхать; склонность к синерезису; несовместимость с целым рядом лекарственных веществ.

С целью усиления действия активных лекарственных веществ и снижения их концентрации в фармацевтических композициях местного и наружного применения используют транскутантные проводники. К наиболее часто применяемым относится диметилсульфоксид (ДМСО) (М.Д.Машковский. Лекарственные средства. М.: "Новая волна", 2005, с.108). Он обладает чрескожной проводимостью лекарственных средств, противовоспалительным, противомикробным, фибринолитическим действием.

Однако к недостаткам ДМСО относятся: неприятный запах, возможность аллергических реакций, снижение оксигенации тканей, ингибирование эндогенного дыхания.

Известны водно-глицериновый комплекс (2,3-диоксипропил)-орто-титанат гидрохлорид и фармацевтическая гелесодержащая композиция на его основе (Патент РФ №2042683, С07F 7/28, А61К 9/10, 1995 г.).

В качестве гидрофильной основы (носителя) в фармацевтической композиции используют водно-глицериновый комплекс (2,3-диоксипропил)-орто-титанат гидрохлорид состава $20 \text{ Ti} \cdot [\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{OH}]_4 \cdot 160 \text{ C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 940 \text{ H}_2\text{O} \cdot 9\text{HCl}$. Известное соединение является проводником (транскутантом) лекарственных добавок, усиливая и пролонгируя их лечебный эффект, обладает противовоспалительным, противоотечным, противозудным действием, нетоксично, не вызывает канцерогенного, мутагенного и алергизирующего действия, не кумулирует в организме.

В качестве активного вещества в фармацевтической композиции используют соединения, влияющие на функцию органов и тканей, на процессы тканевого обмена, действующие на состояние нервной системы, анальгетики, анестетики, антибактериальные средства. При этом содержание активного вещества в фармацевтической композиции составляет 0,01-10,0 мас.%. С целью уменьшения

расхода носителя композиция дополнительно может содержать разбавитель, выбранный из группы органических или неорганических соединений, таких как вазелин, ланолин, вода. При этом содержание носителя в композиции - не менее 25 мас. %.

5 В качестве недостатков известной фармацевтической композиции можно отметить достаточно высокую концентрацию соляной кислоты в составе носителя: рН водной вытяжки - от 2,6 до 4,0. Это может вызвать негативные побочные явления при ее использовании, так как рН кожи составляет 5,0-5,5. Кроме того, известный носитель
10 нельзя использовать с активными веществами, которые разрушаются в кислой среде. Следует также отметить, что носитель содержит в своем составе только титан, который не является жизненно необходимым элементом, в связи с чем не оказывает сам по себе положительного влияния на организм при использовании композиции.

15 Известен кремнийтитанорганический глицерогидрогель - глицерогидрогель на основе сольваток комплексов глицератов кремния и титана состава $2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot \text{Ti}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot x \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot y \text{H}_2\text{O}$, где $9 \leq x \leq 30$; $60 \leq y \leq 120$, который обладает комплексом положительных свойств: высокой транскутанной и противоотечной активностью, благоприятно влияет на процессы эпителизации тканей и
20 ранозаживление, нетоксичен (Патент РФ №2402495, С07F 7/28, 2008 г.). Также известна фармацевтическая композиция на основе кремнийтитанорганического глицерогидрогеля с использованием в качестве активной добавки диклофенака натрия или лидокаина гидрохлорида (www.chelsma.ru/files/docs/diss/bojakovskii.doc) (прототип). Однако указанные композиции были использованы только в качестве примеров для
25 изучения транскутанной и обезболивающей (соответственно) активности кремнийтитанорганического глицерогидрогеля и не имели оптимального состава для достижения необходимого лечебного эффекта.

30 Таким образом, перед авторами настоящего изобретения стояла задача разработать фармацевтическую композицию с широким спектром действия для местного и наружного применения на основе кремнийтитанорганического глицерогидрогеля состава $2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot \text{Ti}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot x \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot y \text{H}_2\text{O}$, где $9 \leq x \leq 30$, $60 \leq y \leq 120$ с противовоспалительным, антимикробным, ранозаживляющим, регенерирующим действием, обладающую транскутанной и трансмукоидной
35 активностью, без побочных отрицательных эффектов, с минимальными противопоказаниями к применению.

40 Поставленная задача решена путем применения новой фармацевтической композиции для местного и наружного применения, содержащей глицерогидрогель на основе сольваток комплексов глицератов кремния и титана состава... 2 $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot \text{Ti}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot x \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot y \text{H}_2\text{O}$, где $9 \leq x \leq 30$, $60 \leq y \leq 120$, соединение ряда фторхинолонов и активную добавку, отличающейся тем, что в качестве активной добавки она содержит метронидазол при следующем соотношении компонентов, мас. %:

45	соединение ряда фторхинолонов	0,25÷1,00
	метронидазол	0,25÷1,00
	глицерогидрогель на основе сольваток комплексов глицератов кремния и титана состава	
50	$2 \text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot \text{Ti}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot x \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot y \text{H}_2\text{O}$, где $9 \leq x \leq 30$, $60 \leq y \leq 120$	- остальное

Поставленная задача также решена путем применения новой фармацевтической

композиции для местного и наружного применения, содержащей глицерогидрогель на основе сольваток комплексов глицератов кремния и титана состава 2

$\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot \text{Ti}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot x \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot y \text{H}_2\text{O}$, где $9 \leq x \leq 30$, $60 \leq y \leq 120$, соединение ряда фторхинолонов и активную добавку, отличающейся тем, что в качестве активной добавки она содержит метронидазол и аекол при следующем соотношении компонентов, мас. %:

5	соединение из ряда фторхинолонов	0,25÷1,00
10	метронидазол	0,25÷1,00
	аекол	3,00÷5,00
	глицерогидрогель на основе сольваток комплексов глицератов кремния и титана состава $2 \text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot \text{Ti}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot x \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot y \text{H}_2\text{O}$, где $9 \leq x \leq 30$, $60 \leq y \leq 120$	- остальное
15		

В настоящее время в патентной и научно-технической литературе не известна фармацевтическая композиция для лечения заболеваний кожи, мягких тканей, тканей пародонта и слизистой оболочки полости рта, содержащая в качестве основы кремний-титанорганический глицерогидрогель - глицерогидрогель на основе сольваток комплексов глицератов кремния и титана состава $2 \text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot \text{Ti}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot x \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot y \text{H}_2\text{O}$, где $9 \leq x \leq 30$, $60 \leq y \leq 120$ и активные добавки в заявляемых интервалах, обладающая противовоспалительным, антимикробным, ранозаживляющим и регенерирующим действием, а также транскутанной и трансмукоидной активностью, которая была бы получена предлагаемым способом и содержала упомянутые компоненты в заявляемых интервалах.

В заявляемой фармацевтической композиции в качестве гидрофильной основы (носителя) используют глицерогидрогель на основе сольваток комплексов глицератов кремния и титана состава $2 \text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot \text{Ti}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot x \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot y \text{H}_2\text{O}$, где $9 \leq x \leq 30$, $60 \leq y \leq 120$ (Патент РФ №2402495, С07F 7/28, 2008 г.). Транскутанная и трансмукоидная активность геля приводит к существенному снижению концентрации активных веществ в композиции, одновременно пролонгируя и усиливая их лечебный эффект, при этом уменьшается их токсическое и аллергизирующее действие.

Содержание в составе гидрофильной основы эссенциального микроэлемента кремния существенно усиливает биологическую активность основы, способствуя регенерации тканей и ранозаживлению.

В качестве активного лекарственного вещества могут быть использованы антибактериальные препараты ряда фторхинолонов (например, пefлоксацин, ципрофлоксацин), метронидазол, витамины (например, аекол).

Выбор противомикробных препаратов основан на подавлении максимально широкого спектра болезнетворных микроорганизмов, включая аэробные грамположительные бактерии, аэробные грамотрицательные бактерии, анаэробные бактерии (споро- и неспорообразующие), простейшие.

Фторхинолоны обладают высокой активностью в отношении большинства грамотрицательных и многих грамположительных бактерий. Во многих случаях они проявляют активность в отношении множественно-резистентных штаммов микроорганизмов.

Входящий в состав предлагаемой композиции метронидазол оказывает антибактериальное и антипротозойное действие. Метронидазол весьма существенно дополняет действие фторхинолонов, обеспечивая синергитический антибактериальный

эффект в отношении аэробных микроорганизмов. Использование в качестве основы кремнийтитанорганического глицерогидрогеля усиливает синергитический эффект активных лекарственных добавок (фторхинолона и метронидазола) вследствие ее транскутанной активности и позволяет снизить нижний предел их содержания до 0,25 мас.%. При этом повышение содержания активных лекарственных добавок выше 1,0 мас.% нецелесообразно. Так, в случае метронидазола начинает проявляться фармацевтическая несовместимость с основой вследствие ухудшения его растворимости, а в случае фторхинолонов возможно проявление побочных эффектов, связанных с процессами фотосенсибилизации.

Аекол - витаминный препарат ранозаживляющего действия; наружно применяют при гнойно-некротических ранах, трофических язвах, ожогах. Исследования, проведенные авторами, также позволили установить пределы его количественного содержания в композиции. Содержание аекола выше 5,0 мас.% приводит к фармацевтической несовместимости с гидрофильной основой - происходит расслаивание композиции с выделением липофильной фазы аекола. Содержание аекола менее 3,0 мас.% приводит к существенному снижению фармакологической активности в плане стимуляции репаративных процессов в тканях.

В целом при содержании активных веществ менее 0,5 мас.% наблюдается снижение лечебного эффекта за счет недостаточной концентрации лекарственных компонентов, а более 7,0 мас.% эффективность лечебного действия практически не повышается (разница в показателях недостоверна), в то же время возрастает вероятность возникновения побочного действия, связанного с нарушением морфофункционального состояния тканей.

Таким образом, нельзя с очевидностью утверждать, что при использовании кремнийтитанорганического глицерогидрогеля в качестве основы фармацевтических композиций для местного и наружного применения будет обеспечена фармацевтическая (физическая, физико-химическая и химическая) совместимость с любыми активными лекарственными веществами в любом интервале их количественного содержания. При этом неочевидно также и достижение необходимого лечебного эффекта при совместном присутствии всех активных лекарственных добавок в композиции в заявляемых интервалах их количественного содержания.

В результате проведенных авторами исследований установлен качественный и количественный состав компонентов предлагаемой композиции, обеспечивающий фармацевтическую и фармакологическую совместимость и, как следствие, высокий лечебный эффект вследствие синергизма действия всех компонентов композиции.

Заявляемая фармацевтическая композиция может быть получена следующим образом. Берут носитель - кремнийтитанорганический глицерогидрогель состава $2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot \text{Ti}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot x\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot y\text{H}_2\text{O}$, где $9 \leq x \leq 30$, $60 \leq y \leq 120$, представляющий собой полупрозрачный бесцветный гель, без запаха, устойчивый при хранении, легко смываемый водой. Добавляют активное лекарственное вещество в виде тонкодисперсного порошка - субстанции с размером частиц 2-5 мкм или активное лекарственное вещество в виде тонкодисперсного порошка - субстанции с размером частиц 2-5 мкм и аекол при массовом соотношении носитель:активное вещество, равном $93,0 \div 99,5 : 0,5 \div 7,0$. Смесь тщательно перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин в смесителе роторного типа. Получают мазь белого или желтого цвета различных оттенков, мягкой консистенции при следующем соотношении компонентов, мас. %: активное вещество - 0,5-7,0; носитель - 93,0-99,5.

Аттестацию мази проводят химико-аналитическим методом.

Нижеследующие примеры характеризуют способ получения фармацевтической композиции (примеры 1-4) определение острой токсичности, изучение ранозаживляющей активности на примере экспериментальных животных и терапевтической эффективности на пациентах-добровольцах (примеры 5-7).

Пример 1. Берут 99,5 г носителя - кремнийтитанорганического глицерогидрогеля состава $2 \text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot \text{Ti}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 9 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 60 \text{H}_2\text{O}$, представляющего собой полупрозрачный бесцветный гель, без запаха, устойчивый при хранении.

Добавляют 0,25 г порошка ципрофлоксацина и 0,25 г метронидазола с размерами частиц 2-5 мкм. Смесь тщательно перемешивают в смесителе роторного типа при комнатной температуре в течение 10 мин. Получают готовую к употреблению мазь светло-желтого цвета при следующем соотношении компонентов, мас. %:

ципрофлоксацин - 0,25; метронидазол - 0,25; носитель - 99,5. Мазь соответствует требованиям к фармацевтическому средству местного применения.

Пример 2. Берут 98,0 г носителя - кремнийтитанорганического глицерогидрогеля состава $2 \text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot \text{Ti}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 30 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 120 \text{H}_2\text{O}$, представляющего собой полупрозрачный бесцветный гель, без запаха, устойчивый при хранении.

Добавляют 1,0 г порошка ципрофлоксацина и 1,0 г метронидазола с размерами частиц 2-5 мкм. Смесь тщательно перемешивают в смесителе роторного типа при комнатной температуре в течение 10 мин. Получают готовую к употреблению мазь светло-желтого цвета при следующем соотношении компонентов, мас. %:

ципрофлоксацин - 1,0; метронидазол - 1,0; носитель - 98,0. Мазь соответствует требованиям к фармацевтическому средству местного применения.

Пример 3. Берут 96,5 г носителя - кремнийтитанорганического глицерогидрогеля состава $2 \text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot \text{Ti}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 22 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 88 \text{H}_2\text{O}$, представляющего собой полупрозрачный бесцветный гель, без запаха, устойчивый при хранении.

Добавляют 0,25 г порошка пefлоксацина и 0,25 г метронидазола с размерами частиц 2-5 мкм и 3,0 г аекола. Смесь тщательно перемешивают в смесителе роторного типа при комнатной температуре в течение 10 мин. Получают готовую к употреблению мазь светло-желтого цвета при следующем соотношении компонентов, мас. %:

пefлоксацин - 0,25; метронидазол - 0,25; аекол - 3,0; носитель - 96,5. Мазь соответствует требованиям к фармацевтическому средству местного применения.

Пример 4. Берут 93,0 г носителя - кремнийтитанорганического глицерогидрогеля состава $2 \text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot \text{Ti}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 22 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 88 \text{H}_2\text{O}$, представляющего собой полупрозрачный бесцветный гель, без запаха, устойчивый при хранении.

Добавляют 1,0 г порошка пefлоксацина и 1,0 г метронидазола с размерами частиц 2-5 мкм и 5,0 г аекола. Смесь тщательно перемешивают в смесителе роторного типа при комнатной температуре в течение 10 мин. Получают готовую к употреблению мазь светло-желтого цвета при следующем соотношении компонентов, мас. %:

пefлоксацин - 1,0; метронидазол - 1,0; аекол - 5,0; носитель - 93,0. Мазь соответствует требованиям к фармацевтическому средству местного применения.

Определение острой токсичности

Испытания проведены в Уральской государственной медицинской академии.

Исследование острой токсичности заявляемой фармацевтической композиций проведено согласно Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (М.: ЗАО "ИИА (Премидиум)", 2000, 398 с.) на белых крысах подтипа линии Vistar обоего пола массой 180-230 г. Экспериментальные животные содержались в виварии при температуре 18-20°C в условиях естественного

светового цикла на стандартной диете при свободном доступе к пище и воде.

Исследуемые вещества (в соответствии с примерами 1-4) вводили в желудок через зонд и внутрибрюшинно однократно в виде 50%-ных водных суспензий.

5 После введения исследуемых веществ ежедневно наблюдали за поведением животных в течение первых суток, а в последующие 13 дней - ежедневно. В процессе эксперимента регистрировались в зависимости от дозы общая двигательная активность животных, нервно-мышечная возбудимость, рефлекс (болевого, роговичный), вегетативные реакции (саливация, диурез, дефекация).

10 Установлено, что исследуемые вещества не проявляют токсических свойств; следовательно, согласно ГОСТ 12.1.007-76 относятся к малотоксичным соединениям (IV класс опасности).

Изучение ранозаживляющего действия

15 Исследование проводили на примере процесса заживления моделированного ожога белых крыс подтипа линии Vistar массой 180-230 г. Крысы были разделены на 3 группы по 10 особей в каждой. Всем крысам были нанесены термические ожоги II-III степени на кожу боковой области размером 20×60 мм, что соответствовало 4% всей площади кожи животного. Крысы 1-й группы (контрольной) лечения не получали; у
20 крыс 2-й группы (опытной) область ожога обрабатывали мазью состава, мас. %: пefлоксаин - 1,0; метронидазол - 1,0; аекол - 5,0 (в соответствии с примером 4), у крыс 3-й группы (группы сравнения) область ожога обрабатывали 40%-ным раствором ДМСО.

25 Смазывание проводили ежедневно в течение 18-22 дней по 0,5 г - до полного заживления ран во всех группах. При этом фиксировали сроки ранозаживления по стадиям: образование грануляций; отторжение грануляционной ткани; активная эпителизация с образованием рубца.

30 Полное заживление ран в контрольной группе наблюдалось ~ на 21-е сутки. Наиболее заметное сокращение сроков заживления имело место в опытной группе по сравнению с контролем: эффективность лечения составляла 38-40%; в группе сравнения (ДМСО) эффективность лечения составляла 15-17%.

35 До нанесения ожогов и на 14-й день лечения исследовали поведенческие реакции животных («открытое поле»). После курса лечения у животных проводили общие и биохимические анализы крови, а также морфологические исследования висцеральных органов и структуры кожи.

40 Гистологические препараты готовили после фиксации тканей (сердца, легких, печени, почек, надпочечников, селезенки, кожи) 10%-ным раствором формалина и заливали парафином. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином по Ван-Гизону. Исследуемые органы - без проявлений структурных изменений.

В исследовании "открытое поле" оценивали вертикальную и горизонтальную активность животных по следующим показателям: время ухода с круга, количество пройденных квадратов, число вставаний, умываний и заглядываний в норы.

45 Наибольшее снижение активности по всем показателям наблюдалось в контрольной группе. Некоторое снижение активности было отмечено у крыс в группе сравнения.

50 В общем и биохимическом анализе крови достоверных изменений после лечения выявлено не было; показатели животных в опытной группе не отличались от показателей интактных животных.

При оценке морфологической структуры кожи были выявлены некоторые морфофункциональные проявления. Из анализа гистограмм участка ожога кожи контрольных крыс видно, что в области ожога определяется некроз эпидермиса с

перифокальной гранулоцитарной реакцией; капилляры и венулы сосочкового и подсосочкового слоев расширены с явлениями капилляростаза; в перифокальной области в сосочковом слое - пролиферация клеток фибробластного ряда; в толще дермы и гиподермы определяются периваскулярные лимфоидные инфильтраты, локализованные очагово. У крыс группы сравнения (ДМСО) в области очага также были найдены проявления некроза с периферической гранулоцитарной инфильтрацией. Более благоприятные результаты наблюдались у крыс опытной группы, причем в этом случае в существенно большей степени проявилось формирование перифокального лимфолейкоцитарного вала и уменьшились деструкция и некроз эпидермиса; при этом в результате лечения отмечено формирование значительно более эластичного послеожогового рубца.

Данные клинических исследований по применению заявляемой фармацевтической композиции для лечения заболеваний кожи, мягких тканей, тканей пародонта, слизистых оболочек полостных органов, заболеваний суставов различной этиологии на пациентах-добровольцах Свердловского областного клинического психоневрологического госпиталя для ветеранов войн и Свердловской областной стоматологической поликлиники иллюстрируются следующими примерами, свидетельствующими о высокой терапевтической эффективности заявляемой фармацевтической композиции.

Пример 5. Больной Н., 70 лет, поступил в отделение гнойной хирургии с обширными декубитальными язвами пояснично-крестовой области. На фоне общей антибактериальной и дезинтоксикационной терапии в соответствии с бактериограммами язвенных поражений, свидетельствующими о наличии смешанной микрофлоры с преобладанием золотистого стафилококка, назначено местное лечение. Ежедневно 1 раз в сутки после антисептической обработки язвенных повреждений проводили смазывание мазью состава, мас. %: ципрофлоксацин - 1,0; метронидазол - 1,0; кремнийтитанорганический глицерогидрогель состава 2 $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot \text{Ti}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 30 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 120 \text{H}_2\text{O}$ - остальное (в соответствии с примером 2). Полное очищение и эпителизация наступили на 14-е сутки.

Пример 6. Больная Н., 30 лет, обратилась в стоматологическую клинику с жалобами на термический ожог слизистой оболочки щеки. Интенсивность воспалительного процесса оценивали по выраженности гиперимии слизистой оболочки, наличию болевого синдрома и присоединении вторичной инфекции. Назначены аппликации мази состава, мас. %: пefлоксацин - 0,25; метронидазол - 0,25; аекол - 3,0 кремнийтитанорганический глицерогидрогель состава 2 $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot \text{Ti}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 22 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 88 \text{H}_2\text{O}$ - остальное (в соответствии с примером 3) на пораженный участок 2 раза в день в течение 5 дней. Отсутствие болевого синдрома и бледно-розовый цвет слизистой оболочки, а также отсутствие осложнений отмечались уже на 4-е сутки.

Пример 7. Больная К., 55 лет, диагноз: Обострение хронического генерализованного пародонтита средней тяжести. Изначальные показатели: папиллярная и маргинальная десна гиперимирована, отечна; ИГ (индекс гигиены)= 2,93; РМА (папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс)=67,40%; глубина зубодесневых карманов 5-6 мм, при зондировании отмечается кровоточивость. Лечение проводили мазью состава, мас. %: ципрофлоксацин - 1,0; метронидазол - 1,0; кремнийтитанорганический глицерогидрогель состава 2 $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot \text{Ti}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 30 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 120 \text{H}_2\text{O}$ - остальное (в соответствии с примером 2). Мазь использовали в виде аппликации 2 раза в сутки в течение 7 дней после проведения индивидуальной гигиены

полости рта. Показатели после лечения: папиллярная и маргинальная десна бледно-розовые; ИГ=1,78; РМА=37,29%; межзубная, краевая и альвеолярная десна розовая, гладкая, блестящая; кровоточивости при зондировании зубодесневых карманов нет.

5 Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что заявляемая фармацевтическая композиция для лечения заболеваний кожи, мягких тканей, тканей пародонта и слизистой оболочки полости рта обладает высоким лечебным эффектом вследствие широкого спектра действия активных компонентов и высокого уровня транскутанной и трансмукоидной активности гидрофильной основы; при этом не
10 оказывает какого-либо побочного отрицательного действия, с минимальными противопоказаниями к применению. Кроме того, фармацевтическая композиция отличается стабильностью, удобством при использовании (хорошо смывается водой) и хранении (до 1 года).

15 Заявляемая фармацевтическая композиция может найти широкое применение в медицине для лечения разнообразных патологий, что позволит не только сократить сроки лечения, но и снизить количество инъекций и число осложнений, связанных с приемом лекарственных препаратов перорально или парентерально; это позволит значительное количество больных лечить амбулаторно, без госпитализации и тем
20 самым снизить стоимость курса лечения в несколько раз.

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция для местного и наружного применения, содержащая глицерогидрогель на основе сольваток комплексов глицератов кремния и
25 титана формулы

$2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot \text{Ti}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot x \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot y \text{H}_2\text{O}$, где $9 \leq x \leq 30$, $60 \leq y \leq 120$, соединение ряда фторхинолонов и активную добавку, отличающаяся тем, что в качестве активной
30 добавки она содержит метронидазол при следующем соотношении компонентов, мас. %:

соединение ряда фторхинолонов 0,25÷1,00, метронидазол 0,25÷1,00, глицерогидрогель на основе сольваток комплексов глицератов кремния и титана состава
25 $2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot \text{Ti}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot x \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot y \text{H}_2\text{O}$,
где $9 \leq x \leq 30$, $60 \leq y \leq 120$ - остальное.

35 2. Фармацевтическая композиция для местного и наружного применения, содержащая глицерогидрогель на основе сольваток комплексов глицератов кремния и титана формулы

$2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot \text{Ti}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot x \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot y \text{H}_2\text{O}$, где $9 \leq x \leq 30$, $60 \leq y \leq 120$, соединение ряда
40 фторхинолонов и активную добавку, отличающаяся тем, что в качестве активной добавки она содержит метронидазол и аекол при следующем соотношении компонентов, мас. %:

соединение из ряда фторхинолонов 0,25÷1,00, метронидазол 0,25÷1,00, аекол 3,00÷5,00, глицерогидрогель на основе сольваток комплексов глицератов кремния и
45 титана

$2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot \text{Ti}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot x \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot y \text{H}_2\text{O}$,
где $9 \leq x \leq 30$, $60 \leq y \leq 120$ - остальное.

50