



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 463 066** (13) **C1**

(51) МПК
A61K 36/15 (2006.01)
A61K 35/14 (2006.01)
A61K 31/015 (2006.01)
A61K 31/07 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/197 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011134998/15, 19.08.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.08.2011

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 19.08.2011

(45) Опубликовано: 10.10.2012 Бюл. № 28

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Лавренова Г.В. и др. Создание полимерных пленок с пихтовым маслом для применения в оториноларингологии // *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathlogiae Respiratoriae*, 2010, vol.16, №3, p.66-69. JP 2001064163 A, 13.03.2001. WO 2002085311 A2, 31.10.2002.

Адрес для переписки:

197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8, СПбГМУ им. И.П. Павлова, патентный отдел

(72) Автор(ы):

Ярменко Андрей Ильич (RU),
 Карпищенко Сергей Анатольевич (RU),
 Авхутская Галина Спиридоновна (RU),
 Лавренова Галина Владимировна (RU),
 Матина Вера Николаевна (RU),
 Кравцова Ирина Абрамовна (RU),
 Кузнецова Ольга Георгиевна (RU),
 Николаева Ольга Юрьевна (RU),
 Павлова Елена Витальевна (RU),
 Шумилова Наталья Александровна (RU),
 Старковский Константин Игоревич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (RU)

(54) ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АНТИМИКРОБНАЯ КОМПОЗИЦИЯ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической промышленности, в частности к антимикробной композиции. Фармакологическая антимикробная композиция пролонгированного действия, включающая пихтовое масло, мирамистин, депротенинизированный диализат из крови здоровых молочных телят, ретинола ацетат, аминокaproновую кислоту, лидокаина

гидрохлорид и пленкообразующую смесь поливинилового спирта, картофельного крахмала пищевого и глицерина на основе физиологического раствора, взятые в определенном соотношении. Вышеописанная композиция обладает эффективной антимикробной активностью, гемостатическим, анестезирующим и ранозаживляющим действиями. 4 табл.

RU 2 4 6 3 0 6 6 C 1

RU 2 4 6 3 0 6 6 C 1



(51) Int. Cl.

A61K 36/15 (2006.01)*A61K 35/14* (2006.01)*A61K 31/015* (2006.01)*A61K 31/07* (2006.01)*A61K 31/167* (2006.01)*A61K 31/197* (2006.01)*A61P 31/04* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2011134998/15, 19.08.2011**

(24) Effective date for property rights:

19.08.2011

Priority:

(22) Date of filing: **19.08.2011**(45) Date of publication: **10.10.2012 Bull. 28**

Mail address:

**197022, Sankt-Peterburg, ul. L. Tolstogo, 6/8,
SPbGMU im. I.P. Pavlova, patentnyj otdel**

(72) Inventor(s):

**Jarmenko Andrej Il'ich (RU),
Karpishchenko Sergej Anatol'evich (RU),
Avkhutskaja Galina Spiridonovna (RU),
Lavrenova Galina Vladimirovna (RU),
Matina Vera Nikolaevna (RU),
Kravtsova Irina Abramovna (RU),
Kuznetsova Ol'ga Georgievna (RU),
Nikolaeva Ol'ga Jur'evna (RU),
Pavlova Elena Vital'evna (RU),
Shumilova Natal'ja Aleksandrovna (RU),
Starkovskij Konstantin Igorevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Gosudarstvennoe bjudzhetnoe obrazovatel'noe
uchrezhdenie vysshego professional'nogo
obrazovanija "Sankt-Peterburgskij
gosudarstvennyj meditsinskij universitet imeni
akademika I.P. Pavlova" Ministerstva
zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitija
Rossijskoj Federatsii (RU)****(54) PROLONGED RELEASE PHARMACOLOGICAL ANTIMICROBIAL COMPOSITION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to pharmaceutical industry, particularly to an antimicrobial composition. The prolonged release pharmaceutical antimicrobial composition containing fir oil, myramistine, deproteinised dialysate of healthy veal blood, retinol acetate, aminocaproic acid, lidocaine

hydrochloride and a film-forming mixture of polyvinyl alcohol, edible potato starch and glycerol in physiologic saline in certain proportions.

EFFECT: composition shows effective antimicrobial activity, hemostatic, anaesthetic and wound-healing activity.

4 tbl

Изобретение относится к области медицины, а именно к фармакологическим антимикробным композициям пролонгированного действия, и может быть использовано для лечения воспалительных заболеваний.

Известна фармакологическая антимикробная композиция пролонгированного действия, используемая в оториноларингологии и дерматовенерологии, включающая активные вещества хлоргексидин и клотримазол, агент, усиливающий их проникновение - димексид и стабилизирующий агент на основе смеси поливинилового спирта, картофельного крахмала и глицерина [RU №2329800 C2 от 27 июля 2008 г.].

Недостаточная антимикробная активность композиции ограничивает ее применение при выраженных воспалительных процессах.

Известна фармакологическая антимикробная композиция пролонгированного действия для лечения и профилактики болезней органов челюстно-лицевой области, включающая в качестве активного вещества биологическое вещество растительного происхождения масло лаванды и/или бергамота (0,9-1,1 мас.%), в качестве пленкообразователя - смесь поливинилового спирта, картофельного крахмала пищевого и глицерина [RU №2181583 C2 от 27 апреля 2002 г.].

Композиция обладает недостаточной антимикробной активностью при ряде воспалительных заболеваний.

Известна фармакологическая антимикробная композиция пролонгированного действия с включением пихтового масла (1,0 мас.%), димексида (10,0 мас.%) и пленкообразующей смеси поливинилового спирта, картофельного крахмала пищевого и глицерина для использования в оториноларингологии у больных после оперативных вмешательств в полости носа [Лавренова Г.В., Кравцова И.А., Павлова Е.В., Шумилова Н.А., Старковский К.И., Пестакова Л.В., Беспалова А.В. Создание полимерных пленок с пихтовым маслом для применения в оториноларингологии // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathlogiae Respiratoriae. - 2010. - Vol.16, №3. - p.66-69]. Эта композиция принята авторами за прототип.

Наиболее существенным недостатком прототипа, как и других известных лечебных средств с включением эфирных масел, следует считать недостаточно выраженную антимикробную активность. Кроме того, в композицию для лечения воспалительных процессов целесообразно включить компоненты, обладающие гемостатическим, анестезирующим и ранозаживляющим действиями.

Технический результат изобретения состоит в повышении эффективности фармакологической антимикробной композиции пролонгированного действия и уменьшении риска побочного воздействия путем усиления антимикробной активности при оптимальном соотношении компонентов, а также за счет введения компонентов, расширяющих лечебные возможности композиции.

Технический результат достигается тем, что известная фармакологическая антимикробная композиция пролонгированного действия, включающая пихтовое масло и пленкообразующую смесь поливинилового спирта, картофельного крахмала пищевого и глицерина на основе физиологического раствора, согласно изобретению дополнительно содержит мирамистин, депротенинизированный диализат из крови здоровых молочных телят, ретинола ацетат, аминокaproновую кислоту и лидокаина гидрохлорид при следующем соотношении компонентов, мас.%:

пихтовое масло	0,8-1,2
мирамистин	0,002-0,004
депротенинизированный диализат из крови здоровых молочных телят	9,0-10,0

	ретинола ацетат	0,8-1,2
	аминокапроновая кислота	23,0-27,0
	лидокаина гидрохлорид	0,9-1,1
	поливиниловый спирт	7,0-9,0
5	крахмал картофельный пищевой	7,0-9,0
	глицерин	3,5-4,5
	физиологический раствор	остальное.

Выбранные компоненты фармакологической композиции применяются в качестве лекарственных средств или входят в состав различных лекарственных форм.

10 Мирамистин - антисептик, обладающий бактерицидным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных, анаэробных и аэробных бактерий в виде монокультур и микробных ассоциаций, включая госпитальные штаммы с полирезистентностью к антибиотикам. Кроме того, мирамистин оказывает
15 противовирусное и противогрибковое действие на аскомицеты рода *Aspergillus* и рода *Penicillium*, дрожжевые грибы, дерматофиты в виде монокультур и микробных ассоциаций, включая грибковую микрофлору с резистентностью к химиотерапевтическим препаратам. Мирамистин активизирует процессы регенерации, обладает выраженной гиперосмолярной активностью, вследствие чего купирует
20 раневое и перифокальное воспаление, не обладает местным раздражающим действием и аллергизирующими свойствами, способствует снижению резистентности бактерий к антибактериальным препаратам.

Пихтовое масло является эфирным маслом, получаемым путем паровой перегонки
25 из хвои и молодых веток деревьев. Пихтовое масло содержит более 35 видов биологически активных веществ - борнеолацетат, фитонциды, каротиноиды, полиненасыщенные жирные кислоты, флавоноиды, витамины, микроэлементы и др. К основным свойствам эфирного масла пихты сибирской относят: антимикробное действие (антибактериальное, противогрибковое, противовирусное),
30 противовоспалительное действие (за счет стабилизации мембран тучных клеток), иммуномодулирующий эффект, антиоксидантная активность (нормализует показатели перекисного окисления липидов за счет снижения содержания диеновых кетонов и повышения активности каталазы), адаптогенное действие (восстанавливает
35 работоспособность на фоне умственного и физического перенапряжения, выравнивает психоэмоциональное состояние при синдроме хронической усталости) [Данилевский Н.Ф., Зинченко Т.В., Кодола Н.А. Фитотерапия в стоматологии. Киев: Здоровье, 1984. - 184 с; Зельманович Б.М., Горностаева М.П., Репях С.М. Антимикробная активность эфирных масел хвойных пород Сибири // Тез. докладов Всесоюзного семинара.
40 Красноярск. - 1981. - с.36-38, 1981; Красильников А.П., Романовская Т.Р. Микробиологический словарь, справочник. - Минск: Аеор, 1999. - 400 с., Николаевский В.В., Еременко А.Е., Иванов И.К. Биологическая активность эфирных масел. М.: Медицина, 1987. - 144 с. Сюрин С.А. Использование антиоксидантных свойств эфирных масел в лечении больных хроническим бронхитом // Пульмонология. - 1998. - №1. - с.21].

Аминокапроновая кислота обладает кровоостанавливающим действием за счет блокирования активаторов плазминогена и частичного угнетения действия плазмина. Обладает антиаллергическим действием, является ингибитором кининов [Машковский
50 М.Д. Лекарственные средства: в 2 т. Т.1. - М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2003. - 540 с.].

Ретинола ацетат является жирорастворимым витамином, получившим местное

применение при ряде поражений и заболеваний кожи [Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2 т. Т.2. - М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2003. - 608 с].

Лидокаина гидрохлорид является сильным местноанестезирующим средством, широко применяемым для проведения терминальной анестезии, в том числе в оториноларингологии и челюстно-лицевой хирургии [Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2 т. Т.1. - М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2003.- 540 с.].

Депротенинизированный стандартизованный экстракт из крови здоровых молочных телят местно используется для улучшения обменных процессов и ускорения регенерации тканей [Машковский М.Д. Лекарственные средства; в 2 т. Т.1. - М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2003. - 540 с.].

Известный стабилизирующий агент на основе поливинилового спирта в смеси с крахмалом картофельным и глицерином обеспечивает формирование стабильной, пластичной, устойчивой к механическим воздействиям полимерной пленки, обладающей хорошей адгезией к слизистым оболочкам и способностью постепенно растворяться с высвобождением из полимерной матрицы активных компонентов композиции, обеспечивая пролонгированное воздействие их на ткани организма.

Как показали исследования, активные компоненты заявляемой композиции в совокупности потенцируют действие друг друга, что позволяет снизить рекомендуемое при целевом применении количество активных веществ в составе композиции, необходимое для достижения должного лечебного действия композиции в целом, и, таким образом, уменьшить риск побочного воздействия.

На основании результатов исследований и по органолептическим свойствам композиции выбраны оптимальные концентрации пихтового масла и мирамистина в ее составе. Выявлено, что увеличение содержания пихтового масла в композиции свыше 1,2 мас.% приводит к ее маслянистости. Уменьшение концентрации пихтового масла в составе композиции ниже 0,8 мас.% приводит к снижению ее антимикробной активности.

Поскольку активные компоненты заявляемой композиции в совокупности потенцируют действие друг друга, это позволило снизить рекомендуемое при целевом применении количество мирамистина, необходимое для достижения должного лечебного действия композиции в целом, с 0,01 мас.% до 0,002 мас.% и, таким образом, уменьшить риск его побочного воздействия, обеспечив при этом должный терапевтический эффект.

Заявляемую композицию получают простым смешиванием компонентов в указанных соотношениях.

Для подтверждения антимикробной активности заявляемой композиции были проведены микробиологические исследования.

Исследования были проведены в отношении композиции по изобретению, содержащей, мас. %:

пихтовое масло	0,8
мирамистин.	0,002
депротенинизированный диализат из	
крови здоровых молочных телят	9,0
ретинола ацетат	0,8
аминокапроновая кислота	23,0
лидокаина гидрохлорид	0,9
поливиниловый спирт	7,0

крахмал картофельный пищевой	7,0
глицерин	3,5
физиологический раствор	47,998

5 (результаты исследований представлены в таблицах 1 и 3), и в отношении композиции по изобретению, содержащей, мас. %:

пихтовое масло	1,2
мирамистин	0,004
депротеинизированный диализат из	
крови здоровых молочных телят	10,0
ретинола ацетат	1,2
аминокапроновая кислота	27,0
лидокаина гидрохлорид	1,1
поливиниловый спирт	9,0
15 крахмал картофельный пищевой	9,0
глицерин	4,5
физиологический раствор	36,996

(результаты исследований представлены в таблицах 2 и 4).

20 Исследования показали, что антимикробная активность композиции сохраняется в течение 3 суток, что обеспечивает пролонгированное воздействие активных компонентов композиции в клинических условиях.

25 По результатам микробиологических исследований включение в состав композиции аминокaproновой кислоты, ретинола ацетата, лидокаина, депротеинизированного диализата из крови здоровых молочных телят не снижает ее антимикробных свойств, но расширяет лечебные возможности.

30 Из табл.1-4 видно, что по антимикробной активности заявляемая композиция значительно превышает действие композиции с пихтовым маслом и димексидом (прототип) в отношении всех исследованных тест-культур.

Таблица 1				
Антимикробная активность композиций различного состава в отношении <i>Staphylococcus aureus</i>				
Действующее вещество	Диаметр зоны угнетения роста микроорганизмов, мм			
	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки
35 Композиция, включающая пихтовое масло (1,0 мас.%) и димексид (10,0 мас.%) - прототип	5	5	4	4
Композиция, включающая пихтовое масло (0,8 мас.%) и мирамистин (0,01 мас.%)	22	19	18	15
40 Композиция, включающая пихтовое масло (0,8 мас.%) и мирамистин (0,002 мас.%)	20	18	17	16
Композиция по изобретению	21	19	18	16

Таблица 2				
Антимикробная активность композиций различного состава в отношении <i>Bacteroides spp.</i>				
Действующее вещество	Диаметр зоны угнетения роста микроорганизмов, мм			
	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки
45 Композиция, включающая пихтовое масло (1,0 мас.%) и димексид (10,0 мас.%) - прототип	3	1	-	-
Композиция, включающая пихтовое масло (0,8 мас.%) и мирамистин (0,01 мас.%)	21	20	19	17
50 Композиция, включающая пихтовое масло (0,8 мас.%) и мирамистин (0,002 мас.%)	19	18	17	15
Композиция по изобретению	21	20	19	16

Таблица 3

Антимикробная активность композиций различного состава в отношении <i>Peptostreptococcus</i> spp.				
Действующее вещество	Диаметр зоны угнетения роста микроорганизмов, мм			
	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки
5 Композиция, включающая пихтовое масло (1,0 мас.%) и димексид (10,0 мас.%) - прототип	2	-	-	-
Композиция, включающая пихтовое масло (0,8 мас.%) и мирамистин (0,01 мас.%)	20	19	17	17
Композиция, включающая пихтовое масло (0,8 мас.%) и мирамистин (0,002 мас.%)	19	18	16	16
10 Композиция по изобретению	21	20	19	18

Таблица 4

Антимикробная активность композиций различного состава в отношении <i>Candida</i> spp.				
Действующее вещество	Диаметр зоны угнетения роста микроорганизмов, мм			
	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки
15 Композиция, включающая пихтовое масло (1,0 мас.%) и димексид (10,0 мас.%) - прототип	4	3	3	2
Композиция, включающая пихтовое масло (0,8 мас.%) и мирамистин (0,01 мас.%)	19	18	18	16
20 Композиция, включающая пихтовое масло (0,8 мас.%) и мирамистин (0,002 мас.%)	19	17	17	16
Композиция по изобретению	20	19	19	17

Предлагаемая композиция позволяет повысить ее антимикробную активность, уменьшить риск побочного воздействия и сократить кратность применения.

25 Композиция обладает гемостатическим, анестезирующим и ранозаживляющим действиями.

Формула изобретения

30 Фармакологическая антимикробная композиция пролонгированного действия, включающая пихтовое масло и пленкообразующую смесь поливинилового спирта, картофельного крахмала пищевого и глицерина на основе физиологического раствора, отличающаяся тем, что дополнительно содержит мирамистин, депротеинизированный диализат из крови здоровых молочных телят, ретинола ацетат, 35 аминокaproновую кислоту и лидокаина гидрохлорид при следующем соотношении компонентов, мас. %:

	пихтовое масло	0,8-1,2
	мирамистин	0,002-0,004
40	депротеинизированный диализат из крови здоровых молочных телят	9,0-10,0
	ретинола ацетат	0,8-1,2
	аминокaproновая кислота	23,0-27,0
	лидокаина гидрохлорид	0,9-1,1
45	поливиниловый спирт	7,0-9,0
	крахмал картофельный пищевой	7,0-9,0
	глицерин	3,5-4,5
	физиологический раствор	остальное

50