

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043753**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.06.20

(21) Номер заявки
202200058

(22) Дата подачи заявки
2021.03.01

(51) Int. Cl. **A61K 9/08** (2006.01)
A61K 33/38 (2006.01)
A61K 33/32 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(54) **БИОАДГЕЗИВНОЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ СРЕДСТВО, СПОСОБ ЕГО
ИЗГОТОВЛЕНИЯ (ВАРИАНТЫ)**

(31) **2020101980**

(32) **2020.01.17**

(33) **RU**

(43) **2022.09.29**

(86) **PCT/RU2021/000086**

(87) **WO 2021/145795 2021.07.22**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
"ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
КОМПАНИЯ ОБНОВЛЕНИЕ" (RU)**

(72) Изобретатель:
**Дранников Александр Алексеевич
(RU)**

(74) Представитель:
Полещук Л.С. (RU)

(56) CN-A-106963726
CN-C-1270703
RU-C1-2563238
JP-A-2015227358
WO-A1-2019059804
EP-A1-0975357

(57) Изобретение относится к области гигиены и медицины и может быть использовано для подавления роста патогенной микрофлоры организма человека, для повышения эффективности терапии инфекционно-воспалительных заболеваний, а именно острых и хронических ринитов, наружных отитов, конъюнктивита, блефарита и бленнореи, гонорейных хронических уретритов. Задачей изобретения является разработка доступного для применения пациентами детского возраста биоадгезивного антибактериального средства, содержащего протеинат серебра, обладающего повышенной адгезией и вязкостью, которая позволяла бы проводить дисперсное распыление, при этом иметь возможность доставлять протеинат серебра наиболее точно к очагу местного воспаления, охватывая каждый его участок, при этом минимально захватывая прилежащие ткани, и возможностью достаточное для лечения время удерживаться на поверхности очага инфекции, чтобы обеспечить максимальную лечебную эффективность протеината серебра в растворенной форме. Основным методом повышения эффективности лекарственных веществ, наносимых на очаг инфекции, особенно на слизистых оболочках, является придание препарату на его основе возможности задерживаться на поверхности очага инфекции в течение более длительного времени. Данное свойство приведет к более длительному действию лекарственного вещества, которое при обычных условиях способно вымываться с поверхности слизистой оболочки. В данном изобретении лекарственным веществом, которое оказывает лечебный эффект, является протеинат серебра, который стабилизирован стабилизатором, который выполнен в виде сочетания, при определенном их соотношении, полимера ГПМЦ и биоадгезивного карбомера.

B1

043753

043753

B1

Заявляемое техническое решение относится к области гигиены и медицины, а именно к антибактериальному средству на основе протеината серебра, выполненному в виде лечебного раствора, доступного для применения пациентами детского возраста, обладающему новыми биоадгезивными свойствами, проявляя повышенную адгезию к тканям организма человека за счет синергетического действия протеината серебра и стабилизаторов, повышенной эффективностью терапии инфекционно-воспалительных заболеваний, который может быть использован для подавления роста патогенной микрофлоры организма человека, а именно острых и хронических ринитов, наружных отитов, конъюнктивита, блефарита и бленнореи, гонорейных хронических уретритов. Заявляемое техническое решение позволяет проводить дисперсное распыление лечебного раствора, за счет этого имеется возможность доставлять протеинат серебра наиболее точно к очагу местного воспаления, охватывая каждый его участок, при этом минимально захватывая прилежащие ткани, и имеется возможность удерживаться на поверхности очага инфекции достаточное для лечения время, чтобы обеспечить максимальную лечебную эффективность протеината серебра в растворенной форме.

Используемые термины:

Лечебный - что-то, предназначенное для лечения или связанное с ним (Толковый словарь русского языка Дмитриева. Д. В. Дмитриев. 2003).

Средство - предмет, приспособление (или совокупность их), необходимое для осуществления какой-нибудь деятельности. Лекарство, медицинский препарат, предмет, необходимый при лечении (Толковый словарь Ушакова. Д.Н. Ушаков. 1935-1940).

Синергетическое действие - синергизм, взаимодействие факторов, при котором эффект оказывается большим, чем сумма влияний от действия отдельных факторов; увеличение силы воздействия одного фактора при наличии в среде других однонаправленных факторов (Экологический энциклопедический словарь. - Кишинев: Главная редакция Молдавской советской энциклопедии. И.И. Дедю. 1989).

Адгезия - (от лат. Adhaesio - прилипание), возникновение связи между поверхностными слоями двух разнородных (твёрдых или жидких) тел (фаз), приведённых в соприкосновение. Является результатом межмолекулярного взаимодействия, ионной или металлической связей (Физический энциклопедический словарь - М.: Советская энциклопедия. Главный редактор А.М. Прохоров. 1983). /URL: https://dic.academic.ru/dic.nsf/enc_physics/

Сочетание(я); ср. 1. к Сочетать и Сочетаться. С. теории и практики. 2. Соединение, расположение чего-либо, образующее единство, целое (Энциклопедический словарь, /URL: <https://dic.academic.ru/dic.nsf/es/53864/>)

Лечебный (прил.) - соотносится с существительным лечение, связанный с ним. Свойственный лечению [лечение 1], характерный для него. Предназначенный для лечения [лечение 1] (Толковый словарь Ефремовой. Т. Ф. Ефремова. 2000. / URL: <http://dic.academic.ru/dic.nsf/efremova>.)

Реологические свойства (греч. rheo течь) - деформационные свойства материалов (твёрдых, жидких или газообразных) вне зависимости от того, из каких субъединиц (компонент) они состоят. Основные переменные (измеряемые в опытах или получаемые из расчетов), описывающие деформационное поведение среды, - деформации и скорости деформаций. Характер связи силовых напряжений в материале с этими переменными составляет главное содержание понятия Р. с. и отражается в виде реологического определяющего соотношения (уравнения). Важнейшее Р. с. жидкости - вязкость (Словарь физиологических терминов, М. 1987. Ответственный редактор академик О. Г. Газенко). /URL: <http://www.cnsnb.ru/AKDiL/0049/base/RR/002499.shtm>

Полимер - вещество с большой молекулярной массой, связь между атомами которого представлена в виде линейной или разветвленной цепи, а также в виде трехмерной структуры. Внутри полимера зачастую можно выделить повторяющийся структурный элемент - мономер. В зависимости от происхождения полимеры бывают природные (белки, нуклеиновые кислоты, полисахариды, каучук и другие органические вещества) и синтетические (Краткий электронный справочник по основным нефтегазовым терминам с системой перекрестных ссылок - М.: Российский государственный университет нефти и газа им. И. М. Губкина. М.А. Мохов, Л.В. Игrevский, Е.С. Новик. 2004). / URL: <https://neft.academic.ru/>

Известны лечебные антибактериальные свойства серебра протеината, обусловленные содержанием коллоидного соединения оксида серебра, нитрата серебра или другой соли серебра с желатином, сывороточным альбумином, казеином или пептоном (Алфавитный указатель лекарств РЛС, http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1143.htm).

В лечебных целях используется водный раствор протеината серебра. Однако препарат в данной форме обладает малым сроком годности в виде водного раствора (2-3 недели), ввиду чего промышленное производство раствора протеината серебра является затруднительным, и препарат изготавливается исключительно в аптеке.

Известно техническое решение, которое направлено на стабилизацию протеината серебра в готовом водном растворе путем его предварительной обработки электронным потоком в заданной дозе. (Патент RU 2646105 С1, МПК А61К 38/17, приоритет от 28.12.2016, опубл. 01.03.2018).

Известны технические решения, содержащие протеинат серебра, которые получают в форме таблеток для приготовления раствора протеината серебра перед применением.

Известно техническое решение, описывающее композицию, содержащую протеинат серебра, и способ ее производства (Патент RU 2675628 C2, МПК А61К 31/00 (2006.01), А61К 33/38 (2006.01), А61К 9/20 (2006.01), А61Р 31/04 (2006.01), МПК А61К 9/08, приоритет от 23.12.2016, опубл. 21.12.2018).

Известно техническое решение, направленное на получение водного раствора протеината серебра в домашних условиях, в котором описана антибактериальная система для подавления роста патогенной микрофлоры, композиция на ее основе, способ организации композиции на основе антибактериальной системы для подавления роста патогенной микрофлоры, выбранное в качестве прототипа заявляемого изобретения (Патент RU 2563238 C1, МПК А61К 31/79 (2006.01), А61К 33/38, приоритет от 26.03.2014, опубл. 20.09.2015).

Недостатком известных технических решений является то, что ввиду отсутствия или низкой концентрации стабилизаторов в лечебном растворе, а, следовательно, низкой вязкости и слабой адгезии, при попадании в очаг инфекции раствор протеината серебра не удерживается на необходимом для лечебного эффекта время на слизистой оболочке тканей человеческого организма, что значительно снижает терапевтический эффект лечебного средства.

Известно техническое решение, обеспечивающее оптимальное фармакологическое и клиническое действие при приеме один раз в день, которое представляет собой препарат ацеклофенака с медленным высвобождением действующего вещества (Патент RU 2540471 C2, МПК А61К 31/00, приоритет от 01.06.2011, опубл. 20.07.2014).

Известное техническое решение описывает композицию веществ, предназначенных для формирования препарата в форме таблетки, в которой сочетание гидроксипропилметилцеллюлозы (далее ГПМЦ) и карбомера обеспечивает замедленное высвобождение действующего вещества, что приводит к пролонгации его терапевтического эффекта и сокращает периодичность применения препарата.

Недостатком известного технического решения является невозможность приготовления лекарственной формы для местного применения в виде раствора, что обусловлено низкой растворимостью действующего вещества (ацеклофенака). Таким образом, доставка действующего вещества в организм пациента будет ограничена воздействием факторов желудочно-кишечного тракта, которые могут негативно повлиять на стабильность действующего вещества и, как следствие, его эффективность.

Известно техническое решение - биоадгезивные прогрессивно набухающие таблетки и способы их получения и применения (Патент US 6248358 B1, МПК А61К 31/74; А61К 31/19, А61К 47/38; А01N 25/04 приоритет от 09.08.1994, опубл. 04.02.1997).

Известно техническое решение - обратимая гелеобразующая композиция для замедленного высвобождения биологически активных субстанций и способ их применения (Патент US 6248358 B1, МПК А61К9/20; приоритет от 25.08.1998, опубл. 19.06.2001).

Известно техническое решение, описывающее технологию двойной адгезии (Патент US 2009/0324714 A1, МПК А61К 9/20, приоритет от 27.06.2008, опубл. 31.12.2009). Согласно описанию наличие ГПМЦ и карбомера в составе таблеток приводит к максимальному времени их удерживания на поверхности слизистой оболочки пациента и, таким образом, продлевает терапевтический эффект.

Недостатками известных технических решений является невозможность приготовления лекарственной формы для местного применения в виде раствора, что обусловлено высоким содержанием биоадгезивных компонентов в готовой композиции (от 10 до 50% для ГПМЦ и от 10 до 30% для карбомера).

Известно техническое решение - офтальмологические композиции, содержащие синергичную комбинацию трех полимеров (Патент US 7914803 B2, МПК А61К 31/70 (2006.01) 1971; А61К 31/75 (2006.01), приоритет от 13.06.2003, опубликовано 07.06.2007).

Известное техническое решение основано на совместном применении полимеров ГПМЦ и карбомера для увеличения вязкости готового раствора, что позволило снизить количество загружаемых в раствор компонентов, и тем самым, снизить себестоимость готовой композиции.

Недостатком известного технического решения является способ дозирования композиций в виде капель, что не позволяет точно дозировать действующее вещество. Кроме того, высокая вязкость раствора значительно увеличит время распределения капли на поверхности очага инфекции, что позволит инфекции распространиться на неповрежденные ткани и увеличит время, необходимое для лечения.

Известно техническое решение в виде биоадгезивных препаратов для наружного применения (Патент US 8920782 B2, МПК А61К 8/0 (2006.01), А61К 45/06 (2006.01), приоритет от 14.01.2005, опубл. 18.06.2009).

Недостатком известного технического решения является то, что оно предполагает содержание в составе препаратов органических растворителей, в том числе спирта этилового, в количестве 2-30%, что ограничивает использование композиции для пациентов детского возраста.

Перед автором ставилась задача разработки доступной для применения пациентами детского возраста антибактериального лечебного средства, содержащего протеинат серебра, обладающего новыми биоадгезивными свойствами, проявляя повышенную адгезию к тканям организма человека, и вязкостью, которая позволяла бы проводить дисперсное распыление, при этом иметь возможность доставлять протеинат серебра наиболее точно к очагу местного воспаления, охватывая каждый его участок, при этом минимально захватывая прилежащие ткани, и возможностью достаточное для лечения время удержи-

ваться на поверхности очага инфекции, чтобы обеспечить максимальную лечебную эффективность протеината серебра в растворенной форме.

Поставленная задача решается тем, что биоадгезивное антибактериальное средство, содержащее протеинат серебра и стабилизатор, выполнено в виде лечебного раствора, стабилизатор выполнен в виде сочетания полимера ГПМЦ и биоадгезивного карбомера, при этом лечебный раствор выполнен готовым к применению, вязкостью обеспечивающей возможность точного дозирования с использованием дозирующего устройства, а соотношение компонентов лечебного раствора в мас.% составляет

Протеинат серебра	0,5 – 5,0
ГПМЦ	0,05 – 0,5
Карбомер	0,0025 – 0,025
вода очищенная	остальное

В качестве протеината серебра может быть использован протеинат серебра сильного действия, протеинат серебра мягкого действия, в качестве воды очищенной может быть использована вода для инъекций, при этом лечебный раствор выполнен с возможностью хранения при комнатной температуре, содержащим от 0,037 до 1,0% серебра, а молекулярная масса ГПМЦ составляет не менее 200000 г/моль. Кроме того, лечебный раствор выполнен вязкостью, позволяющей осуществлять дисперсное распыление дозы через дозирующее устройство, в том числе в виде спрея, через дозирующее устройство, в том числе в виде пипетки.

В первом варианте способа получения биоадгезивного антибактериального средства, включающего использование протеината серебра и стабилизатора, стабилизатор выполняют в виде сочетания полимера ГПМЦ и биоадгезивного карбомера, готовят раствор стабилизатора, при этом в качестве растворителя используют воду очищенную, в полученный раствор стабилизатора вводят протеинат серебра, перемешивают до растворения, фильтруют с получением лечебного раствора, последний выполняют вязкостью, позволяющей помещать его в плотно закупоренный сосуд, а содержание компонентов лечебного раствора выбирают в мас.%:

Протеинат серебра	0,5 – 5,0
ГПМЦ	0,05 – 0,5
Карбомер	0,0025 – 0,025
вода очищенная	остальное

В качестве протеината серебра может быть использован протеинат серебра сильного действия, протеинат серебра мягкого действия, в качестве воды очищенной может быть использована вода для инъекций. При этом лечебный раствор выполняют хранящимся при комнатной температуре, содержащим от 0,037 до 1,0% серебра, вязкостью, позволяющей упаковывать его в закупоренный сосуд. Последний может быть выполнен в виде флакона с возможностью использования дозирующего устройства, в том числе в виде спрея; дозирующего сосуда, в том числе в виде пипетки.

Во втором варианте способа получения биоадгезивного антибактериального средства, включающего использование протеината серебра и стабилизатора, стабилизатор выполняют в виде сочетания полимера ГПМЦ и биоадгезивного карбомера, готовят твердую форму, последнюю выполняют растворимой в воде, содержащей стабилизатор и протеинат серебра, полученную твердую форму растворяют в растворителе, в качестве последнего используют воду очищенную, фильтруют с получением лечебного раствора, последний выполняют вязкостью, позволяющей помещать его в плотно закупоренный сосуд, а содержание компонентов лечебного раствора выбирают в мас.%:

Протеинат серебра	0,5 – 5,0
ГПМЦ	0,05 – 0,5
Карбомер	0,0025 – 0,025
вода очищенная	остальное

Твердая форма выполнена в виде таблетки, гранул, порошка или капсул. При этом в качестве протеината серебра может быть использован протеинат серебра сильного действия, может быть использован протеинат серебра мягкого действия, в качестве воды очищенной может быть использована вода для инъекций. Лечебный раствор выполнен хранящимся при комнатной температуре, содержащим от 0,037 до 1,0% серебра, а молекулярная масса ГПМЦ составляет не менее 200000 г/моль. Плотно закупоренный сосуд выполняют в виде флакона, выполненного с возможностью использования дозирующего устройства, в том числе в виде спрея, в виде дозирующего сосуда, в том числе в виде пипетки.

Технический эффект, достигаемый заявляемыми техническим решением, заключается в возможности применения пациентами детского возраста, в возможности получения лечебного раствора, задерживающегося на поверхности очага инфекции в течение более длительного времени соответственно, в увеличении лечебного эффекта, в возможности воздействия протеинатом серебра только на очаг местного воспаления, покрывая всю его поверхность и только его поверхность соответственно, в уменьшении воздействия на здоровые ткани, прилегающие к очагу местного воспаления, в уменьшении возникновения

побочных реакций организма человека, в том числе аллергических, в расширении арсенала средств данного назначения.

Суть заявляемого технического решения поясняется следующим.

Основным методом повышения эффективности антибактериальных средств в виде лечебных растворов, которые наносятся на очаг инфекции, особенно на слизистых оболочках, является придание лечебному раствору возможности задерживаться на поверхности очага инфекции в течение более длительного времени. Данное свойство приведет к более длительному действию активного вещества, которое при обычных условиях способно вымываться с поверхности слизистой оболочки.

В заявляемом техническом решении активным веществом, которое оказывает лечебный эффект, является протеинат серебра, который стабилизирован стабилизатором, который выполнен в виде сочетания, при определенном их соотношении, полимера ГПМЦ и биоадгезивного карбомера. Авторы использовали свойства ГПМЦ высокой молекулярной массы (от 200000 г/моль) при растворении в воде образовывать вязкие растворы, что снижает их текучесть и позволяет лучше удерживаться на наклонных поверхностях по сравнению с водой. Авторы использовали свойства карбомера обладать способностью к биоадгезии, заключающиеся в том, что растворы полимеров, принадлежащих к данной группе, имеют сродство к поверхности слизистой оболочки человека, за счет чего растворы карбомеров легко удерживаются на ее поверхности в течение длительного времени (Rowe R. C., Sheskey P., Quinn M. Handbook of pharmaceutical excipients. - Libros Digitales-Pharmaceutical Press, 2009, с. 110).

Авторами установлено соотношение ГПМЦ и карбомера, которое при подобранном соотношении содержания протеината серебра и воды позволило использовать синергетическое действие, оказываемое полимерами ГПМЦ и карбомером на реологические свойства раствора, заключающееся в совместном влиянии на вязкость и биоадгезивные свойства раствора за счет образования упорядоченной структуры в растворенном виде.

Заявляемый состав биоадгезивного антибактериального средства позволяет обеспечить максимальный антибактериальный эффект серебра за счет уменьшения текучести лечебного раствора и увеличения времени удерживания лечебного раствора на поверхности слизистой оболочки пациента, что подтверждается следующими данными:

Пример 1.

Наименование компонента	Содержание компонента в готовом лечебном растворе, мас. %	Наблюдаемый эффект
Протеинат серебра	Менее 0,5	Низкая концентрация протеината серебра приводит к снижению антимикробной активности частиц серебра и снижает эффективность средства
	От 0,5 до 5,0	Эффективная концентрация протеината серебра, обеспечивающая лечебный эффект средства
	Более 5,0	Высокая концентрация протеината серебра не оказывает влияния на эффективность композиции. Таким образом, вводить в состав композиции большее количество протеината серебра нецелесообразно
ГПМЦ	Менее 0,05	Образуется раствор низкой вязкости (менее 10 мм ² /с, что отрицательно влияет на его реологические и лечебные свойства (раствор вытекает из очага инфекции под действием гравитации).

	От 0,05 до 0,5	Вязкость раствора (в пределах 10 – 20 мм ² /с) не нарушает параметров распыления лечебного раствора при дозировании в виде спрея, при этом текучесть раствора минимальна, и средство удерживается на поверхности очага инфекции в течение длительного времени.
	Более 0,5	Образуется раствор высокой вязкости (более 20 мм ² /с), что отрицательно влияет на его реологические и лечебные свойства (распыление раствора при дозировании в виде спрея становится узконаправленным, т.е. площадь распыления становится меньше и композиция не действует на весь очаг инфекции).
Карбомер	Менее 0,0025	Биоадгезивные свойства средства не проявляются при данной концентрации, что равноценно отсутствию карбомера в составе средства. Время удерживания раствора на поверхности очага инфекции – менее 1 мин.
	От 0,0025 до 0,025	Вязкость раствора не нарушает параметров распыления средства при дозировании в виде спрея, при этом текучесть раствора минимальна, и средство удерживается на поверхности очага инфекции в течение длительного времени.
	Более 0,025	Образуется раствор высокой вязкости, что отрицательно влияет на его реологические и лечебные свойства (распыление раствора при дозировании в виде спрея становится узконаправленным, т.е. площадь распыления становится меньше и средство не действует на весь очаг инфекции).

Как видно из примера 1, заявляемое соотношение компонентов средства возможность точного дозирования лечебного раствора только на очаг инфекции, особенно на слизистую поверхность тканей, например, в виде капель или в виде спрея.

Пример 2.

Из уровня техники известно, что pH неинфицированной слизистой носа (5,5-6,5) отличается от таковой при инфекции (7,2-8,3) (England R. J. A. et al. Nasal pH measurement: a reliable and repeatable parameter //Clinical Otolaryngology & Allied Sciences. - 1999. - Т. 24. № 1, с. 67-68).

В рамках значений данных pH был проведен эксперимент по определению адгезии биоадгезивного антибактериального средства с применением реологического метода, широко используемого для данных целей специалистами в данной области.

Коротко, данный метод заключается в измерении вязкости растворов муцина (компоненты слизистой) и полимеров по отдельности, а затем совместно.

При этом для оценки величины мукоадгезии используется следующее равенство:

$$\eta_{total} = \eta_{mucin} + \eta_{polymer} + \eta_{mucoadh}, \quad (1)$$

где η_{total} - вязкость биоадгезивного антибактериального средства;

η_{mucin} - вязкость раствора муцина;

$\eta_{polymer}$ - вязкость раствора полимера (в случае настоящего изобретения, значение параметра складывается из 3 значений для растворов ГПМЦ, карбомера и протеината серебра соответственно);

$\eta_{mucoadh}$ - вязкость мукоадгезии, которая обусловлена мукоадгезивным взаимодействием муцина и биоадгезивного антибактериального средства, или вязкость мукоадгезии.

Таким образом, вязкость адгезии, характеризующая взаимодействие полимеров и муцина, будет определяться как

$$\eta_{mucoadh} = \eta_{total} - \eta_{mucin} - \eta_{гпмц} - \eta_{карбомер} - \eta_{протеинат\ серебра}, \quad (2)$$

Для определения вязкости был использован ротационный вискозиметр Fungilab Smart L, измерения проводились при температуре 37°C, что соответствует температуре пациента. В результате были получены следующие данные:

Для биоадгезивного антибактериального средства:

pH	Состав раствора	Вязкость, мПа*с	Вязкость мукоадгезии, мПа*с
6,0	Вода очищенная	1,39	-
	Муцин (5 %) + вода очищенная	50,5	-
	Карбомер (0,0025 %) + вода очищенная	1,39	-
	Карбомер (0,012 %) + вода очищенная	1,39	-
	Карбомер (0,025 %) + вода очищенная	1,46	-
	ГПМЦ (0,05 %) + вода очищенная	1,66	-
	ГПМЦ (0,25 %) + вода очищенная	4,05	-
	ГПМЦ (0,5 %) + вода очищенная	10,66	-
	Протеинат серебра (0,5 %) + вода очищенная	1,42	-
	Протеинат серебра (2,5 %) + вода очищенная	1,70	-
	Протеинат серебра (5,0 %) + вода очищенная	2,04	-
	Муцин (5 %) + Карбомер (0,0025 %) + ГПМЦ (0,05 %) + Протеинат серебра (0,5 %) + вода очищенная	75,6	20,63
	Муцин (5 %) + Карбомер (0,012 %) + ГПМЦ (0,25 %) + Протеинат серебра (2,5 %) + вода очищенная	82,3	24,66
	Муцин (5 %) + Карбомер (0,025 %) + ГПМЦ (0,5 %) + Протеинат серебра (5,0 %) + вода очищенная	93,0	28,34
7,5	Муцин (5 %) + вода очищенная	51,0	-
	Карбомер (0,0025 %) + вода очищенная	1,40	-
	Карбомер (0,012 %) + вода очищенная	1,40	-
	Карбомер (0,025 %) + вода очищенная	1,40	-
	ГПМЦ (0,05 %) + вода очищенная	2,06	-
	ГПМЦ (0,25 %) + вода очищенная	10,21	-
6,0	ГПМЦ (0,5 %) + вода очищенная	24,34	-
	Протеинат серебра (0,5 %) + вода очищенная	1,40	-
	Протеинат серебра (2,5 %) + вода очищенная	1,49	-
	Протеинат серебра (5,0 %) + вода очищенная	1,83	-
	Муцин (5 %) + Карбомер (0,0025 %) + ГПМЦ (0,05 %) + Протеинат серебра (0,5 %) + вода очищенная	78,6	22,74
	Муцин (5 %) + Карбомер (0,012 %) + ГПМЦ (0,25 %) + Протеинат серебра (2,5 %) + вода очищенная	92,1	27,66
	Муцин (5 %) + Карбомер (0,025 %) + ГПМЦ (0,5 %) + Протеинат серебра (5,0 %) + вода очищенная	109,3	30,73

Для прототипа:

pH	Состав раствора	Вязкость, мПа*с	Вязкость мукоадгезии, мПа*с	
6,0	Муцин (5 %) + вода очищенная	50,5	-	
	Поливинил-N-пирролидон (0,2 %) + вода очищенная	1,39	-	
	Протеинат серебра (0,5 %) + вода очищенная	1,42	-	
	Протеинат серебра (2,5 %) + вода очищенная	1,70	-	
	Протеинат серебра (5,0 %) + вода очищенная	2,04	-	
	Муцин (5 %) + Поливинил-N-пирролидон (0,2 %) + Протеинат серебра (0,5 %) + вода очищенная	53,8	0,49	
	Муцин (5 %) + Поливинил-N-пирролидон (0,2 %) + Протеинат серебра (2,5 %) + вода очищенная	54,1	0,51	
	Муцин (5 %) + Поливинил-N-пирролидон (0,2 %) + Протеинат серебра (5,0 %) + вода очищенная	54,5	0,57	
	7,5	Муцин (5 %) + вода очищенная	51,0	-
		Поливинил-N-пирролидон (0,2 %) + вода очищенная	1,39	-
Протеинат серебра (0,5 %) + вода очищенная		1,40	-	
Протеинат серебра (2,5 %) + вода очищенная		1,49	-	
Протеинат серебра (5,0 %) + вода очищенная		1,83	-	
Муцин (5 %) + Поливинил-N-пирролидон (0,2 %) + Протеинат серебра (0,5 %) + вода очищенная		54,5	0,71	
Муцин (5 %) + Поливинил-N-пирролидон (0,2 %) + Протеинат серебра (2,5 %) + вода очищенная		55,0	1,12	
Муцин (5 %) + Поливинил-N-пирролидон (0,2 %) + Протеинат серебра (5,0 %) + вода очищенная		55,4	1,18	

Как следует из приведенных примеров, наиболее оптимальным с точки зрения реологических свойств раствора (вязкость, биоадгезивные свойства) и его терапевтической эффективности является содержание компонентов готового лечебного раствора в мас. %:

Протеинат серебра	0,5 – 5,0
ГПМЦ	0,05 – 0,5
Карбомер	0,0025 – 0,025
вода очищенная	остальное

Пример 2 демонстрирует наличие сверхсуммарного (синергетического) биоадгезивного эффекта, состава по заявляемому техническому решению. Из представленных данных видно, что биоадгезивное антибактериальное средство в крайних и средних значениях концентрации компонентов позволяет получить лечебный раствор, обладающий большей силой адгезии при pH слизистой носа, соответствующей инфицированному состоянию. Т.е. лечебный раствор по заявляемому техническому решению может задерживаться на поверхности очага инфекции в течение более длительного времени, соответственно, что ведет к увеличению лечебного эффекта, в возможности воздействия протеинатом серебра только на очаг местного воспаления, покрывая всю его поверхность, соответственно, в уменьшении воздействия на здоровые ткани, прилегающие к очагу местного воспаления, что выражается в уменьшении возникновения побочных реакций организма человека, в том числе аллергических, в возможности применения пациентами детского возраста,

Наконец, высокие значения вязкости мукоадгезии биоадгезивного антибактериального средства к

слизистой явно демонстрирует ее биоадгезивные свойства и позволяет обеспечить технический эффект изобретения, заключающийся "в расширении арсенала средств данного назначения", а именно в создании биоадгезивного антибактериального средства протеината серебра, обладающей биоадгезивными свойствами.

В первом варианте способа получение биоадгезивного антибактериального средства осуществляют следующим образом:

ГПМЦ (с ММ не менее 200000 г/моль) и карбомер растворяют в воде очищенной;

К полученному раствору при перемешивании добавляют протеинат серебра;

Полученный раствор фильтруют;

Проводят упаковку раствора в укупоренный флакон, выполненный с возможностью дисперсного распыления дозы через дозирующее устройство, в том числе в виде спрея, или с возможностью дозирования пипеткой, а также с возможностью хранения при комнатной температуре.

Во втором варианте получение биоадгезивного антибактериального средства протеината серебра осуществляют следующим образом:

Используют протеинат серебра, который смешивают с ГПМЦ (с ММ не менее 200000 г/моль) и карбомером;

Полученную массу увлажняют смесью воды и спирта этилового;

Полученную смесь высушивают;

Проводят получение твердой растворимой в воде формы (порошка, гранул, таблеток или капсул);

Растворяют полученную твердую форму (порошок, гранулы, таблетки или капсулы) в воде очищенной объемом, достаточным для получения серебра в концентрации 0,037-1%.

Лечебный раствор выполняют вязкостью, позволяющей помещать его в укупоренный флакон.

Проводят упаковку раствора в укупоренный флакон, выполненный с возможностью дисперсного распыления дозы через дозирующее устройство, в том числе в виде спрея, или с возможностью дозирования пипеткой, а также с возможностью хранения при комнатной температуре.

Повышенная адгезия биоадгезивного антибактериального средства именно к инфицированным участкам слизистой позволяет утверждать об улучшении лечебного эффекта биоадгезивного антибактериального средства.

Для демонстрации данного эффекта в качестве примера приведен результат сравнительного определения антимикробного действия биоадгезивного антибактериального средства в сравнении с прототипом:

Пример 3.

Испытуемый раствор биоадгезивного антибактериального средства с концентрацией протеината серебра 0,8% получили с применением способа по второму способу заявляемого технического решения.

Раствор прототипа получили путем растворения твердой формы в объеме воды очищенной, достаточном для получения концентрации протеината серебра в лечебном растворе 0,8%.

Исследование антимикробного действия проводилось методом репликаций в соответствии с требованиями, ОФС.1.2.4.0002.18 "Микробиологическая чистота" Государственной фармакопеи РФ XIV издания, в качестве питательных сред для штаммов использовали следующие: среда № 1; среда № 2; среда № 8. Тест-культуры микроорганизмов: *Bacillus cereus* ATCC 8035, *Esherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Salmonella abony* IHE 103/39, *Staphylococcus aureus* 6538-P, *Candida albicans* 885-653, *Aspergillus brasiliensis* ATCC 9642.

В результате были получены следующие данные:

	Тест - культуры микроорганизмов						
	<i>Bacillus cereus</i>	<i>Esherichia coli</i>	<i>Salmonella abony</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Aspergillus brasiliensis</i>
Испытуемый раствор	++++	----	----	++++	+-	----	+----
Раствор прототипа	++++	+-	+-	++++	+-	----	+----
Контроль	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++

Условные обозначения:

---- полное подавление роста тест-культуры в опытных чашках.

+- частичное подавление роста тест-культуры в опытных чашках.

++++ рост тест-культуры в опытных чашках идентичен росту в контрольных чашках.

Как видно из примера 3, раствор биоадгезивного антибактериального средства в тех же условиях обеспечивает полное подавление роста штаммов *Esherichia coli*, *Salmonella abony*, а также обладает более ярко выраженным действием в отношении *Aspergillus brasiliensis*, что подтверждает наличие улучшенного лечебного эффекта биоадгезивного антибактериального средства по сравнению с прототипом.

Преимущества заявляемого технического решения заключаются в повышенной адгезии лечебного

раствора к инфицированным тканям человеческого организма, что впоследствии определяет повышенное антимикробное действие и снижение побочного воздействия средства на здоровые ткани. Разработанный состав при этом обладает возможностью точного дозирования посредством распыления или капель, что исключает вариант передозировки при применении и также снижает уровень побочных эффектов. Выявленные преимущества средства позволяют распространить доступность использования лечебного раствора пациентами детского возраста, что позволит расширить возрастную группу для применения средств на основе протеината серебра.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Биоадгезивное антибактериальное средство, содержащее протеинат серебра и стабилизатор, отличающееся тем, что оно выполнено в виде лечебного раствора, стабилизатор выполнен в виде сочетания полимера ГПМЦ и биоадгезивного карбомера, при этом лечебный раствор выполнен вязкостью, позволяющей осуществлять точное дозирование с использованием дозирующего устройства, а соотношение компонентов лечебного раствора составляет, мас. %: протеинат серебра 0,5-5,0; ГПМЦ 0,05-0,5; карбомер 0,0025-0,025; вода очищенная - остальное.

2. Биоадгезивное антибактериальное средство по п.1, отличающееся тем, что в качестве протеината серебра использован протеинат серебра сильного действия.

3. Биоадгезивное антибактериальное средство по п.1, отличающееся тем, что в качестве протеината серебра использован протеинат серебра мягкого действия.

4. Биоадгезивное антибактериальное средство по п.1, отличающееся тем, что лечебный раствор содержит от 0,037 до 1,0% серебра.

5. Биоадгезивное антибактериальное средство по п.1, отличающееся тем, что молекулярная масса ГПМЦ составляет не менее 200000 г/моль.

6. Биоадгезивное антибактериальное средство по п.1, отличающаяся тем, что в качестве воды очищенной использована вода для инъекций.

7. Биоадгезивное антибактериальное средство по п.1, отличающееся тем, что лечебный раствор выполнен с возможностью хранения при комнатной температуре.

8. Биоадгезивное антибактериальное средство по п.1, отличающееся тем, что лечебный раствор выполнен с вязкостью, позволяющей осуществлять дисперсное распыление его дозы через дозирующее устройство, в том числе в виде спрея.

9. Биоадгезивное антибактериальное средство по п.1, отличающееся тем, что лечебный раствор выполнен с возможностью дисперсного распыления дозы через дозирующее устройство, в том числе в виде пипетки.

10. Способ получения биоадгезивного антибактериального средства, включающий использование протеината серебра и стабилизатора, отличающийся тем, что стабилизатор выполняют в виде сочетания полимера ГПМЦ и биоадгезивного карбомера, готовят раствор стабилизатора, при этом в качестве растворителя используют воду очищенную, в полученный раствор стабилизатора вводят протеинат серебра, перемешивают до растворения, фильтруют с получением лечебного раствора, последний помещают в плотно закупоренный сосуд, а содержание компонентов лечебного раствора выбирают, мас. %: протеинат серебра 0,5-5,0; ГПМЦ 0,05-0,5; карбомер 0,0025-0,025; вода очищенная - остальное.

11. Способ по п.10, отличающийся тем, что в качестве протеината серебра использован протеинат серебра сильного действия.

12. Способ по п.10, отличающийся тем, что в качестве протеината серебра использован протеинат серебра мягкого действия.

13. Способ по п.10, отличающийся тем, что лечебный раствор содержит от 0,037 до 1,0% серебра.

14. Способ по п.10, отличающийся тем, что лечебный раствор выполнен хранящимся при комнатной температуре.

15. Способ по п.10, отличающийся тем, что молекулярная масса ГПМЦ составляет не менее 200000 г/моль.

16. Способ по п.10, отличающийся тем, что в качестве воды очищенной использована вода для инъекций.

17. Способ по п.10, отличающийся тем, что лечебный раствор выполняют с возможностью упаковки в закупоренный сосуд, выполненный с возможностью использования дозирующего устройства, в том числе в виде спрея.

18. Способ по п.10, отличающийся тем, что лечебный раствор выполняют с вязкостью, позволяющей упаковку в закупоренный сосуд, выполненный с возможностью использования дозирующего устройства, в том числе в виде пипетки.

19. Способ получения биоадгезивного антибактериального средства, включающий использование протеината серебра и стабилизатора, отличающийся тем, что стабилизатор выполняют в виде сочетания полимера ГПМЦ и биоадгезивного карбомера, готовят твердую форму, последнюю выполняют растворимой в воде, содержащей стабилизатор и протеинат серебра, полученную твердую форму растворяют в

растворителе, в качестве последнего используют воду очищенную, фильтруют с получением лечебного раствора, последний выполняют с вязкостью, позволяющей помещать его в плотно закупоренный сосуд, а содержание компонентов лечебного раствора выбирают, мас. %: протеинат серебра 0,5-5,0; ГПМЦ 0,05-0,5; карбомер 0,0025-0,025; вода очищенная - остальное.

20. Способ по п.19, отличающийся тем, что в твердая форма выполнена в виде таблетки, гранул, порошка или капсул.

21. Способ по п.19, отличающийся тем, что в качестве протеината серебра использован протеинат серебра сильного действия.

22. Способ по п.19, отличающийся тем, что в качестве протеината серебра использован протеинат серебра мягкого действия.

23. Способ по п.19, отличающийся тем, что лечебный раствор выполнен содержащим от 0,037 до 1,0% серебра.

24. Способ по п.19, отличающийся тем, что лечебный раствор выполнен хранящимся при комнатной температуре.

25. Способ по п.19, отличающийся тем, что молекулярная масса ГПМЦ составляет не менее 200000 г/моль.

26. Способ по п.19, отличающийся тем, что в качестве воды очищенной использована вода для инъекций.

27. Способ по п.19, отличающийся тем, что лечебный раствор выполняют с вязкостью, позволяющей помещать его в плотно закупоренный сосуд,

28. Способ по п.27, отличающийся тем, что закупоренный сосуд выполняют в виде флакона, выполненного с возможностью использования дозирующего устройства, в том числе в виде спрея.

29. Способ по п.27, отличающийся тем, что закупоренный сосуд выполняют в виде флакона, выполненного с возможностью использования дозирующего сосуда, в том числе в виде пипетки.

