

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046414**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

<p>(45) Дата публикации и выдачи патента 2024.03.11</p> <p>(21) Номер заявки 202300009</p> <p>(22) Дата подачи заявки 2021.12.21</p>	<p>(51) Int. Cl. <i>A61K 31/345</i> (2006.01) <i>A61K 31/4178</i> (2006.01) <i>A61K 9/20</i> (2006.01) <i>A61K 47/02</i> (2006.01) <i>A61K 47/12</i> (2006.01) <i>A61K 47/30</i> (2006.01) <i>A61P 31/04</i> (2006.01) <i>A61P 31/10</i> (2006.01)</p>
---	--

(54) **СРЕДСТВО ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ЛЕЧЕБНОГО РАСТВОРА (ВАРИАНТЫ), СПОСОБ ОРГАНИЗАЦИИ СРЕДСТВА ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ЛЕЧЕБНОГО РАСТВОРА (ВАРИАНТЫ)**

<p>(31) 2020135591</p> <p>(32) 2020.10.28</p> <p>(33) RU</p> <p>(43) 2023.03.21</p> <p>(86) PCT/RU2021/000585</p> <p>(87) WO 2022/093070 2022.05.05</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец: АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ ОБНОВЛЕНИЕ" (RU)</p> <p>(72) Изобретатель: Дранников Александр Алексеевич (RU)</p> <p>(74) Представитель: Полещук Л.С. (RU)</p>	<p>(56) RU-C2-2697829 BELYATSKAYA A.V. et al.: Nitrofurany dlya naruzhnogo primeneniya (obzor). Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv. 2019, 8 (2): 38-47. https://doi.org/10.33380/2305-2066-2019-8-2-38-47 [online], [retrieved on 18.01.2022]. Retrieved from <https://www.pharmjournal.ru/journal/article/view/680/661> RU-C1-2414888 WELLS M.L. et al.: Potassium carbonate as a desiccant in effervescent tablets. International Journal of Pharmaceutics, 152 (1997), p. 227-235, table 1, p. 228, the left column</p>
--	--

(57) Изобретение относится к области медицины и гигиены, к средствам, используемым для быстрого приготовления антибактериального лечебного раствора, а именно к вариантам средства, содержащего в качестве действующего начала новую комбинацию веществ нитрофурал и фуразидин, используемую для быстрого приготовления антибактериального лечебного раствора, обладающего минимальным раздражающим эффектом, и к способам организации данных средств. Задача изобретения разработать варианты нового средства, содержащего в качестве действующего начала новую комбинацию веществ нитрофурал и фуразидин, которое позволяло бы быстро приготовить антибактериальный лечебный раствор, обладающий повышенным антибактериальным действием, а также обладающий минимальным раздражающим действием, за счет создания среды раствора близкой к среде слизистой оболочки пациента, а также варианты способа организации данного средства.

046414
B1

046414
B1

Заявляемые технические решения относятся к области медицины и гигиены, к средствам, используемым для быстрого приготовления антибактериального лечебного раствора, а именно, к вариантам средства, содержащего в качестве действующего начала новую комбинацию веществ: нитрофураил и фуразидин, используемого для быстрого приготовления антибактериального лечебного раствора, обладающего минимальным раздражающим эффектом, и к способам организации данных средств.

Используемые термины

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).

Система - группа взаимодействующих объектов, выполняющих общую функциональную задачу. В ее основе лежит некоторый механизм связи (Справочник технического переводчика. - Интент. 2009-2013).

Раствор - в медицине - жидкая лекарственная форма - однородная прозрачная смесь лекарственного средства (твердого или жидкого) и какой-либо жидкости (растворителя) (Большой Энциклопедический словарь. 2000).

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

Организация [organization] - 1. Организация системы - совокупность структуры системы и способов функционирования ее элементов. (Экономико-математический словарь: Словарь современной экономической науки. - М.: Дело. Л.И. Лопатников. 2003).

Изотонический - солевой раствор, в котором осмотическое давление в нём и находящихся в нём клетках является одинаковым. (Энциклопедический словарь по психологии и педагогике. 2013).

Известно техническое решение - лекарственная субстанция нитрофураил, имеющая торговое название Furacilin - Фурацилин, представляющая собой желтый или зеленовато-желтый мелкокристаллический порошок без запаха (Алфавитный указатель лекарств РЛС, https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_5396.htm).

Известно техническое решение - биоцидное средство для получения лечебного раствора для местного и наружного применения (патент RU 2600036 C1, МПК A61K 31/345 (2006.01), A61K 33/38 (2006.01), A61K 9/08 (2006.01), A61K 9/107 (2006.01), A61P 17/02 (2006.01), A61P 31/00, приоритет от 21.07.2015, опубл. 20.10.2016).

Известно техническое решение - средство в виде концентрата для приготовления раствора для местного и наружного применения (Государственный реестр лекарственных средств http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=52af7928-fd46-42af-810d-4e437c84e3a7&t=).

Известно техническое решение в виде таблеток для приготовления раствора для местного и наружного применения (Государственный реестр лекарственных средств http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=90a0d7f6-cc9e-45e0-8e6b-4b0d23b54d0b&t=).

Известно техническое решение, представляющее собой способ получения быстрорастворимых лекарственных форм фурацилина (варианты), (патент RU 2578456 C1, МПК A61K 31/345 (2006.01), A61K 47/32 (2006.01), A61K 9/16 (2006.01), A61K 9/20 (2006.01), A61K 9/46 (2006.01), приоритет от 29.12.2014, опубл. 27.03.2016).

Известно техническое решение в виде фармацевтической композиции, содержащей нитрофураил, в форме шипучих таблеток (патент RU 2696568 C1, МПК A61K 31/345 (2006.01), A61K 47/00 (2006.01), A61K 9/20 (2006.01), A61J 3/10 (2006.01), A61P 31/02, приоритет от 01.11.2017, опубл. 05.08.2019).

Известно техническое решение в виде фармацевтической композиции, содержащей нитрофураил, в форме шипучих таблеток (патент RU 2697829 C2, МПК A61K 31/345 (2006.01), A61K 47/00 (2006.01), A61K 9/20 (2006.01), A61J 3/10 (2006.01), A61P 31/02, приоритет от 01.11.2017, опубл. 21.08.2019).

Известно техническое решение - состав и способ получения быстрорастворимого противомикробного лекарственного препарата на основе нитрофураила (патент RU 2692772 C2, МПК A61K 31/345, A61K 47/40, A61K 9/20, A61P 31/02, приоритет от 15.11.2017, опубл. 27.06.2019).

Известно техническое решение - состав и способ получения быстрорастворимого противомикробного лекарственного препарата на основе нитрофураила (варианты) (патент RU 2712123 C1, МПК A61K 31/345 (2006.01), A61K 47/40 (2006.01), A61K 9/20 (2006.01), A61P 31/02, приоритет от 15.11.2017, опубл. 27.01.20).

Известно техническое решение, представляющее собой антибактериальный лекарственный препарат в виде быстрорастворимых шипучих таблеток для приготовления раствора для местного применения и способ его получения, выбранное в качестве прототипа (патент RU 2533261 C1, МПК A61K 31/345 (2006.01), A61K 47/02 (2006.01), A61K 47/12 (2006.01), A61K 9/20 (2006.01), A61J 3/10 (2006.01), A61P 31/02, приоритет от 18.09.2013, опубл. 20.11.2014).

Основным недостатком всех известных технических решений является низкая активность антибактериальных лечебных растворов, приготовленных на их основе, или полное отсутствие лечебного эффекта при применении лечебного раствора, приготовленного на их основе.

Доказательством этого служит то, что, как известно, фурацилин более не применяется в ряде стран

ввиду отсутствия антибактериальной активности в отношении микрофлоры пациента, которая склонна к быстрой выработке устойчивости к воздействию нитрофураля, что особенно проявляется при стационарном лечении (Вдовиченко В.П. и др. Нитрофураны в фармакотерапии инфекций мочевыводящих путей // Медицинские новости. - 2012. - №. 3). В этой связи, использование в качестве действующего вещества только нитрофураля в составе известных средств, влечет риск низкой эффективности антибактериального лечебного раствора, приготовленного на их основе, или полного отсутствия лечебного эффекта.

Известно техническое решение - лекарственная субстанция фурагин, имеющая торговое название Furazidinum - фуразидин, представляющая собой желтый или оранжево-желтый мелкокристаллический порошок без запаха, горький на вкус (Алфавитный указатель лекарств РЛС, https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2182.htm).

Недостатком известного технического решения является то, что для приготовления безопасного антибактериального лечебного раствора необходимо очень малое количество действующего вещества, (для приготовления 100 мл антибактериального лечебного раствора требуется 0,0077 г фуразидина), что делает практически невозможным самостоятельное приготовление антибактериального лечебного раствора по причине недостаточной точности подручных средств для дозирования вещества. По этой причине растворы фуразидина готовят в организациях, обладающих достаточно точным оборудованием для обеспечения точной концентрации лечебного раствора применяют и используют, в основном, в стационарных условиях для промывания гнойных ран или при конъюнктивитах (Седларик К.М. Альгинаты для лечения ран: обзор // Хирургия. - 1993; т. 1; с. 62-65; Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т; т. 2; -14-е изд., перераб., испр. и доп // М.: ООО "Издательство Новая Волна": Издатель С.Б. Дивов, 2002; с. 304).

Известно техническое решение в виде порошка для приготовления раствора для местного и наружного применения (Государственный реестр лекарственных средств http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f30d520f-61a8-4274-93c0-b390753999d2&t=).

Недостатком известного технического решения является необходимость приготовления антибактериального лечебного раствора в горячем растворителе, что ведет к увеличению временных затрат на реализацию способа организации антибактериального лечебного раствора ввиду необходимости нагрева растворителя и может быть травмоопасным для потребителя.

При этом выполнение фуразидина в виде шипучих таблеток не известно из уровня техники.

Также из уровня техники не известно совместное выполнение нитрофураля и фуразидина в виде шипучих таблеток.

Перед авторами ставилась задача разработать варианты нового средства, содержащего в качестве действующего начала новую комбинацию веществ нитрофураля и фуразидина, которое позволяло бы быстро приготовить лечебный раствор, обладающий повышенным антибактериальным действием, а так же обладающий минимальным раздражающим действием, за счет создания среды раствора близкой к среде слизистой оболочки пациента, а также варианты способа организации данного средства.

Задача решается тем, что по первому варианту средство для приготовления противомикробного лечебного раствора, содержащее нитрофураля, вспомогательные вещества в виде газообразующего элемента, регулятора кислотности антибактериального лечебного раствора и пленкообразующую систему, дополнительно содержит фуразидин и модификатор изотоничности антибактериального лечебного раствора при содержании компонентов; мас. %:

нитрофураля - 1,0-2,0;
 фуразидин - 2,0-8,0;
 газообразующий элемент - 20,0-60,0;
 модификатор изотоничности антибактериального лечебного раствора - 20,0-40,0;
 регулятор кислотности антибактериального лечебного раствора - 10,0-30,0;
 пленкообразующая система - 1,0-10,0.

По второму варианту средство для приготовления антибактериального лечебного раствора, содержащее нитрофураля, вспомогательные вещества в виде газообразующего элемента, регулятора кислотности антибактериального лечебного раствора дополнительно содержит фуразидин, модификатор изотоничности антибактериального лечебного раствора, пленкообразующую систему и влагопоглощающий агент, при этом содержание компонентов выбирают в мас. %:

нитрофураля - 1,0-2,0;
 фуразидин - 2,0-8,0;
 газообразующий элемент - 20,0-60,0;
 модификатор изотоничности антибактериального лечебного раствора - 20,0-40,0;
 регулятор кислотности антибактериального лечебного раствора - 10,0-30,0;
 пленкообразующая система - 1,0-10,0;
 влагопоглощающий агент - 0,1-5,0.

При этом газообразующий элемент представляет собой винную кислоту, ее гомологические аналоги в сочетании с гидрокарбонатами щелочных металлов, пленкообразующая система представляет собой смесь двух полимеров, один из которых выполнен содержащим гидроксильные группы, в том числе

смесь поливинил-N-пирролидона и макрогола. Модификатор изотоничности антибактериального лечебного раствора представляет собой соединения, обладающие изотоническим эквивалентом по натрия хлориду не менее 0,5, в том числе натрия хлорид. Регулятор кислотности антибактериального лечебного раствора представляет собой неорганические соли, растворяющиеся в воде с образованием углекислого газа, в том числе натрия карбонат. Влагопоглащающий агент, представляет собой соединения с коэффициентом влагопоглощения не менее 0,5, в том числе цинка сульфат.

Средство для приготовления антибактериального лечебного раствора по первому и второму варианту может быть выполнено в виде твердой дозированной формы, в том числе в виде таблеток шипучих, содержащих в качестве действующих веществ нитрофура, фуразидин, в качестве вспомогательных веществ - модификатор изотоничности антибактериального лечебного раствора.

По первому варианту в способе организации средства для приготовления антибактериального лечебного раствора, включающий использование нитрофура, газообразующего элемента, регулятора кислотности антибактериального лечебного раствора, дополнительно используют фуразидин, модификатор изотоничности антибактериального лечебного раствора и пленкообразующую систему; при этом предварительно готовят раствор пленкообразующей системы в растворителе и порошок, смешивая между собой газообразующий элемент, модификатор изотоничности антибактериального лечебного раствора, регулятор кислотности антибактериального лечебного раствора; проводят процесс грануляции полученного порошка с раствором пленкообразующей системы в растворителе, удаляя при этом растворитель потоком нагретого воздуха с получением гранулята, который затем калибруют; наносят на поверхность гранулята нитрофура и фуразидин, с получением смеси для таблетирования, из которой формируют твердые дозированные формы, соотношение компонентов в которых выбирают в мас. %:

нитрофура - 1,0-2,0;
 фуразидин - 2,0-8,0;
 газообразующий элемент - 20,0-60,0;
 модификатор изотоничности антибактериального лечебного раствора - 20,0-40,0;
 регулятор кислотности антибактериального лечебного раствора - 10,0-30,0;
 пленкообразующая система - 1,0-10,0.

По второму в способе организации средства для приготовления антибактериального лечебного раствора, включающем использование нитрофура, газообразующего элемента, регулятора кислотности антибактериального лечебного раствора, дополнительно используют фуразидин, модификатор изотоничности антибактериального лечебного раствора, влагопоглащающий агент и пленкообразующую систему; при этом предварительно готовят: раствор пленкообразующей системы в растворителе и порошок, смешивая между собой газообразующий элемент, модификатор изотоничности антибактериального лечебного раствора, регулятор кислотности антибактериального лечебного раствора; проводят процесс грануляции полученного порошка с раствором пленкообразующей системы в растворителе, удаляя при этом растворитель потоком нагретого воздуха с получением гранулята, который затем калибруют; наносят на поверхность гранулята нитрофура, фуразидин и влагопоглащающий агент, с получением смеси для таблетирования, из которой формируют твердые дозированные формы, соотношение компонентов, в которых выбирают в мас. %:

нитрофура - 1,0-2,0;
 фуразидин - 2,0-8,0;
 газообразующий элемент - 20,0-60,0;
 модификатор изотоничности антибактериального лечебного раствора - 20,0-40,0;
 регулятор кислотности антибактериального лечебного раствора - 10,0-30,0;
 пленкообразующая система - 1,0-0,0;
 влагопоглащающий агент - 0,1-5,0.

При этом в качестве газообразующего элемента используют винную кислоту, ее гомологические аналоги в сочетании с гидрокарбонатами щелочных металлов. В качестве пленкообразующей системы используют смесь двух полимеров, один из которых выполнен содержащим гидроксильные группы, в т.ч. смесь поливинил-N-пирролидона и макрогола. В качестве модификатора изотоничности антибактериального лечебного раствора используют соединения с изотоническим эквивалентом по натрия хлориду не менее 0,5, в том числе натрия хлорид. В качестве растворителя для растворения пленкообразующей системы используют воду или спирт этиловый, или смесь воды и спирта этилового. В качестве влагопоглащающего агента используют соединения с коэффициентом влагопоглощения не менее 0,5, в том числе цинка сульфат.

В способе организации средства для приготовления антибактериального лечебного раствора по первому и второму варианту средство для приготовления лечебного раствора может быть выполнено в виде твердой дозированной формы, в том числе, в виде таблеток шипучих.

При этом шипучие таблетки получают с применением технологии гранулирования в псевдосжиженном слое, применяя следующую последовательность технологических операций:

растворение пленкообразующей системы в растворителе;
 сухое смешивание газообразующего элемента, регулятора кислотности антибактериального лечеб-

ного раствора и модификатора изотоничности антибактериального лечебного раствора с получением порошка;

гранулирование порошка, содержащего газообразующий элемент, регулятор кислотности антибактериального лечебного раствора и модификатор изотоничности антибактериального лечебного раствора, с раствором пленкообразующей системы с удалением растворителя потоком нагретого воздуха;

калибровка полученного гранулята через сетку с диаметром отверстий 1,0-2,0 мм;

нанесение фурацилина и фуразидина на поверхность откалиброванного гранулята с получением смеси для таблетирования;

Таблетирование полученной смеси для получения твердой дозированной формы, в том числе, в виде шипучих таблеток с допустимым отклонением по массе $\pm 7,5\%$.

В качестве газообразующего элемента используют винную кислоту, ее гомологические аналоги в сочетании с гидрокарбонатами щелочных металлов. В качестве регулятора кислотности антибактериального лечебного раствора используют соли, растворяющиеся в воде с образованием углекислого газа, в том числе натрия карбонат. В качестве пленкообразующей системы используют смесь двух полимеров, один из которых выполнен содержащим гидроксильные группы, в том числе смесь поливинил-N-пирролидона и макрогола. В качестве модификатора изотоничности антибактериального лечебного раствора используют соединения, обладающие изотоническим эквивалентом по натрия хлориду не менее 0,5, в том числе натрия хлорид.

При этом в качестве растворителя пленкообразующей системы может быть использована вода, смесь воды и спирта этилового. При этом масса твердой дозированной формы (таблетки) составляет от 1450 до 1750 мг. При этом диаметр твердой дозированной формы (таблетки) находится в диапазоне 15-16 мм.

Во втором способе организации средства для приготовления антибактериального лечебного раствора твердые дозированные формы получают с применением технологии гранулирования в псевдосжиженном слое, применяя следующую последовательность технологических операций:

растворение пленкообразующей системы в растворителе;

сухое смешивание газообразующего элемента, регулятора кислотности антибактериального лечебного раствора и модификатора изотоничности антибактериального лечебного раствора с получением порошка;

гранулирование порошка, содержащего газообразующий элемент, регулятор кислотности антибактериального лечебного раствора и модификатор изотоничности антибактериального лечебного раствора, с раствором пленкообразующей системы с удалением растворителя потоком нагретого воздуха;

калибровка полученного гранулята через сетку с диаметром отверстий 1,0-2,0 мм;

нанесение фурацилина, фуразидина и влагопоглощающего агента на поверхность откалиброванного гранулята с получением смеси для таблетирования;

Таблетирование полученной смеси для получения твердой дозированной формы (таблетки) с допустимым отклонением по массе $\pm 7,5\%$.

В качестве газообразующего элемента используют винную кислоту, ее гомологические аналоги в сочетании с гидрокарбонатами щелочных металлов. В качестве регулятора кислотности антибактериального лечебного раствора используют соли, растворяющиеся в воде с образованием углекислого газа, в том числе натрия карбонат. В качестве пленкообразующей системы используют смесь двух полимеров, один из которых выполнен содержащим гидроксильные группы, в том числе смесь поливинил-N-пирролидона и макрогола. В качестве модификатора изотоничности антибактериального лечебного раствора используют соединения, обладающие изотоническим эквивалентом по натрия хлориду не менее 0,5, в том числе натрия хлорид. В качестве влагопоглощающего агента используют соединения с коэффициентом влагопоглощения не менее 0,5, в том числе цинка сульфат

При этом в качестве растворителя пленкообразующей системы может быть использована вода, смесь воды и спирта этилового. При этом масса твердой дозированной формы (таблетки) составляет от 1450 до 1750 мг. При этом диаметр твердой дозированной формы (таблетки) находится в диапазоне 15-16 мм.

Технический эффект заявляемого технического решения заключается в расширении арсенала средств данного назначения, а именно в возможности получения вариантов нового средства, содержащего в качестве действующего начала новую комбинацию веществ нитрофурал и фуразидин, используемого для быстрого приготовления антибактериального лечебного раствора, который обладает повышенным антибактериальным действием, минимальным раздражающим действием за счет создания среды антибактериального лечебного раствора близкой к среде слизистой оболочки пациента, а также в расширении арсеналов способов организации данных средств.

Суть заявляемых технических решений поясняется следующим.

Нитрофурал обладает широким спектром антибактериальной активности и используется в терапии гнойных ран, пролежней; мелких повреждений кожи, в том числе ссадин, царапин, трещин, порезов; инфекционно-воспалительных заболеваний ротовой полости и горла, в том числе ангины, стоматита, гин-

гивита, тонзиллита в различных лекарственных формах. Нитрофура́л применяется, как правило, местно или наружно в виде водного раствора, практически не вызывает побочных эффектов и широко изучен в клинической практике (Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. Т. 2.-14-е изд., перераб., испр. и доп //М.: ООО "Издательство Новая Волна." : Издатель С.Б. Дивов, 2002; с. 300-301).

При этом низкая дозировка нитрофура́ла в лечебном растворе делает невозможным самостоятельное приготовление последнего, в связи с чем, начиная с 2013 г., активно разрабатываются составы шипучих таблеток, содержащих нитрофура́л в своем составе. Недостатком известного технического решения является необходимость приготовления лечебного раствора в кипящем растворителе, что ведет к увеличению времени на реализацию способа получения лечебного раствора ввиду необходимости нагрева растворителя и может быть травмоопасным для потребителя.

Указанных недостатков лишены шипучие формы нитрофура́ла, которые позволяют получить лечебный раствор в течение максимально короткого времени за счет самопроизвольного растворения твердой лекарственной формы в растворителе с выделением пузырьков газа.

Тем не менее, известно, что бактерии быстро приобретают устойчивость к воздействию нитрофура́ла, ввиду чего средства на его основе более не находят своего применения в некоторых развитых странах (Вдовиченко В.П. и др. Нитрофураны в фармакотерапии инфекций мочевыводящих путей //Медицинские новости. - 2012; - № 3).

В то же время из уровня техники известна повышенная эффективность в местной терапии другого производного нитрофурана - фуразидина. На примере наиболее распространенных штаммов микроорганизмов, вызывающих инфекции верхних дыхательных путей, *S. Aureus*, *S. Pyogenes*, *S.pneumonia*, доказано, что лечебный раствор, содержащий фуразидин, борется с инфекцией в 2-4 раза более эффективно, по сравнению с раствором, содержащим нитрофура́л (Владимирова Т.Ю. и др. Сравнительный анализ эффективности местной терапии хронического тонзиллита у детей //Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2018. - Т. 63; - № 6).

Кроме того, фуразидин имеет отличный от нитрофура́ла спектр антибактериальной активности (Беляцкая А.В. и др. Нитрофураны для наружного применения (обзор) //Разработка и регистрация лекарственных средств. - 2019. - Т. 8. - № 2; с. 38-47). Данный факт делает перспективным совместное использование нитрофура́ла и фуразидина для расширения спектра антибактериальной активности средства и усиления антибактериального эффекта нитрофура́ла.

Для подтверждения достижения технического эффекта были произведены образцы средства для приготовления антибактериального лечебного раствора следующих составов (пример. 1):

Варианты составов средства для приготовления противомикробного лечебного раствора представлены в табл. 1.

Производство средства для приготовления антибактериального лечебного раствора велось с применением следующей последовательности технологических операций:

растворение пленкообразующей системы в растворителе для получения 10% раствора пленкообразующей системы;

сухое смешивание газообразующего элемента, регулятора кислотности антибактериального лечебного раствора и модификатора изотоничности антибактериального лечебного раствора в количествах согласно табл. 1 с получением порошка;

гранулирование порошка, содержащего газообразующий элемент, регулятор кислотности антибактериального лечебного раствора и модификатор изотоничности антибактериального лечебного раствора, с раствором пленкообразующей системы с удалением растворителя потоком нагретого воздуха до остаточного содержания влаги 0,2%;

калибровка полученного гранулята через сетку с диаметром отверстий 1,0 мм;

нанесение нитрофура́ла и фуразидина на поверхность откалиброванного гранулята при перемешивании с получением смеси для таблетирования;

таблетирование полученной смеси для получения твердой дозированной формы (таблетки) массой 1600 мг с допустимым отклонением по массе $\pm 7,5\%$ и диаметром таблетки.

В настоящем изобретении раскрывается способ организации средства для приготовления антибактериального лечебного раствора с применением технологии гранулирования в псевдосжиженном слое, который обеспечивает одновременное увлажнение порошка, содержащего вспомогательные вещества, с образованием гранул и сушку потоком нагретого воздуха для быстрого удаления остаточного количества растворителя таким образом, чтобы обеспечить минимальное взаимодействие растворителя с составляющими газообразующего элемента и не вызвать цепную реакцию газообразования. При этом остальные компоненты, которые поступают в порошок совместно с растворителем, остаются в составе образующихся гранул, т.к. не являются достаточно летучими.

При реализации способа организации средства для приготовления антибактериального лечебного раствора важно соблюдать соотношение его компонентов.

Так в случае повышенного содержания компонентов газообразующего элемента (более 60%, пример 1, вариант 12) при выполнении любой технологической операции по заявляемому способу, кроме получения раствора пленкообразующей системы, возникает риск самопроизвольного взаимодействия

компонентов газообразующего элемента с выделением газа, что впоследствии исключает выполнение средства в виде шипучей таблетки. Аналогично низкое содержание газообразующего элемента в составе антибактериального средства для приготовления лечебного раствора приведет к тому, что реакция газообразования будет протекать медленно, и формирование антибактериального лечебного раствора будет происходить дольше требуемого времени (5 мин).

Наличие в составе средства для приготовления антибактериального лечебного раствора пленкообразующей системы в заданном диапазоне (пример 1, варианты 22-23) смягчает раздражающий эффект при применении антибактериального лечебного раствора, повышенное содержание соли в котором, способно обеспечить раздражение в том числе здоровых участков ткани. Таким образом, недостаток пленкообразующей системы в составе средства для приготовления антибактериального лечебного раствора (пример 1, вариант 21) будет оказывать негативное влияние на раздражающие свойства антибактериального лечебного раствора. Кроме этого, будет наблюдаться неудовлетворительная сыпучесть смеси для таблетирования, что усложнит процесс формирования таблетки. В то же время, содержание пленкообразующей системы выше заявляемого диапазона (пример 1, вариант 24) негативно отразится на прочности средства для приготовления антибактериального лечебного раствора, в том числе и в виде таблетки, а именно будет способствовать увеличению ее прочности, одновременно увеличивая время распадаемости и время приготовления антибактериального лечебного раствора.

При этом диаметр таблетки, обусловленный ее массой (ОСТ 64-072-89 Средства лекарственные. Таблетки. Типы и размеры), обеспечивает достаточную площадь контакта средства для приготовления антибактериального лечебного раствора с водой, чтобы время получения антибактериального лечебного раствора не превышало 5 мин.

Пример 2. Зависимость скорости получения антибактериального лечебного раствора от массы и площади средства для приготовления антибактериального лечебного раствора.

Значение массы твердой лекарственной формы, мг	Значение диаметра твердой лекарственной формы, мм	Значение площади плоскоцилиндрической таблетки, мм ²	Наблюдаемый эффект
1100	13-14	1380-1724	Время растворения составляет 3-5 минут, при этом в составе средства невозможно обеспечить содержание модификатора изотоничности антибактериального лечебного раствора для получения антибактериального лечебного раствора, соответствующего требованиям показателя «Осмолярность», т.к. значение этого показателя будет находится в диапазоне до 239 мОсм/л
1600	15-16	1838-2252	Время растворения составляет 5 минут, полученный антибактериальный лечебный раствор является изотоничным
2100	20	3267-3518	Время растворения превышает 5 минут

Для оценки свойств антибактериального лечебного раствора средства для приготовления антибактериального лечебного раствора, выполненный в виде таблеток шипучих растворяли в 100 мл воды при 37°C.

Одним из факторов, влияющих на скорость растворения средства для приготовления антибактериального лечебного раствора, является наличие в его составе влагопоглощающего агента.

Пример 3. Зависимость времени растворения средства для приготовления антибактериального лечебного раствора в воде при 37°C от количества влагопоглощающего агента.

Содержание влагопоглощающего агента в составе средства в мас. %	Наблюдаемый эффект
0	Время растворения составляет 5 минут, средство не защищено от воздействия влаги окружающей среды при долгосрочном хранении, присутствует риск самопроизвольного начала реакции газообразования
0,1-5,0	Время растворения составляет 5 минут
более 5,0	Время растворения превышает 5 минут, т.к. влагопоглощающий агент препятствует контакту воды с компонентами газообразующего элемента

Антибактериальная активность лечебного антибактериального раствора оценивалась путем анализа

на антимикробное действие в соответствии с ОФС.1.2.4.0002.18 "Микробиологическая чистота" Государственной фармакопеи РФ XIV издания (раздел 3.3.1). Для подтверждения эффективности совместного применения нитрофураля и фуразидина были проанализированы антибактериальные лечебные растворы, полученные путем растворения средства для приготовления антибактериального лечебного раствора в 3 вариантах:

Пример 4. Сравнительный анализ антимикробного действия антибактериального лечебного раствора

Вариант состава №	1	2	3
Нитрофураля	1,25	0	1,25
Фуразидин	0	6,25	6,25
Газообразующий элемент	44,75	39,75	38,5
Модификатор изотоничности антибактериального лечебного раствора	30,0	30,0	30,0
Регулятор кислотности антибактериального лечебного раствора	20,0	20,0	20,0
Пленкообразующая система	4,0	4,0	4,0

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.

Испытание проводили следующим образом.

Образцы антибактериального средства растворяли в 10 мл буферного раствора, содержащего 5% ТВИН-80, получая разведение 1:10. Далее разбавляют полученные растворы для получения разведения 1:50, 1:100, 1:500 и 1:1000.

Каждое разведение антибактериального средства в количестве 1 мл вносили в 6 чашек Петри диаметром 90 мм, в 2 из которых прибавляли по 0,2 мл взвеси *B. Cereus* (или спор *B. subtilis*), в 2 другие - по 0,2 мл рабочей взвеси культуры *C. albicans*, в 2 последние - 0,2 мл взвеси конидий *A. brasiliensis*. Чашки с бактериями заливали 10-15 мл расплавленного и охлажденного до $(42,5 \pm 2,5)^\circ\text{C}$ среды № 1, чашки с культурами грибов - тем же количеством среды № 2.

По 1,0 мл каждого разведения препарата вносили в пробирки с 10 мл жидких сред - бульона Мосселя и соево-казеинового бульона. Затем по 1 мл взвеси тест-штаммов *E.coli*, *S. abony*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* (каждый штамм отдельно) вносили в пробирку со средой, соответствующей потребностям микроорганизма.

В контрольные чашки и пробирки вместо разведений препарата вносили такое же количество растворителя.

Посевы инкубировали в стандартных условиях в течение 48 ч для бактерий и 5 сут - для грибов.

Испытания проведены в двух повторностях.

В результате исследования получены следующие данные.

Результат испытания на антибактериальное действие варианта состава № 1

	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>
Разведение 1:10	----	----	----	+++	----	++++	++++
Разведение 1:50	----	----	----	++++	----	++++	++++
Разведение 1:100	----	----	----	++++	----	++++	++++
Разведение 1:500	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
Разведение 1:1000	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
Контроль	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++

Результат испытания на антибактериальное действие варианта состава № 2

	Тест - культуры микроорганизмов						
	Bacillus cereus	Esheria coli	Salmonella abony	Pseudomonas aeruginosa	Staphylococcus aureus	Candida albicans	Aspergillus brasiliensis
Разведение 1:10	----	----	----	++--	----	++++	++++
Разведение 1:50	----	----	----	+++-	----	++++	++++
Разведение 1:100	----	----	----	+++-	----	++++	++++
Разведение 1:500	----	----	----	++++	----	++++	++++
Разведение 1:1000	++--	++--	++--	++++	+++-	++++	++++
Контроль	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++

Результат испытания на антибактериальное действие варианта состава № 3

	Тест - культуры микроорганизмов						
	Bacillus cereus	Esheria coli	Salmonella abony	Pseudomonas aeruginosa	Staphylococcus aureus	Candida albicans	Aspergillus brasiliensis
Разведение 1:10	----	----	----	++--	----	++++	++++
Разведение 1:50	----	----	----	+++-	----	++++	++++
Разведение 1:100	----	----	----	+++-	----	++++	++++
Разведение 1:500	----	----	----	++++	----	++++	++++
Разведение 1:1000	----	----	----	++++	----	++++	++++
Контроль	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++

---- 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.

Из приведенных выше результатов испытаний видно, что наилучшим антибактериальным действием обладает вариант состава № 3, представляющий собой комбинацию фуразидина и нитрофураля (наиболее эффективно подавляет рост тест-культур микроорганизмов в максимальном разведении 1:1000).

Важным фактором, влияющим на свойства антибактериального лечебного раствора, получаемого путем растворения средства для приготовления антибактериального лечебного раствора, является его изотоничность, т.к. раствор фуразидина в качестве лечебного готовят на изотоническом растворе, т.е. на растворе, эквивалентном по ионному составу 0,9% раствору хлорида натрия (Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. Т. 2.-14-е изд., перераб., испр. и доп //М.: ООО "Издательство Новая Волна." : Издатель С.Б. Дивов, 2002. - С. 300-301). В то же время, обеспечивая оптимальные лечебные свойства, изотоничность лечебного раствора (значение осмоляльности в диапазоне от 239 до 376 мОсм/л) минимизирует его влияние на здоровый участок слизистой поверхности пациента. Содержание модификатора изотоничности антибактериального лечебного раствора при этом составляет от 20,0 до 40,0% (варианты 14, 15 примера 1). В случае выполнения средства для приготовления антибактериального лечебного раствора по составу варианта 13 примера 1 наблюдается образование гипотонического антибактериального лечебного раствора со значением осмоляльности до 239 мОсм/л. Наблюдаются побочные эффекты в виде деплазмолиза (набухания и разрыва клеток), в т.ч. на неинфицированных участках. При выполнении средства для приготовления антибактериального лечебного раствора по составу варианта 16 примера 1 существует образуется гипертонический антибактериальный лечебный раствор со значением осмоляльности выше 376 мОсм/л. Наблюдаются побочные эффекты в виде плазмолиза (потеря клетками воды, сухость), в том числе на неинфицированных участках.

Кроме того, синергетический эффект, проявляющийся при совместном применении нитрофураля с фуразидином в указанных автором количествах, позволяет получить раствор, обладающий минимальным раздражающим действием, за счет возможности создания среды раствора близкой к среде слизистой оболочки пациента. Достижение данного результата авторы могут продемонстрировать на примере 5.

Пример 5.

Для оценки раздражающего эффекта антибактериального лечебного раствора образцы последнего были приготовлены из средства для приготовления антибактериального лечебного раствора следующего

состава (варианты 1-3) посредством растворения в 100 мл воды.

Вариант состава №	1	2	3
Нитрофура ^л	2	0	2
Фуразидин	0	8	8
Винная кислота	25	26	24
Натрия гидрокарбонат	20	20	20
Натрия хлорид	28	22	22
Натрия карбонат	20	20	20
Поливинил-N-пирролидон	0,5	0,5	0,5
Макрогол	3,5	3,5	3,5
Итого	100	100	100

Организацию средства для приготовления антибактериального лечебного раствора велось с применением следующей последовательности технологических операций:

растворение поливинил-N-пирролидона и макрогола в воде для получения 10% раствора пленкообразующей системы;

сухое смешивание винной кислоты, натрия гидрокарбоната, натрия хлорида, натрия карбоната в количествах согласно таблице (варианты 1-9) с получением порошка;

гранулирование порошка, содержащего винную кислоту, натрия гидрокарбонат, натрия хлорид, натрия карбонат, с раствором поливинил-N-пирролидона и макрогола с удалением воды потоком нагретого воздуха до остаточного содержания влаги 0,2%;

калибровка полученного гранулята через сетку с диаметром отверстий 1,0 мм;

нанесение нитрофура^ла и фуразидина на поверхность откалиброванного гранулята при перемешивании с получением смеси для таблетирования;

таблетирование полученной смеси для получения таблетки массой 1600 мг с допустимым отклонением по массе $\pm 7,5\%$.

Эксперимент проводили в условиях *in vitro* с использованием тест-системы SkinEthic™ НОЕ, представляющей собой реконструированный эпидермис полости рта человека.

Исследование проводили в трех повторностях

Готовили серийные разведения SkinEthic™ НОЕ в среде МСДВ 153 (Merck, Германия), содержащей дополнительно 1 мМ ионов кальция (Ca^{2+}), в концентрациях от 0,05 до 50 мМ, инкубировали ткань SkinEthic™ НОЕ в 24-луночном планшете 37°C и 5% CO_2 в течение 24 ч с получением культуры. Образцы культуры далее переносили в луночный планшет, содержащий 1 мл среды, состав которой указан выше. Далее на образцы культуры площадью 0,5 см² наносили антибактериальный лечебный раствор (варианты 1-3), обеспечивая дозировку 100 мкл/см², в течение 5; 10; 60; 240 мин.

Далее промывали тест-систему фосфатным буферным раствором с pH = 7,4 для удаления остатков компонентов антибактериального лечебного раствора и определяли жизнеспособность клеток.

Жизнеспособность клеток экспонированных культур тканей измеряли посредством количественного определения митохондриальной активности дегидрогеназы (МТТ-анализ).

Результат исследования представлен на фиг. 1.

Большой показатель выживаемости клеток соответствует наименьшему раздражающему эффекту при применении антибактериального лечебного раствора, приготовленного из средства для приготовления антибактериального лечебного раствора следующего состава по варианту 3.

С целью подтверждения возможности достижения технического результата во всем интервале количественного содержания компонентов авторы приводят примеры 6-7.

Пример 6. Сравнительный анализ антибактериального действия антибактериального лечебного раствора, приготовленного из средства для приготовления антибактериального лечебного раствора следующего состава (варианты 1-9). Варьируемые параметры: содержание нитрофура^ла и фуразидина представлены в табл. 2.

Организацию средства для приготовления антибактериального лечебного и исследование антибактериального действия антибактериального лечебного раствора, приготовленного из средства для приготовления антибактериального лечебного раствора проводили аналогично примеру 4.

Для исследования антибактериального действия использовали следующие тест-культуры микроорганизмов: *Bacillus cereus* ATCC 8035, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Salmonella abony* INE 103/39, *Staphylococcus aureus* 6538-P, *Candida albicans* 885-653, *Aspergillus brasiliensis* ATCC 9642.

Испытание проводили следующим образом.

Образцы средства для приготовления антибактериального лечебного раствора растворяли в 10 мл буферного раствора, содержащего 5% ТВИН-80, получая разведение 1:10. Далее разбавляют полученные растворы для получения разведения 1:50, 1:100, 1:500 и 1:1000.

Каждое разведение антибактериального средства в количестве 1 мл вносили в 6 чашек Петри диаметром 90 мм, в 2 из которых прибавляли по 0,2 мл взвеси *B. Cereus* (или спор *B. subtilis*), в 2 другие - по 0,2 мл рабочей взвеси культуры *S. albicans*, в 2 последние - 0,2 мл взвеси конидий *A. brasiliensis*. Чашки с

бактериями заливали 10-15 мл расплавленного и охлажденного до $(42,5 \pm 2,5)^\circ\text{C}$ среды № 1, чашки с культурами грибов - тем же количеством среды № 2.

По 1,0 мл каждого разведения препарата вносили в пробирки с 10 мл жидких сред - бульона Моссе-ля и соево-казеинового бульона. Затем по 1 мл взвеси тест-штаммов *E.coli*, *S. abony*, *P. aeruginosa*, *S. au-geus* (каждый штамм отдельно) вносили в пробирку со средой, соответствующей потребностям микроор-ганизма.

В контрольные чашки и пробирки вместо разведений препарата вносили такое же количество рас-творителя.

Посевы инкубировали в стандартных условиях в течение 48 ч для бактерий и 5 сут - для грибов.

Испытания проведены в двух повторностях.

В результате исследования получены следующие данные.

Результат испытания на антибактериальное действие вариантов состава № 1-3

	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>
Разведение 1:10	----	----	----	+++	----	++++	++++
Разведение 1:50	----	----	----	+++	----	++++	++++
Разведение 1:100	----	----	----	++++	----	++++	++++
Разведение 1:500	++++	++++	+++	++++	++++	++++	++++
Разведение 1:1000	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
Контроль	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++

Результат испытания на антибактериальное действие вариантов состава № 4-6

	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>
Разведение 1:10	----	----	----	+++	----	++++	++++
Разведение 1:50	----	----	----	+++	----	++++	++++
Разведение 1:100	----	----	----	+++	----	++++	++++
Разведение 1:500	----	----	----	++++	----	++++	++++
Разведение 1:1000	+++	+++	+++	++++	+++	++++	++++
Контроль	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++

Результат испытания на антибактериальное действие вариантов состава № 7-9

	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>
Разведение 1:10	----	----	----	+++	----	++++	++++
Разведени е 1:50	----	----	----	+++	----	++++	++++
Разведени е 1:100	----	----	----	+++	----	++++	++++
Разведени е 1:500	----	----	----	++++	----	++++	++++
Разведени е 1:1000	----	----	----	++++	----	++++	++++
Контроль	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++

---- 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.

Из приведенных выше результатов испытаний видно, что аналогично примеру 4 наилучшим анти-бактериальным действием обладает комбинация фуразидина и нитрофураля (варианты состава средства

для приготовления антибактериального лечебного раствора 7-9).

Пример 7. Сравнительный анализ антибактериального действия антибактериального лечебного раствора, приготовленного из средства для приготовления антибактериального лечебного раствора следующего состава (варианты 1-9). Варьируемые параметры: содержание винной кислоты и натрия гидрокарбоната, натрия хлорида, натрия карбоната, поливинил-N-пирролидона и макрогола представлены в табл. 3.

Организацию средства для приготовления антибактериального лечебного и исследование антибактериального действия антибактериального лечебного раствора, приготовленного из средства для приготовления антибактериального лечебного раствора проводили аналогично примеру 4.

Результат испытания на антибактериальное действие вариантов состава № 1-9

	Тест - культуры микроорганизмов						
	Bacillus cereus	Esherichia coli	Salmonella abony	Pseudomonas aeruginosa	Staphylococcus aureus	Candida albicans	Aspergillus brasiliensis
Разведение 1:10	----	----	----	++--	----	++++	++++
Разведение 1:50	----	----	----	+++-	----	++++	++++
Разведение 1:100	----	----	----	+++-	----	++++	++++
Разведение 1:500	----	----	----	++++	----	++++	++++
Разведение 1:1000	----	----	----	++++	----	++++	++++
Контроль	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++

---- 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.

Из приведенных выше результатов испытаний видно, что не зависимо от соотношения вспомогательных веществ антибактериальное действие комбинации фуразидина и нитрофураля остается на неизменном уровне.

Пример 8. Сравнительный анализ антибактериального действия антибактериального лечебного раствора, приготовленного из средства для приготовления антибактериального лечебного раствора следующего состава (варианты 1-9). Варьируемые параметры: содержание нитрофураля и фуразидина в мас.%.

Вариант состава №	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Нитрофураля	1	1,5	2	0	0	0	1	1,5	2
Фуразидин	0	0	0	2	6	8	2	6	8
Винная кислота	25	24,5	24	24	20	20	23	20	20
Натрия гидрокарбонат	20	20	20	20	20	18	20	18,5	18
Натрия хлорид	27,5	27,5	27,5	27,5	27,5	27,5	27,5	27,5	25,5
Натрия карбонат	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Поливинил-N-пирролидон	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Макрогол	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
Цинка сульфат	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Итого	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Организацию средства для приготовления антибактериального лечебного и исследование антибактериального действия антибактериального лечебного раствора, приготовленного из средства для приготовления антибактериального лечебного раствора проводили аналогично примеру 4.

Для исследования антибактериального действия использовали следующие 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.

Испытание проводили следующим образом.

Образцы средства для приготовления антибактериального лечебного раствора растворяли в 10 мл буферного раствора, содержащего 5% ТВИН-80, получая разведение 1:10. Далее разбавляют полученные растворы для получения разведения 1:50, 1:100, 1:500 и 1:1000.

Каждое разведение антибактериального средства в количестве 1 мл вносили в 6 чашек Петри диаметром 90 мм, в 2 из которых прибавляли по 0,2 мл взвеси 8. Cereus (или спор B. subtilis), в 2 другие - по 0,2 мл рабочей взвеси культуры C. albicans, в 2 последние - 0,2 мл взвеси конидий A. brasiliensis. Чашки с бактериями заливали 10-15 мл расплавленного и охлажденного до $(42,5 \pm 2,5)^\circ\text{C}$ среды № 1, чашки с культурами грибов - тем же количеством среды № 2.

По 1,0 мл каждого разведения препарата вносили в пробирки с 10 мл жидких сред - бульона Мосселя и соево-казеинового бульона. Затем по 1 мл взвеси тест-штаммов E.coli, S. abony, P. aeruginosa, S. aureus (каждый штамм отдельно) вносили в пробирку со средой, соответствующей потребностям микроор-

ганизма.

В контрольные чашки и пробирки вместо разведений препарата вносили такое же количество растворителя.

Посевы инкубировали в стандартных условиях в течение 48 ч для бактерий и 5 сут - для грибов.

Испытания проведены в двух повторностях.

В результате исследования получены следующие данные.

Результат испытания на антибактериальное действие вариантов состава № 1-3

	Тест - культуры микроорганизмов						
	Bacillus cereus	Esherichia coli	Salmonella abony	Pseudomonas aeruginosa	Staphylococcus aureus	Candida albicans	Aspergillus brasiliensis
Разведение 1:10	----	----	----	+++	----	++++	++++
Разведение 1:50	----	----	----	+++	----	++++	++++
Разведение 1:100	----	----	----	++++	----	++++	++++
Разведение 1:500	++++	++++	+++	++++	++++	++++	++++
Разведение 1:1000	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
Контроль	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++

Результат испытания на антибактериальное действие вариантов состава № 4-6

	Тест - культуры микроорганизмов						
	Bacillus cereus	Esherichia coli	Salmonella abony	Pseudomonas aeruginosa	Staphylococcus aureus	Candida albicans	Aspergillus brasiliensis
Разведение 1:10	----	----	----	+++	----	++++	++++
Разведение 1:50	----	----	----	+++	----	++++	++++
Разведение 1:100	----	----	----	+++	----	++++	++++
Разведение 1:500	----	----	----	++++	----	++++	++++
Разведение 1:1000	+++	+++	+++	++++	+++	++++	++++
Контроль	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++

Результат испытания на антибактериальное действие вариантов состава № 7-9

	Тест - культуры микроорганизмов						
	Bacillus cereus	Esherichia coli	Salmonella abony	Pseudomonas aeruginosa	Staphylococcus aureus	Candida albicans	Aspergillus brasiliensis
Разведение 1:10	----	----	----	+++	----	++++	++++
Разведение 1:50	----	----	----	+++	----	++++	++++
Разведение 1:100	----	----	----	+++	----	++++	++++
Разведение 1:500	----	----	----	++++	----	++++	++++
Разведение 1:1000	----	----	----	++++	----	++++	++++
Контроль	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++

---- 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.

Из приведенных выше результатов испытаний видно, что аналогично примеру 3, наилучшим антибактериальным действием обладает комбинация фуразидина и нитрофураля (варианты состава средства для приготовления антибактериального лечебного раствора 7-9).

Пример 9. Сравнительный анализ антибактериального действия антибактериального лечебного раствора, приготовленного из средства для приготовления антибактериального лечебного раствора следующего состава (варианты 1-12). Варьируемые параметры: содержание винной кислоты и натрия гидрокарбоната, натрия хлорида, натрия карбоната, поливинил-N-пирролидона и макрогола, цинка сульфата в

мас. %.

Вариант состава №	1	2	3	4	5	6
Нитрофурал	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Фуразидин	6	6	6	6	6	6
Винная кислота	10	20	30	28,5	20	15
Натрия гидрокарбонат	10	20	30	30	20	15
Натрия хлорид	40	30	20	20	30	40
Натрия карбонат	28,5	20	10	10	20	20
Поливинил-N-пирролидон	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Макрогол	2,5	1,0	1,0	2,5	1,0	1,0
Цинка сульфат	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Итого	100	100	100	100	100	100

Вариант состава №	7	8	9	10	11	12
Нитрофурал	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Фуразидин	6	6	6	6	6	6
Винная кислота	28,5	22	21,5	30	20	16
Натрия гидрокарбонат	29	19	14	26,4	20	16
Натрия хлорид	20	30	30	20	30	32,5
Натрия карбонат	13	17,5	20	13	17	20
Поливинил-N-пирролидон	0,5	0,75	1	0,5	0,5	0,5
Макрогол	0,5	2,25	5	2,5	2,5	2,5
Цинка сульфат	1,0	1,0	1,0	0,1	2,5	5,0
Итого	100	100	100	100	100	100

Организацию средства для приготовления антибактериального лечебного и исследование антибактериального действия антибактериального лечебного раствора, приготовленного из средства для приготовления антибактериального лечебного раствора проводили аналогично примеру 1.

Результат испытания на антибактериальное действие вариантов состава № 1-12

	Тест - культуры микроорганизмов						
	Bacillus cereus	Esherichia coli	Salmonella abony	Pseudomonas aeruginosa	Staphylococcus aureus	Candida albicans	Aspergillus brasiliensis
Разведен ие 1:10	----	----	----	++--	----	++++	++++
Разведен ие 1:50	----	----	----	+++	----	++++	++++
Разведен ие 1:100	----	----	----	+++	----	++++	++++
Разведен ие 1:500	----	----	----	++++	----	++++	++++
Разведен ие 1:1000	----	----	----	++++	----	++++	++++
Контроль	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++

---- 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.

Из приведенных выше результатов испытаний видно, что независимо от соотношения вспомогательных веществ антибактериальное действие комбинации фуразидина и нитрофурала остается на неизменном уровне.

Преимущества заявляемого технического решения

Средство для приготовления антибактериального лечебного раствора, содержащее в качестве действующего начала новую, ранее неизвестную комбинацию веществ: нитрофурал и фуразидин, и используемое для быстрого приготовления антибактериального лечебного раствора, а так же способ организации средства для приготовления антибактериального лечебного раствора позволяют потребителю самостоятельно изготовить готовый к употреблению антибактериальный лечебный раствор обладающий повышенным антибактериальным действием;

минимальным раздражающим действием за счет возможности создания среды антибактериального лечебного раствора близкой к среде слизистой оболочки пациента.

Таблица 1

Вариант состава №	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Нитрофура ^л	0,5	1,0	2,0	2,5	1,5				1,5			
Фуразидин	6,0				1,0	2,0	8,0	9,0	6,0			
Газообразующий элемент	39,5	39,0	38,0	37,5	39,5	39,0	38,0	37,5	17,5	20,0	60,0	62,5
Модификатор изотоничности антибактериального лечебного раствора	30,0				32,0	31,5	28,5	28,0	40,0	38,5	20,0	20,0
Регулятор кислотности антибактериального лечебного раствора	20,0				22,5	22,0	19,0	18,5	30,0	30,0	10,0	10,0
Пленкообразующая система	4,0				4,0				5,0	4,0	3,5	1,0
Вариант состава №	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Нитрофура ^л	1,5				1,5				1,5			
Фуразидин	6,0				6,0				6,0			
Газообразующий элемент	53,5	48,5	28,5	23,5	53,5	48,5	28,5	23,5	42	41,5	32,5	32
Модификатор изотоничности антибактериального лечебного раствора	15,0	20,0	40,0	45,0	30,0				30,0			
Регулятор кислотности антибактериального лечебного раствора	20,0				5,0	10,0	30,0	35,0	20,0			
Пленкообразующая система	4,0				4,0				0,5	1,0	10,0	10,5

Таблица 2

Вариант состава №	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Нитрофура ^л	1	1,5	2	0	0	0	1	1,5	2
Фуразидин	0	0	0	2	6	8	2	6	8
Винная кислота	25	24,5	24	24	20	20	23	20	20
Натрия гидрокарбонат	20	20	20	20	20	18	20	18,5	18
Натрия хлорид	30	30	30	30	30	30	30	30	28
Натрия карбонат	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Поливинил-N-пирролидон	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Макрогол	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
Итого	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Таблица 3

Вариант состава №	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Нитрофура ^л	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Фуразидин	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Винная кислота	10	20	30	28,5	20	15	28,5	22	21,5
Натрия гидрокарбонат	10	20	30	30	20	15	30	20	15
Натрия хлорид	40	30	20	20	30	40	20	30	30
Натрия карбонат	28,5	20	10	10	20	20	13	17,5	20
Поливинил-N-пирролидон	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,75	1
Макрогол	3,5	2,0	2,0	3,5	2,0	2,0	0,5	2,25	5
Итого	100	100	100	100	100	100	100	100	100

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Средство для приготовления антибактериального лечебного раствора, проявляющего антибактериальное действие против *Bacillus Cereus*, *Escherichia Coli*, *Salmonella abony*, *Staphylococcus aureus*, содержащее нитрофура^л, вспомогательные вещества в виде газообразующего элемента, регулятора кислотности антибактериального лечебного раствора, отличающееся тем, что оно дополнительно содержит фуразидин, модификатор изотоничности антибактериального лечебного раствора и пленкообразующую систему, при этом содержание компонентов выбирают в мас. %:

нитрофура^л - 1,0-2,0;

фуразидин - 2,0-8,0;

газообразующий элемент, представляющий собой винную кислоту и натрия гидрокарбонат - 20,0-60,0;

модификатор изотоничности антибактериального лечебного раствора, представляющий собой натрия хлорид - 20,0-40,0;

регулятор кислотности антибактериального лечебного раствора, представляющий собой натрия карбонат - 10,0-30,0;

пленкообразующая система, представляющая собой поливинил-N-пирролидон и макрогол - 1,0-10,0.

2. Способ получения средства для приготовления антибактериального лечебного раствора, проявляющего антибактериальное действие против *Bacillus Cereus*, *Escherichia Coli*, *Salmonella abony*, *Staphylococcus aureus*, для приготовления антибактериального лечебного раствора, включающий использование

нитрофура, вспомогательных веществ в виде газообразующего элемента, регулятора кислотности антибактериального лечебного раствора, отличающийся тем, что дополнительно используют фуразидин, модификатор изотоничности антибактериального лечебного раствора и пленкообразующую систему; при этом предварительно готовят раствор пленкообразующей системы в растворителе и порошок, смешивая между собой газообразующий элемент, модификатор изотоничности антибактериального лечебного раствора и регулятор кислотности антибактериального лечебного раствора; проводят процесс грануляции полученного порошка с раствором пленкообразующей системы, удаляя при этом растворитель потоком нагретого воздуха с получением гранулята, который затем калибруют; наносят на поверхность гранулята нитрофура и фуразидин с получением смеси для таблетирования, из которой формируют твердые дозированные формы, в том числе в виде шипучих таблеток, соотношение компонентов в которых выбирают в мас. %:

нитрофура - 1,0-2,0;

фуразидин - 2,0-8,0;

газообразующий элемент, представляющий собой винную кислоту и натрия гидрокарбонат - 20,0-60,0;

модификатор изотоничности антибактериального лечебного раствора, представляющий собой натрия хлорид - 20,0-40,0;

регулятор кислотности антибактериального лечебного раствора, представляющий собой натрия карбонат - 10,0-30,0;

пленкообразующая система, представляющая собой поливинил-N-пирролидон и макрогол - 1,0-10,0.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что в качестве растворителя для растворения пленкообразующей системы используют воду, спирт этиловый, смесь воды и спирта этилового.

4. Средство для приготовления антибактериального лечебного раствора, проявляющего антибактериальное действие против *Bacillus Cereus*, *Escherichia Coli*, *Salmonella abony*, *Staphylococcus aureus*, содержащее нитрофура, вспомогательные вещества в виде газообразующего элемента, регулятора кислотности антибактериального лечебного раствора, отличающееся тем, что оно дополнительно содержит фуразидин, модификатор изотоничности антибактериального лечебного раствора, пленкообразующую систему и влагопоглощающий агент, при этом содержание компонентов выбирают в мас. %:

нитрофура - 1,0-2,0;

фуразидин - 2,0-8,0;

газообразующий элемент, представляющий собой винную кислоты и натрия гидрокарбонат - 20,0-60,0;

модификатор изотоничности антибактериального лечебного раствора, представляющий собой натрия хлорид - 20,0-40,0;

регулятор кислотности антибактериального лечебного раствора, представляющий собой натрия карбонат - 10,0-30,0;

пленкообразующая система, представляющая собой поливинил-N-пирролидон и макрогол - 1,0-10,0;

влагопоглощающий агент, представляющий собой цинка сульфат - 0,1-5,0.

5. Способ получения средства для приготовления антибактериального лечебного раствора, проявляющего антибактериальное действие против *Bacillus Cereus*, *Escherichia Coli*, *Salmonella abony*, *Staphylococcus aureus*, для приготовления антибактериального лечебного раствора, включающий использование нитрофура, вспомогательных веществ в виде газообразующего элемента, регулятора кислотности антибактериального лечебного раствора, отличающийся тем, что дополнительно используют фуразидин, модификатор изотоничности антибактериального лечебного раствора, влагопоглощающий агент и пленкообразующую систему; при этом предварительно готовят раствор пленкообразующей системы в растворителе и порошок, смешивая между собой газообразующий элемент, модификатор изотоничности антибактериального лечебного раствора, регулятор кислотности антибактериального лечебного раствора; проводят процесс грануляции полученного порошка с раствором пленкообразующей системы в растворителе, удаляя при этом растворитель потоком нагретого воздуха с получением гранулята, который затем калибруют; наносят на поверхность гранулята нитрофура, фуразидин и влагопоглощающий агент с получением смеси для таблетирования, из которой формируют твердые дозированные формы, в том числе в виде шипучих таблеток, соотношение компонентов в которых выбирают в мас. %:

нитрофура - 1,0-2,0;

фуразидин - 2,0-8,0;

газообразующий элемент, представляющий собой винную кислоту и натрия гидрокарбонат - 20,0-60,0;

модификатор изотоничности антибактериального лечебного раствора, представляющий собой натрия хлорид - 20,0-40,0;

регулятор кислотности антибактериального лечебного раствора, представляющий собой натрия карбонат - 10,0-30,0;

пленкообразующая система, представляющая собой поливинил-N-пирролидон и макрогол - 1,0-10,0;

влагопоглощающий агент, представляющий собой цинка сульфат - 0,1-5,0.

6. Способ по п.5, отличающийся тем, что в качестве растворителя для растворения пленкообразующей системы используют воду или спирт этиловый, или смесь воды и спирта этилового.

