



(51) МПК
A61K 31/14 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 27/16 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/14 (2022.08); A61K 31/192 (2022.08); A61K 31/496 (2022.08); A61K 47/32 (2022.08); A61K 47/36 (2022.08); A61K 9/08 (2022.08); A61P 27/16 (2022.08)

(21)(22) Заявка: 2022108275, 29.03.2022

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
29.03.2022

Дата регистрации:
07.11.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 29.03.2022

(45) Опубликовано: 07.11.2022 Бюл. № 31

Адрес для переписки:

308015, Белгородская обл., г. Белгород, ул.
Победы, 85, НИУ "БелГУ", ОИС, Токтаревой
Т.М.

(72) Автор(ы):

Марцева Диана Сергеевна (RU),
Жилякова Елена Теодоровна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
образования "Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет" (НИУ "БелГУ") (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете

о поиске: RU 2165755 C2, 27.04.2001. RU
2295346 C2, 20.03.2007. RU 2667974 C2,
25.09.2018. AM 2973 A, 25.12.2015. US 2015/
133409 A1, 14.05.2015. WO 2017/011071 A1,
19.01.2017.

(54) Терапевтическая композиция для лечения отита с перфорацией барабанной перепонки

(57) Реферат:

Изобретение относится к области фармакологии и касается терапевтической композиции в виде капель для лечения среднего отита с перфорацией барабанной перепонки, которые могут быть использованы для восстановления целостности барабанной перепонки, как следствие - слуха человека. Композиция включает ципрофлоксацин, химиотерапевтическое средство антисептического действия - мирамистин (бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония хлорид моногидрат) и нестероидное противовоспалительное средство - кетопрофен, в качестве загустителя - карбомер и в качестве солюбилизатора и стабилизатора вязкости -

гиалуронат натрия в следующем соотношении: ципрофлоксацин 0,5 г; бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония хлорид моногидрат - 0,01 г; кетопрофена лизиновая соль - 0,5 г; карбомер в концентрации - 0,05 г; гиалуронат натрия в концентрации - 0,1 г; вода - 100 мл. Состав композиции обеспечивает комбинированное терапевтическое действие: снятие воспаления и подавление патогенных микроорганизмов, снижение индекса резистентности к патогенным микроорганизмам, вызывающим отит с повреждением барабанной перепонки, и пролонгированность терапевтического эффекта. 3 табл., 3 пр.



(51) Int. Cl.
A61K 31/14 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 27/16 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 31/14 (2022.08); *A61K 31/192* (2022.08); *A61K 31/496* (2022.08); *A61K 47/32* (2022.08); *A61K 47/36* (2022.08); *A61K 9/08* (2022.08); *A61P 27/16* (2022.08)

(21)(22) Application: **2022108275, 29.03.2022**(24) Effective date for property rights:
29.03.2022Registration date:
07.11.2022

Priority:

(22) Date of filing: **29.03.2022**(45) Date of publication: **07.11.2022** Bull. № 31

Mail address:

**308015, Belgorodskaya obl., g. Belgorod, ul.
 Pobedy, 85, NIU "BelGU", OIS, Toktarevoj T.M.**

(72) Inventor(s):

**Martseva Diana Sergeevna (RU),
 Zhilyakova Elena Teodorovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
 obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
 obrazovaniya "Belgorodskij gosudarstvennyj
 natsionalnyj issledovatel'skij universitet" (NIU
 "BelGU") (RU)**

(54) THERAPEUTIC COMPOSITION FOR THE TREATMENT OF OTITIS MEDIA WITH PERFORATION OF THE TYMPANIC MEMBRANE

(57) Abstract:

FIELD: pharmacology.

SUBSTANCE: invention relates to the field of pharmacology and concerns a therapeutic composition in the form of drops for the treatment of otitis media with perforation of the tympanic membrane, which can be used to restore the integrity of the tympanic membrane, and as a result, human hearing. The composition includes ciprofloxacin, a chemotherapeutic antiseptic agent - miramistin (benzylidimethyl-myristoylamino-propylammonium chloride monohydrate) and a non-steroidal anti-inflammatory agent - ketoprofen, as a thickener - carbomer and as a solubilizer and viscosity stabilizer - sodium hyaluronate

in the following ratio: ciprofloxacin 0.5 g; benzylidimethyl-myristoylamino-propylammonium chloride monohydrate - 0.01 g; ketoprofen lysine salt - 0.5 g; carbomer in concentration - 0.05 g; sodium hyaluronate at a concentration of 0.1 g; water - 100 ml.

EFFECT: composition provides a combined therapeutic effect: the removal of inflammation and the suppression of pathogenic microorganisms, the reduction of the index of resistance to pathogenic microorganisms that cause otitis media with damage to the eardrum, and the prolongation of the therapeutic effect.

1 cl, 3 tbl, 3 ex

Изобретение относится к области фармакологии и представляет собой терапевтическую композицию в виде капель для лечения среднего отита с перфорацией барабанной перепонки, которые могут быть использованы для восстановления целостности барабанной перепонки, как следствие - слуха человека.

5 На сегодняшний день стремительно меняется резистентность антибиотиков к микроорганизмам. По данным за 2019 год, только в США и европейских странах суммарно от болезней, вызванных резистентными бактериями, умирает около 68 000 человек в год (Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. (2019). CDC)

10 Из уровня техники известно техническое решение по патенту РФ 2493828 от 27.09.2013, которое касается композиции для использования при лечении заболеваний уха путем внутривибрабанного введения в мембрану окна улитки или вблизи мембраны окна улитки, содержащей приемлемый для лечения уха термообратимый водный гель, содержащий полимер полиоксипропилена и полиоксиэтилена и антиапоптотический агент, причем замедленное высвобождение антиапоптотического агента в улитку
15 происходит в течение, как минимум, 4 дней. Изобретение обеспечивает постоянное замедленное пролонгированное высвобождение активного агента.

Недостатком данного изобретения является то, что оно неприменимо для лечения среднего отита при повреждении барабанной перепонки.

Известен патент РФ 2165755 от 27.04.2001, в котором предложена композиция,
20 содержащая ципрофлоксацин, и способ ее получения. Композиция включает от 0,12 до 0,6 г/мл хлоргидрата моногидрата ципрофлоксацина (эквивалентно 0,1-0,5% свободного основания), 0,5-3,0 г/мл буферной системы, способной обеспечивать pH от 4 до 5, 0,05-0,3 г/мл нейонного поверхностно-активного вещества, от 0,5 до 2,0 г/мл загустителя и воду до 100 мл. Способ заключается в диспергировании загустителя при нагревании,
25 добавлении ПАВ, уксусной кислоты и раствора ацетата натрия, ципрофлоксацина и устанавливаются pH 4,5-4,9. Загуститель служит для регулирования вязкости раствора, и среди наиболее предпочтительных могут быть выделены производные целлюлозы, такие как метилцеллюлоза, а также поливиниловый спирт. Композиция свободна от консервантов, стабильна. Ципрофлоксацин гидрохлорид в концентрации 0,5%
30 используется в качестве бактерицидного и антибактериального средства широкого спектра действия, резистентность к которому наступает медленно и постепенно, что является важным показателем для лечения острого среднего отита с перфорацией барабанной перепонки. Недостатком является то, что этот состав основан только на одном действующем веществе и из-за возможного проявления резистентности
35 микроорганизмов, вызывающих средний отит к данной группе антибиотиков, не во всех случаях является эффективным. Кроме того, кислая среда данного состава может оказать положительный эффект на размножение патогенных микроорганизмов.

Задача изобретения заключается в создании терапевтической композиции, обладающей пролонгированным действием, на основе группы химиотерапевтических
40 средств, включающих в себя комбинацию: антибиотик биологический ципрофлоксацин, химиотерапевтическое средство антисептического действия мирамистин и компонент из группы НПВС кетопрофен.

Технический результат заключается в комбинированном терапевтическом действии заявленной терапевтической композиции: снятие воспаления и подавление патогенных
45 микроорганизмов, грибов и вирусной инфекции, а также снижение индекса резистентности к патогенным микроорганизмам, вызывающим отит с повреждением барабанной перепонки. По данным за 2019 год, только в США и европейских странах суммарно от болезней, вызванных резистентными бактериями, умирает около 68 000

человек в год (Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. (2019). CDC)

Технический результат достигается посредством предложенной терапевтической композиции, включающей ципрофлоксацина гидрохлорид 0,5 г и загуститель, в состав которого дополнительно внесены

- 5 - мирамистин (бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония хлорид моногидрат) в концентрации 0,01 г – антисептическое средство четвертичных аммониевых соединений, который обладает широким спектром антимикробного действия, в том числе к штаммам, которые проявляют резистентность к антибиотикам;
- кетопрофена лизиновая соль в концентрации 0,5 г – нестероидное
- 10 противовоспалительное средство, производное пропиновой кислоты, основным механизмом противовоспалительного действия является нарушение синтеза простагландинов (медиаторов воспаления) ингибируя синтез циклооксигиназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), стабилизирует липосомальные мембраны, действует на 2 стадии воспаления: альтерацию и пролиферацию и не оказывает отрицательного влияния на хрящ, что
- 15 будет безопасным для лечения отита с перфорацией барабанной перепонки;
- карбомер в концентрации 0,05 г в качестве загустителя, в виду того, что при низкой концентрации он образует предельно допустимую, в соответствии с государственной фармакопейной статьёй 15 издания, вязкость раствора, что необходимым для создания пролонгированной системы;
- 20 - гиалуронат натрия в концентрации 0,1 г в качестве солюбилизатора для ципрофлоксацина гидрохлорида, так же совместно с карбомером создаёт стабильную вязкость раствора, что проявляется при добавления кетопрофена лизиновой соли в состав композиции.

Вода очищенная 100 мл.

- 25 Предложенный состав композиции со сниженным индексом резистентности обеспечивает репаративное действие по отношению к перфорации барабанной перепонки, а увеличение вязкости раствора обуславливает пролонгированность терапевтического эффекта.

- 30 Полученный состав с терапевтическими концентрациями действующих веществ, исходя из данных регистра лекарственных средств России, растворяется в воде в течение двух минут, образует прозрачный раствор, характеризуется рН=7,8 и вязкостью 14,7 мм²/с, что соответствует требованиям государственной фармакопеи: рекомендуемая вязкость должна входить в пределы от 5 до 15 сСт, но не выше 150.

- 35 Соответствие условиям новизна и изобретательский уровень подтверждает состав, неизвестный из уровня техники, и при этом соответствующий требованиям государственной фармакопеи, и обеспечивающий комбинированное терапевтическое действие: снятие воспаления и подавление патогенных микроорганизмов, грибов и вирусной инфекции, а также снижение индекса резистентности к патогенным
- 40 микроорганизмам, вызывающим отит с повреждением барабанной перепонки.

Примеры осуществления изобретения.

Пример 1. Способ получения ушных капель для лечения среднего отита с перфорацией барабанной перепонки.

- 45 Отвесить гиалуронат натрия 0,1 г, ципрофлоксацина гидрохлорида 0,5 г, кетопрофена лизиновую соль 0,5г, соль мирамистин 0,01г и карбомера 0,05 г на весах аналитических, отмерить воду очищенную 100 мл в мернике химическом. Измельчить ципрофлоксацина гидрохлорид, мирамистин и просеять через сито с размером пор 180 мкм. Навеску гиалуроната натрия 0,1 г растворяют в 50 мл воды очищенной, оставляют раствор до набухания в течении 10 минут, к полученному раствору частями добавляют навески

ципрофлоксацина гидрохлорида 0,5 г и кетопрофена лизиновую соль 0,5, с постоянным помешиванием при температуре 23 °С. Затем растворили мирамистин 0,01 г в 50 мл воды очищенной, к полученному раствору добавили навеску карбомера 0,05 г. Затем полученные растворы соединяют, перемешивают в течение 10 мин. при комнатной температуре и фильтруют. Раствор готовят в помещении класса А.

Полученный раствор проверили на соответствие Стандартам государственной Фармакопеи РФ по показателям осмоляльность, изогидричность, вязкость, стерильность, микробиологическая чистота методом ВЭЖХ. Показатели качества полученного раствора по примеру 1 представлены в таблице 1.

Сравнительные данные качества ушных капель для лечения среднего отита с перфорацией барабанной перепонки.

Таблица 1

Сравнительные данные качества ушных капель для лечения среднего отита с перфорацией барабанной перепонки.				
п/п	Показатель	Методика	Экспериментальные значения по примеру 1	Реферативные значения
	Осмоляльность	Рассчитана теоретически	285 – 293 мОсм	0,6 — 2,0 % раствора натрия хлорида (229-308 мОсм)
	Изогидричность	Ионометрически ОФС.1.2.1.0004.15	7,8-8	pH 3,5 до 8,5.
	Вязкость	Определение вязкости ОФС.1.2.1.0015.15	15-15,7 мм ² /с	Оптимальной для капель является вязкость 5 — 15 мм ² /с, не должна превышать 150 мм ² /с
	Стерильность	Стерильность ОФС. 1.2.4.0003.15	Стерильно	Стерильно
	Стерилизация	Стерилизация ОФС.1.1.0016.18	Стерильно	Стерильно
	Микробиологическая чистота	Микробиологическая чистота ОФС.1.2.4.0002.18	Препараты должны быть стерильными	Стерильно
Количественное определение				
	Кетопрофена лизиновая соль	ФС.2.1.0107.18 ВЭЖХ	0,50 ± 0,02	0,45-0,55
	Ципрофлоксацин гидрохлорид	ФС.3.1.0058.18 ВЭЖХ	0,50 ± 0,01	0,45-0,55
	Бензилдиметил-миристоиламино-пропиламоний хлорид моногидрат	ФС.2.1.0107.18 ВЭЖХ	0,01 ± 0,01	0,009-0,011

Пример 2. Способ получения ушных капель для лечения среднего отита с перфорацией барабанной перепонки.

Отвесить гиалуронат натрия 0,10 г, ципрофлоксацина гидрохлорида 0,50 г, мирамистин 0,01 г и карбомера 0,05 г на весах аналитических, отмерить воду очищенную 100 мл в мернике химическом. Измельчить ципрофлоксацина гидрохлорид, мирамистин, просеять их через сито с размером пор 180 мкм. Навеску гиалуроната натрия 0,10 г и карбомера 0,05 г растворить в 100 мл воды очищенной, оставляют раствор до набухания в течении 20 минут, к полученному раствору частями добавить навеску ципрофлоксацина

гидрохлорида 0,50 г, кетопрофена лизиновую соль 0,50 г и мирамистина 0,01 г с постоянным помешиванием. Раствор готовят в помещении класса А.

Полученный раствор проверили на соответствие Стандартам государственной Фармакопеи РФ по показателям осмоляльность, изогидричность, вязкость, стерильность, микробиологическая чистота методом ВЭЖХ. Показатели качества полученного раствора по примеру 2 представлены в таблице 2.

Сравнительные данные качества ушных капель для лечения среднего отита с перфорацией барабанной перепонки.

Таблица 2

Сравнительные данные качества ушных капель для лечения среднего отита с перфорацией барабанной перепонки.				
№ п/п	Показатель	Методика	Экспериментальные значения по примеру 2	Реферативные значения
	Осмоляльность	Рассчитана теоретически	271 – 288 мОсм	0,6 — 2,0 % раствора натрия хлорида (229-308 мОсм)
	Изогидричность	Ионометрически ОФС.1.2.1.0004.15	7,8-8	pH 3,5 до 8,5.
	Вязкость	Определение вязкости ОФС.1.2.1.0015.15	14-14,2 мм ² /с	Оптимальной для капель является вязкость 5 — 15 мм ² /с, не должен превышать 150 мм ² /с
	Стерильность	Стерильность ОФС. 1.2.4.0003.15	Стерильно	Стерильно
	Стерилизация	Стерилизация ОФС.1.1.0016.18	Стерильно	Стерильно
	Микробиологическая чистота	Микробиологическая чистота ОФС.1.2.4.0002.18	Препараты должны быть стерильными	Стерильно
Количественное определение				
1	Кетопрофен	ФС.2.1.0107.18 ВЭЖХ	0,50±0,02	0,45-0,55
2	Ципрофлоксацин	ФС.3.1.0058.18 ВЭЖХ	0,50±0,01	0,45-0,55
3	БДАХМ	ФС.2.1.0107.18 ВЭЖХ	0,010±0,001	0,009-0,11

Пример 3. Анализ чувствительности модельных смесей и заявленной композиции к патогенным микроорганизмам, вызывающих средний отит.

Анализ чувствительности модельных смесей и заявленной композиции к таким патогенным микроорганизмам, вызывающим отит с перфорацией барабанной перепонки, как: *Pseudomona saefuginosa*, *Providencia stuartii*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, проводили диско-диффузным методом в соответствии с государственной фармакопеей. Результаты представлены в таблице 3.

Сравнение чувствительности модельных смесей и заявленной композиции к патогенным микроорганизмам, вызывающих средний отит.

Таблица 3

5 10	Варианты модельных смесей	Патогенные микроорганизмы					
		1) <i>Pseudomona saefuginosa</i>	2) <i>Providencia stuartii</i>	3) <i>Proteus mirabilis</i>	4) <i>Streptococcus pneumoniae</i>	5) <i>Haemophilus influenza</i>	6) <i>Moraxella catarrhalis</i>
	1. Мирамистин + бензалкония хлорид	S	S	I	S	S	S
	2 Мирамистин + Ципрофлоксацин +кетопрофен	S	S	S	S	S	S
15	3 Мирамистин +кетопрофен	S	S	I	S	S	S
	4 Хлоргексидин + ципрофлоксацин	S	I	S	S	I	I
	5 Хлоргексидин+бензалкония хлорид	S	I	S	S	S	I
20	6 Хлоргексидин ципрофлоксацин + Бензалкония хлорид	S	S	S	I	S	I
	7 Хлоргексидин+Кетопрофен	S	S	S	I	S	I

где: S – чувствительный, I – промежуточный.

25 Исходя из данных таблицы 3, можно сделать вывод о том, что модельная смесь, содержащая комбинацию из мирамистина, ципрофлоксацина и кетопрофена, является в полной мере чувствительной к патогенным микроорганизмам, вызывающим отит с перфорацией барабанной перепонки.

30 Наблюдаемый срок годности капель, полученных по примеру 1 и примеру 2, составил 9 месяцев.

35 Таким образом, поставленная задача решена. Разработанный состав комбинированного лекарственного препарата для лечения острого среднего отита с повреждением барабанной перепонки, где действующими веществами являются антибиотик биологический ципрофлоксацин, химиотерапевтическое средство антисептического действия мирамистин и нестероидное противовоспалительное средство кетопрофен, а в качестве загустителя – комбинация водорастворимых полимеров: карбомер и гиалуронат натрия, которые обеспечивают требуемую вязкость, т.е. эффект пролонгированного действия композиции.

(57) Формула изобретения

40 Терапевтическая композиция для лечения отита с перфорацией барабанной перепонки, включающая ципрофлоксацин и загуститель, отличающаяся тем, что содержит дополнительно химиотерапевтическое средство антисептического действия - мирамистин (бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония хлорид моногидрат) и нестероидное противовоспалительное средство - кетопрофен, в качестве загустителя – карбомер и в качестве солюбилизатора и стабилизатора вязкости - гиалуронат натрия в следующем соотношении:

- ципрофлоксацин 0,5 г;
- бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония хлорид моногидрат - 0,01 г;

- кетопрофена лизиновая соль - 0,5 г;
- карбомер в концентрации - 0,05 г;
- гиалуронат натрия в концентрации - 0,1 г;
- вода – 100 мл.

5

10

15

20

25

30

35

40

45