



Институт органического синтеза им. И.Я. Пастовского УрО РАН

**Фармакологически активные полиолаты
биогеенных элементов и гидрогели на их основе
для использования в медицинской и
ветеринарной практике**

Организации-партнеры



Наиболее перспективные разработки

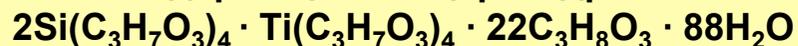
1. Кремнийсодержащий глицерогидрогель



Пат. РФ 2255939, 2005

Субстанция: (2,3-диоксипропил)-орто-силиката глицерогидрогель
Препарат: «Силативит»

2. Кремнийтитансодержащий глицерогидрогель



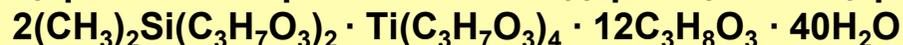
Пат. РФ 2322448, 2008.

3. Водорастворимые диметилглицеролаты кремния



Пат. РФ 2382046, 2010.

4. Модифицированный кремнийтитансодержащий глицерогидрогель



Пат. РФ 2458929, 2012.

5. Кремнийцинксодержащий глицерогидрогель



Пат. РФ 2520969, 2014.

6. Кремнийборсодержащий глицерогидрогель



Пат. РФ 2601312, 2016.

7. Кремнийцинкборсодержащий глицерогидрогель



Заявка РФ 2015150368, 2015.

8. Кремнийхитозансодержащий глицерогидрогель

Пат. РФ 2583945, 2016.

9. Кремнийкальцийфосфорсодержащий глицерогидрогель

Препарат «Силативит»

Фармако-терапевтическая группа: средство для местного применения, обладающее противовоспалительной, регенерирующей и транскутанной активностью

Текущая стадия – клинические исследования препарата

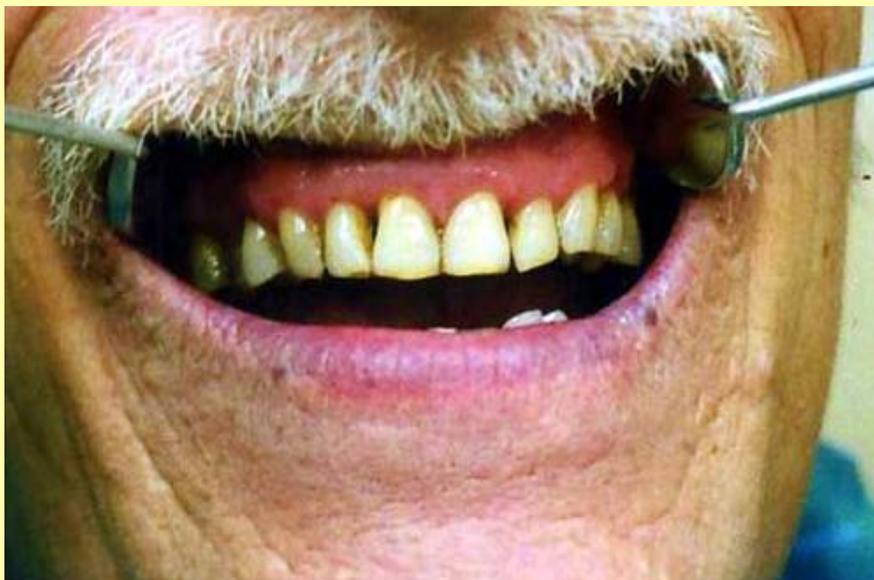
Предназначен для местного лечения воспалительных стоматологических заболеваний:

- сиалоаденит**
- хронический генерализованный гингивит**
- хронический пародонтит легкой степени тяжести**
- красный плоский лишай (экссудативно-гиперемическая форма, эрозивная форма)**
- травматические поражения слизистой оболочки полости рта**
- хронический рецидивирующий афтозный стоматит**

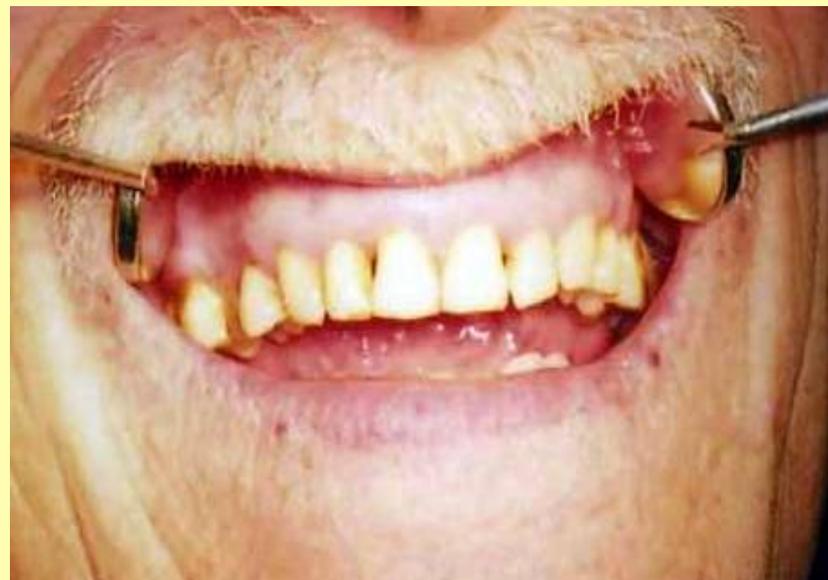


Исследования выполнены на кафедре терапевтической стоматологии УГМУ

Лечение воспалительных стоматологических заболеваний



до лечения



после лечения "Силативитом"

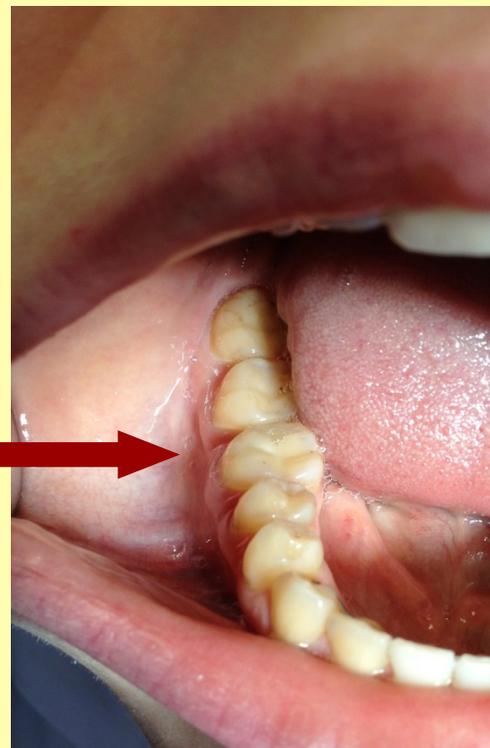
(пародонтит – мягкая и средняя степень тяжести)

Исследования проведены в Уральском государственном медицинском университете (кафедра терапевтической стоматологии)

Лечение воспалительных заболеваний слизистой оболочки рта



до лечения



после лечения "Силативитом"

(травматическое поражение слизистой)

Фармацевтические композиции для лечения воспалительных стоматологических заболеваний

7



мультиформная экссудативная эритема



хронический рецидивирующий афтозный стоматит

Фармацевтические композиции для лечения воспалительных стоматологических заболеваний

8



красный плоский лишай (экссудативно-гиперемическая и эрозивная форма)



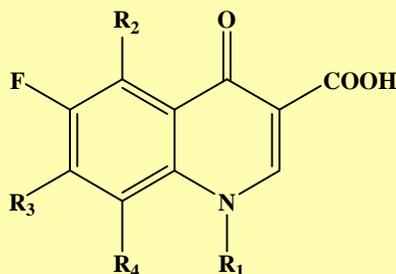
лучевой радиомукозид



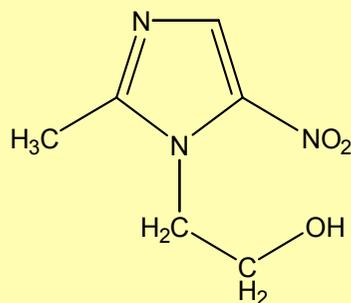
осложненный пародонтит

Фармацевтические композиции на основе кремнийсодержащего глицерогидрогеля «Силативит»

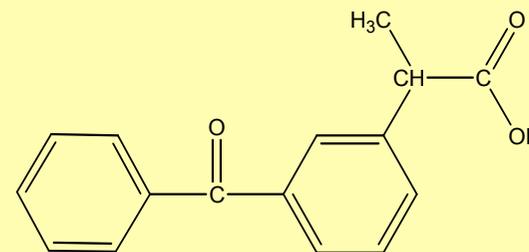
Активные вещества



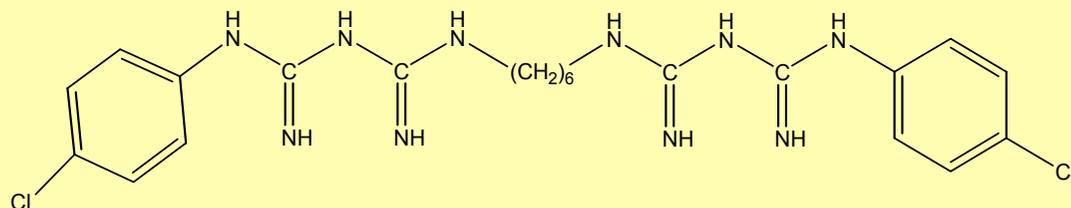
Фторхинолоны



Метронидазол



Кетопрофен



Хлоргексидин

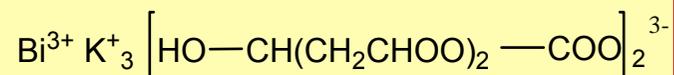


Дексаметазон

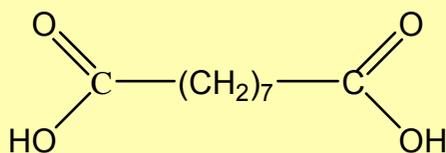
- Пат. РФ 2296556, 2007. Средство для лечения воспалительных заболеваний пародонта / Сабирзянов Н.А., Хонина Т.Г., Яценко С.П. и др.
- Пат. РФ 2330645, 2008. Способ лечения пародонтита / Саркисян Н.Г., Ронь Г.И., Сабирзянов Н.А. и др.
- Пат. РФ 2336877, 2008. Местное антимикробное средство / Чарушин В.Н., Хонина Т.Г., Чупахин О.Н. и др.
- Пат. РФ 2326667, 2008. Средство для лечения гнойно-воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей различной этиологии / Чарушин В.Н., Хонина Т.Г., Чупахин О.Н. и др.
- Пат. РФ 2340366, 2008. Способ лечения воспалительных заболеваний пародонта / Шнейдер О.Л., Баньков В.И., Хонина Т.Г. и др.
- Пат. РФ 2383337, 2010. Средство для местного лечения заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта / Коллерова М.С., Ларионов Л.П., Хонина Т.Г. и др.
- Пат. РФ 2491061, 2013. Средство для местного лечения заболеваний пародонта / Светлакова Е.Н., Мандра Ю.В., Ларионов Л.П. и др.

Фармацевтические композиции на основе кремнийсодержащего глицерогидрогеля

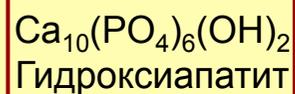
Активные вещества



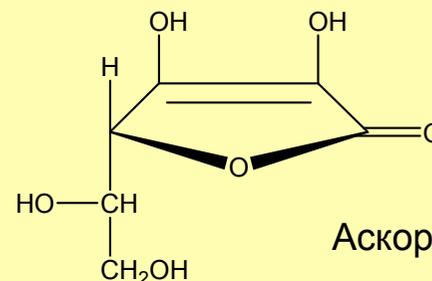
Де-нол



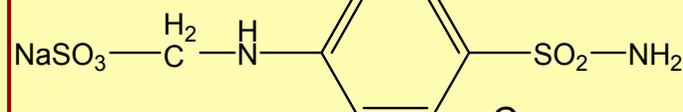
Азелаиновая кислота



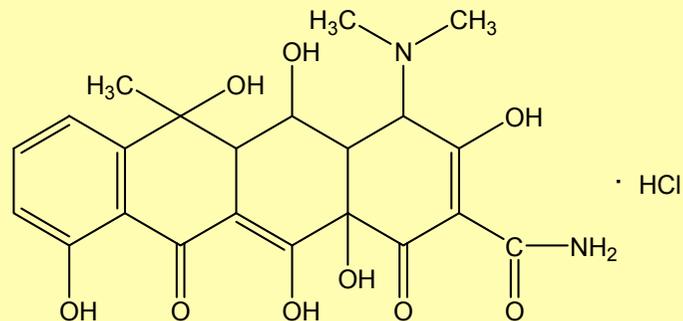
Гидроксиапатит



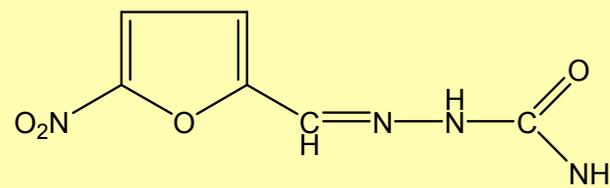
Аскорбиновая кислота



Стрептоцид



Окситетрациклина гидрохлорид



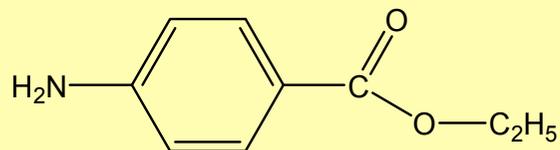
Фурацилин

- Пат. РФ № 2549445, 2015. Средство лечения пародонтита и заболеваний слизистой оболочки рта, ассоциированных с геликобактерной инфекцией, и способ его применения / Орлова Е.С., Брагин А.В., Акмалова Г.М. и др.
- Пат. РФ № 2560698, 2015. Средство наружной терапии больных акне / Кохан М.М., Зильберберг Н.В., Хонина Т.Г. и др.
- Пат. 25660733, 2014. Средство для лечения воспалительных заболеваний пародонта / Мкртчян А.А., Ронь Г.И., Хонина Т.Г. и др.
- Пат.2583945, 2015. Препарат и способ его применения при эндометритах у коров / Чарушин В.Н., Ряпосова М.В., Хонина Т.Г. и др.

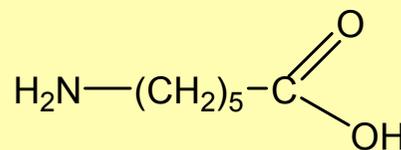
Фармацевтические композиции на основе кремнийсодержащего глицерогидрогеля

11

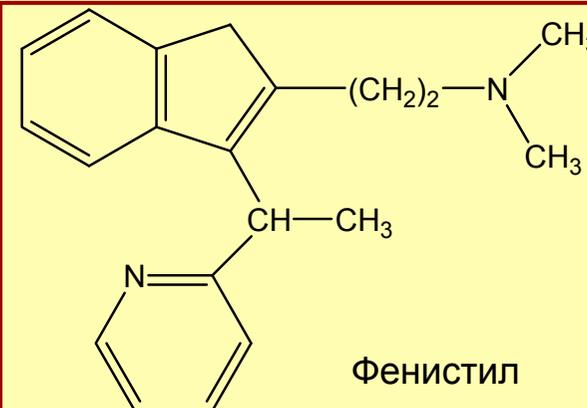
Активные вещества



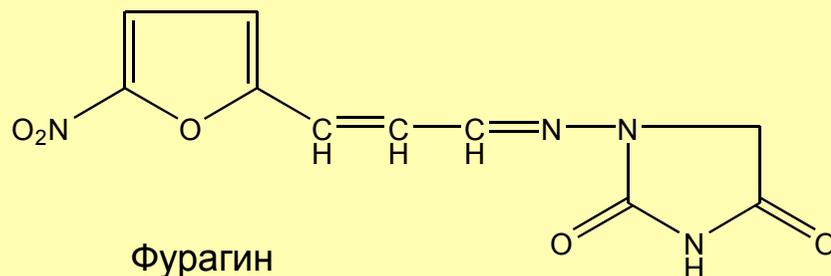
Анестезин



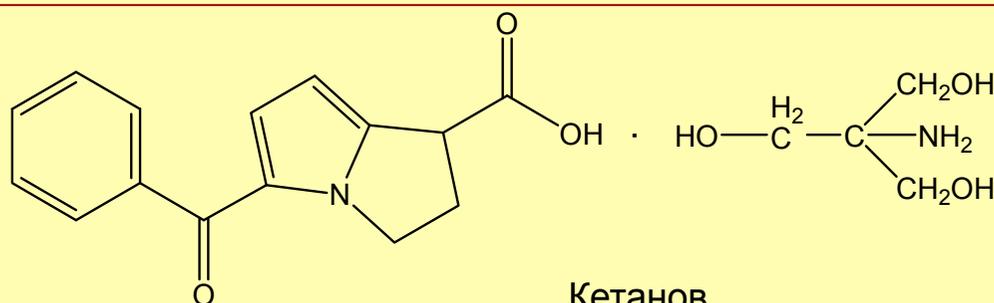
Аминокапроновая кислота



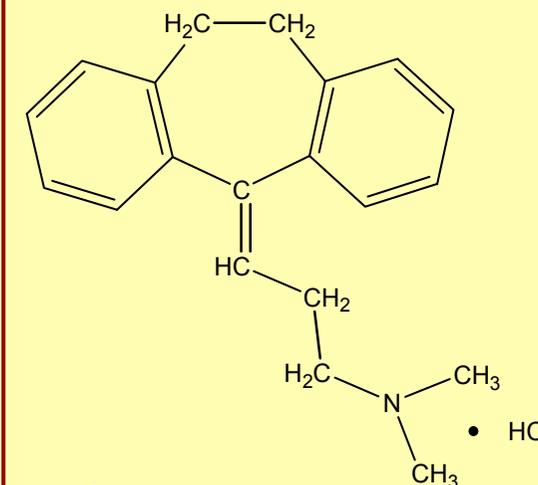
Фенистил



Фурагин



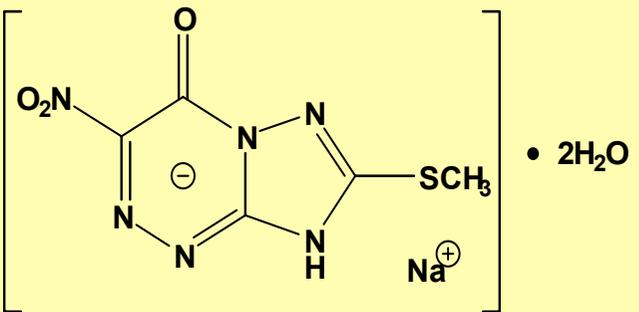
Кетанов



Амитриптилин

- *Pat. RU 2560698, 2016. Agent for local treatment of lichen acuminatus of oral mucosa and method of treating of lichen acuminatus of oral mucosa / Zhovtjak P.B., Grigorev S.S., Khonina T.G. et al.*
- *Appl. RU 2015151340, 2016. Rectal Suppositories having analgesic effect / Zyrianova I.G., Lorionov L.P. Boyko A.A. et al.*

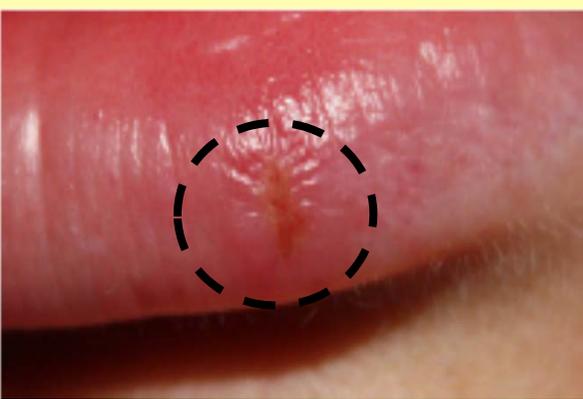
Фармацевтическая композиция на основе кремнийсодержащего глицерогидрогеля для лечения стоматологических проявлений герпетических инфекций



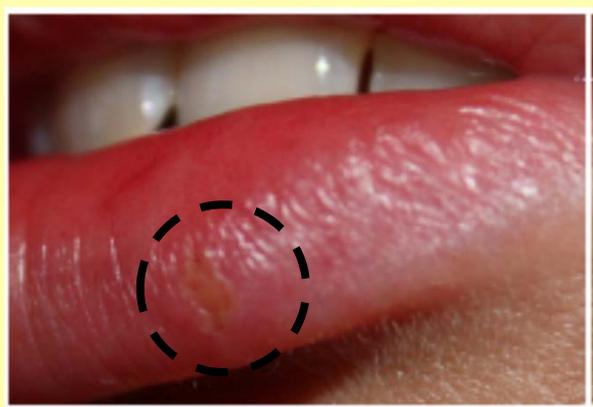
Триазавирин (1,0 масс. %)



до лечения



через сутки лечения



через 3-е суток лечения

- Пат. РФ №2560686, 2015. Фармацевтическая композиция для лечения герпетических инфекций / Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Хонина Т.Г. и др.
- Ваневская Е.А. Клинико-экспериментальное обоснование повышения эффективности комплексного лечения пациентов с простым герпесом губ: дисс.... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2014 г.

Средство для лечения гнойных ран

13

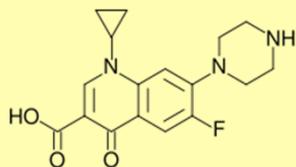
Состав, масс. %:

Ципрофлоксацин (в форме гидрохлорида, порошок) – 0,2

Окситоцин (стабилизированный раствор) – $7,4 \cdot 10^{-4}$

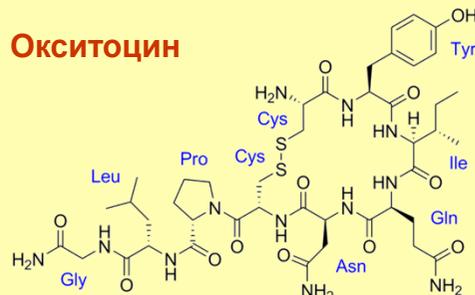
Кремнийсодержащий глицерогидрогель $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$ – остальное

Ципрофлоксацин



Антибактериальный препарат группы фторхинолонов II поколения

Окситоцин



Гипоталамический нонапептид, проявляющий антимикробные и иммуностропные свойства

- не токсично
- обладает ранозаживляющей и регенерирующей активностью
- препятствует возникновению септических осложнений

Методика количественного определения активных компонентов и ее валидация

Методика количественного определения активных компонентов средства (ципрофлоксацин и окситоцин):

Исчерпывающая экстракция водой (в случае ципрофлоксацина) и смесью ледяной уксусной кислоты и 96%-ного этанола (в случае окситоцина).

Для количественного определения ципрофлоксацина предложен метод УФ-спектроскопии (полоса поглощения 274 нм), окситоцина – ВЭЖХ (полоса поглощения 220 нм).

Метрологические характеристики методики

Таблица 1 – Метрологические характеристики методики количественного определения ципрофлоксацина методом УФ спектроскопии

μ	f	\bar{x}	s^2	s	P	t(P,f)	Δx	ε
0,2000	12	0,1999	$6,25 \cdot 10^{-8}$	$2,53 \cdot 10^{-4}$	95%	2,78	$7,33 \cdot 10^{-4}$	0,38

Таблица 2 – Метрологические характеристики методики количественного определения окситоцина методом ВЭЖХ

μ	f	\bar{x}	s^2	s	P	t(P,f)	Δx	ε
$7,4 \cdot 10^{-4}$	12	$7,23 \cdot 10^{-4}$	$7,09 \cdot 10^{-11}$	$8,42 \cdot 10^{-6}$	95%	2,78	$2,34 \cdot 10^{-5}$	4,66

Модифицированный кремнийтитансодержащий глицерогидрогель



Достоинства:

- повышенная пенетрирующая активность;
- высокое ранозаживляющее и регенерирующее действие;
- нетоксичен.

Эффективность ранозаживления



Состояние кожи крысы через 21 день **без**
лечения



Состояние кожи крысы через 21 день
с лечением

- *Иваненко М.В. Синтез и свойства титан- и кремнийтитансодержащих гидрогелей на основе биосовместимых полиолатов: дис. ... канд.хим.наук. Казань, 2013 г.*

Кремнийцинксодержащий глицерогидрогель $2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot \text{ZnC}_3\text{H}_6\text{O}_3 \cdot 14\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 80\text{H}_2\text{O}$

Ранозаживляющая активность на фоне иммуносупрессии

Механические травмы нижней части спины крыс популяции Wistar



Травмированный участок кожи крысы **до начала эксперимента**



Травмированный участок кожи крысы на 14-й день **без лечения** (2-я группа)



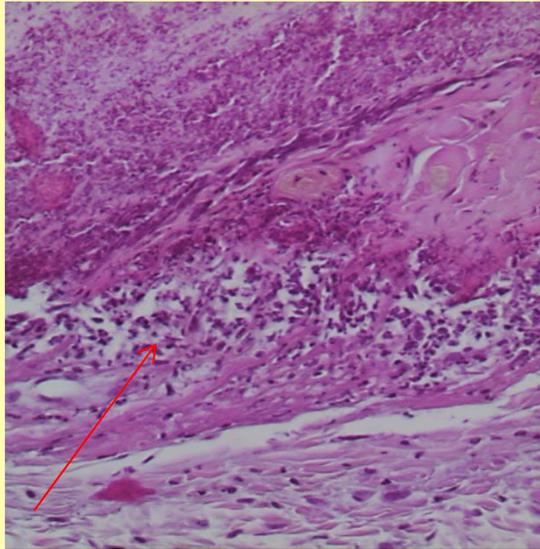
Травмированный участок кожи крысы на 14-й день лечения **Si-Zn-гелем** (3-я группа)
(отхождение струпа – 100 %)



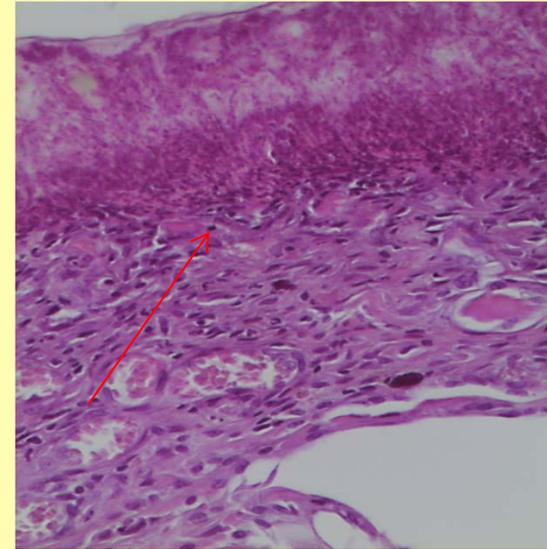
Травмированный участок кожи крысы на 14-й день лечения **композицией с галавитом на Si-геле** (4-я группа)
(отхождение струпа – 80 %)

Гистологические исследования

без лечения



лечение Si-Zn-гелем



Гистологические срезы травмированных участков кожи на 8-й день эксперимента (осложненный раневой процесс)

Иммуногистохимические исследования

На данном этапе исследований для образцов участков травмированной кожи, обработанных **Si-Zn-гелем** и **композицией на Si-геле с галавитом**, значимо определяются макрофаги (CD68+), что подтверждает положительный эффект, обеспеченный топическим воздействием на механизмы иммунитета.

Фармакологические исследования кремнийборсодержащего глицерогидрогеля

- нетоксичен, не вызывает местных и системных аллергических реакций
- обладает ранозаживляющим и регенерирующим действием*
- антимикробной активностью**

Величина зон угнетения роста исследуемых тест-культур

Тест культура	Величина зоны угнетения, мм
<i>E. coli</i> ATCC 8739	13
<i>S. aureus</i> 25925	21
Clinical strain <i>S. aureus</i> (MRSA 1)	24
Clinical strain <i>S. aureus</i> (MRSA 2)	24
<i>P. aeruginosa</i> ATCC9027	14
Clinical strain <i>S. pyogenes</i>	32

Метод диффузии в агар показал высокую бактерицидную активность по отношению к *S.aureus*, *S.pyogenes*, меньшую по отношению к *P. aeruginosa* and *E. coli*.

Кроме того, исследуемый глицерогидрогель проявил высокую фунгицидную активность по отношению к видам *Trichophyton rubrum* и *Trichophyton violaceum* (метод серийных разведений).

* Исследования проведены на кафедре фармакологии и клинической фармакологии УГМУ

** Исследования проведены в УрНИИДВиИ

Фармакологические исследования кремнийцинкборсодержащего глицерогидрогеля

18

- нетоксичен, не вызывает местных и системных аллергических реакций
- обладает ранозаживляющим и регенерирующим действием*
- антимикробной активностью**

Величина зон угнетения роста исследуемых тест-культур

Тест культура	Величина зоны угнетения, мм
<i>E. coli</i> ATCC 8739	22
<i>S. aureus</i> 25925	23
Clinical strain <i>S. aureus</i> (MRSA 1)	24
Clinical strain <i>S. aureus</i> (MRSA 2)	26
<i>P. aeruginosa</i> ATCC9027	16
Clinical strain <i>S. pyogenes</i>	28
<i>Candida albicans</i> RKPGF 401/NCTC- 885-653	24

Метод диффузии в агар показал высокую бактерицидную активность по отношению к *S.aureus*, *S.pyogenes*, *E. coli*, меньшую по отношению к *P. aeruginosa*.

Кроме того, исследуемый глицерогидрогель проявил высокую фунгицидную активность по отношению к *Candida albicans* (метод серийных разведений).

* Исследования проведены на кафедре фармакологии и клинической фармакологии УГМУ

** Исследования проведены в УрНИИДВиИ

Фармакологическая активность кремнийхитозансодержащих гидрогелей

Использовали гибридные гидрогели,
содержащие ~1.7 масс.% хитозана

- отсутствие токсичности
- противовоспалительное действие
- повышенная ранозаживляющая и регенерирующая активность
- гемостатическое действие

*Сроки заживления сокращаются ~ в 2 раза по сравнению с
левомеколем*

Состояние кожи крыс после
термического ожога



на 10 день **лечения**
кремнийхитозансодержащим гидрогелем



на 21 день **лечения левомеколем**

Исследования проведены на кафедре фармакологии и клинической фармакологии УГМУ под руководством профессора д.м.н. Ларионова Л.П. и Саратовском государственном университете им. Н.Г. Чернышевского

Использование разрабатываемых средств в ветеринарии

Области применения

Лечение заболеваний молочной железы
(гиперкератоз мастит, травмы)

Лечение заболеваний органов репродуктивной системы
(эндометрит)

Лечение заболеваний копытца
(травматический пододерматит, тилома)

Лечение заболеваний высокопродуктивных коров в сельхозорганизациях Свердловской области



Уральский государственный аграрный университет

д-р вет. наук, проф. А.Ф. Колчина
д-р. вет. наук, проф. А.В. Елесин
канд. вет. наук А.С. Баркова
канд. вет. наук А.К. Липчинская
канд. вет. наук А.Г. Баранова

- ❑ ООО «Шиловское» г. Березовский
- ❑ ЗАО «А/Ф «Патруши», Сысертский р-он
- ❑ агрофирма «Уральская» г. Новоуральск
- ❑ Учхоз «Уралец» Уральской ГСХА Белоярский р-он
- ❑ хозяйство Аникьева г.Полевской
- ❑ ЗАО «Свердловское»
- ❑ ООО «Агрофирма Балтым»
- ❑ агрорфирма «Восточная» Байкаловского района
- ❑ хозяйство «Успех»

Согласовано с Министерством сельского хозяйства и продовольствия Свердловской области (расп.№06-18/126 от 10.04.2009)

Средства для лечения заболеваний молочной железы

22

- ❑ «Силативит» без лекарственных добавок (неосложненный гиперкератоз)
- ❑ **Si-Zn-содержащий глицерогидрогель без лекарственных добавок (гиперкератоз)**
- ❑ CO₂-экстракт календулы – 0,50 масс.%; «Силативит» – остальное (гиперкератоз)
- ❑ пefлoкcaцин – 1,00 масс.%; метронидазол – 1,00 масс.%; хлоргексидина биглюконат – 0,05 масс.%; «Силативит» – остальное (гиперкератоз)
- ❑ кетoпpoфeн – 2,00 масс.%; «Силативит» – остальное (мастит, травмы)



до лечения



после курса лечения



через неделю после лечения

- Пат. РФ 2356556, 2009. Средство для лечения воспалений и травм молочной железы у коров / Елесин А.В., Хонина Т.Г., Колчина А.Ф. и др.
- Пат. РФ 2370259, 2009. Способ лечения заболеваний сосков молочной железы у коров при машинном доении / Колчина А.Ф., Хонина Т.Г., Елесин А.В. и др.
- Пат. РФ 2458696, 2012. Средство для лечения гиперкератоза сосков вымени у коров и способ его применения / Колчина А.Ф., Баркова А.С., Елесин А.В. и др.
- Баркова А.С., Шурманова Е.И., Хонина Т.Г., Бондарев А.Н. Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии, 2014, 3, 20-24.

Средства для лечения и профилактики заболеваний органов репродуктивной системы (эндометрит)

- ❑ пefлоксацин – 1,00 масс.%; метронидазол – 1,00 масс.%; хлоргексидина биглюконат – 0,05 масс.%; диметилглицеролаты кремния $\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ – остальное
- ❑ CO_2 -экстракт календулы – 0,50 масс.%; диметилглицеролаты кремния $\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ – остальное

На испытании:

- ❑ метронидазол 0,50 масс.%; диоксидин 0,50 масс.%; дексаметазон 0,05 масс.%; ксантан 0,25 масс.%; диметилглицеролаты кремния $\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ – 2,50 масс.%; тетраглицеролат кремния $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ – 2,50 масс.%; вода – остальное
- ❑ метронидазол 0,50 масс.%; диоксидин 0,50 масс.%; ксантан 0,25 масс.%; диметилглицеролаты кремния $\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ – 2,50 масс.%; тетраглицеролат кремния $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ – 2,50 масс.%; вода – остальное

- Пат. РФ 2404756, 2010. Средство и способ лечения эндометрита у коров / Колчина А.Ф., Хонина Т.Г., Липчинская А.К. и др.
- Пат. РФ 2489158, 2013. Средство для профилактики эндометритов у коров и способ его применения / Колчина А.Ф., Стуков А.Н., Хонина Т.Г. и др.

Средства для лечения заболеваний копытец

- ❑ пefлоксацин – 1,00 масс.%
метронидазол – 1,00 масс.%
хлоргексидина биглюконат – 0,05 масс.%
«Силативит» – остальное
- ❑ отдано на испытания:
Si-B- и Si-Zn-B-гидрогели без добавок



до лечения



после курса лечения

- Пат. РФ 2449798, 2012. Способ лечения гнойно-некротических поражений копытец у крупного рогатого скота / Елесин А.В., Забродин Е.А., Хонина Т.Г. и др.

Совместные разработки с Уральским научно-исследовательским ветеринарным институтом



**Директор Института,
д-р вет. наук, проф.
Шкуратова Ирина Алексеевна**

- ЗАО «А/Ф «Патруши», Сысертский р-он
- Птицефабрика «Свердловская»,
отделение «Сосновское»
- СПХК «Первоуральский»
- Учхоз «Уралец» Уральской ГСХА
Белоярский р-он
- ООО «Агрофирма «Никольское»
- ОАО «Каменское»
- и другие

**Согласовано с Департаментом ветеринарии
Свердловской области (расп.№26-01-82/459 от
03.03.2015)**

Средство для лечения эндометритов у сельскохозяйственных животных



**Уральский научно-исследовательский
ветеринарный институт**

Российской академии сельскохозяйственных наук



Совместно с УрНИВИ разработано средство, условно названное «Энфуrolат», для лечения высокопродуктивных коров с острым и хроническим эндометритом путем инстилляционного введения в органы репродуктивной системы в виде жидкой лекарственной формы.

Средство содержит глицеролаты кремния и активные лекарственные компоненты антимикробного и антисептического действия. «Энфуrolат» эффективнее многих традиционно используемых препаратов.

Апробация: СПХК «Первоуральский»;

ОАО «Птицефабрика «Свердловская», отделение «Сосновское».

Согласовано с Департаментом ветеринарии Свердловской области (расп. №26-01-82/459 от 03.03.2015).

Для проведения испытаний на сельскохозяйственных животных было наработано и передано УрНИВИ 125 кг средства. Средство рекомендовано к внедрению.

Пат. РФ 2589902, 2016. Препарат и способ его применения при эндометритах у коров / Чарушин В.Н., Ряпосова М.В., Хонина Т.Г. и др.

Новые средства для лечения эндометрита и мастита

- $\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ — 2,5 масс.%;
 $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ — 2,5 масс.%;
полисахариды — 0,2-0,3 масс.%;
антимикробные вещества — **1,0-2,0 масс.%;**
вода — остальное, до 100 масс.%

Рекомендованы для лечения коров с острым и хроническим эндометритом и маститом в качестве антимикробных средств с повышенным проникающим эффектом, обеспечивающим в процессе комплексной терапии пролонгированное действие при высоком качестве лечения и низких затратах на изготовление и применение.

Заявка РФ, 2016. Способ профилактики маститов у высокопродуктивных коров / Чарушин В.Н., Ряпосова М.В., Тарасенко М.Н. и др. (на экспертизе).