



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **102209**

(13) **C2**

(51) МПК

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 36/07 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2012 10696**

(22) Дата подання заявки: **12.09.2012**

(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід: **10.06.2013**

(41) Публікація відомостей
про заявку: **11.02.2013, Бюл.№ 3**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.06.2013, Бюл.№ 11**

(72) Винахідник(и):

**Кучеренко Наталія Василівна (UA),
Лузін Владислав Ігоревич (UA),
Астраханцев Дмитро Андрійович (UA)**

(73) Власник(и):

**Кучеренко Наталія Василівна,
вул. 50-річчя Утворення СРСР, 22-а/338, кв.
308, м. Луганськ, 91053 (UA),
Лузін Владислав Ігоревич,
пл. Рози Люксембург, 12, м. Луганськ, 91055
(UA),
Астраханцев Дмитро Андрійович,
пл. Героїв БВВ, 10, кв. 20, м. Луганськ,
91016 (UA),
ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД "ЛУГАНСЬКИЙ
ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ",
кв. 50-річчя Оборони Луганська, 1, м.
Луганськ, 91045 (UA)**

(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:

UA 83530 C2, 25.07.2008
Кучеренко Н.В. Розробка складу та
технології гіполіпідемічного засобу з
плевроту черепичастого: автореф. дис.
канд. фармац. наук /Нац. фармац. ун-т. – Х.,
2008
KR 20010077416 A, 17.08.2001 (реферат)
KR 20010080856 A, 25.08.2001 (реферат)
RU 2232571 C1, 20.07.2004
UA 201105253 A, 25.10.2011

(54) ГЕЛЬ ДЛЯ РОЗМ'ЯКШЕННЯ РУБЦІВ З ВОДОРОЗЧИННИМ БІЛКОВО-ПОЛІСАХАРИДНИМ КОМПЛЕКСОМ PLEUROTUS OSTREATUS

(57) Реферат:

Винахід належить до галузей фармацевтики та медицини та стосується гелю для розм'якшення рубців з водорозчинним білково-полісахаридним комплексом *Pleurotus ostreatus*.

UA 102209 C2

Винахід стосується фармації та медицини, а саме засобів фармакокорекції з біологічно активними сполуками, зокрема м'яких лікарських засобів гелевої структури для розм'якшення рубців з водорозчинним білково-полісахаридним комплексом, який одержано з грибу *Pleurotus ostreatus*.

5 Лікування рубцевої тканини є актуальною задачею як медицини, так і косметології. Травматичні та післяопераційні рубці є значним косметологічним дефектом, який важко приховати від оточуючих.

Рубець - це щільне сполучнотканинне утворення, що виникає внаслідок регенерації тканин після пошкодження або запалення. Основними структурними елементами рубця є колагенові
10 волокна. Самостійно рубцеві елементи не зникають, а їх видалення являє собою певне утруднення [1].

Найбільш складним є лікування келоїдних рубців. Ці рубці можуть збільшуватися протягом кількох років після їх утворення за рахунок надлишкового накопичення колагену у місці дефекту шкіри. В келоїдних рубцях спостерігається підвищена синтетична і проліферативна активність
15 фібробластів, а синтез колагену перевищує його розпад, що веде до розвитку фіброзу і тоді рубці утворюють рельєф, що височить над рівною поверхнею шкіри [1].

На теперішній час позбавитися рубців раз і назавжди не виявляється можливим. За допомогою сучасних методик лікування можливо лише зробити грубий, широкий рубець косметично більш придатним. Найчастіше для лікування гіпертрофічних і келоїдних рубців
20 застосовують дермабразію, хімічний і лазерний пілінги, кріодеструкцію, променеву та СВЧ-терапію, хірургічне відсікання [1].

З терапевтичних методів лікування рубців можна виділити застосування ферментних препаратів (лідаза, ронідаза, колалізін, келофібраза), які діють на колаген сполучної тканини рубців, викликаючи його деструкцію, і тим самим сприяють розм'якшенню рубців [2-4]. Проте
25 суттєвим недоліком застосування вищезгаданих препаратів є ін'єкційний шлях їх введення, болісність процедур, гіпертермія на місці ін'єкцій, підвищення температури тіла, тахікардія [3].

Більш зручним і приємнішим для пацієнтів є місцевий метод лікування - застосування мазей, кремів та гелів. Проте арсенал цих форм окресленої спрямованості дії - є досить обмеженим. Серед лікарських препаратів для лікування гіпертрофічних і келоїдних рубців найчастіше
30 використовують гель "Контрактубекс" (Німеччина), діючими компонентами якого є екстракт ріпчастого луку, гепарин і алантоїн [4].

Проте існують природні субстанції, у структурі яких є центр з активним ферментом. Однією з цих субстанцій є водорозчинний білково-полісахаридний комплекс (ВБПСК), який було отримано з істівного грибу *Pleurotus ostreatus*. Доведеною є гіполіпідемічна активність ВБПСК [5,
35 6].

Відомо також, що здатність грибів роду *Pleurotus* руйнувати лігнін пов'язана з присутністю ферменту, що приєднаний до полісахаридного комплексу у складі гриба. Оскільки лігнін і холестерин мають схожу структуру, дія лігнінруйнуючого ферменту гриба проявляється по відношенню до холестерину [5].

40 Проте у біохімічному плані походження макромолекул організму людини має схожі риси. Тому, субстанція, яка впливає на метаболізм субстрату атерогенного процесу (атерогенні ліпопротеїни крові) і чинить гіполіпідемічну дію, є потенційним засобом для деструкції колагенових волокон і розм'якшення рубців.

Як прототип заявленого засобу фармакокорекції рубцевої тканини вибраний засіб корекції ліпідного статусу крові з використанням водорозчинного білково-полісахаридного комплексу (ВБПСК) - біологічно активної субстанції, яка отримана з гриба *Pleurotus ostreatus*. Субстанція
45 знижує рівень загального холестерину крові, рівні ліпопротеїнів низької і дуже низької щільності та підвищує рівень ліпопротеїнів високої щільності, тобто виявляє гіполіпідемічну дію [5, 6].

Гіполіпідемічна дія ВБПСК у прототипі проявлялася при внутрішньошлунковому введенні субстанції щурам. Таким чином була встановлена її системна дія.
50

Задачею винаходу є створення засобу фармакокорекції рубцевої тканини з водорозчинним білково-полісахаридним комплексом *Pleurotus ostreatus* при місцевому лікуванні.

Поставлена задача вирішується наступним чином. Із субстанції ВБПСК [6] шляхом змішування з допоміжними речовинами, що широко застосовуються у виробництві м'яких
55 лікарських форм [7], готують гель.

Винахід ілюструється прикладом.

Приклад

У білих нелінійних щурів моделювали рубець згідно з рекомендаціями Державного фармакологічного центру (ДФЦ) МОЗ України [8].

Вплив ВБПСК у складі гелю на стан рубцевої тканини досліджували у порівнянні з аналогом за формою випуску, фармакологічною дією і показанням до застосування - гелем "Контрактубекс" (Німеччина).

Рубець відтворювали на 21 статевозрілому щуру-самцю з масою тіла 240,0-260,0 г. Були сформовані 3 експериментальні групи по 7 тварин у кожній: група № 1 - позитивний контроль (ПК) - неліковані тварини з відтвореною патологією; група № 2 - тварини, у яких на тлі патології застосовували препарат порівняння - гель "Контрактубекс" (Німеччина), група № 3 - тварини, у яких на тлі патології застосовували гель з ВБПСК.

Гель з ВБПСК і гель "Контрактубекс" наносили на шкіру тварин 2 рази на день в умовно-терапевтичній дозі 20 мг/см², яка повністю всмоктується в шкіру та достатньо її зволожує.

Перед формуванням рубців шкіру тварин звільняли від шерсті шляхом нанесення депіляційного крему. Рубці відтворювали на спинах щурів по 2 наступним чином.

Після розрізання шкіри на усю глибину краї рани зшивали шовковою ниткою неперервним обвивним швом. Перед зшиванням у рану засипали стерильний ліофілізований порошок ампіциліну у кількості 0,05 г для попередження запалення з виділенням гнійного екsudату. Додатково після зшивання рани рубець змащували 5 % спиртовим розчином йоду. Довжина рубця на початку експерименту складала в усіх групах 30 мм. Після загоєння ран, починаючи з 4-го дня експерименту, почали лікувати тварин, періодично звільняючи досліджувані ділянки шкіри від шерсті, яка відростала. Паралельно з лікуванням вимірювали ширину і довжину рубця.

Гістологічні показники впливу препаратів на стан рубця реєстрували на 30-й день експерименту. Зразки тканин витинали з ділянки рубця та з прилеглих до нього ділянок шкіри. Підготовку зразків до дослідження проводили за загальноприйнятими методиками [9]. Ефекти препарату порівняння та гелю з ВБПСК оцінювали візуально за зміненням розмірів рубців, а також за виразністю волокноутворення (проліферація фібробластів).

Результати вимірювань і розрахунків були оброблені статистично за ДФУ [10]. Для приготування мікропрепаратів рубцевої тканини використовували метод гомогенатів [9].

На момент закінчення експерименту в усіх тварин рубці скоротилися і шкіра розгладилася. Ширина рубця в групі ПК склала 1,22±0,01 мм, в групах №2 і №3-0,9±0,04 мм. У тварин групи ПК довжина рубця склала 26,8±0,06 мм. Довжина рубця у тварин групи №2 склала 26,5±0,03 мм, групи №3-25,3±0,02 мм.

Таким чином, за візуальними ознаками стан шкіри покращився порівняно з групою ПК в групах № 2 (на 1,1 %) і № 3 (на 5,6 %).

Результати мікроскопічного дослідження зразків рубцевої тканини тварин усіх груп представляють фіг. 1-3 (Креслення).

Мікропрепарат (фіг. 1) являє собою мікроскопічний зріз рубцевої тканини щура групи позитивного контролю. Рубцева тканина добре сформована, фібробласти розташовані паралельними тяжками, колагенові волокна є досить виразними.

Фіг. 2 представляє мікроскопічний зріз рубцевої тканини щура з другої групи (тварини, у яких на тлі патології застосовували препарат порівняння – гель "Контрактубекс"). В групі порівняння спостерігається зменшення ознак фіброзного перетворення шкіри. Фібробласти розташовані окремими групами, тяжі не спостерігаються.

Біомікроскопічну картину зрізу рубцевої тканини щура з третьої групи (тварини, у яких на тлі патології застосовували гель з ВБПСК) представляє фіг 3.

Аналізуючи мікроскопічну картину зразків рубцевої тканини щурів, лікованих гелем з ВБПСК, можна спостерігати зменшення проявів фіброзу порівняно з групою позитивного контролю і препарату порівняння. Фібробласти не утворюють тяжів, розташовуються мозаїчно.

Таким чином, можна зробити висновок, що заявлений засіб - гель з водорозчинним білково-полісахаридним комплексом *Pleurotus ostreatus* – покращує зовнішній стан шкіри, зменшує прояви фіброзу, розм'якшує рубець, тобто виявляє літичну по відношенню до рубцевої тканини активність. За виразністю літичної активності гель з ВБПСК випереджає препарат порівняння "Контрактубекс" (Німеччина).

Заявлений засіб є перспективним для лікування контрактур суглобів, рубців після опіків та операцій.

Засіб передбачає використання поширеної в Україні доступної сировини і може бути виготовлений в умовах хіміко-фармацевтичних підприємств з використанням стандартного обладнання.

Джерела інформації:

1. Ахтямов С.Н. Практическая дерматокосметология / С.Н. Ахтямов, Ю.С. Бутов. - М.: Медицина, 2003.-400с.

2. Грагова И.М. Технология ферментных препаратов / И.М. Грагова, А.Ю. Крылова. - М.: Элевар, 2000.-512с.

3. Дроговоз С.М. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору та студенту: Підручник-довідник / С.М. Дроговоз, В.В. Дроговоз. - Харків, 2004.-476с.

5 4. Компендиум 2005 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2005.-1920 с.

5. Кучеренко Н.В. Розробка складу і технології гіполіпідемічного засобу з Плевроту черепичастого: Дис... канд. фарм. наук: 15.00.01; Захищена 19.12.2008; Затв. 27.05.2009. - Харків, 2008.-151 с; іл. Бібліогр.: с 124-149.

10 6. Патент України на винахід № 83530 від 25.07.2008 р. "Спосіб одержання білково-полісахаридного комплексу гіполіпідемічної дії" (Н.В. Кучеренко, В.Г. Дем'яненко, Ю.В. Столетов).

7. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність / І.М. Перцев, Д.І. Дмитрієвський, В.Д. Рибачук та ін.; за ред. І.М. Перцева. - Х.: Золоті сторінки, 2010.-600с.

8. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / Під ред. член. кор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: Авіценна, 2002.-567 с

9. Микроскопическая техника: руководство для врачей и лаборантов / Под ред. Д.С. Саркисова и Ю.Л. Перова - М.: Медицина, 1996.-544 с.

20 10. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр".-1-е вид. Доп. 1. - Харків: РІРЕГ, 2004.-520 с.

Перелік фігур креслення:

1. Фіг. 1. Мікропрепарат зрізу рубцевої тканини щура групи позитивного контролю (групи № 1).

25 2. Фіг. 2. Мікропрепарат зрізу рубцевої тканини щура групи № 2.

3. Фіг. 3. Мікропрепарат зрізу рубцевої тканини щура групи № 3.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

30 Гель для розм'якшення рубців з водорозчинним білково-полісахаридним комплексом *Pleurotus ostreatus*, який **відрізняється** тим, що його готують із субстанції шляхом змішування з допоміжними речовинами при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

водорозчинний білково-полісахаридний комплекс <i>Pleurotus ostreatus</i>	1,0
карбопол 940	0,5
триетаноламін (до pH=7)	0,5
гліцерин	20,0
пропіленгліколь	50,0
димексид	1,0
вода очищена	до 100,0 г.

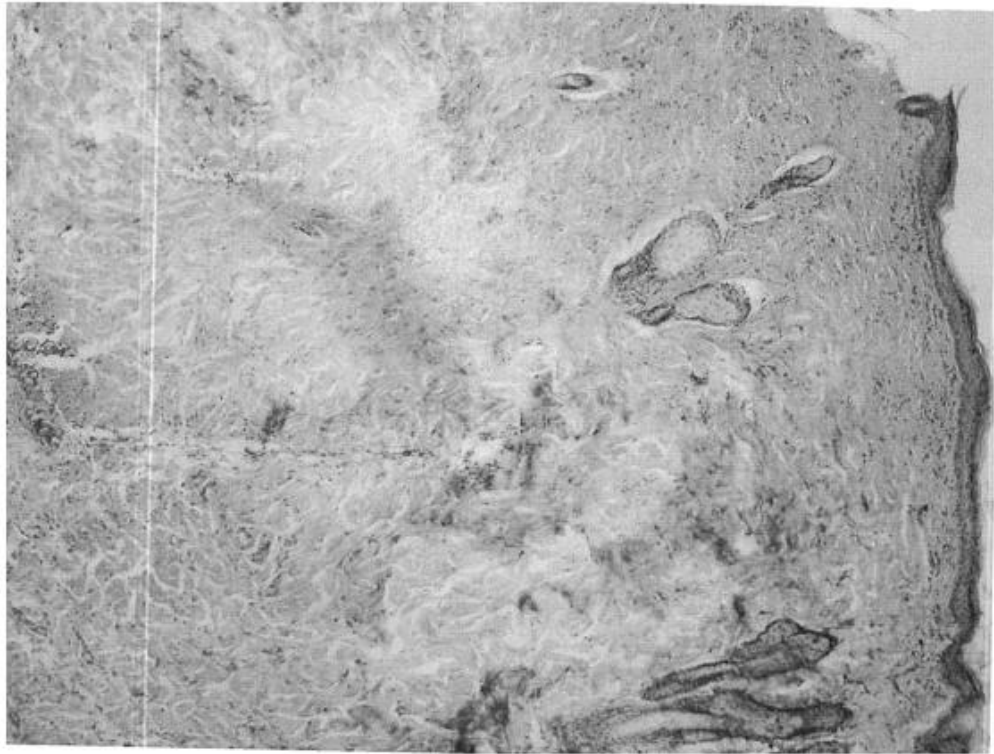


Fig. 1

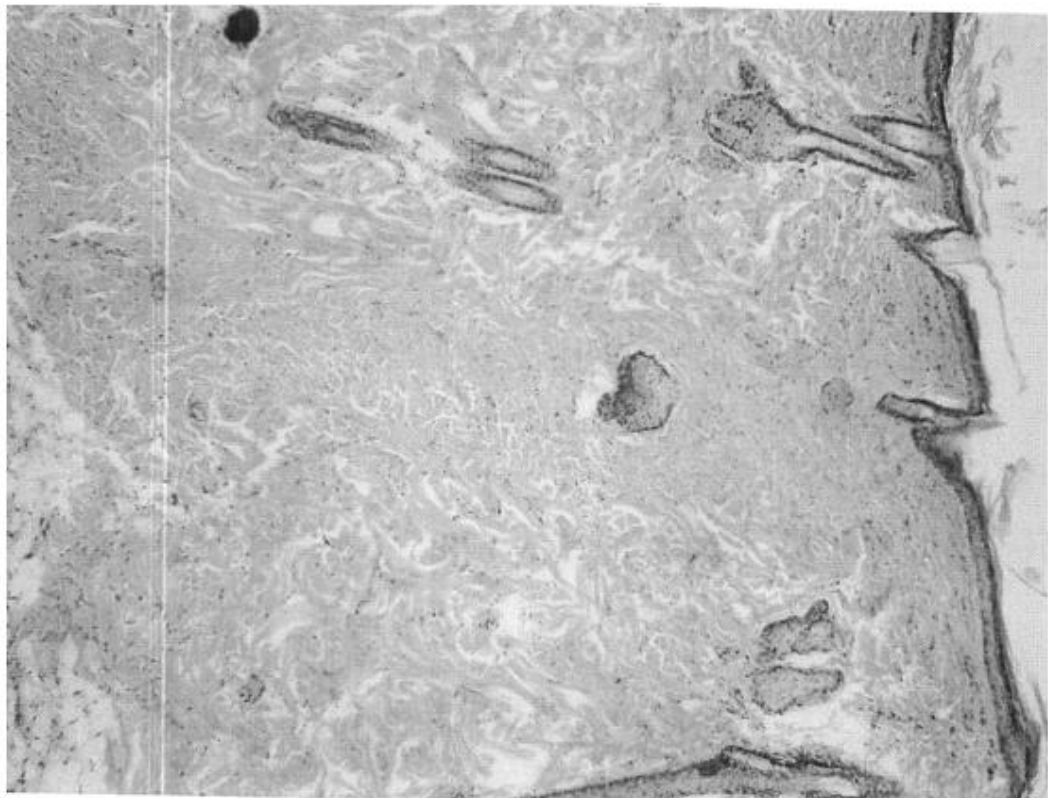


Fig. 2

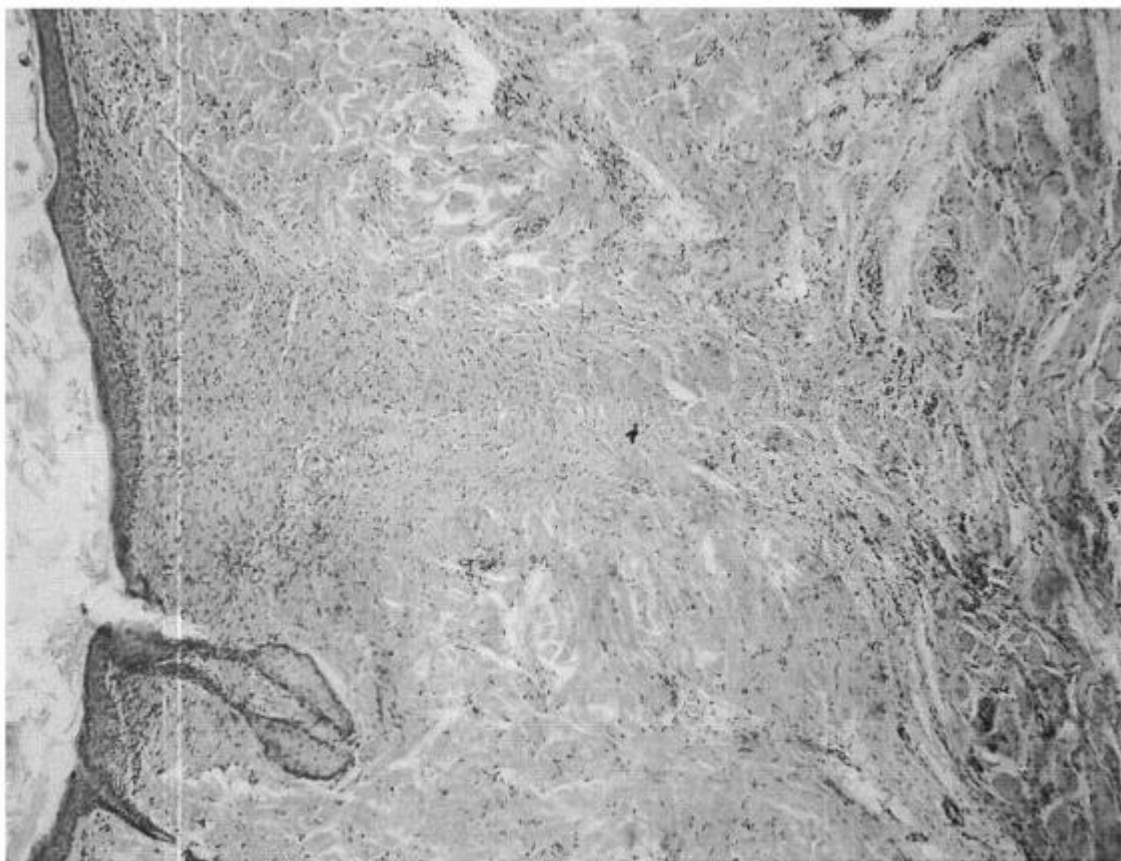


Fig. 3

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601