

Винахід відноситься до фармації, зокрема до лікарських засобів на основі продуктів бджільництва, і може бути застосований в хірургічній практиці дня лікування гнійних ран у другій фазі раневого процесу.

В останнє десятиріччя в усьому світі спостерігається підвищений інтерес практичної медицини до лікарських препаратів, одержаних з природної сировини, зокрема продуктів бджільництва. Ця тенденція спостерігається не лише в країнах, які традиційно використовують природну сировину, але й в країнах з високорозвиненою хіміко-фармацевтичною промисловістю, де існують великі можливості для проведення широкомасштабних робіт в галузі синтезу лікарських речовин.

Широке використання в медицині, зокрема дерматології, лікувальній косметичі знайшов квітковий пилок завдяки своїй високій біологічній активності при відсутності токсичних властивостей. Обніжжя бджолине, або квітковий пилок, до якого в процесі збирання бджоли додасть нектар і секрет слинних залоз, має загальноміцнюючу, тонізуючу, біостимулюючу, коригуючу гормональний фон, репаративну, протизапальну дію.

Для місцевого медикаментозного лікування ран, зокрема гнійних, необхідні лікарські засоби, що мають багатоспрямовану дію на основні патогенетичні фактори раневого процесу - патогенну мікрофлору, надлишкову гідратацію тканин, болевий синдром та ін. З лікарських форм для місцевого лікування ран використовують розчини, присипки, мазі, аерозолі, перев'язочні матеріали та ін. засоби. Але дослідження останніх років встановлено, що особливо зручно для місцевого лікування ран лікарською формою є мазі, які мають ряд переваг над іншими м'якими лікарськими формами. Завдяки компонентам, введеним до складу мазей можна регулювати вивільнення та біодоступність лікарської речовини, керувати ефективністю та нешкідливістю препаратів. До арсеналу таких лікарських засобів входять мазі на основі лікарських речовин переважно синтетичного походження.

Відомі мазі для лікування гнійних ран: "Фастин", що містить фурацилін, синтоміцин, анестезин, ланолін, вазелін, стеарин або спермацет, мазь Вишневського, до складу якої входять дьоготь, ксероформ та масло касторове /М.Д.Машковський, Лікарські засоби, М., Медицина, 1985, с.301, с.414/

Відомі мазі не в повній мірі відповідають сучасним вимогам клініцистів через свою недостатню ефективність, що робить актуальною проблему пошуку нових ранозагоюючих засобів.

Відомий лікувально-профілактичний засіб у вигляді крему з тонізуючими, регенеруючими та бактерицидно-фунгіцидними властивостями /Патент РФ №2051669 "Крем для шкіри обличчя "Медуниця", А61К7/48 1996р./, до складу якого входить квітковий пилок поряд з іншими продуктами бджільництва: прополісом, розчином бджолиної отрути, медом, воском, а також екстрактом елеутерокока і лимонним та касторовим маслом.

До недоліків відомого засобу можна віднести його недостатню фармакологічну активність.

Найбільш близьким до засобу, що заявляється, є засіб для лікування раневих поверхонь /Патент РФ №2036653 "Засіб для лікування геморою, тріщин анального отвору, хронічного простатиту і початкових стадій аденоми предстатальної залози, А61К35/64, 9/06, 1995р./, який містить обніжжя бджолине, касторове масло, бджолиний віск, бджолиний мед, прополіс, соснову живицю, вершкове масло, етиловий спирт ректифікат та воду при такому вмісті компонентів, мас. %

Касторове масло	2-4
Бджолиний віск	10-20
Бджолиний мед	5-15
Прополіс	5-11
Соснова живиця	8-20
Обніжжя бджолине	18-22
Вершкове масло	7-13
Етиловий спирт ректифікат	8-12
Вода	5-15

Відомий засіб, як і попередній, мав недостатню фармакологічну активність. Біологічна дія обніжжя бджолиного стримується наявністю міцної оболонки клітин квіткового пилку. Дослідження свідчать, що в лікарських засобах доцільно використовувати біологічно активні фракції, вилучені з обніжжя бджолиного.

Завданням даного винаходу є створення засобу для лікування гнійних ран, в якому шляхом використання як активної речовини ліпофільного екстракту обніжжя бджолиного і оптимальної сукупності компонентів наповнювача забезпечується потенціювання протизапальної, репаративної, ранозагоюючої активності засобу, що дозволяв ефективно використовувати його для лікування гнійних ран у другій фазі раневого процесу.

Поставлене завдання вирішується тим, що в засобі для лікування гнійних ран, який містить активну речовину на основі обніжжя бджолиного і наповнювача а вмістом спирту етилового ректифікату та води очищеної, передбачено використання як активної речовини ліпофільного екстракту обніжжя бджолиного, а наповнювач додатково містить масло вазелінове, емульгатор №1, поліетиленоксид-400, бутилоксианізол, бронеітрол при співвідношенні компонентів, мас. %:

Ліпофільний екстракт обніжжя бджолиного	2,9-3,1
Масло вазелінове	9,8-10,2
Емульгатор №1	8,8-9,2
Поліетиленоксид	9,8-10,2
Бутилоксанізол	0,145-0,155
Бронеітрол	0,095-0,105
Спирт етиловий ректифікат	4,9-5,1
Вода очищена	до 100,0

Для забезпечення фармако-терапевтичного ефекту засобу, що заявляється, обрано нову біологічно активну субстанцію - ліпофільний екстракт обніжжя бджолиного /ЛЕОБ/.

За хімічним складом ЛЕОБ являє собою комплекс ліповітамінів, ненасичених і насичених жирних кислот, їх ефірів та інших біологічно активних речовин у їх природному поєднанні. Гармонійна поєднання діючих речовин

у складі ЛЕОБ обумовлює його високу фармакологічну активність, що близька до фізіологічної дії натуральних речовин внутрішнього метаболізму. ЛЕОБ - густа однорідна паса без сторонніх включень від жовто-оранжевого до оранжево-червоного кольору зі слабким специфічним запахом, практично нерозчинна у воді. ЛЕОБ у засобі, що заявляється, має кислотне число, мг КОН, не більше 90, йодне число не менше 20, перекисне число не більше 0,005%, вміст суми каротиноїдів /у перерахунку на В-каротин/ не менше 80мг %.

Дані показники надають об'єктивної оцінки якості ЛЕОБ, дозволяють контролювати його стабільність при зберіганні, а також мають важливе значення для забезпечення очікуваної фармакологічної активності нового засобу. Експериментальними фармакологічними дослідженнями на лабораторних тваринах доведено, що ЛЕОБ має високу репаративну активність та протизапальну і ранозагоюючу активність. Встановлено відсутність алергізуючої, місцевоподразнюючої та загальнотоксичної дії ЛЕОБ. Крім того тривале нашірне нанесення ЛЕОБ активує проліферативні процеси в епідермісі шкіри, морфо-функціонально стимулює нирки, печінку, селезінку, міокард, клітини статевої залози.

В введення ЛЕОБ до складу засобу, призначеного для лінування II фази раневого процесу, обумовлено біологічною активі і ста складових ЛЕОБ. Зокрема, каротиноїди /провітамін А/ нормалізують процеси регенерації, здійснюють антиінфекційний, антигістамінний та анаболічний ефект. Поліненасичені жирні кислоти /вітамін Е/ виявляють виражений стимулюючий ефект на трофіку шкіри. Токоферолі /вітамін Е/ регулюють вміст ліпідів у підшкірному шарі, стимулюють лімфоту кровообіг, сприяють утворенню колагену у шкірі, зменшують її чутливість, мають мембраностабілізуючі властивості, імуностимулюючу та імунокоригуючу дію.

Таким чином склад ЛЕОБ не лише забезпечує біологічну цінність та репаративну активність нового засобу, але й розширює специфічну фармакологічну спрямованість його дії.

Відомо використання обніжжя бджолиного для регулювання функції травлення, відновлення апетиту, лікування виснаження, неврозів, нервової депресії, неврастенії, виразкової хвороби, гіпохромної анемії, алкоголізму, гепатиту, генітальних запалювальних процесів, аденоми простати та ін. Але, незважаючи на це, обніжжя бджолине лише нещодавно почали вводити до складу фармацевтичних препаратів внаслідок складностей його стандартизації.

Використання ЛЕОБ дозволяв вирішити цю проблему та підвищити біологічну доступність засобу шляхом руйнування оболонок клітин квіткового пилку.

Вибір допоміжних речовин /наповнювача/ обумовлено тим, що основа є активним складовим компонентом засобу у вигляді мазі і в значній мірі визначав її терапевтичний ефект, а також поряд з репаративною дією забезпечує на стадії протікання раневого процесу найкращий стан життєдіяльності тканин. З іншого боку вибір наповнювача в засобі для лікування гнійних ран у II фазі раневого процесу обумовлено вимогами до засобів з цією метою: засіб не повинний мати подразнюючого впливу на тканини, порушувати тепло- та газообмін, пересушувати їх, викликати алергічні реакції та інші негативні явища. Крім того наповнювач повинен забезпечувати високий афект вивільнення лікарських речовин до місця ураження, добре змішуватися з природними та патологічними виділеннями тканин без зниження терапевтичної активності засобу.

Вибір вазелінового масла в ролі олійної фази та розчинника ЛЕОБ зумовлено його сумісністю з емульгаторами, інертністю у хімічному відношенні, стійкістю при зберіганні, здатністю утворювати на шкірі тонку плівку, яка захищав її від дії факторів зовнішнього середовища, та запобігав втраті вологи, підсилюючи ефект активної речовини засобу.

До складу нового засобу введено емульгатор №1. Це стандартна суміш вищих жирних спиртів /до 85%/ з натрієвими солями цих же спиртів.

При виборі емульгатора №1 враховувались не лише його здатність утворювати стабільні емульсії, надавати їм необхідних консистентних властивостей, але й забезпечувати легку змішуваність засобу з раневим відділяємим та гнійним ексудатом.

Вивчення впливу концентрації емульгатора # 1 на величину боязкості засобу дозволило встановити, що при концентрації близько 9% спостерігається різке збільшення в'язкості засобу. Збільшення вмісту емульгатора вище граничного не приводить до зміни структурної в'язкості. Таким чином наведені дослідження показали, що найбільш оптимальною є 9% концентрація емульгатора, що забезпечує необхідну консистенцію і стабільність засобу. Зменшення концентрації емульгатора нижче граничної величини не забезпечує таких показників.

Поліетиленоксид-400 /ПЕО-400/ введено до складу мажевої основи нового засобу як гідрофільний компонент, що забезпечує певну осмотичну дію, а також розчинник для консервантів та антифризна добавка. Завдяки йому засіб високостабільний при зберіганні, має бактерицидні властивості, добре змивається водою. Поєднання ПЕО-400 з активною речовиною дозволяв підвищити її дисперсність, досягти збільшення терапевтичної дії при порівняно низькій концентрації активної речовини в засобі.

Дослідження по вивченню в'язкості засобу, а також стабільності в'язкісних властивостей в залежності від часу проводилися з урахуванням вмісту ПЕО-400. Результати цих досліджень свідчать, що найбільш стабільну в'язкість мають засоби з вмістом ПЕО-400 у водній фазі в межах 8,8-10,2%, що пояснюється поліпшенням змочування молекул вищих жирних спиртів у цих умовах та відповідним посиленням їх здатності до структуроутворення. Збільшення концентрації ПЕО-400 послаблює гідрофобні взаємодії між молекулами вищих жирних спиртів, що у свою чергу веде до порушення коагуляційних структур та розрідження засобу.

До складу основи засобу також введено спирт етиловий ректифікат. Встановлено, що він сприяв проникненню у шкіру активної речовини і в деякій мірі виявляв антимікробну та антифризну властивості. Концентрація вмісту спирту етилового ректифікату у складі засобу обрана з урахуванням його специфічної дії, а також з метою одержання токодисперсної стабільної основи засобу потрібної консистенції.

З метою запобігання окислення каротиноїдів, які входять до складу ЛЕОБ, у засіб, що заявляється, введено антиоксидант. Ним є бутилоксіанізол /БОА/, який у складі засобу найбільш ефективний для стабілізації каротиноїдів ЛЕОБ. Як інгібітор ланцюгових реакцій він безпосередньо реагує з перекисними радикалами, які утворюються при окисленні ЛЕОБ, і зменшує їх концентрацію. Введення БОА як стабілізуючої

добавки до складу засобу в концентрації 0,145-0,155% забезпечило збереження 94% каротиноїдів ЛЕОБ протягом 3 місяців в умовах "прискореного старіння".

Одним з факторів, характеризуючих якість готових лікарських форм, є їх мікробіологічна чистота. З метою підбору ефективного консерванту, який би забезпечував якість засобу та його безпеку для споживача була вивчена активність сполук рівної хімічної природи: кислоти бензойної, ніпагіну, ніпазолу, бронітролу та їх комбінацій. Отримані результати показали, що використання бронітролу у робочій концентрації 0,095-0,105% як консерванта забезпечує максимальну мікробну чистоту засобу, що заявляється.

Всі компоненти, введені до складу засобу, потенціюють дії одне одного, сприяють підсиленню дії активної речовини, створення умови для її проникнення у тканини та ефективної дії і в сукупності утворюють засіб, який відповідає всім вимогам засобів для лікування гнійних ран у II фазі раневого процесу.

Сукупність компонентів нового засобу невідома авторам з доступних джерел, що дозволяє зробити висновок про відповідність передбачуваного винаходу критерію "новизна".

Приклад 1. На основі проведених досліджень теоретично і експериментально обґрунтовано оптимальний склад засобу для лікування гнійних ран; мас. %:

Ліпофільний екстракт обніжжя	
бджолиного	3,0
Масло вазелінове	10,0
Емульгатор №1	9,0
Поліетиленоксид-400	10,0
Бутилоксінізол	0,15
Бронітрол	0,1
Спирт етиловий ректифікат	5,0
Вода очищена	62,75

Засіб такого складу відповідав вимогам до препаратів, що використовується для місцевого лікування ран у другій фазі раневого процесу: захищав рану від подвійного інфікування а одночасним пригніченням в ній "залишкової" /після хірургічної обробки/ мікрофлори; справляє протекторну дію по відношенню до зростаючих грануляцій, захищаючи їх від механічної травми, висушування та ін.; здійснює неспецифічну активацію обмінних процесів у тканинах та поліпшення локального кровоструму; забезпечує спрямовану стимуляцію репаративних процесів у рані.

Одночасно з забезпеченням максимального терапевтичного ефекту засіб такого складу відповідав всім технологічним вимогам і зберігав стабільність протягом 1 року при температурі $20 \pm 2^\circ \text{C}$.

Приклад 2. Для забезпечення максимальної швидкості регенерації пошкоджених тканин та створення оптимальних умов для протікання обмінних процесів в рані було проведено фармакологічний скринінг засобу "Ліповіт" з різним кількісним вмістом активної речовини ЛЕОБ: 3%, 5%, 10%.

Скринінг проводили на моделі асептичного запалення шкіри та підшкірної клітчатки у щурів, Рани викликалися підшкірним введенням 9% розчину оцтової кислоти в обсязі 0,5мл на тварину одночасно із внутрішньочеревинною ін'єкцією декстрану в дозі 300мг/кг для підвищення реактивності організму тварини. Лікування починали на 6 добу, коли шкірні виразки вже були сформовані. Всіх тварин було розподілено на 6 груп: 5 дослідних і 1 контрольна; по 6-8 тварин в групі.

Фармакологічну дію засобів оцінювали за показниками площі рани /S/, швидкість загоювання /V/ та % тварин з рубцями.

Результати проведеного дослідження представлені в табл.1. Спостереження за процесом загоєння ран показало, що на 18 день досліді тварини, яких лікували засобом "Ліповіт" з вмістом ЛЕОБ 3% мали найменшу площу ран та найбільшу швидкість загоєння порівняно з тваринами контрольної та інших дослідних груп. На 21 день досліді всі щури цієї групи мали зарубцьовані рани, в той час, як в контрольній групі загоювання ран на цей день мало місце лише у 16,7% тварин. Засоби з 5% та 10% вмістом ЛЕОБ були неефективні. Збільшення концентрації ЛЕОБ в засобі не призвело до підвищення її репаративної активності. Засіб з ЛЕОБ 3% забезпечує найбільшу швидкість загоювання ран.

Приклад 3. Для повної характеристики специфічної активності заявленого засобу "Ліповіт" проведено вивчення його ранозагоюючої активності на моделі термічного опіку у щурів.

В експерименті використовували щурів-самців масою 150-200г. Дослідні тварини одержували стандартні за площиною та глибиною опіки шкіри, які відповідали III А ступеню клінічної класифікації опіків. Ранева поверхня після відділення утвореного струпу була покрита фібринозно-сукровичним та фібринозно-гнійним виділенням.

В якості препарату порівняння використовували бальзам "Спасатель", який містить ефірні олії, вітамінні комплекси, обліпіхову олію, бджолиний віск, мінеральний нафталан.

Піддослідних тварин розділили на 3 групи. Щурам першої дослідної групи опікову рану лікували засобом "Ліповіт", другої - бальзамом "Спасатель", тварин контрольної групи не лікували.

Показники спостережень наведені в таблиці 2.

Повне загоєння ран у групі тварин, лікованих засобом "Ліповіт" відбулося на 29 добу, а у тварин, лікованих бальзамом "Спасатель", на 32 добу. У контрольних тварин загоєння ран відбулося пізніше.

Таким чином ранозагоююча активність засобу "Ліповіт" перевершує таку у бальзаму "Спасатель".

Місцеве лікування ран залишається однією з актуальних проблем сучасної медицини. Асортимент препаратів для лікування другої фази протікання раневого процесу обмежений. Таким чином, розробка нового лікарського засобу, що відповідає сучасним вимогам клініцистів та мав виражену ранозагоюючу дію є актуальною та доцільною для медицини.

Засіб для лікування гнійних ран "Ліповіт", що заявляється, проходить 1 фазу клінічних досліджень. Дозвіл на її проведення: протокол №6 засідання Фармакологічного комітету МОЗ України.