



УКРАЇНА

(19) UA (11) 58158 (13) A

(51) 7 A61K35/04, A61K33/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ЗАСІБ "МАГНОЛІЯ"

1

2

(21) 2002108128

(22) 14 10 2002

(24) 15 07 2003

(46) 15 07 2003, Бюл. № 7, 2003 р.

(72) Лісовенко Василь Трохимович, Кущевська
Ніна Федорівна(73) Лісовенко Василь Трохимович, Кущевська
Ніна Федорівна(57) Протизапальний засіб, що містить
декаметоксин, діоксидин, етоній, емульгатор 3-1,
кабосиметилцелюлозу натрію, тетраборат
натрію, вазелінове масло, тривіт, гліцерин, воду
очищену, який відрізняється тим, що додатково
містить вискодисперсний композиційний
феромагнетик Fe-(Me), де Me - Ag, Pt, Au, Zn абоСи при вмісті в ньому Me від 0,1 до 0,5% при
наступному співвідношенні компонентів, мас %

декаметоксин	0,1-0,5
діоксидин	0,1-0,5
етоній	0,5-1,0
емульгатор 3-1	10,0-20,0
кабосиметилцелюлоза натрію (NaKMC)	1,8-2,5
тетраборат натрію	0,5-1,0
вазелінове масло	5,0-10,0
гліцерин	5,0-10,0
тривіт	0,5-10,0
феромагнетик Fe-(Me)	1,0-10,0
вода очищена	решта

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме до протизапальних препаратів, в тому числі до ветеринарних препаратів, і може бути використаний в місцевій монотерапії як лікувальний засіб для зовнішнього застосування при захворюваннях шкіри та підшкірних тканин, зумовлених гнійно-запальними процесами.

Сучасні протизапальні засоби для лікування у людей та тварин ран, інфікованих травматичних ушкоджень та гнійно-запальних захворювань спираються на принципи, що всі рани, незалежно від їх генеза і локалізації, загоюються за однаковим біологічним законом, а відповідно цьому повинні формуватись і нові принципові основи патогенетичного їх лікування.

Згідно з сучасним розумінням біологічних процесів, які протікають в рані та в організмі, можна констатувати, що лікування повинно бути комплексним і направленим на пригнічення місцевого інфекційного вогнища та на підвищення захисних і регенеративних властивостей організму хворого.

Досить розповсюдженими протизапальними засобами в місцевому лікуванні гнійної інфекції є антибіотики, вони позитивно впливають на першу фазу запального процесу, але в подальші строки можуть інгібувати перебіг регенеративно-репаративних процесів.

Застосування засобів, що впливають на певний пошкоджуючий фактор, теж не дозволяє досягти належних успіхів (Даченко Б.М. Теорія і практика місцевого лікування гнійних ран, К. Здоров'я, 1995). У зв'язку з вищесказаним в останній час надається перевага лікарським протизапальним засобам багатокомпонентної дії.

Найбільш близьким до об'єкту, що заявляється, є відома протизапальна крем-емульсія "ДЕК" (Ветеринарні препарати виробництва ВАТ ВВП "Укрзооветпромстач", Київ, 2002, с. 37).

Відомий протизапальний засіб має наступний склад, мас %

декаметоксин	0,1
діоксидин	0,1
етоній	0,5
Емульгатор 3-1	10,0
кабосиметилцелюлоза натрію (NaKMC)	1,8
тетраборат натрію	0,5
вазелінове масло	5,0
гліцерин	5,0
тривіт	0,5
вода очищена	решта

Відомий засіб має широкий спектр протимікробної і фунгіцидної дії, пом'якшує шкіру "ДЕК" застосовують з метою уникнення

(13) A

(11) 58158

(19) UA

ускладнень внаслідок інфекційних або травматичних ушкоджень, обумовлених гнійно-запальними процесами

При лікуванні відомим протизапальним засобом грануляція настає на 10 добу, а повна епіталізація - на $21,7 \pm 1,4$ добу

Таким чином, лікування вищевказаним засобом через недостатню ефективності дії сукупності його компонентів, вимагає тривалого часу Крім того, причиною недостатньої ефективності засобу є відсутність в ньому яскраво виявлених протекторних та антибактеріальних властивостей

Задачею цього винаходу є створення протизапального засобу шляхом підбору такої сукупності компонентів, яка забезпечує високоефективну дію на всі окремі фази запальної реакції та патогенез раневого процесу

Поставлена задача вирішується тим, що протизапальний засіб, що містить декаметоксин, діоксидін, етоній, емульгатор 3-1, NaKMLЦ, тетраборат натрію, вазелінове масло, гліцерин, тривіт та воду очищену, згідно з винаходом, додатково містить вискодисперсний композиційний феромагнетик Fe-(Me), де Me - Ag, Pt, Au, Zn, або Cu при вмісті в ньому Me від 0,1 до 0,5 мас % при наступному співвідношенні компонентів, мас %

декаметоксин	0,1-0,5
діоксидін	0,1-0,5
етоній	0,5-1,0
емульгатор 3-1	10,0-20,0
кабоксиметилцелюлоза натрію (NaKMLЦ)	1,8-2,5
тетраборат натрію	0,5-1,0
вазелінове масло	5,0-10,0
гліцерин	5,0-10,0
тривіт	0,5-10,0
феромагнетик Fe-(Me)	1,0-10,0
вода очищена	решта

Авторами цього винаходу передбачена можливість в залежності від локалізації рани, її стану і фази захворювання використовувати феромагнетики, до складу яких входить один з наведених нижче металів Ag, Pt, Au, Zn або Cu

В композиції, що заявляється, відомі компоненти декаметоксин, діоксидін, етоній, емульгатор 3-1, NaKMLЦ, тетраборат натрію, вазелінове масло, гліцерин, тривіт в передбачених авторами кількостях, кожний окремо діє на певний ланцюг раневої патології, що виникла, але при додаванні до такої композиції феромагнетика така дія значно підсилюється і, крім того, набуваються нові її властивості, що обумовлені, наприклад, сорбційною та хемосорбційною дією Вказані нові властивості особливо ефективно проявляються на першій фазі раневого процесу В наступних фазах лікування гнійних ран феромагнетики надають композиції, що заявляється, протекторні та стимулюючі властивості

Вискодисперсні порошки (розмір часток дорівнює $0,05-0,2 \text{ мкм}$) Fe-(Me), що попередньо намагнічені в постійному полі напругою 150 кА/м , бактерицидно діють на патогенну мікрофлору раневого вмісту, крім того вони є каталізатором багатьох біохімічних процесів і необхідні для

утворення цілого ряду ферментів

Крім того, синергетичний результат проявляється ще в силу того, що феромагнетик проникає в структуру інших компонентів композиції і тим самим підсилює притаманну їм дію

Кількість Me в феромагнетикі обумовлено досягненням найбільш високого синергетичного результату лікування Вже при 0,1 мас % Ag, Pt, Au, Zn або Cu в феромагнетикі спостерігається підвищення вказаних вище властивостей лікувального засобу, а при збільшенні вмісту Me у вискодисперсному феромагнетикі вище 5,0 мас % лікувальний ефект не збільшується

Протизапальний засіб, що заявляється, одержують наступним чином

Всі компоненти композиції, що заявляється, за виключенням феромагнетику, беруть в кількостях, що передбачені рецептурою, і ретельно перемішують до утворення однорідної мазеподібної маси Потім до одержаної маси додають феромагнетик в необхідній кількості і знову масу, що одержують, ретельно перемішують

Засіб, що одержують, стійкий в зберіганні, зручний у використанні

Для доказу лікувальної дії протизапального засобу, що заявляється, були проведені наступні дослідження

Під загальним наркозом тваринам в міжлопатковий ділянці була виконана ексцизія шкіри, підшкірно-жирової клітковини і підшкірного м'язу площею $4,2-4,8 \text{ см}^2$ з наступним інфікуванням асоціацією стандартних культур золотистого стафілокока та синьогнійної палички і закриттям їх трьома вузловими швами на три доби, тобто на період розвитку запального процесу

Тваринам через три доби вскривали рани і проводили первинну хірургічну обробку, перед нанесенням мазі на рану на 30-40 хвилин накладали пов'язку, змочену розчином димексиду (1:1) або левоміцетину, а при необхідності проводили і ексцизію змертвілих тканин

Рани контрольної групи тварин (КГ) покривали засобом - прототипом (крем-емульсія "ДЕК"), а тваринам дослідної групи (ДГ) - засобом, що заявляється, наступного складу, мас % декаметоксин - 0,3, діоксидін - 0,3, етоній - 0,8, емульгатор 3-1 - 15, NaKMLЦ - 2,0, тетраборат натрію - 0,8, вазелінове масло - 7, тривіт - 0,7, гліцерин - 7, феромагнетик Fe-(Ag) - 8, вода очищена - решта

Склад мазі для дослідження взятий в усереднених кількостях, всі інші можливі складні діють таким же чином

Клініко-візуальне спостереження за станом тварин і перебігом запального процесу проводили по оцінці зникнення набряку, очищення ран від гнійно-некротичного вмісту, появи грануляційної тканини, епіталізації, загноєння

А динаміку перебігу запального процесу оцінювали за даними загального стану тварин, зміною місцевої температури і маси тіла, зміною кількості мікробних тіл, швидкості контракції

Загальні клініко-візуальні спостереження через три доби після нанесення ран свідчать, що розвиток запальної реакції у піддослідних тварин

характеризується вираженням набряком тканинних структур ран та їх оточення і неприємним запахом з них. Краї ран підриті, мають нерівні контури, дно їх заповнене некротичними та нежиттєво-здатними тканинами. Всі тварини були мало активними, більшість з них відмовлялись від їжі, але охоче пили воду. Місцєва була підвищена температура. Зменшилась маса тіла на $14,6 \pm 0,71$ г. Мікробіологічними дослідженнями встановлено, що кількість мікробних тіл дорівнювала $18,7 \times 10^8 \pm 7,4 \times 10^8$.

Після розпочатого лікування спостерігалась різниця змін організму тварин на нанесену травму. Вони характеризувались кількісними і якісними показниками набряку тканинних структур, інфільтрацією клітинними структурами як гематогенного, так і тканинного походжень та концентрацією кількості лейкоцитів у стані розпаду ШИК-реакція була негативною, що стверджує наявність обмеженого життєвого потенціалу цих тканин внаслідок порушеної трофіки, які в майбутньому частково, або повністю некротизуються. Місцєва температура залишається підвищеною. Площа ран зменшилась у 1,5 рази, маса тіла - на $10,7 \pm 0,4$ г у щурів та на $9,5 \pm 0,5$ г у тварин ДГ.

Кількість мікробних тіл у тварин КГ складала $14,7 \times 10^6 \pm 14,1 \times 10^6$ і $14,7 \times 10^8 \pm 15,1 \times 10^8$ у ДГ щурів.

На 6 добу від початку лікування у щурів ДГ запальні явища виражені в меншій мірі в порівнянні з КГ. У 12 тварин КГ був частковий відрив покриття з наявністю формування вторинного обмеженого струпу. У всіх піддослідних тварин спостерігалась відсутність пперемії тканин навколо ран та повне очищення раневої поверхні від гнійно-некротичного вмісту. Активно проходить і формування грануляційної тканини. Площа ран зменшилась більш ніж в два рази. Місцєва температура нормалізувалась. Гістологічними дослідженнями встановлено збільшення кількості фібробластів у ДГ тварин до $58,1 \pm 7,8$ в мм^2 і до $48,7 \pm 6,5$ в мм^2 у тварин КГ. Кількість мікробних тіл складала біля $4,71 \times 10^8$. Така їх кількість вже не могла впливати на перебіг запального процесу. Маса тіла ДГ була без змін, а у щурів КГ з відривом покриття ще зменшилась на $6,7 \pm 1,3$ г.

У тварин обох груп на 9 добу від початку лікування рани заповнені грануляційною тканиною з притаманною їй будовою. Даний період запального процесу характеризується ремоделюванням грануляційної тканини та збільшенням кількості фібробластів, колагенових та еластинових волокон. Спостерігається активна епітелізація. Клітини епітеліального шару мають рихлі зв'язки з підлеглою грануляційною тканиною

і легко зриваються, викликаючи кровотечі. Крім цього, спостерігається посилений мітоз клітин епітелію не тільки в межах, що оточують рану, а й в новосформованому епітеліальному шарі, що підтверджується кількісними і якісними реакціями на РНК і ДНК. У щурів КГ з відривом покриття в цей час спостерігається очищення ран від гнійно-некротичного вмісту та формування грануляційної тканини і її епітелізація.

Через 11 діб рани ДГ тварин повністю епітелізувались. Гістологічно в ділянках бувших ран переважають проліферативні процеси. Завершується редукція судин ГМЦР шляхом їх запусиння з наступним склерозуванням. Продовжується формування сполучно-тканинного рубця.

На 11-12 добу у тварин ДГ всі рани загоїлись і мали добре сформовані блідо-рожевого кольору з гладкою поверхнею рубці, які не виступали над поверхнею оточуючої їх шкіри. У щурів КГ на 23-24 добу рубці мали фіолетовий колір, нерівну поверхню і виступали над рівнем прилягаючої шкіри. Рубці у тварин КГ з відривом покриття мали ще більш виражені вищеперераховані ознаки.

При застосуванні засобу, що заявляється, не спостерігалось алергічних реакцій та інших ускладнень.

Повна епіталізація у тварин ДГ закінчувалась на $11,8 \pm 1,12$ добу ($P < 0,05$) в порівнянні з контрольною групою, у КГ тварин епіталізація завершувалась на $23,3 \pm 1,2$ добу. Швидкість зменшення площі ран у щурів ДГ за добу складала $4,5 \pm 0,37$, у КГ тварин - $2,8 \pm 0,25$.

Крім того, в тих випадках, коли стан рани вимагав активізації процесів загоєння, додатково використовували мазь, що заявляється, до складу якої входив феромагнетик Fe-(Cu).

Для досягнення ефекту, що підсушує, застосовували Fe-(Zn).

У випадках ускладнених трофічних виразок та, наприклад, значних опіків авторами рекомендовано в складі, що заявляється, використовувати Fe-(Pt) та Fe-(Au).

Таким чином, при місцевому лікуванні інфікованих ран засіб, що заявляється, позитивно впливає на перебіг запального процесу шляхом скорочення строків набряку, інфільтрації тканинних структур рани, очищення ран від гнійно-некротичного вмісту, появи грануляційної тканини, епіталізації. Вказані переваги засобу, що заявляється, визначають його високу ефективність, що проявляється в повній епіталізації рани за $11,8 \pm 1,12$ діб, в той час як при лікуванні засобом "ДЕК" ці строки складають $23,3 \pm 1,2$ діб.