

Даний винахід відноситься до галузі медицини та ветеринарії, зокрема, до клеїв, що використовуються у хірургії, травматології і побуті. Вони застосовуються як нетканинна пов'язка, що ізолює ушкоджену ділянку шкіри від діяння навколишнього середовища, або для склеювання роз'єднаних і розрізаних ділянок тканини організму після хірургічного втручання або травми.

Відомо використання у медицині та ветеринарії клею БФ-6, який є спиртовим розчином модифікованої фенолоформальдегідної смоли, полівінілбутиролу і каніфолі, пластифікований (ФС 42-1221-87). Основним недоліком цього технічного рішення є його низькі антисептичні властивості, які виявляються лише у момент нанесення і не мають пролонгованої дії.

Метою даного винаходу є створення клею для медицини та ветеринарії, який має виявлені антисептичні і ранозагойні властивості, а також пролонговану дію.

Поставлена мета досягається тим, що до відомого клею БФ-6 додатково додають антисептик - мірамистин у виді спиртового розчину при такому співвідношенні компонентів (% мас):

мірамистин - 0,1-1,0

спирт етиловий - 5,0-10,0

клей БФ-до 100.

Мірамистин відомий і дозволений до застосування як засіб для профілактики захворювань, що передаються статевим шляхом, у виді 0,01% водного розчину (ВФС 42-2048-91).

Заявлений клей антисептичний і ранозагойний (КАР) виявляє значний антисептичний ефект, який зберігається також у тому випадку, якщо відбудеться його висихання і утвориться плівка.

Ефективність у властивості загойного КАР ілюструється такими конкретними прикладами.

Для вивчення готували 5 зразків КАР (табл.1). Як прототип використали клей БФ-6. Всі зразки були прозорою, в'язкою рідиною від жовтого до червоного кольору, в залежності від кольору клею БФ-6, який використовувався.

На повітрі зразки швидко густіли, утворюючи прозору еластичну плівку. Просмотр плівок у поляризованому світлі показав їх аморфність (однорідність) у всіх випадках.

Таблиця 1.

Склад зразків КАР, які застосовувались для вивчення (% мас.)

| № з/п | Мірамистин | Спирт етиловий | Клей БФ-6 |
|----------|------------|----------------|-----------|
| 1 | 0,01 | 5,00 | 94,99 |
| 2 | 0,10 | 5,90 | 94,00 |
| 3 | 0,20 | 8,80 | 91,00 |
| 4 | 0,50 | 9,50 | 90,00 |
| 5 | 1,00 | 10,00 | 89,00 |
| Прототип | - | - | 100,00 |

Адгезивні властивості КАР щодо заявленого технічного рішення і механічна міцність плівки, що утворюється при його висиханні, статистично не відрізнялись від відповідних властивостей клею БФ-6 для різних його серій.

Антимікробні властивості КАР

Антимікробну активність зразків досліджували методом дифузії в агар, як тест-культуру застосовували еталонні штами *Staphylococcus aureus* 209P, *Escherichia coli* та *Candida albicans*. Стафілакок і кишкову паличку засівали у стандартні чашки Петрі на м'ясо-пентонний агар, кандиду - на щільне середовище Сабуро.

У першій серії дослідів КАР і прототип вносили до агару уколами стерильною петлею. Для другої серії дослідів виготовляли диски діаметром 6мм з клеєвих плівок, які отримували у стерильних умовах шляхом рівномірного нанесення зразків на поліетиленову поверхню з розрахунку 0,125мл/см², наступного висушування протягом 24год при кімнатній температурі і відокремлення від поліетилену. Клеєві диски накладали на засіянні стафілококом поживні середовища. Чашки Петрі, засіянні стафілококом і кишковою паличкою, термостатували при 37°C протягом 24год, кандидою - при 22°C протягом 48год. Антимікробну активність оцінювали шляхом вимірювання зон пригнічення росту мікроорганізмів навкруги уколів та дисків (табл. 2 і 3).

Встановлено, що зразки КАР мають антибактеріальну і антифугальну активність. Це має відношення як до клею, так і до плівок, які утворюються при його висиханні. Чим вище концентрація мірамистину, тим більш виявляється антимікробна дія дослідних зразків. Найкращий ефект мав КАР, що містив 0,5% мірамистину. Різниця між його активністю і активністю прототипу статистично значима.

Таблиця 2.

Антимікробна активність КАР по відношенню до тест-культур

| Препарат | Вміст мірамистину, % | Діаметр пригнічення росту, mm, M±m (n) | | |
|------------|----------------------|----------------------------------------|-----------------|---------------|
| | | <i>C.albicans</i> | <i>S.aureus</i> | <i>E.coli</i> |
| КАР (клей) | 0,01 | 1,7 ± 0,1(11) | 0,3 ± 0,2(10) | 0,2 ± 0,2(5) |

| | | | | |
|--------------------------------|-----|----------------|---------------|---------------|
| антисептичний ранозагойний) | 0,1 | 6,2 ± 0,5(11) | 2,8 ± 0,2(10) | 0,8 ± 0,69(5) |
| | 0,2 | 7,5 ± 1,0(11) | 2,9 ± 0,4(9) | 1,4 ± 0,7(5) |
| Клей БФ-6 | 0,5 | 12,5 ± 0,8(11) | 4,6 ± 0,4(5) | 3,2 ± 0,4(5) |
| | - | 1,1 ± 0,3(11) | 0,0 ± 0,0(5) | 0,8 ± 0,6(5) |

Таблиця 3.

Антимікробна активність плівки КАР, що висохла, і прототипу

| Препарат | Похідний вміст мірамістину, % | Діаметр зон пригнічення росту, mm, M±m (n) | | |
|---------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------|----------------|--------------|
| | | C.albicans | S.aureus | E.coli |
| КАР (клей антисептичний ранозагойний) | 0,01 | 5,9 ± 0,7(10) | 3,6 ± 1,0(10) | 2,4 ± 1,5(5) |
| | 0,1 | 10,5 ± 0,7(10) | 6,0 ± 0,5(10) | 1,2 ± 1,2(5) |
| | 0,2 | 18,4 ± 2,1(10) | 9,3 ± 0,4(11) | 0,0 ± 0,0(5) |
| Прототип (Клей БФ-6) | 0,5 | 25,4 ± 2,1(10) | 12,8 ± 1,1(11) | 6,0 ± 0,0(5) |
| | 0,0 | 1,5 ± 1,5(10) | 0,0 ± 0,0(5) | 0,0 ± 0,0(5) |

Здається важливим, що антимікробна активність КАР зберігається навіть при його висиханні, що не характерно для прототипу. Другою особливістю КАР є його висока антикандидна активність.

Ранозагойні властивості КАР і його здібність попереджувати інфікування ран

Вивчення ранозагойних властивостей КАР проводили у двох серіях дослідів на самцях білих щурів Vistar.

У 38 тварин 1-ої серії, яким вводили диетиловий ефір протягом 2-4хв, на дорсальному боці тіла, позаду правої лопатки голили ділянку шкіри розміром 2 x 2см. Шкіру брали пінцетом, відтягували її, зрізали клаптик площею майже 1см. Отриману рану багатокутникової форми з краями, що не стикаються, осушували стерильним марлевим тампоном. Потім тваринам 1-ої і 2-ої груп(по 10-ть в кожній) на рану наносили дослідні зразки КАР з концентрацією мірамістину, відповідно 0,01% і 0,1%. Рани щурів 3-ої групи(8 тварин) оброблювали прототипом, 4-ту, контрольну групу, складали 10 щурів, рани яких не оброблялись.

Препарати наносили з таким розрахунком, щоб клей покривав всю рану та неушкоджену ділянку шкіри навкруги неї. Після висихання клею кожна тварина випускалась в окрему клітку. Через 3, 6, 9, 11 і 13 днів від початку експерименту(до загоєння ран у тварин всіх груп) проводилось планометричне дослідження, яке дозволило судити про особливості ходу репаративних процесів. Вимірювання площі ран проводилось таким чином: на целолюїдну плівку, що прикладалась до рани, наносили її контури, після чого за допомогою міліметрового паперу визначали площу ранової поверхні.

Результати 1-ої серії дослідів(табл.4) показали, що під впливом КАР і прототипу дещо прискорювалось загоєння ран на ранніх стадіях дослідження(1-6 діб). До того ж, період між 9 і 11 добами репаративні зміни були статистично значимо більш виявлені у щурів, яких обробили КАР(1-а група), у порівнянні з тваринами, обробленими прототипом.

У 2-ій серії дослідів, 47 щурам, які були підготовлені аналогічно попереднім, скальпелем наносили смугасту рану шкіри довжиною 1см і глибиною 2мм. Всі маніпуляції здійснювались з дотриманням правил асептики. На підсушені рани тварин 1-ої(9 щурів), 2-ої(9), 3-ої(10) та 4-ої(10) груп наносили зразки КАР з концентрацією мірамістину,

Таблиця 4.

Показники загоєння шкірних ран у щурів під впливом КАР

| Препарат | Вміст мірамі- стину,% | n | Зменшення площі рани (S) за періодами спостережень, м ² (M±m) | | | | |
|---------------------------------------------|-----------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------|-----------|------------|-----------|------------|
| | | | 1-3 доб. | 3-6 діб. | 6-9 діб. | 9-11 діб. | 11-13 діб. |
| КАР (клей антисептичний ранозагойний) | 0,01 | 10 | 5,1 ± 0,9 | 3,3 ± 0,9 | 8,5 ± 0,8 | 2,7 ± 0,5 | 0,3 ± 0,2 |
| | 0,05 | 10 | 5,0 ± 0,7 | 2,7 ± 0,9 | 11,1 ± 1,4 | 2,3 ± 0,6 | 0,3 ± 0,2 |
| Клей БФ-6 | 0,5 | 8 | 4,4 ± 0,7 | 3,5±1,1 | 7,6 ± 1,1 | 1,0 ± 0,5 | 0,5 ± 0,3 |
| Контроль | 0,0 | 10 | 3,6 ± 0,9 | 2,6 ± 0,9 | 11,6 ± 2,3 | 1,7 ± 0,3 | 0,2 ± 0,2 |

відповідно 0,01, 0,1, 0,2 і 0,5%. Рани щурів 5-ої групи (9) покривали прототипом. Через 15-20хв після утворення клейової плівки, на неї наносили 0,5мл 1-млрд зависі добової норми культури S.aureus 209P. Через 1, 2., 3, 4 і 5 діб визначали стан рани, враховуючи наявність клейової плівки і перифокальної запальної реакції(гіперемії).

Місцева запальна реакція відмічена лише у трьох щурів, рани яких були оброблені прототипом, і у жодного щура, який був оброблений КАР з концентрацією мірамістину 0,01%; гіперемія визначалась лише протягом перших двох діб. У тварин 2-ої, 3-ої і 4-ої груп(при більш високій концентрації мірамістину) ознаки запалення були відсутні.

Таким чином, деякі зразки КАР при нанесенні на чисті сухі рани шкіри не тільки сприяють більш

швидкому їх загоєнню, але й перешкоджають інфікуванню, створюючи стійку еластичну мембрану, яка утруднює проникнення бактерій і має протизапальну дію. Вказані властивості КАР в цілому більш виявлені, ніж у прототипу(медичинського клею БФ-6).

Вивчення токсичних властивостей КАР

Виходячи з даних про специфічну дію КАР, максимальний строк його застосування складає 2 тижні(14 днів). У відповідності до наказу МОЗ колишнього СРСР від 30.12.83р. №1509, строк вивчення хронічної токсичності для таких препаратів складає 1 місяць.

Методи дослідження. Досліди поставлені на 8 щурах і 7 кролях, яким на поголені ділянки шкіри, що дорівнювали 0,1 площі тіла, наносили тонким шаром КАР два рази на тиждень протягом 1 місяця.

У всіх тварин враховували такі показники: загальний стан, масу, склад периферичної крові, функціональний стан печінки, морфологічну структуру органів.

Результати дослідів. Візуальні спостереження за загальним станом експериментальних тварин протягом місяця не виявили будь-яких відхилень у поведінці, зовнішньому вигляді і споживанні кормів. Зважування тварин, яке робили 1 раз на тиждень, також не виявило відхилень.

Аналіз даних, які характеризують склад периферичної крові у щурів і кролів протягом місячного експерименту показав, що КАР із вмістом мірамистину 0,5% не виявляв суттєвого впливу на вміст гемоглобіну($8,49 \pm 0,29$ ммоль/л - до дослідів, $8,31 \pm 0,33$ ммоль/л - через місяць), ШОЕ ($1,23 \pm 0,15$ мм - до дослідів, $1,26 \pm 0,29$ мм - через 1міс), еритроцитів($5,2 \pm 0,23$ т/л - до дослідів, $5,9 \pm 0,27$ т/л - через 1міс), лейкоцитів($13,7 \pm 2,2$ т/л - до дослідів, $15,2 \pm 1,9$ т/л - через 1міс), тромбоцитів($371,5 \pm 113,3$ т/л - до дослідів, $430,0 \pm 97,3$ т/л - через 1міс), а також лейкограму крові щурів. Відхилення, що спостерігались, мали однотипний характер і статистично не відрізнялись від контролю.

Для оцінки функціонального стану печінки досліджували білоксинтетичну функцію на вміст загального білку крові рефрактометричним методом, а також ставили тімоллову пробу. Аналіз отриманих даних показав, що протягом всього спостереження за щурами, які перебували в експерименті, показники загального білку($77,3 \pm 1,59$ г/л - до дослідів, $73,4 \pm 1,97$ г/л - через місяць) і тімоллової проби($0,258 \pm 0,12$ од. - до дослідів, $0,237 \pm 0,11$ од. - через 1міс.) знаходяться у межах фізіологічних норм.

Не виявлено будь-яких суттєвих відхилень у поведінці і вазі, поїданні кормів у 7 кролів, яких використовували у досліді. Склад периферичної крові, вивчений до початку дослідів і через 1міс, статистично не відрізнявся: гемоглобін($6,93 \pm 0,25$ ммоль/л - до дослідів, $7,21 \pm 0,29$ ммоль/л - через 1міс), ШОЕ($2,13 \pm 0,47$ мм - до дослідів, $1,93 \pm 0,49$ мм - через 1міс), еритроцити($4,23 \pm 0,21$ т/л - до дослідів, $4,41 \pm 0,23$ т/л - через 1міс), лейкоцити($1,96 \pm 1,85$ т/л - до дослідів, $12,3 \pm 1,9$ т/л - через 1міс), тромбоцити ($469,43 \pm 59,3$ т/л - до дослідів, $397,65 \pm 51,3$ т/л - через 1міс). Не спостерігалось також різниці у лейкограмі.

Білоксинтетична функція печінки у кролів протягом 1міс експерименту, а також показники тімоллової проби знаходились у межах фізіологічної норми; загальний білок($69,27 \pm 2,19$ г/л - до дослідів, $71,23 \pm 1,9$ г/л - через 1міс), тімоллова проба(0од. - до дослідів, 0од. - через 1міс).

Таким чином, отримані дані дозволяють зробити висновок про те, що заявлений препарат -0,5% КАР при нанесенні на шкіру експериментальним тваринам протягом 1міс. не виявляє функціональних порушень з боку крові і внутрішніх органів.

Не виявлені також патоморфологічні і гістологічні зміни внутрішніх органів у експериментальних тварин, забитих після закінчення дослідів.

На підставі отриманих даних можна зробити висновок, що 0,5% КАР, згідно з сучасною класифікацією токсичних речовин, відноситься до речовин 4 класу шкідливості(мала токсичність).

Вплив КАР на шкіру експериментальних тварин

Місцеву подразнюючу дію на шкіру кролів і щурів вивчали у процесі нанесення 0,5% КАР на поголені ділянки шкіри протягом 1 міс. візуально, а також при гістологічних дослідженнях препаратів шкіри, забарвлених гематоксилін-еозином.

Отримані дані показали, що аплікації на шкірі 0,5% КАР протягом 1міс. не визивали ні візуальних, ні гістологічних змін з боку шкіри.

Вивчення алергічної дії КАР

Досліди були поставлені на 10 морських свинках вагою 300-400г у відповідності до Методичних рекомендацій МОЗ колишнього СРСР.

"Выявление в эксперименте гиперчувствительности кожи к мажеобразным и вязким веществам" (1976), що удають модифікацію двох відомих методичних схем експериментальної дерматології.

Результати дослідження показали, що як на першоконтактній, так і на другоконтактній ділянках шкіри жодного разу протягом строку спостереження візуально не відмічено реакції подразнення. Гістологічні дослідження ділянок шкіри, що піддавали впливу КАР, не виявили запальних мікрореакцій.

Таким чином, у досліді на експериментальних тваринах показано, що КАР не має шкіроподразнюючої і алергенної дії.

На засадах отриманих даних можна зробити висновок, що заявлений препарат КАР за своїми властивостями перевершує прототип. Він має виражені антибактеріальну, антифунгальну дії, підсилює регенеративні процеси у рані та захищає чисті рани від інфікування. Співвідношення компонентів в КАР є оптимальним у межах заявлених у формулі.