



УКРАЇНА

(19) UA (11) 84507 (13) C2
(51) МПК (2006)

A61K 38/46 (2008.01)

A61K 31/194 (2008.01)

A61K 31/79 (2008.01)

A61K 9/19

A61P 17/02 (2008.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) РАНОЗАГОЮВАЛЬНИЙ ЗАСІБ (ВАРІАНТИ)

| 1 | 2 |
|--|--|
| (21) а200707348 (22) 02.07.2007 (24) 27.10.2008 (46) 27.10.2008, Бюл.№ 20, 2008 р. (72) РОМАНОВСЬКА ІРИНА ІГОРІВНА, UA, ШЕСТЕРЕНКО ЄВГЕНІЯ АРКАДІВНА, UA, ПАШКІН ІГОРЬ ІВАНОВІЧ, ПУХЛІК СЕРГІЙ МИХАЙЛОВИЧ, UA (73) ФІЗИКО-ХІМІЧНИЙ ІНСТИТУТ ІМ. О.В. БОГАТСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ, UA (56) RU C1 2198685 20.02.2003 UA U 22088 10.04.2007 SU A 1820505 10.04.1996 WO A 88/02600 21.04.1988 (57) 1. Ранозагоювальний засіб, що містить лимонну кислоту, літичний фермент, триетилєнглїколь, золь полікремнієвої кислоти, полі-N-вінілпіролідон і воду, який відрізняється тим, що як літичний фермент він містить лізоцим, за наступним співвідношенням мас. %: | пним співвідношенням вказаних компонентів, мас. %: лимонна кислота 0,68-3,19 лізоцим 0,06-3,04 полі-N-вінілпіролідон 9,63-13,90 золь полікремнієвої кислоти 15,80-22,20 триетилєнглїколь 12,50-30,30 вода решта. 2. Ранозагоювальний засіб, що містить лимонну кислоту, лужну протеазу, триетилєнглїколь, золь полікремнієвої кислоти, полі-N-вінілпіролідон і воду, який відрізняється тим, що він додатково містить лізоцим, за наступним співвідношенням компонентів, мас. %: лимонна кислота 0,62-3,13 лізоцим 0,06-0,33 лужна протеаза 0,59-3,31 полі-N-вінілпіролідон 9,32-13,59 триетилєнглїколь 11,54-29,6 золь полікремнієвої кислоти 15,50-21,72 вода решта. |

Винахід відноситься до медицини, зокрема до ранозагоювального засобу, який може бути застосованим для лікування ран, ушкоджень шкіри, включаючи термічні (опіки, відмороження), трофічні виразки різної етіології (діабетичні, венозні, посттравматичні та інші), для нанесення апікацій онкологічно хворим після опромінювання. Крім того, засіб можна застосовувати в косметології.

Відомо медичний полімерний гелевий матеріал, наведений в [описі до патенту Російської Федерації №2198685].

Вказаний матеріал містить один із водорозчинних полімерів, наприклад, полі-N-вінілкапролактан, або полі-N-вінілпіролідон, або полівініловий спирт, або оксипропілцелюлозу або інш. До складу матеріалу також входить золь полі-

кремнієвої кислоти, протеолітичні ферменти та вода.

Матеріал має добру гемостатичність і сприяє регенерації, підтримує оптимальний баланс вологості, газів і температури. Він здатний захистити рану ззовні від інфекцій.

Але вказаний матеріал має такі недоліки:

По-перше, і це головне, не всі протеолітичні ферменти зберігають повністю свою вихідну протеолітичну активність в складі матеріалу. Зокрема трипсин зберігає близько 50% вихідної протеолітичної активності, тоді як папаїн втрачає її повністю.

Це пов'язано з високим значенням рН середовища (12,0-14,0) у ході модифікації ПВП та іммобілізації, при якому ферменти частково або повністю інактивуються.

(13) C2
(11) 84507
(19) UA

Найближчим до винаходу, що заявляється, є склад ранозагоювального засобу, що містить наступні компоненти, мас. %:

| | |
|-----------------------------|-----------|
| лимонна або оцтова кислота | 0,7-3,2 |
| пластифікатор | 5,6-29,8 |
| золь полікремнієвої кислоти | 10,4-17,1 |
| лужна протеаза або трипсин | 1,0-3,5 |
| полі-І-вінілпіролідон | 8,3-12,5 |
| вода | решта. |

При цьому, як пластифікатор ранозагоювальний засіб містить триетиленгліколь або гліцерин [див. Патент України на корисну модель №22088, опубл. 10.04.2007р.].

Склад даного матеріалу обрано прототипом.

Прототип і винахід, що заявляється, мають такі спільні компоненти:

- лимонну кислоту;
- пластифікатор-триетиленгліколь;
- золь полікремнієвої кислоти;
- полі-І-вінілпіролідон;
- протеолітичний фермент
- вода.

Описаний ранозагоювальний засіб забезпечує збереження ферментативної протеолітичної активності і є достатньо пластичним.

Але даний засіб не має антибактеріальної дії, що є бажаною при лікуванні ран.

В основу винаходу поставлено задачу розробити ранозагоювальний засіб, в якому шляхом заміни протеолітичного ферменту літичним або додаткового введення літичного ферменту забезпечити антибактеріальну або комплексну антибактеріальну та некротичну активність.

Поставлена задача вирішена двома варіантами виконання ранозагоювального засобу.

В першому варіанті поставлена задача вирішена в ранозагоювальному засобі, що містить лимонну кислоту, літичний фермент, триетиленгліколь, золь полікремнієвої кислоти, полі-І-вінілпіролідон і воду тим, що, як літичний фермент він містить лізоцим, за наступним співвідношенням вказаних компонентів, мас. %:

| | |
|-----------------------------|------------|
| лимонна кислота | 0,68-3,19 |
| лізоцим | 0,06-3,04 |
| полі-І-вінілпіролідон | 9,63-13,9 |
| золь полікремнієвої кислоти | 15,80-22,2 |
| триетиленгліколь | 12,50-30,3 |
| вода | решта. |

В другому варіанті винаходу поставлена задача вирішена в ранозагоювальному засобі, що містить лимонну кислоту, лужну протеазу, триетиленгліколь, золь полікремнієвої кислоти, полі-І-вінілпіролідон і воду, тим, що він додатково містить лізоцим, за наступним співвідношенням компонентів, мас. %:

| | |
|-----------------------------|-------------|
| лимонна кислота | 0,62-3,13 |
| лізоцим | 0,06-0,33 |
| лужна протеаза | 0,59-3,31 |
| полі-І-вінілпіролідон | 9,32-13,59 |
| триетиленгліколь | 11,54-29,60 |
| золь полікремнієвої кислоти | 15,50-21,72 |
| вода | решта. |

Новим у винаході по першому варіанту є те, що замість протеолітичного ферменту, і лужної

протеази або трипсину за прототипом використовують літичний фермент (лізоцим).

Новим у винаході по другому варіанті є те, що додатково використовують окрім протеолітичного ферменту (лужної протеази за прототипом) літичний фермент лізоцим.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю заявлених ознак і досягнутим технічним результатом можна пояснити наступним.

Заміна протеолітичного ферменту літичним призводить до появи антибактеріальних властивостей препарату, що дозволяє використовувати його на всіх стадіях ранового процесу.

Додаткове введення літичного ферменту лізоциму до лужної протеази призводить до отримання препарату комплексної бактеріолітичної та некротичної дії, що виключає необхідність додаткового застосування антибактеріальних засобів у лікуванні ран.

Кількісний склад компонентів антибактеріального засобу підібрано експериментально.

Зменшення масової концентрації лізоциму призводить до неможливості кількісного визначення активності ферменту через пролонгованість виходу з плівкового покриття.

Збільшення масової концентрації лізоциму призводить до неповного включення ферменту в матрицю і, як наслідок, погіршення фізичних характеристик плівки.

Додавання до складу антибактеріального засобу протеолітичного ферменту лужної протеази, призводить, по-перше, до зростання літичної активності лізоциму - 150% при співвідношенні лізоцим : протеаза 1:9,5-10,5. По друге, надає антибактеріальному засобу протеолітичної активності, що сприяє загоєнню ран.

Ранозагоювальний засіб, відповідно до винаходу по варіанту 1, готують у такий спосіб.

До заданої кількості 7,7%-го розчину полі-І-вінілпіролідону додають лимонну кислоту, триетиленгліколь, дистильовану воду, розчин аміаку, золь полікремнієвої кислоти і лізоцим. Перелічені компоненти додають при постійному перемішуванні. Отриману суміш виливають на підкладку, наприклад, скляну або пластикову, і сушать при температурі 10-20°C. Висушені однорідні плівки запаюють в поліетиленові пакети і зберігають в холодильнику при 0-4°C.

Ранозагоювальний засіб по другому варіанту готують аналогічно тому, як наведено вище, але в суміш компонентів додають два фермента - лізоцим і лужну протеазу.

Приклад 1. Приготували ранозагоювальний засіб, який містить такі компоненти, мас. %:

| | |
|-----------------------------|--------|
| лимонна кислота | 1,93 |
| лізоцим | 0,27 |
| полі-І-вінілпіролідон | 11,70 |
| золь полікремнієвої кислоти | 18,80 |
| триетиленгліколь | 22,30 |
| вода | 45,00. |

Для цього до 6,73см³ 7,7%-го розчину полі-І-вінілпіролідону додали 85,3мг лимонної кислоти, 1,42см³ триетиленгліколю, 11см³ дистильованої води, 0,61см³ 22%-го розчину аміаку, 3,25см³ 25,5%-го золю полікремнієвої кислоти і 12мг лізо-

циму. Вказані компоненти додавали при постійному перемішуванні. Отриману суміш вилили на підкладку скляну чи пластикову і висушили при кімнатній температурі. Отриманий таким чином ранозагоювальний засіб запаляли в поліетиленовий пакет і зберігали в холодильнику для подальшого використання. і

Приклад 2. Приготували ранозагоювальний засіб, який містить, мас. %:

| | |
|-----------------------------|--------|
| лимонна кислота | 1,80 |
| лізоцим | 0,25 |
| лужна протеаза | 2,25 |
| полі-М-вінілпіролідон | 11,20 |
| золь полікремнієвої кислоти | 17,60 |
| триетиленгліколь | 21,90 |
| вода | 45,00. |

Засіб по варіанту 2 одержали аналогічно Прикладу 1, але з додаванням 120мг лужної протеази.

Приклади 3-6 ілюструють одержання ранозагоювального засобу з різним кількісним і якісним складом компонентів.

Дані наведені в таблиці.

В період з 03.04.2007 по 04.06.2007р. було проведено вивчення лікувальної дії ранозаговального засобу, виготовленого відповідно заявленому винаходу, на 6 хворих ЛОР-онкологічного відділення Одеської міської клінічної лікарні №11. Всі хворі перенесли численні хірургічні операції на органах ший з приводу ракового ураження.

У зв'язку з проведенням опромінювання та хіміотерапією у хворих розвилися некрози ділянок

шкіри і підшкірної клітчатки. Лікування проводили комплексно з використанням плівки, отриманих відповідно до прикладів №№1,3.

Приклад 7

Чоловік М., 65 років, мав гнійно-некротичні запальні зміни після проведених хірургічних втручань на передній поверхні шиї, площа рани коливалася в межах 3х3х2см. Після однократного застосування ранозаговального засобу через 2 дні рана очищала від фіброзно-гнійних нальотів, почала рости грануляція, заповнюючи порожнину рани, припинився некротичний прогресуючий процес.

Приклад 8

Чоловік К., 56 років, переніс екстирпацію гортані і шийну лімфоденектомію, з некротичною раню на ділянці судинного нервового пучка шиї. Після видалення некрозів на рану накладалася плівка, отримана у відповідності до прикладу 1. Кожен день накладали нову плівку. Нові некрози не утворювалися, на 3-й день почали рости грануляції, які заповнювали рану до 10 дня. Подальше використання ранозаговального засобу припинили, рана заепідермізувалася самостійно.

На підставі наведених випробувань можна зробити висновок, що ранозаговальні засоби як з лізоцимом так і в поєднанні лізоцима з лужною протеазою сприяють прискореному очищенню і гранулюванню ран.

Таблиця

Кількісний і якісний склад ранозаговального засобу

| №№ п/п приклади | Компонент (мас. %) | | | | | | |
|-----------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------|------------------|------------------|----------------|-------|
| | Полі-Н-вінілпіролідон | Золь полікремнієвої кислоти | Лимонна кислота | Триетиленгліколь | Ліричний фермент | | Вода |
| | | | | | Лізоцим | Лужна протеаза | |
| 1 | 11.70 | 18.80 | 1.93 | 22.30 | 0.27 | - | 45.00 |
| 2 | 11.20 | 17.60 | 1.80 | 21.90 | 0.25 | 2.25 | 45.00 |
| 3 | 9.63 | 15.80 | 0.68 | 12.50 | 0.06 | - | 61.33 |
| 4 | 13.9 | 22.20 | 3.19 | 30.30 | 3.04 | - | 27.36 |
| 5 | 9.32 | 15.50 | 0.62 | 11.54 | 0.06 | 0.59 | 62.37 |
| 6 | 13.59 | 21.70 | 3.13 | 29.60 | 0.33 | 3.31 | 28.32 |