



УКРАЇНА

(19) UA (11) 13954 (13) C2

(51) 7 A61K9/00, A61K9/08, A61K9/12,
A61K31/498, A61P31/04МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) АНТИБАКТЕРІАЛЬНИЙ ЗАСІБ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ

(21) 96062332

(22) 13.06.1996

(24) 15.05.2001

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) Ляпунов Микола Олександрович, Безугла
Олена Петрівна, Куліковський Володимир Федоро-
вич, Міщенко Анатолій Іванович, Лисокобилка
Олексій Андрійович, Рибаченко Анатолій Іванович,
Калиниченко Людмила Миколаївна(73) ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР ЛІКАРСЬ-
КИХ ЗАСОБІВ(56) Падейская Е.Н. Антибактериальный препарат
диоксидин: итоги и перспективы применения в
клинической практике. // Новые лекарственные
препараты. – М.: НПО "Союзмединформ", 1989,
№ 7.(57) 1. Антибактериальное средство для местного
применения, содержащее диоксидин и воду очи-
щенную, **отличающееся** тем, что оно дополни-
тельно содержит тримекаин или лидокаин, прокса-
нол-268 с молекулярной массой от 9000 до 13000,
1,2-пропиленгликоль при следующем соотноше-
нии компонентов, г:

Диоксидин	0,6–1,2
Тримекаин или лидокаин	3,0–6,0
Проксанол-268 с молекулярной массой от 9000 до 13000	12,5–25,0
1,2-Пропиленгликоль	20,3–40,6
Вода очищенная	13,6–27,2

2. Антибактериальное средство для местного при-
менения по п. 1, **отличающееся** тем, что дополни-
тельно содержит хладон-12 в количестве 10–12 г.

Изобретение относится к химико-фармацев-
тической промышленности, а именно к созданию и
производству лекарственных средств для местного
применения в форме растворов и аэрозолей.

Известно средство для лечения гнойно-вос-
палительных процессов, содержащее хлорид на-
трия, тиосульфат натрия, хлорид кальция, унитиол
и воду (А.с. СССР № 1799595, кл. А 61 К 9/08, БИ
№ 9, 1993).

Известно средство для дезинфекции, содер-
жащее хлорамин, солюбилизатор и воду, причем в
качестве солюбилизатора используют ацетон,
диоксан, диметилформамид, диметилсульфоксид
и др. (А.с. СССР № 1699051, кл. А 61 L 2/16, БИ №
5, 1989).

Известен состав для профилактической об-
работки кожи и лечения кожных заболеваний, со-
держащий декаметоксин, поливинилбутираль и
96° этиловый спирт (А.с. СССР № 1828594, кл. А
61 L 2/16, БИ № 35, 1989).

Известен антисептический состав, включаю-
щий йодофор, металлический йод, йодистый ка-
лий и воду (А.с. СССР № 1103397, кл. А 61 L 2/16,
БИ № 7, 1981).

Известно ранозаживляющее средство в ви-
де водного раствора коллагена, в котором диспер-
гированы мельчайшие капли облепихового масла

(А.с. СССР № 602185, кл. А 61 L 15/01, БИ № 18,
1975).

Известен способ аэрозольного противовос-
палительного средства, содержащий аекол, эта-
зол натрия, метилурацил, твин-80, спирты высшие
жирные первичные фракции C₁₆-C₂₁, пропиловый
эфир п-оксибензойной кислоты, 95%-ный этило-
вый спирт, дистиллированную воду и хладон-12
(А.с. СССР № 1681420, кл. А 61 К 9/12, БИ № 8,
1990).

Наиболее близким к заявляемому составу
является 1% водный раствор диоксидина, приме-
няемый для лечения тяжелых гнойно-воспали-
тельных процессов различной локализации.

Диоксидин обладает выраженной антибакте-
риальной активностью и широким спектром дейст-
вия: к нему высокочувствительны как аэробы, так
и факультативные анаэробы: стафилококки, ст-
рептококки, палочка сине-зеленого гноя, кишечная
палочка, протей, а также ряд других патогенных
бактерий. К диоксидину чувствительны клиничес-
кие штаммы бактерий с полирезистентностью к
антибиотикам. По данным Е.Н.Падейской (1984),
диоксидин быстро всасывается при пероральном
или парентеральном введении и циркулирует в
крови 4–6 часов. Благодаря этим свойствам, диок-
сидин нашел широкое применение в медицинской

практике в качестве высокоэффективного антибактериального средства.

Однако, в литературе имеются сведения о токсических свойствах диоксида, а также о его потенциальной генетической опасности. В связи с этим при внутрисполостном введении диоксида максимальная суточная доза 1% раствора не должна превышать 70 мл (0,7 г диоксида), при внутривенном введении 0,5% раствора – $0,6 \div 0,9$ г диоксида (в 2–3 приема). Количество наносимой на рану 5% мази не должно превышать 100 г в сутки (М.Д. Машковский, 1988).

Поэтому актуальным является вопрос о создании средств, содержащих диоксидин, в такой лекарственной форме, которая позволила бы избежать вышеописанных отрицательных факторов.

В основу изобретения поставлена задача создания лекарственных форм, содержащих диоксидин, качественный и количественный состав компонентов которых позволил бы обеспечить необходимые уровни осмотической активности и микробной чистоты, а также заданные режимы высвобождения действующего вещества с одновременным значительным снижением отрицательных побочных явлений.

Технический результат, получаемый при осуществлении изобретения, выражается в проявлении пролонгированного гипертонического действия и самостерилизующихся свойств заявляемого состава, отсутствии проявлений токсического влияния диоксида.

К причинам, препятствующим в прототипе и аналогах получению технического результата, достигаемого в заявляемом изобретении, следует отнести то, что качественный и количественный состав этих лекарственных средств не позволяет обеспечить необходимые уровни осмотической активности и микробиологической чистоты, а также регулируемое высвобождение действующего вещества.

Сущность изобретения заключается в том, что заявляемое антибактериальное средство для местного применения содержит диоксидин и воду очищенную, а также дополнительно содержит тримекаин или лидокаин, проксанол-268 с молекулярной массой от 9000 до 13000, 1,2-пропиленгликоль и хладон-12 при следующих соотношениях компонентов, г:

Диоксидин	0,6–1,2
Тримекаин или лидокаин	3,0–6,0
Проксанол-268 с молекулярной массой от 9000 до 13000 (далее проксанол-268)	12,5–25,0
1,2-Пропиленгликоль	20,3–40,6
Вода очищенная	13,6–27,2
Хладон-12	0–20,0

Заявляемое лекарственное средство разрешено к применению в форме раствора и аэрозоля в качестве антибактериального, местноанестезирующего и гипертонического средства в терапии ожогов и ран.

Приводим примеры конкретного осуществления изобретения.

Пример 1. Раствор "Диоксизоль" имеет следующее соотношение компонентов, г:

Диоксидин	1,2
Тримекаин или лидокаин	6,0
Проксанол-268	25,0
1,2-Пропиленгликоль	40,6
Вода очищенная	27,2

Раствор "Диоксизоль" получают путем растворения в воде при нагревании смеси диоксида и тримекаина (или лидокаина) с добавлением части 1,2-пропиленгликоля. В полученную смесь вводят проксанол-268 и остаток 1,2-пропиленгликоля и растворяют при нагревании и перемешивании, после чего смесь охлаждают и фасуют.

Пример 2. Пенный аэрозоль "Диоксизоль" имеет следующее соотношение компонентов, г:

Диоксидин	0,6
Тримекаин или лидокаин	3,0
Проксанол-268	12,5
1,2-Пропиленгликоль	20,3
Вода очищенная	13,6
Хладон-12	10,0

Аэрозоль "Диоксизоль" получают путем растворения в воде при нагревании смеси диоксида и тримекаина (или лидокаина) с добавлением части 1,2-пропиленгликоля. В полученную смесь вводят проксанол-268 и остаток 1,2-пропиленгликоля и растворяют при нагревании и перемешивании, после чего смесь охлаждают и расфасовывают в аэрозольные баллоны.

Пример 3. Пенный аэрозоль "Диоксизоль" имеет следующее соотношение компонентов, г:

Диоксидин	1,2
Тримекаин или лидокаин	6,0
Проксанол-268	25,0
1,2-Пропиленгликоль	40,6
Вода очищенная	27,2
Хладон-12	20,0

Пример 4. Пенный аэрозольный препарат "Диоксизоль" был применен у 31 больного с инфицированными ожогами II–III–IV степени в I фазе раневого процесса. Площадь ожогов составляла от 1 до 35% поверхности тела. Десять больных поступили в ожоговый центр (г.Москва) сразу после получения ожогов, остальные переведены в отделение на 4–10 суток после травмы. У 20 больных были ожоги II–III А степени, у 11 – глубокие ожоги III Б – IV степени. В ранах до начала лечения отмечалось обилие гнойного отделяемого, фибринозный налет, явления перифокального воспаления, как правило, отсутствовали грануляции.

Препарат наносился на раны равномерным слоем толщиной до 1 см после удаления гнойно-некротических масс раствором "Диоксизоль". Лечение осуществлялось под повязкой. Длительность применения аэрозоля "Диоксизоль" определялась сроками ликвидации гнойно-серозной экссудации и подавления инфекции в ране, появлением грануляций и эпителизации. Курс лечения не превышал 15 дней.

Данные клинических исследований показали, что препарат снижает обсемененность ран почти в 1000 раз, а в отдельных случаях полностью подавляет микрофлору на ожоговой поверхности.

На 6–8 сутки после начала применения "Диоксизоля" у больных отмечалось снижение лейкоцитов, увеличение количества макрофагов,

нормализовался анализ мочи. Местно уже на 3–5 сутки у всех больных наблюдалось уменьшение отека, перифокального воспаления, уменьшение раневого отделяемого, а в некоторых случаях и краевая эпителизация. К 8–10 суткам у 10 больных с ожогами II–III А степени отмечалась полная эпителизация ран. У 5 больных с ожогами III Б степени раны были подготовлены к аутодермапластике и выполнена успешная трансплантация аутокожи. На 15–17 сутки больным была произведена аутодермапластика.

Жидкие лекарственные формы в виде растворов издавна широко используются в хирургической практике, при лечении гнойных ран для местной первичной (дезинфицирующей) обработки, а также обработки пульсирующей струей (растворы антисептиков). Часть их используется для лечения гнойных ран во II фазе раневого процесса.

Основным недостатком большинства этих растворов является отсутствие у них высокой и

продолжительной осмотической активности, регулируемого высвобождения активнорегулирующего вещества, что исключает их использование для лечения гнойных ран в I фазе воспалительного процесса. Лишь гипертонический раствор натрия хлорида и 30% раствор ПЗО–400 как гиперосмолярные средства целесообразны для местного применения в I фазе раневого процесса.

В отличие от вышеописанных лекарственных средства заявляемого состава лишены указанных недостатков: обладают необходимым уровнем осмотической активности и смачивающих свойств, способностью к пенетрации (проникновению) лекарственных веществ в воспаленные ткани и под струп.

В таблице 1 приведены сравнительные данные по кинетике высвобождения диоксида из 1%-ного водного раствора и из заявляемого состава в виде раствора.

Таблица 1
Кинетика высвобождения диоксида из заявляемого состава и из состава-прототипа

Препарат	Концентрация диоксида в диализате, %									
	0,5 ч.	1 ч.	2 ч.	3 ч.	4 ч.	5 ч.	6 ч.	7 ч.	20 ч.	24 ч.
1% водный раствор диоксида	0,005	0,009	0,015	0,021	0,026	0,031	Препарат прекращает выделяться			
раствор "Диоксизоль"	0,001	0,002	0,005	0,007	0,009	0,011				

После пятого часа эксперимента в случае 1% водного раствора диоксида концентрация выходит на плато, т.е. высвобождение прекращается, что в случаях клиники требует смены повязки, а значит, введения в организм новой дозы диоксида.

В случае раствора "Диоксизоль" высвобождение диоксида регулируемо и пролонгировано (до 20 ч).

Полнота высвобождения в обоих случаях 90%.

Таким образом, раствор "Диоксизоль" при одинаковой активности с 1% раствором диоксида имеет следующие преимущества:

- обладает гиперосмолярной активностью, вследствие чего поглощает экссудат, не повреждая грануляционные и здоровые ткани;
- высвобождение диоксида осуществляется дозированно в течение длительного периода, в связи с чем препарат не оказывает такого токсического действия, как 1% водный раствор диоксида, который вызывает изменение морфоструктуры надпочечников у экспериментальных животных; за счет пролонгированного высвобождения в ране длительно поддерживается бактерицидная концентрация диоксида;
- смачивающие свойства раствора "Диоксизоль" способствуют более активной пенетрации лекарственного вещества в воспаленные ткани и под струп.

Пенные аэрозольные препараты – одна из наиболее перспективных форм для местного при-

менения, что обусловлено их свойствами. Пена быстро, локально, безболезненно и атравматично наносится на пораженный участок, при этом она обеспечивает паро-, газо- и теплообмен тканей с окружающей средой, не допуская проявления "парникового эффекта". Пена может вводиться в полости, раневые "карманы", заполняя при расширении весь их объем, включая складки слизистой оболочки.

Пенный аэрозольный препарат "Диоксизоль" обладает антибактериальным, местноанестезирующим и противовоспалительным действием, купирует раневое и перифокальное воспаление, стимулирует процессы репарации и активность фагоцитов в ране.

Широкий спектр антибактериального действия, присущего диоксиду, усиливается гидрофильной основой.

За счет качественного и количественного подбора компонентов аэрозоль "Диоксизоль" обладает выраженным пролонгированным гиперосмолярным действием, поглощая в течение 24 часов до 460% воды (фиг. 1), не оказывая при этом "пересушивающего" действия на грануляции, т.е. не подавляет их рост. Состав основы "Диоксизоль" позволяет применять этот препарат при переходе раневого процесса от I ко II фазе.

В таблице 2 приводятся данные об антимикробной активности аэрозоля "Диоксизоль" и его основы в сравнении с 1% водным раствором диоксида, аналогом "Гипозоль-А" и его основой.

Таблица 2

Рост колоний микроорганизмов после посева заложенных ими концентратов аэрозолей "Диоксизоль", 1% водного раствора диоксида (прототип) и "Гипозоль-А" (аналог) на 14 сутки (микробная нагрузка 10^4 КОЕ/мл)

Микроорганизм	Аэрозоль «Диоксизоль»	Основа аэрозоли «Диоксизоль»	1% водный раствор диоксида	Аэрозоль «Гипозоль-А» (аналог)	Основа «Гипозоль-А»
<i>S. aureus</i> 25923	—	—	—	40 к	Рост
<i>E. coli</i> 25922	—	—	—	23 к	Рост
<i>P. aeruginosa</i> 27853	—	—	—	Рост	Рост
<i>C. albicans</i> 184	—	—	Рост	48 к	Рост

"—" — нет роста (микробы отсутствуют);
 "40к, 23к" — число выросших колоний;
 "Рост" — число выросших колоний больше 100.

На фиг. 2 приведены данные о кинетике высвобождения диоксида (1%) из лекарственных основ, в том числе из пенных основ.

1 — из концентрата "Диоксизоль";
 2 — из концентрата "Диоксипласта";
 3 — из водной дисперсии препарата ОС и высших жирных спиртов;
 4 — из 20% раствора проксанола-268;
 5 — из 2% водного раствора биорастворимого полимера;
 6 — из водного раствора.

В результате проведенных исследований обнаружено, что при включении в растворы диоксида проксанола-268 и полимера биорастворимого (ПБР) высвобождение диоксида из основ (о котором судили по кинетике его концентрации в диализате) уменьшалось и пролонгировалось тем интенсивнее, чем больше была концентрация полимеров. Эффективно замедляется и пролонгируется высвобождение диоксида из коллоидной дисперсии препарата ОС-20 (ПАВ) и высших жирных спиртов, в которую включено 2% ПБР.

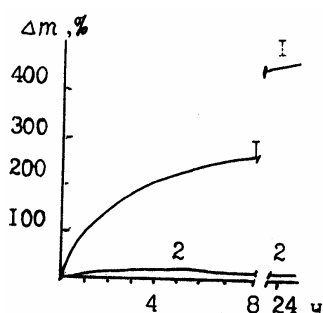
Высвобождение диоксида из растворов проксанола-268 еще более замедляется и пролонгируется, если вместо воды использовать смешан-

ный растворитель вода-пропиленгликоль. При этом концентрация диоксида в диализате растет линейно, т.е. диоксид высвобождается с заданной скоростью, которая минимальна при концентрации блоксополимера 25–30%.

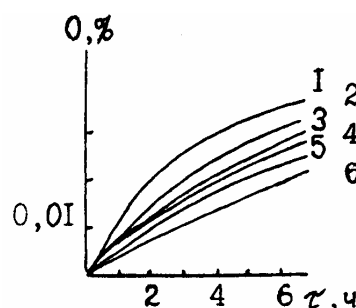
Кинетика высвобождения диоксида в заявляемом составе позволяет не только пролонгировать действие вещества в ране, но и избежать его пиковых концентраций в крови. В хроническом эксперименте на животных "Диоксизоль" не оказывал токсического влияния и не вызывал в их внутренних органах изменений, свойственных диоксидину.

Таким образом, заявляемое лекарственное средство за счет качественного и количественного состава компонентов обладает широким спектром антимикробной активности, противовоспалительным, ранозаживляющим и местноанестезирующим действием. При местном применении не оказывает общетоксического эффекта, местнораздражающего и аллергизирующего действия, не повреждает грануляционную ткань и трансплантаты.

В связи с вышеизложенным заявляемое лекарственное средство найдет широкое применение в терапии ран и ожогов.



Фиг. 1



Фиг. 2

Тираж 50 экз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03