



УКРАЇНА

(19) UA (11) 32088 (13) A

(51) 6 A61K31/695, A61K31/14

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) РАНОЦІЛЮЮЧИЙ ПРЕПАРАТ ТА СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ

(21) 98126795

(22) 23.12.1998

(24) 15.12.2000

(33) UA

(46) 15.12.2000, Бюл. № 7, 2000 р.

(72) Шевченко Юрій Миколайович, Геращенко Ігор  
Іванович, Вільцанюк Олександр Афанасійович(73) Шевченко Юрій Миколайович, Геращенко Ігор  
Іванович, Вільцанюк Олександр Афанасійович(57) 1. Ранोцілюючий препарат, що являє собою  
поліметилсилоксан з імобілізованим на ньому лі-  
карським засобом, який **відрізняється** тим, що він  
містить у своєму складі вискодисперсний діоксид  
кремнію і двочетвертинну амонієву сполуку при  
такому складі компонентів, мас. %:

Поліметилсилоксан - від 23,5 до 75,0

Вискодисперсний діоксид  
кремнію - від 22,5 до 75,0Двочетвертинна амонієва  
сполука - від 1,5 до 2,5.2. Раноцілюючий препарат по п. 1, який **відрізня-  
ється** тим, що в якості двочетвертинної амонієвої  
сполуки використовується етоній або декаме-  
токсин.3. Спосіб одержання раноцілюючого препарату, що  
включає перемішування компонентів протягом ча-  
су, який **відрізняється** тим, що перед змішуван-  
ням поліметилсилоксан ліофілізують при кімнатній  
температурі дією водного розчину двочетвертин-  
ної сполуки концентрації від 0,2 до 0,3% протягом  
часу від 1,0 до 4,0 годин і сушать до постійної ма-  
си у струмі теплого повітря при температурі від 60  
до 80°C, змішування отриманого продукту з виско-  
дисперсним діоксидом кремнію проводять про-  
тягом часу від 0,5 до 1,5 годин.

Винахід відноситься до нових речовин на ос-  
нові поліорганосилоксанів, які мають високу рано-  
цілющу здатність, що може бути використано у хі-  
рургічній практиці для лікування гнійних ран та  
гнійно-запальних захворювань.

Відомо про вискогідрофільний раноцілюючий  
препарат "Полісорб" на основі вискодисперсного  
діоксиду кремнію (аеросил) [1, 2], лікувальна дія  
якого заснована на здатності адсорбувати пато-  
генні білкові субстанції (до 800 мг/г), у тому числі  
мікробні ферменти, ендо- та екзотоксини та мікро-  
організми. Проте "Полісорб" не адсорбує із осере-  
дку запалення низько- та середньомолекулярні то-  
ксичні метаболіти.

Найбільш близьким за технічною суттю і ліку-  
вальною дією є композиційний раноцілюючий пре-  
парат "Імосгент", який являє собою кремнійоргані-  
чний сорбент поліметилсилоксан (ксерогель метил-  
кремнієвої кислоти) з імобілізованим на ньому  
антибіотиком гентаміцином [3]. Імосгент активно  
адсорбує із ранового ексудату патогенні метаболі-  
ти рани низько- та середньомолекулярної маси.  
Проте він має низьку адсорбційну активність до  
патогенних білків, що утворюються при розпаді мі-  
кробних та соматичних клітин. Крім того, препарат  
характеризується високою гідрофобністю, через  
що послаблена його адгезія до ранового виділяе-  
мого рани. У той же час за рахунок гідрофобності

на відміну від інших апікаційних сорбентів, що  
наносяться на рану, пов'язка не прилипає до рани,  
що дозволяє запобігти больових страждань хворих  
при перев'язках.

Таким чином, є необхідність створити гідро-  
фобно-гідрофільний раноцілюючий препарат сорб-  
ційно-детоксикаційної дії, який відрізнявся б від  
Імосгента більш широким спектром адсорбційної  
здатності, а саме здатністю адсорбувати із осере-  
дку запалення як низько- і середньо-, так і високо-  
молекулярні патогенні метаболіти рани. Вирішен-  
ня цієї задачі дає можливість більш ефективно, з  
використанням одного препарату, лікувати рани  
різноманітної природи на різних стадіях ранового  
процесу.

Поставлена мета досягається тим, що компо-  
зиційний препарат на основі поліметилсилоксану  
згідно з винаходом містить у своєму складі також  
гідрофільний вискодисперсний діоксид кремнію  
(аеросил) і двочетвертинну амонієву сполуку (ето-  
ній або декаметоксин) при такому складі компо-  
нентів, мас. %:

Поліметилсилоксан - від 23,5 до 75,0

Вискодисперсний діоксид  
кремнію - від 22,5 до 75,0Двочетвертинна амонієва  
сполука (етоній або декаме-  
токсин) - від 1,5 до 2,5.

(13) A

(11) 32088

(19) UA

Раніше така композиція відома не була.

Поліметилсилоксан - ксерогель метилкремнієвої кислоти загальної формули  $(\text{CH}_3\text{SiO}_{1,5})_\infty$  утворюється у результаті зневоднення при температурі від 100 до 120°C гідрогелю метилкремнієвої кислоти, який має загальну формулу  $\{(\text{CH}_3\text{SiO}_{1,5}) \cdot n \text{H}_2\text{O}\}_x$ , де  $n=44-49$  [4]. Поліметилсилоксан дозволений для використання у медичній практиці як матриця для іммобілізації лікарських препаратів [5].

У зв'язку з викладеним є необхідність розробити спосіб одержання пропонованої композиції, яка мала б покращені властивості в порівнянні з препаратом Імосгент.

Поставлена мета досягається тим, що для приготування раноцілюючого препарату, що пропонується, розроблено спосіб, близький до описаного в [6], який включає змішування компонентів протягом часу, який відрізняється тим, що перед змішуванням поліметилсилоксан ліофілізують при кімнатній температурі дією водного розчину двочетвертинної сполуки концентрації від 0,2 до 0,3% протягом часу від 1,0 до 4,0 годин і сушать до постійної маси у струмі теплого повітря при температурі від 60 до 80°C, змішування отриманого продукту з високодисперсним діоксидом кремнію проводять протягом часу від 0,5 до 1,5 годин.

Для приготування композиції використовуюється високодисперсний діоксид кремнію, який дозволений для медичного використання у вигляді препарату "Полісорб" [2].

Двочетвертинні амонієві сполуки (етоній або декаметоксин) відомі як препарати з високими антимікробними властивостями [7, 8].

Композицію готують таким чином.

До відваженого порошку поліметилсилоксану додають водний розчин двочетвертинної амонієвої сполуки (етонію або декаметоксину), перемішують до повної ліофілізації поліметилсилоксану протягом часу від 1,0 до 4,0 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш сушать до постійної маси у струмі теплого повітря при температурі від 60 до 80°C.

До ліофілізованого таким чином порошку поліметилсилоксану додають відважену кількість високодисперсного діоксиду кремнію і перемішують протягом 0,5-1,5 годин. Одержаний препарат фасують у скляні банки.

Нижче приводяться приклади конкретного приготування препарату, що пропонується.

#### Приклад 1

До 75,0 г поліметилсилоксану додали 1250 г 0,2%-ного водного розчину етонію, ретельно перемішували при кімнатній температурі протягом 4,0 годин. Після цього отриману суміш сушили до постійної маси у струмі теплого повітря при температурі 80°C. До отриманого таким чином продукту додавали 22,5 г високодисперсного діоксиду кремнію і перемішували протягом 1,5 годин. Одержаний порошкоподібний препарат кількісно перенесли в скляну банку і щільно закупорювали.

Вихід препарату 99,90 г.

#### Приклад 2

До 72,5 г поліметилсилоксану додали 1250 г 0,2% водного розчину декаметоксину, ретельно перемішували при кімнатній температурі протягом 4,0 годин. Далі суміш сушили до постійної маси у

струмі теплого повітря при температурі 80°C. До отриманого таким чином порошкоподібного продукту додали 25,0 г високодисперсного діоксиду кремнію і перемішували протягом 1,5 годин. Одержаний препарат кількісно перенесли у скляну банку.

Вихід препарату 99,89 г.

Препарати за прикл. 3-8 отримували таким же чином, як за прикл. 1 і 2. Співвідношення компонентів, концентрації, температурний режим і термін перемішування суміші поліметилсилоксан - водний розчин двочетвертинної амонієвої сполуки, а також час перемішування композиції наведено у табл. 1.

Нами встановлено, що двочетвертинні амонієві сполуки (етоній або декаметоксин) можуть гідрофілізувати у водних розчинах гідрофобну поверхню поліметилсилоксану, після чого суспензія не розшаровується, а висушений продукт легко змішується з гідрофільним діоксидом кремнію у будь-яких співвідношеннях з утворенням стійкого продукту (потрійна композиція, що пропонується), який легко зберігається тривалий (більше 3-х років) час, не злежується і на відміну від полісорбу і поліметилсилоксану не проявляє значної пилоутворюючої здатності, що можна віднести до нових позитивних якостей композиції.

Таким чином, у даному випадку двочетвертинні амонієві сполуки, використані як модифікуючі посередники між гідрофобною і гідрофільною компонентами композиції, що дозволило отримати препарат, який має комплекс властивостей, досягнення яких ставилося метою винаходу.

Наведені вище функції етонію або декаметоксину не впливають із очевидністю з їхніх відомих антимікробних властивостей.

Вивчення композиції показало також, що має місце потенціювання властивостей кожного її компонента (див. табл. 2). З наведених даних випливає висновок, що адсорбційна ємність поліметилсилоксану і діоксиду кремнію в композиції значно вища ніж у кожного відокремленого компонента.

Співвідношення між компонентами раноцілюючого препарату, що пропонується є оптимальним для прояву максимального терапевтичного ефекту. Склад препарату за вмістом двочетвертинних амонієвих сполук оптимізовано, виходячи з необхідності повної ліофілізації поверхні поліметилсилоксану, а з іншого боку, збільшення їх вмісту не є доцільним через можливість перевищення їхніх відомих терапевтичних доз [9].

Специфічну білоксорбційну ємність препарату, що пропонується вивчали наступним чином. У ряд пробірок вносили наважки полісорбу, поліметилсилоксану, попередньо ліофілізованого додаванням декількох крапель етилового спирту, і запропонованої композиції. У пробірки додавали по 4 мл 1% розчину желатини і помірно перемішували на апараті для струшування протягом 2 годин, після чого суспензії центрифугували (3000 об/хв, 40 хв) і в центрифугаті вимірювали рівноважну (залишкову) концентрацію білка. Величину адсорбції визначали як різницю між вихідною і рівноважною концентраціями білку, яку відносили до 1 г сорбенту. Результати наведені у табл. 2.

Аналогічно визначали адсорбційну ємність препарату, що пропонується, до метаболітів середньої молекулярної ваги (маркер - барвник Конго

червоний, м.в. 696 а.о.). Випробування проводили за ФС 42У 67-62-96 "Ентеросгель". Поліметилсилоксан також попередньо ліофілізували додаванням декількох крапель етилового спирту (порошок сорбенту при цьому з поверхні переходив у об'єм рідини). До суміші додавали відмірену кількість барвника Конго червоного з відомою вихідною оптичною густиною розчину (визначається спектрофотометрично). Після проведення сорбції протягом 1 години при інтенсивному струшуванні проводили повторне вимірювання оптичної густини розчину. Величину адсорбційної ємності у мг/г визначали за спеціальною формулою, що враховує зміну оптичної густини розчину барвника від величини сорбції в розчині.

Результати досліджень наведені у табл. 2.

Наведені результати свідчать, що в пропонованому інтервалі співвідношення компонентів ранноцілющий препарат проявляє як високу білоксорбуючу здатність (від 78,5 до 321,0 мг/г), так і високу здатність сорбувати середньомолекулярні метаболіти (від 1,45 до 3,51 мг/г).

Відтворення таких властивостей у одному препараті свідчить про досягнення мети винаходу і дає можливість використовувати препарат, що пропонується, для ефективного лікування ран практично протягом часу від виникнення рани до повного її загоєння на всіх стадіях ранового процесу.

Застосування запропонованого засобу в клініці виявило його більш високу терапевтичну ефективність у порівнянні з прототипом (Імосгент). Крім швидкого очищення рани від некротичних тканин в дослідній групі хворих спостерігалася прискорене зниження мікробного забруднення тканин рани,

відзначалася швидка регресія симптомів запалення та інтоксикації, в тому числі нормалізація температури, раніше з'являлися грануляція та епітелізація.

Джерела інформації

1. Кремнеземы в медицине и биологии /Под ред. А.А. Чуйко, Киев-Ставрополь, 1993. - 259 с.
2. Временная фармакопейная статья 42-2148-92, "Полисорб".
3. Шалімов А.А. та ін. Спосіб лікування гнійних ран // А.с. СРСР № 1144699 з пріоритетом від 15.11.1984 (прототип).
4. Шевченко Ю.М. та ін. Гідрогелі метилкремніевої кислоти "Ентеросгель-супер" як адсорбенти середньомолекулярних метаболітів та спосіб їх одержання // Патент України № 7472 А з пріоритетом від 11.03.1994 р., опубл. 29.09.1995 р. Бюл. № 3.
5. Постанова Фармакологічного комітету МОЗ СРСР (протокол № 9 від 16.05.1990 р.) про дозвіл на медичне використання у дорослих і дітей, а також промисловий випуск препарату "Імосгент".
6. Геращенко І.І. та ін. Ранозагоючий засіб. Патент України № А 21687 з пріоритетом від 28.02.1995 р., опубл. 30.04.1998 р. Бюл. № 2.
7. Палий Г.К., Кукуруза Ю.П., Навроцкий В.А. Применение декамтоксина при лечении гнойно-воспалительных заболеваний у детей // Клин. Хирургия. - 1988. - № 6. - С. 48-49.
8. Писько Г.Т., Василюк В.Н. Экспериментальное изучение и клиническое применение этония // Врачебное дело. - 1989. - № 5. - С. 94-97.
9. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1994. - Т. 2. - 688 с.

Таблица 1

Результати синтезу ранноцілющого препарату за прикл. 1-8

Найменування компонентів, параметри способу		Приклади, №№							
		1	2	3	4	5	6	7	8
Поліметилсилоксан	Маса, г	75,0	72,5	65,0	50,0	48,0	35,0	25,0	23,5
Водний розчин двочетвертинної амонієвої сполуки: ет-етоній; дек-декамтоксин	Концентрація, мас. %	0,2 (ет)	0,2 (дек)	0,2 (ет)	0,2 (ет)	0,2 (дек)	0,3 (ет)	0,3 (ет)	0,3 (дек)
	Маса, г	1250	1250	1100	1000	1000	600	500	500
Суміш поліметилсилоксан - водний розчин двочетвертинної амонієвої сполуки	Час перемішування, год	4,0	4,0	3,0	2,5	2,5	1,5	1,0	1,0
	Температура сушки, °С	80	80	70	70	70	65	60	60
Високодисперсний діоксид кремнію	Маса, г	22,5	25,0	32,8	48,0	50,0	63,2	73,5	75,0
Час перемішування, год		1,5	1,5	1,0	1,0	1,0	0,5	0,5	0,5
Вихід проекту, %		99,90	99,89	99,87	99,89	99,88	99,85	99,86	99,86

Сорбційна активність пропонованої композиції до середньомолекулярних метаболітів (маркер – конго червоний) та білка (маркер – желатин) в залежності від її складу

Прикл. №	Вміст компонентів, мас. %				Адсорбційна ємність по конго червоному, мг/г		Адсорбційна ємність по желатині, мг/г	
	Поліме- тилсило- ксан	Високо- дисперс- ний діок- сид крем- нію	Двочетвертинна амонієва сполука		Компо- зиції	В перераху- нку на полі- метилсило- ксан	Компо- зиції	В перераху- нку на полі- метилсило- ксан
			Етоній	Дека- меток- син				
	100	-	-	-	-	4,20	-	1,2
	-	100	-	-	-	0,40	-	330
1	75,0	22,5	2,5	-	3,51	4,68	78,5	348
2	72,5	25,0	-	2,5	3,39	4,68	89,6	358
3	65,0	32,8	2,2	-	3,07	4,72	120,1	366
4	50,0	48,0	2,0	-	2,45	4,90	177,6	370
5	48,0	50,0	-	2,0	2,43	4,94	186,0	372
6	35,0	63,2	1,8	-	1,88	5,37	240,2	380
7	25,0	73,5	1,5	-	1,51	6,04	312,4	425
8	23,5	75,0	-	1,5	1,45	6,17	321,0	428

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)  
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26  
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку \_\_\_\_\_ 2002 р. Формат 60x84 1/8.  
Обсяг \_\_\_\_\_ обл.-вид. арк. Тираж 35 прим. Зам. \_\_\_\_\_

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.  
(044) 268-25-22