



УКРАЇНА

(19) UA (11) 79478 (13) C2  
(51) МПК (2006)  
A61K 31/695  
A61K 31/14  
A61P 17/02 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

### (54) РАНОЗАГОЮВАЛЬНИЙ ПРЕПАРАТ ТА СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ

1	2
(21) а200500564 (22) 21.01.2005 (24) 25.06.2007 (46) 25.06.2007, Бюл. № 9, 2007 р. (72) Геращенко Ігор Іванович, Вільцанюк Олександр Афанасійович, Шевченко Лілія Мирославівна (73) Геращенко Ігор Іванович, Вільцанюк Олександр Афанасійович, Шевченко Лілія Мирославівна (56) ЕА 3935; 30.10.2003 UA 67795; 15.07.2004 RU 2185157; 20.07.2002 RU 2198685; 20.02.2003 UA 20925; 07.10.1997 UA 7472; 29.09.1995 UA 21687; 30.04.1998 РЛС. - Энциклопедия лекарств. - М.: ООО "РЛС-2002", 2002., вып. 9. - с. 552 (57) 1. Препарат для лікування ран, що містить поліметилсилоксан з іммобілізованим на ньому лікарським засобом, який <b>відрізняється</b> тим, що він додатково містить вискодисперсний діоксид кремнію, а як лікарський засіб - мірамистин при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:	поліметилсилоксан 24,5-75,0 вискодисперсний діоксид кремнію 22,5-75,0 мірамистин 0,5-2,5. 2. Спосіб одержання препарату для лікування ран, що включає змішування компонентів, який <b>відрізняється</b> тим, що перед змішуванням порошок поліметилсилоксану гідрофілізують при кімнатній температурі дією 0,2-0,5 % водного розчину мірамистину протягом 1,0-4,0 год. і сушать до постійної маси у струмі теплого повітря при температурі 60-80 °С, а потім отриманий продукт диспергують і змішують з вискодисперсним діоксидом кремнію протягом 0,5-1,5 год. 3. Спосіб одержання препарату для лікування ран, що включає змішування компонентів, який <b>відрізняється</b> тим, що перед змішуванням гідрофілізований поліметилсилоксан одержують дією 0,5-2,0 % водного розчину мірамистину на гідрогель метилкремнієвої кислоти при кімнатній температурі протягом 1,0-3,0 год. з наступним висушуванням до постійної маси у струмі теплого повітря при температурі 60-80 °С, а потім отриманий продукт диспергують і змішують з вискодисперсним діоксидом кремнію протягом 0,5-1,5 год.

Винахід відноситься до нових речовин на основі синтетичних вискодисперсних кремнеземів і поліорганосилоксанів, які мають високу ранозцілющу здатність, що може бути використано у хірургічній практиці для лікування гнійних ран та гнійно-запальних захворювань.

Відомо про високогідрофільний ранозцілющий препарат "Полісорб" ("Силікс") на основі вискодисперсного діоксиду кремнію [1, 2], лікувальна дія якого ґрунтується на здатності адсорбувати патогенні білкові субстанції (до 800мг/г), у тому числі мікробні ферменти, антитіла, ендотоксини і мікроорганізми. Суттєвою складовою лікувальної дії полісорбу є висока дегідратуюча здатність, завдяки чому швидко усувається набряк. Проте полісорб не адсорбує з вогнища запалення

низько- і середньомолекулярні токсичні метаболіти, а надто висока гідрофільність спричиняє пересушування тканин, у зв'язку з чим препарат нецільно застосовувати у другій фазі ранового процесу.

Найбільш близьким за технічною суттю і лікувальною дією є композиційний ранозцілющий препарат "Гентаксан", який представляє собою кремнійорганічний сорбент поліметилсилоксан (ксерогель метилкремнієвої кислоти) з іммобілізованими на ньому антибіотиком гентаміцином і координційною сполукою цинку з триптофаном [3]. "Гентаксан" сорбує з ранової поверхні низькомолекулярні токсичні метаболіти, гідрофобні речовини, продукти життєдіяльності мікроорганізмів, перекисні сполуки. Проте він має недостатню

(19) UA (11) 79478 (13) C2

адсорбційну активність щодо патогенних білків, що утворюються при розпаді мікробних і соматичних клітин. Крім того, гентаксан характеризується гідрофобністю, через що послаблена його адгезія до ранового вмісту, а при гіперексудації препарат спливає в пов'язку. Протинабрякова і дренажна дія препарату не виражені, у зв'язку з чим в першій фазі ранового процесу перев'язки необхідно виконувати 2 рази на день.

Таким чином, є необхідність створити гідрофільно-гідрофобний раноцілющий препарат сорбційно-дезінтоксикаційної дії, який відрізнявся б від гентаксану підвищеним водопоглинанням й ширшим спектром адсорбційної здатності, а саме здатністю адсорбувати з вогнища запалення як низько- та середньомолекулярні патогенні речовини, так і патогенні білки - ферменти, антигени, мікробні токсини, продукти розпаду тканин. Рішення цієї задачі надає можливість більш ефективно, з використанням лише одного препарату, лікувати рани різної природи на різних стадіях ранового процесу.

Поставлена мета досягається тим, що композиційний препарат на основі поліметилсилоксану згідно винаходу містить в своєму складі також гідрофільний високодисперсний діоксид кремнію (аеросил) і моночетвертинну амонієву сполуку мірамистин при такому вмісті компонентів, мас. %:

поліметилсилоксан	від 24,5 до 75
високодисперсний діоксид кремнію	від 22,5 до 75
мірамистин	від 0,5 до 2,5.

Раніше така композиція відома не була.

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

Антисептик широкого спектра дії мірамистин (міристамідопропілдиметил-бензиламонію хлорид) відноситься до катіонних детергентів, він гідрофобно взаємодіє з ліпідним бішаром мембран бактерій, підсилює проникність їх клітинних стінок і цитоплазматичних мембран і індукує цитоліз. Активний щодо грампозитивної і грамнегативної мікрофлори, у тому числі до синьогнійної палички, грибів, ВІЛ [6]. Для лікування ран застосовується мазь "Мірамистин-Дарниця", що містить 0,5 мас.% субстанції.

У зв'язку з вищезазначеним є необхідність розробити спосіб одержання заявляемої композиції, яка мала б покращені властивості у порівнянні з препаратом гентаксан.

Поставлена мета досягається тим, що для приготування заявляемого ранозагоювального препарату розроблений спосіб, близький до описаного у [7], що включає змішування компонентів протягом часу, який відрізняється тим, що перед змішуванням одержують гідрофілізований поліметилсилоксан шляхом обробки при кімнатній температурі порошку поліметилсилоксану водним розчином мірамистину концентрацією від 0,2 до 0,5% або гідрогелю метилкремнієвої кислоти вод-

ним розчином мірамистину концентрацією від 0,5 до 2,0% протягом часу від 1,0 до 4,0 годин і сушінням до постійної маси в струмі теплого повітря при температурі від 60 до 80°C, одержаний продукт диспергують і змішують з високодисперсним діоксидом кремнію протягом часу від 0,5 до 1,5 годин.

Для приготування композиції використовують високодисперсний діоксид кремнію, який дозволений для медичного застосування у вигляді препаратів "Полісорб" чи "Силікс" [1,2] і поліметилсилоксан у вигляді порошку або гідрогелю метилкремнієвої кислоти ("Ентеросгель").

Композицію готують наступним чином:

До наважки порошку поліметилсилоксану або гелевидного ентеросгелю додають водний розчин мірамистину, перемішують протягом часу від 1,0 до 4,0 годин при кімнатній температурі. Одержану однорідну суміш сушать до постійної маси в струмі теплого повітря при температурі від 60 до 80°C. Ксерогель, що утворився, диспергують.

До ліофілізованого таким чином поліметилсилоксану додають наважку високодисперсного діоксиду кремнію і перемішують протягом 0,5-1,5 годин. Одержаний препарат у вигляді порошку фасують в скляні чи пластикові банки.

Далі наведені приклади конкретного приготування заявляемого препарату.

Приклад 1 (вихідний продукт - поліметилсилоксан).

До 75,0г поліметилсилоксану додали 750г 0,33%-процентного водного розчину мірамистину, ретельно перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Після цього отриману суміш сушили до постійної маси у струмі теплого повітря при температурі 80°C, потім диспергували. До отриманого таким чином продукту додали 22,5г високодисперсного діоксиду кремнію і перемішували протягом 1,5 годин. Одержаний порошокоподібний препарат кількісно переносили в скляну банку і щільно закупорювали.

Вихід препарату 99,90г.

Препарати за прикладами 2-3 отримували таким же чином, як за прикладом 1.

Приклад 4 (вихідний продукт - гідрогель метилкремнієвої кислоти).

До 500г гідрогелю метилкремнієвої кислоти (ентеросгелю) додали 200г 1%-процентного водного розчину мірамистину, ретельно перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Після цього отриману суміш сушили до постійної маси у струмі теплого повітря при температурі 70°C, потім диспергували. До отриманого таким чином продукту додали 22,5г високодисперсного діоксиду кремнію і перемішували протягом 1,0 години. Одержаний порошокоподібний препарат кількісно переносили в скляну банку і щільно закупорювали.

Вихід препарату 99,89г.

Препарати за прикладами 5-6 отримували таким же чином, як за прикладом 4. Співвідношення компонентів, концентрації, температурний режим і термін перемішування суміші поліметилсилоксан (гідрогель метилкремнієвої кислоти) - водний розчин мірамистину, а також час перемішування композиції наведено у таблицях 1-2.

Нами встановлено, що моночетвертинна амонієва сполука мірамистин здатна 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 (заявляема потрійна композиція), який легко зберігається тривалий (більше 3-х років) час, не злежується і, на відміну від високодисперсного кремнезему і поліметилсилоксану, не проявляє значної пилоутворюючої здатності, що можна віднести до нових позитивних якостей композиції.

Таким чином, у даному випадку мірамистин використаний як модифікуючий посередник між гідрофобною і гідрофільною компонентами композиції, що дозволило отримати препарат, який має комплекс властивостей, досягнення яких ставилося за мету винаходу.

Наведені вище функції мірамистину не впливають із очевидністю з його відомих антимікробних властивостей.

Вивчення композиції показало також, що має місце потенціювання властивостей кожного її компонента (див. таблицю 3). З наведених даних випливає висновок, що адсорбційна ємність поліметилсилоксану і діоксиду кремнію в композиції значно вища ніж у кожного окремого компоненту.

Співвідношення між компонентами заявляемого препарату є оптимальним для прояву максимального терапевтичного ефекту. Склад препарату за вмістом мірамистину оптимізовано, виходячи з необхідності повної ліофілізації поверхні поліметилсилоксану, а з іншого боку, збільшення його вмісту є недоцільним через можливість перевищення відомої терапевтичної дози [6].

Специфічну білоксорбційну ємність заявляемого препарату визначали наступним чином. У ряд пробірок вносили наважки полісорбу, поліметилсилоксану, попередньо ліофілізованого додаванням декількох крапель етилового спирту, і заявленої композиції. У пробірки додавали по 4мл 1% розчину желатини і помірно перемішували на апараті для струшування протягом 2 годин, після чого суспензії центрифугували (3000об./хв., 40хв.) і в центрифугаті вимірювали рівноважну (залишкову) концентрацію білка. Величину адсорбції визначали як різницю між вихідною і рівноважною концентраціями білка, яку відносили до 1г сорбенту. Результати наведені у таблиці 3.

Аналогічно визначали адсорбційну ємність заявляемого препарату до метаболітів середньої молекулярної маси (маркер - конго червоний, М.м.=696). 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 кон-

го червоного з відомою вихідною оптичною густиною розчину. 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 таблиці 3.

Наведені результати свідчать, що в заявляемому інтервалі співвідношення компонентів ранозагоювальний препарат проявляє як високу білоксорбуючу здатність (від 83 до 315мг/г), так і здатність сорбувати середньомолекулярні метаболіти (від 1,40 до 3,61мг/г).

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

Застосування заявленого засобу в клініці виявило його більш високу терапевтичну ефективність у порівнянні з прототипом (гентаксаном). Крім швидкого очищення рани від некротичних тканин в дослідній групі хворих спостерігалось прискорене зниження мікробного забруднення тканин рани, відзначалась швидка регресія симптомів запалення та інтоксикації, в тому числі нормалізація температури, раніше з являлися грануляції та епітелізація.

#### Література:

1. Кремнеземы в медицине и биологии / Под. ред. А.А.Чуйко, Киев-Ставрополь, 1993. - 259с.
2. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния / Под. ред. А.А.Чуйко, Киев: Наукова думка, 2003. - 416с.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Гентаксан (утверждено Бюро регистрации лекарственных средств МЗ Украины 15.03.1999г., Регистрационное удостоверение №Р.03.99/00368 от 15 марта 1999г.) (прототип).
4. Шевченко Ю.М. и др. Гидрогели метилкремниевой кислоты "Энтеросгель-супер" как адсорбенты среднмолекулярных метаболитов и способ их получения // Патент Украины №7472 А с приоритетом от 11.03.94 г., опубл. 29.09.95г. Бюл. №3.
5. Постановление Фармакологического комитета МЗ СССР (протокол №9 от 16.05.90г.) о разрешении на медицинское применение у взрослых и детей, а также промышленный выпуск препарата "Имосгент".
6. РЛС - Энциклопедия лекарств. - М.: ООО "РЛС-2002", 2002, выпуск 9.- С.552.
7. Герасченко И.И. и др. Ранозаживляющий препарат // Патент Украины №21687 А с приоритетом от 28.02.95г., опубл. 30.04.98г. Бюл. №2.

Таблиця 1

Результати синтезу препарату для лікування  
ран за прикладами 1-3 (вихідний продукт - поліметилсилоксан)

Найменування компонентів, параметри способу		Приклади, №№		
		1	2	3
Поліметилсилоксан	Маса, г	75,0	40,0	24,5
Водний розчин мірамистину	Концентрація, мас.%	0,33	0,5	0,2
	Маса, г	750	400	250
Суміш поліметилсилоксан - водний розчин мірамистину	Час перемішування, год	1,5	1,0	4,0
	Температура сушки, °С	80	65	60
Високодисперсний діоксид кремнію	Маса, г	22,5	58,0	75,0
Час перемішування, год		1,5	0,5	0,5
Вихід продукту, %		99,90	99,85	99,86

Таблиця 2

Результати синтезу препарату для лікування ран за  
прикладами 4-6 (вихідний продукт - гідрогель метилкремнієвої кислоти)

Найменування компонентів, параметри способу		Приклади, №№		
		4	5	6
Гідрогель метилкремнієвої кислоти (ентеросгель) *)	Маса, г	500	350	245
Водний розчин мірамистину	Концентрація, мас.%	1,0	1,25	0,5
	Маса, г	200	144	100
Суміш ентеросгель - водний розчин мірамистину	Час перемішування, год	1,5	1,0	3,0
	Температура сушки, °С	70	65	60
Високодисперсний діоксид кремнію	Маса, г	48,0	63,2	75,0
Час перемішування, год		1,0	0,5	0,5
Вихід продукту, %		99,89	99,85	99,86

Примітка: \*) Гідрогель метилкремнієвої кислоти містить 10мас.% поліметилсилоксану

Таблиця 3

Сорбційна активність заявляємої композиції щодо середньо молекулярних метаболітів (маркер - конго червоний) і білка (маркер - желатина) в залежності від її складу

Приклад №	Вміст компонентів, мас.%			Адсорбційна ємність по конго червоному, мг/г		Адсорбційна ємність по желатині, мг/г	
	Поліметилсилоксан	Високодисперсний діоксид кремнію	Мірамистин	Композиції в цілому	В перерахунок на поліметил-сил-оксан	Композиції в цілому	В перерахунок на діоксид кремнію
	100	-	-	-	4,05	-	1,6
	-	100	-	-	0,35	-	350
1	75,0	22,5	2,5	3,61	4,81	83	368
2	40,0	58,0	2,0	2,04	5,10	220	379
3	24,5	75,0	0,5	1,40	5,71	315	420
4	50,0	48,0	2,0	2,50	5,00	180	375
5	35,0	63,2	1,8	1,86	5,31	240	380
6	24,5	75,0	0,5	1,42	5,80	307	409

Комп'ютерна верстка Т. Чепелева

Підписне

Тираж 26 прим.

Міністерство освіти і науки України

Державний департамент інтелектуальної власності, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601