



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **102461** (13) **U**  
(51) МПК (2015.01)  
**A61K 9/08** (2006.01)  
**A61K 31/00**  
**A61K 31/728** (2006.01)  
**A61P 41/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2015 05325</b>	(72) Винахідник(и): <b>Деркач Наталія Миколаївна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>29.05.2015</b>	(73) Власник(и): <b>Деркач Наталія Миколаївна,</b> вул. Клінічна, 23-25, кв. 173, м. Київ, 03110 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>26.10.2015</b>	(74) Представник: <b>Якобчук Олена Миколаївна, реєстр.</b> <b>№268</b>
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>26.10.2015, Бюл.№ 20</b>	

## (54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

### (57) Реферат:

Фармацевтична композиція на основі стабілізованого розчину двох активних речовин, який містить як першу активну речовину низькомолекулярну гіалуронову кислоту та/або її фармацевтично прийнятну сіль, причому молекулярна маса такої кислоти та/або солі може бути від 100 кДа до 400 кДа, як другу активну речовину - декаметоксин або його розчинну у воді сіль, а також містить стабілізатор та принаймні одну фармацевтично прийнятну добавку. Стабілізатор є фармацевтично прийнятною сіллю, що здатна до розчинення у воді і дисоціації у водних розчинах на катіони металів та аніони кислотних залишків, або сумішшю таких солей та має здатність утворювати одночасно з гіалуроною кислотою та/або її фармацевтично прийнятною сіллю та з декаметоксином та/або його розчинною у воді сіллю розчинні у воді сполуки.

UA 102461 U



Корисна модель належить до медицини, зокрема до композицій, які мають протизапальну, антисептичну, регенеруючу та зволожуючу дію і можуть бути використані для лікування уражень шкіри і органів, і зокрема, мають терапевтичну активність щодо пригнічення спайкового процесу.

Спайки є патологічним зрощенням тканин і утворені фрагментами рубцевої тканини, що з'являються в нетипових місцях через пошкодження, завдані хірургічною травмою, інфекцією, ішемією або дією сторонніх матеріалів. Спайки можуть мати форму тонких смужок тканини, схожих на поліетиленову плівку, або форму товстих волокнистих смуг. Процес утворення спайок називається спайковим процесом.

Спайки утворюються в результаті запального процесу, який може виникати при захворюваннях внутрішніх органів, після хірургічних операцій, при інфекціях і травмах. Хоча спайки можуть виникати між різними органами, найчастіше це відбувається між петлями кишечника, матковими трубами, яєчниками, маткою, сечовим міхуром і серцем.

Спайки в черевній порожнині - поширене ускладнення після хірургічної операції, яке спостерігається у 93 % людей, що перенесли операцію на органах таза або черевної порожнини. Черевні спайки також зустрічаються у 10,4 % людей, які ніколи не опинялися на хірургічному столі.

У більшості випадків спайки безболісні і не викликають ускладнень. Тим не менше, спайки є причиною 60-70 % випадків непрохідності тонкого кишечника дорослих і сприяє розвитку хронічного болю в області таза.

Спайки зазвичай починають формуватися протягом перших декількох днів після операції, але вони можуть не викликати жодних симптомів протягом декількох місяців або навіть років. В міру того, як рубцева тканина починає обмежувати рух по тонкому кишечнику, все більше ускладнюється пересування їжі по травній системі, підвищується вірогідність виникнення непрохідності кишечника.

У крайніх випадках, спайки можуть утворювати фіброзні смуги навколо сегментів кишки. Це обмежує приплив крові і призводить до відмирання тканин.

Рубцева тканина може утворитися всередині сполучнотканинної сумки, що оточує серце (перикард), заважаючи тим самим його нормальній роботі. Різні інфекції, такі як ревматизм, призводять до утворення спайок на клапанах серця і зниження ефективності його функцій.

Спайки в малому тазі можуть утворюватися в органах малого таза, таких як матка, яєчники, маткові труби або сечовий міхур. Як правило, вони виникають після операції. Запальні захворювання органів таза і ускладнення після інфекцій (наприклад, венеричних захворювань) часто призводять до утворення спайок в маткових трубах, по яких яйцеклітини надходять в матку для запліднення. Спайки маткових труб можуть призвести до безпліддя і підвищують ризик позаматкової вагітності.

Дуже часто спайковий процес після гінекологічних операцій взагалі не має клінічних проявів, однак враховувати наявність спайок необхідно, оскільки можливі ранні або відстрочені ускладнення, включаючи безплідність, тазову біль і кишкову непрохідність, що супроводжуються зниженням якості життя. Це часто вимагає повторної госпіталізації і додаткового більш складного хірургічного втручання, що значно збільшує витрати на лікування.

Схильність до утворення спайок є індивідуальною особливістю кожної людини. Різні чинники, такі як харчування, хронічні захворювання, цукровий діабет і хронічні інфекційні процеси послаблюють функції лейкоцитів і фібринолітичну активність, потенційно посилюють формування спайок. Доведено також, що частота розвитку післяопераційних спайок збільшується з віком пацієнта, числом попередніх операцій і обсягом хірургічного втручання. Будь-яка операція в черевній порожнині може призвести до формування зрощень навіть при мінімальній травмі серозної оболонки, що призводить до склеювання майже всіх структур. Встановлено, що спайки формуються у 60-90 % жінок, які зазнали радикальних гінекологічних операцій. Деякі дослідження показують, що жінки, яким була проведена хоча б одна операція, піддаються повторній операції з 5 % ймовірністю. Такі жінки мають велику ймовірність бути госпіталізованими через спайкову хворобу у наступні 10 років. Таким чином, спайки є причиною госпіталізації 20 % пацієнток.

Потреба у зменшенні розвитку післяопераційних спайок очевидна. Наприклад, щороку в США виконуються більш 440000 операцій абдомінального і тазового адгезіолізу, що створюють додаткові ризики для пацієнтів.

У пошуку ефективних методів профілактики спайок запропоновано багато клінічних технік і протиспайкових препаратів, які повинні запобігати утворенню первинних і вторинних післяопераційних спайок. Основний підхід до профілактики спайок включають відповідну хірургічну техніку з обмеженням травми внутрішньочеревних структур і застосування протиспайкових препаратів, що зменшують спайкоутворення.

Протиспайкові препарати можуть бути направлені проти різних чинників запального процесу (наприклад, інфекції, ендотоксинів, ексудату) та/або спайкоутворення (наприклад, гемокоагуляції, відкладення фібрину, фібробластної активності та проліферації). Будь-який протиспайковий препарат повинен діяти специфічно проти чинників процесу утворення спайок, але не проти процесу нормального загоєння ран.

В літературі описані дослідження по впливу на процес спайкоутворення протиспайкових препаратів наступних класів: нестероїдних протизапальних препаратів, глюкокортикоїдних і антигістамінних препаратів, прогестерон/естрогенних препаратів, антикоагулянтів, фібринолітичних препаратів, антибіотиків. Дані клінічних випробувань і досліджень на тваринах показують, що згадані протиспайкові препарати не вирішують проблему утворення післяопераційних спайок - їх використання обмежує їхня недостатня ефективність, а також в деяких випадках їхня недостатня безпечність (наявність небажаних побічних ефектів), присутність запальних процесів, можлива поява інфекцій, що призводить до побічних ефектів та уповільнення загоєння ран.

Тому авторами було запропоновано стабілізований розчин та фармацевтичні композиції на його основі, який може проявляти протиспайкову дію, а також фармацевтичну композицію, що має і ранозагоючу та протизапальну, дезінфікуючу дію. Як речовину, що має протиспайкову дію вибрано гіалуронову кислоту та/або її фармацевтично прийнятні солі.

Гіалуронові кислота (ГК) являє собою природний глікозаміноглікан - основний компонент позаклітинної речовини сполучної тканини. ГК є біосумісною, неімуногенною, нетоксичною і природно біоабсорбованою речовиною. Вона має негативний заряд при фізіологічних значеннях рН і легко розчинна у воді, природна ГК має молекулярну масу від 5 тис. до 20 млн. Да. Середня молекулярна маса ГК, що міститься в синовіальній рідині у людини, складає приблизно 3 млн. Да. ГК є у тканинах серозної оболонки і забезпечує певний захист від висихання та інших типів пошкодження серозної оболонки. ГК також є у шкірі, де бере участь в процесі регенерації тканини. При надмірній дії на шкіру ультрафіолету, відбувається її запалення ("сонячний опік"), при цьому в клітинах дерми припиняється синтез ГК і збільшується швидкість її розпаду.

Відомий препарат для профілактики спайкоутворення під назвою Separacoat (виробник Genzyme, США), який є розчином 0,04 % ГК в поєднанні з фосфатним буфером (стаття Н.Л. Матвеев, Д.Ю. Арутюнян Внутрибрюшные спайки - недооцениваемая проблема. - Эндоскопическая хирургия. - 2007. - № 5. - С. 60-69). Він застосовувався інтраопераційно, до дисекції, для захисту черевних поверхонь від непрямой хірургічної травми, а не післяопераційно, для розділення поверхонь після їх травматизації. Дослідження продемонстрували неефективність цього препарату. За результатами клінічних випробувань він не був схвалений Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) і був знятий з виробництва.

Відомий препарат Інтергель для запобігання спайкам (Intergel solution - виробник Lifecore Biomedical, Inc, Chaska, MN), який містить розчин 5 % гіалуронату заліза. У попередніх дослідженнях було показано, що він зменшує кількість, тяжкість і поширеність спайок в хірургії черевної порожнини, однак, використання цього препарату при хірургічних операціях, під час яких проводився розтин просвіту кишечника, призвело до неприйнятно високої частоти післяопераційних ускладнень. В 2003 році препарат був виведений з клінічного застосування у зв'язку з випадками пізнього післяопераційного болю у хворих.

З опису до патенту RU 2233164 (опубліковано 27.07.2004) відомий спосіб профілактики розвитку післяопераційних спайок черевної порожнини при абдомінальних операціях, що полягає у нанесенні на операційну рану плівки на основі хімічно модифікованої гіалуронової кислоти, а саме гіалуронової кислоти, хімічно зв'язаної з 5-аміносаліцилової кислотою.

Проте, при застосуванні препаратів на основі гіалуронової кислоти виникає потреба в протизапальній, антимікробній і ранозагоючій дії, що значно розширить їх застосування і зручність їх застосування при широкому спектрі запалень та ран, особливо при операціях, вагінальних інфекціях та родовій діяльності, тощо. Для цього використовували разом з препаратом на основі гіалуронової кислоти препарати, що несуть протизапальну ранозагоючу дію. Спроби створити один препарат на основі гіалуронової кислоти, що буде проявляти і протизапальну, ранозагоючу дію, призвели до створення патентів, що описані нижче.

Серед протизапальних препаратів, що містять гіалуронову кислоту є RU 2438697 (опубліковано 10.01.2012) відомий комплексний противірусний препарат для зовнішнього застосування при лікуванні герпесвірусної інфекції, що містить рекомбінантний інтерферон, гіалуронову кислоту, хітозану сукцинат, екстракт кореня солодки, оксид цинку, лідокаїн або дикаїн, поліетиленоксид, ланолін безводний, вазелін медичний, гліцерин, воду дистильовану. Препарат забезпечує пролонговану протизапальну, анестезуючу, ранозагоювальну дію на

герпетичні ураження слизових оболонок і шкіри, у тому числі генітального герпесу, офтальмогерпесу та лишаю.

З заявки на винахід RU 2003101393 (опубліковано 27.06.2004) відома фармацевтична композиція для лікування запалення слизової оболонки, стоматиту і синдрому бехчета, що містить як активні інгредієнти ефективні дози гіалуронової кислоти, гліциретинової кислоти і полівінілпіролідону в суміші з ексципієнтами і ад'ювантами, придатними для місцевого введення, і додатково містить антибактеріальні агенти/дезінфікуючі засоби та застосування такої композиції для виготовлення ліків для місцевого лікування запальних станів слизової оболонки порожнини рота і вистилки рото-глотки і стравоходу, зокрема, запалення слизової оболонки і стоматиту, а також слизової оболонки піхви і прямої кишки (що включають, але не обмежуються, вестибуліт і синдром Бехчета).

З опису до патенту RU 2195262 (опубліковано 27.12.2002) відомий фармакологічний засіб на основі гіалуронової кислоти, що має антимікробну, ранозагоювальну і протизапальну дію. Засіб містить гіалуронову кислоту, тримекаїн і поліетиленоксид, являє собою безбарвну однорідну гелеподібну масу, легко розчинну у фізіологічному розчині і у воді. Фармакологічний засіб використовують для лікування інфекційно-запальних захворювань, у тому числі місцевих і загальних гнійно-запальних процесів, термічних і хімічних опіків, трофічних виразок при хронічній венозній недостатності, променевих уражень шкіри, тріщин, саден, а також для лікування ран різної етіології.

З опису до патенту RU 2501566 (опубліковано 20.12.2013) відома фармацевтична композиція для профілактики утворення післяопераційних шрамів, спайок і келоїдів у зв'язку з хірургічним втручанням, що включає біологічно активний пептид, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 56 і гіалуронову кислоту з високою молекулярною масою або її фармацевтично прийнятну сіль.

Як речовину, що має протизапальну, антимікробну, бактерицидну дію, вибрано декаметоксин.

Декаметоксин - [1,10-декаметилен-біс(N, N-диметилметоксикарбоніл-метил)амонію дихлорид] має бактерицидну активність відносно до грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів. Сполука виявляє чітку бактерицидну дію на стафілококи, стрептококи, синьогнійну паличку, капсульні бактерії та фунгіцидну дію на дріжджі, дріжджоподібні гриби, аспергіли, плісняві гриби. Також декаметоксин підвищує чутливість бактерій до антибіотиків.

Відоме застосування декаметоксину у вигляді розчину місцево і ендобронхіально при гнійних і грибкових ураженнях шкіри (абсцеси, гнійні рани, кандидоз та ін.), при проктиті, гнійних кон'юнктивітах, гінгівітах, періодонтитах, тонзилітах, отитах та інших гнійних процесах. Ендобронхіально його призначають при захворюваннях легенів.

Крім цього, декаметоксин використовують як антисептичний засіб для обробки рук медичного персоналу та операційного поля, а також для знезараження шовного та хірургічних матеріалів, гумових рукавичок, медичних інструментів, приладів та обладнання з металу, скла, пластмаси, гуми, хімічної стерилізації та консервації кістково-сухожильних трансплантатів.

Декаметоксин - це поверхнево активна речовина (ПАР), дія якої обумовлена порушенням цілісності клітинної стінки. Клітинна стінка мікроорганізмів складається з коротких ліпідних ланцюжків, які швидко руйнуються під дією декаметоксину. Клітинна стінка людської клітини складається з довгих ліпідних ланцюжків, на які молекула декаметоксину не діє.

Раніше, до представленого нами технічного рішення, було не можливе використання препаратів з вмістом гіалуронової кислоти разом з декаметоксином, тому що декаметоксин є катіонною ПАР, тому він не сумісний з милом та іншими аніонними сполуками, зокрема, у розчині із гіалуроновою кислотою - оскільки декаметоксин, за рахунок четвертинних аміногруп має позитивний заряд, а гіалуронова кислота, за рахунок карбоксильних груп, заряджена негативно, то при їх взаємодії у розчині утворюється нерозчинний у воді осад. Це було основною проблемою, чому не застосовували разом в одному препараті ці 2 речовини, які в поєднанні можуть давати ефективне лікування спайкових процесів, вагінальних інфекцій та зумовлювати ефективну ранозагоюючу і протизапальну дію.

Навіть в інструкції до препаратів, що містять гіалуронову кислоту, часто пишуть про неможливість їх сумісного застосування з четвертинними амінами, до яких відноситься декаметоксин. І через те в літературі відсутня інформація щодо застосування терапевтичних засобів, що містять у розчині одночасно декаметоксин та гіалуронову кислоту.

Задачею представленого технічного рішення є створення стабілізованого розчину, що містить гіалуронову кислоту та /або її фармацевтично прийнятні солі та декаметоксин та/або його розчинні у воді солі (далі декаметоксин) та є стабільним з часом і може бути використаний

для приготування препаратів широкого спектра дії в рідкій або м'якій формі. Та спосіб одержання такого стабілізованого розчину.

В основу корисної моделі поставлена задача створення нового препарату фармацевтичної композиції широкого спектра дії, яка містить стабілізований розчин гіалуронової кислоти з декаметоксином.

Ще однією задачею представленого технічного рішення є створення нової фармацевтичної композиції, яка поєднує можливість її використання як лікарського засобу з терапевтичною активністю, що має також протизапальну, антисептичну, регенеруючу та зволожуючу дію.

Додатковою задачею представленого технічного рішення є підвищення ефективності профілактики та терапії спайкової хвороби та її наслідків, підвищення якості життя після перенесення операцій, пригнічення спайкового процесу, уникнення зневоднення органів з одночасною протизапальною та ранозагоюючою дією. В результаті рани загоюються швидше без спайкових процесів і без загострень запальних процесів.

Ще однією задачею було підвищення ефективності лікування вагінальних інфекцій, для знищення патогенної флори в гінекології, стоматології, урології, проктології, офтальмології, дерматовенерології, при цьому протизапальна дія є пролонгованою, додатковою дією є захист слизових оболонок від пересихання, зволоження їх, стимуляція їх регенерації, зниження кількості випадків травматизму м'яких тканин, зокрема статевих шляхів роділлі, зменшення тривалості родів та зниження частоти оперативних родів, а також при операціях на шиї, коли є високий ризик формування рубця через всі шари шиї.

Також задачею є підвищення ефективності процесу ранозагоювання з одночасною бактерицидною, антимікробною дією.

Іншою задачею є збільшення асортименту композицій у фармацевтично прийнятній лікарській формі на основі зазначеного стабілізованого розчину.

Одна з поставлених задач вирішується створенням стабілізованого розчину на основі гіалуронової кислоти та/або її фармацевтично прийнятних солей (надалі ГК) та декаметоксину шляхом підбору концентрацій та стабілізаторів та створення спеціальних умов способу одержання стабілізованого розчину та фармацевтичних композицій на його основі в рідкій або в м'якій формі без утворення осаду в тривалій стабільній формі. При цьому розчин містить одночасно ГК та декаметоксин в рідкій формі та є стабільним з часом.

В результаті досліджень несподівано було виявлено, що розчин на основі декаметоксину та ГК може бути утворено за допомогою введення стабілізатора.

Стабілізатором є фармацевтично прийнятна сіль, що здатна до розчинення у воді та дисоціації у водних розчинах на катіони металів та аніони кислотних залишків.

Механізмом стабілізації вірогідно є екранування катіонами та аніонами стабілізатора карбоксильних груп гіалуронової кислоти та аміногруп декаметоксину відповідно.

Ефективними стабілізаторами, зокрема, є нетоксичні та малотоксичні солі неорганічних кислот, солі органічних моно- та дикарбонових кислот тощо.

Зокрема, стабілізаторами є хлорид натрію, натрію сукцинат, лактат натрію, хлорид цинку, сульфат цинку.

Таким чином, об'єктом корисної моделі є стабілізований розчин на основі двох активних речовин, що має терапевтичну активність, який відрізняється тим, що додатково містить стабілізатор, як першу активну речовину використовують гіалуронову кислоту та/або її фармацевтично прийнятну сіль, як другу активну речовину використовують декаметоксин та/або його розчинну у воді сіль, причому стабілізатор є фармацевтично прийнятною сіллю, що здатна до розчинення у воді і дисоціації у водних розчинах на катіони металів та аніони кислотних залишків або сумішшю таких солей, при цьому стабілізатор має здатність утворювати одночасно з гіалуроною кислотою та/або її фармацевтично прийнятною сіллю та з декаметоксином та/або його розчинною у воді сіллю розчинні у воді сполуки.

Переважно, стабілізатор є нетоксичною або малотоксичною сіллю неорганічних кислот, органічних моно- та дикарбонових кислот або сумішшю таких солей, зокрема стабілізатором може бути хлоридом натрію, сукцинатом натрію, лактатом натрію, хлоридом цинку, сульфатом цинку або будь-якою їх сумішшю.

Необов'язково, стабілізований розчин може додатково містити інші фармацевтично прийнятні добавки, зокрема для підтримання рН розчину на сталому рівні, наприклад органічні моно- або дикарбонові кислоти, неорганічні кислоти, луги, зокрема може містити органічну кислоту, сіль якої входить до його складу як стабілізатор, зокрема для корегування рН може бути використано речовину із ряду: хлористоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, гідроксіоцтова кислота, молочна кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, маленова кислота, бурштинова кислота,

малеїнова кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, аскорбінова кислота, оцтовокислий амоній, розчин аміаку, гідроксид лужноземельного металу, гідроксид лужного металу, натрію карбонат, натрію гідрокарбонат, натрію фосфат.

Переважно вміст компонентів може бути представлений табличкою нижче, мг/мл:

гіалуринової кислоти та/або її	
фармацевтично прийнятна	1-50
сіль	
декаметоксин та/або його	0,01-10
розчинна у воді сіль	
стабілізатор	1-60
вода	решта до
	1 мл.

- 5 Також стабілізований розчин може містити фармацевтично прийнятну добавку з вмістом від 1 до 60 мг/мл.

Переважно, стабілізований розчин містить сукцинат натрію, як стабілізатор, і додатково бурштинову кислоту.

- 10 Переважно, стабілізований розчин містить лактат натрію, як стабілізатор, і додатково молочну кислоту.

Також стабілізований розчин може мати такий склад, мг/мл:

гіалуринової кислоти та/або її	
фармацевтично прийнятна	5
сіль	
сукцинат натрію	16
бурштинова кислота	0,05
натрію хлорид	1,2
декаметоксин та/або його	0,2
розчинна у воді сіль	
вода	решта до
	1 мл.

- 15 Іншим об'єктом корисної моделі є спосіб одержання стабілізованого розчину, в якому у воді розчиняють одну із активних речовин та стабілізатор, і потім в утвореному розчині при перемішуванні розчиняють другу активну речовину до її повного розчинення, причому як активні речовини використовують гіалуринову кислоту та/або її фармацевтично прийнятну сіль та декаметоксин та/або його розчинна у воді сіль, а стабілізатор є фармацевтично прийнятною сіллю, що здатна до розчинення у воді і дисоціації у водних розчинах на катіони металів та аніони кислотних залишків або сумішшю таких солей, при цьому стабілізатор має здатність утворювати одночасно з гіалуриновою кислотою та/або її фармацевтично прийнятною сіллю та
- 20 з декаметоксином та/або його розчинною у воді сіллю розчинні у воді сполуки.

Виходячи з того, що при взаємодії у розчині нестабілізованих декаметоксину та гіалуринової кислоти утворюється нерозчинний у воді осад, стабілізатор повинен додаватися до суміші раніше, ніж такий осад зможе утворитися.

- 25 Отже, об'єктом корисної моделі є спосіб одержання стабілізованого розчину на основі декаметоксину та гіалуринової кислоти, в якому до попередньо утвореного розчину декаметоксину з стабілізатором у воді додають ГК або до попередньо утвореного розчину ГК з стабілізатором додають декаметоксин, причому стабілізатор вибраний з ряду фармацевтично прийнятних солей, які не утворюють нерозчинний у воді осад, а тільки розчинні у воді сполуки.

- 30 Переважно, спосіб одержання стабілізованого розчину на основі декаметоксину та гіалуринової кислоти полягає у тому, що у розчині стабілізатора розчиняють декаметоксин, після чого в утвореному розчині розчиняють гіалуринову кислоту або її сіль, або навпаки, у розчині декаметоксину розчиняють стабілізатор, після чого в утвореному розчині розчиняють гіалуринову кислоту або її сіль.

- 35 Переважно, спосіб одержання стабілізованого розчину на основі декаметоксину та гіалуринової кислоти полягає у тому, що у розчині стабілізатора розчиняють гіалуринову кислоту або її сіль, після чого в утвореному розчині розчиняють декаметоксин, або навпаки, в розчині гіалуринової кислоти або її солі розчиняють стабілізатор, після чого в утвореному розчині розчиняють декаметоксин.

- 40 Переважно, у способі одержання стабілізованого розчину на основі декаметоксину та гіалуринової кислоти рН стабілізованого розчину декаметоксину та гіалуринової кислоти додатково доводять до бажаної величини шляхом додавання кислоти або основи.

Переважно, у способі одержання стабілізованого розчину на основі декаметоксину та гіалуронової кислоти вказаний розчин додатково стерилізують автоклавуванням.

Спосіб одержання стабілізованого розчину на основі декаметоксину та гіалуронової кислоти перевірено для широких меж співвідношень компонентів, зокрема (на 1000 мл розчину):

- 5 гіалуронова кислота - від 1 г до 50 г,
- декаметоксин - від 0,01 г до 10 г,
- стабілізатор - від 1 г до 60 г.

Декаметоксин може бути застосовано у вигляді основи або хлориду.

- 10 На основі стабілізованого розчину на основі декаметоксину і ГК можуть бути одержані фармацевтичні препарати шляхом додавання до стабілізованого розчину вживаних у медичній практиці допоміжних фармацевтичних речовин для переведення його в бажану лікарську форму від рідкої до м'якої.

- 15 Бажані лікарські форми, зокрема, включають розчин, аерозоль, суспензію, сироп, краплі, розчин для ін'єкцій, аплікацію, крем, гель, мазь, пасту, лінімент, свічку, але не обмежуються ними.

Сам стабілізований розчин також може виступати фармацевтичною композицією.

Стабілізований розчин та фармацевтичні композиції можуть застосовуватися при будь-яких операціях, де є ризик виникнення післяопераційного спайкового процесу, зокрема:

- 20 черевна порожнина;
- оболонки сухожиль;
- суглоби;
- плевральна порожнина;
- порожнина перикарда;
- 25 оболонки спинного і головного мозку;
- порожнину середнього вуха;
- оболонки яєчка;
- нервові стовбури.

Крім цього, можна використовувати при операціях, де є ризик спаювання м'яких тканин. Наприклад, при операціях на шиї, коли є високий ризик формування рубця через всі шари шиї.

- 30 Стабілізований розчин та фармацевтичні композиції на його основі запобігають утворенню спайок між органами, таким чином запобігають розвитку спайкового процесу після операцій, знімають запалення, регенерують пошкоджені слизові оболонки та запобігають розвитку післяопераційних інфекцій.

- 35 З протизапальною метою стабілізований розчин та фармацевтичні композиції за цією корисною моделлю можуть використовуватися для знищення патогенної флори в гінекології, стоматології, урології, проктології, офтальмології, дерматовенерології, при цьому протизапальна дія є пролонгованою, додатковою дією є захист слизових оболонок від пересихання, зволоження їх, стимуляція їх регенерації.

- 40 Іншими об'єктами корисної моделі є фармацевтичні композиції на основі стабілізованого розчину, які вирішують інші поставлені задачі.

- 45 Було помічено, що через те, що ГК може мати досить широкий спектр значень молекулярної маси, вона проявляє різні властивості. Нами було розмежено 2 види ГК: 1. - це ГК з молекулярною масою до 400 кДа і 2. - ГК від 401 кДа до 2,5 млн. Да. Перша категорія при проведених дослідженнях, що наведені нижче разом з декаметоксином зумовлювала проникність речовини в клітини тканин, та проведення ефективної ранозагоюючої дії з одночасним знищенням патогенної флори, дезінфікуючою дією.

Тому ще одним об'єктом, який вирішує поставлену вище задачу, а саме:

- 50 підвищення ефективності лікування вагінальних інфекцій, для знищення патогенної флори в гінекології, стоматології, урології, проктології, офтальмології, дерматовенерології, з забезпеченням пролонгованої протизапальної дії з забезпечення такої додаткової дії як захист слизових оболонок від пересихання, зволоження їх, стимуляція їх регенерації, зниження кількості випадків травматизму м'яких тканин, зокрема статевих шляхів родиль, зменшення тривалості родів та зниження частоти оперативних родів, а також при операціях на шиї, коли є високий ризик формування рубця через всі шари шиї; підвищення ефективності процесу ранозагоювання з одночасною бактерицидною, антимікробною дією, є фармацевтична композиція на основі стабілізованого розчину двох активних речовин, яка відрізняється тим, що містить як першу активну речовину високомолекулярну гіалуронову кислоту та/або її фармацевтично прийнятну сіль (ВГК), причому молекулярна маса такої кислоти або солі може бути від 401 кДа до 2,5 млн. Да, як другу активну речовину містить декаметоксин та/або його розчинну у воді сіль, стабілізатор, який є фармацевтично прийнятною сіллю, що здатна до
- 60



розчинення у воді і дисоціації у водних розчинах на катіони металів та аніони кислотних залишків або сумішшю таких солей, при цьому стабілізатор має здатність утворювати одночасно з гіалуроновою кислотою та/або її фармацевтично прийнятною сіллю та з декаметоксином або його розчинною воді сіллю розчинні у воді сполуки, а також містить

5 принаймні одну фармацевтично прийнятну добавку.

Переважно фармацевтична композиція містить речовини в такому співвідношенні, мг/мл:

гіалуронова кислота та/або її фармацевтично прийнятна сіль з молекулярною масою від 401 кДа до 2,5 млн.Да	1-50
декаметоксин та/або його розчинна у воді сіль	0,01-10
стабілізатор	1-60
фармацевтично прийнятна добавка	1-60
вода	решта до 1 мл.

Технічним рішенням є також композиція, що містить високомолекулярну гіалуронову кислоту з молекулярною масою від 401 кДа до 2,5 млн.Да, декаметоксин, сукцинат натрію, бурштинову кислоту, натрію хлорид та воду, з наступним вмістом компонентів, мг/мл:

високомолекулярна гіалуронова кислота з молекулярною масою від 401 кДа до 2,5 млн.Да	2-8
сукцинат натрію	11-22
бурштинова кислота	0,02-0,08
хлорид натрію	0,8-2
декаметоксин та/або його розчинна у воді сіль	0,05-0,5
вода	решта до 1 мл.

10 Крім цього, за технічним рішенням переважно, стабілізований розчин містить високомолекулярну гіалуронову кислоту з молекулярною масою від 401 кДа до 2,5 млн. Да, декаметоксин, сукцинат натрію, бурштинову кислоту, натрію хлорид та воду, з наступним вмістом компонентів, мг/мл:

високомолекулярна гіалуронова кислота з молекулярною масою від 401 кДа до 2,5 млн.Да	5
сукцинат натрію	16
бурштинова кислота	0,05
хлорид натрію	1,2
декаметоксин	0,2
вода	решта до 1 мл.

15 Крім цього, за технічним рішенням переважно стабілізований розчин застосовують для пригнічення спайкового процесу.

Крім цього, за технічним рішенням переважно стабілізований розчин застосовують для захисту органів від утворення спайок та уникнення зневоднення органів.

Також як фармацевтично прийнятну добавку містить принаймні один вживаний допоміжний фармацевтичний компонент для переведення її в лікарську форму від м'якої до рідкої, якою може бути аерозоль, суспензія, сироп, краплі, розчин для ін'єкцій, крем, гель, мазь, паста, лінімент, розчин для зовнішнього застосування, розчин для внутрішнього застосування.

20 Також як фармацевтично прийнятну добавку містить принаймні один допоміжний фармацевтичний компонент із ряду: регулятор в'язкості, консервант, антиоксидант, причому як регулятор в'язкості містить речовину з ряду: похідне алкілцелюлози, похідне гідроксyalкілцелюлози, метилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксибутилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, крохмаль, ксантанова камедь, гуарова камедь, поліакрилові кислоти і їх солі, співполімери метакрилату, поліетиленоксид, поліпропиленоксид, похідні хітину, крохмаль, пектин, альгінова кислота, циклодекстрин, агар-агар, карагенан; як консервант

містить речовину із ряду: хлорид лауралконію, хлорид бензалконію, хлорид бензододецинію, хлорид цетилпіридину, цетримид, доміфен бромід, бензиловий спирт, хлорбутанол, о-крезол, хлорокрезол, фенол, етилфеніловий спирт, бензойна кислота, натрію бензоат, сорбінова кислота, калієва сіль сорбінової кислоти, параамінобензойна кислота,

5 метилпарагідроксibenзоат, пропілпарагідроксibenзоат, як антиоксидант містить речовину із ряду: натрію метабісульфіт, натрію бісульфіт, натрію сульфід, натрію тіосульфат, аскорбінова кислота.

Крім цього, за технічним рішенням переважно фармацевтична композиція має таку лікарську форму як гель, як активний компонент містить стабілізований розчин, що містить

10 високомолекулярну гіалуронову кислоту з молекулярною масою від 401 кДа до 2,5 млн. Да, декаметоксин, лактат натрію, молочну кислоту та воду, як допоміжний фармацевтичний компонент містить гліцерин та гідроксипропілметилцелюлозу, з наступним вмістом компонентів, мг/мл:

високомолекулярна гіалуронова кислота з молекулярною масою від 401 кДа до 2,5 млн. Да	2-8
лактат натрію	0,5-3
молочна кислота	0,1-1
декаметоксин	0,05-0,5
гліцерин	20-50
гідроксипропілметилцелюлоза	15-50
вода	решта до 1 мл.

Крім цього, за технічним рішенням переважно фармацевтична композиція має таку лікарську форму як гель, як активний компонент містить стабілізований розчин, що містить гіалуронову кислоту з молекулярною масою від 401 кДа до 2,5 млн. Да, декаметоксин, лактат натрію, молочну кислоту та воду, як допоміжний фармацевтичний компонент містить гліцерин та гідроксипропілметилцелюлозу, з наступним вмістом компонентів, мг/мл:

15

високомолекулярна гіалуронова кислота з молекулярною масою від 400 кДа до 2,5 млн. Да	3	5
лактат натрію	1,42	
молочна кислота	0,36	
декаметоксин	0,2	
гліцерин	30	
гідроксипропілметилцелюлоза	30	
вода	решта до 1 мл.	

Крім цього, за технічним рішенням переважно фармацевтичну композицію застосовують для пригнічення спайкового процесу.

Четвертим об'єктом технічного рішення за даним технічним рішенням є фармацевтична композиція на основі стабілізованого розчину двох активних речовин, яка відрізняється тим, що стабілізований розчин двох активних речовин містить як першу активну речовину низькомолекулярну гіалуронову кислоту та/або її фармацевтично прийнятну сіль, причому молекулярна маса такої кислоти або солі може бути від 100 кДа до 400 кДа, як другу активну речовину декаметоксин та/або його розчинну у воді сіль, стабілізатор, який є фармацевтично прийнятною сіллю, що здатна до розчинення у воді і дисоціації у водних розчинах на катіони металів та аніони кислотних залишків або сумішшю таких солей, при цьому стабілізатор має здатність утворювати одночасно з гіалуроновою кислотою та/або її фармацевтично прийнятною сіллю та з декаметоксином та/або його розчинною у воді сіллю розчинні у воді сполуки, а також містить принаймні одну фармацевтично прийнятну добавку.

25

Також переважним втіленням є фармацевтична композиція, що містить компоненти в такому співвідношенні, мг/мл:

гіалуронова кислота та/або її фармацевтично прийнятна сіль з молекулярною масою від 100 кДа до 400 кДа	1-50
декаметоксин та/або його розчинна у воді сіль	0,01-10

30

стабілізатор	1-60
фармацевтично прийнятна добавка	1-60
вода	решта до 1 мл.

При цьому стабілізатор є нетоксичною сіллю або малотоксичною сіллю неорганічної кислоти, органічної монокарбонової або дикарбонової кислоти, або будь-якою сумішшю таких солей і може бути хлоридом натрію, сукцинатом натрію, лактатом натрію, хлоридом цинку, сульфатом цинку, або будь-якою сумішшю цих солей.

5 А фармацевтично прийнятною сіллю низькомолекулярної гіалуронової кислоти може бути гіалуронат натрію.

При цьому як фармацевтично прийнятну добавку містить агент для корегування рН або буфер, зокрема фосфатний буфер або цитратний буфер, або ацетатний буфер, або сукцинатний буфер, або тріс-гідрохлоридний буфер, або малеатний буфер, а як агент для корегування рН містить речовину із ряду: хлористоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, гідроксіоцтова кислота, молочна кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, маленова кислота, бурштинова кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, аскорбінова кислота, оцтовокислий амоній, розчин аміаку, гідроксид лужноземельного металу, гідроксид лужного металу, натрію карбонат, натрію гідрокарбонат, натрію фосфат.

Одним з втілень є фармацевтична композиція, що як стабілізатор містить сукцинат натрію, а як агент для корегування рН містить бурштинову кислоту.

Ще одним втіленням є фармацевтична композиція, що як стабілізатор містить лактат натрію, а як агент для корегування рН розчину містить молочну кислоту.

20 Таку композицію можуть використовувати для пригнічення спайкового процесу, для захисту органів від утворення спайок та загоювання ран з одночасною протизапальною дією.

При цьому як фармацевтично прийнятну добавку може містити принаймні один вживаний допоміжний фармацевтичний компонент для переведення її в лікарську форму від м'якої до рідкої, а її лікарською формою може бути аерозоль, суспензія, сироп, краплі, розчин для ін'єкцій, крем, гель, мазь, паста, лінімент, розчин для зовнішнього застосування, розчин для внутрішнього застосування.

Представлена фармацевтична композиція може як фармацевтично прийнятну добавку містити принаймні один допоміжний фармацевтичний компонент із ряду: регулятор в'язкості, консервант, антиоксидант, при чому як регулятор в'язкості містить речовину з ряду: похідне алкілцелюлози, похідне гідроксіалкілцелюлози, метилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксибутилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, крохмаль, ксантанова камедь, гуарова камедь, поліакрилові кислоти і їх солі, співполімери метакрилату, поліетиленоксид, поліпропіленоксид, похідні хітину, крохмаль, пектин, альгінова кислота, циклодекстрин, агар-агар, карагенан; як консервант містить речовину із ряду хлорид лауралконію, хлорид бензалконію, хлорид бензододецинію, хлорид цетилпіридину, цетримид, доміфен бромід, бензиловий спирт, хлорбутанол, о-крезол, хлорокрезол, фенол, етилфеніловий спирт, бензойна кислота, натрію бензоат, сорбінова кислота, калієва сіль сорбінової кислоти, параамінобензойна кислота, метилпарагідроксибензоат, пропілпарагідроксибензоат; як антиоксидант містить речовину із ряду: натрію метабісульфіт, натрію бісульфіт, натрію сульфід, натрію тіосульфат, аскорбінова кислота.

Одним з втілень є фармацевтична композиція, що її лікарською формою є гель, містить низькомолекулярну гіалуронову кислоту та/або її фармацевтично прийнятну сіль з молекулярною масою від 100 кДа до 400 кДа, декаметоксин та/або його розчинну у воді сіль, лактат натрію, молочну кислоту та воду, як допоміжні фармацевтичні компоненти містить

45	гліцерин та гідроксипропілметилцелюлозу, при такому співвідношенні компонентів, мг/мл:	
	низькомолекулярна гіалуронова кислота та/або її фармацевтично прийнятна сіль з молекулярною масою від 100 кДа до 400 кДа	
	лактат натрію	0,5-3
	молочна кислота	0,1-1
	декаметоксин та/або його розчинна у воді сіль	0,05-0,5
	гліцерин	20-50

гідроксипропілметилцелюлоза	15-50
вода	решта до 1 мл.

Ще одним втіленням композиції є композиція з таким складом, мг/мл:

низькомолекулярна гіалуринова кислота та/або її фармацевтично прийнятна сіль з молекулярною масою від 100 кДа до 400 кДа	7
лактат натрію	5
молочна кислота	1,1
декаметоксин та/або його розчинна у воді сіль	1
гліцерин	55
гідроксипропілметилцелюлоза	60
вода	решта до 1 мл.

Також фармацевтична композиція у вигляді гелю може мати такий склад, мг/мл:

низькомолекулярна гіалуринова кислота з молекулярною масою від 100 кДа до 400 кДа	5
лактат натрію	1,42
молочна кислота	0,36
декаметоксин	0,2
гліцерин	30
гідроксипропілметилцелюлоза	30
вода	решта до 1 мл.

Крім цього, за технічним рішенням переважно фармацевтичну композицію застосовують для пригнічення спайкового процесу.

- 5 Крім цього, за технічним рішенням переважно фармацевтичну композицію застосовують для прискорення загоєння ран.

- Раніше вже зазначалось, що декаметоксин, за рахунок четвертинних аміногруп має позитивний заряд, а гіалуринова кислота, за рахунок карбоксильних груп, заряджена негативно - тому при їх взаємодії у розчині утворюється нерозчинний у воді осад. В результаті досліджень несподівано було виявлено, що розчин на основі таких двох діючих речовин як декаметоксин та гіалуринова кислота та/або її фармацевтично прийнятна сіль, може бути утворено за допомогою введення у розчин стабілізатора. Введення стабілізатора у розчин, який містить декаметоксин та гіалуринову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль, запобігає утворенню осаду у розчині.

- 15 Стабілізатором є фармацевтично прийнятна сіль, що здатна до розчинення у воді та дисоціації у водних розчинах на катіони металів та аніони кислотних залишків, або суміш зазначених фармацевтично прийнятних солей. Фармацевтично прийнятними солями є нетоксичні солі або малотоксичні солі. Зокрема, це можуть бути солі таких кислот як неорганічні кислоти (наприклад, хлористоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота), органічні
- 20 моно- та дикарбонові кислоти (наприклад, бурштинова кислота, оцтова кислота, молочна кислота). Механізмом стабілізації вірогідно є екранування катіонами та аніонами стабілізатора у розчині відповідно карбоксильних груп гіалуринової кислоти та аміногруп декаметоксину.

- Ефективними стабілізаторами, зокрема, є такі нетоксичні солі та малотоксичні солі неорганічних кислот, солі органічних моно- та дикарбонових кислот, як, зокрема, хлорид натрію, натрію сукцинат, лактат натрію, хлорид цинку, сульфат цинку. Зазначені солі можуть бути використані при одержанні за технічним рішенням стабілізованого розчину на основі гіалуринової кислоти та/або її фармацевтично прийнятної солі (надалі за текстом для скорочення буде називатись стабілізований розчин) у будь-якому вигляді - як у кристалічному вигляді, так і у вигляді водного розчину.

- 30 За технічним рішенням у стабілізованому розчині можуть бути використані гіалуринова кислота та/або її фармацевтично прийнятна сіль. Як сіль гіалуринової кислоти можуть бути використані такі солі, як гіалуронат натрію, гіалуронат калію, гіалуронат цинку - за технічним рішенням переважно, фармацевтично прийнятною сіллю гіалуринової кислоти є гіалуронат

натрію. Солі гіауронової кислоти, як і гіалууронова кислота, мають властивість стимулювати регенеративні процеси у тканинах, а також проявляють деякі антимікробні властивості (особливо цю властивість проявляє гіалуронат цинку, який показав певну активність проти штамів стафілокока, стрептокока, кишкової палички). Властивість гіалууронової кислоти та солей гіалууронової кислоти стимулювати регенеративні процеси у тканинах має декілька різних механізмів впливу цих речовин на процес загоєння ран - вони стимулюють фагоцитоз, активують гранулоцити і макрофаги, що сприяє очищенню рани від некротичних елементів, формують локальне підвищення концентрації гіалууронової кислоти, що створює основу для клітин, які беруть участь в процесі загоєння ран, індукують проліферацію таких клітин як епітеліоцити і фібробласти, посилюють міграцію фібробластів і ендотеліальних клітин в уражену область тканин, що у свою чергу створює оптимальні умови для процесів тканинної регенерації.

Відповідно до даного технічного рішення, стабілізований розчин може додатково містити принаймні одну фармацевтично прийнятну добавку. Як фармацевтично прийнятну добавку, переважно, застосовують агент для корегування рН або буфер. Агент для корегування рН або буфер застосовують для отримання стабілізованого розчину із необхідним значенням показника рН.

Агент для корегування рН - це речовина або суміш речовин, які додають у стабілізований розчин з метою отримання необхідного значення показника рН. Як агент для корегування рН застосовують речовини із ряду: хлористоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, гідроксіоцтова кислота, молочна кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, аскорбінова кислота, оцтовокислий амоній, розчин аміаку, гідроксид лужноземельного металу, гідроксид лужного металу, натрію карбонат, натрію гідрокарбонат, натрію фосфат. Цей наведений перелік речовин не обмежує речовини, які можуть бути застосовані за даним технічним рішенням як агент для корегування рН.

Буфер - це речовина або суміш речовин, що підтримує (стабілізує) показник рН розчину біля певного значення рН при зміні якихось параметрів цього розчину (концентрація компонентів, температура тощо). Як буфер може бути застосовано будь-які описані у літературі та відомі фахівцям буфери, зокрема, такі буфери як фосфатний буфер, цитратний буфер, ацетатний буфер, сукцинатний буфер, тріс-гідрохлоридний буфер, малеатний буфер. Цей наведений перелік речовин не обмежує речовини, які можуть бути застосовані за даним технічним рішенням як буфер.

Відповідно до даного технічного рішення, на основі стабілізованого розчину можуть бути одержані фармацевтичні композиції (препарати) шляхом додавання до стабілізованого розчину звичайних у медичній практиці допоміжних фармацевтичних компонентів для отримання фармацевтичних композицій в бажаній лікарській формі.

Бажані лікарські форми, зокрема, включають: розчин, аерозоль, суспензію, сироп, краплі, розчин для ін'єкцій, крем, гель, мазь, пасту, лінімент, розчин для зовнішнього застосування, розчин для внутрішнього застосування, але не обмежуються ними.

Лікарські форми - це зручні для застосування стани, що надаються лікарським препаратам (наприклад, агрегатний стан, геометрична форма).

За агрегатним станом лікарські форми ділять на газоподібні, рідкі, м'які і тверді.

До газоподібних лікарських форм належать гази або суміш газів, аерозолі.

Аерозоль - це лікарська форма, що є дисперсною системою з газоподібним дисперсійним середовищем і твердою або рідкою дисперсійною фазою. Аерозолі, які містять рідку дисперсійну фазу, називаються ще спреями. Найважливіша властивість аерозолів це здатність твердих або рідких часток після розпилення знаходитися у зваженому стані в дисперсійному середовищі.

До рідких лікарських форм належать розчини, настої, відвари, настоянки, екстракти, емульсії, суспензії, мікстури, сатурації, сиропи, краплі.

Розчини - це рідка лікарська форма, яку отримують шляхом повного розчинення твердої лікарської речовини в розчиннику або змішення між собою рідких речовин. Як правило, розчини не повинні містити зважених часток і осаду. Розчини діляться на розчини для зовнішнього застосування, розчини внутрішнього застосування і на розчини для ін'єкцій.

Настої і відвари є водними витяжками з лікарської рослинної сировини. Вони швидко втрачають свої властивості, і тому їх готують безпосередньо перед видачею хворому і в невеликій кількості (в об'ємі на 3-4 дні застосування).

Настоянки - це рідкі, прозорі, більш менш забарвлені спиртові, спиртоводні або спиртоєфірні витяжки лікарських речовин з рослинної сировини.

Екстракти - це концентровані витяжки з рослинної сировини, отримані за допомогою розчинників, відрізняються від настоянок більш високою концентрацією лікарських речовин.

Емульсії - це дисперсні системи, що складаються з двох взаємно нерозчинних рідин, одна з яких розподілена в іншій у вигляді крапельок. Емульсії отримують шляхом диспергування однієї рідини в іншій, наприклад, олії у воді.

Суспензії - це дисперсні системи, що полягають у розподілі найдрібніших частинок твердих речовин в рідинах. Суспензії отримують шляхом диспергування твердих речовин в рідині.

Мікстури виходять при змішуванні у воді, спирті і інших розчинниках декількох лікарських речовин. Вони можуть бути прозорими, каламутними і навіть з осадом, перед вживанням їх слід збовтувати.

Сатурації - це насичені газом рідини.

Сиропи - це лікарська форма, яка є концентрованим водним розчином сахарози, що містить лікарські речовини.

Краплі - це рідка лікарська форма, призначена для внутрішнього або зовнішнього застосування, і що дозується краплями. Як краплі можуть бути використані розчини, суспензії, емульсії.

До м'яких лікарських форм відносять мазі, пасти, лініменти, супозиторії, креми, гелі.

Мазі - це лікарські форми, що мають м'яку консистенцію, призначені для зовнішнього застосування. Мазі отримують шляхом змішування різних лікарських засобів з формотворними речовинами, що називаються мазеві основи. Як мазеві основи використовують продукти переробки нафти (вазелін, парафін і тому подібне), тваринні жири і рослинні олії.

Пасти - це різновид мазей з вмістом порошкоподібних речовин не менше 25 % (близька по консистенції до тіста), завдяки чому вони мають хороші адсорбуючі і підсушуючі властивості.

Лініменти (ще називають рідкі мазі) - це однорідні суміші у вигляді густих рідин або драгелеподібної маси, що плавляться при температурі тіла. Як основи лініментів використовують рослинні олії і тваринні жири.

Супозиторії - це дозована м'яка лікарська форма. При кімнатній температурі вони мають тверду консистенцію, при температурі тіла розплавляються. Розрізняють супозиторії ректальні (свічки), вагінальні і палички. Найбільш придатною основою для супозиторіїв є масло какао.

Креми - це м'яка лікарська форма для місцевого застосування (іноді їх ще називають - мазі м'якої консистенції), які є дво- або багатофазними дисперсними системами, часто по суті це дуже густі емульсії типу олія у воді або вода в олії. Креми, на відміну від мазей, мають менш в'язку консистенцію, хоча так само, як і мазі, містять у своєму складі лікарські речовини, олії, жири і інші компоненти.

Гелі - це м'яка лікарська форма для місцевого застосування, що є одно-, дво- або багатофазними дисперсними системами з рідким дисперсійним середовищем і особливую дисперсною фазою - гелеутворювачем (речовиною, що створює просторову структуру у вигляді тривимірної сітки). Гелі є особливим видом мазей, які зазвичай готують на основі полімерних носіїв, і вони мають в'язку консистенцію, здатні зберігати форму, мають пружність і пластичність.

Як допоміжні фармацевтичні компоненти для отримання фармацевтичних композицій в бажаній лікарській формі можуть бути використані будь-які відомі фахівцям речовини. За даним технічним рішенням, переважно, фармацевтичні композиції можуть містити принаймні один допоміжний фармацевтичний компонент із ряду: регулятор в'язкості, консервант, антиоксидант. Призначення цих допоміжних фармацевтичних компонентів у фармацевтичних композиціях описано у літературі та відомо фахівцям.

Як регулятор в'язкості може бути використана речовина із ряду таких речовин як: похідне алкілцелюлози, похідне гідроксіалкілцелюлози, метилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксибутилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, крохмаль, ксантанова камедь, гуарова камедь, поліакрилові кислоти ті їх солі, співполімери метакрилату, поліетиленоксид, поліпропіленоксид, похідні хітину, крохмаль, пектин, альгінова кислота, циклодекстрин, агар-агар, карагенан. Цей наведений перелік речовин не обмежує речовини, які можуть бути застосовані за даним технічним рішенням як регулятор в'язкості.

Як консервант може бути використана речовина із ряду таких речовин як: хлорид лауралконію, хлорид бензалконію, хлорид бензододецинію, хлорид цетилпіридину, цетримід, доміфен бромід, бензиловий спирт, хлорбутанол, о-крезол, хлоркрезол, фенол, етилфеніловий спирт, бензойна кислота, натрію бензоат, сорбінова кислота, калієва сіль сорбінової кислоти, параамінобензойна кислота, метилпарагідроксибензоат, пропілпарагідроксибензоат. Цей наведений перелік речовин не обмежує речовини, які можуть бути застосовані за даним технічним рішенням як консервант.

Як антиоксидант може бути використана речовина із ряду таких речовин як: натрій метабісульфіт, натрію бісульфіт, натрію сульфід, натрію тіосульфат, аскорбінова кислота. Цей наведений перелік речовин не обмежує речовини, які можуть бути застосовані за даним технічним рушенням як антиоксидант.

- 5 Сам стабілізований розчин також може використовуватись як лікарський засіб.

Однією з форм втілення першого технічного рішення є стабілізований водний розчин з наступним вмістом компонентів, мг/мл розчину:

високомолекулярна	
гіалуронова кислота (ВГК) з	5
молекулярною масою від	
401 кДа до 2,5 млн. Да	
сукцинат натрію	16
бурштинова кислота	0,05
натрію хлорид	1,2
декаметоксин	0,2
вода	решта до
	1 мл.

Іншою формою втілення третього технічного рішення є фармацевтична композиція у формі водного гелю з наступним вмістом компонентів, мг/мл гелю:

високомолекулярна	
гіалуронова кислота з	5
молекулярною масою від	
401 кДа до 2,5 млн. Да	
натрію лактат	1,42
молочна кислота	0,36
декаметоксин	0,2
гліцерин	30
гідроксипропілметилцелюлоза	30
вода	решта до
	1 мл.

- 10 Однією з форм втілення фармацевтичної композиції за 4 об'єктом технічного рішення є стабілізований водний розчин з наступним вмістом компонентів, мг/мл розчину:

низькомолекулярна	
гіалуронова кислота (НГК) з	5
молекулярною масою від	
100 кДа до 400кДа	
сукцинат натрію	16
бурштинова кислота	0,05
натрію хлорид	1,2
декаметоксин	0,2
вода	решта до
	1 мл.

Іншою переважною формою втілення четвертого технічного рішення є фармацевтична композиція у формі водного гелю з наступним вмістом компонентів, мг/мл гелю:

низькомолекулярна	
гіалуронова кислота з	5
молекулярною масою від	
100 кДа до 400 кДа	
натрію лактат	1,42
молочна кислота	0,36
декаметоксин	0,2
гліцерин	30
гідроксипропілметилцелюлоза	30
вода	решта до
	1 мл.

- 15 Стабілізований розчин та фармацевтичні композиції на його основі можуть застосовуватися при будь-яких операціях на органах, де є ризик виникнення післяопераційного спайкового процесу, зокрема, на таких органах або частинах органів як:

- черевна порожнина;
- оболонки сухожиль;
- суглоби;

- плевральна порожнина;
- порожнина перикарда;
- оболонки спинного і головного мозку;
- порожнина середнього вуха;
- оболонка яєчка;
- нервові стовбури;
- маткові труби;
- яєчники;
- матка;
- сечовий міхур.

Крім цього, їх можна використовувати при операціях на інших органах, де є ризик спаювання м'яких тканин. Наприклад, при операціях на шиї, коли є високий ризик формування рубця через всі шари шиї.

Стабілізований розчин та фармацевтичні композиції на його основі запобігають утворенню спайок між органами, таким чином запобігають розвитку спайкового процесу після операцій, знімають запалення, регенерують пошкоджені слизові оболонки та запобігають розвитку постопераційних інфекцій.

З протизапальною метою стабілізований розчин та фармацевтичні композиції за цим технічним рішенням можуть використовуватися для знищення патогенної флори в гінекології, стоматології, урології, проктології, офтальмології, дерматовенерології, при цьому протизапальна дія є пролонгованою, додатково дією є захист слизових оболонок від пересихання, зволоження їх, стимуляція їх регенерації.

Приклади виконання технічного рішення.

Спосіб одержання стабілізованого розчину на основі декаметоксину та високомолекулярної гіалуронової кислоти перевірено для широких меж співвідношень компонентів, зокрема (на 1000 мл розчину):

високомолекулярна гіалуронова кислота або її фармацевтично прийнятна сіль - від 1 г до 50 г,

декаметоксин - від 0,01 г до 10 г,

стабілізатор - від 1 г до 60 г,

вода - решта до об'єму 1000 мл розчину.

Виходячи з того, що при взаємодії у розчині декаметоксину та високомолекулярної гіалуронової кислоти утворюється нерозчинний у воді осад, є очевидним, що стабілізатор повинен додаватися до води раніше, ніж один із компонентів - декаметоксин або гіалуронова кислота.

Гіалуронова кислота з молекулярною масою від 400 кДа до 2,5 млн.Да, завдяки своїй великій молекулярній масі не здатна проникати клітину, проте, було помічено, що вона огортає органи плівкою і запобігає утворенню спайок та уникає зневоднення органів. Завдяки додаванню декаметоксину та/або його солі досягається і одночасна протизапальна та ранозагоююча дія. В результаті рани загоюються швидше без спайкових процесів і без загострень запальних процесів. Що буде далі показано на прикладах. Таке поєднання активних речовин дозволяє утворити на поверхні органів плівку, яка і буде одночасно проявляти весь спектр вказаної вище дії.

Гіалуронова кислота з молекулярною масою від 100 кДа до 400 кДа, може проникати в саму клітину, тому її дія більш направлена на процеси регенерації клітин і ранозагоювання, а разом з декаметоксином також додаються ще й бактерицидні, протизапальні властивості. І хоча молекулярна маса не є великою, така низькомолекулярна гіалуронова кислота також здатна утворювати плівку на органах і проте на спайковий процес буде впливати менше, що буде показано на прикладах нижче, при тому надаватиме інший спектр дій.

Нижче наведені приклади конкретної реалізації технічного рішення.

Приклад 1.

Отримання стабілізованого розчину та фармацевтичної композиції на його основі.

В колбу наливають 800 мл очищеної дистильованої води. В колбу послідовно додають: 16 г сукцинату натрію, 50 мг бурштинової кислоти, 1,2 г натрію хлориду та перемішують 5-10 хв. на магнітній мішалці (600 rpm) до повного розчинення компонентів. Далі при безперервному перемішуванні до розчину додають 200 мг декаметоксину до повного розчинення. Додають 5 г високомолекулярної гіалуронової кислоти (від 400 кДа до 2,5 млн. Да) і перемішують на магнітній мішалці до повної гідратації (розчинення) високомолекулярної гіалуронової кислоти.

Потім одержаний стабілізований розчин за потреби рН розчину доводять до 7,3 бурштиновою кислотою, після чого об'єм отриманого розчину доводять очищеною водою до 1000 мл.



## Приклад 2.

Отримання стабілізованого розчину.

Повторюють процедуру, описану у прикладі 1, за виключенням того, що замість високомолекулярної гіалуронової кислоти застосовують гіалуронат натрію.

## 5 Приклад 3.

Отримання фармацевтичної композиції на основі стабілізованого розчину у вигляді гелю.

В колбу наливають 800 мл очищеної дистильованої води. В колбу послідовно додають: 200 мг декаметоксину, 1,42 г лактату натрію, 360 мг молочної кислоти, 30 г гліцерину та перемішують 5-10 хв. на магнітній мішалці (600 rpm) до повного розчинення компонентів. Далі при безперервному перемішуванні до розчину додають 5 г високомолекулярної гіалуронової кислоти (від 400 кДа до 2,5 млн. Да) і перемішують на магнітній мішалці до повної гідратації (розчинення) гіалуронової кислоти. До розчину додають 30 г гідроксипропілметилцелюлози, після чого об'єм суміші при перемішуванні доводять очищеною водою до 1000 мл. За потреби, рН розчину доводять до значення 7,315 додаванням молочної кислоти чи натрію лактату.

15 Спосіб одержання стабілізованого розчину на основі декаметоксину та низькомолекулярної гіалуронової кислоти перевірено для широких меж співвідношень компонентів, зокрема (на 1000 мл розчину):

низькомолекулярна гіалуронова кислота або її фармацевтично прийнятна сіль - від 1 мг до 50 г,

20 декаметоксин - від 0,01 г до 10 г,  
стабілізатор - від 1 г до 60 г,  
вода - решта до об'єму 1000 мл розчину.

Виходячи з того, що при взаємодії у розчині декаметоксину та низькомолекулярної гіалуронової кислоти утворюється нерозчинний у воді осад, є очевидним, що стабілізатор повинен додаватися до води раніше, ніж один із компонентів - декаметоксин або гіалуронова кислота.

## Приклад 4.

Отримання фармацевтичної композиції на основі стабілізованого розчину.

В колбу наливають 800 мл очищеної дистильованої води. В колбу послідовно додають: 16 г сукцинату натрію, 50 мг бурштинової кислоти, 1,2 г натрію хлориду та перемішують 5-10 хв. на магнітній мішалці (600 rpm) до повного розчинення компонентів. Далі при безперервному перемішуванні до розчину додають 200 мг декаметоксину до повного розчинення. Додають 5 г низькомолекулярної гіалуронової кислоти (від 100 кДа до 400 кДа) і перемішують на магнітній мішалці до повної гідратації (розчинення) гіалуронової кислоти. За потреби рН розчину доводять до 7,3 бурштиновою кислотою, після чого об'єм отриманого розчину доводять очищеною водою до 1000 мл.

## Приклад 5.

Отримання фармацевтичної композиції на основі стабілізованого розчину.

Повторюють процедуру, описану у прикладі 4, за виключенням того, що замість низькомолекулярної гіалуронової кислоти застосовують гіалуронат натрію.

## Приклад 6.

Отримання фармацевтичної композиції на основі стабілізованого розчину у вигляді гелю.

В колбу наливають 800 мл очищеної дистильованої води. В колбу послідовно додають: 200 мг декаметоксину, 1,42 г лактату натрію, 360 мг молочної кислоти, 30 г гліцерину та перемішують 5-10 хв. на магнітній мішалці (600 rpm) до повного розчинення компонентів. Далі при безперервному перемішуванні до розчину додають 5 г низькомолекулярної гіалуронової кислоти (від 100 кДа до 400 кДа) і перемішують на магнітній мішалці до повної гідратації (розчинення) гіалуронової кислоти. До розчину додають 30 г гідроксипропілметилцелюлози, після чого об'єм суміші при перемішуванні доводять очищеною водою до 1000 мл. За потреби, рН розчину доводять до значення 7,315 додаванням молочної кислоти чи натрію лактату.

## Приклад 7.

Одержання стабілізованого розчину.

В колбу наливають 800 мл очищеної дистильованої води, 200 мг декаметоксину, 1,42 г лактату натрію при постійному перемішуванні протягом 5-10 хвилин на магнітній мішалці (600 rpm) до повного розчинення компонентів. Далі при постійному перемішуванні додають 5 г низькомолекулярної гіалуронової кислоти (від 100 кДа до 400 кДа) і перемішують на магнітній мішалці до повної гідратації (розчинення) гіалуронової кислоти.

Для приготування фармацевтичної композиції додають послідовно 360 мг молочної кислоти, 30 г гліцерину та перемішують 5-10 хв. на магнітній мішалці (600 rpm) до повного розчинення

компонентів. До розчину додають 30 г гідроксипропілметилцелюлози, після чого об'єм суміші при перемішуванні доводять очищеною водою до 1000 мл.

Для визначення таких властивостей отриманих за технічним рішенням стабілізованих розчинів та фармацевтичних композицій як стабільність стабілізованих розчинів, антибактеріальна активність стабілізованих розчинів та фармацевтичних композицій на їх основі, вплив стабілізованих розчинів на розвиток спайок, дію фармацевтичних композицій на загоювання ран, було проведено дослідження, результати яких описані далі.

Для дослідження стабілізовані розчини, одержані у прикладах 2, 4, зберігали при сталій кімнатній температурі протягом 2-х років, та через певний інтервал часу перевіряли присутність/відсутність осаду у стабілізованих розчинах, вміст гіалуронату натрію у стабілізованих розчинах, значення показника рН стабілізованих розчинів. Результати випробування відображені у таблиці 1.

Таблиця 1

Температура зберігання (°C)	Строк зберігання (місяців)	Присутність/відсутність осаду	Вміст гіалуронату натрію, (ВГК) мг/мл	Показник рН (ВГК)	Вміст гіалуронату натрію, (НГК) мг/мл	Показник рН (НГК)
25	0	Розчин прозорий, осад відсутній	5,1	7,31	5,1	7,31
25	3	Розчин прозорий, осад відсутній	5,1	7,31	5,1	7,31
25	6	Розчин прозорий, осад відсутній	5,1	7,31	5,1	7,31
25	9	Розчин прозорий, осад відсутній	5,05	7,3	5,05	7,3
25	12	Розчин прозорий, осад відсутній	5,05	7,3	5,05	7,3
25	15	Розчин прозорий, осад відсутній	5,05	7,31	5,05	7,31
25	18	Розчин прозорий, осад відсутній	5,1	7,29	5,1	7,29
25	21	Розчин прозорий, осад відсутній	5,0	7,29	5,0	7,29
25	24	Розчин прозорий, осад відсутній	5,0	7,29	5,0	7,29

Як видно із даних таблиці 1, одержані стабілізовані розчини не змінюють своїх властивостей протягом двох років зберігання при кімнатній температурі.

Дослідження антибактеріальної активності стабілізованих розчинів та фармацевтичних композицій на їх основі, одержаних у прикладах 1, 4 здійснювалось стандартним методом паперових дисків. Результати досліджень надані у таблиці 2.

Таблиця 2

Температура випробування (°C)	Тривалість витримки в термостаті, годин	Час витримки паперового диска в розчині, хвилин	Вміст декаметоксину, мг/мл (розчин ВГК)	Зона затримки росту золотистого стафілокока, мм (розчин ВГК)	Вміст декаметоксину, мг/мл (розчин НГК)	Зона затримки росту золотистого стафілокока, мм (розчин НГК)
37	24	2	0,2	1,2	0,2	1,2
37	48	2	0,2	1,4	0,2	1,4

Були проведені дослідження по вивченню впливу фармацевтичних композицій за технічним рішенням (склад фармацевтичних композицій вказаний у прикладах 1, 4) на розвиток спайок в черевній порожнині щурів в умовах абдомінального хірургічного втручання і нанесення механічного ушкодження (прошивка брижі лігатурою і скарифікація серозного шару кишки) і

хімічного ушкодження (нанесення порошку пігулок Альтабору і нанесення розчину йоду на серозні оболонки кишок з метою активації спайкового процесу.

В експерименті використали 48 білих безпородних щурів масою 180-200 г, які були рандомізовані за наступними експериментальними групами, що мають наступні назви:

- 5 - Контрольна патологія 1;
- Лігатура + Фармацевтична композиція (ВГК, НГК);
- Контрольна патологія 2;
- Скарифікація + Фармацевтична композиція (ВГК, НГК);
- Контрольна патологія 3;
- 10 - Порошок пігулок Альтабору + Фармацевтична композиція (ВГК, НГК);
- Контрольна патологія 4;
- Розчин йоду + Фармацевтична композиція (ВГК, НГК).

Для чотирьох експериментальних груп тварин ушкоджуючим чинником є механічний чинник - для двох експериментальних груп ушкодження здійснювали шляхом лігатури (прошивка брижі 12-перстної кишки шовковою ниткою), для двох експериментальних груп тварин ушкодження здійснювали шляхом скарифікації (нанесення 10 подовжніх подряпин кінчиком хірургічної голки до "кривавої роси" на серозному шарі червоподібного відростка сліпої кишки).

Для чотирьох експериментальних груп тварин ушкоджуючим чинником є хімічний чинник - для двох експериментальних груп ушкодження здійснювали шляхом нанесення порошку пігулок Альтабору (30 мг) на вісцелярну поверхню селезінки, для двох експериментальних груп ушкодження здійснювали шляхом нанесення спиртового розчину йоду на червоподібний відросток сліпої кишки.

У таблиці 3 зазначено назви експериментальних груп тварин, чинники, що впливали на процес утворення спайок у кожній експериментальній групі, ушкоджуючий чинник, та кількість тварин у кожній експериментальній групі.

Таблиця 3

Назва експериментальної групи (у дужках чинники, що впливали на процес утворення спайок)	Ушкоджуючий чинник	Кількість щурів в експериментальній групі
Механічний ушкоджуючий чинник		
Контрольна патологія 1 (тільки ушкоджуючий чинник - лігатура)	Прошивка брижі 12-палої кишки шовковою ниткою	6
Лігатура + Фармацевтична композиція (ушкоджуючий чинник - лігатура, та введення Фармацевтичної композиції ВГК та НГК)		12
Контрольна патологія 2 (тільки ушкоджуючий чинник - скарифікація)	Скарифікація серозного шару червоподібного відростка сліпої кишки (10 подовжніх подряпин кінчиком хірургічної голки до "кривавої роси")	6
Скарифікація + Фармацевтична композиція (ушкоджуючий чинник - скарифікація, та введення Фармацевтичної композиції ВГК та НГК)		12
Хімічний ушкоджуючий чинник		
Контрольна патологія 3 (тільки ушкоджуючий чинник - порошок таблеток Альтабору)	Нанесення порошку пігулок Альтабору (30 мг) на вісцелярну поверхню селезінки	6
Порошок пігулок Альтабор + Фармацевтична композиція (ушкоджуючий чинник - порошок пігулок Альтабору, та введення Фармацевтичної композиції ВГК та НГК)		12
Контрольна патологія 4 (тільки ушкоджуючий чинник - розчин йоду)	Нанесення спиртового розчину йоду на червоподібний відросток сліпої кишки	6
Розчин йоду + Фармацевтична композиція (ушкоджуючий чинник - розчин йоду, та введення Фармацевтичної композиції ВГК та НГК)		12

Після рандомізації тварин піддавали абдомінальному хірургічному втручанню під наркозом, викликаним внутрішньочеревинним введенням тіопенталу натрію в дозі 50 мг/кг. Після серединної лапаротомії згідно з рандомізацією у тварин експериментальних груп викликали ушкодження органів черевної порожнини одним з нижчеперелічених способів:

- 1) прошивали шовковою ниткою ділянку брижі 12-палої кишки;
- 2) скарифікували серозну оболонку червоподібного відростка сліпої кишки (10 подовжніх подряпин кінчиком хірургічної голки до "кривавої роси");
- 3) присипали порошком пігулок Альтабору (30 мг) вісцелярну поверхню селезінки;
- 4) змащували 5 % спиртовим розчином йоду серозну оболонку червоподібного відростка сліпої кишки.

Після ушкодження відповідних органів тварин дослідних груп в черевну порожнину вводили фармацевтичні композиції у кількості 5 мл. Потім черевну порожнину тварин експериментальних груп ушивали. За тваринами спостерігали впродовж 14 днів. Стан тварин оцінювали за допомогою визначення виживаності, оцінки зовнішнього вигляду, динаміки маси тіла. На 14-й день тварин виводили з експерименту передозуванням наркозу, розтинали черевну порожнину, проводили макроскопічний огляд, визначали наявність спайок і здійснювали бальну оцінку стану органів і тканин в місцях маніпуляцій. Потім фрагменти комплексу спаяних органів сікли в межах зрощень, зважували і з метою проведення морфологічних досліджень фіксували в 10 % розчині формаліну. Далі зразки спайкових тканин зневоднювали в спиртах, заливали в целоїдин-парафін. Зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином, пікрофуксином по Ван-Гізону. Мікроскопічне вивчення мікропрепаратів проводили під мікроскопом Granum. Мікрофотографування зображень виконували цифровою відеокамерою Granum ДСМ 310. Фотознімки обробляли на комп'ютері за допомогою програми Tour View.

Для бальної оцінки стану органів і тканин в місцях маніпуляцій використали наступну шкалу:

Ділянка брижі 12-палої кишки:

0 - змін немає;

0,5 бала - білясті ущільнення біля ниток;

1 бал - білясті ущільнення біля ниток + точкові шнуроподібні (у вигляді тяжів) зрощення з прилеглою петлею товстої кишки;

2 бали - білясті ущільнення біля ниток + площинні (широке зіткнення) зрощення з прилеглою петлею товстої кишки;

3 бали - білясті ущільнення біля ниток + площинні зрощення з прилеглою петлею товстої кишки + зрощення з хвостовою долею печінки і/або розташованої в області шлунково-селезінкової зв'язки підшлунковою залозою.

Серозна оболонка червоподібного відростка сліпої кишки:

0 - змін немає;

1 бал - невеликі білясті нашарування на поверхні верхівки відростка;

2 бали - помірні білясті нашарування на поверхні верхівки відростка + точкові шнуроподібні зрощення між тілом відростка і прилеглою петлею тонкої кишки;

3 бали - виражені білясті нашарування на поверхні відростка + площинні зрощення між тілом відростка і прилеглою петлею тонкої кишки.

Капсула селезінки:

0 - змін немає;

1 бал - дрібні одиничні білясті нашарування на діафрагмальній поверхні органа;

2 бали - білясті нашарування, що поширюються на діафрагмальній поверхні органа;

3 бали - білясті нашарування, що поширюються на діафрагмальній поверхні органа;

4 бали - білясті нашарування, що поширюються на і більше діафрагмальної поверхні органа + зрощення вісцелярної поверхні органа (шлунковій частині її) з прилеглою хвостовою частиною підшлункової залози.

Статистичну обробку проводили з використанням параметричних і непараметричних методів однофакторного дисперсійного аналізу - критеріїв Крускала-Уоліса, Мана-Уїтні, і кутового перетворення Фішера.

Вивчення впливу фармацевтичних композицій на розвиток спайок в черевній порожнині щурів після механічного ушкодження ділянки брижі 12-палої кишки, викликаного прошивкою шовковою ниткою, показало наступні результати.

Після механічного ушкодження ділянки брижі 12-палої кишки, викликаного прошивкою шовковою ниткою, у тварин контрольної і досвідченої груп не спостерігали значимих порушень трофічних процесів і загального стану організму, на що вказує динаміка маси тіла щурів, яка представлена в таблиці 4.

Таблиця 4

Час експерименту	Маса тіла щурів, г		
	Експериментальна група - Контрольна патологія 1	Експериментальна група - Лігатура + Фармацевтична композиція ВГК	Експериментальна група - Лігатура + Фармацевтична композиція НГК
Початковий стан	194,17±12,38	185,00±10,82	194,17±12,38
3 доби	190,00±10,29	180,83±10,53	197,00±10,29
7 діб	201,67±10,67	186,67±10,67	201,67±10,67
14 діб	205,83±10,83	177,50±12,81	205,83±10,83

За результатами макроскопічного дослідження розвитку спайкового процесу в черевній порожнині щурів встановлено, що після механічного ушкодження ділянки брижі 12-палої кишки, викликаной прошивкою шовковою ниткою, у тварин групи Контрольна патологія 1 спостерігається розвиток спайкового процесу у 100 % тварин (6 з 6). В експериментальній групі Лігатура + Фармацевтична композиція, фармацевтична композиція ВГК сприяє достовірному, порівняно з групою Контрольна патологія 1, зниженню кількості тварин із спайками на 83,3 % (1 із 6), а фармацевтична композиція НГК - 50 % - це видно із даних таблиці 5.

З представлених даних видно, що фармацевтична НГК теж сприяє зниженню спайкоутворення, але не в такій переконливій мірі, як фармацевтична композиція з ВГК. Проте вплив фармацевтичної композиції ВГК на спайкоутворення є очевидним.

Таблиця 5

Експериментальна група	Кількість тварин в експериментальній групі	Кількість тварин із спайками	Частка тварин із спайками, у %
Контрольна патологія 1	6	6	100
Лігатура + Фармацевтична композиція ВГК	6	1	16,7*
Лігатура + Фармацевтична композиція НГК	6	3	50

Примітка: \* - відхилення показника, розраховане за допомогою кутового перетворення Фішера, достовірно відносно групи Контрольна патологія 1,  $p < 0,05$

Надана у таблиці 6 бальна оцінка вираженості спайкового процесу показує значиму протиспайкову активність фармацевтичних композицій ВГК та НГК, на що вказує достовірне, відносно групи Контрольна патологія 1, зниження кількості балів спайкового процесу у 4,2 разу під дією фармацевтичної композиції ВГК, і у 1,8 разу під дією фармацевтичної композиції НГК.

Таблиця 6

Експериментальна група	Кількість тварин в експериментальній групі	Вираженість спайкового процесу, бали
Контрольна патологія 1	6	2,33±0,21
Лігатура + Фармацевтична композиція ВГК	6	0,56±0,06*
Лігатура + Фармацевтична композиція НГК	6	1,3±0,04

Примітка: \* - відхилення показника, розраховане за допомогою методу Манна-Уїтні, достовірно відносно групи Контрольна патологія 1,  $p < 0,05$

Визначення маси комплексу спаяних органів у щурів після прошивки шовковими нитками брижі 12-палої кишки (таблиця 7) також показало, що фармацевтичні композиції сприяють достовірному, порівняно з групою Контрольна патологія 1, зниженню маси комплексу спаяних

органів в 1,6 разу - фармацевтична композиція ВГК, та у 1,2 разу - фармацевтична композиція НГК, що також вказує на виражену протиспайкову дію фармацевтичної композиції. ВГК

Таблиця 7

Експериментальна група	Маса комплексу спаяних органів, г
Контрольна патологія 1	1,04±0,10
Лігатура + Фармацевтична композиція ВГК	0,67±0,05*
Лігатура + Фармацевтична композиція НГК	0,87±0,05

Примітка: \* - відхилення показника, розраховане за допомогою методу Ньюмана-Кейлса, достовірно відносно групи Контрольна патологія 1,  $p < 0,05$

5 Вивчення макропрепаратів комплексу спаяних органів в місці прошивки брижі 12-палої кишки показало, що в групі Контрольна патологія 1 у 66,7 % щурів є добре помітні білясті ущільнення біля ниток і площинні спайки з прилеглою петлею товстої кишки, а у 33,3 % тварин - є ще і спайки з хвостовою долею печінки.

10 У групі Лігатура + Фармацевтична композиція під впливом фармацевтичної композиції ВГК у 83,3 % тварин спостерігали мінімальні зміни в зоні прошивання, які характеризувалися тільки білястими ущільненнями біля ниток. Тільки у одного щура (16,7 % або у 1 із 6) ці ущільнення поєднувалися з одиничним точковим шнуроподібним зрощенням з прилеглою петлею товстої кишки.

15 У тварин групи Контрольна патологія 1 в зоні прошивки брижі навколо залишків ниток визначаються різні за розміром сформовані вогнища фіброзної тканини, в якій видно велетенські клітини чужорідного тіла (макрофаги). Як правило, запальна реакція в прилеглих ділянках брижі не виявлялася. У цій же зоні часто визначається цілий спайковий комплекс, що включає петлі, що зрослися, тонкої і товстої кишки, а в деяких випадках і частку печінки, дрібні ділянки зрощення печінки і підшлункової залози. Спайки характеризувалися як вже чітко орієнтованими, виражено фуксинофільними пучками колагенових волокон, так і більше пухкою структурою гранулярного типу з колагеновою волокниною з нечіткою подовжньою орієнтацією. У тканині спайок безпосередньо у серозній оболонки стінок кишок місцями видно велетенські клітини чужорідного тіла. У м'язовій оболонці кишок виявлені патологічні зміни у вигляді дистрофії і дезорганізації м'язових волокон, проникнення колагенових волокон в м'язову

20 тканину. У 66,7 % тварин маси фібрину відкладаються в місцях травмування, між сальником і прилеглою петлею товстої кишки розвиваються шнуроподібні і площинні спайки (2 бали). У 33,3 % тварин відмічені також і зрощення з капсулою хвостової долі печінки (3 бали).

30 У тварин із експериментальної групи Лігатура + Фармацевтична композиція ВГК в зоні втручання визначали значно менші за розміром, порівняно з експериментальною групою Контрольна патологія 1, інкапсульовані гранулами чужорідних тіл, фрагменти ниток, що не розсмокталися, з невеликими ділянками фіброзної тканини навкруги оточувала досить тонка зріла з'єднувально-тканинна капсула. Спайок петель кишок в зоні прошивки у переважної більшості щурів не виявлено, місцями відмічено лише "огрублення" прошарків пухкої волокнистої сполучної тканини, що розділяє часточки жирової тканини сальника. Тільки у одного

35 щура відмічена невелика спайка між петлями кишок.

Вивчення впливу фармацевтичних композицій на розвиток спайок в черевній порожнині щурів після механічного ушкодження серозної оболонки червоподібного відростка сліпої кишки, викликаного скарифікацією, показало наступні результати.

40 Після механічного ушкодження серозної оболонки червоподібного відростка сліпої кишки, викликаного скарифікацією, у тварин експериментальних груп не спостерігали значимих порушень трофічних процесів і загального функціонального стану організму, на що вказує динаміка маси тіла щурів - це видно із даних, наданих у таблиці 8.

Таблиця 8

Час експерименту	Маса тіла щурів, г		
	Експериментальна група - Контрольна патологія 2	Експериментальна група – Скарифікація + Фармацевтична композиція ВГК	Експериментальна група - Скарифікація + Фармацевтична композиція НГК
Початковий стан	196,67±5,47	185,00±6,83	185,00±6,83
3 доби	187,50±6,09	180,83±1,54	180,83±1,54
7 діб	201,67±3,80	186,67±10,67	186,67±10,67
14 діб	205,00±4,47	187,40±11,72	187,40±11,72

За результатами макроскопічного дослідження розвитку спайкового процесу в черевній порожнині щурів встановлено, що після механічного ушкодження серозної оболонки червоподібного відростка сліпої кишки, викликаного скарифікацією, у тварин групи Контрольна патологія 2 спостерігається розвиток спайкового процесу в 100 % випадків (6 з 6). В експериментальній групі Скарифікація + Фармацевтична композиція, фармацевтична композиція ВГК сприяє достовірному, порівняно з групою Контрольна патологія 2, зниженню кількості тварин із спайками до 16,7 % (1 із 6), і 50 % (3 із 6) під дією фармацевтичної композиції НГК - це видно із даних таблиці 9.

Таблиця 9

Експериментальна група	Кількість тварин в експериментальній групі	Кількість тварин із спайками	Частка тварин із спайками, у %
Контрольна патологія 2	6	6	100
Скарифікація + Фармацевтична композиція ВГК	6	1	16,7*
Скарифікація + Фармацевтична композиція НГК	6	3	50

Примітка: \* - відхилення показника, розраховане за допомогою кутового перетворення Фішера, достовірно відносно групи Контрольна патологія 2,  $p < 0,05$ .

Надана у таблиці 10 бальна оцінка вираженості спайкового процесу свідчить про значиму протиспайкову дію фармацевтичної композиції ВГК, на що вказує достовірне, порівняно з групою Контрольна патологія 2, зниження кількості балів у 3,2 разу, та протиспайкову дію фармацевтичної композиції НГК у 1,67 разу порівняно з Контрольною групою 2.

Таблиця 10

Експериментальна група	Кількість тварин в експериментальній групі	Вираженість спайкового процесу, бали
Контрольна патологія 2	6	2,00±0,00
Скарифікація + Фармацевтична композиція ВГК	6	0,63±0,26*
Скарифікація + Фармацевтична композиція НГК	6	1,2±0,00

Примітка: \* - відхилення показника, розраховане за допомогою методу Манна-Уїтні, достовірно відносно групи Контрольна патологія 2,  $p < 0,05$

- Визначення маси посіченого комплексу спаяних органів у щурів після механічного ушкодження ділянки серозної оболонки червоподібного відростка сліпої кишки, викликаного скарифікацією (дивитись таблицю 11), також показало, що фармацевтична композиція ВГК сприяє достовірному, порівняно з групою Контрольна патологія 2, зниженню маси комплексу спаяних органів у 1,5 разу, а фармацевтична композиція НГК - у 1,2 разу, що також вказує на виражену протиспайкову дію фармацевтичної композиції ВГК.

Таблиця 11

Експериментальна група	Маса комплексу спаяних органів, г
Контрольна патологія 2	0,99±0,08
Скарифікація + Фармацевтична композиція ВГК	0,67±0,05*
Скарифікація + Фармацевтична композиція НГК	0,8±0,05

Примітка: \* - відхилення показника, розраховане за допомогою методу Ньюмана-Кейлса, достовірно відносно групи Контрольна патологія 2,  $p < 0,05$

- Вивчення макропрепаратів комплексу спаяних органів в місці ушкодження ділянки серозної оболонки червоподібного відростка сліпої кишки, викликаного скарифікацією, показало, що в групі Контрольна патологія 2 у 100 % щурів (у 6 із 6) констатували помірні білясті нашарування на поверхні верхівки відростка і одиничні точкові шнуроподібні спайки між тілом відростка і належною петлею тонкої кишки.

- У групі Скарифікація + Фармацевтична композиція ВГК у 50 % щурів ніяких помітних змін тканин в місці втручання не виявлено. У 33,3 % тварин видно невеликі білясті нашарування на поверхні верхівки відростка, а у однієї тварини (16,7 %) - окрім них ще і одинична точкова шнуроподібна спайка з прилеглою петлею тонкої кишки.

- Морфологічні дослідження розвитку спайкового процесу в черевній порожнині щурів після механічного ушкодження ділянки серозної оболонки червоподібного відростка сліпої кишки, викликаного скарифікацією, показують, що у групі Контрольна патологія 2 на поверхні серозної оболонки верхівки червоподібного відростка видно помірно великі маси фібрину, які руйнують її, не лише тісно стикаючись з м'язовою оболонкою, але і частково заміщаючи м'язові волокна. Фібринові відкладення мають в основному пухкий волокнистий, фуксинофільний характер, варіабельне клітинне наповнення. У області тіла відростка, очевидно, на безпосередній ділянці механічної дії, збережені сліди травми і запалення, що зачіпають підслизовий шар і м'язову оболонку. На одних ділянках до серозної оболонки тіла відростка тісно прилягає незміненого виду сальник, місцями він "проникає" в м'язові волокна, а на окремих ділянках трансформується в зрілого виду спайку, яка поширюється і на прилеглу петлю тонкої кишки. Таким чином, після скарифікації поверхні червоподібного відростка сліпої кишки розвивається найменш виражений спайковий процес - 2 бали. У всіх щурів окрім відкладень фібринових мас на поверхні відростка виявлені точкові шнуроподібні спайки з належною петлею тонкої кишки.

- У групі Скарифікація + Фармацевтична композиція ВГК у 50 % щурів були відсутні фібринові нашарування на поверхні верхівки червоподібного відростка сліпої кишки. Сальник не змінений, вільно прилягав до тіла відростка. У 33,3 % тварин на серозній оболонці верхівки відростка спостерігали помірні фібринові нашарування. З'єднувально-тканинні прошарки сальника місцями огрубівали, але утворення спайок з петлею тонкої кишки не відмічено. І тільки у 16,7 % (у 1 із 6) щурів виявлені одиничні точкові зрощення з петлею тонкої кишки. Колагенові волокна спайок менш зрілі, чим у тварин з групи Контрольна патологія 2, порушень цілісності м'язової оболонки кишки не відмічено.

- Таким чином, інтраабдомінальне введення фармацевтичної композиції ВГК після скарифікації поверхні червоподібного відростка сліпої кишки запобігає розвитку спайок у 50 % тварин і знижує процес розвитку спайок - у 33,3 % щурів. Фармацевтична композиція морфологічно сприяє зниженню об'єму фібринових мас, що відкладаються, в місцях втручання, а також зменшує об'єм і поширення зрощень, перешкоджає прискореному дозріванню тканини спайок.

Вивчення впливу фармацевтичних композицій на розвиток спайок в черевній порожнині щурів після ушкодження вісцелярної поверхні і капсули селезінки, викликаного порошком пігулок Альтабору, показало наступні результати.



Після хімічного ушкодження вісцелярної поверхні і капсули селезінки, викликаного порошком пігулок Альтабору, у тварин експериментальних груп не спостерігали значимих порушень трофічних процесів і загального функціонального стану організму, на що вказує динаміка маси тіла щурів - це видно із даних, наданих у таблиці 12.

5

Таблиця 12

Час експерименту	Маса тіла щурів, у г		
	Експериментальна група - Контрольна патологія 3	Експериментальна група - Порошок пігулок Альтабору + Фармацевтична композиція ВГК	Експериментальна група - Порошок пігулок Альтабору + Фармацевтична композиція НГК
Початковий стан	231,66±3,33	198,33±3,07	200,33±3,07
3 доби	225,83±4,17	204,17±4,16	204,4±4,16
7 діб	225,83±5,07	205,83±3,27	205,83±3,27
14 діб	225,83±5,07	196,67±3,57	205,67±2,57

За результати макроскопічного дослідження розвитку спайкового процесу в черевній порожнині щурів встановлено, що після ушкодження вісцелярної поверхні і капсули селезінки, викликаного порошком пігулок Альтабору, у тварин групи Контрольна патологія 3 спостерігається розвиток спайкового процесу у 100 % тварин (у 6 із 6). В експериментальній групі Порошок пігулок Альтабору + Фармацевтична композиція, фармацевтична композиція ВГК сприяє достовірному, порівняно з групою Контрольна патологія 3, зниженню кількості тварин із спайками на 83,3 % (у 1 з 6), а фармацевтична композиція НГК - 50 % - це видно із даних таблиці 13.

10

15

Таблиця 13

Експериментальна група	Кількість тварин в експериментальній групі	Кількість тварин із спайками	Частка тварин із спайками, %
Контрольна патологія 3	6	6	100
Порошок пігулок Альтабору + Фармацевтична композиція ВГК	6	1	16,7*
Порошок пігулок Альтабору + Фармацевтична композиція НГК	6	3	50

Примітка: \* - відхилення показника, розраховане за допомогою кутового перетворення Фішера, достовірно відносно групи Контрольна патологія 3,  $p < 0,05$

Надана у таблиці 14 бальна оцінка вираженості спайкового процесу свідчить про значиму протиспайкову активність фармацевтичної композиції ВГК, на що вказує достовірне, відносно групи Контрольна патологія 3, зниження кількості балів у 2,3 разу, а протиспайкова активність фармацевтичної композиції НГК - у 1,5 разу.

20

Таблиця 14

Експериментальна група	Кількість тварин в експериментальній групі	Вираженість спайкового процесу, бали
Контрольна патологія 3	6	4,00±0,00
Порошок пігулок Альтабору + Фармацевтична композиція ВГК	6	1,71±0,64*
Порошок пігулок Альтабору + Фармацевтична композиція НГК	6	2,65±0,5

Примітка: \* - відхилення показника, розраховане за допомогою методу Манна-Уїтні, достовірно відносно групи Контрольна патологія 3,  $p < 0,05$

Визначення маси пошкоджене комплекс спаяних органів у щурів після хімічного ушкодження вісцелярної поверхні і капсули селезінки, викликаного порошком пігулок Альтабору (дивитись таблицю 15), також показало, що фармацевтична композиція ВГК сприяє достовірному, порівняно з групою Контрольна патологія 3, зниженню маси комплексу спаяних органів у 1,7 разу, а фармацевтична композиція НГК у 1,26 разу, що також вказує на виражену протиспайкову дію фармацевтичної композиції ВГК.

Таблиця 15

Експериментальна група	Маса комплексу спаяних органів, г
Контрольна патологія 3	1,77±0,10
Порошок пігулок Альтабору + Фармацевтична композиція ВГК	1,05±0,06*
Порошок пігулок Альтабору + Фармацевтична композиція НГК	1,4±0,05

Примітка: \* - відхилення показника, розраховане за допомогою методу Ньюмана-Кейлса, достовірно відносно групи Контрольна патологія 3,  $p < 0,05$

Вивчення макропрепаратів комплексу спаяних органів в місці ушкодження вісцелярної поверхні і капсули селезінки, викликаного порошком пігулок Альтабору, показало, що в групі Контрольна патологія 3 у 100 % щурів (у 6 із 6) зміни характеризувалися білястими напластованнями на діафрагмальній поверхні, що поширюються на більшу поверхню органа. Ці зміни поєднувалися з площинними спайками вісцелярної поверхні селезінки (шлунковій частині її) з прилеглою хвостовою частиною підшлункової залози.

У групі Порошок пігулок Альтабору + Фармацевтична композиція ВГК у 33,3 % щурів не було видимих змін поверхні органа. У 16,7 % щурів білясті нашарування поширювалися на діафрагмальній поверхні органа, а у 33,3 % щурів - теж на діафрагмальній поверхні органа. Тільки у 16,7 % щурів поширені білясті нашарування на діафрагмальній поверхні селезінки поєднувалися з невеликими спайками шлункової частини вісцелярної поверхні з прилеглою хвостовою частиною підшлункової залози.

Морфологічні дослідження розвитку спайкового процесу в черевній порожнині щурів після ушкодження вісцелярної поверхні і капсули селезінки, викликаного порошком пігулок Альтабору, показують, що у щурів групи Контрольна патологія 3 різко збільшена товщина капсули діафрагмальної поверхні органа за рахунок розростання колагенових волокон. Місцями видно і потовщення трабекули, що відходить від капсули. У ряді випадків в потовщеній капсулі видно досить великі вогнища запалення. В усіх тварин спостерігали площинні зрощення капсули вісцелярної поверхні селезінки з клітковиною, що оточує підшлункову залозу. У цих спайках основу тканини представляла широка мережа орієнтованих новоутворених колагенових волокон. Подекуди серед волокон видно окремі велетенські клітини чужорідного тіла. При забарвленні пікрофуксином по Ван-Гізон видно, що колагенові волокна як в капсулі, так і в спайках досить зрілі, виражено фуксинофільні. У ряду тварин виявлені спайки, що також формуються, зрощення ділянок сальника з клітковиною, що оточує долі підшлункової залози. Це досить великі поля густо-клітинної тканини з вкрапленнями хаотично розташованої

колагенової волокнини. У паренхімі залози виявлені явища запалення. Таким чином, видно, що при нанесенні чужорідного тіла - порошку пігулок Альтабору на вісцелярну поверхню селезінки, розвивається сильно виражений спайковий процес. У 100 % випадків відбувається нашаровування щільних мас фібрину, які зростаються з капсулою діафрагмальної поверхні, і розвиток щільних площинних спайок між ділянками сальника і вісцелярною поверхнею селезінки, а також клітковиною підшлункової залози і капсулою хвостової долі печінки - 4 бали.

У групі Порошок пігулок Альтабору + Фармацевтична композиція ВГК у 33,3 % щурів капсула діафрагмальної поверхні селезінки не змінена або зміни були дуже невеликі - подекуди на поверхні трохи потовщеної капсули видно нитки фібрину, одиничні велетенські клітини чужорідного тіла. Вісцелярна поверхня органа інтактна. У інших тварин відмічено помірно варіабельне потовщення капсули діафрагмальної поверхні. Колагенові волокна в ній дещо менш щільно упаковані порівняно з щурами із групи Контрольна патологія 3. На вісцелярній поверхні видно спайки з клітковиною, що оточує часточки підшлункової залози, але, на відміну від контролю, основу спайок представляла менш зріла ніжна пухка волокниста тканина.

Вивчення впливу фармацевтичних композицій на розвиток спайок в черевній порожнині щурів після хімічного ушкодження червоподібного відростка сліпої кишки, викликаного спиртовим розчином йоду, показало наступні результати.

Після хімічного ушкодження червоподібного відростка сліпої кишки, викликаного 5 % спиртовим розчином йоду, у тварин експериментальних груп не спостерігали значимих порушень трофічних процесів і загального функціонального стану організму, на що вказує динаміка маси тіла щурів - це видно із даних, наданих у таблиці 16.

Таблиця 16

Час експерименту	Маса тіла щурів, у г		
	Експериментальна група - Контрольна патологія 4	Експериментальна група - Розчин йоду + Фармацевтична композиція ВГК	Експериментальна група - Розчин йоду + Фармацевтична композиція НГК
Початковий стан	232,50±2,81	194,17±3,96	195,17±3,96
3 доби	225,83±4,17	195,00±6,58	195,00±6,58
7 діб	225,00±5,48	197,50±5,74	200,50±5,74
14 діб	225,83±5,07	190,00±4,65	200,00±4,65

За результатами макроскопічного дослідження розвитку спайкового процесу в черевній порожнині щурів встановлено, що після ушкодження червоподібного відростка сліпої кишки, викликаного спиртовим розчином йоду, у тварин групи Контрольна патологія 4 спостерігається розвиток спайкового процесу у 100 % випадків (у 6 із 6).

В експериментальній групі Розчин йоду + Фармацевтична композиція, фармацевтична композиція ВГК сприяє достовірному, порівняно з групою Контрольна патологія 3, зниженню кількості тварин із спайками на 50 % (у 3 із 6), а фармацевтична композиція НГК на 33 % (4 з 6) - це видно із даних таблиці 17.

Таблиця 17

Експериментальна група	Кількість тварин в експериментальній групі	Кількість тварин із спайками	Частка тварин із спайками, у %
Контрольна патологія 4	6	6	100
Розчин йоду + Фармацевтична композиція ВГК	6	3	50*
Розчин йоду + Фармацевтична композиція НГК	6	4	67

Примітка: \* - відхилення показника, розраховане за допомогою кутового перетворення Фішера, достовірно відносно групи Контрольна патологія 4,  $p < 0,05$

Надана у таблиці 18 бальна оцінка вираженості спайкового процесу свідчить про значиму протиспайкову активність фармацевтичної композиції ВГК, на що вказує достовірне, відносно групи Контрольна патологія 4, зниження кількості балів у 1,5 разу, а протиспайкова активність фармацевтичної композиції НГК - у 1,2 разу.

5

Таблиця 18

Експериментальна група	Кількість тварин в експериментальній групі	Вираженість спайкового процесу, бали
Контрольна патологія 4	6	3,00±0,00
Розчин йоду + Фармацевтична композиція ВГК	6	2,00±0,44*
Розчин йоду + Фармацевтична композиція НГК	6	2,5±0,25

Примітка: \* - відхилення показника, розраховане за допомогою методу Манна-Уїтні, достовірно відносно групи Контрольна патологія 4,  $p < 0,05$

Визначення маси посіченого комплексу спаяних органів у щурів після ушкодження червоподібного відростка сліпої кишки, викликаного спиртовим розчином йоду (дивитись таблицю 19), також показало, що фармацевтична композиція ВГК сприяє достовірному, порівняно з групою Контрольна патологія 4, зниженню маси комплексу спаяних органів у 1,7 разу, а фармацевтична композиція НГК - у 1,3 разу, що також вказує на більш виражену протиспайкову дію фармацевтичної композиції ВГК.

10

Таблиця 19

Експериментальна група	Маса комплексу спаяних органів, г
Контрольна патологія 4	1,64±0,08
Розчин йоду + Фармацевтична композиція ВГК	0,99±0,06*
Розчин йоду + Фармацевтична композиція НГК	1,25±0,05

Примітка: \* - відхилення показника, розраховане за допомогою методу Ньюмана-Кейлса, достовірно відносно групи Контрольна патологія 4,  $p < 0,05$

Вивчення макропрепаратів комплексу спаяних органів в місці ушкодження червоподібного відростка сліпої кишки, викликаного спиртовим розчином йоду, показало, що в групі Контрольна патологія 4 у 100 % щурів (у 6 із 6) відмічені значні білясті нашарування на верхівці відростка і площинні зрощення тіла з петлею прилеглої тонкої кишки.

15

У групі Розчин йоду + Фармацевтична композиція ВГК у 33,3 % щурів змін поверхні не виявлено, у 16,7 % тварин мали місце помірні білясті нашарування на верхівці відростка, які поєднувалися з точковими шнуроподібними зрощеннями з прилеглою петлею тонкої кишки. У 50,0 % щурів спостерігали виражені білясті нашарування на верхівці відростка і площинні зрощення з петлею тонкої кишки.

20

Морфологічні дослідження розвитку спайкового процесу в черевній порожнині щурів після ушкодження червоподібного відростка сліпої кишки, викликаного спиртовим розчином йоду, показують, що в усіх щурів групи Контрольна патологія 4 на верхівці червоподібного відростка простежені різні по вираженості фібринові відкладення у вигляді слабо фуксинофільної волокнистої або сітчастої маси з досить великим вмістом клітинних елементів. У м'язовому шарі відростка видно ділянки дистрофії. У області тіла відростка видно "підпаяні" до нього пасма сальника. Ці спайки місцями мали добре виражений волокнистий характер. Аналогічні спайки сальника виявлені і з прилеглою до сліпої кишки петлею тонкої кишки. У місцях зрощення визначається виражена дезінтеграція м'язових волокон, сполучна тканина спайки проростає м'язові волокна кишки. Після хімічного ушкодження поверхні червоподібного відростка сліпої кишки спиртовим розчином йоду розвивається виражений спайковий процес - у всіх щурів на

25

30

верхівці відростка відкладаються фібринові нашарування, які поєднуються з розвитком площинних спайок між тілом відростка і прилеглою петлею тонкої кишки - 3 бали.

У групі Розчин йоду + Фармацевтична композиція ВГК як на верхівці, так у тілі червоподібного відростка у 33,3 % щурів виявлені лише невеликі фібринові відкладення. При цьому м'язовий шар не пошкоджений. У 50 % тварин фібринові відкладення на верхівці відростка були потужніші, видно пасма сальника, які "підпаяні" до тіла відростка. Місцями вони зрілого волокнистого характеру, але проте м'язовий шар відростка практично не пошкоджений. Виявлені спайки і з відповідною петлею тонкої кишки. У місцях зрощення має місце дезінтеграція м'язових волокон, але сполучна тканина спайки не проростає м'язові волокна кишки. Тканина спайок менш зріла, чим у групі Контрольна патологія 4.

Таким чином, за результатами досліджень на чотирьох моделях спайкового процесу в черевній порожнині (прошивка шовковою ниткою брижі 12-палої кишки, скарифікація червоподібного відростка сліпої кишки, нанесення порошку пігулок Альтабору на вісцелярну поверхню селезінки, змазуванням 5 % спиртовим розчином йоду червоподібного відростка сліпої кишки) встановлено, що фармацевтична композиція ВГК проявляє виражену протиспайкову дію, зменшуючи при цьому кількість спайок, об'єм фібринових мас, що відкладаються в місцях хірургічного втручання, об'єм і поширення зрощень, а також перешкоджає прискореному дозріванню сполучної тканини спайок.

Фармацевтичні композиції за технічним рішенням проявляють широку терапевтичну активність, мають протизапальну, антисептичну, регенеруючу та зволожуючу дію, і зокрема, можуть використовуватись як засіб для прискорення загоєння ран. Для вивчення терапевтичної активності фармацевтичних композицій за прикладами 3,6 було проведено дослідження дії фармацевтичної композиції на загоювання ран на трьох моделях ран - рана від хімічного опіку, рана від термічного опіку, та "повношарова шкірна рана".

Ранозагоювальну дію фармацевтичних композицій вивчали на моделі рани від хімічного опіку у щурів, викликаного дією 20 %-ного розчину КОН. Під дією КОН на місці ураження активно розвивалася гіперемія, а потім ділянка шкіри покривалася некротичною кірочкою (струпом), яка підсихала, поступово відторгалася і відпадала. Лікування розпочинали з наступного дня, наносячи щодня по 0,4 г фармацевтичної композиції на усю поверхню рани тварин в експериментальній групі. Контролем служила група щурів з нелікованою раною. Періодично вимірювали площу ран в кожній групі тварин і проводили гістологічні дослідження ділянок тканини ранової поверхні. Процес загоєння рани проходив під струпом і полягав у відтягуванні країв рани, зменшенні її розмірів і закритті.

У контрольній групі на 16 день у 50 % тварин ще залишалися невеликі ділянки ран, що не зажили. У тварин експериментальної групи, в яких рани лікували, процес регенерації шкіри проходив значно швидше і вже до 11-го дня спостерігалось відторгнення струпа, а на 17 день відмічено закриття рани. Середній термін загоєння (епітелізації) рани в контрольній групі складав 23,5 доби, а в експериментальній групі - 16,4 доби.

Гістологічні дослідження тканини ранової поверхні показали, що при хімічному опіку шкіри спостерігається картина вираженого запального процесу. У контрольній групі на 5 день судини розширені і заповнені еритроцитами, значні крововиливи і набряк тканини під струпом, виражена лейкоцитарна інфільтрація. На 13 день досліду запальна реакція була менш виражена. На 18 день досліду ознаки запальної реакції були відсутні і спостерігалась епітелізація.

У групі, де рани лікували фармацевтичними композиціями ВГК та НГК більшу ранозагоювальну дію проявила композиція на основі НГК, на 5 день досліду запальний процес був менш виражений, чим в контрольній групі тварин. Гіперемія прилеглих тканин незначна, крововиливів не відмічено, на місці раневого дефекту з'явилася грануляційна тканина, по краях якої утворювався епітеліальний шар. Вже на 10-12 день новий епітеліальний шар покривав ділянку сполучної тканини, що утворилася на місці раневого дефекту шкіри. Отримані результати свідчать про ефективність використання фармацевтичної композиції на основі НГК для лікування ран від хімічного опіку, та прискорення процесу загоєння рани.

Ранозагоювальна дія фармацевтичних композицій на основі ВГК та НГК була вивчена на моделі рани від термічного опіку у щурів, викликаного локальною (площа ураження приблизно 300 кв. мм) дією високої температури 250 °С. Лікування, спостереження за тваринами проводили так само, як в прикладі 1. Під дією високої температури у щурів на шкірі спини виникав опік 3-ого ступеня, який протікав з явищами гнійного запалення і демаркації некротичної тканини, спостерігалось відшаровування усіх шарів епідермісу. Глибокі шари дерми, що збереглися, були набряклі, набряк поширювався на підшкірну клітковину. На межі

тканин, що омертвіли і життєздатних, через добу утворювався струп бурого кольору. Гістологічна картина опікової поверхні характеризувалася ознаками запального процесу.

У контрольній групі тварин до 15 дня струп підсихав і відпадав, а до 20 дня ознаки запалення були відсутні. З епітеліальних придатків шкіри і залишків мальпігієвого шару епідермісу, що збереглися, походило розростання епітелію по грануляції, за рахунок чого рани загоювалися тільки на 26 день.

В експериментальній групі фармацевтична композиція на основі НГК проявила більшу активність в порівнянні з ВГК, композиція на основі НГК активізувала процес загоєння рани - до 7 дня струп підсихав і відторгався, до 16 дня процес епітелізації повністю закінчувався, і до 22 дня спостерігалася закриття ранової поверхні волосним покривом. Отримані результати свідчать про ефективність використання фармацевтичної композиції для лікування ран від термічного опіку, та прискорення процесу загоєння рани.

Ранозагоювальна дія фармацевтичних композицій була вивчена на моделі "повношарової шкірної рани", яку отримували під загальним гексеналовим наркозом, посіченням у щурів в області передньої лопатки шкірного клаптя площею приблизно 200 кв. мм. Лікування, спостереження за тваринами проводили, як у прикладі 1. Гістологічна картина ранової поверхні характеризувалася ознаками гнійного запалення.

У контрольній групі тварин тільки на 12-у добу після початку експерименту починалося утворення грануляційної тканини, яка поступово заповнювала рановий дефект. На 21-у добу спостерігалася площинна епітелізація, а остаточне загоєння відбувалося до 27 дня.

В експериментальній групі при використанні фармацевтичних композицій на основі НГК та ВГК більшу активність проявила композиція на основі НГК, у тварин на 12-у добу після початку експерименту спостерігалася площинна епітелізація. Остаточне загоєння рани відбувалося до 17 дня. Отримані результати свідчать про ефективність використання фармацевтичної композиції на основі НГК для лікування ран від механічного впливу на шкіру, та прискорення процесу загоєння рани.

Таким чином, за результатами досліджень на трьох моделях ран встановлено, що фармацевтична композиція на основі НГК проявляє виражену терапевтичну активність щодо прискорення процесу загоєння ран різного походження.

Для вивчення впливу фармацевтичних композицій на розвиток спайок, дії фармацевтичних композицій на загоювання ран, було проведено дослідження на пацієнтах.

У дослідженні прийняли участь 85 пацієнтів. Всі включені в дослідження пацієнти були розділені на 4 клінічні групи. У кожній групі були виділені по 2 підгрупи, для яких використовувались фармацевтичні композиції ВГК та НГК, відповідні підгрупи були розділені ще на три підгрупи для дослідження дії фармацевтичних композицій із вмістом гіалуронової кислоти різної молекулярної маси. Підгрупи були порівнянні за кількісним складом, статтю, віком та виду виконаних операцій.

Таблиця 20

Розподіл обстежених хворих за статтю

Група			Чоловіки	Жінки
Контрольна група	НГК n=36	100 кДа	3	9
		250 кДа	6	6
		400 кДа	9	3
	ВГК n=36	500 кДа	8	4
		1 млн. Да	5	7
		2,5 млн. Да	6	6
1 група	НГК n=13	Препарат 1	3	2
		Препарат 2	2	2
		Препарат 3	2	2
	ВГК n=12	Препарат 4	2	2
		Препарат 5	2	2
		Препарат 6	2	2
2 група	НГК n=12	Препарат 1	2	2
		Препарат 2	2	2
		Препарат 3	2	2
	ВГК n=12	Препарат 4	2	2
		Препарат 5	2	2
		Препарат 6	2	2
3 група	НГК n=12	Препарат 1	-	4
		Препарат 2	-	4
		Препарат 3	-	4
	ВГК n=12	Препарат 4	-	4
		Препарат 5	-	4
		Препарат 6	-	4

Таблиця 21

Розподіл обстежених пацієнтів за віком

	Контрольна група		1-а група (n=25)		2-а група (n=24)		3-я група (n=24)	
Стать	НГК n=36	ВГК n=36	НГК n=13	ВГК n=12	НГК n=12	ВГК n=12	НГК n=12	ВГК n=12
Чоловіки	52,5±6,3	54,5±5,3	53,8±6,6	56,0±6,8	53,7±5,2	58,4±2,6	-	-
Жінки	51,6±4,8	57,5±3,3	59,9±2,2	62,5±4,8	60,6±5,1	64,1±3,7	27,4±3,9	30,4±2,0

В 1-шу групу увійшли 38 пацієнтів, котрі перенесли планову лапаротомію та резекцію органів (таблиця 22).

5

Таблиця 22

Операції, що були виконані в 1-й групі

Операція	Контрольна група						Основна група					
	НГК n=12			ВГК n=12			ВГК n=12			ВГК n=12		
	100 кДа	250 кДа	400 кДа	500 кДа	1 млн. Да	2,5 млн. Да	Препарат 1	Препарат 2	Препарат 3	Препарат 4	Препарат 5	Препарат 6
Резекція шлунка	1	-	1	1	1	1	1	2	2	1	2	2
Гастроектомія	1	1	1	-	1	1	1	-	1	1	-	-
Одноетапна резекція сигмовидної кишки	1	1	1	1	1	1	1	1	-	1	1	1
Одноетапна лівостороння геміколектомія	1	-	1	1	1	-	1	1	1	1	-	1
Одноетапна правостороння геміколектомія	-	1	1	1	-	1	1	-	-	-	1	-

Всім пацієнтам проводили післяопераційну ультразвукову діагностику спайкоутворення.

- 5 При порівнянні даних таблиць 23.1 та 23.2 видно, що на відміну від контрольної групи, до якої застосовувалися розчини гіалуронової кислоти різної молекулярної маси, в основній групі, до якої застосовувались препарати № 1-6 підпаювання петель тонкої кишки до серединного рубця зменшувалось на 20-25 %.

Таблиця 23.1

Амплітуда ковзання нутрощів у пацієнтів 1-ї групи (контроль)

Амплітуда, см	Контрольна група n=13											
	НГК						ВГК					
	100 кДа		250 кДа		400 кДа		500 кДа		1 млн. Да		2,5 млн. Да	
	3 доби	7 діб	3 доби	7 діб	3 доби	7 діб	3 доби	7 діб	3 доби	7 діб	3 доби	7 діб
Менше 1	3(75 %)	2(50 %)	2(66 %)	2(66 %)	3(75 %)	2(50 %)	2(50 %)	2(50 %)	2(50 %)	2(50 %)	2(50 %)	2(50 %)
Більше 1	1(25 %)	2(50 %)	1(33 %)	1(33 %)	1(25 %)	2(50 %)	2(50 %)	2(50 %)	2(50 %)	2(50 %)	2(50 %)	2(50 %)

Таблиця 23.2

Амплітуда ковзання нутрощів у пацієнтів 1-ї групи (основна)

Амплітуда, см	Основна група											
	НГК						ВГК					
	Препарат 1		Препарат 2		Препарат 3		Препарат 4		Препарат 5		Препарат 6	
	3 доби	7 діб	3 доби	7 діб	3 доби	7 діб	3 доби	7 діб	3 доби	7 діб	3 доби	7 діб
Менше 1	3(60 %)	2(40 %)	2(50 %)	2(50 %)	2(50 %)	2(50 %)	2(25 %)	2(50 %)	1(25 %)	2(50 %)	1(25 %)	1(25 %)
Більше 1	2(40 %)	3(60 %)	2(50 %)	2(50 %)	2(50 %)	2(50 %)	2(75 %)	2(50 %)	3(75 %)	2(50 %)	3(75 %)	3(75 %)

Примітка. \* - P <0,01 у порівнянні з контрольною групою

10

При порівнянні дії препаратів 1-3 та 4-6 видно, що препарати 4-6 значно знижують можливість утворення спайок, а саме на 20-25 %.



Проте така оцінка при безсумнівній перевазі відсутності інвазії не дозволяє визначити поширеність спайкового процесу серед відділів черевної порожнини і макроскопічний характер спайок.

До 2-ої групи віднесено 48 пацієнтів, які перенесли двоетапну лапаротомну колоректальну операцію з інтервалом більше 2 міс. (таблиця 24):

Таблиця 24

Операції, що були виконані в 2-й групі

Операція	Контрольна група						Основна група					
	НГК n=12			ВГК n=12			НГК n=12			ВГК n=12		
	100 кДа	250 кДа	400 кДа	500 кДа	1 млн.Да	2,5 млн.Да	Препарат 1	Препарат 2	Препарат 3	Препарат 4	Препарат 5	Препарат 6
Лівостороння геміколектомія	1	2	3	1	1	1	1	1	1	2	1	2
Резекція сигмовидної кишки	1	2	1	2	1	1	3	2	2	2	2	2
Колоректальна передня резекція	2	-	1	1	2	1	1	1	1	1	1	-

Всім пацієнтам при повторному втручанні виконувалася інтраопераційна діагностика розповсюдження спайкового процесу по анкеті в 13-ти областях очеревини.

Таблиця 25

Схема оцінки спайкового процесу при загальнохірургічних операціях (анкета)

Анатомічна область	спайки							
	наявність		тяжкість			розповсюдженість		
	є	не має	не має обл.	плівкові, помірні	щільні, виражені	<1/3	1/3-2/3	>1/3
Парієтальні спайки								
Краніальна передня парієтальна очеревина								
Краніальна парієтальна очеревина справа								
Краніальна парієтальна очеревина зліва								
Каудальна передня парієтальна очеревина								
Права стінка таза								
Ліва стінка таза								
Вісцеральні спайки								
З великим сальником								
З тонкою кишкою								
У підпечінковому просторі								
З правою половиною ободової кишки								
З лівою половиною ободової кишки								
Біля ректосигмоїду								
У матково-прямокишковому просторі								

Таблиця 26.1

Бальна оцінка спайкового процесу при загальнохірургічних операціях в кожній з 13 областей

Спайки	Залучено					
	<1/3 області		1/3-2/3 області		>2/3 області	
	плоскісні	щільні	плоскісні	щільні	плоскісні	щільні
100 кДа	5	6	6	6	5	3
250 кДа	4	6	5	5	5	3
400 кДа	4	6	5	5	4	3
500 кДа	4	5	5	4	4	3
1 млн. Да	3	5	4	4	4	3
2,5 млн. Да	3	5	4	4	3	3

Примітка. \* - Немає спайок - 0 балів

Таблиця 26.2

Бальна оцінка спайкового процесу при загальнохірургічних операціях в кожній з 13 областей

Спайки	Залучено					
	<1/3 області		1/3-2/3 області		>2/3 області	
	плоскісні	щільні	плоскісні	щільні	плоскісні	щільні
Препарат 1	4	5	4	6	3	3
Препарат 2	4	5	4	5	3	3
Препарат 3	4	5	3	5	3	3
Препарат 4	3	4	3	4	3	2
Препарат 5	2	4	3	4	3	2
Препарат 6	1	4	3	3	2	2

Примітка. \* - Не має спайок - 0 балів

З наведених вище таблиць 26.1 і 26.2 видно, що застосування фармацевтичних композицій (препарат 1-6) призводить до зменшення утворення спайок на 76 %.

У 3-ю групу увійшло 48 пацієнтів, які перенесли лапароскопічні операції на придатках матки з приводу трубно-перитонеального безпліддя з інтервалом 2 міс. (таблиця 27).

Таблиця 27

Операції, що були виконані в 3-й групі

Операції	Контрольна група						Основна група					
	НГК n=12			ВГК n=12			НГК n=12			ВГК n=12		
	100 кДа	250 кДа	400 кДа	500 кДа	1 млн. Да	2,5 млн. Да	Препарат 1	Препарат 2	Препарат 3	Препарат 4	Препарат 5	Препарат 6
Адгезіоліз у різноманітних сполученнях із цистектоміями та неосальпінгостоміями	1	1	1		1	1	1	1	1	2	3	3
Різнорозмірні сполучення цистектомій та неосальпінгостомій без адгезіолізу	1	1	2	1	1	1	1			1		
Операції з приводу малих форм ендометріозу (1-5 осередків)	1		1	1		1	1	2	2		1	1
Операції з приводу легких форм ендометріозу (6-15 осередків)	1		1	1	1	1		1	1	1		
Операції з приводу помірних форм ендометріозу (16-40 осередків)	2	1	1	1	2	1	1			1		

Оцінку спайкового процесу виконували при первинній лапароскопії за бальною системою AFS (американського суспільства фертильності). Вторинне спайкоутворення оцінювали при релапароскопії або кульдоскопії, також за бальною системою AFS.

Класифікація Американського товариства фертильності (1979) виявляє 4 ступеня тяжкості захворювання залежно від кількості та розмірів осередків ураження спайками (American Fertility Society. Classification of endometriosis // Fertil. Steril. - 1979, Vol. 32, № 5-6, 633-634):

I - наявність 1-5 спайок - відносять до легкого ступеня;

II - 6-15-до помірного;

III - 15-30 - до тяжкого;

IV - понад 30 вогнищ класифікують як поширений ендометріоз.

У 1985 році на основі цієї класифікації була опублікована система бальної оцінки ступеня поширення спайкового процесу (таблиця 28).

Таблиця 28

Спайки (об'єм пошкодженої тканини)			< 1/3 запаяно	1/3-2/3 запаяно	> 2/3 запаяно
Яєчники	Правий	Ніжні	1	2	4
		Щільні	4	8	16
	Лівий	Ніжні	1	2	4
		Щільні	4	8	16
Труби	Права	Ніжні	1	2	4
		Щільні	4*	8*	16
	Ліва	Ніжні	1	2	4
		Щільні	4*	8*	16

\*Повністю запаяний фімбріальний відділ труби слід оцінювати ">16"

Таблиця 29.1

Бальна оцінка спайкового процесу при загально хірургічних операціях в кожній з 13 областей (група 3 контроль)

Спайки	Залучено					
	<1/3 області		1/3-2/3 області		>2/3 області	
	плоскісні	щільні	плоскісні	щільні	плоскісні	щільні
100 кДа	5	6	6	6	5	3
250 кДа	4	6	5	5	5	3
400 кДа	4	6	5	5	4	3
500 кДа	4	5	5	4	4	3
1 млн. Да	3	5	4	4	4	3
2,5 млн. Да	3	5	4	4	3	3

Примітка. \* - Не має спайок - 0 балів

Таблиця 29.2

Бальна оцінка спайкового процесу при загально хірургічних операціях в кожній з 13 областей (група 3 основна)

Спайки	Залучено					
	<1/3 області		1/3-2/3 області		>2/3 області	
	плоскісні	щільні	плоскісні	щільні	плоскісні	щільні
Препарат 1	4	5	4	6	3	3
Препарат 2	4	5	4	5	3	3
Препарат 3	4	5	3	5	3	3
Препарат 4	3	4	3	4	3	2
Препарат 5	2	4	3	4	3	2
Препарат 6	1	4	3	3	2	2

Примітка. \* - Не має спайок - 0 балів

За даними шкали AFS із таблиць 29.1 та 29.2 видно, що тяжкість поширення спайкового процесу в малому тазі при використанні препаратів 1-6 зменшилася в середньому відповідно на 76 %.

При ТВ УЗД у гінекологічних хворих не було виявлено: 1) розмивання меж яєчника, яке визначається як відсутність чіткого контуру яєчника протягом більше 304 його протяжності 2) зв'язку яєчника з маткою, яка зберігалася при пальпації живота; 3) збільшення відстані від яєчника до датчика більше 11 мм, яке зберігалася при пальпації живота.

У дослідженні препаратів 1-6 на ранозагоювальну дію взяли участь 24 пацієнти. Пацієнти мали різні поверхневі ушкодження (дена ран були представлені м'язовою тканиною). Пацієнтів було розділено на 12 груп по 2 людини, яким відповідно призначали препарати 1-6 та гіалуронову кислоту різної молекулярної маси.

У першу добу після застосування препаратів 1-6 макроскопічні краї ран були помірно інфільтровані, зберігалася набряклість і гіперемія шкірних покривів навколо ран, поверхня ранового дефекту була покрита фібринозною плівкою; ексудат серозно-гнійного характеру був помірної кількості. На другу добу розмір ранового дефекту зменшується з середньому на 30 %, зберігається інфільтрація країв ран, незначна кількість серозного ексудату; на дні рани є мляві грануляції. На 3-4 добу запальні симптоми купіруються, і починається активне гранулювання.

Таблиця 30

## Швидкість загоювання ран

	Строк, доби		
	Появлення грануляцій	Початок епітелізації	Загоєння
100 кДа	3	5	11
250 кДа	4	6	11
400 кДа	4	7	12
500 кДа	5	7	13
1 млн. Да	5,5	8	13
2,5 млн. Да	6	9	14
Препарат 1	2,5	4,5	9,5
Препарат 2	3	5	11
Препарат 3	4	5,5	11
Препарат 4	4	6	11
Препарат 5	5	6	11
Препарат 6	5	6	11

Як видно з таблиці 30, препарати 1-6 сприяють скорішому загоюванню ран завдяки присутності декаметоксину у складі, що сприяє обеззараженню поверхні рани і надає змогу епітелію з більшою швидкістю відновлюватись.

Також було проведено дослідження фармацевтичних композицій ГК + декаметоксин.

У порівняльному дослідженні ефективності і переносимості фармацевтичної композиції ГК з декаметоксином при гострій вагінальній інфекції взяли участь 90 жінок (45 з діагнозом бактеріальний вагіноз і 45 - вагінальний кандидоз). 50 пацієнтів отримували фармацевтичну композицію ГК з декаметоксином (5 мл 1-2 рази на день), 25 пацієнтів - 0,5 % фармацевтичну композицію ГК з хлоргексидином (2,5 г/добу), 15 пацієнтів - 2 % фармацевтичну композицію ГК метронідазолом один раз в день. Тривалість проведення досліджень - 4 тижні.

При бактеріальному вагінозі клінічне лікування спостерігалось у 90 % пацієнтів, які отримували фармацевтичну композицію ГК з декаметоксином, у порівнянні з 75 % у групі пацієнтів, які отримували фармацевтичну композицію ГК з хлоргексидином; також у випадку з застосуванням фармацевтичну композицію ГК з декаметоксином відзначалось значне зниження рН піхви до 3 тижні дослідження (у випадку з хлоргексидином до 4 тижні). При вагінальному кандидозі клінічне лікування спостерігалось у 85 % пацієнтів, які отримували фармацевтичну композицію ГК з декаметоксином, у порівнянні з 80 % у групі жінок, які отримували фармацевтичну композицію ГК з хлоргексидином.

При проведенні досліджень фармацевтичної композиції ГК з декаметоксином не було виявлено будь-яких серйозних небажаних явищ. Переносимість фармацевтичної композиції була оцінена як "дуже хороша" більшістю (90 %) пацієнтів.

Таким чином, при бактеріальному вагінозі і вагінальному кандидозі фармацевтична композиція ГК з декаметоксином показала свою ефективність, і короткий курс терапії даною фармацевтичною композицією еквівалентний по ефективності стандартними методиками.

Для вивчення біоадгезивної властивості при застосування в медицині фармацевтичної композиції ГК з декаметоксином було проведено наступні дослідження:

Було проаналізовано перебіг пологів у 120 жінок. Основну групу (1-а група) склали 60 пацієнтів, пологи у яких велися з використанням фармацевтичної композиції ГК з декаметоксином і гіалуриновою кислотою. Контрольну групу (2-а група) склали 60 пацієнтів пацієнтів, у яких при проведенні пологів даний гель не використовувався.

Середній вік породіль основної групи склав 28 роки, контрольної групи - 29 роки. Було виявлено, що число первісток в основній групі склало 30 (50 %), в контрольній групі - 32 (53,3 %).

Повторні пологи мали місце в основній групі у 25 (41,6 %) жінок, у 20 (33,3 %) - в контрольній групі.

Треті і більше пологи були відзначені у 5 (8,3 %) породіль основної групи і у 8 (13,3 %) - контрольної.

Травми м'яких тканин родових шляхів в анамнезі мали 20 (33,3 %) пацієнтів основної групи і 15 (25 %) - контрольної; розриви шийки матки були в анамнезі у 5 (8,3 %) жінок основної та у 5 (8,3 %) - контрольної групи; травми промежини - у 12 (20 %) і 10 (16,6 %) породіль відповідно.

Всі жінки як основної, так і контрольної груп надходили в родові відділення в першому періоді пологів. Протягом усього періоду пологів здійснювалося моніторингове спостереження за станом плоду і скорочувальної активністю матки.

5 Фармацевтична композиція ГК з декаметоксином застосовували під час пологів при кожному вагінальному огляді, починаючи з першого: 5 мл гелю рівномірно розподіляли по вагінальному родовому каналу. Додаткове нанесення гелю здійснювали через 15-30 хвилин після розриву плодових оболонок або амніотомії.

Результат:

10 Аналіз травматизму піхви мали місце у 5 (8,3 %) жінок основної групи і у 10 (16,6 %) - контрольної групи. Розриви шийки матки були виявлені нами у 3 (5 %) пацієнтів 1-ї групи і у 15 (25 %) - контрольної. У 2 випадках (3,3 %) у породіль основної групи (великий плід) і в 3 (5 %) випадках у контрольній групі (великий плід, загрозливий розрив промежини за старим рубцем) була проведена епізіотомія.

15 Біль як низька була оцінена 35 (58,3 %) породіль основної і 15 (25 %) - контрольної груп; як помірна - 36 (60 %) - основна група, і 32 (53,3 %) - контрольна. Скарги на виражену біль пред'являли 5 (8,3 %) пацієнок 2-ї групи. В основній групі скарг на виражений біль в пологах не було.

20 Таким чином, використання при веденні пологів фармацевтичної композиції ГК з декаметоксином дозволило знизити кількість випадків травматизму м'яких тканин статевих шляхів, скоротити тривалість пологів і знизити частоту оперативного розродження. Крім того, у всіх пацієнтів контрольної групи відзначалося зниження больового синдрому, що за суб'єктивними відчуттями жінок значно полегшує перебіг пологів.

Переваги фармацевтичної композиції:

25 Фармацевтична композиція має сильні біоадгезивні властивості і високу здатність зв'язувати воду. Дані властивості фармацевтичній композиції забезпечує гіалуронова кислота, яка входить до складу фармацевтичної композиції (ГК пов'язує і утримує воду. Одна її молекула пов'язує до тисячі молекул води).

30 Як результат, дана фармацевтична композиція утворює слабов'язку біоадгезивну плівку на вагінальному пологовому каналі, знижуючи тертя між ним і дитиною, яке може призводити до ускладнення процесу пологів. Дана плівка зберігає природну вологість шкіри, не порушуючи газообміну.

Також одним з основних переваг гіалуронової кислоти це те, що ГК є природним компонентом нашого організму, тому чудово сумісна з шкірою і не викликає алергічних реакцій та подразнень.

35

Таблиця 31

Порівняння антимікробної активності  
фармацевтичної композиції ГК з декаметоксином

Збудники	ГК + декаметоксин	ГК + хлоргексидин	ГК + метронідазол	Контроль
<i>Candida albicans</i>	++	+	+	++
<i>Gardnerella vaginalis</i>	+++	+	+	++
<i>Bacteroides urealyticus</i>	++	+	+	++
<i>Trichomonas vaginalis</i>	+	-	+	++
<i>Chlamydia trachomatis</i>	+	-	+	++
<i>Haemophilus influenza</i>	++	-	+	++
<i>Enterococcus faecalis</i>	+++	++	++	++
<i>Streptococcus agalactiae</i>	+++	+	++	++
<i>Streptococcus pyogenes</i>	+++	++	++	++
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	+++	++	++	++
<i>Staphylococcus aureus</i>	+++	++	++	++

«-» Відсутність активності;  
«+» Низька активність;  
«++» Хороша активність;  
«+++» Висока активність

Висновок: за результатами порівняльних досліджень фармацевтична композиція ГК з декаметоксином проявляє бактерицидну дію по відношенню до анаеробних бактерій, і  
5 бактериостатичну по відношенню до найпростіших. Активна відносно більшості штамів мікроорганізмів, які викликають бактеріальний вагіноз: *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Mobiluncus* spp., *Peptostreptococcus* spp.

Для досліджень фармацевтичних композицій було застосовано багато сучасних досліджень, проте в описі представленої лише частину досліджень, яка має показати досягнення  
10 поставлених задач, проте ні в якому разі не обмежує технічне рішення.

З представлених досліджень є очевидним, що фармацевтичні композиції на основі стабілізованого розчину гіалуронової кислоти та /або її фармацевтично прийнятних солей разом з декаметоксином та/або його водорозчинних солей надають ефективну дію як для запобігання спайкоутворенню так і для ранозагоюючої, бактерицидної дії. Фармацевтичні композиції з ВГК і  
15 декаметоксином в більшій мірі спрямовані на запобігання спайкоутворенню, ніж НГК, проте НГК більше ефективна з інфекціями в різних частинах організму. І тому такі композиції можуть бути застосовані в деяких випадках окремо. А в деяких разом. Бо ефективне поєднання таких композицій може охопити весь спектр дії препарату від вагінальних інфекцій, родів, оперативного лікування та уникнення спайкоутворення до загоєння ран різного походження.

20

## ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Фармацевтична композиція на основі стабілізованого розчину двох активних речовин, яка **відрізняється** тим, що стабілізований розчин двох активних речовин містить як першу активну речовину низькомолекулярну гіалуронову кислоту та/або її фармацевтично прийнятну сіль, причому молекулярна маса такої кислоти та/або солі може бути від 100 кДа до 400 кДа, як другу активну речовину - декаметоксин або його розчинну у воді сіль, стабілізатор, який є фармацевтично прийнятною сіллю, що здатна до розчинення у воді і дисоціації у водних розчинах на катіони металів та аніони кислотних залишків або сумішшю таких солей, при цьому стабілізатор має здатність утворювати одночасно з гіалуроною кислотою та/або її фармацевтично прийнятною сіллю та з декаметоксином та/або його розчинною у воді сіллю розчинні у воді сполуки, а також містить принаймні одну фармацевтично прийнятну добавку.
2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить компоненти в такому співвідношенні, мг/мл:
 

низькомолекулярна гіалуронова кислота та/або її фармацевтично прийнятна сіль з молекулярною масою від 100 кДа до 400 кДа	1-50
декаметоксин та/або його розчинна у воді сіль	0,01-10
стабілізатор	1-60
фармацевтично прийнятна добавка	1-60
вода	решта до 1 мл.
3. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що стабілізатор є нетоксичною сіллю або малотоксичною сіллю неорганічної кислоти, органічної монокарбонної або дикарбонної кислоти, або будь-якою сумішшю таких солей.
4. Фармацевтична композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що стабілізатор є хлоридом натрію, сукцинатом натрію, лактатом натрію, хлоридом цинку, сульфатом цинку або будь-якою сумішшю цих солей.
5. Фармацевтична композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що фармацевтично прийнятною сіллю низькомолекулярної гіалуронової кислоти є гіалуронат натрію.
6. Фармацевтична композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що як фармацевтично прийнятну добавку містить агент для корегування рН або буфер.
7. Фармацевтична композиція за п. 6, яка **відрізняється** тим, що буфер містить фосфатний буфер або цитратний буфер, або ацетатний буфер, або сукцинатний буфер, або тріс-гідрохлоридний буфер, або малеатний буфер.
8. Фармацевтична композиція за п. 6, яка **відрізняється** тим, що як агент для корегування рН містить речовину із ряду: хлористоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, гідроксіоцтова кислота, молочна кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, маленова кислота, бурштинова кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, аскорбінова кислота, оцтовокислий амоній, розчин аміаку, гідроксид лужноземельного металу, гідроксид лужного металу, натрію карбонат, натрію гідрокарбонат, натрію фосфат.
9. Фармацевтична композиція за п. 6, яка **відрізняється** тим, що як стабілізатор містить сукцинат натрію, а як агент для корегування рН містить бурштинову кислоту.
10. Фармацевтична композиція за п. 6, яка **відрізняється** тим, що як стабілізатор містить лактат натрію, а як агент для корегування рН розчину містить молочну кислоту.
11. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що її застосовують для пригнічення спайкового процесу.
12. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що її застосовують для захисту органів від утворення спайок та загоювання ран з одночасною протизапальною дією.
13. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що як фармацевтично прийнятну добавку містить принаймні один вживаний допоміжний фармацевтичний компонент для переведення її в лікарську форму від м'якої до рідкої.
14. Фармацевтична композиція за п. 13, яка **відрізняється** тим, що її лікарською формою є аерозоль, суспензія, сироп, краплі, розчин для ін'єкцій, крем, гель, мазь, паста, лінімент, розчин для зовнішнього застосування, розчин для внутрішнього застосування.



15. Фармацевтична композиція за п. 13, яка **відрізняється** тим, що як фармацевтично прийнятну добавку містить принаймні один допоміжний фармацевтичний компонент із ряду: регулятор в'язкості, консервант, антиоксидант.
- 5 16. Фармацевтична композиція за п. 15, яка **відрізняється** тим, що як регулятор в'язкості містить речовину з ряду: похідне алкілцелюлози, похідне гідроксіалкілцелюлози, метилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксибутилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, крохмаль, ксантанова камедь, гуарова камедь, поліакрилові кислоти та їх солі, співполімери метакрилату, поліетиленоксид, поліпропіленоксид, похідні хітину, крохмаль, пектин, альгінова кислота, циклодекстрин, агар-агар, карагенан.
- 10 17. Фармацевтична композиція за п. 15, яка **відрізняється** тим, що як консервант містить речовину із ряду: хлорид лауралконію, хлорид бензалконію, хлорид бензододецинію, хлорид цетилпіридину, цетримід, доміфен бромід, бензиловий спирт, хлорбутанол, о-крезол, хлорокрезол, фенол, етилфеніловий спирт, бензойна кислота, натрію бензоат, сорбінова кислота, калієва сіль сорбінової кислоти, параамінобензойна кислота, метилпарагідроксибензоат, пропілпарагідроксибензоат.
- 15 18. Фармацевтична композиція за п. 15, яка **відрізняється** тим, що як антиоксидант містить речовину із ряду натрію метабісульфіт, натрію бісульфіт, натрію сульфід, натрію тіосульфат, аскорбінова кислота.
- 20 19. Фармацевтична композиція за п. 14, яка **відрізняється** тим, що її лікарською формою є гель, містить низькомолекулярну гіалуронову кислоту та/або її фармацевтично прийнятну сіль з молекулярною масою від 100 кДа до 400 кДа, декаметоксин та/або його розчинну у воді сіль, лактат натрію, молочну кислоту та воду, як допоміжні фармацевтичні компоненти містить гліцерин та гідроксипропілметилцелюлозу, при такому співвідношенні компонентів, мг/мл:
- |  |                |
|--|----------------|
| низькомолекулярна гіалуронова кислота та/або її фармацевтично прийнятна сіль з молекулярною масою від 100 кДа до 400 кДа | 2-8            |
| лактат натрію  | 0,5-3          |
| молочна кислота  | 0,1-1          |
| декаметоксин та/або його розчинна у воді сіль  | 0,05-0,5       |
| гліцерин   | 20-50          |
| гідроксипропілметилцелюлоза  | 15-50          |
| вода   | решта до 1 мл. |
- 25 20. Фармацевтична композиція за п. 14, яка **відрізняється** тим, що її лікарською формою є гель, містить низькомолекулярну гіалуронову кислоту та/або її фармацевтично прийнятну сіль з молекулярною масою від 100 кДа до 400 кДа, декаметоксин та/або його розчинну у воді сіль, лактат натрію, молочну кислоту та воду, як допоміжні фармацевтичні компоненти містить гліцерин та гідроксипропілметилцелюлозу, при такому співвідношенні компонентів, мг/мл:
- |   |                |
|---|----------------|
| низькомолекулярна гіалуронова кислота з молекулярною масою від 100 кДа до 400 кДа | 5              |
| лактат натрію   | 1,42           |
| молочна кислота   | 0,36           |
| декаметоксин та/або його розчинна у воді сіль                                     | 0,2            |
| гліцерин  | 30             |
| гідроксипропілметилцелюлоза   | 30             |
| вода  | решта до 1 мл. |

30

---

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

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