



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **105500**

(13) **U**

(51) МПК

A61K 38/43 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2015 08389**

(22) Дата подання заявки: **26.08.2015**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **25.03.2016**

(46) Публікація відомостей **25.03.2016, Бюл.№ 6**
про видачу патенту:

(72) Винахідник(и):

Верьовка Сергій Вікторович (UA)

(73) Власник(и):

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ
ОТОЛАРИНГОЛОГІЇ ІМ. ПРОФ. О.С.
КОЛОМІЙЧЕНКА НАМН УКРАЇНИ",
вул. Зоологічна, 3, м. Київ, 03068 (UA)**

(54) КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЗАГОЄННЯ РАН

(57) Реферат:

Композиція для загоєння ран, на основі іммобілізованих протеолітичних ферментів. Замість індивідуального ферменту містить широкоспецифічний мультиферментний комплекс, який іммобілізований на нерозчинному нанопористому носії, причому композиція додатково містить гідрофільний полімерний гель у співвідношенні з нерозчинною складовою відповідно до виду та стану рани.

UA 105500 U

Корисна модель належить до медицини і може бути використана для прискорення загоєння ран з гнійно-запальними та некротичними процесами.

Протеолітичні ферменти набули широкого застосування для сприяння загоєнню ран з гнійно-некротичними процесами за рахунок розщеплення некротизованих тканин та запобігання накопиченню ендотоксинів [1-4]. Завдяки некротолітичній та протизапальній дії протеолітичні ферменти сприяють очищенню поверхні рани та росту грануляцій. Водночас застосування протеолітичних ферментів пов'язане з цілою низкою побічних ефектів, що зумовлюють протипоказання та методичні ускладнення. Так, до протипоказань локального застосування протеолітичних ферментів належать гіперчутливість, серцева недостатність, емфізема легень, некомпенсовані форми туберкульозу легень, дистрофія та цироз печінки, вірусний гепатит, панкреатит, ураження нирок, геморагічні діатези тощо. Всі ці протипоказання зумовлені здатністю продуктів протеолізу до всмоктування в оточуючі тканини з ураженням останніх [5]. Найпоширенішими побічними ефектами є розвиток алергічних реакцій та підвищення температури. Подібні препарати не слід вводити до вогнищ запалення, кровоточивих ран, на поверхню виразок злоскісних пухлин. Необхідність підтримки як самої рани, так і застосованих ферментвмісних препаратів в зволоженому стані робить необхідним застосування зовнішнього дренажу та частої зміни накладеного покриття, що може бути виконане лише за умов стаціонару.

Відомий препарат "Террилітин" являє собою розчинний або іммобілізований на нерозчинному носії комплекс протеолітичних ферментів з пліснявого гриба *Aspergillus terricola* [6,7]. Препарату притаманні всі наведені недоліки, пов'язані з побічними ефектами продуктів протеолізу та з необхідністю підтримки постійного зволоження рани.

Відоме потенційне ранове покриття з трипсином, іммобілізованим в модифікований полі-N-вінілпіролідон [8], що обрано за прототип. До недоліків прототипу спільно зі всіма наведеними належить застосування в якості ферментативної складової трипсину (К.Ф.3.4.21.4). Специфічність дії цього ферменту обмежена розщепленням пептидних зв'язків, утворених карбоксильними групами лізину та аргініну, він є вразливим до інактивації присутніми в тканинах організму білковими інгібіторами протеїназ (головним чином - α_1 -інгібітором протеїназ та α_2 -макроглобуліном), а за надлишку - активаційною дією по відношенню до присутніх в тканинах організму проферментів, про факторів тощо. Тим самим дія аналогу пов'язана як з недостатньо глибоким розщепленням продуктів некрозу тканин, так і з принциповим обмеженням щодо кількості застосованої ферментної складової.

В основу запропонованої корисної моделі поставлено задачу підвищення ефективності заживлення ранової поверхні за рахунок підсилення некротолітичної дії, зменшення побічних ефектів та спрощення застосування через виключення багаторазової обробки рани.

Поставлена задача досягається тим, в "Композиції для загоєння ран" на основі іммобілізованих протеолітичних ферментів згідно корисної моделі замість індивідуального ферменту містить широкоспецифічний мультиферментний комплекс, який іммобілізований на нерозчинному нанопористому носії, причому композиція додатково містить гідрофільний полімерний гель у співвідношенні з нерозчинною складовою відповідно до виду та стану рани.

Результат використання запропонованої композиції досягнуто за рахунок забезпечення глибокого розщеплення продуктів некрозу, відсутності негативного впливу як ферментативної складової, так і продуктів протеолізу на оточуючі здорові тканини та забезпеченні постійної гідратованості рани та ранового покриття протягом всього курсу лікування.

Композиція для загоєння ран виконана відповідно до прикладів конкретного використання.

Приклад 1. Вибір протеолітичної складової. В якості протеолітичної складової вибрано препарат "Проназа", що являє собою суміш частково очищених протеолітичних ферментів з мікробів *Streptomyces griseus*. Суміш містить нейтральні та лужні протеїнази, близькі по характеру дії до хімотрипсину та карбоксипептидаз. Молекулярна маса компонентів - від 16 до 20 кДа. Виявляє широку субстратну специфічність, при pH 7-8 розщеплює в казеїні та альбуміні 80-85 % пептидних зв'язків, широко використовується для глибокого розщеплення білків на амінокислоти та малі пептиди.

Приклад 2. Вибір нерозчинного гідрофільного нанопористого носія. В якості нерозчинної складової може бути запропоновано "Spheron" - гранульований полімерний макросітчастий оксиділакрилатний гель, що застосовується в певних видах хроматографії. Він є біологічно інертним, гідрофільним, хімічно стійким та механічно твердим. Макросітчасті гранули препарату Spheron 100 000 [LC] проникні для молекул з молекулярною масою 10^8 Да, а розміри гранул - 25-43 мкм - виключають неконтрольоване проходження через біологічні бар'єри. Внутрішня поверхня носія становить $0.96 \text{ м}^2/\text{мл}$, що забезпечує розміщення основної маси іммобілізованих ферментів всередині гранули [9]. Тим самим досягається високий рівень локальної концентрації

широкоспецифічних ферментів, що піддають розчинні компоненти некротизованих тканин глибокому розщепленню на амінокислоти та малі пептиди за відсутності контакту зі здоровими тканинами.

Приклад 3. Вибір гідрофільного водорозчинного полімерного гелю. В якості водорозчинного гідрофільного полімеру може бути запропоновано будь-який з біосумісних полімерів, що в останні роки набули широкого вжитку в медицині та косметології. Нами обрано поліетиленгліколь (ПЕГ) - полімер з формулою $[-CH_2-CH_2-O]_n-$, що застосовується як харчова добавка E1521 та становить основу кремів та мазей. Виявляє сильні осмотичні властивості, тобто добре утримує вологу. Мазі на основі ПЕГ застосовують для лікування опіків завдяки здатності всмоктувати ексудат з подальшим перенесенням білкових складових на зовнішнє марлеве покриття. ПЕГ з молекулярною масою понад 1500 Да не здатен до проходження в клітини оточуючих тканин. Виявляє слабку антисептичну дію.

Приклад 4. Імобілізація протеолітичного комплексу "Проназа" на нерозчинному нанопористому полімерному носії Spheron 100 000 [LC]. Ковалентну імобілізацію протеолітичного комплексу "Проназа" на оксіалкілакрилатному гелі Spheron 100 000 [LC] проводили за класичною методикою ковалентної імобілізації білків на активованих бромцjanом носіях з вільними гідроксигрупами [10]. Після ковалентної імобілізації отриманий гель переносили в 50 % розчин поліетиленгліколю з молекулярною масою 6000 Да в 0.05 М калій-натрій фосфатному буфері pH7.4.

Джерела інформації:

1. Стручков В.И., Григорян А.В. Протеолитические ферменты в гнойной хирургии. М.: "Медицина", 1970, 408 с.

2. Лечебные свойства протеолитических ферментов и их применение в клинике. В кн.: К.Н. Веремеенко. Ферменты протеолиза и их ингибиторы в медицинской практике. К.: "Здоров'я", 1971, С. 36-70.

3. Имобилизованные протеолитические ферменты в лечении гнойно-некротических процессов, п/ред. Салганика Р.И. и Когана А.С., Новосибирск, 1981, 140 с.

4. Протеиназы, их активаторы и ингибиторы в патогенезе и лечении некоторых заболеваний. В кн.: К.Н. Веремеенко, О.П. Голобородько, А.И. Кизим. Протеолиз в норме и при патологии. К.: "Здоров'я", 1988, С. 128-162.

5. Заболотний Д.І., Кизим О.Й., Верьовка С.В. Патологічні ефекти інтоксикації клітинних мембран ендogenous пептидами (огляд літератури і власних досліджень) // Журн. НАМІ України.-2011.-17, № 3. - С. 201-207.

6. Райко И.Е. Исследование биохимических и лечебных свойств нативного и иммобилизованного террилитина / Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Киев - 1989.

7. Веремеенко К.Н., Опанащенко Г.А., Карпенко Г.Ф. Применение террилитина в сочетании с лизоцимом для лечения послеоперационных ран у больных с раком гортани // Вестник отоларингологии.-1985. - № 6. - С.65-69.

8. Романовская И.И. Потенциальное раневое покрытие с трипсином, иммобилизованным в модифицированный поли-Ы-винилпирролидон // Доповіді НАН України.-2009. - № 9. - С. 182-186.

9. Имобилизованные ферменты, п/ред. И.В. Березина и В.К. Антонова. М: Изд-во МГУ, 1976, Т. 1,2.

10. Туркова Я. Применение аффинной хроматографии для количественной оценки комплексообразования. В кн.: Аффинная хроматография. М.: Мир, 1980, С. 44-61.

11. Lowry O., Rosebrough N., Fair A., Randall R. Protein measurement with the Folin phenol reagent // J.Biol.Chem.-1951.-193, N 1. - P.265-276.

12. Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. Протеолиз в норме и при патологии. Киев: Здоров'я.-1988.-200 с.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Композиція для загоєння ран, на основі імобілізованих протеолітичних ферментів, яка **відрізняється** тим, що містить широкоспецифічний мультиферментний комплекс, який імобілізований на нерозчинному нанопористому носії, причому композиція додатково містить гідрофільний полімерний гель у співвідношенні з нерозчинною складовою відповідно до виду та стану рани.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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