



УКРАЇНА

(19) UA (11) 40655 (13) C2

(51) 7 A61K9/06, A61K31/19,
A61K31/535, A61K31/167,
A61P17/02, A61P31/04МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГНІЙНО-НЕКРОТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ

(21) 97031189

(22) 18.03.1997

(24) 15.08.2001

(46) 15.08.2001, Бюл. № 7, 2001 р.

(72) Ляпунов Микола Олександрович, Лисокобилка
Олексій Андрійович, Маслоva Наталія Федорівна,
Бомко Тетяна Василівна, Даценко Олексій Бори-
сович, Бобкова Людмила Миколаївна, Бо-
лоховська Валентина Антонівна(73) ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР ЛІКАР-
СЬКИХ ЗАСОБІВ

(56) 1. EP 0047647 A2, 17.03.82.

2. WO 88/07364 A1, 06.10.88.

3. Перцев И.М., Даценко В.М., Гунько В.Г. Разра-
ботка лекарственных препаратов многонаправлен-
ного действия на гнойно-воспалительный процесс:
обоснование состава, производство, клинический
опыт применения // Фармац. Журнал. – 1991, № 3,
с. 56–61.(57) Средство для лечения гнойно-некротических
процессов, содержащее антибактериальное и
местноанестезирующее средства, гелеобразова-
тель и полиэтиленоксид-400, отличающееся тем,
что в качестве антибактериального средства оно
содержит офлоксацин, а в качестве мест-
ноанестезирующего - тримекаин или лидокаин, в
качестве гелеобразователя - проксанол-268, а
также дополнительно содержит протеазу-С, про-
пиленгликоль и воду очищенную, при следующем
соотношении компонентов, мас. %:

Офлоксацин	0,05-0,50
Тримекаин или лидокаин	1,00-6,00
Протеаза-С	0,50-3,00
Проксанол-268	15,00-25,00
Пропиленгликоль	25,00-78,40
Полиэтиленоксид-400	5,00-20,00
Вода очищенная	остальное.

Изобретение относится к медицине и хими-
ко-фармацевтической промышленности, в част-
ности, к созданию и производству средств для ле-
чения гнойно-некротических процессов.

Известно антимикробное средство мазь
"Диоксиколь", содержащее в своем составе диок-
сидин, тримекаин, метилурацил, полиэтиленок-
сид-1500 и полиэтиленоксид-400. Препарат при-
меняют при лечении гнойных ран, ожогов, эмпи-
мы плевры, тромбофлебитов, эндометритов, яз-
венно-некротического стоматита, экссудативно-
воспалительных процессов на коже [1].

Известно средство мазь "Аспераза", содер-
жащее в своем составе протеолитический фер-
мент асперазу, глицерин, лимонную кислоту, про-
пиленгликоль, натрий фосфорнокислый двузаме-
щенный, вазелин, эмульгатор № 1 и воду дистил-
лированную [2].

Известно средство мазь "Ируксол", содер-
жащее в своем составе в 1 г 10 мг левомицетина и
0,6 г клостридиопептидазы А с сопутствующими
ферментами в липофильной безводной основе.

Препарат оказывает антимикробное дейст-
вие, способствующее очищению ран от некроти-

ческих тканей, ускоряющее процесс заживления
гнойных ран [3].

Наиболее близким к заявляемому является
лекарственное средство "Левосин" – комбиниро-
ванная мазь, содержащая левомицетин, сульфа-
диметоксин, метилурацил, тримекаин, полиэтиле-
ноксид-1500 и полиэтиленоксид-400. Препарат об-
ладает выраженным антимикробным, противовос-
палительным, некротическим и обезболиваю-
щим действием и применяются для лечения гной-
ных ран в I фазе воспалительного процесса [4].

К недостаткам прототипа и аналогов сле-
дует отнести то, что они обладают менее выра-
женной антимикробной активностью, как по силе,
так и по широте спектра действия; не обладают
направленной некротической активностью,
обеспечивающей тотальный лизис нежизнеспо-
собных тканей, включая коллаген; не обладают
продолжительным дегидратирующим действием
в пораженной зоне, одновременно ограждающим
нормальные здоровые ткани от избыточной дегид-
ратации.

В основу изобретения поставлена задача
создания средства для лечения гнойно-некроти-
ческих процессов путем тонкого подбора компо-

нентов, который в результате комплексного воздействия на пораженные зоны позволил бы достигнуть высокого уровня многонаправленной специфической активности с одновременным снижением или исключением отрицательных побочных явлений.

Поставленная задача решается тем, что средство для лечения гнойно-некротических процессов, содержащее антибактериальное и местноанестезирующее средства, гелеобразователь и полиэтиленоксид-400, в соответствии с изобретением в качестве антибактериального средства содержит офлоксацин, в качестве местноанестезирующего – тримекаин или лидокаин, в качестве гелеобразователя – проксанол-268, а также дополнительно содержит протеазу-С, пропиленгликоль и воду очищенную при следующем соотношении компонентов, мас. %:

Офлоксацин	0,05–0,50
Тримекаин или лидокаин	1,00–6,00
Протеаза-С	0,50–3,00
Проксанол-268	15,00–25,00
Пропиленгликоль	5,00–78,40
Полиэтиленоксид-400	5,00–20,00
Вода очищенная	Остальное.

Технический результат, получаемый при осуществлении изобретения, выражается в проявлении высокого уровня многонаправленной специфической активности с одновременным снижением и исключением отрицательных побочных явлений.

Заявляемое средство разрешено к медицинскому применению по следующим показаниям:

- в хирургии для лечения инфицированных ран (первая фаза раневого процесса) с зонами некрозов различной локализации и генеза, в том числе пролежней, трофических язв, диабетических ангиопатий, нагноившихся послеоперационных ран и др.;

- в комбустиологии для лечения инфицированных ожогов II–IV степени в стадии отторжения струпа для подготовки ожоговых ран к аутодермопластике;

- в травматологии для лечения гнойно-некротических ран мягких тканей;

- в радиационной медицине для лечения лучевых язв в эрозивно-некротической фазе.

Приводили конкретные примеры осуществления изобретения.

Пример 1. Заявляемое средство получают путем растворения офлоксацина и тримекаина в воде при нагревании и перемешивании до полного растворения лекарственных веществ. Затем получают мазевую основу, смешивая проксанол-268, пропиленгликоль и полиэтиленоксид-400, после чего полученную смесь нагревают при перемешивании до полного растворения проксанола-268. В расплавленную мазевую основу вводят водный раствор офлоксацина и тримекаина, после чего полученную массу охлаждают при перемешивании до 35–40°C. Затем в мазь вводят протеазу-С при перемешивании до получения однородной массы, которую охлаждают до 25°C и расфасовывают в тубы или банки из стекломассы оранжевого цвета.

Заявляемое средство имеет следующее соотношение компонентов, мас. %:

Офлоксацин	0,10
Тримекаин	3,00
Протеаза-С	2,00
Проксанол-268	19,00
Пропиленгликоль	58,30
Полиэтиленоксид-400	14,60
Вода очищенная	Остальное

Пример 2. Заявляемое средство получают путем растворения офлоксацина и лидокаина в воде очищенной при нагревании и перемешивании до полного растворения лекарственных веществ. Затем получают мазевую основу, смешивая проксанол-268, пропиленгликоль и полиэтиленоксид-400, после чего полученную смесь нагревают при перемешивании до полного растворения проксанола-268. В расплавленную мазевую основу вводят водный раствор офлоксацина и лидокаина, после чего полученную массу охлаждают при перемешивании до 35–40°C. Затем в мазь вводят протеазу-С при перемешивании до получения однородной массы, которую охлаждают до 25°C и расфасовывают в тубы или банки из стекломассы оранжевого цвета.

Заявляемое средство имеет следующее соотношение компонентов, мас. %:

Офлоксацин	0,10
Лидокаин	3,00
Протеаза-С	2,00
Проксанол-268	19,00
Пропиленгликоль	58,30
Полиэтиленоксид-400	14,60
Вода очищенная	Остальное

Пример 3. Заявляемое средство получают аналогично примерам 1 и 2 и имеет следующее соотношение компонентов, мас. %:

Офлоксацин	0,05
Тримекаин и лидокаин	1,00
Протеаза-С	0,50
Проксанол-268	15,00
Пропиленгликоль	78,40
Полиэтиленоксид-400	5,00
Вода очищенная	Остальное

Пример 4. Заявляемое средство получают аналогично примерам 1 и 2 и имеет следующее соотношение компонентов, мас. %:

Офлоксацин	0,05
Тримекаин и лидокаин	6,00
Протеаза-С	3,00
Проксанол-268	25,00
Пропиленгликоль	35,50
Полиэтиленоксид-400	20,00
Вода очищенная	Остальное

Качественный и количественный состав заявляемого средства полностью решает поставленную в изобретении задачу по созданию высокоэффективного средства для лечения гнойно-воспалительных процессов различной этиологии.

Основное действующее вещество офлоксацин выбран из ряда антибиотиков, имеющих фторхинолиновую структуру, как один из наиболее активных (в том числе ципринол и пefлоксацин). К этим фторхинолинам грамотрицательные бактерии обнаруживают высокую чувствительность, грамположительные – менее чувствительны, хотя их МПК₉₀ к стафилококку составляет 0,5–1 мг/мл, включая штаммы, резистентные к пенициллину, метициллину, гентамицину. Это свойство офлок-

сация особенно важно в условиях растущей антибиотикорезистентности современной раневой микрофлоры, что определило избирательное снижение их чувствительности к определенным многокомпонентным мазям. Так мазь "Левосин", в составе которой находится антибиотик левомицетин, антибактериальное действие которого дополняется сульфадиметоксином, сравнительно слабо подавляет рост клинических штаммов кишечных и синегнойных палочек. Мазь "Диоксиколь", в составе которой находится диоксидин, мало активна в отношении большинства грамположительных микроорганизмов, и т.д. Количественное содержание офлоксацина в заявляемом составе (0,05–0,5%) является необходимым и достаточным для проявления его специфической активности на заданном уровне.

Протеолитический фермент протеаза-С выбран для выполнения функции очищения ран от некротических тканей. Из терапевтических методов наиболее перспективным и биологически приемлемым на сегодняшний день является способ, связанный с местным применением протеолитических ферментов, в силу следующих преимуществ:

1. Избирательность действия, так как ферменты лизируют только мертвые ткани и, в отличие от хирургической или химической некрэктомии, они не нарушают здоровые участки кожи, которые могут быть очагами островковой грануляции и эпителизации.

2. Ферментная очистка ран является наиболее физиологичным методом, поскольку в естественных условиях при альтерации тканей также выделяются протеолитические ферменты.

3. Протеолитические ферменты обычно обладают фибринолитическим действием, которое играет большую роль в процессах заживления ран, так как для длительно незаживающих ран различной этиологии характерен низкий уровень фибринолитической активности.

4. Применение ферментов при лечении гнойных ран снижает антибиотикорезистентность их микрофлоры, уменьшает ее вирулентность.

Концентрация протеазы-С в составе заявляемого средства (0,5–3%) определялась экспериментально в сравнении с аналогами, содержащими ферменты: мазь "Ируксол", мазь с ферментом "Аспераза", водные растворы трипсина различной концентрации. В таблицах 4–5 приводятся результаты исследований, подтверждающие преимущества мази "Офлотримол-П", содержащей протеолитические фермент протеазу-С в заявленных количественных значениях.

Введение в состав заявляемого средства местных анестетиков – тримекаина или лидокаина, является обоснованным. Необходимость местной анестезии в I фазе раневого процесса обусловлена тем, что многие гнойно-некротические процессы сопровождаются сильной болью. Мазевые основы, обладающие выраженной дегидратирующей активностью, при этих патологиях также вызывают боль. При аппликациях протеолитических ферментов на раны может появляться чувство жжения. Выбор тримекаина и лидокаина из ряда других анестетиков также оправдан: тримекаин по силе и длительности местноанестезирующего

эффекта превосходит новокаин в 3 раза. Тримекаин, также как и лидокаин, обладает антиаритмическими свойствами и сохраняет свою активность (в отличие от новокаина) в кислой среде, которой характеризуются гнойные раны.

Концентрация тримекаина и лидокаина в заявляемом составе определялась экспериментально в сравнении с 2% водными растворами этих веществ. Как следует из полученных результатов, действие тримекаина и лидокаина в составе мазей является дозозависимым: наибольший прирост анестезирующего эффекта наблюдается при увеличении концентрации анестетиков от 1 до 3%. Дальнейшее увеличение их концентрации (до 6%) не приводит к существенному усилению местноанестезирующего эффекта, следовательно, увеличение концентрации выше 3% является нерациональным.

В процессе экспериментов было установлено, что мази с изученными концентрациями анестетиков быстро снижают болевую чувствительность животных (например, крыс). Так, уже на 10-й минуте после нанесения мазей наблюдается достоверное отличие в их действии по сравнению с мазевой основой. Наиболее интенсивный эффект мазей с различными концентрациями анестетиков проявляется в период с 30 по 90 мин после их нанесения. Однако и к 120 мин болевая чувствительность крыс не возвращается к исходной. Такая длительность местноанестезирующего действия мазей отличает их от действия водных растворов анестетиков, время максимального эффекта которых составляет 10 мин, а к 60-й мин болевая чувствительность крыс возвращается к исходному уровню.

Заявляемое средство создано на гидрофильной основе, состав которой во многом определяет уровень выполнения основного назначения лекарственного средства – полное выздоровление больного. Так, дегидратирующее действие основы заявляемого средства проявляется как в отношении воспалительно измененных тканей, так на содержащуюся в них патогенную микрофлору. Обезвоживание микробных клеток сопровождается повышением их чувствительности к антимикробным препаратам, а ликвидация гипергидратации тканей ведет к восстановлению микроциркуляции и нормализации обменных процессов. Одновременно с этим полимерная основа мази связывает раневые токсины микробного и тканевого генеза, создавая тем самым благоприятные условия для проявления местного клеточного иммунитета. Вследствие этого существенно сокращаются (в 1,5–2 раза) сроки купирования перифокальной реакции и очищения ран от гнойно-некротического секвестра.

Несоблюдение заявляемых качественных и количественных значений основы мази приводит к нарушению физико-химических и технологических характеристик лекарственного средства, а значит, к снижению проявления его специфической активности.

Далее приводятся результаты клинических исследований заявляемого средства в сравнении со средством-прототипом.

Всем больным с острыми гнойными процессами мягких тканей и нагноением послеопера-

ционных ран под общим обезболиванием проводилась обработка гнойных очагов с удалением нежизнеспособных тканей. Затем поверхность обрабатывалась раствором перекиси водорода, проводился гемостаз и накладывалась мазь. Во внутренние полости (абсцессы) мазь вводилась шприцем после ее расплавления в термостате. В группе ожоговых больных проводился туалет ожоговых ран, вскрывались пузыри, удалялся отслоившийся некротизированный эпидермис, затем наносилась мазь. Последующие перевязки производились один раз в сутки до полного очищения ран и появления грануляций.

В контрольной группе лечение проводилось мазью "Левосин" (таблица 6).

Таким образом, заявляемое лекарственное средство, обладая многонаправленным действием при отсутствии нежелательных побочных эффектов найдет широкое применение в лечении

гнойно-воспалительных процессов различной этиологии.

Литература

1. Перцев И.М., Даценко В.М., Гунько В.Г. Разработка лекарственных препаратов многонаправленного действия на гнойно-воспалительный процесс: обоснование состава, производство, клинический опыт применения // Фармац. журн. – 1991. – № 3. – С. 56–61.

2. Патент РФ № 1729513, кл. А 61 К 37/48, 1992, Бюл. № 16.

3. Метяшин И.И. и др. Опыт лечения гнойных ран ируксомом. – Сов. мед., 1981, N 3, С. 65–68.

4. Перцев И.М., Даценко В.М., Гунько В.Г. Разработка лекарственных препаратов многонаправленного действия на гнойно-воспалительный процесс: обоснование состава, производство, клинический опыт применения // Фармац. журн. – 1991. – № 3. – С. 56–61. (прототип).

Таблица 1

Составы заявляемого средства и средства-прототипа

Заявляемое средство (мазь "Офлотримол-П")			Средство прототип (мазь "Левосин")		
Компоненты	Количественное содержание, %	Выполняемая функция	Компоненты	Количественное содержание, %	Выполняемая функция
Офлоксацин	0,05–0,50	Антибактериальное действие; антибиотик	Левомецетин	1,00	Антибактериальное действие; антибиотик
Протеаза-С	0,50–3,00	Некротическое действие; протеолитический фермент	Сульфадиметоксин	4,00	Антибактериальное действие; сульфаниламид
Тримекаин или лидокаин	1,00–6,00	Местноанестезирующее действие; анестетик	Тримекаин	3,00	Местноанестезирующее действие; анестетик
Проксанол-268	15,00–25,00	Гелеобразователь, консервант	Метилурацил	4,00	Стимулятор репаративных процессов; производное пиримидина
Пропиленгликоль	25,00–78,40	Гидрофильный растворитель, консервант	Полиэтиленоксид-1500	17,60	Гелеобразователь водное пиримидина
Полиэтиленоксид-400	5,00–20,00	Гидрофильный растворитель	Полиэтиленоксид-400	70,40	Гидрофильный растворитель
Вода очищенная	Остальное	Гидрофильный растворитель			

Таблица 2

Сравнительная антимикробная активность заявляемого средства-прототипа (метод колодцев)

Препараты сравнения	Зона задержки роста, мм				
	Rs. aur.	Pr. mir.	KL	E. coli	St. aur
Заявляемое средство (Офлотримол-П)	33,2±1,4	31,6±0,2	35,1±0,9	34,0±0,6	37,2±2,1
Прототип (Левосин)	29,3±1,8	12,1±3,5	18,7±1,8	27,4±1,8	29,3±1,2

Таблица 3

Антибактериальная активность заявляемого средства и прототипа в отношении стандартных и госпитальных микроорганизмов

Штамм бактерий		Диаметр зон задержки роста, мм	
Наименование	Количество	Заявляемое средство (мазь «Офлотримол-П»)	Средство-прототип (мазь «Левосин»)
Стандартные:			
S. aureus	43	28,6±0,5	24,5±1,1
E.coli	23	27,9±0,8	23,5±1,1
P. vulgaris	29	28,4±0,7	21,0±1,8
P. aeruginosa	15	27,1±0,9	8,6±1,9
K. pneumoniae	5	28,0±2,6	19,6±5,2
Госпитальные			
S. aureus ATCC 25923		32,0±0,4	22,0±0,3
E.coli ATCC 25922		37,5±0,5	24,1±0,4
P. vulgaris XZ 4636		38,0±0,3	22,1±0,2
K. pneumoniae III		27,0±0,2	Рост
P. aeruginosa ATCC 27853		29,5±0,5	Рост

Таблица 4

Некролитическая активность заявляемого средства

Препараты сравнения	Число опытов	Динамика снижения массы образца при экспозиции			
		1 сут	2 сут	3 сут	4 сут
Офлотримол-П	6	254±13	141±21	87±11	0
Офлотримол без протеазы-С	6	422±7	420±17	418±15	417±13

Таблица 5

Фибринолитическая активность заявляемого средства и аналогов, содержащих ферменты

Препараты сравнения		Площадь аон лизиса, мм ²	% лизиса
Наименование	Содержание фермента		
Заявляемое средство мазь "Офлотримол-П"	0,5%	1925±140	29,0
—"	1,0%	3740±115	66,3
—"	1,5%	6365±98	95,8
—"	2, %	6650±42	100
—"	3,0%	6650±35	100
Мазевая гидрофильная основа	0%	0	0
Мазь "Ируксол"	0,6 ЕД/г	0	0
Мазь асперазы	2,0%	1286±127	19,4
Водный раствор трипсина	0,25%	1730±144	26,1

Таблица 6

Лизис ожогового струпа под влиянием заявляемого средства и препаратов сравнения, содержащих ферменты

Препарат	Площадь лизированного струпа на ... сутки лечения, % от общей площади раны				
	2 сут.	4 сут.	8 сут.	10 сут.	17 сут.
Контроль	0	0	8,2 \pm 0,4	20,6 \pm 3,1	31,5 \pm 2,8
Мазь "Офлотримол"	0	6,3 \pm 0,9	20,2 \pm 3,5	32,2 \pm 3,0	55,5 \pm 4,7
Мазь с протеазой-С в конц. 0,5%	7,1 \pm 2,0	29,5 \pm 4,1	50,1 \pm 4,5	67,0 \pm 3,3	90,5 \pm 8,6
То же 1,0%	11,2 \pm 2,8	38,7 \pm 3,5	64,3 \pm 4,1	88,3 \pm 5,9	100
-" 1,5%	19,4 \pm 3,9	51,2 \pm 4,4	69,8 \pm 4,0	92,0 \pm 4,8	100
-" 2,0%	27,1 \pm 3,4	56,4 \pm 3,7	78,9 \pm 4,8	100	100
Мазь асперазы	5,0 \pm 0,8	25,1 \pm 2,9	34,1 \pm 4,4	42,5 \pm 5,7	79,2 \pm 6,6
Мазь "Ируксол"	9,4 \pm 0,9	31,4 \pm 5,7	68,1 \pm 3,9	100	100
Раствор трипсина	5,5 \pm 1,1	26,3 \pm 2,9	32,1 \pm 3,0	44,9 \pm 4,7	80,0 \pm 5,5

Таблица 7

Распределение больных по нозологическим формам заболеваний

Клиническая группа	Заболевание	Количество больных
I	Фурункулы, карбункулы, абсцессы, флегмоны, лимфадениты	19
II	Нагноение послеоперационных ран	11
III	Парапроктиты	36
IV	Трофические язвы нижних конечностей	9
V	Остаточные гнойники брюшной полости	5
VI	Ожоги	10

Таблица 8

Эффективность лечения ран заявляемым средством и средством-прототипом по клиническим критериям

Наименование препаратов сравнения	Исследуемый показатель			
	Сроки ликвидации перфоканального отека	Сроки некролиза	Появление грануляций	Полное выполнение дна и краев раны грануляциями
Мазь "Офлотримол-П"	2,2 \pm 0,2	2,8 \pm 0,2	3,1 \pm 0,4	4,7 \pm 0,7
Мазь "Левосин"	2,1 \pm 0,3	4,1 \pm 0,6	5,7 \pm 0,9	6,3 \pm 1,5

Тираж 50 экз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

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

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