



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.12.04

(21) Номер заявки
201700004

(22) Дата подачи заявки
2014.11.13

(51) Int. Cl. **A61K 9/14** (2006.01)
A61K 31/718 (2006.01)
A61K 31/717 (2006.01)
A61P 7/04 (2006.01)

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ С ГЕМОСТАТИЧЕСКИМ И
РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ**

(43) 2017.08.31

(86) PCT/RU2014/000860

(87) WO 2016/076744 2016.05.19

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ФАРБЕР БОРИС СЛАВИНОВИЧ;
ФАРБЕР СОФЬЯ БОРИСОВНА (RU)**

(72) Изобретатель:
**Фарбер Борис Славинович, Фарбер
Софья Борисовна (RU), Мартынов
Артур Викторович, Маныч Дмитрий
Александрович (UA)**

(74) Представитель:
Васильева Г.С. (RU)

(56) US-B2-8575132
Sosudorasshiriaiushchie sredstva. Bolshaia
sovetskaia entsiklopediia. M., Sovetskaia
entsiklopediia, 1696-1978 [on-line] [retrieved
on 17.07.2015] Found on the Internet:
<URL: <http://dic.academic.ru/dic.nsf/bse/134626/Sosudorasshiriaiushchie>>

Bendazol (Bendazol): instruktsiia, primenie
i the claims. Entsiklopediia lekarstv i tovarov
aptechnogo assortimenta (elektronnaia versiia),
[retrieved on 17.07.2015] Found on the Internet:
<URL: http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_42.htm>

Dipiridamol (Dipyridamole: instruktsiia,
primenie i formula. Entsiklopediia lekarstv i
tovarov aptechnogo assortimenta, 2011 (elektronnaia
versiia) [on-line] [retrieved on 17.07.2015] Found
on the Internet: <URL: http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_829.htm>

Protamina sulfat (Protamine sulfate):
instruktsiia, primenie i formula. Entsiklopediia
lekarstv i tovarov aptechnogo assortimenta, 1999
(elektronnaia versiia) [on-line] [retrieved on
17.07.2015] Found on the Internet: <URL: http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2026.htm>

Aminokapronovaia kislota (Aminocaproic
acid): instruktsiia, primenie i formula.
Entsiklopediia lekarstv i tovarov aptechnogo
assortimenta, 2007 (elektronnaia versiia) [on-
line] [retrieved on 17.07.2015] Found on
the Internet: <URL: http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_350.htm>

Atseksamovaia kislota (Acexamic acid):
instruktsiia, primenie i formula. Entsiklopediia
lekarstv i tovarov aptechnogo assortimenta, 2005
(elektronnaia versiia) [on-line] [retrieved on
17.07.2015] Found on the Internet

TURAEV A.S. et al. "Gemostaticheskaia
aktivnost i sposobnost k rassasyvaniu
karboksimetiltellsiliulozy" KHimiko-
farmatsevticheskii zhurnal, Moscow "Meditsina"
1990, № 8, tom 24, p. 47-50
US-A-4405324

(57) Изобретение представляет собой фармацевтическую композицию в виде стерильного порошка для местного применения с кровоостанавливающим и ранозаживляющим действием, содержащую в качестве основного действующего вещества карбоксилированное производное полимера глюкопиранозы в виде стерильного порошка для местного применения с кровоостанавливающим и ранозаживляющим действием, содержащую в качестве основного действующего вещества карбоксилированное производное полимера глюкопиранозы в смеси с другими компонентами в расчете на 100 кг смеси 0,1-90 кг карбоксилированного производного полимера глюкопиранозы, 0,1-30 кг эpsilon-ацетил-аминокапроновой, эpsilon-аминокапроновой кислоты или их смеси, 0,1-10 кг протамина, 0,1-5 кг дипиридамола, 0,1-5 кг папаверина, 0,1-5 кг бендазола. Композиция может быть использована для быстрой остановки венозных и артериальных кровотечений травматического характера (огнестрельные и т.д.) и активации регенерации ран, в том числе послеоперационных, ожоговых, полостных, травматических, в том числе огнестрельных. Область применения - фармация, хирургия, медицина катастроф, первая медицинская помощь.

Область техники

Изобретение относится к фармации и ургентной медицине, хирургии, а именно к местно применяемым порошкообразным композициям для быстрой остановки кровотечений у людей и животных.

Терминология

Фармацевтическая композиция с гемостатическим действием - смесь нескольких веществ, в том числе нескольких биологических активных кровоостанавливающих и ранозаживляющих, а также нескольких вспомогательных и формообразующих веществ в виде стерильного порошка для местного применения, которая может применяться в том числе для ускорения заживления ран, остановки кровотечений как при капиллярных, венозных, так и при артериальных кровотечениях благодаря способности быстро набухать в ране и тампонировать ее. Аналогом предложенного средства является препарат "Целокс" (Celox), способный всасывать кровь из раны и превращаться в гель, тем самым закрывая открытые кровотечения.

Карбоксилированное производное полимера глюкопиранозы - $[C_6H_7O_2(OH)_{3-x}(O-R-COOH)_x]_n$, где $x = 0,05-3$, $R = -CH_2-$; $-CO-CH_2-CH_2-$; $-CO-CH=CH-$ и др.) - производное полимера глюкопиранозы, в котором карбоксилирование остатков глюкозы ведут путем введения карбоксильной группы ($-COOH$) алкилированием или ацилированием гидроксильных остатков глюкозы (глюкопиранозы); мономеры глюкопиранозы соединены между собой 1,4-гликозидными связями. Модификация спиртовых гидроксильных групп глюкопиранозы может быть осуществлена с разной степенью замещения ($x = 0,08-3$) путем карбоксилирования (карбоксицеллюлоза или карбоксикрахмал). Для карбоксилирования полисахаридов могут быть использованы малеиновый, янтарный, фталевый и другие ангидриды ди- и поликарбоновых кислот, а для алкилирования такие вещества как монохлороуксусная кислота (образуются при этом карбоксиметилцеллюлоза либо карбоксиметилкрахмал).

Целлюлоза - один из самых распространенных природных полимеров полисахаридной природы, главная составная часть клеточных стенок растений, обуславливающая механическую прочность и эластичность растительных тканей. Макромолекулы целлюлозы построены из элементарных звеньев D-глюкозы, соединенных 1,4-β-гликозидными связями в линейные неразветвленные цепи. Средняя степень полимеризации целлюлозы (число гликозидных остатков) изменяется в широких пределах - от нескольких сотен (для целлюлозы вискозного волокна она составляет 300-500) до 10-14 тысяч (для целлюлозы хлопкового волокна и лубяных волокон). Целлюлоза имеет сложную надмолекулярную структуру. Первичный элемент - микрофибрилла, состоящая из нескольких сотен макромолекул и имеющая форму спирали (толщина 35-100, длина 500-600 нм и выше).

Карбоксиметилцеллюлоза - (КМЦ, целлюлозогликолевая кислота, $[C_6H_7O_2(OH)_{3-x}(OCH_2COOH)_x]_n$, где $x = 0,08-1,5$) - производное целлюлозы, в котором карбоксилирование целлюлозы ведут путем введения карбоксиметильной группы ($-CH_2-COOH$) через ковалентную связь с гидроксильными группами глюкозных мономеров. На-карбоксиметилцеллюлоза применяется в качестве пластификатора, загустителя, ресорбента. В качестве загущающего агента входит в состав зубной пасты, пищевых продуктов, косметики, лекарственных препаратов.

Карбоксипропилцеллюлоза - КППЦ, производное целлюлозы, в котором карбоксилирование целлюлозы ведут путем введения карбоксипропильной группы ($-CH_2-CH_2-CH_2-COOH$) через ковалентную связь с гидроксильными группами глюкозных мономеров. Используется в покрытиях таблеток и как пролонгирующее вспомогательное вещество при производстве различных лекарственных форм препаратов.

Карбоксиметилкрахмал - (CMS) представляет собой модифицированный крахмал, простой эфир крахмала, водорастворимый анионный полимер. Не имеет запаха, нетоксичен, имеет линейную форму при степени замещения выше 0,2 или более, растворим в воде. Формула $[C_6H_7O_2(OH)_2OCH_2COONa]_n$. Может быть использован как эмульгатор, загуститель, диспергирующий агент, стабилизатор, клеящее вещество, пленкообразующий агент, который широко используется в нефтяной, текстильной, химической, табачной, бумажной, строительной, пищевой, фармацевтической и других отраслях промышленности. Обычно используется его натриевая соль, также известная как (CMS-Na). Представляет собой белый или желтый порошок, без вкуса и запаха, нетоксичен, легко поглощает влагу. Растворим в спирте, эфире, хлороформе и других органических растворителях.

Эпсилон-аминокапроновая кислота - (6-аминогексановая кислота или ε-аминокапроновая кислота) - лекарственное гемостатическое средство, тормозит превращение профибринолизина в фибринолизин.

Эпсилон-ацетил-аминокапроновая кислота - ацетил-6-аминокапроновая кислота в виде натриевой соли применяется как лекарственный препарат под названием ацемин. Особенностью действия ацемина является способность очищать раны от некротических масс, уменьшать экссудацию, ускорять эпителизацию и регенерацию тканей. Применяют ацемин для лечения длительно незаживающих ран, ожогов, а также при закрытых переломах, особенно при длительном несрастании костей, для ускорения образования послеоперационного рубца.

Основание протамина - низкомолекулярный (4-12 кД) основной ядерный белок; у многих животных наряду с гистонами содержится в сперматозоидах, а у некоторых (например, у рыб) полностью за-

мещает гистоны; присутствие протамина защищает ДНК от действия нуклеаз и придает хроматину компактную форму. Является антагонистом гепарина и усиливает свертывание крови.

Активаторы накопления циклического аденозинмонофосфата - вещества, увеличивающие накопление в клетке циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), как правило, это активаторы аденилатциклазы (папаверин, бендазол) или ингибиторы фосфодиэстеразы (дипиридамола).

Аденозинмонофосфат циклический (цАМФ) - вторичный мессенджер клеток, участвующий в проведении внутриклеточных сигналов. Молекула аденозин 3,5-(фосфат) образуется в результате воздействия аденилатциклазы (АПК) на аденозинтрифосфат.

Главным элементом циклазной системы является аденилатциклаза, ассоциированная с мембраной клетки и образующая комплекс рецептор-G-белок/GTP:АЦК. G-белки взаимодействуют с АЦК. В результате изменяется функция цАМФ-зависимых протеинкиназ (A1 и A2) и концентрация цАМФ в клетке. цАМФ является ключевым фактором негативной регуляции функции ИКК, активирует протеинкиназу A, сохраняется в виде "вторичных мессенджеров" при воздействии на клетку стимуляторов - цитокинов, гормонов, митогенов и антигенов. При повышенном содержании цАМФ в тучных клетках ослабевает их ответ на сигналы, вызывающие дегрануляцию. Содержание цАМФ в клетке изменяется как на ранних этапах активации ИКК (распознавание и рецепция активаторов, изменение состояния мембраны клетки, активации киназного, фосфолипидного, кальмодулинового и коактивационного сигнальных путей), так и на поздних ее этапах (синтез цитокинов, пролиферация). цАМФ оказывает позитивный эффект на созревание и дифференцировку макрофагов, на их цитотоксическую активность. Активность цАМФ сигнального пути регулирует экспрессию генов c-fos и c-jun, фактора AP-1, проведение костимуляторных сигналов посредством повышения активности транскрипционных факторов CREB, CREM, ATF. Отрицательная регуляция цАМФ-зависимого сигнального пути осуществляется ферментом фосфодиэстеразой, разрушающим цАМФ. В лимфоцитах функционируют фосфодиэстеразы 3 и 4 типов.

Дипиридамола - dipiridamole, 2,6-бис[бис-(β-оксиэтиламино)-4,8-ди-N-пиперидино-пиримидо-(5,4-d)пиримидин.

Папаверин - 1-(3,4-диметоксибензил)-6,7-диметоксиизохинолин.

Бендазол - 2-(фенилметил)-1H-бензимидазол.

Предшествующий уровень техники

Препараты, основанные на производных целлюлозы.

Вследствие наличия в элементарных звеньях макромолекулы гидроксильных групп целлюлоза легко этерифицируется и алкилируется; эти реакции широко используются в промышленности для получения простых и сложных эфиров целлюлозы. Многие производные целлюлозы способны образовывать эластичные пленки, что обуславливает их применение в производстве разнообразных лекарственных средств.

Для процессов подготовки методом обратного осмоса воды высокого качества (в том числе и в медицинских целях) выпускают несколько марок ацетилцеллюлозных мембран (серия МГА), которые имеют селективность по хлориду натрия от 70 до 90%. Ультрацеллюлозные мембраны (размер пор от 5 до 50 нм) на основе ацетата целлюлозы применяют для очистки и концентрирования белков, ферментов, антибиотиков. Микрофильтрационные мембраны (размер пор от 100 до 1000 нм) используют в микробиологических, биологических и физико-химических анализах, для очистки растворов лекарственных препаратов от микроорганизмов, стерилизующей фильтрации, электрофоретического разделения белков сыворотки крови и других высокомолекулярных соединений.

Перспективным является применение ацетилцеллюлозы (АЦ) для микрокапсулирования низко- и высокомолекулярных лекарственных препаратов. Обычно полимерные микрокапсулы имеют размеры порядка десятков или сотен микрон, а толщина мембраны составляет сотые или десятые доли микрон. Микрокапсулированные лекарственные препараты (размер микрокапсул менее 20 мкм) вводятся в мазевые основы, используются для приготовления сиропов и других жидких лекарственных форм. Микрокапсулирование применяется при приготовлении инъекционных смесей в виде суспензий микрокапсул для внутримышечного и подкожного введения с контролируемым высвобождением.

Использование ацетилцеллюлозы для микрокапсулирования лекарственных препаратов позволило получить микрокапсулы со скоростью высвобождения препарата, зависящей от размера микрокапсулы.

Ацетаты целлюлозы используются в качестве полимерной проницаемой оболочки при иммобилизации ферментов (глюкооксидазы, инвертазы, эстеразы и др.), а также полиферментных систем (глюкозооксидазы и каталазы, глюкозооксидазы и пероксидазы). С использованием триацетата целлюлозы получены волокнистые иммобилизованные ферменты.

В производстве таблеток АЦ используется для создания пленки, предохраняющей лекарственное вещество от воздействия внешней среды, а также в качестве связывающего и гранулирующего вещества.

Водорастворимая АЦ применяется для покрытия таблеток различных препаратов (глюкозы, терпингидрата, асфена, аскофена, амидопирина и др.) и служит защитной оболочкой, обеспечивая пролонгированное действие лекарственного вещества.

Пленкообразующие свойства метилцеллюлозы (МЦ) позволяют использовать ее в качестве защитной оболочки лекарственных веществ для энтерального или местного применения. Путем растворения

или суспендирования лекарственных веществ различного назначения в растворе МЦ с концентрацией полимера до 60% получены лекарственные средства однократной дозировки в виде пленок толщиной 0,05-1 мм.

Из метилгидроксипропилцеллюлозы (МГПЦ) изготавливают пленочные покрытия для желудочно-растворимых твердых лекарственных форм.

Фталил, ацетилфталил, ацетилсукцинил - производные целлюлозы (выпускаются японскими фирмами) широко используются в производстве лекарственных средств. Оболочка таблеток из таких полимеров не растворяется в желудке (рН 1,4) и защищает лекарственное вещество от вредного воздействия содержимого желудка. Попадая в кишечник (рН 6,7-7,4), оболочка таблетки растворяется, что позволяет лекарству быстро всосаться в кровь.

Натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) может использоваться в качестве защитной оболочки суппозиториев, предназначенных для употребления в местах с жарким климатом. Таблетки с хорошим внешним видом и удовлетворительными характеристиками по прочности и распадемости в организме обычно получают при использовании (1-8)% растворов Na-КМЦ. Алюминиевая соль КМЦ в виде 1-5% водного раствора применяется для изготовления быстрорастворяющихся вагинальных таблеток.

Пленки Na-КМЦ обладают выраженным стимулирующим действием на репаративные процессы в инфицированных ранах кожи, ускоряют образование и созревание грануляционной ткани, активно влияют на процессы фибриллогенеза. Эффективным средством для лечения длительно не заживающих радиационных ожогов является мазь, представляющая собой гель Na-КМЦ, содержащий противовоспалительное вещество - фодомос. Мази на основе Na-КМЦ применяются в качестве светозащитных, покрывающих и охлаждающих паст. Бактерицидные жидкости, содержащие Na-КМЦ, образуют смываемые водой пленки и могут использоваться для обработки наружных ран.

Чистые гидрогели метилцеллюлозы используются как высыхающая мазь или влажная повязка, а также как защитные мази при работе с органическими растворителями и агрессивными средами. Для лечения кожных заболеваний, ожогов и местного обезболивания применяются мази на основе МЦ, содержащие анестетики, антибиотики, соли серебра, ртути, цинка и др.

Для лечения ран и ожогов предложено использование монокарбоксилцеллюлозы (МКЦ) в виде седиментационно устойчивой водной суспензии, которая образует на подсыхающей раневой поверхности пленку. Такая форма МКЦ может рассматриваться как биоматериал, сочетающий в себе свойства раневого покрытия и лечебного средства, стимулирующего заживление. Ускорение заживления ожогов с помощью МКЦ составляет 35%. Диапазон лечебного действия суспензии может быть значительно расширен за счет введения в ее состав биологически активных веществ.

Поскольку фармакологическое действие многих лекарственных веществ определяется наличием в их составе соответствующих химических групп, реализован новый подход к синтезу лекарственных полимеров с использованием химических свойств производных целлюлозы. Заданный характер фармакологического действия придается полимеру введением в полимерную цепочку соответствующих химических групп.

Пролонгированное действие лекарств может быть достигнуто и путем их присоединения к полимерной матрице относительно лабильной ковалентной связью, в частности сложноэфирной или амидной. Для получения такого рода производных реакцию фиксации лекарственного средства проводят с хлорангидридом карбоксиметилцеллюлозы.

Модифицированные крахмалы.

Крахмалы могут быть модифицированы несколькими способами с целью изменения их технологических и физико-химических свойств.

При нагревании с кислотой или в результате ферментативного гидролиза длинные цепи крахмала разрушаются на более простые молекулы с образованием низкомолекулярных декстринов, растворимых в воде (декстрин, полидекстрин и мальтодекстрин). Декстрины могут быть поперечно сшиты так, что цепи образуют петлю. Циклодекстрины - вещества, используемые в качестве солюбилизаторов гормонов и жирорастворимых витаминов.

Крахмалы преглютеинизируют (предварительно клейстеризуют) путем высокотемпературной экстракции для получения препарата мгновенной клейстеризации. Известен окисленный крахмал, полученный в реакции с натрием гипохлоритом, отличающийся образованием прозрачных и маловязких растворов. Введение карбоксиметильной группы делает крахмал менее склонным к разрушению при высокой температуре и бактериями. Карбоксиметилированный крахмал также называется крахмала гликолятом.

Карбоксиметильные группы увеличивают смачиваемость и растворимость крахмала, поэтому его часто используют в качестве дезинтегранта таблетированных лекарственных форм.

Введение более длинных углеродистых цепей (карбоксиэтильной или карбоксипропильной) уменьшает тенденцию крахмала к повторной кристаллизации. Это обстоятельство важно для увеличения срока стойкости фармацевтических гелей.

Крахмалы могут быть этерифицированы уксусной кислотой. Ацетилированный крахмал является отличным пленкообразователем.

Известна фармацевтическая композиция (US Patent 5773033 "Autologous isolated and purified fibrinogen with biocompatible anionic or cationic chitosan polymer"), представляющая собой хитозан/фибриноген, содержащие гемостатические агенты. Запатентованы агенты, содержащие фибриноген и хитозан, имеющие сильные гемостатические свойства и применимые в urgentных случаях для остановки кровотечения из поврежденных сосудов. Хитозан и фибриноген наносят на тканевую основу и при кровотечениях подобную ткань наносят на рану, останавливая тем самым кровотечение.

Недостатком данного изобретения является наличие дорогостоящего белка фибриногена из донорской крови в лиофилизированном виде. Кроме того, хитозан и его соли имеют очень ограниченную степень набухания и скорость начала действия. Такие композиции не могут применяться для urgentной остановки тяжелых огнестрельных, в том числе абдоминальных, кровотечений в связи с началом действия через 15-20 мин. Через этот промежуток времени при артериальных кровотечениях пациент теряет более 50% крови и погибает. Кроме того, эти композиции не способны активировать регенерацию тканей подобно активаторам цАМФ.

Данные недостатки устраняются путем применения карбоксилированных производных крахмала и целлюлозы в виде солей с активаторами свертывания (аминокапроновой кислотой и протамином) и активаторами регенерации тканей (папаверином, бендазолом и дипиридамолом). Невысокая себестоимость этих продуктов, образование солей между ними и карбоксиполисахаридным носителем при набухании, высокая скорость набухания и высокий процент захвата жидкости обуславливает возможность применения данной композиции в виде порошка при внесении в рану для остановки urgentных, в том числе артериальных кровотечений.

Раскрытие изобретения

Целью изобретения является создание фармацевтической композиции с гемостатическим и ранозаживляющим действием, способной проявлять быстрый эффект в экстренных случаях при разрывах сосудов, в том числе огнестрельных и в том числе при артериальных кровотечениях при местном применении в виде стерильного порошка.

Поставленная цель достигается путем создания фармацевтической композиции в виде стерильного порошка для местного применения с кровоостанавливающим и ранозаживляющим действием, содержащей в качестве основного действующего вещества карбоксилированное производное полимера глюкопиранозы в смеси с другими компонентами в расчете на 100 кг смеси 0,1-90 кг карбоксилированного производного полимера глюкопиранозы, 0,1-30 кг эpsilon-ацетил-аминокапроновой, эpsilon-аминокапроновой кислоты или их смеси, 0,1-10 кг протамина, 0,1-5 кг дипиридамола, 0,1-5 кг папаверина, 0,1-5 кг бендазола.

Дополнительными отличиями предлагаемого изобретения является то, что

в качестве карбоксилированного производного полимера глюкопиранозы используется карбоксиметилцеллюлоза,

в качестве карбоксилированного производного полимера глюкопиранозы используется карбоксипропилцеллюлоза,

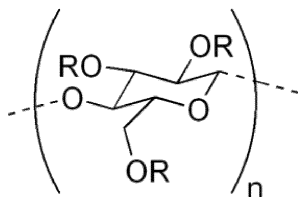
в качестве карбоксилированного производного полимера глюкопиранозы используется сукцинилцеллюлоза,

в качестве карбоксилированного производного полимера глюкопиранозы используется карбоксиметилкрахмал,

в качестве карбоксилированного производного полимера глюкопиранозы используется сукцинилкрахмал,

в качестве карбоксилированного производного полимера глюкопиранозы используется смесь карбоксиметилцеллюлозы, карбоксипропилцеллюлозы, сукцинилцеллюлозы, карбоксиметилкрахмала, сукцинилкрахмала.

Ниже приведена химическая структура карбоксилированного полимера глюкопиранозы $[C_6H_7O_2(OH)_{3-x}(O-R-COOH)_x]_n$, где $x = 0,05-3$, R - карбоксилсодержащие заместители $-CH_2-$; $-CO-CH_2-CH_2-$; $-CO-CH=CH-$ и др.)



Варианты осуществления изобретения

Пример 1. Получение фармацевтической композиции "Гемма".

В смеситель добавляют 0,1-90 кг карбоксикрахмала (например, сукцинилкрахмал, малеинилкрахмал, карбоксиметилкрахмал или их смесь), добавляют 0,1-30 кг эpsilon-ацетил-аминокапроновой кислоты, 0,1-10 кг протамина, 0,1-5 кг папаверина, 0,1-5 кг бендазола, 0,1-5 кг дипиридамола, перемешивают до полной однородности, фасуют по 1-30 г в алюминиевые пакеты или стеклянные флаконы. Флаконы

укупоривают резиновыми пробками и вальцуют алюминиевыми крышками, а алюминиевые пакеты запаковывают на упаковочной машине. Флаконы и пакеты стерилизуют в автоклаве при стандартных условиях стерилизации (120°C, 30 мин).

Пример 2. Получение фармацевтической композиции "Карбокс".

В смеситель добавляют 0,1-90 кг карбоксилцеллюлозы (например, сукцинилцеллюлоза, малеинилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза или их смесь), добавляют 0,1-30 кг эпислон-аминокапроновой кислоты, 0,1-1 кг протамина, 0,1-5 кг папаверина, 0,1-5 кг бендазола, 0,1-5 кг дипиридамола, перемешивают до полной однородности, фасуют по 1-30 г в алюминиевые пакеты или стеклянные флаконы. Флаконы закупоривают резиновыми пробками и вальцуют алюминиевыми крышками, а алюминиевые пакеты запаковывают на упаковочной машине. Флаконы и пакеты стерилизуют в автоклаве при стандартных условиях стерилизации (120°C, 30 мин).

Пример 3. Получение фармацевтической композиции "Карбокс/Гемма".

В смеситель добавляют 0,1-90 кг карбоксилцеллюлозы (например, сукцинилцеллюлоза, малеинилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза или их смесь), добавляют 0,1-90 кг карбоксикрахмала (например, сукцинилкрахмал, малеинилкрахмал, карбоксиметилкрахмал или их смесь), добавляют 0,1-30 кг эпислон-аминокапроновой кислоты, 0,1-1 кг протамина, 0,1-5 кг папаверина, 0,1-5 кг бендазола, 0,1-5 кг дипиридамола, перемешивают до полной однородности, фасуют по 1-30 г в алюминиевые пакеты или стеклянные флаконы. Флаконы закупоривают резиновыми пробками и вальцуют алюминиевыми крышками, а алюминиевые пакеты запаковывают на упаковочной машине. Флаконы и пакеты стерилизуют в автоклаве при стандартных условиях стерилизации (120°C, 30 мин).

Пример 4. Влияние препарата "Карбокс" и "Гемма" на время свертывания крови.

Наиболее тяжелым видом хирургической патологии являются ранения и травмы живота, сопровождающиеся обильным кровотечением. В связи с этим обеспечение надежного гемостаза является одной из самых актуальных проблем современной хирургии.

В результате исследований было установлено время кровотечения в условиях применения современных гемостопов. В качестве материалов для экспериментальных исследований были использованы следующие аппликационные препараты: губка гемостатическая коллагеновая (ГГК), "Гемостоп", "Целлокс" и экспериментальные препараты "Карбокс" и "Гемма". Эксперимент проводили на 60 крысах-самцах линии Вистар. В остром эксперименте под наркозом производили срединную лапаротомию, моделировали стандартную травму печени и селезенки. На область раны всыпали гемостатическое средство, сопоставимое с её размерами. Одновременно с моделированием раны с использованием секундомера начинали отсчет времени кровотечения. Таким образом, было установлено, что все подопытные материалы обладают гемостатической активностью, значительно укорачивая время кровотечения, за исключением эксперимента с материалом "Гемостоп", показатели которого приближаются к контролю. Время кровотечения из травмы печени в условиях применения материалов "Карбокс" и "Гемма" сократилось на 62,7-68,9% относительно контроля и на 37,2-43,8% относительно ГГК. Укорочение времени остановки кровотечения из стандартной травмы селезенки было максимальным при тестировании материалов "Карбокс", "Гемма" и было в 2,23-2,45 раз ($p < 0,001$) меньше относительно контроля и в 1,81-1,89 раз ($p < 0,05$) относительно ГГК. Показатели времени кровотечения материала ГГК способствовало снижению времени остановки кровотечения из травмы печени на 34,0-40,4% и из травмы селезенки на 19,6-26,2% относительно контроля.

Пример 5. Скорость резорбции "Карбокс" и "Гемма".

Одним из наиболее важных показателей кровоостанавливающих препаратов является их биологическая инертность и полная контролируемая биодеградация. Соответственно в результате исследований *in vitro* была установлена скорость резорбции современных гемостатических материалов "Карбокс" и "Гемма". Материалами для исследования являлись гемостатические аппликационные средства: губка гемостатическая коллагеновая, "Целлокс", "Гемостоп", а также новые материалы на "Карбокс" и "Гемма". Исследование проводили в экспериментальных условиях *in vitro*: в мерную пробирку, содержащую 5 мл дистиллированной воды, помещали образец гемостатического материала весом 1 г. Пробирку помещали в термостат с постоянной температурой 37°C. Результаты скорости биологической деградации каждого гемостатического материала оценивали на 1, 3, 7 и 14-е сутки. Пробирку с исследуемым гемостопом извлекали из термостата и производили визуальную описательную оценку гемостатического средства. Исследуемый гемостоп изымали из экспериментальной среды и высушивали. В дальнейшем производили повторное взвешивание изучаемого гемостопа. Разница в массе гемостопа до экспериментального исследования и после его осуществления, выраженная в процентах, отражала темпы резорбции изучаемого средства. Изучение в эксперименте *in vitro* скорости деградации гемостатических средств показало, что все изучаемые образцы материалов подвергались резорбции. Высокая резорбтивная активность наблюдалась у гемостатической композиции "Гемма" - 100% ($P \leq 0,001$), показатель резорбции - 97,83% ($P \leq 0,001$), максимальная резорбтивная активность наблюдалась у препаратов ГГК и "Карбокс" (КМЦ). Минимальные темпы деградации отмечены при изучении материала "Гемостоп", резорбция которого в 10 раз меньше относительно материалов "Целлокс" (42,3% ($P \leq 0,05$)) составила 10,34% ($P \leq 0,05$).

Пример 6. Изучение сорбционной активности "Карбокс" и "Гемма".

В результате исследования были оценены сорбционные свойства современных аппликационных гемостопов "Карбокс" и "Гемма". Изучению были подвергнуты образцы следующих гемостопов: губка гемостатическая коллагеновая, "Целокс", "Гемостоп", "Карбокс" и "Гемма". В ходе эксперимента определяли массу дистиллированной воды, которую способен поглотить опытный образец исследуемых материалов стандартной одинаковой массы (1 г). Степень полного насыщения изучаемого средства определяли визуально по изменению пространственных свойств материала - набуханию. Время полного насыщения аппликационных препаратов фиксировали с использованием секундомера. Для оценки сорбционной активности исследуемых образцов материалов определяли их гигроскопичность по представленной ниже формуле $\text{гигроскопичность (мл/г)} = m_1/m_2$, где: m_1 - объем (масса) воды, поглощенной материалом (мл); m_2 - масса (г) материала. Для комплексной оценки сорбционных свойств аппликационных материалов нами использовался сорбционный показатель (СП), который представляет собой объем жидкости, которую способен поглотить 1 г образца материала на протяжении 1 с $\text{СП (мл}\times\text{с/г)} = \text{гигроскопичность}/t$, где t - время полного насыщения материала (с). Полученные данные были обработаны статистически с вычислением средних величин, средних ошибок средних и достоверности различий с использованием критериев Стьюдента и Манна-Уитни (по отношению к губке гемостатической коллагеновой). Ошибка статистической гипотезы составляла $p \leq 0,05$. Таким образом, относительно высокую сорбционную активность продемонстрировала губка гемостатическая коллагеновая, имеющая гигроскопичность $69,41 \pm 1,65$ мл/г и сорбционный показатель $15,1 \pm 0,95$ мл $\times$ с/г. Результаты гигроскопичности материалов "Карбокс" и "Гемма" составили $70,31 \pm 1,71$ мл/г ($p < 0,05$) и $49,1 \pm 0,31$ мл/г ($p < 0,05$), а сорбционный показатель $17,4 \pm 1,11$ мл $\times$ с/г ($p < 0,05$) и $11,7 \pm 1,12$ мл $\times$ с/г ($p < 0,05$) соответственно. Минимальные сорбционные свойства отмечены у гемостопов "Целокс" и "Гемостоп", гигроскопичность которых составила $5,63 \pm 1,21$ мл/г и $6,11 \pm 1,16$ мл/г, а сорбционный показатель $1,23 \pm 0,11$ мл $\times$ с/г и $1,10 \pm 0,04$ мл $\times$ с/г соответственно.

Пример 7. Определение влияния композиций "Карбокс" и "Гемма" на регенерацию тканей.

Изучение ранозаживляющих свойств композиций проводили на самцах белых крыс Vistar.

У 38 животных, которых анестезировали диэтиловым эфиром в течение 2-4 мин, на дорсальном боку тела, сзади правой лопатки выстригали область кожи размером 2 на 2 см. Кожу брали пинцетом, оттягивали ее, срезали фрагмент кожи размером 2 см, глубина раны 2 мм, средняя площадь раны составила $4 \pm 1,0$ см². Полученную рану многоугольной формы интенсивно кровоточили. Затем животным первой и второй групп (по 10 в каждой) на рану наносили "Карбокс" и "Гемма". Раны крыс 3-й группы обрабатывали "Целоксом", 4 группу из 8 животных составляла контрольная группа, раны этих животных не обрабатывали. Препараты наносили таким образом, чтобы образовавшиеся гели покрывали всю поверхность раны и захватывали небольшой фрагмент вокруг раны. Сверху на гель наносили клей БФ-6, высушивали и животных отпускали в клетки. Через 3, 6, 9, 11 и 13 дней от начала эксперимента (до заживления ран у животных всех групп) проводилось планиметрическое исследование, которое позволило судить об особенностях репаративных процессов. Измерение площади ран проводилось таким образом: на целлюлодную пленку, которая прикладывалась к ране, наносили ее контуры, после чего с помощью миллиметровой бумаги определяли площадь раневой поверхности. Результаты первой серии опытов (см. таблицу) показали, что под влиянием композиций "Карбокс" и "Гемма" значительно ускорилось заживление ран на всех стадиях исследования. Эффективность композиции карбокс была статистически выше, чем у композиции "Гемма" и "Целокс".

Показатели заживления кожных ран у крыс под влиянием композиций "Карбокс" и "Гемма"

Препарат	Основа	n	Площадь раны* (S) за время наблюдений, см ² (M $\pm$ m)				
			1-3 сутки	3-6 сутки	6-9 сутки	9-11 сутки	11-13 сутки
Карбокс	Карбокси-целлюлоза	10	$4,0 \pm 0,7$	$1,1 \pm 0,4$	$0,2 \pm 0,1$	-	-
Гемма	Карбокси-крахмал	10	$4,2 \pm 0,9$	$2,0 \pm 0,4$	$0,7 \pm 0,2$	$0,4 \pm 0,1$	-
Целокс	Хитозан	10	$4,1 \pm 1,0$	$3,2 \pm 0,3$	$2,4 \pm 0,3$	$1,0 \pm 0,3$	$0,3 \pm 0,1$
Контроль	-	8	$4,0 \pm 0,6$	$3,6 \pm 0,6$	$2,6 \pm 0,6$	$1,5 \pm 0,5$	$0,5 \pm 0,2$

* $P \leq 0,05$

Как видно из таблицы, фактически в 2 раза быстрее заживали раны у животных, раны которых, были обработаны композицией "Карбокс" (с 13 до 6 суток), тогда как эффективность контрольного образца

"Целокс" не отличалась от контроля. Эпитализация ран инициировалась уже на второй день после нанесения композиции.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция в виде порошка для местного применения с кровоостанавливающим и ранозаживляющим действием, содержащая в качестве основного действующего вещества полисахарид, отличающаяся тем, что для ее получения в качестве полисахарида используется карбоксилированное производное полимера глюкопиранозы в смеси с другими компонентами в расчете на 100 кг смеси

0,1-90 кг карбоксилированного производного полимера глюкопиранозы,

0,1-30 кг эpsilon-ацетил-аминокапроновой, эpsilon-аминокапроновой кислоты или их смеси,

0,1-10 кг протамина,

0,1-5 кг дипиридамола,

0,1-5 кг папаверина,

0,1-5 кг бендазола.

2. Композиция по п.1, где в качестве карбоксилированного производного полимера глюкопиранозы используется карбоксиметилцеллюлоза.

3. Композиция по п.1, где в качестве карбоксилированного производного полимера глюкопиранозы используется карбоксипропилцеллюлоза.

4. Композиция по п.1, где в качестве карбоксилированного производного полимера глюкопиранозы используется сукцинилцеллюлоза.

5. Композиция по п.1, где в качестве карбоксилированного производного полимера глюкопиранозы используется карбоксиметилкрахмал.

6. Композиция по п.1, где в качестве карбоксилированного производного полимера глюкопиранозы используется сукцинилкрахмал.

7. Композиция по п.1, где в качестве карбоксилированного производного полимера глюкопиранозы используется смесь карбоксиметилцеллюлозы, карбоксипропилцеллюлозы, сукцинилцеллюлозы, карбоксиметилкрахмала, сукцинилкрахмала.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
