

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037319**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.03.11

(21) Номер заявки
201991275

(22) Дата подачи заявки
2017.12.14

(51) Int. Cl. *A61K 31/79* (2006.01)
A61K 31/047 (2006.01)
A61K 31/185 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 47/42 (2017.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/235 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/14 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/10 (2006.01)

(54) АНТИСЕПТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ПОЛИВИНИЛПИРРОЛИДОН И УНИТИОЛ, ЕЁ ПРИМЕНЕНИЕ, СПОСОБ ОБРАБОТКИ РАН

(31) **2017106061**

(32) **2017.02.22**

(33) **RU**

(43) **2019.11.29**

(86) **PCT/RU2017/000905**

(87) **WO 2018/156051 2018.08.30**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**МЕДИД ИННОВЕЙШН
ДИВЕЛОПМЕНТ ЛТД (СУ)**

(72) Изобретатель:

**Афиногенова Анна Геннадьевна,
Афиногенов Геннадий Евгеньевич,
Манашеров Тамаз Омарович, Матело
Светлана Константиновна (RU)**

(74) Представитель:

Махлина М.Г. (RU)

(56) US-A-2739922
WO-A2-2008027904
US-B2-6828308
RU-C1-2605343
RU-C1-2603490
RU-C1-2545915
RU-C1-2062113
WO-A1-2006121219

VOLF V ET AL.: "COMBINED
CHELATION TREATMENT FOR POLONIUM AFTER

SIMULATED WOUND CONTAMINATION IN RAT",
INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION BIOL.,
vol. 68, no. 4, 1 January 1995 (1995-01-01), pages 395-404,
XP009030036, ISSN: 0955-3002, abstract

RU-C1-2175549

J.J. TARRAND ET AL.: "Dimethyl Sulfoxide
Enhances Effectiveness of Skin Antiseptics and Reduces
Contamination Rates of Blood Cultures", JOURNAL
OF CLINICAL MICROBIOLOGY, vol. 50, no. 5, 1
May 2012 (2012-05-01), pages 1552-1557, XP055207851,
ISSN: 0095-1137, DOI: 10.1128/JCM.05106-11, the whole
document

Anonymous: "OFLOMILID - mazb d/hapyzhh.
ppim.: tyby 30 G; bahki polimephye 200 G, 400
G, 1000 G ili bahki temhoGo ctekla 1000 G, 2000
G Ppepataty Vidal.ru - cppaBohhik lekaptBehhyx
ppepatatoB", 24 August 2016 (2016-08-24), XP055466408,
Retrieved from the Internet: URL:https://web.archive.org/
web/20160824023124/https://www.vidal.ru/drugs/
oflomelid_21700 [retrieved on 2018-04-11] the whole
document

DATABASE EMBASE [Online] ELSEVIER
SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; 1994,
DARENKOV A.F. ET AL.: "Ligenten, a combination with
anesthetic and antibacterial activity for local application in
urologic and gynecologic cases", XP002779971, Database
accession no. EMB-1995088093 abstract & DARENKOV
A.F. ET AL.: "Ligenten, a combination with anesthetic and
antibacterial activity for local application in urologic and
gynecologic cases", ANTIBIOTIKI I KHIMIOTERAPIYA
1994 RU, vol. 39, no. 8, 1994, pages 44-47, ISSN:
0235-2990

RU-C1-2284824

(57) Изобретение относится к области медицины и предназначено для обработки ран и/или для использования при хирургических операциях. Антисептическая композиция содержит один или несколько антисептиков, от 5 до 10 мас.% поливинилпирролидона (ПВП) с молекулярной массой в диапазоне от 1000000 до 3000000 Да, от 3 до 7 мас.% унитиола, от 0,5 до 2 мас.% диметилсульфоксида и от 0,1 до 7 мас.% одного или нескольких анестетиков в расчете на общую массу композиции, а также фармацевтически приемлемый носитель. Указанную композицию применяют в качестве средства для обработки ран путем нанесения ее на раневую поверхность. Использование изобретения обеспечивает эффективную антисептическую композицию, которая

037319 B1

037319 B1

образует на поверхности раны пленку и обладает антисептическим, обезболивающим и антитоксическим действием.

037319 B1

037319 B1

Изобретение относится к области медицины, более конкретно к области обработки ран и раневых поверхностей. Более конкретно изобретение касается антисептических композиций, предназначенных для обработки ран и/или для использования при хирургических операциях, проявляющих антисептическое, обезболивающее и антитоксическое действие. Кроме того, настоящее изобретение относится к применению описанных композиций для обработки ран и/или при хирургических операциях, а также к способам обработки ран с использованием этих композиций.

Уровень техники

В настоящее время в медицинской практике для обработки ран широко используются различные композиции, предназначенные для ускорения процессов заживления, предотвращения заражения раны микроорганизмами и для физического ограждения раневой поверхности от окружающей среды.

В зависимости от локализации раны, контаминированности раны, характера повреждения и других факторов в уровне техники для обработки ран используются средства и композиции различных типов.

В частности, для лечения микробно загрязненных ран широко применяют препараты в виде мазей и растворов на основе синтетических полимеров и йода, обладающего достаточно широким спектром антимикробного действия. В частности, находят применение препараты на основе комплекса поливинилпирролидона-йода (см. патент US 2739922 А), примерами которых могут служить известные препараты Бетадин и Вокадин. Также известна мазь "Стелланин-ПЭГ 3%", содержащая 1,3-диэтилбензимидазолия трийодид, низкомолекулярный поливинилпирролидон (ПВП), диметилсульфоксид, полиэтиленоксида 400 и 1500. Бактерицидный эффект этого препарата также обусловлен входящим в его состав активным йодом (Блатун Л.А. Местное медикаментозное лечение ран//Хирургия, 2011. - №4. - с. 1-8). Применение композиций на основе йода ограничено в связи с возможными аллергическими реакциями, а также при гипертиреозе. Кроме того, поливинилпирролидон, использующийся в композициях из уровня техники, обладает относительно низкой молекулярной массой.

В уровне техники известны также дорогостоящие мази на основе сульфадиазина серебра, предназначенные для лечения ожоговых ран (см. патент US 3761590 А). Примерами таких препаратов на основе сульфадиазина серебра могут служить Дермазин, Сильваден, Сильведерм, Сульфаргин. Противопоказаниями к их применению являются повышенная чувствительность к сульфаниламидным препаратам, а также выраженные заболевания печени и почек.

В уровне техники известен крем для лечения поверхностных ран "Бепантен-плюс", представляющий собой однородный мягкий матовый крем, с цветом от белого до белого с желтоватым оттенком, со слабым характерным запахом. Крем Бепантен-Плюс содержит в качестве активных компонентов декспантенол и хлоргексидин, а также вспомогательные вещества: пантолактон, цетиловый спирт, стеариловый спирт, ланолин, парафин белый мягкий, парафин жидкий, макрогола стеарат, очищенную воду. Крем "Бепантен-плюс" не рекомендуется для применения в случае больших по площади, глубоких и сильно загрязненных ран (Электронный справочник лекарственных препаратов "ВИДАЛЬ", 2016; <http://www.medicalsuppliesmarket.com/item/7964587/>).

Также в уровне техники имеется широкий спектр пленочных повязок, содержащих в своем адгезивном слое антимикробные агенты. Большое распространение для защиты кожи вокруг операционных ран и в местах пункций вокруг центральных и периферических венозных катетеров получили пленки, содержащие в своем составе йод и хлоргексидин.

В частности, в уровне техники описан антисептический ранозаживляющий клей, содержащий антисептик мирамистин, этиловый спирт и полимер БФ-6 (см. реферат к патенту RU 2185155 С2). Данный клей обладает антибактериальным и антифунгальным действием, усиливает регенераторные процессы в ране и защищает чистые раны от инфицирования. Сфера его применения ограничивается незначительными повреждениями эпидермиса (царапины, ссадины), т.е. не на всю толщу дермы. Клей с мирамистином не применяется при лечении ран мягких тканей.

В уровне техники известны также комбинированные губчатые повязки, совмещающие положительные свойства белков и полисахаридов в лечении ран: создание среды для заживления (альгинаты и хитозаны) и образования матрицы для роста новообразованной грануляционной ткани (коллаген).

Например, Альгикол представляет собой оригинальную отечественную губчатую повязку, содержащую от 25 до 75% сшитого коллагена и от 75 до 25% (кальция) альгината соответственно. Для придания повязке антимикробных свойств в ее состав может быть включено от 0,5 до 5% фурагина калия. Было установлено, что увеличение содержания коллагена в комплексе ведет к повышению его стабильности и структурной прочности. Включение в повязку антисептиков (фурагина и шиконина) и анестетиков (тримекаина) позволяет получать биологически активные композитные губчатые повязки. Альгикол хорошо зарекомендовал себя в лечении инфицированных и гнойных ран, стимулируя процесс образования и созревания грануляций и оказывая умеренное антисептическое воздействие. В настоящее время Альгикол не выпускается.

Фибракол - лиофилизированная губка, содержащая волокна поперечно-сшитого коллагена с добавлением 10% смеси кальций-натриевой соли альгиновой кислоты, подобная тем, что описаны в патенте US 4614794 А. При наложении на рану пленка быстро намокает и легко моделируется, сохраняя свои структурные свойства. Требуется вторичной и давящей повязки и ретенционного слоя. Фибракол является

зарубежным аналогом Альгикола (см. Назаренко Г.И., Сугурова И.Ю., Глянцев С.П. Рана. Повязка. Больной. - М.: Медицина, 2002. -С. 174-175).

В уровне техники известна также мазь "Офломелид" (производства ОАО "Синтез") на полимерной основе, предназначенная для наружного применения (Регистрационное удостоверение № ЛСР-007163/09 от 26.06.2013 г.). "Офломелид" обладает антибактериальным, местно-анестезирующим и улучшающим регенерацию тканей действием. Мазь содержит обезболивающий компонент лидокаин, антимикробный компонент офлоксацин (антибиотик фторхинолонового ряда) и ранозаживляющий компонент метилурацил, а также вспомогательные вещества макрогол 1500 (полиэтиленоксид 1500, полиэтиленгликоль низкомолекулярный 1500), макрогол 400 (полиэтиленоксид 400, полиэтиленгликоль низкомолекулярный 400), пропиленгликоль, метилпарагидроксibenзоат (нипагин или метилпарабен), пропилпарагидроксibenзоат (нипазол или пропилпарабен).

В патенте RU 2284824 C1, в полном объеме включенном в настоящее описание посредством ссылки, описана антисептическая композиция для применения в хирургии, являющаяся наиболее близким аналогом заявляемого изобретения. Известная композиция содержит гидролизат коллагена (50,0-80,0 мас.%), альгинат натрия (1,0-10,0 мас.%), глицерин (1,0-3,0% мас.), бензалкония хлорид (катапол, 0,5-1,0% мас.), диоксидин (0,5-2,0% мас.), повидон (0,5-2,0 мас.%), метилпарабен (нипагин, 0,002 мас.%), пропилпарабен (нипазол, 0,002 мас.%) и водный раствор гипохлорита натрия (остальное). Показано, что такая композиция обладает выраженным антимикробным действием в отношении возбудителей инфекционных осложнений ран (стафилококков, стрептококков, грамотрицательных бактерий, спорообразующих и неспорообразующих анаэробов, грибов рода Кандида и др.), противовоспалительным и ранозаживляющим действием. Она обеспечивает асептические условия заживления, защищает рану от внешних механических воздействий, загрязнений и инфицирования. Совместное использование антисептиков с различными механизмами действия приводит к выраженному антимикробному эффекту, а соотношение концентраций биополимеров (коллагена и альгината натрия) обеспечивает регулируемость скорости биодеградации клея, что в результате способствует ускорению заживления ран. Важными недостатками известной композиции является следующее:

биодеградируемая композиция на основе гидролизатов коллагена может быть неэффективна на догоспитальном этапе в связи с ее быстрой биодеградацией на раневой поверхности;

известная композиция не обладает антитоксическим действием для подавления токсинов - как продуктов поврежденных тканей, так и продуктов метаболизма патогенных микроорганизмов;

известная композиция не обладает способностью подавлять проникновение микроорганизмов в мягкие ткани и кровеносное русло.

В уровне техники известно, что при тяжелых механических повреждениях к патологическому воздействию кровопотери неизбежно присоединяется отрицательное влияние нервно-болевой импульсации, эндотоксикоза и других факторов, что делает состояние пострадавшего с травматическим шоком всегда более тяжелым по сравнению с "чистой" кровопотерей в эквивалентном объеме. При дальнейшем углублении травматического шока вследствие нарастающего дефицита в доставке органами тканям кислорода выработка энергии переходит на путь анаэробного гликолиза, и в организме накапливаются кислые продукты (молочная кислота и др.) и токсические субстанции нескольких групп: токсические амины (гистамин, серотонин, простагландин), полипептиды (орадикинин, каллидин), ферменты (лизосомальные амины), тканевые метаболиты (электролиты, адениловые соединения, ферритин). Все они угнетают кровообращение, дыхание, способствуют нарушению антимикробных барьеров и формированию необратимых изменений в клетках. Развивается метаболический ацидоз, играющий важную патогенетическую роль в позднем периоде травматического шока (стимуляция функции мозгового вещества надпочечников, дисбаланс электролитов, увеличение объема внутрисосудистой жидкости). Аутокаталитическое наводнение организма токсическими субстанциями усугубляет кризис микроциркуляции, нарушает функции ряда органов и систем. На заключительной стадии травматического шока из-за дефицита кислорода, эндотоксикоза, нарушения функций печени, других органов развивается необратимая гибель клеточных структур ("рефракторный" шок); летальный исход пострадавшего становится неизбежным (Медицинская энциклопедия, www.dic.academic.ru).

Несмотря на большое количество имеющихся в уровне техники сведений о различных композициях, используемых для обработки ран и/или при хирургических операциях, в данной области техники все еще имеется значительная потребность в новых композициях, обладающих антисептическими, обезболивающими и антитоксическими свойствами.

Таким образом, задачей настоящего изобретения является получение новых антисептических композиций, которые преодолевали бы недостатки композиций, известных из уровня техники, в частности были бы биодegradируемыми, дополнительно проявляли бы антитоксические и обезболивающие свойства и обладали бы способностью подавлять проникновение микроорганизмов в мягкие ткани и кровеносное русло.

Раскрытие сущности изобретения

Для решения поставленной технической задачи авторы изобретения разработали новые антисептические композиции на полимерной основе, предназначенные для обработки ран и/или для использования

при хирургических операциях, образующие на поверхности раны пленку и обладающие антисептическим, обезболивающим и антитоксическим действием, а также способностью препятствовать проникновению микроорганизмов из раны в кровь.

Композиции по изобретению содержат поливинилпирролидон со среднемассовой молекулярной массой в диапазоне от 1000000 до 3000000 Да, один или несколько антисептиков, унитиол, диметилсульфоксид и один или несколько анестетиков, предпочтительно анестетиков местного действия.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению композиций по изобретению в качестве средства для обработки ран.

Настоящее изобретение также относится к способам обработки ран с использованием композиций по изобретению, включающим операцию нанесения композиции по изобретению на раневую поверхность.

Другие аспекты настоящего изобретения будут очевидны специалистам из нижеследующего описания и из прилагаемой формулы изобретения.

Авторы обнаружили, что композиции по изобретению образуют на поверхности раны пленку, которая обеспечивают выгодную комбинацию антисептических, обезболивающих и антитоксических свойств, обладает выраженным антимикробным действием в отношении различных возбудителей инфекционных осложнений ран и способна препятствовать проникновению микроорганизмов из раны в кровь.

Композиции по изобретению обладают хорошей адгезией к кожным покровам и тканям и обеспечивают дополнительную фиксацию повязок на поверхности кожи вокруг раны.

В частности, выгодным свойством композиций по изобретению является их способность оказывать выраженное дезинтоксикационное действие при нанесении такой композиции на раневую поверхность, что может приводить к значительному ускорению процесса заживления и улучшению общего состояния пациента.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 иллюстрирует препарат фрагмента кожи, полученный в ходе контрольного эксперимента через 48 ч после внутрикожного введения токсина *S. aureus* с целью дальнейшей оценки антитоксической активности различных композиций на модели дермонекроза у кроликов. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение в 200 раз. В этом контрольном эксперименте никакие антисептические композиции не применялись (контроль 4).

Фиг. 2 иллюстрирует препарат фрагмента кожи, полученный в ходе контрольного эксперимента по оценке антитоксической активности на модели дермонекроза у кроликов через 48 ч после внутрикожного введения смеси 1:1 токсина *S. aureus* и композиции, соответствующей документу RU 2284824 (контроль 1). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение в 400 раз.

Фиг. 3 иллюстрирует препарат фрагмента кожи, полученный в ходе контрольного эксперимента по оценке антитоксической активности композиции на модели дермонекроза у кроликов через 48 ч после внутрикожного введения смеси 1:1 токсина *S. aureus* и композиции на основе ПВП с молекулярной массой 2000000 Да без унитиола (контроль 2). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение в 200 раз.

Фиг. 4 иллюстрирует препарат фрагмента кожи, полученный в ходе контрольного эксперимента по оценке антитоксической активности на модели дермонекроза у кроликов через 48 ч после внутрикожного введения смеси 1:1 токсина *S. aureus* и мази "Офломелид" (контроль 3). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение в 200 раз.

Фиг. 5 иллюстрирует препарат фрагмента кожи, полученный в ходе эксперимента по оценке антитоксической активности на модели дермонекроза у кроликов через 48 ч после внутрикожного введения смеси 1:1 токсина *S. aureus* и композиции на основе ПВП с молекулярной массой 500000 Да (образец 1). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение в 400 раз.

Фиг. 6 иллюстрирует препарат фрагмента кожи, полученный в ходе эксперимента по оценке антитоксической активности на модели дермонекроза у кроликов через 48 ч после внутрикожного введения смеси 1:1 токсина *S. aureus* и композиции на основе ПВП с молекулярной массой 1000000 Да (образец 2). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение в 200 раз.

Фиг. 7 иллюстрирует препарат фрагмента кожи, полученный в ходе эксперимента по оценке антитоксической активности на модели дермонекроза у кроликов через 48 ч после внутрикожного введения смеси 1:1 токсина *S. aureus* и композиции на основе ПВП с молекулярной массой 2000000 Да (образец 3). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение в 200 раз.

Осуществление изобретения

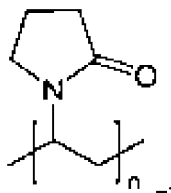
Термин "рана" в настоящем изобретении понимается как травма любой части тела человека или животного, сопровождающаяся нарушением целостности кожи и/или слизистой оболочки. Преимущественно в настоящем изобретении под "раной" понимается повреждение, вызванное физическим воздействием, однако повреждения, вызванные другими поражающими факторами, также включены в понятие "рана" в рамках настоящего изобретения.

К ранам в настоящем изобретении относятся как раны, полученные случайно (бытовые и производственные травмы, раны, получаемые при авариях и стихийных бедствиях, и т.п.), так и преднамеренно нанесенные раны (такие как раны, полученные при хирургических операциях, в результате боевых дей-

ствий и/или противоправных действий третьих лиц и т.п.).

Раны могут быть классифицированы как асептические, т.е. нанесенные в стерильных условиях, и инфицированные. Инфицированные раны могут быть как первично инфицированными, т.е. нанесенными нестерильными предметами, так и инфицированными после нанесения (вторичная инфекция).

Термин "поливинилпирролидон" или "ПВП" в настоящем изобретении означает полимер, имеющий формулу



ПВП находит широкое применение в уровне техники в качестве вспомогательного связующего вещества при изготовлении таблеток. В области обработки ран поливинилпирролидон, в основном, используется в виде комплекса с йодом, оказывающего непосредственное антисептическое действие. Для этих целей в уровне техники, как правило, используется поливинилпирролидон со значением константы Фикентчера (Fickentscher K - коэффициент, выражающий вязкость полимера) от 10 до 60, что примерно соответствует значениям среднечисловой молекулярной массы от ~10000 до ~400000 Да. Для целей настоящего изобретения используется ПВП с молекулярной массой от 1000000 до 3000000 Да.

Термин "молекулярная масса", когда он относится к полимерному веществу, в настоящем изобретении означает среднечисловую молекулярную массу M_w . Однако в некоторых случаях это выражение также может соответствовать и среднечисленной молекулярной массе M_n .

"Унитиол" в рамках настоящего изобретения представляет собой натриевую соль 2,3-бис(сульфанил)пропан-1-сульфоновой кислоты (унитиолом называют также и саму 2,3-бис(сульфанил)пропан-1-сульфоновую кислоту). Унитиол известен в уровне техники как хелатирующий агент, способный связываться активными сульфгидрильными группами с находящимися в крови и тканях соединениями мышьяка и солями тяжелых металлов, инактивировать их и способствовать их выводу из организма ("Энциклопедия лекарств", http://www.rlsnet.ru/tn_letter_D3.htm). Антидотное и дезинтоксикационное действие унитиола обеспечивается наличием двух готовых к образованию комплексных связей сульфгидрильных групп (-SH), которые могут образовывать достаточно устойчивый комплекс с тяжелыми металлами, тем самым оказывая антидотное действие. Использование унитиола в качестве антидота при отравлениях соединениями мышьяка и солями тяжелых металлов приводит к связыванию этих тяжелых металлов в крови и тканях и к восстановлению функции пораженных ферментных систем организма. Тот же механизм действия проявляется при лечении унитиолом гепатоцеребральной дистрофии (болезнь Вильсона-Коновалова), при которой в числе прочего имеются нарушения обмена меди и ее накопление в подкорковых ядрах головного мозга. По сравнению с аналогом, димеркапролом или 2,3-бис(сульфанил)пропан-1-олом, препарат менее токсичен, а хорошая растворимость в воде делает его более удобным для применения и обеспечивает быстрое всасывание. Унитиол входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Основные показания к применению - это острые и хронические отравления органическими и неорганическими соединениями мышьяка, ртути, золота, хрома, кадмия, кобальта, меди, цинка, никеля, висмута, сурьмы; интоксикация сердечными гликозидами, гепатоцеребральная дистрофия (болезнь Вильсона-Коновалова). Также применяется для связывания продуктов неполного окисления этилового спирта, вызывающих похмелье. Применение унитиола при острых отравлениях не исключает других лечебных мероприятий (промывание желудка, вдыхание кислорода, введение глюкозы и других). Кроме того, сообщалось об использовании унитиола при некоторых других отравлениях и заболеваниях. Имеются данные о благоприятном действии унитиола при диабетических полиневропатиях. Возможно, это связано с тем, что у больных сахарным диабетом понижено содержание сульфгидрильных групп в крови.

В настоящем изобретении выражения "содержит" и "включает" и их производные используются взаимозаменяемо и понимаются как неограничивающие, т.е. допускающие присутствие/использование других компонентов, стадий, условий и т.п., помимо тех, что перечислены в явном виде. Напротив, выражения "состоит из" и "составлен из" и их производные предназначены для указания на то, что перечисленные затем компоненты, стадии, условия и т.п. являются исчерпывающими.

В настоящем изобретении, когда для какой-либо величины приводится диапазон возможных значений, подразумевается, что граничные точки этого диапазона также включены в объем настоящего изобретения. Следует понимать, что все поддиапазоны, лежащие в приведенных диапазонах, также включены в объем настоящего изобретения, как если бы они были указаны в явном виде. В случае когда для какой-либо величины приведены несколько диапазонов возможных значений, все диапазоны, получаемые путем комбинирования различных граничных точек из указанных диапазонов, также включены в настоящее изобретение, как если бы они были указаны в явном виде.

В случае когда какие-то признаки изобретения раскрыты в настоящем документе для одного вари-

анта осуществления, эти признаки также могут быть использованы и во всех других вариантах осуществления изобретения, при условии, что это не противоречит смыслу и духу изобретения.

За исключением экспериментальной части описания, все численные значения, выражающие какие-либо количества и условия в настоящем изобретении, являются приближенными, и их следует читать как предваряемые термином "около", даже если этот термин и не приводится в явном виде. Напротив, в экспериментальной части описания все численные величины приведены настолько точно, насколько это возможно, однако следует понимать, что любая экспериментально определенная величина по природе своей несет в себе определенную погрешность. Таким образом, все численные величины, приведенные в экспериментальной части описания, следует воспринимать с учетом существования указанной экспериментальной погрешности и, по меньшей мере, с учетом количества приведенных значащих цифр и стандартных методик округления.

Композиции по изобретению содержат поливинилпирролидон с молекулярной массой в диапазоне от 1000000 до 3000000 Да, один или несколько антисептиков, унитиол, диметилсульфоксид и один или несколько анестетиков, предпочтительно анестетиков местного действия.

Не желая связывать себя какой-либо теорией, авторы полагают, что поливинилпирролидон с молекулярной массой от 1000000 до 3000000 Да при его использовании в основе композиции для обработки ран образует пленку на поверхности кожи, препятствует загрязнению раны, связывает образующиеся токсины и препятствует распространению микроорганизмов с поверхности раны в ткани и кровеносные сосуды. Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что молекулярная масса поливинилпирролидона оказывает значительное влияние на скорость и интенсивность процесса заживления ран при использовании композиций по изобретению. В одном предпочтительном варианте осуществления молекулярная масса поливинилпирролидона в композициях по изобретению составляет приблизительно 2000000 Да.

Количество поливинилпирролидона в композициях по изобретению может варьироваться в широких пределах и зависит среди прочего от требуемых механических свойств получаемой на поверхности раны пленки, а также от количества других присутствующих в композиции компонентов. В некоторых вариантах осуществления композиция по изобретению может содержать от 5 до 10 мас.% ПВП в расчете на общую массу композиции. В некоторых вариантах осуществления количество ПВП в композиции по изобретению может составлять от около 6 до около 9,5 мас.%, предпочтительно от около 8 до около 9 мас.% в расчете на общую массу композиции.

Композиции по изобретению также содержат унитиол (2,3-бис(сульфанил)пропан-1-сульфонат натрия). Не желая связывать себя какой-либо теорией, авторы полагают, что унитиол при нанесении композиции по изобретению на раневую поверхность связывает микробные и тканевые токсины и, таким образом, непосредственно оказывает дезинтоксикационное воздействие на рану. Данный эффект является в высшей степени неожиданным, так как в уровне техники ранее не сообщалось о способности унитиола связывать микробные и тканевые токсины. Тем более, ничего не было известно о способности унитиола связывать микробные и тканевые токсины при наружном нанесении на поверхность раны. В настоящем изобретении авторы показали, что использование заявленных композиций для обработки ран приводит к значительному ускорению процессов заживления раны.

Количество унитиола в композициях по изобретению может варьироваться в зависимости от контаминированности раны, от характера повреждения, интенсивности воспалительного процесса и других факторов. Специалист в данной области на основе собственных знаний, уровня техники и рутинных экспериментов сможет без труда определить количество унитиола, которое следует использовать в том или ином случае. В некоторых вариантах осуществления композиция по изобретению может содержать от 3 до 7% унитиола в расчете на общую массу композиции. В некоторых вариантах осуществления количество унитиола в композиции по изобретению может составлять от около 3 до около 5 мас.% в расчете на общую массу композиции.

Композиции по изобретению также содержат диметилсульфоксид. Не желая связывать себя какой-либо теорией, авторы изобретения полагают, что диметилсульфоксид, при его использовании в композициях по изобретению, способствует пенетрации действующих веществ композиции в толщу кожи и мягких тканей, способствуя, таким образом, усилению эффективности активных компонентов композиции.

Количество диметилсульфоксида в композициях по изобретению может варьироваться в широких пределах. Специалист в данной области на основе собственных знаний, уровня техники и рутинных экспериментов сможет без труда определить количество диметилсульфоксида, которое следует использовать в том или ином случае. В некоторых вариантах осуществления композиция по изобретению может содержать от около 0,05 до около 5 мас.% диметилсульфоксида в расчете на общую массу композиции. В некоторых вариантах осуществления количество диметилсульфоксида в композиции по изобретению может составлять от около 0,1 до около 7 мас.% в расчете на общую массу композиции.

Как было указано выше, композиции по изобретению содержат один или несколько антисептиков. Специалисту из общих значений и из известного уровня техники хорошо известно, какие антисептики можно применять в композициях и повязках для обработки ран. В частности, выбор антисептиков может определяться видом предполагаемых возбудителей инфекции. Если необходимо получить широкий спектр противомикробной активности в отношении самых разных инфекционных возбудителей, пред-

почтительно использовать в композиции по изобретению несколько антисептиков с различными механизмами действия, что приводит к выраженному антимикробному эффекту в отношении большинства главных возбудителей инфекционных осложнений ран (стафилококков, стрептококков, грамотрицательных бактерий, спорообразующих и неспорообразующих анаэробов, грибов рода Кандида и др.). Например, в качестве иллюстративных вариантов антисептиков, подходящих для использования в настоящем изобретении, можно перечислить производные оксихинолинов, такие как диоксидин (гидроксиметилхиноксалиндиоксид); соединения четвертичного аммония, такие как мирамистин и бензалкония хлорид; антисептики на основе серебра, такие как повидон-йод (нанокластеры серебра, стабилизированные низкомолекулярным поливинилпирролидоном /<http://sktb-technolog.ru/category/pharmaceutics/poviargolum>; АР-ГАКОЛ. Сборник материалов по применению раневого покрытия / Под ред. д.м.н., проф. Г.Е. Афиногенова. - СПб: Изд-во "Борей Арт", 2008. - 30 с; см. также патент RU 2088234 C1); бигуаниды, такие как хлоргексидин, производные полигексаметиленбигуанидов; бисфенолы, такие как триклозан; парабы, такие как метилпарабен и пропилпарабен; спирты, такие как глицерин; соединения хлора, такие как гипохлорит натрия; соединения йода, такие как повидон-йод (комплекс йода с поливинилпирролидоном) и т.п.

Количество антисептика(ов), используемого(ых) в композициях по изобретению, зависит от типа антисептика(ов), вида возбудителя инфекции, характера раны и от других факторов. Специалист в данной области на основе собственных знаний, уровня техники и рутинных экспериментов сможет без труда определить количество антисептика(ов), которое следует использовать в том или ином случае. В некоторых вариантах осуществления изобретения количество антисептика(ов) в композиции по изобретению может составлять от около 0,01 до около 20 мас.% в расчете на общую массу композиции. В некоторых вариантах осуществления количество антисептика(ов) в композиции по изобретению может составлять от около 0,5 до около 5 мас.%, еще более предпочтительно от около 2 до около 3 мас.% в расчете на общую массу композиции.

В одном предпочтительном варианте осуществления композиция по изобретению в качестве антисептика или одного из антисептиков содержит диоксидин. Количество диоксида в композиции по изобретению может составлять от около 0,1 до около 10 мас.%, предпочтительно от около 0,5 до около 5 мас.%, еще более предпочтительно от около 1,5 до около 2 мас.% в расчете на общую массу композиции.

В одном предпочтительном варианте осуществления композиция по изобретению в качестве антисептика или одного из антисептиков содержит повидон-йод. Количество повидона в композиции по изобретению может составлять от около 0,1 до около 10 мас.%, предпочтительно от около 0,5 до около 5 мас.%, еще более предпочтительно от около 1,5 до около 2 мас.% в расчете на общую массу композиции.

В одном предпочтительном варианте осуществления композиция по изобретению в качестве антисептика или одного из антисептиков содержит бензалкония хлорид. Количество бензалкония хлорида в композиции по изобретению может составлять от около 0,01 до около 2 мас.%, предпочтительно 0,05 до около 0,5 мас.%, еще более предпочтительно от около 0,1 до около 0,3 мас.% в расчете на общую массу композиции.

В одном предпочтительном варианте осуществления композиция по изобретению в качестве антисептика или одного из антисептиков содержит метилпарабен. Количество метилпарабена в композиции по изобретению может составлять от около 0,001 до около 2 мас.%, предпочтительно от около 0,01 до около 1 мас.%, еще более предпочтительно от около 0,05 до около 0,1 мас.% в расчете на общую массу композиции.

В одном предпочтительном варианте осуществления композиция по изобретению в качестве антисептика или одного из антисептиков содержит пропилпарабен. Количество пропилпарабена в композиции по изобретению может составлять от около 0,001 до около 2 мас.%, предпочтительно от около 0,01 до около 1 мас.%, еще более предпочтительно от около 0,05 до около 0,1 мас.% в расчете на общую массу композиции.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения композиция по изобретению в качестве антисептика содержит комбинацию диоксида, повидона, бензалкония хлорида, метилпарабена и пропилпарабена, взятых в указанных выше количествах.

Композиция по изобретению может дополнительно содержать один или несколько анестетиков для снижения порога болевого синдрома и улучшения микроциркуляции крови в сосудах. Включение анестетика(ов) в композицию по изобретению может предотвратить наступление травматического шока, последующего нарушения кровообращения в области травмы, которое, в свою очередь, может привести к дополнительной интоксикации организма за счет выработки токсинов поврежденными тканями и дополнительному утяжелению состояния пострадавшего человека или животного. Специалисту в данной области хорошо известны анестетики, которые могут быть использованы в композициях и повязках для обработки ран. Например, в качестве иллюстративных примеров анестетиков, подходящих для использования в композиции по изобретению, можно перечислить лидокаин, тримекаин, тетракаин, новокаин и т.п. В одном варианте осуществления предпочтительным анестетиком, подходящим для использования в композициях по изобретению, является лидокаин.

Количество анестетика(ов) в композициях по изобретению может варьироваться в широких преде-

лах с учетом типа анестетика, характера и контаминированности раны, интенсивности воспалительного процесса и других факторов. Специалист в данной области на основе собственных знаний, уровня техники и рутинных экспериментов сможет без труда определить количество анестетика(ов), которое можно использовать в том или ином случае. В некоторых вариантах осуществления изобретения количество анестетика(ов) в композиции по изобретению может составлять от около 0,01 до около 10 мас.% в расчете на общую массу композиции. В некоторых вариантах осуществления количество анестетика(ов) в композиции по изобретению может составлять от около 0,05 до около 8 мас.%, от около 0,1 до около 7 мас.%, от около 0,5 до около 6 мас.%, от около 0,5 до около 5 мас.%, от около 1 до около 5 мас.%, от около 1,5 до около 4 мас.% или от около 2 до около 3 мас.% в расчете на общую массу композиции.

Композиции по изобретению также могут содержать и другие вспомогательные компоненты из числа традиционно используемых в данной области техники. Такими вспомогательными компонентами могут быть, например, дополнительные фармацевтические вещества, увлажняющие вещества, поверхностно-активные вещества, модификаторы вязкости, стабилизаторы, вещества, способствующие регенерации и росту тканей, цитокины, витамин К, фибриноген, тромбин, фактор VII, фактор VIII, красители, отдушки и т.п.

Подходящие количества таких вспомогательных компонентов могут быть определены специалистом на основании общих знаний и известного уровня техники.

Например, вспомогательные компоненты могут присутствовать в композиции по изобретению в количестве 20 мас.% или менее, предпочтительно 10 мас.% или менее или 2 мас.% или менее.

Кроме того, композиции по изобретению могут содержать подходящий носитель. Носитель в композициях по изобретению выбирают из числа фармацевтически приемлемых носителей, традиционно используемых в данной области техники для приготовления композиций и повязок для обработки ран. В некоторых вариантах осуществления изобретения носитель в композиции по изобретению может быть носителем на водной основе и предпочтительно может представлять собой воду. Количество носителя подбирают по соображениям практического удобства. В частности, на вязкость водных растворов ПВП с концентрацией выше 10% сильное влияние оказывает температура. Чем больше концентрация водного раствора ПВП, тем быстрее снижается его вязкость при повышении температуры (Фолькер Бюлер. Коллидон®. Поливинилпирролидон для фармацевтической промышленности/Перевод с англ. под ред. д.ф.н. К.В. Алексеева. BASF: 2001. - 310 с). Этот эффект можно ожидать у пострадавших с различными травмами и гнойно-воспалительными заболеваниями, у которых в результате травмы повышается температура тела. В то же время, при использовании значительно меньших концентраций раствор ПВП может иметь недостаточную вязкость, чтобы быть основой для гидрогеля. В связи с этим, для получения композиций по изобретению в качестве основы предпочтительно используют водный раствор ПВП с концентрацией около 10 мас.%.

Композиции по изобретению можно получать путем перемешивания ингредиентов композиции. В предпочтительном варианте осуществления композиции по изобретению представляют собой аморфный гель. Последовательность добавления компонентов ничем особенно не ограничивается и может подбираться специалистом по практическим соображениям.

Приготовленную композицию по изобретению можно наносить на раневую поверхность. Согласно настоящему изобретению композицию можно наносить в один или несколько слоев с использованием обычных для данной области техники методов. При необходимости для нанесения композиции можно использовать традиционно используемые в уровне техники для этой цели средства, такие, например, как стерильные салфетки, шприцы, шпатели и т.п.

Нанесению композиции может предшествовать первичная обработка раны, направленная на остановку кровотечения, очистку раны, профилактику инфицирования и т.п.

Также композиция по изобретению может наноситься на рану в ходе или после завершения хирургических операций, например непосредственно до или после зашивания раны.

При необходимости нанесенную композицию можно дополнительно зафиксировать с применением традиционно используемых в уровне техники для этой цели средств, таких, например, как стерильная марлевая повязка и т.п.

Далее изобретение будет проиллюстрировано на конкретных примерах его осуществления. Эти примеры не предназначены для ограничения объема изобретения и предназначены лишь для иллюстрации принципов настоящего изобретения. Частные признаки, раскрытые в примерах, не следует воспринимать как ограничение объема изобретения только лишь этими частными признаками. Напротив, специалисту должно быть понятно, что конкретные признаки изобретения, проиллюстрированные в примерах, представляют собой лишь некоторые предпочтительные и вместе с тем простые и наглядные варианты осуществления общих принципов заявленного изобретения, которые помогут специалисту понять общий объем заявленного изобретения, как он определен в прилагаемой формуле изобретения.

Пример 1.

ПВП получали из коммерческих источников.

Для получения композиций по изобретению на основе ПВП с молекулярной массой 1000000 Да использовали водный раствор ПВП марки Kollidon 90 F производства фирмы BASF (Германия). ПВП мар-

ки Kollidon 90 F представляет собой фармацевтически чистый, сыпучий белый или желтовато-белый порошок с частицами различного размера, обладающий специфическим запахом. Среднемассовая молекулярная масса ПВП марки Kollidon 90 F составляет 1000000-1500000 Да (Фолькер Бюлер. Коллидон®. Поливинилпирролидон для фармацевтической промышленности/Перевод с англ. под ред. д.ф.н. К.В. Алексеева. BASF: 2001. - 310 с). Водный раствор ПВП марки Kollidon 90 F получали путем растворения 10 г порошка ПВП в 100 мл стерильной дистиллированной воды.

Для получения композиций на основе ПВП с молекулярной массой 500000, 2000000 и 3000000 Да использовали 10% водный раствор ПВП производства ООО "Оргполимерсинтез" (Санкт-Петербург). 10% водный раствор ПВП, поставляемый фирмой ООО "Оргполимерсинтез", представляет собой стерильную вязкую прозрачную слабоокрашенную жидкость со специфическим слабым запахом (<http://www.orgpol.ru/>). Среднемассовая молекулярная масса ПВП фирмы ООО "Оргполимерсинтез" в водных растворах составляла от 500000 до 3000000 Да.

Получали антисептические композиции, в которых в качестве основы использовался поливинилпирролидон с молекулярной массой 500000 Да (образец 1), молекулярной массой 1000000 Да (образец 2), молекулярной массой 2000000 Да (образец 3), в качестве препаратов сравнения получали композицию по документу RU 2284824 (контроль 1) и композицию, в целом соответствующую настоящему изобретению, на поливинилпирролидоне с молекулярной массой 2000000, но без добавления унитиола (контроль 2).

Состав получаемых композиций проиллюстрирован в табл. 1-5.

Таблица 1. Состав композиции на основе ПВП с Mw 500000 Да, образец 1

водный раствор ПВП с молекулярной массой 500000 Да	87,7
унитиол	5,0
повиаргол	2,0
диоксидин	2,0
лидокаин	2,0
диметилсульфоксид	1,0
бензалкония хлорид 100%	0,15
метилпарабен	0,1
пропилпарабен	0,05

Таблица 2. Состав композиции по изобретению на основе ПВП с Mw 1000000 Да, образец 2

водный раствор ПВП с молекулярной массой 1000000 Да	87,7
унитиол	5,0
повиаргол	2,0
диоксидин	2,0
лидокаин	2,0
диметилсульфоксид	1,0
бензалкония хлорид 100%	0,15
метилпарабен	0,1
пропилпарабен	0,05

Таблица 3. Состав композиции по изобретению на основе ПВП с Mw 2000000 Да, образец 3

водный раствор ПВП с молекулярной массой 2000000 Да	87,7
унитиол	5,0
повиаргол	2,0
диоксидин	2,0
лидокаин	2,0
диметилсульфоксид	1,0
бензалкония хлорид 100%	0,15
метилпарабен	0,1
пропилпарабен	0,05

Таблица 4. Состав композиции по документу RU 2284824, контроль 1

ингредиенты	%, мас.
гидролизат коллагена «Белкозин» марки А (порошок, 100%)	50
альгинат натрия	4
бензалкония хлорид 100%	0,15
повиаргол	2
диоксидин	2
глицерин	2,5
метилпарабен	0,1
пропилпарабен	0,05
водный раствор гипохлорита натрия	до 100

Таблица 5. Состав композиции на основе ПВП с Mw 2000000 Да без унитиола, контроль 2

водный раствор ПВП с молекулярной массой 2000000 Да	92,7
повиаргол	2,0
диоксидин	2,0
лидокаин	2,0
диметилсульфоксид	1,0
бензалкония хлорид 100%	0,15
метилпарабен	0,1
пропилпарабен	0,05

Композиции получали простым смешиванием ингредиентов, указанных в табл. 1-5. Полученные композиции представляли собой аморфный гель. Композиции характеризовались хорошей адгезией к кожным покровам и тканям и обеспечивали фиксацию повязок на поверхности кожи вокруг раны.

Пример 2.

Проводили опыты по оценке антитоксической активности композиции по изобретению на модели дермонекроза у кроликов. В эксперименте были использованы кролики породы Шиншилла массой 3,0-3,5 кг.

Исследования проводили с использованием композиций, полученных в примере 1 (образцы 1-3, контроль 1 и контроль 2). Дополнительным контролем выступала группа животных, которых лечили с

использованием известной мази на полимерной основе "Офломелид" (контроль 3), а также группа животных, которым не вводили никаких лечебных композиций (контроль 4).

Мазь "Офломелид" получали из коммерческого источника и использовали в готовом виде.

В контроле 4 животным (4 кролика) вводили внутрикожно 0,1 мл токсина стафилококка (надосадочная жидкость после центрифугирования и фильтрации суточной бульонной культуры *S. aureus* 209 Р "Оксфорд") для проведения теста на дермонекроз (Руководство по медицинской микробиологии. Общая и санитарная микробиология. Книга I/Колл. авторов/Под редакцией Лабинской А.С., Волиной Е.Г. - М.: Издательство БИНОМ, 2008. - с. 465).

В контроле 1, контроле 2, контроле 3 и в образцах 1-3 (по 4 кролика в каждой группе) животным вводили внутрикожно 0,2 мл смеси (в соотношении 1:1) токсина стафилококка (0,1 мл) и соответствующей лечебной композиции (0,1 мл), полученной согласно примеру 1 или (в случае Офломелида) полученной из коммерческого источника.

Через 48 ч животных выводили из эксперимента и проводили гистологическое исследование кожи в области поражения токсином стафилококка.

В контроле 4 (фиг. 1) с использованием токсина тест-штамма золотистого стафилококка получен препарат лоскута кожи, покрытого эпидермисом с выраженными дистрофическими изменениями в виде слабой окрашенности и вакуолизации клеток шиповатого слоя. Дерма отечна. В ее толще имеется крупный очаг воспаления, представленный густой инфильтрацией некротизированной ткани лейкоцитами, в большинстве из которых ядра секвестрированы. Среди них рассеяны плазмциты и макрофаги (1). Очаг отграничен прослойкой молодой отечной грануляционной ткани с единичными лейкоцитами в толще (2).

Таким образом, описание представленного препарата лоскута кожи свидетельствует о наличии острого гнойно-некротического воспаления со слабым отграничением от окружающей ткани молодыми грануляциями и признаками дистрофии, отека и некроза.

В контроле 1 (фиг. 2) с использованием смеси токсина золотистого стафилококка и композиции по документу RU 2284824 был получен препарат фрагмента кожи, где есть очаг некроза (1), наличествует выраженный очаг воспаления с густой инфильтрацией лейкоцитами (2).

В контроле 2 (фиг. 3) с использованием смеси токсина золотистого стафилококка и композиции, соответствующей настоящему изобретению, на поливинилпирролидоне с молекулярной массой 2000000 Да, но без добавления унитиола, получен препарат фрагмента кожи, где есть небольшой очаг некроза (1), локализованный и отграниченный участками разрастающейся и созревающей фиброзно-грануляционной ткани с небольшой инфильтрацией лейкоцитами (2).

В контроле 3 (фиг. 4) с использованием смеси токсина золотистого стафилококка и мази "Офломелид" получен препарат фрагмента кожи, где есть небольшой очаг некроза (1), наличие выраженного очага воспаления с густой инфильтрацией лейкоцитами (2).

В опыте 1 (фиг. 5) с использованием смеси токсина золотистого стафилококка и образца 1 получен препарат фрагмента кожи, где в толще дермы имеется выраженный очаг воспаления с густой инфильтрацией лейкоцитами (1). На границе с прилежащей мышцей расположен небольшой участок разрастания созревающей фиброзно-грануляционной ткани с выраженной лейкоцитарной инфильтрацией (2).

В опыте 2 (фиг. 6) с использованием смеси токсина золотистого стафилококка и образца 2 получен препарат фрагмента кожи, где в толще дермы имеется небольшой очаг воспаления с густой инфильтрацией лейкоцитами (1). На границе с прилежащей мышцей расположен участок разрастания созревающей фиброзно-грануляционной ткани с небольшой лейкоцитарной инфильтрацией (2).

В опыте 3 (фиг. 7) с использованием смеси токсина золотистого стафилококка и образца 3 получен препарат фрагмента кожи, покрытого эпидермисом обычного строения. В толще дермы имеются очажки периваскулярной лимфоцитарной инфильтрации (1). На границе с прилежащей мышцей расположен участок разрастания созревающей фиброзно-грануляционной ткани с разрозненными мелкими скоплениями макрофагов и плазмцитов в толще (2).

Таким образом, опыты на модели дермонекроза у кроликов показали, что композиция уровня техники, соответствующая документу RU 2284824, и образец 1 композиции на основе поливинилпирролидона с молекулярной массой 500000 Да не оказывали антитоксического эффекта. На гистологических препаратах кожи отмечено наличие очага некроза и выраженное воспаление.

Мазь "Офломелид" на полимерной основе также не оказывала антитоксического эффекта. На соответствующем гистологическом препарате кожи отмечено наличие очага некроза и выраженное воспаление.

Образец композиции на поливинилпирролидоне с молекулярной массой 2000000 Да без унитиола обладает способностью частично связывать токсин и локализовать очаг воспаления, но на гистологическом препарате кожи отмечено наличие некротизированного участка с небольшой инфильтрацией лимфоцитами.

Образец 2 композиции по изобретению на основе поливинилпирролидона с молекулярной массой 1000000 Да с унитиолом обладает антитоксическим действием, хотя на гистологическом препарате кожи все еще отмечается наличие небольшого очага воспаления.

Образец 3 композиции по изобретению на основе поливинилпирролидона с молекулярной массой 2000000 Да с унитиолом обладает выраженным антитоксическим действием. На гистологическом препа-

рате кожи наблюдали отсутствие очага некроза и небольшой участок воспаления, на срезе преобладали участки разрастающейся грануляционной ткани.

Пример 3.

Проводили опыты по оценке способности композиций по изобретению препятствовать проникновению условно-патогенных микроорганизмов из раны в кровь на модели дермонекроза у кроликов. В эксперименте использованы кролики породы Шиншилла массой 3,0-3,5 кг.

Исследования проводили с использованием композиций, полученных в примере 1 (образцы 1-3, контроль 1 и контроль 2). Дополнительным контролем выступала группа животных, которым не вводили никаких лечебных композиций (контроль 4).

В контроле 4 животным (4 кролика) вводили внутривенно суточную взвесь бульонной культуры *S. aureus* 209 P "Оксфорд" в дозе 1×10^9 КОЕ/мл на физиологическом растворе (Руководство по медицинской микробиологии. Общая и санитарная - микробиология. Книга I/Колл. авторов//Под редакцией Лабинской А.С., Волиной Е.Г. - М.: Издательство БИНОМ, 2008. - с. 465).

В контроле 1, контроле 2 и в образцах 1-3 (по 4 кролика в каждой группе) животным вводили внутривенно 0,2 мл смеси суточной взвеси бульонной культуры *S. aureus* 209 P "Оксфорд" в дозе 1×10^9 КОЕ/мл и соответствующей лечебной композиции в соотношении 1:1 (контроль 2, контроль 3, образец 1, образец 2, образец 3).

Через 6, 24 и 48 ч после введения культуры у всех экспериментальных животных забирали кровь из ушной вены и проводили микробиологический анализ гемокультур для выявления роста тест-штамма стафилококка золотистого. Посевы осуществляли во флаконах для аэробных бактерий на микробиологическом анализаторе BacT/Alert фирмы bioMérieux, Франция. Выросший во флаконах стафилококк золотистый идентифицировали с помощью бактериологического анализатора Vitek2 фирмы bioMérieux, Франция.

Результаты оценки способности исследуемых композиций локализовать инфекцию в ране представлены в табл. 6.

Таблица 6. Влияние исследуемых композиций на рост стафилококка золотистого в крови экспериментальных животных после его внутривенного введения

Композиция	Отсутствие (-) или наличие (+) роста тест-штамма <i>S. aureus</i> 209 P «Оксфорд» в крови кроликов		
	через 6 часов	через 24 часа	через 48 часов
Контроль 4 (физ.раствор)	+	+	+
Контроль 1 (RU 2284824)	+	+	-
Контроль 2 (ПВП с Mw 2000000 Да без унитиола)	+	+	-
Образец 1 (ПВП с Mw 500000 Да)	+	+	-
Образец 2 (ПВП с Mw 1000000 Да)	+	-	-
Образец 3 (ПВП с Mw 2000000 Да)	-	-	-

Как видно из данных табл. 6, после внутривенного введения тест-штамма стафилококка золотистого на физиологическом растворе и на композиции, соответствующей документу RU 2284824, наблюдали рост стафилококка золотистого в крови через 6, 12 и 48 ч.

При введении тест-штамма с композицией на ПВП с Mw 2000000 без унитиола или с композицией на ПВП с Mw 500000 с унитиолом наблюдали рост стафилококка в крови через 6 и 24 ч, но через 48 ч роста тест-штамма не наблюдалось.

При введении тест-штамма с композицией на ПВП с Mw 1000000 с унитиолом наблюдали рост микроба в крови через 6 ч, однако через 24 и 48 ч роста тест-штамма не наблюдалось.

При введении тест-штамма с композицией на ПВП с 2000000 с унитиолом отмечали отсутствие роста тест-культуры во все сроки наблюдения.

Дальнейшее увеличение молекулярной массы поливинилпирролидона до 3000000 не приводило к улучшению результатов исследований композиций по изобретению. С учетом того, что предложение ПВП с молекулярными массами выше 2000000-3000000 Да на рынке сильно ограничено, применение

ПВП с более высокими молекулярными массами в композициях по изобретению затруднено, хотя и возможно.

Пример 4.

Проводили опыты по оценке влияния молекулярной массы поливинилпирролидона на способность композиций по изобретению локализовать инфекцию в ране и препятствовать проникновению микроорганизмов из раны в кровь. В эксперименте были использованы кролики породы Шиншилла массой 3,0-3,5 кг. В качестве инфицирующего агента применялась суточная культура *Staphylococcus aureus* 209 Р "Оксфорд". Исследования проводили с двумя композициями близкого состава, в которых в качестве основы использовали поливинилпирролидон с молекулярной массой 500000 Да (далее ПВП-500) и поливинилпирролидон с молекулярной массой 2000000 Да (далее ПВП-2000).

Все манипуляции проводились под внутривенным тиопенталовым наркозом. В первой опытной группе (4 кролика) в асептических условиях из продольного разреза обнажали диафиз большеберцовой кости, в кортикальном слое просверливали 2 отверстия диаметром 1,0 мм на расстоянии 1,0 см. Отверстия заполняли 0,5 мл стафилококкового инокулята плотностью $2 \cdot 10^8$ КОЕ/мл, затем туда же вводили 0,1 мл композиции по изобретению на основе ПВП-2000. Затем по мере ушивания мягких тканей после операции предлагаемую композицию ПВП-2000 вводили шприцом в межмышечные пространства, окружающие кость.

Во второй опытной группе (4 кролика) исследования проводили аналогичным образом, используя композицию на основе ПВП-500.

Ежедневно 1 раз в сутки осуществляли забор крови на анализ наличия положительной гемокультуры. Животных выводили из эксперимента на 7-е сутки после операции и оценивали уровень микробной контаминации ран в КОЕ/см² по сравнению с исходным (Руководство по медицинской микробиологии. Общая и санитарная микробиология. Книга I. Под ред. Лабинской А.С., Волиной Е.Г. М.: Издательство БИНОМ, 2008. 1080 с; данный документ включен в настоящее описание в процитированном объеме посредством ссылки).

Результаты наблюдений приведены в табл. 7.

Таблица 7. Оценка влияния молекулярной массы поливинилпирролидона на способность композиций по изобретению препятствовать проникновению микроорганизмов из раны в кровь и снижать уровень микробной контаминации раны

Препарат	№ кролика	Рост <i>S. aureus</i> 209 Р «Оксфорд» в крови в день после операции:							Уровень микробной контаминации и в ране на 7 день после операции, КОЕ/см ²
		1	2	3	4	5	6	7	
Антисептический гель на основе ПВП-500	1	+	+	+	-	-	-	-	10 ⁴
	2	+	+	+	-	-	-	-	10 ⁴
	3	+	+	+	-	-	-	-	10 ⁴
	4	+	+	+	-	-	-	-	10 ⁴
Антисептический гель на основе ПВП-2000	1	-	-	-	-	-	-	-	10 ³
	2	-	-	-	-	-	-	-	10 ³
	3	-	-	-	-	-	-	-	10 ³
	4	-	-	-	-	-	-	-	10 ³

Примечание: "+" - наличие роста тест-штамма; "-" - отсутствие роста тест-штамма

Композиция на основе поливинилпирролидона с молекулярной массой 500000 Да была не способна полностью предотвратить проникновение микроорганизмов из раны в кровь в течение первых 3 суток после операции, однако после первых трех суток проникновения микроорганизмов из раны в кровь не наблюдалось. При этом по итогам эксперимента композиция проявляла антимикробный эффект до уровня обсемененности 10⁴ КОЕ/см² на 7 день после операции.

Композиция на основе поливинилпирролидона с молекулярной массой 2000000 Да препятствовала проникновению микроорганизмов из раны в кровь в течение всего срока наблюдения. При этом по итогам эксперимента композиция проявляла антимикробный эффект до уровня обсемененности 10³ КОЕ/см² на 7 день после операции.

Пример 5.

Проводили опыты по оценке антимикробной активности композиции по изобретению на основе по-

ливинилпирролидона с молекулярной массой 2000000 Да (образец 3 из примера 1) и по сравнению этой активности с активностью мази "Офломелид". Исследования проводили как в отношении чувствительных, так и в отношении устойчивых к офлоксацину микроорганизмов стандартным методом диффузии в агар. Результаты оценивали по зоне задержки роста тест-микроба (в мм). Результаты приведены в табл. 8.

Таблица 8. Сравнительная оценка антимикробной активности Офломелида и композиции по изобретению (образец 3, ПВП с Mw 2000000 Да) в отношении чувствительных и резистентных к офлоксацину микроорганизмов

Тест-штамм	Зона задержки роста тест-штамма, мм (экспозиция 24 часа при 37 °С)	
	Офломелид	Образец 3
Чувствительные к офлоксацину референс-штаммы		
<i>Staphylococcus aureus</i> 209Р Оксфорд	22,7 ± 0,3	29,7 ± 0,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 70603	22,3 ± 0,3	28,3 ± 0,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	23,0 ± 0,7	30,3 ± 0,3
<i>Acinetobacter baumannii</i> ATCC BAA-747	22,3 ± 0,3	28,3 ± 0,3
Резистентные к офлоксацину клинические штаммы		
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 66.01.14	15,7 ± 0,3*	29,3 ± 0,3**
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 4058/13	14,3 ± 0,3*	28,0 ± 0,7**
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 532/14	13,7 ± 0,3*	28,7 ± 0,3**
<i>Acinetobacter baumannii</i> 346/14	12,7 ± 0,3*	27,3 ± 0,3**

Примечание: * - различия в показателях антимикробной активности Офломелида в отношении чувствительных и резистентных бактерий достоверны ($P < 0,05$)

Как видно из данных табл. 3, мазь "Офломелид" обладала антимикробной активностью в отношении референс-штаммов, чувствительных к офлоксацину, но значительно снижала активность в отношении устойчивых к офлоксацину клинических изолятов микроорганизмов ниже стандартного уровня чувствительности (по EUCAST-2015).

Показатели антимикробной активности композиции по изобретению на основе ПВП с молекулярной массой 2000000 Да достоверно были выше показателей Офломелида как в отношении чувствительных к офлоксацину, так и в отношении резистентных к офлоксацину клинических штаммов микроорганизмов.

Аналогичные опыты проводили с образцами композиций по изобретению на основе ПВП с молекулярной массой 1000000 Да и на основе ПВП с молекулярной массой 3000000 Да, в которых были получены такие же результаты, что и для композиции на основе ПВП с молекулярной массой 2000000 Да.

В целом проведенные эксперименты показали, что антисептические композиции по изобретению обладают выраженным антисептическим и антитоксическим действием, а также способны препятствовать проникновению микроорганизмов из раны в ткани и кровь. Композиции по изобретению выгодно отличаются как от известных биodeградируемых композиций на основе гидролизатов коллагена, так и от известных композиций на основе синтетических полимеров. Было обнаружено, что использование композиций по изобретению приводит к снижению микробной обсемененности раны, к ускорению процессов заживления и к предотвращению распространения микроорганизмов в ткани и кровь пациента.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Антисептическая композиция, содержащая один или несколько антисептиков, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит от 5 до 10 мас.% поливинилпирролидона (ПВП) с молекулярной массой в диапазоне от 1000000 до 3000000 Да, от 3 до 7 мас.% унитиола, от 0,5 до 2 мас.% диметилсуль-

фоксиды и от 0,1 до 7 мас.% одного или нескольких анестетиков в расчете на общую массу композиции, а также фармацевтически приемлемый носитель.

2. Композиция по п.1, в которой количество ПВП составляет от около 6 до около 9,5 мас.%, предпочтительно от около 8 до около 9 мас.% в расчете на общую массу композиции.

3. Композиция по любому из пп.1-2, в которой молекулярная масса ПВП составляет около 2000000 Да.

4. Композиция по любому из пп.1-3, в которой количество унитиола составляет от около 3 до около 5 мас.% в расчете на общую массу композиции.

5. Композиция по любому из пп.1-4, в которой один или несколько анестетиков предпочтительно представляют собой один или несколько местно действующих анестетиков.

6. Композиция по п.5, в которой один или несколько анестетиков представляют собой лидокаин, тримекаин, тетракаин, новокаин или их комбинацию, предпочтительно лидокаин.

7. Композиция по любому из пп.1-6, в которой количество одного или нескольких анестетиков составляет от около 0,5 до около 5 мас.%, еще более предпочтительно от около 2 до около 3 мас.% в расчете на общую массу композиции.

8. Композиция по любому из пп.1-7, в которой указанные один или несколько антисептиков выбраны из соединений четвертичного аммония, производных оксихинолинов, антисептиков на основе серебра, бигуанидов, бисфенолов, парабинов, спиртов, соединений хлора, соединений йода и их комбинаций.

9. Композиция по п.8, в которой указанные один или несколько антисептиков выбраны из диоксида, бензалкония хлорида, мирамистина, повидона, хлоргексидина, триклозана, метилпарабена, пропилпарабена, глицерина, гипохлорита натрия, повидон-йода и их комбинаций.

10. Композиция по любому из пп.1-9, в которой количество одного или нескольких антисептиков составляет от около 0,01 до около 20 мас.%, предпочтительно от около 0,1 до около 10 мас.%, еще более предпочтительно от около 0,5 до около 5 мас.% в расчете на общую массу композиции.

11. Композиция по любому из пп.1-10, в которой в качестве одного или нескольких антисептиков используется комбинация диоксида, бензалкония хлорида, повидона, метилпарабена и пропилпарабена.

12. Композиция по п.11, в которой

количество диоксида составляет от около 0,1 до около 10 мас.%, предпочтительно от около 0,5 до около 5 мас.%, еще более предпочтительно от около 1,5 до около 2 мас.% в расчете на общую массу композиции;

количество повидона составляет от около 0,1 до около 10 мас.%, предпочтительно от около 0,5 до около 5 мас.%, еще более предпочтительно от около 1,5 до около 2 мас.% в расчете на общую массу композиции;

количество бензалкония хлорида составляет от около 0,01 до около 2 мас.%, предпочтительно 0,05 до около 0,5 мас.%, еще более предпочтительно от около 0,1 до около 0,3 мас.% в расчете на общую массу композиции;

количество метилпарабена составляет от около 0,001 до около 2 мас.%, предпочтительно от около 0,01 до около 1 мас.%, еще более предпочтительно от около 0,05 до около 0,2 мас.% в расчете на общую массу композиции;

количество пропилпарабена составляет от около 0,001 до около 2 мас.%, предпочтительно от около 0,01 до около 1 мас.%, еще более предпочтительно от около 0,05 до около 0,1 мас.% в расчете на общую массу композиции.

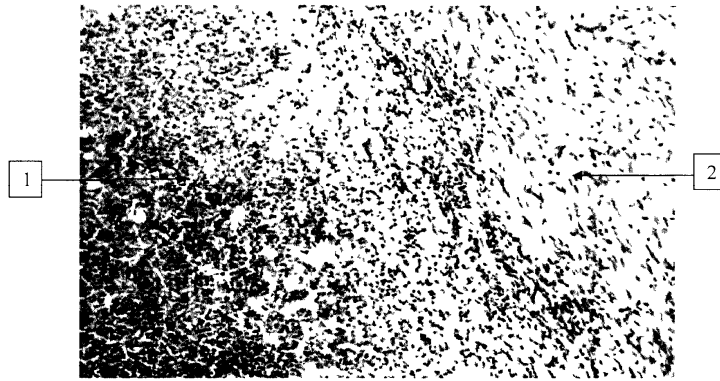
13. Композиция по любому из пп.1-12, дополнительно содержащая вспомогательные компоненты, выбранные из группы, включающей фармацевтические вещества, увлажняющие вещества, поверхностно-активные вещества, модификаторы вязкости, стабилизаторы, вещества, способствующие регенерации и росту тканей, цитокины, витамин К, фибриноген, тромбин, фактор VII, фактор VIII, красители и отдушки.

14. Композиция по п.13, в которой указанные вспомогательные компоненты присутствуют в композиции в количестве 20 мас.% или менее, предпочтительно 10 мас.% или менее или 2 мас.% или менее.

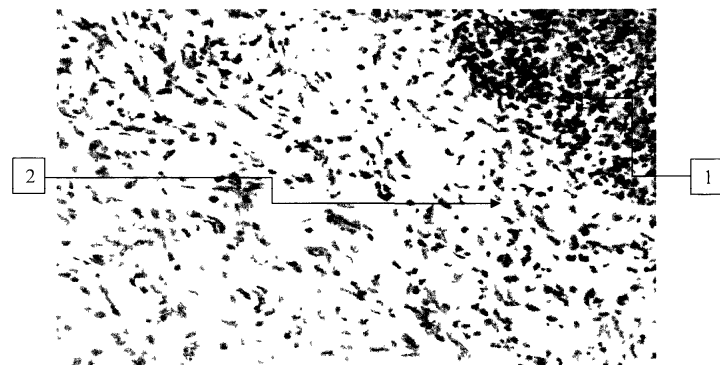
15. Применение антисептической композиции по любому из пп.1-14 в качестве средства для обработки ран.

16. Способ обработки ран с использованием антисептической композиции по любому из пп.1-14, включающий нанесение указанной композиции на раневую поверхность.

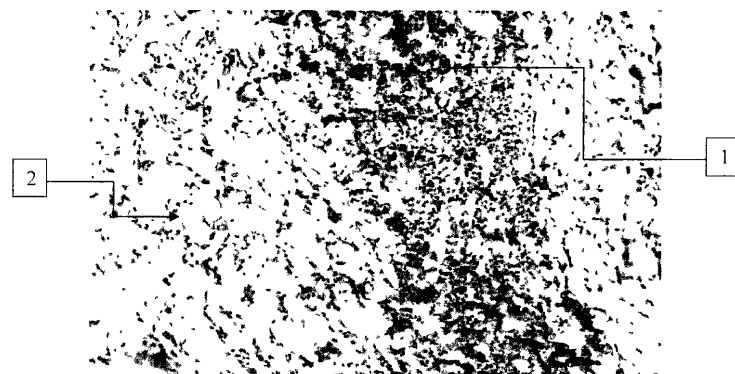
17. Способ по п.16, в котором композицию дополнительно фиксируют на раневой поверхности с использованием стерильной марлевой повязки.



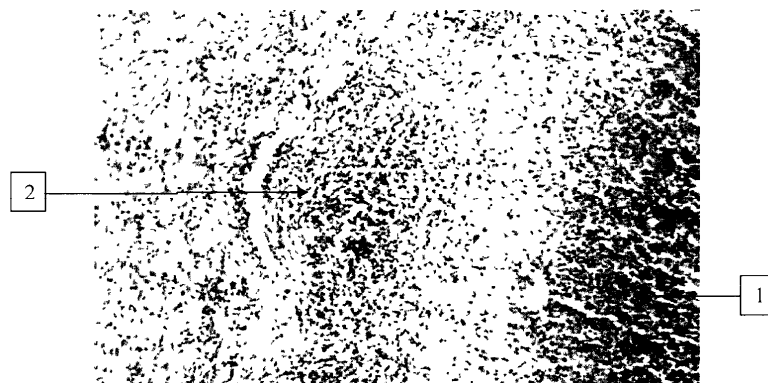
Фиг. 1



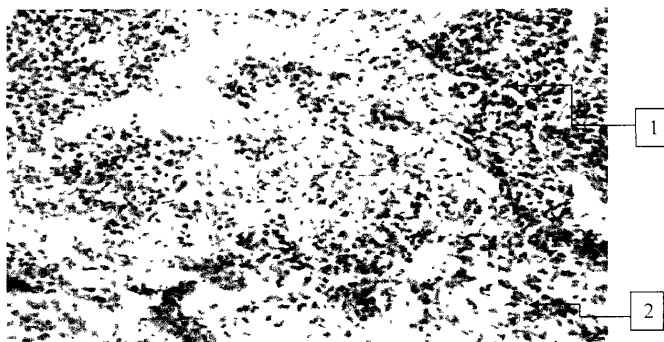
Фиг. 2



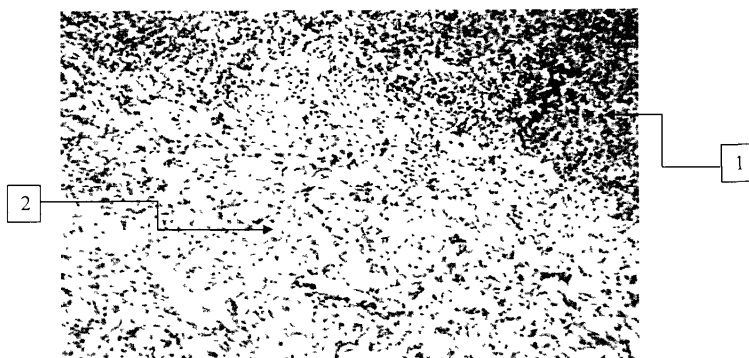
Фиг. 3



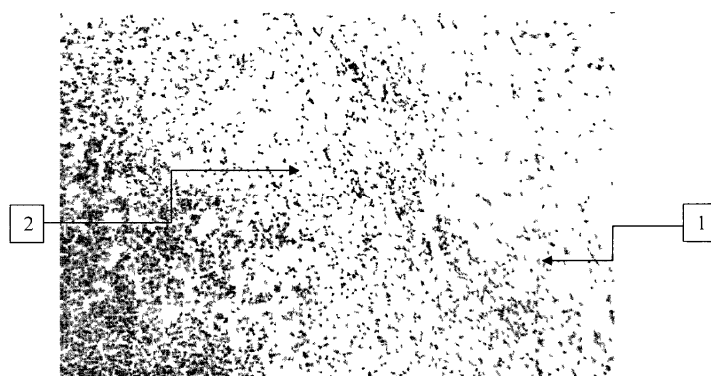
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7

