

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037514**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.04.06

(21) Номер заявки
201991280

(22) Дата подачи заявки
2017.12.05

(51) Int. Cl. *A61K 31/095* (2006.01)
A61K 31/734 (2006.01)
A61K 47/20 (2006.01)
A61K 38/39 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61P 31/02 (2006.01)

(54) АНТИСЕПТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ УНИТИОЛ И ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИД, ПРИМЕНЕНИЕ ТАКОЙ КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБ ОБРАБОТКИ РАН С ЕЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ

(31) 2017106062

(32) 2017.02.22

(33) RU

(43) 2019.11.29

(86) PCT/RU2017/000906

(87) WO 2018/156052 2018.08.30

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

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

(74) Представитель:
Махлина М.Г. (RU)

(56) RU-C1-2284824
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
EP-A2-0140596

(57) Изобретение относится к новым коллоидным антисептическим композициям, предназначенным для обработки ран и/или для использования при хирургических операциях, образующим на поверхности раны эластичную воздухо- и водонепроницаемую биodeградируемую пленку и обладающим антисептическим, кровоостанавливающим, противовоспалительным, ранозаживляющим и особенно обезболивающим и антиоксидантным действием. Композиции по изобретению содержат гидролизат коллагена, одну или несколько солей альгиновой кислоты и один или несколько антисептиков и отличаются тем, что они дополнительно содержат унитиол и диметилсульфоксид. Композиции по изобретению также могут необязательно включать в себя один или несколько анестетиков, предпочтительно анестетиков местного действия.

037514
B1

037514
B1

Область техники, к которой относится изобретение

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, кровоостанавливающее, противовоспалительное, ранозаживляющее, обезболивающее, 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 комплекса поливинилпирролидона-йода (см. патент US 2739922 А), обладающего достаточно широким спектром антимикробного действия. Примерами таких композиций могут служить известные препараты Бетадин и Вокадин. Однако применение композиций на основе йода ограничено в связи с возможными аллергическими реакциями, а также при гипертиреозе.

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; https://www.vidal.ru/drugs/bepanthen_plus_6796).

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. патент RU 2185155 С2). Данный клей обладает антибактериальным и антифунгальным действием, усиливает регенераторные процессы в ране и защищает чистые раны от инфицирования. В то же время антисептический клей с мирамистином обладает рядом существенных недостатков, так как он содержит этиловый спирт и воздухонепроницаемый полимер БФ-6. Сфера его применения ограничивается незначительными повреждениями эпидермиса (царапины, ссадины), т.е. повреждениями, которые распространяются 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).

Указанные покрытия для ран имеют ряд недостатков: они содержат сшитый коллаген, замедляющий биодеградацию раневого покрытия, что в свою очередь снижает скорость образования матрицы для роста новообразованной грануляционной ткани. Кроме того, Альгикол без антисептика не обладает антимикробной активностью, а в присутствии фурагина и шиконина оказывает лишь слабое бактерицидное действие.

Для лечения ран в настоящее время используют два основных типа (формы) гидрогелевых перевязочных средств. Один тип таких изделий имеет фиксированную (прочно сшитую) трехмерную макроструктуру и представляет собой эластичную прозрачную пластину различной толщины. Повязки этого типа обычно не изменяют свою физическую форму в процессе абсорбции раневого экссудата, хотя могут несколько набухать и увеличиваться в объеме. Процесс набухания продолжается до тех пор, пока гель не станет полностью насыщенным, т.е. не будет достигнуто равновесие между повязкой и окружающей ее раневой средой.

Изделия второго типа не имеют фиксированной структуры и представляют собой аморфные вещества (в частности, гели), способные набухать при контакте с жидкостями. По мере абсорбции вязкость этих гелей уменьшается, и они растекаются по ране, принимая

форму всех ее углублений. Такой аморфный гидрогель продолжает абсорбировать жидкость до тех пор, пока не потеряет все свои когезивные свойства и не станет раствором полимера в ране. Основной механизм лечебного действия гидрогелей заключается в создании под ними на ране влажной среды, способствующей заживлению раны.

В стадии I раневого процесса влажная среда обеспечивает стимуляцию аутолиза и очищение раны; в стадии II - создает условия для роста и созревания грануляций; в стадии III - создает условия для формирования мягкого и эластичного рубца.

Способность аморфных гелей быстро высвобождать в раневую среду биологически активные вещества (БАВ) делает их незаменимыми при лечении хронических ран. Возможности получения из гидрогелевых покрытий депо-повязок с БАВ, включая антисептики, до конца не раскрыты. Однако ясно, что до появления гидрогелей с антимикробными свойствами применение их на инфицированных и гнойных ранах возможно только в ограниченных случаях или должно проводиться под прикрытием системной антибиотикотерапии.

Механизм лечебного действия гидрогелей связан с их способностью гидратировать рану и абсорбировать раневую экссудат. Повышение концентрации гидролаз (коллагеназ) под гидрогелевыми повязками стимулирует отторжение некроза за счет аутолиза, а привлечение на поверхность раны растворимых факторов роста, интерлейкинов и цитокинов способствует миграции кератиноцитов и эпителизации раны.

Одним из гелей для покрытия ран является Солкосерил-гель (Лекарственные средства. М.Д. Машковский, 1993, ч. 2, с. 139). Данный препарат содержит 8,3 мг химически и биологически стандартизированного депротенинизированного гемодиализата из крови молочных телят, а также натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, пропиленгликоль, лактат кальция и парабены E216 и E218. Солкосерил-гель показан для лечения длительно не заживающих, особенно мокнущих, ран различного генеза, термических, химических и радиационных ожогов. В то же время Солкосерил-гель имеет ряд недостатков. Он обладает низкой антимикробной активностью, склонен к очень быстрой биодеградации на раневой поверхности, легко впитывается в покрывающую гель повязку, что приводит к снижению антимикробной и абсорбирующей способности препарата, требует более частого наложения геля и приводит к значительному увеличению стоимости лечения.

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.%), повияргол (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:

известная композиция не обладает антиоксидантным действием в отношении микробных и тканевых токсинов, наличие которых резко утяжеляет состояние пострадавшего;

известная композиция не обладает обезболивающим действием, что снижает ее эффективность у пострадавших в момент травмы вследствие развития травматического шока, последующего нарушения

кровообращения в области травмы, что, в свою очередь, приводит к дополнительной интоксикации организма пострадавшего за счет выработки токсинов поврежденными тканями и дополнительному утяжелению состояния пострадавшего.

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 органам и тканям кислорода выработка энергии переходит на путь анаэробного гликолиза, и в организме накапливаются кислые продукты (молочная кислота и др.) и токсические субстанции нескольких групп: амины (гистамин, серотонин, простагландин), полипептиды (брадикинин, 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, более эффективных композициях, обладающих антисептическими, кровоостанавливающими, противовоспалительными, ранозаживляющими, обезболивающими и антитоксическими свойствами.

Таким образом, задачей настоящего изобретения является получение новых антисептических композиций, которые преодолевали недостатки композиций, известных из уровня техники, в частности, дополнительно проявляли бы антиоксические и обезболивающие свойства.

Раскрытие сущности изобретения

Для решения поставленной технической задачи авторы изобретения разработали новые коллоидные антисептические композиции, предназначенные для обработки ран и/или для использования при хирургических операциях, образующие на поверхности раны эластичную воздухо- и водонепроницаемую биодеградируемую пленку и обладающие антисептическим, кровоостанавливающим, противовоспалительным, ранозаживляющим, и особенно обезболивающим и антиоксическим действием.

Композиции по изобретению содержат гидролизат коллагена, одну или несколько солей альгиновой кислоты и один или несколько антисептиков, и отличаются тем, что они дополнительно содержат унитиол и диметилсульфоксид.

Композиции по изобретению также могут необязательно включать в себя 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 эластичную воздухо- и водонепроницаемую биодеградируемую пленку, которая при необходимости легко удаляется водой или физиологическим раствором, обеспечивает выгодную комбинацию антисептических, кровоостанавливающих, противовоспалительных, ранозаживляющих, обезболивающих и антиоксических свойств и обладает выраженным антимикробным действием в отношении различных возбудителей инфекционных осложнений ран.

Композиции по изобретению характеризуются оптимальным временем пленкообразования, регулируемой скоростью биодеградации, обладают хорошей адгезией к кожным покровам, слизистым оболочкам и тканям и обеспечивают дополнительную фиксацию повязок на поверхности кожи вокруг раны.

Особенно 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.

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 действий 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 "гидролизат коллагена" в настоящем изобретении означает продукт ферментативного гидролиза коллагена. Гидролизат коллагена, как правило, получают из кожи свиней, крупного рогатого скота, из кожи, костей и хрящей рыб и т.д. В настоящем изобретении может использоваться гидролизат коллагена любого происхождения или смеси таких гидролизатов. Например, в композициях по изобретению может использоваться гидролизат коллагена, полученный из кожи крупного рогатого скота, гидролизат рыбного коллагена или их смеси.

Термин "соли альгиновой кислоты" в настоящем изобретении включает в себя фармацевтически приемлемые соли альгиновой кислоты, такие, например, как альгинат натрия, альгинат калия и альгинат кальция. Никаких дополнительных ограничений на соли альгиновой кислоты в настоящем изобретении не накладывается, при условии, что эти соли способны образовывать в воде вязкие коллоидные растворы.

"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, [https:// www.rlsnet.ru/tn_index_id_5313 .htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_5313.htm)). Антидотное и детоксикационное 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. Использованием 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.

Насколько известно авторам изобретения, унитиол ранее не использовался в качестве антидота к микробным и тканевым токсинам, и не использовался при обработке ран.

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 варианта 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 предвараемые 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 было 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 гидролизат коллагена, одну или несколько солей альгиновой кислоты и один или несколько антисептиков и отличаются тем, что они дополнительно содержат унитиол и диметилсульфоксид.

Не желая связывать себя какой-либо теорией, авторы полагают, что унитиол (2,3-бис(сульфанил)пропан-1-сульфонат натрия), 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 унитиола в противомикробной композиции для обработки ран приводит к значительному ускорению процессов заживления раны. Кроме того, авторы изобретения неожиданным образом обнаружили, что использование унитиола в противомикробной композиции для обработки раны приводит к снижению микробной обсемененности 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 около 0,1 до около 10 мас.% унитиола в расчете на общую массу композиции. В некоторых вариантах осуществления количество унитиола в композиции по изобретению может составлять от около 0,5 до около 9 мас.%, от около 1 до около 8 мас.%, от около 1 до около 7 мас.%, от около 2 до около 7 мас.%, от около 3 до около 6 мас.%, предпочтительно от около 3 до около 5 мас.% или от около 4 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 0,07 до около 3 мас.%, от около 0,1 до около 2 мас.%, от около 0,1 до около 1 мас.%, от около 0,2 до около 0,8 мас.%, от 0,3 до около 0,7 мас.%, от 0,4 до около 0,6 мас.%, предпочтительно около 0,5 мас.% в расчете на общую массу композиции.

Количество гидролизата коллагена и солей альгиновой кислоты в композиции по изобретению может варьироваться в широких пределах и определяется практическими соображениями, такими как желаемая толщина и эластичность получаемой пленки, ее воздухо- и водонепроницаемость, биodeградируемость, время пленкообразования и т.п. Подходящее количество гидролизата коллагена и солей альгиновой кислоты может быть определено специалистом на основании общих знаний и известного уровня техники с использованием рутинных экспериментов.

В некоторых вариантах осуществления изобретения количество гидролизата коллагена в композиции по изобретению может составлять от около 40 до около 80 мас.% в расчете на общую массу композиции. В некоторых вариантах осуществления количество гидролизата коллагена в композиции по изобретению может составлять от около 45 до около 80 мас.%, от около 50 до около 80 мас.%, от около 50 до около 75 мас.%, от около 50 до около 70 мас.%, от около 50 до около 65 мас.%, от около 50 до около 60 мас.% или от около 50 до около 55 мас.% в расчете на общую массу композиции.

В некоторых вариантах осуществления количество одной или нескольких солей альгиновой кисло-

ты в композиции по изобретению может составлять от около 1 до около 10 мас.% в расчете на общую массу композиции. В некоторых вариантах осуществления количество солей альгиновой кислоты в композиции по изобретению может составлять от около 1,5 до около 9 мас.%, от около 2 до около 8 мас.%, от около 2 до около 7 мас.%, от около 2,5 до около 7 мас.%, от около 3 до около 6 мас.% или от около 4 до около 5 мас.% в расчете на общую массу композиции. В одном варианте осуществления предпочтительной солью альгиновой кислоты, подходящей для использования в композициях по изобретению, является альгинат натрия.

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, предпочтительно 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 (гидрокси метилхиноксалиндиоксид); 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>. "АРГАКОЛ: Сборник материалов по применению раневого покрытия», под ред. д.м.н., проф. Г.Е. Афиногенова., СПб: Изд-во "Борей Арт", 2008, с. 30; см. также патент RU 2088234 С1), бигуаниды, такие как хлоргексидин, производные полигексаметиленбигуанидов; бисфенолы, такие как триклозан; парабены, 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 0,05 до около 15 мас.%, от около 0,1 до около 12 мас.%, от около 0,1 до около 10 мас.%, от около 0,15 до около 10 мас.%, от около 0,2 до около 9 мас.%, от около 0,3 до около 8 мас.%, от около 0,4 до около 7 мас.%, от около 0,5 до около 6 мас.%, от около 0,5 до около 5 мас.%, от около 0,6 до около 5 мас.%, от около 0,7 до около 4 мас.%, от около 0,8 до около 3 мас.% или от 1 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 диоксидин. Количество диоксида в композиции по изобретению может составлять от около 0,1 до около 10 мас.%, например от около 0,2 до около 7 мас.% например от около 0,5 до около 5 мас.%, например от около 1 до около 4 мас.%, например от около 1 до около 3 мас.% или 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 повидон-йода в композиции по изобретению может составлять от около 0,1 до около 10 мас.%, например от около 0,2 до около 7 мас.%, например от около 0,5 до около 5 мас.%, например от около 1 до около 4 мас.%, например от около 1 до около 3 мас.% или 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.%, например от около 0,02 до около 1 мас.%, например от около 0,05 до около 0,7 мас.%, например от около 0,05 до около 0,5 мас.%, например от около 0,07 до около 0,5 мас.%, например от около 0,1 до около 0,3 мас.%, предпочтительно около 0,15 мас.% в расчете на общую массу композиции.

В одном предпочтительном варианте осуществления композиция по изобретению в качестве антисептика или одного из антисептиков содержит глицерин. Количество глицерина в композиции по изобретению может составлять от около 0,1 до около 15 мас.%, например от около 0,5 до около 10 мас.%, например от около 1 до около 8 мас.%, например от около 1,5 до около 5 мас.%, например от около 2 до около 3 мас.%, предпочтительно около 2,5 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.%, например от около 0,01 до около 1 мас.%, например от около 0,05 до около 0,5 мас.%, например от около 0,05 до около 0,2 мас.%, например от около 0,07 до около 0,15 мас.%, например 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.%, например от около 0,005 до около 1 мас.%, например от около 0,01 до около 1 мас.%, например от около 0,01 до около 0,5 мас.%, например 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 диоксидина, повидона, бензалкония хлорида, глицерина, 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 пределах 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.

Кроме того, композиция по изобретению может содержать подходящий носитель. Носитель в композициях по изобретению 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, в частности представлять собой воду. В предпочтительном варианте осуществления изобретения носитель проявляет также свойства антисептика. Например, в одном варианте осуществления изобретения в качестве носителя в композициях по настоящему изобретению используется водный раствор гипохлорита натрия. Концентрация раствора гипохлорита натрия может быть подобрана специалистом на основе сведений, имеющихся в уровне техники (см., например, Приказ Минздрава РФ № 178 от 20.06.1995, регистрационный № 95/178/10; Инструкция по применению раствора ЭДО утверждена Фармакологическим комитетом Минздрава РФ 12.04.1995). Например, концентрация раствора гипохлорита натрия, используемого для приготовления композиций по изобретению может находиться в диапазоне 0,01-1 мас.%. В частности, такой раствор может иметь концентрацию 0,06 мас.%, традиционно используемую в области медицины для дезинфекции, или концентрацию 0,1 мас.%.

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. В одном варианте осуществления таким вспомогательным компонентом может быть, например, глицерин.

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, например 10 мас.% или менее, 5 мас.% или менее, 2,5 мас.% или менее, 2 мас.% или менее, 1,5 мас.% или менее, 1 мас.% или менее, 0,5 мас.% или менее или даже 0,1 мас.% или менее.

Композиции по изобретению могут быть получены путем перемешивания ингредиентов композиции в подходящем фармацевтически приемлемом носителе. В предпочтительном варианте осуществления композиции по изобретению представляют собой аморфный гель.

В одном варианте осуществления для получения композиций по изобретению можно растворять

гидролизат коллагена, соль альгиновой кислоты, антисептики, унитиол и диметилсульфоксид в фармацевтически приемлемом носителе при комнатной температуре в условиях перемешивания. Последовательность добавления компонентов ничем не ограничена 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.

Нанесенная на поверхность раны композиция представляет собой биodeградируемую пленку, которая при необходимости легко удаляется водой или физиологическим раствором.

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.

Примеры

Изучали антиоксидантный и обезболивающий эффект антисептического геля по изобретению на белых беспородных крысах самцах массой 220-280 г (см. Экспериментальная токсикология/Под ред. Г.А. Софронова, В.В. Шилова. - СПб.: Медкнига "ЭЛБИ-СПб", 2011, 272 с, данный документ во всей своей полноте включен в настоящее описание посредством ссылки).

Проводили 5 серий опытов по 10 крыс в каждой на модели свежей раны, контаминированной штаммом *Staphylococcus aureus* 209 Р "Оксфорд" в дозе 10^9 КОЕ/см².

В 1-й серии опытов исследовали композицию "АРГАКОЛ" - клей-прототип, соответствующий документу RU 2284824 и имеющий следующий состав:

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 0,1% (1000 мг/л)	До 100

Во 2-й серии опытов исследовали композицию "АРГАКОЛ-Л", соответствующую композиции "АРГАКОЛ" из 1-ой серии экспериментов и дополнительно содержащую 2 мас.% лидокаина и 0,5 мас.% диметилсульфоксида:

Ингредиенты	%, мас.
гидролизат рыбного коллагена (порошок 100%)	50
натрия альгинат	4
бензалкония хлорид 100%	0,15
повиаргол	2
диоксидин	2
глицерин	2,5
диметилсульфоксид	0,5
лидокаин	2
метилпарабен	0,1
пропилпарабен	0,05
водный раствор гипохлорита натрия 0,1% (1000 мг/л)	До 100

В 3-й серии опытов исследовали композицию "АРГАКОЛ-У-3", соответствующую композиции "АРГАКОЛ" из 1-ой серии экспериментов и дополнительно содержащую 3 мас.% унитиола и 0,5 мас.% диметилсульфоксида:

Ингредиенты	%, мас.
гидролизат рыбного коллагена (порошок 100%)	50
натрия альгинат	4
бензалкония хлорид 100%	0,15
повиаргол	2
диоксидин	2
глицерин	2,5
диметилсульфоксид	0,5
унитиол	3
метилпарабен	0,1
пропилпарабен	0,05
водный раствор гипохлорита натрия 0,1% (1000 мг/л)	До 100

В 4-й серии опытов исследовали композицию "АРГАКОЛ-У-5", соответствующую композиции "АРГАКОЛ" из 1-ой серии экспериментов и дополнительно содержащую 5 мас.% унитиола и 0,5 мас.% диметилсульфоксида:

Ингредиенты	%, мас.
гидролизат рыбного коллагена (порошок 100%)	50
натрия альгинат	4
бензалкония хлорид 100%	0,15
повиаргол	2
диоксидин	2
глицерин	2,5
диметилсульфоксид	0,5
унитиол	5
метилпарабен	0,1
пропилпарабен	0,05
водный раствор гипохлорита натрия 0,1% (1000 мг/л)	До 100

В 5-й серии опытов исследовали композицию "АРГАКОЛ-ЛУ", соответствующую композиции "АРГАКОЛ-У-5" из 4-ой серии экспериментов и дополнительно содержащую 2 мас.% лидокаина:

Ингредиенты	%, мас.
гидролизат рыбного коллагена (порошок 100%)	50
натрия альгинат	4
бензалкония хлорид 100%	0,15
повиаргол	2
диоксидин	2
глицерин	2,5
диметилсульфоксид	0,5
лидокаин	2
унитиол	5
метилпарабен	0,1
пропилпарабен	0,05
водный раствор гипохлорита натрия 0,1% (1000 мг/л)	До 100

Каждую композицию получали путем последовательного растворения и смешивания ингредиентов в 0,1% растворе гипохлорита натрия при комнатной температуре. Способ получения заявляемых композиций и способ получения клея-прототипа по сути не отличались. В растворе гипохлорита натрия последовательно растворяли гидролизат коллагена, альгинат натрия, бензалкония хлорид, повидон, глицерин, диметилсульфоксид, диоксидин, метилпарабен, пропилпарабен, и, в случае их использования, лидокаин и унитиол. Компоненты перемешивали с помощью лабораторной якорной мешалки. Приготовленные композиции представляли собой гель.

При нанесении на поверхность раны, композиции по изобретению образовывали на поверхности раны эластичные биodeградируемые пленки, которые по своим механическим свойствам были схожи с пленками из документа RU 2284824. Композиции по изобретению характеризовались хорошей адгезией к кожным покровам и тканям и обеспечивали фиксацию повязок на поверхности кожи вокруг раны.

В каждой серии опытов каждой крысе под наркозом наносили 2 симметричные раны на спине (между лопатками) с помощью трубчатого пробойника с диаметром режущего края кромки 10 мм. В обе раны вносили инфекцию (штамм *Staphylococcus aureus* 209 P "Оксфорд") в дозе 10^9 КОЕ/см² и сразу однократно заливали соответствующей композицией и фиксировали стерильной марлевой повязкой. Экспериментальное исследование антитоксического и обезболивающего эффекта оценивали с помощью стандартных методов оценки поведения и двигательной функции животных: определение "вертикальной" двигательной активности в ограниченном пространстве; метод открытой площадки ("норковый" рефлекс); метод "открытого поля" (MP 2166-80, "Методические рекомендации по использованию поведенческих реакций животных в токсикологических исследованиях для целей гигиенического нормирования", 1980). Оценку проводили ежедневно с момента операции в течение 3 дней, при этом в первый день исследования начинали через 6 ч после нанесения ран и фиксации повязок.

Определение "вертикального" двигательного компонента ориентировочной реакции основано на подсчете количества вставаний животных на задние лапы (вертикальных стоек крыс) в ограниченном пространстве - в установке высотой 400 мм, диаметром 200 мм, за определенное время - 1 мин. Норма для крыс-самцов составляет $5,6 \pm 0,65$.

Для оценки "норкового" рефлекса крысу помещают в центр горизонтальной установленной площадки размером 60×60 см, на которой равномерно расположены 16 отверстий диаметром 4 см. Высота площадки 20 см. В течение 3 мин визуально подсчитывают количество заглядываний животного в отверстия - норки. Норма для крыс-самцов составляет $8,5 \pm 0,75$.

Метод "открытого поля" основан на исследовании горизонтальной активности крыс в манеже, в затемненном помещении. Наблюдение за животными проводится строго в одном и то же время суток в течение 2 мин при постоянной местной освещенности манежа во время опыта лампой 500 Вт с зеркальным отражателем. Основание манежа расчерчивают черными линиями на 16 квадратов (секторов) размером 20×20 см. Визуально подсчитывают количество пересеченных (4 лапами) квадратов при спонтанном горизонтальном перемещении животного и вычисляют длину пробега в метрах по формуле

$$i = k \times n, \text{ где}$$

i - длина пробега, м;

k - коэффициент пересчета -0,15 (по расчету, исходя из размера и количества квадратов);

n - количество пересеченных при движении квадратов.

Норма для крыс-самцов составляет $5,21 \pm 0,29$ м.

Результаты исследований представлены в таблице.

Таблица. Результаты оценки поведения и двигательной функции крыс-самцов при лечении инфицированных ран антисептическими композициями в условиях микробной интоксикации

Показатель	Значение нормы	«АРГАКОЛ»			«АРКАГОЛ-Л» с лидокаином			«АРГАКОЛ-У-3» с 3% унитиола			«АРГАКОЛ-У-5» с 5% унитиола			«АРКАГОЛ-ЛУ» с лидокаином и 5% унитиола		
		1 день	2 день	3 день	1 день	2 день	3 день	1 день	2 день	3 день	1 день	2 день	3 день	1 день	2 день	3 день
«вертикальная» двигательная активность в ограниченном пространстве	5,6±0,65	0	1,1	1,9	1,9	3,0	3,9	1,8	2,9	3,8	3,7	4,8	4,9	3,8	4,9	5,0
метод открытой площадки («норковый» рефлекс)	8,5±0,75	1,1	1,9	3,9	1,9	4,1	5,9	1,8	3,9	5,8	3,9	5,9	7,8	4,1	6,1	7,9
метод «открытого поля», «горизонтальная» двигательная активность	5,21±0,29 м	0	0,88	1,08	0,98	1,93	2,94	1,01	1,88	2,90	1,91	3,93	4,92	1,95	4,05	5,04

Как видно из приведенной выше таблицы, животные, леченные композицией "АРГАКОЛ", были неподвижны в течение времени наблюдения в 1-й день после операции, не проявляли вертикальной и горизонтальной активности. Во 2-й и 3-й день после операции животные проявляли вертикальную активность, показатели которой были ниже нормы соответственно в 5,1 и в 2,9 раза.

При использовании композиции "АРГАКОЛ-Л" с лидокаином наблюдали двигательную активность животных в эксперименте через 6 ч после операции, при этом количество вертикальных стоек у крыс отличалось от нормы в сторону снижения в 1-й день в 2,9 раза, во 2-й день в 1,9 раза, в 3-й день в 1,4 раза.

В группе, где применяли композицию "АРГАКОЛ-У-3" с унитиолом, количество вертикальных стоек у крыс отличалось от нормы в сторону снижения в 1-й день в 3,1 раза, во 2-й день в 1,9 раза, в 3-й день в 1,5 раза.

В группах, где применяли композицию "АРГАКОЛ-У-5" с унитиолом и композицию "АРГАКОЛ-ЛУ" с лидокаином и унитиолом, показатели вертикальной активности были лучше на все сроки наблюдения по сравнению с предыдущими группами и к 3-ему дню наблюдения соответствовали показателю нормы (различия недостоверны, $P > 0,05$).

Во 2-й и 3-й день после операции животные, леченные композицией "АРГАКОЛ", проявляли горизонтальную активность, но она отличалась от показателя нормы в сторону снижения соответственно в 5,9 и 4,8 раза.

При использовании композиции "АРГАКОЛ-Л" с лидокаином горизонтальная активность животных была меньше показателя нормы в 1-й день в 5,3 раза, во 2-й день в 2,7 раза, в 3-й день в 1,8 раза.

В группе, где применяли композицию "АРГАКОЛ-У-3" с унитиолом, горизонтальная активность у крыс отличалась от нормы в сторону снижения в 1-й день в 5,1 раза, во 2-й день в 2,8 раза, в 3-й день в 1,8 раза.

В группах, где применяли композицию "АРГАКОЛ-У-5" с унитиолом и композицию "АРГАКОЛ-ЛУ" с лидокаином и унитиолом, показатели горизонтальной активности были лучше на все сроки наблюдения по сравнению с предыдущими группами и к 3-ему дню соответствовали значению нормы (различия недостоверны, $P > 0,05$).

В группе животных, леченных композицией "АРГАКОЛ", в 1-й день наблюдения число заглядываний в норки было в 7,7 раза меньше нормы, во 2-й день - в 4,5 раза, в 3-й день - в 2,2 раза.

При использовании композиции "АРГАКОЛ-Л" с лидокаином показатели "норкового" рефлекса животных были меньше показателя нормы в 1-й день в 4,5 раза, во 2-й день в 2,1 раза, в 3-й день в 1,4 раза.

При использовании композиции "АРГАКОЛ-У-3" с унитиолом показатели "норкового" рефлекса животных были меньше показателя нормы в 1-й день в 4,7 раза, во 2-й день в 2,2 раза, в 3-й день в 1,5 раза.

В группах, где применяли композицию "АРГАКОЛ-У-5" с унитиолом и композицию "АРГАКОЛ-ЛУ" с лидокаином и унитиолом, показатели рефлекторной активности были лучше на все сроки наблюдения по сравнению с предыдущими группами и к 3-ему дню соответствовали значению нормы (различия недостоверны, $P > 0,05$).

Как видно из полученных результатов, композиция по изобретению, содержащая 3 мас.% унитиола и 0,5 мас.% диметилсульфоксида, оказалась значительно эффективней, чем композиция, соответствующая патенту RU 2284824. Добавление комбинации унитиола и диметилсульфоксида к известной композиции неожиданным образом привело к значительному улучшению состояния исследуемых животных, о

чем свидетельствовали повышенные показатели двигательной активности. Важно отметить, что показатели двигательной композиции, наблюдаемые в случае использования композиции "АРГАКОЛ-У-3", оказались близки к показателям, наблюдаемым для композиции "АРГАКОЛ-Л", т.е. композиции-прототипа, в которую были добавлены 0,5 мас.% диметилсульфоксида и 2 мас.% хорошо известного анестетика - лидокаина. Таким образом, дезинтоксикационное действие унитиола при использовании в количестве 3% в составе композиции для местного нанесения на поверхность раны, в том, что касается двигательной активности животных, оказывает эффект, сравнимый с прямым обезболивающим действием лидокаина. Столь высокая эффективность унитиола в композициях по изобретению является в высшей степени неожиданной.

Более того, увеличение концентрации унитиола в композиции по изобретению до 5 мас.% привело к еще более значительному улучшению состояния исследуемых животных, так что на третий день наблюдения показатели двигательной активности крыс оказались практически соответствующими норме. Из приведенных данных также следует, что в рамках проведенных экспериментов добавление лидокаина к композиции "АРГАКОЛ-У-5", содержащей 5% унитиол, не привело к сколько-нибудь существенному улучшению результатов, что свидетельствует о быстром процессе заживления у крыс в экспериментах с композицией "АРГАКОЛ-У-5" и, вероятно, может объясняться отсутствием в данном случае у животных выраженных болевых ощущений, которые могли бы купироваться лидокаином.

Также авторы исследовали динамику обсемененности ран тест-штаммом стафилококка золотистого. Для количественного определения числа бактерий в 1 мл биосубстрата использовали метод секторных посевов (Руководство по медицинской микробиологии. Общая и санитарная микробиология. Книга I. Под ред. Лабинской А.С., Воиной Е.Г. М: Издательство БИНОМ, 2008. 1080 с, данный документ во всей своей полноте включен в настоящее описание посредством ссылки), для чего забор содержимого раны проводили стандартной калиброванной бактериологической петлей (диаметр 2 мм, емкость 0,005 мл). Отобранное содержимое раны помещали в 1 мл стерильного физиологического раствора. Затем такой же петлей производили посев исследуемого материала на сектор А чашки Петри с простым агаром, сделав около 40 штрихов. Затем петлю прожигали и производили 4 штриховых посева из сектора А в сектор I, из сектора I - в сектор II, и из сектора II - в сектор III, каждый раз после прожигания петли. Чашки инкубировали при 37°C в течение 18-24 ч, после чего подсчитывали количество колоний, выросших в разных секторах, и определяли число бактерий в 1 мл по таблице, приведенной в процитированном документе.

На 3-й день наблюдения после снятия повязки с гелем "АРГАКОЛ" микробная обсемененность ран у животных в описанных выше опытах составляла 10^5 КОЕ/см². В случае композиции "АРГАКОЛ-Л" и "АРГАКОЛ-У-3" обсемененность ран у животных также составила 10^5 КОЕ/см², а в случае композиций "АРГАКОЛ-У-5" и "АРГАКОЛ-ЛУ" - 10^4 КОЕ/см².

Таким образом, можно заключить, что использование унитиола в концентрации 5 мас.% и выше в комбинации с диметилсульфоксидом неожиданным образом приводит к ускоренному заживлению раны, что выражается, в частности, в снижении микробной обсемененности ран на порядок по сравнению с другими исследованными композициями.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Антисептическая композиция, содержащая гидролизат коллагена, одну или несколько фармацевтически приемлемых солей альгиновой кислоты и один или несколько антисептиков в фармацевтически приемлемом носителе на водной основе, отличающаяся тем, что она также содержит от около 2 до около 7 мас.% унитиола и от около 0,3 до около 2 мас.% диметилсульфоксида в расчете на общую массу композиции.

2. Композиция по п.1, в которой количество унитиола составляет от около 3 до около 5 мас.% в расчете на общую массу композиции.

3. Композиция по п.1, в которой количество диметилсульфоксида составляет от около 0,3 до около 1 мас.%, предпочтительно от 0,4 до около 0,6 мас.%, еще более предпочтительно около 0,5 мас.% в расчете на общую массу композиции.

4. Композиция по любому из пп.1-3, дополнительно содержащая один или несколько анестетиков, предпочтительно один или несколько местно действующих анестетиков.

5. Композиция по п.4, в которой один или несколько анестетиков представляют собой лидокаин, тримекаин, тетракаин, новокаин или их комбинацию, предпочтительно лидокаин.

6. Композиция по любому из пп.4, 5, в которой количество одного или нескольких анестетиков составляет от около 0,01 до около 10 мас.%, предпочтительно от около 0,5 до около 5 мас.%, еще более предпочтительно от около 2 до около 3 мас.% в расчете на общую массу композиции.

7. Композиция по любому из пп.1-6, в которой указанные один или несколько антисептиков выбраны из соединений четвертичного аммония, антисептиков на основе серебра, бигуанидов, бисфенолов, парабенов, спиртов, соединений хлора, соединений йода и их комбинаций.

8. Композиция по п.7, в которой указанные один или несколько антисептиков выбраны из диоксидина, бензалкония хлорида, мирамистина, повияргола, хлоргексидина, триклозана, метилпарабена, про-

пилпарабена, глицерина, гипохлорита натрия, повидон-йода и их комбинаций.

9. Композиция по любому из пп.1-8, 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.

10. Композиция по любому из пп.1-9, в которой в качестве одного или нескольких антисептиков используется комбинация диоксидина, бензалкония хлорида, повидаргола, метилпарабена, пропилпарабена, глицерина и гипохлорита натрия.

11. Композиция по п.10 в которой

количество диоксидина 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 повидаргола 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 глицерина составляет от около 0,1 до около 15 мас.%, предпочтительно от около 1 до около 8 мас.%, еще более предпочтительно от около 2 до около 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 и

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.

12. Композиция по любому из пп.1-11, в которой количество гидролизата коллагена составляет от около 40 до около 80 мас.% в расчете на общую массу композиции, предпочтительно от около 50 до около 80 мас.%, еще более предпочтительно от около 50 до около 60 мас.% в расчете на общую массу композиции.

13. Композиция по любому из пп.1-12, в которой одна или несколько солей альгиновой кислоты представляют собой натриевую, калиевую, кальциевую соли альгиновой кислоты или их комбинацию, предпочтительно альгинат натрия.

14. Композиция по любому из пп.1-13, в которой одна или несколько солей альгиновой кислоты содержатся в количестве от около 1 до около 10 мас.%, предпочтительно от около 2 до около 7 мас.%, еще более предпочтительно от около 4 до около 5 мас.% в расчете на общую массу композиции.

15. Композиция по любому из пп.1-14, 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.

16. Композиция по п.15, в которой указанные вспомогательные компоненты присутствуют в композиции в количестве 20 мас.% или менее, предпочтительно 10 мас.% или менее или 2 мас.% или менее.

17. Применение антисептической композиции по любому из пп.1-16 в качестве средства для обработки ран.

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

19. Способ по п.18, в котором композицию дополнительно фиксируют на раневой поверхности с использованием стерильной марлевой повязки.

