

Винахід відноситься до медицини та хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до створення та виробництва антимікробних, протизапальних та знеболювальних лікарських засобів для місцевого застосування.

Відомий лікарський засіб "Левомеколь" у формі мазі, що містить левоміцетин - 0,75г, метилурацил - 4,0г, поліетиленоксид 1500 - 19,05г, поліетиленоксид 400 - 76,2г на 100 г препарату. Мазь використовують як антимікробний та протизапальний засіб для лікування гнійних ран (1).

Відомий лікарський засіб "Стрептонітол" у формі мазі, який містить нітазол - 2,0г, стрептоцид - 5,0г, масло вазелінове - 20,0г, пропиленгліколь - 30,0г, препарат ОС-20 - 1,2г, спирти синтетичні вищі жирні фракції C₁₆-C₂₁ - 6,8г та воду дистильовану - 35,0г на 100г препарату. Мазь "Стрептонітол" виявляє антибактеріальну дію при лікуванні ран, інфікованих анаеробними та аеробними збудниками (2).

Відомий лікарський засіб "Нітацид" у формі мазі, який містить нітазол - 2,0г, стрептоцид - 5,0г, проксанол-268 - 25,0г, поліетиленоксид 400 - 28,0г, 1,2-пропіленгліколь - 40,0г на 100г препарату. Мазь "Нітацид" виявляє антибактеріальну та протизапальну дію при лікуванні анаеробної та синьогнійної інфекції (3).

Відомий лікарський засіб "Мазь асперази", який містить фермент асперазу - 2,0г, вазелін - 24,0г, гліцерин - 16,0г, 1,2-пропіленгліколь - 12,0г, емульгатор № 1 - 10,0г, фосфатний буферний розчин (рН 7,4) - 13,0г та воду очищену - 23,0г на 100г препарату. "Мазь асперази" застосовують як засіб для ензиматичного очищення від некротичних мас ран різної етіології та локалізації (4).

Найбільш близьким до заявляемого засобу є мазь "Левосин", що містить левоміцетин - 1,0г, сульфадиметоксин - 4,0г, тримекаїн - 3,0г, поліетиленоксид 1500 - 17,6г, поліетиленоксид 400 - 70,4г на 100г препарату. Мазь "Левосин" виявляє антимікробну, протизапальну та знеболювальну дію при лікуванні гнійних ран в першій фазі раневого процесу (5).

До причин, що не дозволяють у прототипі та аналогах одержати технічний результат, якого досягають у заявляемому винаході, слід віднести те, що їх якісний та кількісний склад не дозволяє досягти високого рівня протизапальної та репаративної активності з широким спектром антибактеріальної дії, доповнених знеболювальним ефектом, з одночасним зниженням негативних побічних явищ та забезпеченням норм мікробіологічної чистоти.

В основу винаходу поставлено задачу створення ранозагоювального засобу для місцевого застосування шляхом такого якісного та кількісного підбору компонентів, який би забезпечив комплексний вплив лікарського засобу на уражені тканини, внаслідок чого досягається широкий спектр та високий рівень специфічної активності, зниження негативних побічних явищ з одночасним забезпеченням норм мікробіологічної чистоти.

Поставлена задача вирішується тим, що ранозагоюючий засіб для місцевого застосування, що містить антисептик, тримекаїн, поліетиленоксид 1500 та поліетиленоксид 400 у відповідності з винаходом додатково містить олію горобини чорноплідної, твін-80 та димексид, а як антисептик використовують діоксидин при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

Діоксидин	1,0 - 3,0
Димексид	1,5 - 5,0
Олія горобини чорноплідної	5,0 - 12,0
Тримекаїн	4,0 - 5,5
Твін-80	1,5 - 5,0
Поліетиленоксид 1500	21,0 - 24,0
Поліетиленоксид 400	Решта

Технічний результат, якого досягають при здійсненні винаходу, полягає у розширенні спектру та підвищенні рівня специфічної активності, зниженні побічних явищ з одночасним забезпеченням норм - мікробіологічної чистоти.

Заявляємий лікарський засіб "Комплар" рекомендовано для застосування у медичній практиці у формі мазі з антимікробною, протизапальною, репаративною та місцевоанестезувальною дією.

Наводимо конкретні приклади здійснення винаходу.

Приклад 1. В ємності № 1 при нагріванні та перемішуванні одержують розчин тримекаїну та діоксидину в димексиді. В ємності № 2 розплавляють поліетиленоксид 1500, після чого вводять поліетиленоксид 400 та твін-80 і перемішують до одержання однорідної маси -основи, яку фільтрують в ємність № 3, куди потім вводять вміст ємності № 1 та олію горобини чорноплідної. Отриману суміш при нагріванні перемішують до одержання однорідної маси, яку охолоджують, фільтрують та фасують в туби.

Заявляємий лікарський засіб має таке співвідношення компонентів, мас. %:

Діоксидин	1,0
Димексид	1,5
Олія горобини чорноплідної	5,0
Тримекаїн	4,0
Твін-80	1,5
Поліетиленоксид 1500	21,0
Поліетиленоксид 400	Решта

Приклад 2. Заявляємий засіб одержують аналогічно прикладу 1 при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

Діоксидин	2,0
Димексид	3,0
Олія горобини чорноплідної	10,0

Тримекаїн	5,0
Твін-80	3,0
Поліетиленоксид 1500	22,0
Поліетиленоксид 400	Решта

Приклад 3. Заявлявші засіб одержують аналогічно прикладу 1 при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

Діоксидин	3,0
Димексид	5,0
Олія горобини чорноплідної	12,0
Тримекаїн	5,5
Твін-80	5,0
Поліетиленоксид 1500	24,0
Поліетиленоксид 400	Решта

Лікування ран залишається однією з актуальних проблем медицини і вимагає створення препаратів для місцевого застосування з широким спектром дії - багатокомпонентних мазей, що містять такі групи лікарських засобів: антибактеріальні, протизапальні, таких, що стимулюють репаративні процеси, антиоксиданти, місцеві анестетики, засоби, що покращують мікроциркуляцію, де кожний компонент скеровано діє на той чи інший фактор раневого процесу: мікробний, надмірну гідратацію тканин, некрози та інше.

Діоксидин - похідне оксиметилхіноксаліну, що має антибактеріальну активність широкого спектру дії. Ефективний при інфекціях, викликаних вульгарним протеєм, синьогнійною паличкою, паличкою дизентерії та паличкою клебсієли, сальмонелами, стафілококами, стрептококами, патогенними анаеробами. Бактерицидні концентрації діоксидину залежать від виду бактерій, мікробного навантаження та експозиції. З урахуванням токсичності діоксидину вміст його в мазі не повинен перевищувати 3,0%. Вміст діоксидину менше 1,0% не дає необхідного специфічного ефекту.

Димексид (диметилсульфоксид) - препарат, який має антимікробну та протизапальну активність, причому одночасно потенціює дію антибіотиків та поновлює чутливість мікрофлори до них, здатний проникати крізь клітинні мембрани без їх пошкодження при активному транспорті лікарських засобів. Відомо, що речовини з гіперосмолярними властивостями відіграють важливу роль при місцевій терапії гнійних ран, тому що забезпечують відтік гнійного ексудату з ран, очищують їх від некротичних мас. Однак, застосування наднадмірної кількості гіперосмолярних речовин може призвести до зневоднення здорових тканин, пригнічення росту грануляцій. Тому кількісний вміст димексиду як гіперосмолярної речовини достатній в межах 1,5 - 5,0%, що в повній мірі гарантує необхідний рівень його основної дії.

Серед рослинних біологічно активних речовин, що застосовуються у терапії раневого процесу, важливе місце займають речовини, які активізують метаболічні процеси, виявляють антиоксидантну дію, відновлять цілісність клітин та тканин, створюючи сприятливі умови для активної регенерації. Однією з таких речовин є олія горобини чорноплідної, яка містить каротиноїди (450мг %), токоферолі, комплекс поліненасичених жирних кислот, стерини та інші біологічно активні речовини.

При місцевому лікуванні ран та опіків проблема пригнічення больового синдрому посідає важливе місце. При виборі анестезуючої речовини відіграють роль такі фактори: час настання анестезії, її тривалість та глибина, а також рівень токсичності анестетика, який обмежує масштаби його застосування. Крім того, необхідно враховувати його взаємодію з іншими компонентами у складі комбінованого препарату. Результати дослідів довели, що тримекаїн є найбільш прийнятним анестетиком у складі заявляемого засобу. Кількісний вміст тримекаїну менш 4% не дає необхідного специфічного ефекту, а більше 5,5% - збільшується рівень його токсичності до небажаних розмірів.

У виробництві м'яких лікарських форм широке застосування мають поліетиленоксид 400 (рідина) та поліетиленоксид 1500 (тверда речовина), при сплавленні яких у відповідних співвідношеннях з подальшим охолодженням отримують мазеву основу. В заявляемому складі ПЕО-1500 виконує роль загусника, який забезпечує необхідну консистенцію лікарської форми, а також є осмотичне активною речовиною, що поглинає гнійний ексудат за рахунок зв'язування молекул води з гідроксильними та простими ефірними групами.

При виготовленні лікарського засобу з вмістом ПЕО-1500 менше мінімальних, а ПЕО-400 більше максимальних заявляємих значень спостерігається розшарування мазі. При виготовленні лікарського засобу з вмістом ПЕО-1500 більше максимальних, а ПЕО-400 менше мінімальних заявляємих значень утворюється неоднорідна в'язка маса, консистенція якої не відповідає структурно-механічним та реологічним характеристикам мазі.

Для одержання гомогенної лікарської форми виникла необхідність введення в мазеву основу солюбілізаторів. В результаті проведених досліджень по використанню різноманітних солюбілізаторів, у тому числі ОС-20, твін -80 та інших, було виявлено, що ОС-20 недостатньо активний для даної системи компонентів, а при введенні твін -80 досягається повна солюбілізація складу. При кількостях твін-80 за межами заявляємих значень спостерігається явище розшарування мазі.

Експериментальне обґрунтування складу заявляемого засобу здійснювали, вивчаючи його протизапальну дію на моделі термічного опіку стопи щурів. Як препарат порівняння використовували препарат "Аромелін" на основі ліпофільного комплексу горобини чорноплідної, який є ефективним ранозагоювальним та протизапальним засобом. Результати досліджень наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Вплив заявляемого засобу та "Аромеліну" на приріст маси обпеченої лапи щурів ($M \pm m$)

Група тварин	Заявляемый засіб, відповідно з прикладами №№ 1, 2, 3	Кількість тварин	Приріст обпеченої кінцівки, г	Протизапальний ефект, %
1	2	3	4	5
Контроль	-	10	$1,52 \pm 0,12$	-
Заявляемый засіб	№1	10	$0,93 \pm 0,07^*$	$38,8 \pm 4,7$
	№2	10	$0,72 \pm 0,07^*$	$52,6 \pm 5,8$
	№3	10	$0,71 \pm 0,08^*$	$53,2 \pm 4,7$
"Аромелін"	-	10	$0,77 \pm 0,05^*$	$49,3 \pm 3,7$

* - різниця статистичне достовірна у порівнянні з контролем.

Як видно з приведених в таблиці 1 даних, заявлявши засіб (склад, наведений у прикладі 2) виявляє виражену протизапальну дію, пригнічуючи розвиток набряку більше, ніж в два рази, у порівнянні з контролем, і відповідає за силою ефекту "Аромеліну". При цьому особливо важливим є те, що вміст олії горобини чорноплідної в заявляемому засобі в 3 рази менше, ніж в "Аромеліні".

Антимікробну дію заявляемого засобу досліджували у порівнянні з препаратом "Левосін" (прототип). Результати досліджень наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Антибактеріальна активність заявляемого засобу та прототипу

Тест-штам	Зона затримки росту, мм			
	Заявляемый засіб з різними складами відповідно прикладам № 1, 2, 3			Мазь "Левосін"
	№ 1	№ 1	№ 3	
S.aureus 25923	$16,8 \pm 1,2$	$22,0 \pm 1,3$	$23,0 \pm 1,4$	$21,0 \pm 1,8$
E.coli 25922	$20,1 \pm 1,7$	$26,0 \pm 1,8$	$24,0 \pm 1,5$	$20,0 \pm 1,6$
P.vulgaris 4636	$15,1 \pm 1,2$	$21,0 \pm 2,0$	$21,0 \pm 1,4$	$22,0 \pm 1,8$
P.aeruginosa 27853	$15,3 \pm 1,3$	$21,0 \pm 1,2$	$22,0 \pm 1,4$	$19,0 \pm 1,6$
K.umonia 60	$18,1 \pm 1,6$	$24,0 \pm 2,0$	$23,0 \pm 2,0$	$20,0 \pm 2,0$
C.perfringens BP6K 28	$19,3 \pm 1,6$	$26,0 \pm 1,8$	$24,0 \pm 1,8$	$23,0 \pm 1,6$
C.difficile 236/1	$20,0 \pm 1,9$	$27,0 \pm 2,0$	$26,0 \pm 1,8$	$24,0 \pm 2,0$
B.fragilis 13/83	$16,5 \pm 1,3$	$22,0 \pm 1,8$	$23,0 \pm 1,2$	$19,0 \pm 1,9$

Наведені в таблиці 2 дані свідчать про те, що заявляемый засіб має більш виражену антибактеріальну активність відносно усіх досліджених видів збудників і не поступається за антимікробною активністю прототипу - мазі "Левосін", яка має в своєму складі сильнодіючі засоби - антибіотик та сульфаніламід.

Результати вивчення анестезуючої дії заявляемого засобу у порівнянні з дією водного розчину тримекаїну наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

Зміна коефіцієнту анестезуючої дії заявляемого засобу та 3% водного розчину тримекаїну залежно від часу

Час анестезії, хв. Лікарський засіб	0	10	30	60	90	120
1	2	3	4	5	6	7
Заявляемый засіб	1,0	1,5	1,7	1,6	1,5	1,2
Розчин тримекаїну	1,0	2,0	1,6	1,0	0	0

Як видно з наведених в таблиці 3 даних заявляемый засіб має пролонгований анестезуючий ефект у порівнянні з розчином тримекаїну, дія якого стає рівною початковій після 60 хвилин, а заявляемый засіб зберігає анестезуючий ефект протягом більш ніж 120хв.

Осмотичну активність заявляемого засобу оцінювали опосередковано по кінетиці абсорбції води крізь целофанову мембрану. Як об'єкт порівняння використовували мазь "Левомеколь" (аналог).

Таблиця 4

Залежність кількості води, абсорбованої заявляемым засобом та маззю "Левомеколь", від часу (%)

Час, год.	0	2	4	6	8	9	10
-----------	---	---	---	---	---	---	----

Лікарський засіб							
1	2	3	4	5	7	8	9
Заявляємий засіб	0	70	118	148	180	210	210
Мазь "Левомеколь"	0	119	175	208	240	300	300

Наведені в таблиці 4 дані свідчать про те, що заявляємий засіб має помірну осмотичну активність (за 14 годин абсорбує до 220% води). Саме завдяки помірній та пролонгованій дегідратуючій активності він не викликає зневоднення здорових тканин та осмотичний шок, що властиве мазям з надмірною осмотичною активністю (наприклад "Левомеколь").

Таким чином, експериментальне вивчення специфічної активності заявляемого засобу виявило різноманітні фармакотерапевтичні властивості препарату, що комплексно впливають на уражені тканини протизапальний, ранозагоювальний, знеболювальний, пролонгований анестезуючий ефект, широкий спектр антибактеріальної дії у поєднанні з помірною гіперосмолярною активністю. При цьому одержані переконливі докази його переваг у порівнянні з іншими препаратами. Результати вивчення нешкідливості заявляемого засобу дозволяє віднести його до групи практично нетоксичних препаратів. По даним фізіологічних, гематологічних, біохімічних та гістологічних досліджень він не має негативного впливу на життєво важливі органи, не завдає місцевоподразнюючого та алергізуючого ефекту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков, Торсинг, 1997. Т.2. -С.279.
2. Патент Российской Федерации № 2020935, кл. А 61 К 31/18, 31/045, 31/425. Оpubл. 15.10.94, Бюл. № 19.
3. Патент Российской Федерации № 2020934, кл. А 61 К 31/18, 31/045, 31/425. Оpubл. 15.10.94, Бюл. № 19.
4. Патент Российской Федерации № 1729513, кл. А 61 К 37/48, Оpubл. 30.04.92, Бюл. № 16.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства, Харьков, Торсинг, 1997. Т.2. -С.279 (прототип).