

Корисна модель стосується процесу (способу) приготування нового багатокомпонентного препарату, який має високу ранозагоювальну здатність, що може бути використано у хірургічній практиці для лікування гнійних ран та гнійно-запальних захворювань.

Лікування хронічних гнійно-запальних захворювань нижніх кінцівок (трофічні виразки венозного, артеріального ґенезу, виразки при синдромі діабетичної стопи тощо) становить серйозну проблему в сучасній хірургії. Найгостріше вона виражена у хворих на цукровий діабет.

Серед засобів місцевої терапії для лікування вищезгаданої патології застосовують препарати на основі гіалуронової кислоти лінійного гомополісахариду, що складається з послідовності залишків D-глюкуронової кислоти і N-ацетил-D-глюкозаміну [O. Dereure, M. Czubek, P. Combemale. Efficacy and safety of hyaluronic acid in treatment of leg ulcers: a double-blind RCT// Journal of Wound Care, Vol. 21, No 3, March 2012. - P. 131-139]. Разом з колагеном гіалуронова кислота є головним елементом побудови шкіри, що підтримує її еластичність і тургор. Зниження концентрації гіалуронової кислоти відбувається під час утворення трофічних виразок, інших інфекційних процесах у шкірі. Гіалуронова кислота як лікарський засіб відіграє важливу роль на всіх етапах лікування ран, прискорює загоювання та відновлення епітелію на уражених ділянках шкіри. Її гігроскопічні властивості підтримують вологий стан середовища, що сприяє процесу ефективного відновлювання тканини. Гіалуронова кислота стимулює процеси проліферації і регенерації клітин, забезпечує міграцію фібробластів до вогнища ураження й прискорює ангіогенез. Природним джерелом одержання гіалуронової кислоти служать хрящі і слизисті секрети тварин, скловидне тіло очей, пуповина тощо; її одержують також біотехнологічним способом. Прикладами ранозагоювальних препаратів гіалуронової кислоти служать, зокрема, ialuset® (Франція) і дефенсаль (Україна).

Поєднанням гіалуронової кислоти з антимікробною речовиною сульфадіазином срібла одержують двокомпонентний засіб ialuset® Plus у формі крему, який застосовують для лікування опіків, первинно чи вторинно інфікованих ран, уражень шкіри бактеріального походження. Як діючі речовини крем містить натрієву сіль гіалуронової кислоти 0,2 % і срібла сульфадіазин (сульфатіазол) 1 %. Окрім зволожуючої, детоксикуючої завдяки дренажу, і регенеративної дії препарат додатково чинить антимікробний ефект, переважно проти грам-негативної мікрофлори [P. Senet. Local treatment of venous leg ulcers // Phlebology, 2010, Vol. 17(2), P. 87-94; P. Monari, M. Fusano, R. Mom, 1. Baiguini, P. Calzavara-Pinton, A. Vascellaro, G. Gualdi. Allergic contact versus irritant contact dermatitis in patients with hard-to-heal leg ulcer: clinical and diagnostic approach // Journal of Wound Care, 2021, Vol. 30(5), P. 394-398]. Проте, усім вищезгаданим препаратам на основі гіалуронової кислоти бракує адсорбційно-детоксикуючої дії, яка згідно із сучасною концепцією розглядається як обов'язковий компонент комплексного лікування гнійних ран. Відомо про місцеве застосування різноманітних препаратів у вигляді мазей, ліментів, порошків, що містять антибіотики. Прикладами таких препаратів служать зокрема вітчизняні препарати левосин, кремген і гентаксан, а також тирозур (Німеччина). Проте, останнім часом надмірне використання антибіотиків розглядається як шлях до селекції антибіотикорезистентних (шпитальних) штамів мікроорганізмів, зокрема метицилін-резистентного стафілокока (MRSA). Дедалі частіше лікування ран лише антибіотичними засобами призводить до хронізації ранового процесу.

Інший підхід до місцевого лікування гнійних ран передбачає застосування аплікаційної сорбції, яка ґрунтується на видаленні токсичних метаболітів, мікробних клітин і бактеріальних токсинів з ранового ексудату і порожнин при прямому контакті сорбенту з їхньою поверхнею. Як приклади вугільних сорбентів, призначених для лікування гнійних ран, можна навести гранульований СКН та вуглецево-волокнистий сорбент АУТ-М (Білорусь) [Ославский А.И. Сорбционные средства и методы в комплексном лечении гнойных ран (обзор литературы) // Журнал Гродненского государственного медунтверситета, 2016, № 3. - С. 30-37]. Проте вуглецеві матеріали, будучи гідрофобними, слабо змочуються ексудатом і тому їх адсорбційний потенціал реалізується не повністю; можливе проникнення в тканини та пошкоджуюча дія на слизові оболонки та грануляції.

Є позитивний досвід використання у першій фазі ранового процесу як сорбенту гідрофільного високодисперсного діоксиду кремнію (ВДК, кремнію діоксид колоїдний безводний згідно з Державною Фармакопеею України), потужна детоксикуюча дія якого обумовлена здатністю адсорбувати патогенні білкові субстанції (до 800 мг/г), у тому числі мікробні ферменти, екзо- і ендотоксини та мікроорганізми [Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния / Под ред. А.А. Чуйко. - Киев: Наук, думка, 2003. - 416 с.]. Завдяки гідрофільності ВДК справляє виражену дегідратуючу дію на тканини, що доцільно лише на першій, ексудативній стадії ранового процесу. Незважаючи на високу ефективність, препарат у формі високодисперсного порошку має такі недоліки, як неможливість точного дозування, пилоутворення під час застосування, пересушування ранової поверхні, що неприпустимо на пізніх (2-й і 3-й) стадіях ранового процесу.

Відомий ранозагоювальний засіб у формі в'язкого розчину "Куріозин" (Угорщина), до складу якого входить асоціат цинку з гіалуроновою кислотою, джерелом для одержання якої служать півнячі гребені. Цинк у складі препарату забезпечує антисептичну дію, а також служить чинником синтезу колагену шкіри [A.B.G. Lansdown. Zinc in the healing wound// Lancet, 1996. - Vol. 347. - P. 706-707].

Проте, у складі "Куріозину" відсутній компонент з вираженою адсорбційно-детоксикуючою дією.

В основу корисної моделі поставлена задача розробити спосіб виготовлення ранозагоювального препарату, який окрім проліферативно-регенеративної дії додатково мав би сорбційно-детоксикаційну дію, що є суттєвим при місцевому лікуванні гнійних ран, у тому числі різних форм синдрому діабетичної стопи.

Поставлена задача вирішується у способі виготовлення ранозагоювального препарату, який здійснюють згідно з наступною послідовністю технологічних операцій: у 100 мл стандартизованого розчину скловидного тіла для ін'єкцій розчиняють від 0,12 до 0,18 г цинку сульфату гептагідрату, в одержаний розчин вносять від 1,0 до 2,0 г попередньо прожареного за температури 180 °С високодисперсного кремнезему і піддають ультразвуковій обробці протягом 2 хв, доки не утвориться дрібнодисперсна суспензія.

Препарат готують в аптеці в асептичних умовах згідно з наступною технологічною послідовністю.

Наважку високодисперсного кремнезему (ВДК) масою 0,2-0,4 г прожарюють у сухожаровій шафі за температури 180 °С протягом 30 хв. У склянку вносять 20 мл розчину скловидного тіла для ін'єкцій, що є джерелом гіалуронової кислоти, розчиняють 0,028 г цинку сульфату гептагідрату. В одержаний розчин вносять наважку прожареного ВДК і піддають ультразвуковій обробці протягом 2 хв, доки не утвориться дрібнодисперсна суспензія. У два попередньо простерилізованих пеніцилінових флакони розливають по 10 мл одержаної суспензії, закривають стерильними пробками і обтискають алюмінієвими ковпачками. Флакони з препаратом стерилізують паровою при надлишковому тиску 0,11 мПа (1,1 кгс/см²) і температурі 120 °С протягом 10 хв.

Адсорбційну здатність суспензії щодо білків визначають наступним чином.

У ряд пробірок (див. таблицю) вносять по 5 мл: 1) однокомпонентної 2 % суспензії ВДК, виготовленої на воді; 2) двокомпонентної суспензії, що містить ВДК і цинку сульфату гептагідрату; 3) двокомпонентної суспензії, що містить ВДК і розчин скловидного тіла; 4) заявленої суспензії на основі скловидного тіла.

У пробірки додають по 7,5 мл 1 % розчину желатини або 1 % розчину бичачою сироваткового альбуміну (БСА) і перемішують на апараті для струшування протягом 1 год, після чого суспензії центрифугують і в центрифугаті біуретовим методом визначають рівноважну концентрацію білка. Величину адсорбції розраховують як різницю між вихідною і рівноважною концентраціями білка, яку відносять до 1 г ВДК. Для суспензій, що містять скловидне тіло, вносять поправку на вміст власного білка в препараті "Скловидне тіло". Результати досліджень наведені у таблиці.

Таблиця

Результати вивчення білоксорбційних властивостей виготовленої суспензії

Інгредієнти суспензії	Склад суспензії			
	1	2	3	4
ВДК, мг	100	100	100	100
Цинку сульфат, мг	-	7	-	7
Вода, мл	5	5	-	-
Скловидне тіло, мл	-	-	5	5
Добавлено по 7,5 мл 1 % розчину желатини				
Величина адсорбції желатини, мг/л і ВДК	229	305	420	496
Добавлено по 7,5 мл 1 % розчину БСА				
Величина адсорбції БСА, мг/л і ВДК	97	103	152	320

Отримані результати свідчать, що присутність у складі суспензії цинку сульфату (№ 2) не заважає прояву білоксорбційної активності ВДК - вона навіть дещо збільшується порівняно з вихідною однокомпонентною суспензією (№ 1). Присутність у складі суспензії скловидного тіла (№№ 3-4) суттєво збільшує показник адсорбції білка, що можна розглядати як досягнення позитивного результату корисної моделі - виготовлення препарату з вищою адсорбційною здатністю щодо токсинів білкової природи.

Застосування приготовленого лікарського засобу в клініці виявило його більш високу терапевтичну ефективність у порівнянні з аналогом (Куріозином). Крім швидкого очищення рани від некротів, у дослідній групі хворих спостерігалось прискорене зниження мікробного забруднення тканин рани, відзначалася швидка регресія місцевого запального процесу та інтоксикації, зниження місцевої гіпертермії, в тому числі нормалізація температури, раніше з'являлися грануляції та епітелізація.