



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **113182** (13) **C2**  
(51) МПК

**A61K 9/06** (2006.01)  
**A61K 33/38** (2006.01)  
**A61P 17/02** (2006.01)  
**A61P 31/02** (2006.01)  
**A61K 31/7008** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2014 02560</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>Патон Борис Євгенович,</b> вул. Гончара, 41-а, кв. 26, м. Київ, 01054 (UA), <b>НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,</b> вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>14.03.2014</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: RU 2088234 C1, 27.08.1997 RU 2146127 C1, 10.03.2000 UA 87743 C2, 10.08.2009 UA 87249 U, 27.01.2014 Veerapandian M. Glucosamine-functionalized silver glyconanoparticles: characterization and antibacterial activity / M. Veerapandian, S. K. Lim, H. M. Nam, G. Kuppanan, K. S. Yun // Analytical and Bioanalytical Chemistry September 2010, Volume 398, Issue 2, pp 867-876 Raffi M. Antibacterial Characterization of Silver Nanoparticles against E. Coli ATCC-15224 / M. Raffi., F. Hussain, T.M. Bhatti, et al. // J. Mater. Sci. Technol. - 2008. - P. 192 - 196 Tian J. Topical Delivery of Silver Nanoparticles Promotes Wound Healin / J. Tian, K.K. Wong., et al. // ChemMedChem. - 2006. - Vol. 2, № 1. - P. 129 - 130 Бурмистров В.А. Опыт практического применения препаратов кластерного серебра "Аргоника", "Арговит". Ответы на вопросы / В.А. Бурмистров, О.Г. Симонова // Нанотехнологии и наноматериалы для биологии и медицины. - Сборн. матер. научн.-практ. конф. с междунар. участ. - 2007. - Новосибирск. - 11-12 октября 2007 г. - С. 50-64
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>26.12.2016</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>25.09.2015, Бюл.№ 18</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>26.12.2016, Бюл.№ 24</b>	
<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Патон Борис Євгенович (UA), Черних Валентин Петрович (UA), Мовчан Борис Олексійович (UA), Дідікін Геннадій Георгійович (UA), Коваленко Сергій Миколайович (UA), Губін Юрій Іванович (UA), Штриголь Сергій Юрійович (UA), Зайченко Ганна Володимирівна (UA), Рубан Олена Анатоліївна (UA), Філімонова Наталія Ігорівна (UA), Бутко Ярослава Олександрівна (UA), Булига Лідія Олексіївна (UA)</b>	

UA 113182 C2

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ У ФОРМІ ГЕЛЮ З НАНОЧАСТКАМИ СРІБЛА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФІКОВАНИХ РАН ТА ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ**

**(57)** Реферат:

Винахід належить до фармації та медицини, а саме до засобів для лікування гнійних ран та запальних хвороб інфекційного генезу, спричинених патогенними мікроорганізмами.

В основу винаходу поставлено задача створення нового лікарського засобу для лікування інфікованих ран та гнійно-запальних уражень у формі гелю, який виявляє широкий спектр антимікробної активності та одночасно володіє протизапальними, репаративними та дезінтоксикаційними властивостями.

Заявлено нову фармацевтичну композицію у формі гелю з глюкозаміном та наночастками срібла, який виявляє антимікробну (антистафілококову, антисиньогнійну), ранозагоювальну та

протизапальну дію, має низьку токсичність й може застосовуватись для місцевого лікування гнійно-інфекційних уражень.

Винахід належить до фармації та медицини, а саме до засобів для лікування гнійних ран та запальних хвороб шкіри інфекційного генезу, спричинених патогенними мікроорганізмами.

Розповсюдженість різних видів патології шкіри (інфікованих ран, опіків, дерматитів) робить актуальним пошук нових препаратів для їх лікування, які б володіли широким спектром антибактеріальних властивостей, мали високу протизапальну та репаративну дію. Незважаючи на існуючий широкий асортимент препаратів для лікування ран на фармацевтичному ринку, більшість з них неповністю відповідають сучасним вимогам: мають односпрямовану дію, жирову або гідрофільну гіперосмолярну основу (ПЕО - поліетиленоксид), що призводить до порушення балансу вологи шкіри та її подразнення. Зростання випадків множинної резистентності мікроорганізмів до місцевих антибіотиків робить неефективним лікування інфікованих ран. Тому останнім часом в медицині відроджується інтерес до антисептиків, перевагами яких є мінімальний ріст резистентності, широкий спектр антимікробної дії [1].

Нині для лікування гнійних ран використовують місцеві засоби з антисептиками, зокрема, препаратами срібла. Креми "Дермазин", "Сульфаргін", "Аргедин Босналек" містять 1 % сульфадіазину срібла, крем "Аргосульфан" - 2 % срібної солі сульфатіазолу [2]. Недоліком цих засобів є те, що срібло в їх складі перебуває в іонізованій формі, що підвищує ризик токсичності [3]. Наприклад, при місцевому застосуванні засобів із сульфадіазину сріблом (Дермазин, Аргосульфан, Сульфаргін) можливе надходження з пошкодженої поверхні до 1 % іонів срібла та до 10 % сульфадіазину в системний кровообіг [2]. Тому, при тривалому застосуванні цих препаратів можуть виникнути побічні ефекти, характерні для сульфаніламідів: алергічні реакції, порушення кровотворення, розлади травлення, гепатит та ін.

У Російській Федерації відомий засіб "Арговіт" [3], що являє собою високодисперсне колоїдне срібло в концентрації до 1 %, стабілізоване полівінілпіролідом (ПВП). Відомі також два засоби для лікування ран - "Арогель" та "Арокрем". Прототипом заявленого винаходу обрано "Арогель" - препарат, який містить до 2 % "Арговіта" в гелевій основі.

Недоліком "Арогелю" є подразнювальна та зневоднююча дія поліетиленоксидної гелевої основи [3]. Крім того, існуючі препарати зі сріблом мають однокомпонентний склад та чинять, переважно, антибактеріальну дію, що недостатньо для ефективного лікування ран, яке потребує комплексної дії засобів (антибактеріальної, дезінтоксикаційної, протизапальної, анальгетичної та репаративної).

В основу винаходу поставлено задачу розширення асортименту засобів для лікування інфікованих ран, гнійно-запальних уражень шляхом розробки оригінальної фармацевтичної композиції у формі гелю, який містить комбінацію активних та допоміжних речовин та виявляє широкий спектр антимікробної активності та одночасно володіє протизапальними, репаративними та дезінтоксикаційними властивостями.

Поставлена задача вирішується таким чином, що фармацевтична композиція у формі гелю для лікування інфікованих ран та гнійно-запальних уражень згідно з винаходом містить в якості діючих речовин наночастки срібла, отримані шляхом електронно-променевого вакуумного випаровування і конденсації срібла на матеріал носія (полівінілпіролідон - ПВП) та глюкозамін, а у складі гідрофільної гелевої основи - карбопол, гліцерин та воду у такому співвідношенні компонентів (мас. %):

глюкозамін	0,1-1,0
ПВП/Ag	0,1-0,2
ПВП	2,0-2,4
карбопол	2,0-2,4
гліцерин	5,0-5,4
вода очищена	до 100.

Суттєвими ознаками винаходу є використання наночасток срібла, отриманих за оригінальною методикою [4] та введення до складу фармокомпозиції глюкозаміну. Впровадження нанотехнологій дозволяє зменшити токсичність препаратів срібла. Відомо, що стабілізовані полівінілпіролідом наночастки срібла, на відміну від іонізованих форм, не виявляють токсичних властивостей в організмі людини та володіють унікальними фізико-хімічними та біологічними властивостями, які забезпечують їх високу антибактеріальну, антигрибову, протівірусну активність, а також додатково виявляють антиоксидантні властивості та стимулюють процеси загоєння в шкірі, підвищують місцевий імунітет [3, 5, 6]. Тому, проблема пошуку та розробки нових препаратів з наночастками срібла для лікування ран є актуальною для сучасної фармації та медицини [7].

Засіб із вмістом наночасток срібла, стабілізованих ПВП, забезпечує широкий спектр антимікробної дії (стафілококи, стрептококи, синьогнійна паличка та ін.) та безпечність за рахунок відсутності вільної іонізованої форми срібла. Срібло володіє неспецифічною дією на

рівні обмінних процесів клітини та блокує сульфгідрильні групи ферментних систем бактерій та грибів. Резистентність розвивається повільно й не досягає високого ступеня. Взаємодіючи з молекулами нуклеїнових кислот, срібло виявляє й протівірусну активність [8, 9].

5 Введення глюкозаміну дозволяє розширити спектр фармакологічної дії засобу та виявити протизапальну, репаративну активність. Він пригнічує утворення пероксидних радикалів й активацію протеолітичних ферментів у зоні запалення, що ушкоджують тканину (колагенази, фосфоліпази та ін.), зменшує прояви запалення, гальмує утворення прозапальних цитокінів, виявляє ендотелійпротекторну дію. Також глюкозамін чинить анальгетичний ефект [10]. ПВП сприяє адсорбції та видаленню токсинів з рани. Гелева гідрофільна основа легко наноситься, не пересушує та не подразнює шкіру.

10 Активні компоненти й компоненти основи заявленого засобу є дозволеними до використання в фармацевтичній галузі, однак їх якісне та кількісне співвідношення є новим, не відомим з джерел інформації.

15 Нанокомпонит срібла та ПВП одержали за сучасною технологією нанесення срібла на поверхню порошкоподібних носіїв в Інституті електрозварювання України ім. Є.О. Патона [4] шляхом електронно-променевого вакуумного випаровування і конденсації срібла із парового потоку, сформованого у просторі та спрямованого на матеріал носія, охолоджений до температури, що є нижчою за температуру його плавлення, використовуючи як матеріал носія ПАР у порошкоподібному або гранульованому стані необхідної дисперсності. Цей спосіб регулюванням параметрів процесу дозволяє дозувати кількість срібла в потоці його парів та забезпечити нанесення необхідної його кількості на поверхню частинок носія з одержанням композиту заданого складу та структури. Кінцевий продукт - композит ПВП/Ag містить 0,164 мас. % срібла та має вигляд порошку з дисперсністю, що відповідає дисперсності вихідного ПВП.

25 Експериментально встановлено, що найвищу антимікробну активність проявляє склад, в якому міститься наночасток срібла - 0,1 % наведений у прикладі 1.

Винахід ілюструється такими прикладами.

Приклад 1

30 Для приготування зазначеного гелю відмірюють 50 мл води очищеної, додають 2,0 г карбополу і диспергують за допомогою мішалки при 500 об./хв. протягом 15-20 хвилин. Після отримання водної дисперсії карбомеру коригують рН до величини 6,0 розчином триетаноламіну (2,0 г), який дозволяє отримати гель з постійними характеристиками в'язкості в широкому діапазоні рН.

35 Із-за утворення нерозчинних у воді комплексів з похідними акрилової кислоти розчин полівінілпіролідону готують окремо, розчиняючи 2,0 г ПВП у 20 мл воді очищеної при перемішуванні 20 об./хв. протягом 25 хв.

Для приготування концентрату діючих речовин подрібнені субстанції глюкозаміну 1,0 г та 0,164 г срібловмісного ПВП (в перерахунку на срібло - 0,1 %) розчиняють у 25 мл воді очищеної, перемішують та поступово додають 5,0 г гліцерину до повного розчинення.

40 Далі в гелеву основу при перемішуванні (700 об./хв.) вводять отримані розчини ПВП та діючих субстанцій та гомогенізують до утворення однорідної структури.

Одержують 100 г готового гелю такого складу:

глюкозамін	1,0
ПВП/Ag	0,164-(0,1)
ПВП	2,0
карбопол Ultrez 10	2,0
гліцерин	5,0
вода очищена	до 100.

Дослідження фармакологічної активності зазначеного гелю ілюструється нижченаведеними прикладами.

45 Приклад 2

50 Визначення спектра антимікробної активності "in vitro" досліджуваного зразка проводили методом дифузії в агар (метод "колодязів") [11]. Дослідження заявленого зразка проводили паралельно з монокомпонентними гелями, які містять або глюкозамін, або наночастки срібла, отриманими за технологією, аналогічній описаній у прикладі 1. У чашки Петрі, які встановлені на строго горизонтальній поверхні, розливали по 10 мл розплавленого незараженого живильного середовища. Після застигання цього шару на нього поміщали стерильні циліндри з нержавіючої сталі (висота - 10 мм, внутрішній діаметр - 6 мм) і заливали їх "зараженим" агаром у кількості 15 мл. Для цього розтоплений і охолоджений агар додавали до агарового змиву добової культури мікроорганізмів. По застиганні другого шару агару циліндри виймали й у лунки, що утворилися,

вносили випробуваний зразок гелю в об'ємі  $0,3 \pm 0,05$  мл. Посіви інкубували при  $37^\circ\text{C}$  впродовж 24-48 годин, потім враховували результати, вимірюючи зони затримки росту тест-мікроба.

За результатами, наведеними в табл. 1, видно, що всі зразки виявляють антимікробну дію, причому гель з наночастками срібла має найбільш широкий спектр дії. Гель з глюкозаміном та наночастками срібла характеризується бактерицидною дією відносно грампозитивних (*S. aureus*) та грамнегативних (*P. aeruginosa*) мікроорганізмів. На підставі результатів визначення антимікробної активності всі зразки гелів були досліджені на репаративні та протизапальні властивості на моделі інфікованої гнійно-некротичної рани.

Таблица 1

Антимікробна активність гелів з глюкозаміном та наночастками срібла або їх комбінації методом "колодязів" "in vitro"

Тест-зразок	Зона затримки росту мікроорганізмів, мм					
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>Kl. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. vulgaris</i>	<i>C. albicans</i>
Гель з глюкозаміном	$24 \pm 1,08$	0	0	$31 \pm 1,06$	0	0
Гель з наночастками срібла	$29 \pm 1,07$	0	$21,5 \pm 1,04$	$16 \pm 1,13$	0	$14,5 \pm 1,07$
Гель з глюкозаміном та наночастками срібла	$23,5 \pm 0,95$	0	0	$17 \pm 1,2$	0	0

Для визначення хіміотерапевтичної здатності "in vivo" створених зразків гелів моделювали інфіковану рану за допомогою внутрішньошкірного введення розчину 10 % кальцію хлориду, з наступним обсіменінням синьогнійною паличкою (*P. aeruginosa* - ATCC-27853) та золотистим стафілококом (*S. aureus* - ATCC-29213) [11]. Після появи гною в некротичних ділянках починали лікування. Зразки гелів наносили 1 раз на добу тонким шаром в емпіричній дозі  $20 \text{ мг/см}^2$ . Препаратом порівняння був крем "Дермазин" (виробник Салютас Фарма ГмбХ, Німеччина). Для оцінки ефективності використані критерії загального стану та мікробіологічні показники.

Згідно отриманих результатів, починаючи з 3-го дня експерименту в дослідних групах реєструється зниження показників КУО відносно *S. aureus* та *P. aeruginosa* (табл. 2).

Таблица 2

Хіміотерапевтична ефективність зразків гелей, що вміщують наносрібло на моделі інфікованої рани ("in vivo")

День експерименту	Культура	Показники обсіменіння ран, КУО/г				
		Контрольна патологія	Гель з глюкозаміном	Гель з наночастками срібла	Гель з глюкозаміном та наночастками срібла	Крем "Дермазин"
1 день	S	$6,1 \cdot 10^8$	$6,1 \cdot 10^8$	$6,3 \cdot 10^8$	$6,1 \cdot 10^8$	$6,0 \cdot 10^8$
	P	$8,0 \cdot 10^8$	$7,3 \cdot 10^8$	$7,2 \cdot 10^8$	$7,1 \cdot 10^8$	$7,4 \cdot 10^8$
3 день	S	$7,2 \cdot 10^8$	$6,9 \cdot 10^6$	$5,9 \cdot 10^8$	$5,9 \cdot 10^7$	$7,0 \cdot 10^8$
	p	$8,1 \cdot 10^8$	$8,2 \cdot 10^7$	$7,0 \cdot 10^8$	$7,0 \cdot 10^7$	$7,9 \cdot 10^8$
5 день	S	$7,5 \cdot 10^7$	$5,8 \cdot 10^5$	$5,1 \cdot 10^6$	$4,4 \cdot 10^4$	$6,8 \cdot 10^6$
	p	$8,6 \cdot 10^7$	$7,9 \cdot 10^6$	$6,4 \cdot 10^5$	$6,1 \cdot 10^5$	$7,4 \cdot 10^6$
9 день	S	$6,9 \cdot 10^5$	$5,5 \cdot 10^3$	$3,8 \cdot 10^3$	$2,1 \cdot 10^2$	$4,2 \cdot 10^3$
	p	$8,0 \cdot 10^6$	$6,4 \cdot 10^4$	$5,2 \cdot 10^3$	$3,2 \cdot 10^3$	$5,8 \cdot 10^3$
13 день	S	$1,3 \cdot 10^3$	$2,9 \cdot 10^2$	-	-	$1,8 \cdot 10^2$
	p	$2,3 \cdot 10^3$	$3,3 \cdot 10^2$	$3,0 \cdot 10^3$	$1,1 \cdot 10^2$	$2,8 \cdot 10^2$

Примітка: S - золотистий стафілокок; P - синьогнійна паличка.

Найбільш виражена ефективність проявилася на 9-й день експерименту. Так, показники обсіменіння ран були найнижчими у групі тест-зразка, що містить наночастки срібла з глюкозаміном та становили відносно *S. aureus*  $2,1 \cdot 10^2$  КУО/г у порівнянні з показниками монокомпонентних тест-зразків з глюкозаміном та наночастками срібла ( $5,5 \cdot 10^3$ , та  $3,8 \cdot 10^3$  та

КУО/г) та препарату порівняння Дермазину ( $4,2 \cdot 10^3$  КУО/г). Відносно *P.aeruginosa* тенденція зберігалася. Найбільш ефективним виявився заявлений гель ( $3,2 \cdot 10^3$  КУО/г). Показники КУО препарату порівняння "Дермазин" ( $5,8 \cdot 10^3$ /г) відповідали ефективності гелю з наночастками срібла ( $5,2 \cdot 10^3$  КУО/г) та перевищували ефективність тест-зразка з глюкозаміном ( $6,4 \cdot 10^4$  КУО/г).

5 Аналіз результатів мікробіологічних досліджень вмісту ран, свідчить що лікування тварин досліджуваним гелем з глюкозаміном та наночастками срібла сприяє скороченню термінів очищення інфікованих ран.

Приклад 3

10 Вивчення репаративної та протизапальної активності заявленої композиції здійснювали на моделі інфікованої рани у щурів [12].

Площу ран заміряли через день. Планіметричними показниками служили: площа виразки ( $S_{\text{дослід}}$ , мм<sup>2</sup>); коефіцієнт швидкості загоєння ( $V$ , у.о.); % епітелізації [13, 14]. Для оцінки виразності системних проявів ранового процесу в сироватці крові визначали С-реактивний білок (СРБ), загальний білок (ЗБ), сечовину, креатинін. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакету програм "Statistica 6" при рівні значущості  $p \leq 0,05$  [15].

15 Одержані дані планіметрії свідчать (табл. 3), що на 5-ту добу площа рани в тварин групи контрольної патології збільшилась на 14 %, що пов'язано з поширенням інфекційного процесу.

Таблиця 3

Динаміка планіметричних показників під впливом заявленого гелю на моделі інфікованої рани

Дні лікування	Показники	Контрольна патологія	Гель з глюкозаміном та наночастками срібла	Гель з глюкозаміном	Гель з наночастками срібла	Крем "Дермазин"
	$S_{\text{вихід}}$	211,40±32,61	160,00±21,70	115,20±9,65***	139,20±22,11	192,20±24,22
5-й	$S_{\text{дослід}}$ , мм <sup>2</sup>	240,00±38,84	79,00±39,35*/**	99,80±41,20	71,40±16,65*/***	130,20±14,62**
	$V$ , у.о.	-0,14	0,51	0,13	0,49	0,32
9-й	$S_{\text{дослід}}$ , мм <sup>2</sup>	144,00±11,66	29,60±23,03*/**	35,20±26,25*	13,20±5,77*	33,40±12,69*/**
	$V$ , у.о.	0,32	0,82	0,69	0,91	0,83
	Епітелізація, %	-	40 <sup>#</sup>	-	-	-
11-й	$S_{\text{дослід}}$ , мм <sup>2</sup>	123,20±14,57*	13,60±12,62*/**	21,60±19,66*	2,80±1,74*	7,20±3,72 */**
	$V$ , у.о.	0,42	0,92	0,81	0,98	0,96
	Епітелізація, %		60 <sup>#</sup>	60 <sup>#</sup>	60 <sup>#</sup>	40 <sup>#</sup>

Примітка: 1)\* - відмінності вірогідні відносно вихідних даних; 2)\*\* відмінності вірогідні відносно контрольної патології;

3)  $S_{\text{дослід}}$  - площа ран, мм<sup>2</sup>; 4) <sup>#</sup> - достовірність показника за кутовим перетворенням Фішера відносно контрольної патології; 5)  $V$ , у.о.- коефіцієнт швидкості загоєння; 6) n=5 - кількість тварин у групі; 7)  $p \leq 0,05$ .

20 Тим часом, при застосуванні гелю з глюкозаміном та наночастками срібла площа ран зменшилася на 51 %, гелю з глюкозаміном - на 13 %, гелю з наночастками срібла - на 49 %, а крему "Дермазин" - на 32 %. На 9-ту добу швидкість скорочення площі ран заявленого зразку була на рівні з препаратом порівняння.

25 За показником епітелізації вже на 9-ту добу експерименту в групі, яку лікували гелем з глюкозаміном та наночастками срібла, повне загоєння рани відбулось у 40 % тварин. Тимчасом, як у решти експериментальних зразків епітелізація спостерігалась лише на 11-ту добу лікування та складала 60 %, а в групі офіційного крему "Дермазин" - 40 % (табл. 3).

30 За результатами експериментальних планіметричних досліджень можна зробити висновок, що гель з глюкозаміном та наночастками срібла найбільш сприяє прискоренню процесів регенерації та епітелізації та за виразністю лікувальної дії перевершує інші зразки гелів та референс-препарат. Тому для подальшого дослідження обрано тільки гель з глюкозаміном та наночастками срібла.

35 Аналіз результатів біохімічних досліджень крові свідчить, що лікування ран у тварин заявленим гелем найбільш сприяє зменшенню системних проявів запалення та деструкції тканин (табл. 4).

Таблиця 4

Вплив заявленого засобу на зміну біохімічних показників крові щурів із гнійним некрозом шкіри

Показники	Інтактні тварини	Контрольна патологія	Гель з глюкозаміном та наночастками срібла	Крем "Дермазин"
С-реактивний білок, мг/л	0,00±0,00	12,22±0,68	2,10±0,19 <sup>1)*/**</sup>	11,38±0,57
Загальний білок (г/л)	57,08±2,61	30,85±3,38	42,17±1,40 <sup>1)*/**</sup>	31,51±3,26
Креатинін, (мкмоль/л)	48,97±5,60	70,71±18,36	63,46±4,27	67,09±3,62
Сечовина, (ммоль/л)	2,92±0,47	7,60±1,24	5,05±0,41	6,07±0,77

Примітка: 1)\* - відмінності вірогідні відносно інтактних тварин;

2) \*\* - відмінності вірогідні відносно контрольної патології;

3) \*\*\* - відмінності вірогідні відносно крему "Дермазин";

4)  $p \leq 0,05$  за критерієм Мана-Вітні; 5) n=5 - кількість тварин в групі.

Так, рівень важливого маркера запалення - СРБ у групі тварин, яких лікували гелем із глюкозаміном та наночастками срібла, був достовірно в 5,8 разу нижчим, ніж у групі контрольної патології. У тварин, яких лікували препаратом порівняння достовірного зниження даного показника не спостерігали. Після лікування в групі заявленого гелю рівень ЗБ був у 1,4 разу достовірно вищий, ніж у нелікованих тварин. Рівень продуктів розпаду білка - креатиніну та сечовини - у тварин, що лікували заявленим гелем, був нижчим в 1,1 разу та 1,5 разу відповідно, ніж у групі контрольної патології. У препараті порівняння рівень ЗБ та креатиніну залишався майже таким, як у тварин, яких не лікували, концентрація сечовини в сироватці крові була нижче в 1,3 разу, ніж у нелікованих тварин. Таким чином, заявлений гель найбільш сприяє зменшенню проявів деструкції структурних білків під час лікування ранового процесу.

Приклад 4

Вивчення гострої токсичності заявленого гелю.

Досліди проведено на білих безпородних мишах масою 18-20 г. Для визначення гострої токсичності гель з глюкозаміном та наночастками срібла вводили у шлунок у дозі 10000 мг/кг [16]. Всі миші вижили, змін в їх зовнішньому вигляді та поведінці не відзначалося. Отже, визначити показник ЛД<sub>50</sub> виявилось неможливим. Маса тіла за 2 тижні спостереження не відрізнялася від такої в контрольній патології (табл. 5).

На підставі отриманих результатів можна зробити висновок, що заявлений гель характеризується низькою токсичністю (V клас токсичності - практично нетоксичні речовини, ЛД<sub>50</sub>>5000 мг/кг).

Таблиця 5

Динаміка маси тіла мишей за 2 тижні після одноразового внутрішньо шлункового застосування заявленого гелю у дозі 10000 мг/кг

Група тварин	Приріст маси	
	г	%
Інтактні тварини	4,33±0,55	22,6
Гель з глюкозаміном та наночастками срібла	4,62±1,11	31,5

Таким чином, заявлено нову фармацевтичну композицію у формі гелю з глюкозаміном та наночастками срібла, який виявляє антимікробну (антистафілококову, антисиньогнійну), ранозагоювальну та протизапальну дію, має низьку токсичність й може застосовуватись для місцевого лікування інфікованих ран та гнійно-запальних уражень шкіри.

Заявлена фармацевтична композиція може бути виготовлена в умовах фармацевтичного підприємства за стандартною технологічною схемою на типовому обладнанні.

Джерела інформації:

1. Бабушкина И.В. Наночастицы металлов в лечении экспериментальных гнойных ран / И.В. Бабушкина // Саратов. научн.-мед. журнал. - 2011. - Том. 7, № 2. - С. 530-534.
2. Компендиум. Лекарственные препараты - 2012. - [Электронный ресурс]. - Киев, "Морион". - Режим доступа: <http://www.compendium.com.ua>
3. Бурмистров В.А. Опыт практического применения препаратов кластерного серебра "Аргоника", "Арговит". Ответы на вопросы / В.А. Бурмистров, О.Г. Симонова // Нанотехнологии и наноматериалы для биологии и медицины. - Сборн. матер, научн.-практ. конф. с междунар. участ.-2007. -Новосибирск.-11-12 октября 2007 г. - С. 50-64.
4. Патент № 98085, Україна МПК С23С 14/24, С23С 14/28, С23С 14/30 Пристрій та спосіб електронно-променевого випарювання й спрямованого осадження парового потоку на підкладку у вакуумі. Б.О. Мовчан, К.Ю. Яковчук. - Заявл. 25.04.2011. - Опубл. 10.04.2012. Бюл № 7.
5. Одегова Г.В. Исследование состояния серебра в серебросодержащих антибактериальных препаратах арговит и аргогель / Г.В. Одегова, В.А. Бурмистров, П.П. Родионов // "Применение препаратов серебра в медицине". - Сборн. труд, по матер, научн.-практ. конф. "Новые химические системы и процессы в медицине", - Новосибирск, 2004. - С. 58-63.
6. Патент № 2342120, РФ МПК А61К 31/00, А61Р 17/02, А6Н 1/00, Ранозаживляющий состав и способ его получения. Э.А. Муравлев, СВ. Сурмаков, В.А. Бурмистров и др. - Заявл. 20.07.2006. - Опубл. 17.12.2008.
7. Радциг М.А. Взаимодействие клеток бактерий с соединениями серебра и золота: влияние на рост, образование биопленок, механизмы действия, биогенез наночастиц: автореф. дис. канд. биолог, наук: 03.01.06 / М.А. Радциг, Гос. Учрежд. Научн.-исслед. инст. эпидем. и микробиол. им. Н.Ф. Гамалеи Рос. ак. мед. наук. - М., 2013. - 34 с.
8. Raffi M. Antibacterial Characterization of Silver Nanoparticles against E. Coli ATCC-15224 / M. Raffi., F. Hussain, T.M. Bhatti, et al. // J. Mater. Sci. Technol.-2008.-P. 192-196.
9. Tian J. Topical Delivery of Silver Nanoparticles Promotes Wound Healin / J. Tian, K.K. Wong., et al. // ChemMedChem.-2006. -Vol. 2, № 1. - P. 129-130.
10. Брунь Л.В. Фармакологічний скринінг кремів похідного аміноцукру глюкозаміну - глюкозиламонійної солі етилового ефіру 4-карбетоксі-оксанілоїлгідрозиду щавлевої кислоти / Л.В. Брунь, М.О. Ляпунов, О.І. Павлій // Клінічна фармація. - 2002. - Т. 6, № 4. - С. 52-56.
11. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: Метод, рекомендації / Ю.Л. Волянський, І.С. Гриценко, В.П. Ширококов та ін. - Київ. - 2004. - 38 с.
12. Перший Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии. - 2-е изд. - М.: Медицина, 1971. - 539 с.
13. Изменения планиметрических показателей инфицированной хронической раны при ее лечении препаратами, содержащими биологически активные вещества / Л.С. Васильева, Л.К. Куликов, С.С. Казанков [и др.] // Сибирск. мед. журн. - 2009. - Т. 90, № 7. - С. 46-49.
14. Отдельные аспекты динамики хронической инфицированной раны при ее лечении препаратами, содержащими биологически активные вещества / С.С. Казанков [и др.] // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН - 2009. - Т. 67, № 3. - С. 187-189.
15. Халафян А. А. STATISTIC A 6. Статистический анализ данных / А.А. Халафян.-3-е изд. Учебник. М.: ООО "Бином-Пресс", 2007. - 512 с.
16. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / Під ред. О.В. Стефанова - К., 2001 - 527 с.

#### ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

50 Фармацевтична композиція у формі гелю для лікування інфікованих ран та гнійно-запальних процесів, що містить наночастки срібла, які стабілізовані полівінілпіролідом (ПВП), додаткову діючу речовину та гідрофільну гелеву основу, яка **відрізняється** тим, що містить наночастки срібла розміром 10-30 нм, отримані шляхом електронно-променевого вакуумного випарювання і конденсації, глюкозамін як додаткову діючу речовину, гідрофільну гелеву основу складу: карбопол, гліцерин та воду, у наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

глюкозамін	0,1-1,0
ПВП/Ag	0,1-0,2
ПВП	2,0-2,4
карбопол	2,0-2,4
гліцерин	5,0-5,4
вода очищена	до 100.



---

Комп'ютерна верстка М. Мацело

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601