



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 185 155** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **A 61 K 31/14, 47/10, 47/30, A**
61 P 31/02

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 2000110540/14, 27.04.2000
(24) Дата начала действия патента: 27.04.2000
(43) Дата публикации заявки: 27.02.2002
(46) Дата публикации: 20.07.2002
(56) Ссылки: АЖГИХИН И.С. Технология лекарств. - М.: Медицина, 1975, с.465-466. RU 93056171/15 А, 27.02.1977. RU 2055583 С1, 10.03.1996. WO 93/00892 А1, 21.01.1993. АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ. - М.: ГНЦА, 1993, т.38, № 8-9, с.61-63.
(98) Адрес для переписки:
103045, Москва, Даев пер., 2, кв.32,
Ю.С.Кривошеину

(71) Заявитель:
Кривошеин Юрий Семенович,
Рудько Адолина Петровна
(72) Изобретатель: Кривошеин Ю.С.,
Рудько А.П.
(73) Патентообладатель:
Кривошеин Юрий Семенович,
Рудько Адолина Петровна

(54) **КЛЕЙ АНТИСЕПТИЧЕСКИЙ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИЙ**

(57)
Изобретение относится к медицине и касается клея антисептического ранозаживляющего, который включает мирамистин, спирт этиловый и клей БФ-6 в определенном соотношении. Клей не имеет

токсического, раздражающего и аллергического влияния на кожу. Клей обладает выраженным антибактериальным, антифугальным действием, усиливает регенераторные процессы в ране и защищает чистые раны от инфицирования. 4 табл.

RU 2 185 155 C2

RU 2 185 155 C2



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 185 155** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 31/14, 47/10, 47/30, A**
61 P 31/02

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2000110540/14, 27.04.2000
(24) Effective date for property rights: 27.04.2000
(43) Application published: 27.02.2002
(46) Date of publication: 20.07.2002
(98) Mail address:
103045, Moskva, Daev per., 2, kv.32,
Ju.S.Krivosheinu

(71) Applicant:
Krivoshein Jurij Semenovich,
Rud'ko Adolina Petrovna
(72) Inventor: Krivoshein Ju.S.,
Rud'ko A.P.
(73) Proprietor:
Krivoshein Jurij Semenovich,
Rud'ko Adolina Petrovna

(54) **ANTISEPTIC WOUND-HEALING GLUE**

(57) Abstract:
FIELD: medicine. SUBSTANCE: antiseptic
wound-healing glue includes miramistine,
ethanol and glue BF-6 at a certain ratio.
The glue has no any toxic, irritating and

allergic impact upon skin and prevents pure
wounds against infection. EFFECT: pronounced
antibacterial and fungicidal action,
increased regenerating processes in a wound.
4 tbl

RU 2 185 155 C 2

RU 2 185 155 C 2

Изобретение относится к области медицины и ветеринарии, в частности к клеям, используемым в хирургии, травматологии и быту. Они применяются в качестве нетканевой повязки, изолирующей поврежденный участок кожи от воздействия окружающей среды, или для склеивания разъединенных и разрезанных участков ткани организма после хирургического вмешательства или травмы.

Известно использование в медицине и ветеринарии клея БФ-6, представляющего собой спиртовой раствор модифицированной фенолоформальдегидной смолы, поливинилбутироля и канифоли, пластифицированный (ФС 42-1221-87). Основным недостатком этого технического решения является его низкие антисептические свойства, которые проявляются к тому же только в момент нанесения и не имеют пролонгированного действия.

Целью настоящего изобретения является создание клея для медицины и ветеринарии, обладающего выраженными антисептическими и ранозаживляющими свойствами, а также пролонгированным действием.

Поставленная цель достигается тем, что в известный клей БФ-6 дополнительно вводят антисептик, в качестве которого используют мирамистин в виде спиртового раствора, при следующем соотношении компонентов, мас. %:

Мирамистин - 0,1 - 1,0
Спирт этиловый - 5,0 - 10,0
Клей БФ-6 - До 100

Мирамистин известен и разрешен к применению в качестве средства для профилактики заболеваний, передающихся половым путем в виде 0,01% водного раствора (ВФС 42-2048-91).

Заявляемый клей антисептический и ранозаживляющий (КАР) проявляет значительный антисептический эффект, сохраняющийся также в том случае, если произойдет его высыхание и образуется пленка.

Эффективность и свойства заявляемого КАР иллюстрируются следующими конкретными примерами.

Для изучения готовили 5 образцов КАР (табл.1). В качестве прототипа использовали клей БФ-6. Все образцы представляли собой прозрачную, вязкую жидкость от желтого до красноватого цвета, в зависимости от цвета использованного клея БФ-6.

На воздухе образцы быстро густели, образуя прозрачную эластичную пленку. Просмотр пленок в поляризованном свете показал их аморфность (однородность) во всех случаях.

Адгезивные свойства КАР по заявляемому техническому решению и механическая прочность образующейся при его высыхании пленки статистически не отличались от соответствующих свойств клея БФ-6 для различных его серий.

Антимикробные свойства КАР

Антимикробную активность образцов исследовали методом диффузии в агар, в качестве тест-культур использовали эталонные штаммы *Staphylococcus aureus* 209P, *Escherichia coli* и *Candida albicans*. Стафилококк и кишечную палочку засеивали в

стандартные чашки Петри на мясо-пептонный агар, кандиду - на плотную среду Сабуро.

В первой серии опытов КАР и прототип вносили в агар уколами стерильной петлей. Для второй серии опытов изготавливали диски диаметром 6 мм из клеевых пленок, которые получали в стерильных условиях путем равномерного нанесения образцов на полиэтиленовую поверхность из расчета 0,125 мл/кв. см, последующего высушивания в течение 24 час при комнатной температуре и отделения от полиэтилена. Клеевые диски накладывали на засеянные микроорганизмами питательные среды. Чашки Петри, засеянные стафилококком и кишечной палочкой, термостатировали при 37 °С в течение 24 час, кандидой - при 22°С в течение 48 час. Антимикробную активность оценивали путем измерения зон подавления роста микроорганизмов вокруг уколов и дисков (табл.2 и 3).

Установлено, что образцы КАР обладают антибактериальной и антифугальной активностью. Это касается как собственно клея, так и пленок, образующихся при его высыхании. Чем выше концентрация мирамистина, тем более выражено антимикробное действие опытных образцов. Наилучшим эффектом обладал КАР, содержащий 0,5% мирамистина. Разница между его активностью и активностью прототипа статистически значима.

Представляется важным, что антимикробная активность КАР сохраняется даже при его высыхании, что не характерно для прототипа. Второй особенностью КАР является его высокая антикандидная активность.

Ранозаживляющие свойства КАР и его способность предупреждать инфицирование ран. Изучение ранозаживляющих свойств КАР проводили в двух сериях опытов на самцах белых крыс Vistar.

У 38 животных 1-й серии, наркотизированных диэтиловым эфиром в течение 2-4 мин, на дорсальной стороне тела, позади правой лопатки выбривали участок кожи размером 2х2 см. Захватив кожу пинцетом и оттянув ее, срезали лоскут площадью около 1 кв. см. Полученную рану многоугольной формы с несоприкасающимися краями осушали стерильным марлевым тампоном. Затем животным 1-й и 2-й групп (по 10 в каждой) на рану наносили опытные образцы КАР с концентрацией мирамистина соответственно 0,01 и 0,1%. Раны крыс 3-й группы (8 животных) обрабатывали прототипом, 4-ю контрольную группу составляли 10 крыс, раны которых не обрабатывались.

Препараты наносили с таким расчетом, чтобы клей покрывал всю рану и неповрежденный участок кожи вокруг нее. После высыхания клея каждое животное выпускалось в отдельную клетку. Спустя 3, 6, 9, 11 и 13 дней от начала эксперимента (до заживления ран у животных всех групп) проводилось планиметрическое исследование, которое позволило судить об особенностях протекания репаративных процессов. Измерение площади ран проводилось следующим образом. На целлулоидную пленку, прикладываемую к ране, наносили ее контуры, после чего при

помощи миллиметровой бумаги определяли площадь раневой поверхности.

Результаты 1-й серии опытов (табл.4) показали, что под влиянием КАР и прототипа несколько ускорялось заживление ран на ранних сроках исследования (1-6 сут). К тому же период между 9 и 11 сут репаративные изменения были статистически значимо более выраженными у крыс, обработанных КАР (1-я группа), по сравнению с животными, обработанными прототипом.

Во 2-й серии опытов 47 крысам, подготовленным аналогично предыдущим, скальпелем наносили линейную рану кожи длиной 1 см и глубиной 2 мм. Все манипуляции осуществляли с соблюдением правил асептики. На осушенные раны животных 1-й (9 крыс), 2-й (9), 3-й (10) и 4-й (10) групп наносили образцы КАР с концентрацией мирамистина соответственно 0,01, 0,1, 0,2, и 0,5%. Раны крыс 5-й группы (9) покрывали прототипом. Спустя 15-20 мин после образования клеевой пленки на нее наносили 0,5 мл 1 млрд взвеси суточной культуры *S. aureus* 209P. Через 1, 2, 3, 4 и 5 сут определяли состояние раны, учитывали наличие клеевой пленки и перифокальной воспалительной реакции (гиперемии).

Местная воспалительная реакция отмечена лишь у трех крыс, раны которых были обработаны прототипом, и ни у одной крысы, обработанной КАР с концентрацией мирамистина 0,01%; гиперемия определялась только в течение первых двух суток. У животных 2-й, 3-й и 4-й групп (при более высоких концентрациях мирамистина) признаки воспаления отсутствовали.

Таким образом, некоторые образцы КАР при нанесении на чистые сухие раны кожи не только способствуют более быстрому их заживлению, но и препятствуют инфицированию, создавая стойкую эластичную мембрану, затрудняющую проникновение бактерий и обладающую противовоспалительным действием.

Указанные свойства КАР в целом более выражены, чем у прототипа (медицинского клея БФ-6).

Изучение токсических свойств КАР

Исходя из данных о специфическом действии КАР максимальный срок его применения составляет две недели (14 дней). В соответствии с приказом 1509 МЗ СССР от 30.12.1983 г. срок изучения хронической токсичности для таких препаратов составляет 1 мес.

Методы исследования. Опыты поставлены на 8 крысах и 7 кроликах, которым на выбритые участки кожи, равные 0,1 площади тела, наносили тонким слоем КАР два раза в неделю на протяжении 1 мес.

У всех животных учитывали следующие показатели: общее состояние, массу, состав периферической крови, функциональное состояние печени, морфологическую структуру органов.

Результаты опытов. Визуальные наблюдения за общим состоянием экспериментальных животных в течение месяца не выявили каких-либо отклонений в поведении, внешнем виде и потреблении корма. Взвешивание животных, которое проводили 1 раз в неделю, также не выявило отклонений.

Анализ данных, характеризующих состав

периферической крови у крыс и кроликов на протяжении месячного эксперимента показал, что КАР с содержанием мирамистина 0,5% не оказывал существенного влияния на содержание гемоглобина ($8,49 \pm 0,29$ ммоль/л - до опыта, $8,31 \pm 0,33$ ммоль/л - через месяц), СОЭ ($1,23 \pm 0,15$ мм - до опыта, $1,26 \pm 0,29$ мм - через 1 мес), эритроцитов ($5,2 \pm 0,23$ т/л - до опыта, $5,9 \pm 0,27$ т/л - через 1 мес), лейкоцитов ($13,7 \pm 2,2$ т/л - до опыта, $15,2 \pm 1,9$ т/л - через 1 мес), тромбоцитов ($371,5 \pm 113,3$ т/л до опыта, $430,0 \pm 97,3$ т/л - через 1 мес), а также лейкограмму крови крыс. Наблюдаемые отклонения имели однотипный характер и статистически не отличались от контроля.

Для оценки функционального состояния печени исследовали белоксинтетическую функцию по содержанию общего белка крови рефрактометрическим методом, а также ставили тимоловую пробу. Анализ полученных данных показал, что на протяжении всего наблюдения за крысами, находившимися в эксперименте, показатели общего белка ($77,3 \pm 1,59$ г/л - до опыта, $73,4 \pm 1,97$ г/л - через мес) и тимоловой пробы ($0,258 \pm 0,12$ ед. - до опыта, $0,237 \pm 0,11$ ед. - через 1 мес) находятся в пределах физиологических норм.

Не выявлено каких-либо существенных отклонений в поведении и весе, поедании кормов у 7 кроликов, использованных в опытах. Состав периферической крови, изученный до начала опыта и спустя 1 мес, статистически не отличался: гемоглобин ($6,93 \pm 0,25$ ммоль/л - до опыта, $7,21 \pm 0,29$ ммоль/л - через мес), СОЭ ($2,13 \pm 0,47$ - до опыта, $1,93 \pm 0,49$ - через 1 мес), эритроциты ($4,23 \pm 0,21$ т/л - до опыта, $4,41 \pm 0,23$ т/л - через 1 мес), лейкоциты ($1,96 \pm 1,85$ т/л - до опыта, $12,3 \pm 1,9$ т/л - через 1 мес), тромбоциты ($469,43 \pm 59,3$ - до опыта, $397,65 \pm 51,3$ т/л - через 1 мес). Не наблюдалось также различий в лейкограмме.

Белоксинтетическая функция печени у кроликов в течение 1 мес эксперимента, а также показатели тимоловой пробы находились в пределах физиологической нормы: общий белок ($69,27 \pm 2,19$ г/л - до опыта, $71,23 \pm 1,9$ г/л - через 1 мес), тимоловая проба (0 ед. - до опыта, 0 ед. - через 1 мес).

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о том, что заявляемый препарат - 0,5% КАР при нанесении на кожу экспериментальным животным в течение 1 мес не вызывает функциональных нарушений со стороны крови и внутренних органов.

Не выявлены также патоморфологические и гистологические изменения внутренних органов у экспериментальных животных, забитых после окончания опытов.

На основании полученных данных можно заключить, что 0,5% КАР согласно современной классификации токсических веществ относится к веществам IV класса вредности (малая токсичность).

Влияние КАР на кожу экспериментальных животных

Местное раздражающее действие на кожу кроликов и крыс изучали в процессе нанесения 0,5% КАР на выбритые участки

кожи в течение 1 мес визуально, а также при гистологических исследованиях препаратов кожи, окрашенных гематоксилин-эозином.

Полученные данные показали, что накожные аппликации 0,5% КАР в течение 1 мес не вызывали ни визуальных, ни гистологических изменений со стороны кожи.

Изучение аллергизирующего действия КАР

Опыты были поставлены на 10 морских свинок весом 300-400 г в соответствии с Методическими рекомендациями МЗ СССР

"Выявление в эксперименте гиперчувствительности кожи к мазеобразным и вязким веществам" (1976), представляющими модификацию двух известных методических схем экспериментальной дерматологии.

Результаты исследования показали, что как на первичноконтактном, так и на вторичноконтактном участках кожи ни разу в течение срока наблюдения визуально не отмечено реакции раздражения. Гистологические исследования участков кожи, подвергшихся воздействию КАР, не выявили

воспалительных микрореакций.

Таким образом в опытах на экспериментальных животных показано, что КАР не обладает кожнораздражающим и аллергизирующим действием.

5 На основании полученных данных можно сделать вывод, что заявляемый препарат КАР по своим свойствам превосходит прототип. Он обладает выраженным антибактериальным, антифунгальным действием, усиливает регенераторные процессы в ране и защищает чистые раны от инфицирования. Соотношение компонентов в КАР является оптимальным в пределах заявляемых в формуле.

Формула изобретения:

15 Клей антисептический ранозаживляющий, включающий клей БФ-6, отличающийся тем, что дополнительно содержит спиртовой раствор мирамистина при следующих соотношениях компонентов, мас. %:

20 Мирамистин - 0,3 - 1,0
Спирт этиловый - 5,0 - 10,
Клей БФ-6 - Остальное

25

30

35

40

45

50

55

60

Таблица 1

Состав образцов КАР, использованных для изучения (% мас.)

№ п/п	Мирамистин	Спирт этиловый	Клей БФ-6
1	0,01	5,00	94,99
2	0,10	5,90	94,00
3	0,20	8,80	91,00
4	0,50	9,50	90,00
5	1,00	10,00	89,00
Прототип	-	-	100,00

RU 2 1 8 5 1 5 5 C 2

RU 2 1 8 5 1 5 5 C 2

Таблица 2

Антимикробная активность КАР по отношению к тест-культурам

Препарат	Содержание мирамистина %	Диаметр задержки роста, мм, $M \pm m$ (n)		
		<i>C. albicans</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E.coli</i>
КАР (клей антисептиче ский раноза- живляющий)	0,01	1,7 $\pm$ 0,2 (11)	0,3 $\pm$ 0,2 (10)	0,2 $\pm$ 0,2 (5)
	0,1	6,2 $\pm$ 0,5 (11)	2,8 $\pm$ 0,2 (10)	0,8 $\pm$ 0,6 (5)
	0,2	7,5 $\pm$ 1,0 (11)	2,9 $\pm$ 0,4 (9)	1,4 $\pm$ 0,7 (5)
	0,5	12,5 $\pm$ 0,8 (11)	4,6 $\pm$ 0,4 (5)	3,2 $\pm$ 0,4 (5)
Клей БФ-6	-	1,1 $\pm$ 0,3 (11)	0,0 $\pm$ 0,0 (5)	0,8 $\pm$ 0,6 (5)

Таблица 3

Антимикробная активность высохшей пленки КАР и прототипа

Препарат	Исходное содержание мирамистина %	Диаметр зон задержки роста, мм, $M \pm m$ (n)		
		<i>C. albicans</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
КАР (клей антисептиче ский раноза- живляющий)	0,01	5,9 $\pm$ 0,7 (10)	3,6 $\pm$ 1,0 (10)	2,4 $\pm$ 1,5 (5)
	0,1	10,5 $\pm$ 0,7 (10)	6,0 $\pm$ 0,5 (11)	1,2 $\pm$ 1,2 (5)
	0,2	18,4 $\pm$ 2,1 (10)	9,3 $\pm$ 0,4 (11)	0,0 $\pm$ 0,0 (5)
	0,5	25,4 $\pm$ 2,1 (10)	12,8 $\pm$ 1,1 (11)	6,0 $\pm$ 0,0 (5)
Прототип (Клей БФ-6)	0,0	1,5 $\pm$ 1,5 (10)	0,0 $\pm$ 0,0 (5)	0,0 $\pm$ 0,0 (5)

Таблица 4

Показатели заживления кожных ран у крыс под влиянием КАР

Препарат	Содержание мирамистина %	п	Уменьшение площади раны (S) по периодам наблюдения, кв. мм ($M \pm m$)				
			1-3 сут	3-6 сут	6-9 сут	9-11 с	11-13 с
КАР (клей антисептический ранозаживляющий)	0,01	10	5,1±0,9	3,3±0,9	8,5±0,8	2,7±0,5	0,3±0,2
	0,5	10	5,0±0,7	2,7±0,9	11,1±1,4	2,3±0,6	0,3±0,2
Клей БФ-6	0,0	8	4,4±0,7	3,5±1,1	7,6±1,1	1,0±0,5	0,5±0,3
Контроль	0,0	10	3,6±0,9	2,6±0,9	11,6±2,3	1,7±0,3	0,2±0,2

RU 2185155 C2

RU 2185155 C2