



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 473 349** (13) **C1**

(51) МПК
A61K 31/721 (2006.01)
A61K 31/136 (2006.01)
A61K 31/045 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/685 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012109527/15, 13.03.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
13.03.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 13.03.2012

(45) Опубликовано: 27.01.2013 Бюл. № 3

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2286781 C2, 10.11.2006. RU 2416394 C1, 20.04.2011. EP 001351694 B1, 12.09.2007. RU 9739 U1, 16.05.1999. RU 2155586 C2, 10.09.2000. ШКУРУПИЙ В.А. и др. Сравнительная оценка влияния декстранов с различной молекулярной массой, окисленных химическим и радиационно-химическим методами, на перитонеальные клетки *in vitro*, / Успехи современного (см. прод.)

Адрес для переписки:

630117, г.Новосибирск, а/я 5, Л.Я. Кучумовой

(72) Автор(ы):

**Шкурупий Вячеслав Алексеевич (RU),
Лузгина Наталья Геннадьевна (RU),
Троицкий Александр Васильевич (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Общество с ограниченной ответственностью
Научно-производственное объединение
"Перспектива" (RU)**

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОЖОГОВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения ожогов и содержит в качестве активного компонента окисленный декстран с м.М. 35-65 кДа, в качестве вспомогательных компонентов для симптоматической терапии ожогов она содержит анестезин, полиэтиленоксид с м.М. 1,5-6,0 кДа, метронидазол, фосфатидилхолин и фармацевтически приемлемый наполнитель при следующем соотношении компонентов, в мас. %: окисленный декстран - 0,5-5,0;

анестезин - 0,5-2,5; полиэтиленоксид - 0,5-5,0; метронидазол - 0,1-0,2; фосфатидилхолин - 1,0-2,0; фармацевтически приемлемый наполнитель - остальное. В качестве фармацевтически приемлемого наполнителя композиция может содержать воду очищенную или физиологический раствор или 10 мМ фосфатный буферный раствор с рН 7,4. Изобретение обеспечивает повышение эффективности лечения ожогов. 1 з.п. ф-лы, 1 табл., 3 пр.

(56) (продолжение):

естествознания, 2008, №8. ШКУРУПИЙ В.А. и др. Влияние окисленного декстрана на репаративную регенерацию кожи после ожоговой травмы/ Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2012, №5, с.600-603, аннотация [Найдено из Интернет 24.08.2012] <URL:http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=259522>.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/721 (2006.01)
A61K 31/136 (2006.01)
A61K 31/045 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/685 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION(21)(22) Application: **2012109527/15, 13.03.2012**(24) Effective date for property rights:
13.03.2012

Priority:

(22) Date of filing: **13.03.2012**(45) Date of publication: **27.01.2013 Bull. 3**

Mail address:

630117, g.Novosibirsk, a/ja 5, L.Ja. Kuchumovoj

(72) Inventor(s):

**Shkurupij Vjacheslav Alekseevich (RU),
Luzgina Natal'ja Gennad'evna (RU),
Troitskij Aleksandr Vasil'evich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennost'ju
Nauchno-proizvodstvennoe ob"edinenie
"Perspektiva" (RU)****(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING BURNS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to a pharmaceutical composition for treating burns containing oxidised dextran of molecular weight 35-65 kDa as an active ingredient; as excipients for symptomatic therapy of burns it contains anaesthesine, polyethylene oxide of molecular weight 1.5-6.0 kDa, metronidazole, phosphatidylcholine and a pharmaceutically acceptable carrier in the following proportions, wt %: oxidized dextran - 0.5-

5.0; anaesthesine - 0.5-2.5; polyethylene oxide - 0.5-5.0; metronidazole - 0.1-0.2; phosphatidylcholine - 1.0-2.0; pharmaceutically acceptable carrier - the rest. As a pharmaceutically acceptable carrier, the composition may contain purified water or physiologic saline or 10 mM phosphate buffer with pH 7.4.

EFFECT: invention provides higher clinical effectiveness in burns.

2 cl, 1 tbl, 3 ex

Изобретение относится к области медицины, в частности к фармакологии, и может быть использовано при разработке фармацевтических композиций, применяемых для лечения ожогов.

5 В настоящее время существует обширный арсенал медикаментозных средств наружного применения, предназначенных для лечения ран различной этиологии, однако перечень средств для лечения ожогов достаточно ограничен, что связано с особенностями ожоговой травмы, в частности, большим количеством некротически измененных тканей, без удаления которых репаративные процессы в коже резко
10 замедляются.

Например, известна композиция для лечения ран, состоящая из коллагена в количестве 98-99,5% по весу и шиконина в количестве 0,5-2% по весу. Известная композиция не проявляет местнораздражающее и аллергическое воздействие, она
15 стерильна, стимулирует регенерационные процессы в ране, обладает антимикробным действием (патент RU 2071788 C1, оп. 20.01.1997)

Известна фармацевтическая композиция для заживления ран и ожогов на основе полиэтиленоксидов (ПЭО-400 и ПЭО-1500), содержащая активные субстанции - 0,5-0,75 мас.% хлорамфеникола и 3,0-4,0 мас.% метилурацила, а также потенцирующие
20 агенты - стабилизированный золь наночастиц серебра в количестве 4,0-8,0 мас.% и стабилизированный золь наночастиц железа в количестве 4,0-6,0 мас.% (патент RU 2424798 C1, оп. 27.07.2011).

Недостатком известной композиции является многокомпонентный состав.

Известна фармацевтическая композиция для лечения ожогов у детей, включающая
25 биологически активный компонент препарата актовегин и гель Тизоль при следующем соотношении компонентов, мас. %: раствор актовегина для инъекций в пересчете на содержание активного компонента 0,2-0,3, Тизоль до 100. Композиция обладает высокой эффективностью, хорошей переносимостью и позволяет сократить
30 сроки лечения (патент RU 2209074 C2, оп. 27.07.2003).

Известна фармацевтическая композиция для лечения ран и ожогов, содержащая, в мас. %: поливинилпирролидон - 2,0-10,0, агар - 1,0-3,0, полиэтиленоксид - 1,0-3,0, мирамистин - 0,01-1,0, лидокаина гидрохлорид - 0,01-5,0, аминакапроновая кислота -
35 0,01-5,0, вода - остальное. Композицию получают путем сшивания под действием ионизирующего излучения полимеров медицинского назначения (Патент RU 2410102 C1, оп. 27.01.2011). Композиция обладает противомикробным, обезболивающим и ранозаживляющим действием, однако имеет многокомпонентный состав, а ее получение связано с необходимостью использования ионизирующего излучения.

40 Известна фармацевтическая композиция для лечения ожогов на основе фуллеренов, содержащая димексид, в котором растворен, по меньшей мере, один фуллерен и в который после этого добавлена вода для получения требуемой концентрации диметилсульфида (патент RU 2429858 C1, оп. 27.09.2011). Способ получения
45 указанного раствора заключается в изготовлении фуллеренсодержащей сажи, смешивании ее с димексидом для растворения в нем присутствующих в саже фуллеренов и в последующей фильтрации смеси сажи и указанного концентрата для отделения использованной сажи от раствора смеси фуллеренов в концентрате диметилсульфида. Недостатком композиции является сложность ее получения.

50 Известна фармацевтическая композиция для лечения ожогов, содержащая, в мас. %: натриевую соль дезоксирибонуклеиновой кислоты, выделенную из молок осетровых рыб, 0,3-20,0 и коллаген - остальное (патент RU 2099094 C1, оп. 20.12.1997).
Композиция обладает высокой ранозаживляющей активностью при ожогах, не

вызывает грубого рубцевания раны, однако содержит дорогой труднодоступный компонент - натриевую соль ДНК.

Ближайшей к заявляемой фармацевтической композиции - прототипом, является фармацевтическая композиция, содержащая, в мас. %:

5

Ацемин	10,0
Лидокаин	10,0
Офлоксацин	1,0
Нипагин	0,3
Пропиленгликоль	30,0
Вода очищенная	до 100

10

Основным активным компонентом известной композиции, который обладает некролитическими свойствами, является ацемин (ϵ -ацетиламинокапроновая кислота).

15

Вспомогательными компонентами для симптоматической терапии ожогов в композиции-прототипе являются лидокаин (местноанестезирующее действие), офлоксацин и нипагин (противомикробное действие) (патент RU 2416394 C1, оп. 20.04.2011).

20

Недостатками композиции-прототипа являются сложный композиционный состав и недостаточно высокая лечебная эффективность, особенно при тяжелых термических ожогах (IIIa степени и выше).

Задачей настоящего изобретения является упрощение состава и повышение ранозаживляющих свойств композиции при лечении ожогов.

25

Поставленная задача достигается предлагаемой фармацевтической композицией, содержащей в качестве активного компонента, обладающего ранозаживляющими свойствами при ожогах, окисленный декстран с молекулярной массой (м.М.) 35-65 кДа, а также вспомогательные компоненты для симптоматической терапии ожогов: анестезин, фосфатидилхолин, полиэтиленоксид с молекулярной массой (м.М.) 1,5-6,0 кДа, метронидазол и фармацевтически приемлемый наполнитель при следующем соотношении компонентов, в мас. %:

30

окисленный декстран	0,5-5,0
анестезин	0,5-2,5
полиэтиленоксид	0,5-5,0
метронидазол	0,1-0,2
фосфатидилхолин	1,0-2,0
фармацевтически приемлемый наполнитель	- до 100

35

В заявляемой фармацевтической композиции компоненты обладают следующими фармакологическими свойствами.

40

Окисленный декстран (активный компонент) в липосомальной форме стимулирует фагоцитоз, увеличивает миграционную активность макрофагов в ожоговой ране, увеличивает гидролитический потенциал за счет активации макрофагов и увеличения продукции протеолитических ферментов, что позволяет более эффективно удалять некротизированные ткани и улучшать условия для местных репаративных процессов. Окисленный декстран представляет собой декстран, содержащий карбонильные группы. Он может быть получен известными способами на основе химического или радиационного окисления декстрана. В частности, окисленный декстран может быть получен химическим путем, например путем выделения фракций декстрана из коммерческого препарата «Реополиглюкин», последующего окисления декстрана периодатом натрия и осаждения окисленного декстрана этанолом (патент RU 2087146,

50

оп. 20.08.1997). В качестве окислителя декстрана используют также перманганат калия (патент ЕА 011718, оп. 28.04.2009).

Анестезин (вспомогательный компонент) выполняет функцию местного анестетика, который снижает болевую реакцию при ожоговой травме.

Метронидазол (вспомогательный компонент) является антибактериальным препаратом из группы производных имидазола, который профилактирует инфекционные осложнения при ожогах.

Полиэтиленоксид (вспомогательный компонент) является стабилизатором липосомальной эмульсии заявляемой фармацевтической композиции.

Фосфатидилхолин (вспомогательный компонент) является липосомообразующим компонентом.

Липосомальная форма фармацевтической композиции, в частности окисленного декстрана, обладает более высокой лечебной эффективностью, чем водный раствор окисленного декстрана.

Заявляемую фармацевтическую композицию получают следующим образом. Все компоненты заявляемой фармацевтической композиции, взятые в рецептурном количестве, растворяют при 20-25°C и постоянном перемешивании в рассчитанном количестве фармацевтически приемлемого наполнителя (вода очищенная, физиологический раствор или буферный раствор). Затем полученную липосомальную эмульсию многократно пропускают через микропористый фильтр с диаметром пор 0,8 мкм. Полученная композиция представляет собой стабильную к расслоению липосомальную эмульсию.

В отличие от прототипа заявляемая фармацевтическая композиция обладает более высокой ранозаживляющей способностью при ожогах.

Сравнительные исследования эффективности заявляемой фармацевтической композиции были выполнены на экспериментальной модели термического ожога III степени у крыс линии Wistar. Для этого 120 крыс были разделены на 3 группы: 1 группа (контрольная) - интактные животные с ожогом III степени, которым на область ожоговой травмы ежедневно, однократно апплицировали марлевую повязку, смоченную физиологическим раствором, объем физиологического раствора составлял 1 мл на 1 повязку, 2 группа (группа сравнения) - крысы с ожогом III степени, которым на область ожоговой травмы ежедневно, однократно, апплицировали марлевую повязку, смоченную фармацевтической композицией-прототипом, объем композиции составлял 1 мл на 1 повязку, 3 группа (1-я опытная) - крысы с ожогом III степени, которым на область ожоговой травмы ежедневно, однократно апплицировали марлевую повязку, смоченную водным раствором окисленного декстрана, объем которого составлял 1 мл на 1 повязку, 4 группа (2-я опытная) - крысы с ожогом III степени, которым на область ожоговой травмы ежедневно, однократно апплицировали марлевую повязку, смоченную заявляемой фармацевтической композицией, объем которой составлял 1 мл на 1 повязку. Забор материала для гистологического исследования проводили на 1, 5, 14 и 21 сутки. Перед забором материала для оценки изменения площади ожоговой раны в процессе лечения делали цифровые фотоснимки, которые затем анализировали в программе Corel Draw 8.0. Результаты сравнительного исследования изменения площади (в пикселях) по группам животных в процессе лечения представлены в таблице.

Таблица

Период после нанесения ожога (сутки)	Исследуемые группы			
	1 группа (контрольная)	2 группа (сравнения)	3 группа (1-я опытная)	4 группа (2-я опытная)
1	118636,71±1305,11	111567,95±1114,18	116414,87±2129,80	123517±3154,60
5	112142,25±4053,49	102345,87±4456,89	91335,11±5767,26	72314±2138,54
14	71641,29±5265,48	71115,76±3241,19	70329,81±2655,66	38459±1869,31
21	49669,40±4703,97	35854,96±3852,78	9153,82±3798,57	8901±2751,36

Как видно из представленной таблицы, динамика уменьшения площади ожога при аппликации заявляемой фармацевтической композиции имеет более выраженный позитивный характер, в сравнении с водным раствором окисленного декстрана и особенно в сравнении с композицией-прототипом. Полученные данные свидетельствуют о более высокой лечебной эффективности заявляемой фармацевтической композиции.

Настоящее изобретение иллюстрируется следующими примерами конкретного выполнения.

Пример 1

Для получения заявляемой фармацевтической композиции 0,5 г окисленного декстрана с м.М. 65 кДа, 0,5 г анестезина, 0,5 г полиэтиленоксида с м.М. 1,5 кДа, 1,0 г фосфатидилхолина и 0,1 г метронидазола растворяли при 25°C и постоянном перемешивании в 97,4 мл воды очищенной. Затем липосомальную эмульсию многократно пропускали через микропористый фильтр с диаметром пор 0,8 мкм. Полученная фармацевтическая композиция представляла собой слегка опалесцирующую бесцветную жидкость.

Пример 2

Для получения заявляемой фармацевтической композиции 1,0 г окисленного декстрана с м.М. 60 кДа, 2,5 г анестезина, 2,5 г полиэтиленоксида с м.М. 6,0 кДа, 2,0 г фосфатидилхолина и 0,2 г метронидазола растворяли при 20°C и постоянном перемешивании в 91,8 мл физиологического раствора. Затем липосомальную эмульсию многократно пропускали через микропористый фильтр с диаметром пор 0,8 мкм. Полученная фармацевтическая композиция представляла собой слегка опалесцирующую бесцветную жидкость.

Пример 3

Для получения заявляемой фармацевтической композиции 5,0 г окисленного декстрана с м.М. 35 кДа, 1,5 г анестезина, 5,0 г полиэтиленоксида с м.М. 4,0 кДа, 1,0 г фосфатидилхолина и 0,1 г метронидазола растворяли при 22°C и постоянном перемешивании в 87,4 мл 10 мМ фосфатного буферного раствора с рН 7,4. Затем липосомальную эмульсию многократно пропускали через микропористый фильтр с диаметром пор 0,8 мкм. Полученная фармацевтическая композиция представляла собой слегка опалесцирующую бесцветную жидкость.

Использование заявляемой фармацевтической композиции позволит расширить спектр лекарственных средств российского производства, доступных для потребителей - врачей и пациентов. Предлагаемая композиция для лечения ожогов позволяет стимулировать регенерацию тканей раневых поверхностей после ожогов, активируя рост грануляционной ткани кожи.

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция для лечения ожогов, содержащая активный компонент, вспомогательные компоненты для симптоматической терапии ожогов и фармацевтически приемлемый наполнитель, отличающаяся тем, что в качестве активного компонента она содержит окисленный декстран с м.М. 35-65 кДа, в

качестве вспомогательных компонентов она содержит анестезин, полиэтиленоксид с м.М. 1,5-6,0 кДа, метронидазол и фосфатидилхолин при следующем соотношении компонентов, мас. %:

5	окисленный декстран	0,5-5,0
	анестезин	0,5-2,5
	полиэтиленоксид	0,5-5,0
	метронидазол	0,1-0,2
	фосфатидилхолин	1,0-2,0
10	фармацевтически приемлемый наполнитель	до 100

2. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что в качестве фармацевтически приемлемого наполнителя она содержит воду очищенную или физиологический раствор или 10 мМ фосфатный буферный раствор с рН 7,4.

15

20

25

30

35

40

45

50