



(51) МПК
A61K 31/05 (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2007120434/15, 01.06.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
01.06.2007

(43) Дата публикации заявки: **10.12.2008**

(45) Опубликовано: **20.09.2009** Бюл. № 26

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Шапошников Ю.Г. и др. **Огнестрельная рана. Физико-химические и медико-биологические аспекты.** - М.: Наука, 2002. RU 2086233 C1, 10.08.1997. RU 2153320 C1, 27.07.2000. RU 2004234 C1, 15.12.1993. Boldyrev AA, et al., The effect of hydrogen peroxide and hypochlorite on brain Na, K-ATPase activity, *Biokhimiia*. 1995, v.60, №10, p.1688-96, найдено в Entrez-PubMed, PMID: 8555364.

Адрес для переписки:

142432, Московская обл., г. Черноголовка,
 пр-кт Акад. Н.Н. Семенова, 1, Институт
 проблем химической физики (ИПХФ РАН),
 директору академику С.М. Алдошину

(72) Автор(ы):

**Варфоломеев Владислав Николаевич (RU),
 Богданов Геннадий Николаевич (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Некоммерческая организация Учреждение
 Институт проблем химической физики
 Российской академии наук (статус
 государственного учреждения) (ИПХФ
 РАН) (RU)**

(54) КОМПОЗИТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАН И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАН

(57) Реферат:

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и медицины, в частности к созданию лекарственных средств ускоренного заживления огнестрельных ран с использованием разработанных на рациональной основе композитов. Предложен композит для лечения огнестрельных ран,

содержащий основу и активные компоненты, в котором в качестве основы берут гель, а в качестве активных компонентов берут тонарол и карнозин, а также способ лечения огнестрельных ран путем обработки раны, в котором рану обрабатывают композитом, при этом его вводят в рану не позднее 12 часов после ранения, а затем через 1-2 суток после ранения. 2 н.п. ф-лы, 1 табл., 1 ил.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 31/05 (2006.01)*A61K 38/05* (2006.01)*A61K 9/06* (2006.01)*A61P 17/02* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2007120434/15, 01.06.2007**(24) Effective date for property rights:
01.06.2007(43) Application published: **10.12.2008**(45) Date of publication: **20.09.2009 Bull. 26**

Mail address:

**142432, Moskovskaja obl., g. Chernogolovka, pr-kt
Akad. N.N. Semenova, 1, Institut problem
khimicheskoy fiziki (IPKhF RAN), direktoru
akademiku S.M. Aldoshinu**

(72) Inventor(s):

**Varfolomeev Vladislav Nikolaevich (RU),
Bogdanov Gennadij Nikolaevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Nekommercheskaja organizatsija Uchrezhdenie
Institut problem khimicheskoy fiziki Rossijskoj
akademii nauk (status gosudarstvennogo
uchrezhdenija) (IPKhF RAN) (RU)**

(54) COMPOSITE FOR TREATING GUNSHOT WOUNDS AND METHOD FOR TREATING GUNSHOT WOUNDS

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to chemical-pharmaceutical industry and medicine, particularly to creation of medical products to accelerate gunshot wound healing with using the rational developed composites. There is disclosed composite to treat the gunshot wounds containing a base and active components, wherein the base is a gel, while the

active components are Tonarolum and Carnosine. There is also offered method for treating the gunshot wounds by management thereof, wherein a wound is processed with the composite introduced therein not later than 12 hours after wounding, and then 1-2 days after.

EFFECT: accelerated gunshot wound healing.

2 cl, 1 ex1 tbl, 2 dwg

Изобретение относится к смежным областям медицины и фармакологии, в частности к созданию лекарственных средств ускоренного заживления огнестрельных ран с использованием разработанных на рациональной основе композитов.

5 Огнестрельные ранения современными высокоскоростными пулями или осколками с девиацией траектории полета характеризуются рядом физико-химических и анатомических особенностей. В первую очередь это обусловлено возникновением и развитием во времени по периферии от раневого канала очага вторичного повреждения тканей [Шапошников Ю.Г., Богданов Г.Н., Варфоломеев В.Н., Нешев 10 Н.И., Максимова И.А. «Огнестрельная рана. Физико-химические и медико-биологические аспекты», Наука, 2002 г.]. На основе созданной нами обобщенной схемы патогенетических свободнорадикальных процессов развития вторичного некроза, а также последующей стадии регенерации тканей, предложены новые способы лекарственной терапии огнестрельных ран с применением композитов, 15 содержащих ингибиторы-биоантиоксиданты, ингибирующие свободные радикалы, и биотехнологические средства, усиливающие процессы регенерации тканей, что обеспечивает ускоренное заживление огнестрельных ран.

Свободнорадикальный механизм патогенетических процессов возникновения и 20 развития вторичного поражения тканей предопределяет терапевтический эффект при обработке огнестрельных ран (сразу после ранения) синтетическими ингибиторами радикальных реакций (биоантиоксидантами). Под влиянием этих веществ, способных связывать образующиеся при огнестрельных ранениях химически активные свободные радикалы, происходит торможение развития свободнорадикальных процессов 25 мембранной патологии и оксидативного стресса.

Известен способ эпителизации ран и язв с использованием 5% линимента дибунуола [Эммануэль Н.М., Шапошников Ю.Г., Рудаков Б.Я., Богданов Г.Н., Варфоломеев В.Н. Авт. Сид. 277016, СССР]. Однако препарат применяли только в случае длительно 30 незаживающих ран и язв, а для лечения свежих огнестрельных ранений антиоксиданты не применялись, хотя этот вид боевой травмы характеризуется специфической особенностью.

Задачей предлагаемого изобретения является создание лекарственного средства, обеспечивающего ускоренное заживление огнестрельных ран, а также способ их 35 лечения. Это достигается тем, что не позднее, чем через 12 часов после ранения, рану обрабатывают местным перевязочным композитом (МПК) на гелевой основе, содержащим синтетический ингибитор свободнорадикальных реакций из класса пространственно затрудненных фенолов (тонарол) и дипептид - карнозин (β -аланил гистидин). 40

Сущность предлагаемого технического решения состоит в том, что развивающиеся во времени процессы вторичного поражения тканей инициируются свободными радикалами, возникающими при действии ранящего снаряда за счет механохимического разрыва связей биомакромолекул, и протекают в условиях 45 развивающейся гипоксии с участием активных форм кислорода. Интенсивность этих процессов зависит от количества трансформированной кинетической энергии, вследствие чего они оказываются наиболее выраженными в случае ранений поражающими элементами современного боевого оружия. Обработка раны композитом, содержащим тонарол, обеспечивает связывание возникающих за счет 50 быстрой передачи биообъекту большого количества кинетической энергии поражающего снаряда.

Предлагаемый способ ускоренного лечения огнестрельных ран с использованием

местного перевязочного композита состоит в том, что в его состав помимо ингибитора радикальных реакций входит карнозин, являющийся высокоэффективным специфическим ингибитором пероксидного окисления липидов мышечных тканей, мембранопротектором и иммуномодулятором и обеспечивающий ускорение репаративных процессов в ране и околораневом пространстве. Одним из механизмов ранозаживляющего эффекта карнозина является его влияние на макрофаги и лейкоциты в очаге воспаления. Обе аминокислоты карнозина специфически влияют на процессы патогенеза огнестрельной раны: гистидин, превращаясь в гистамин, регулирует экссудативную стадию воспаления, а β -аланин стимулирует синтез коллагена и ускоряет процесс регенерации. Иммуномодулирующее действие карнозина и его выраженная способность стимулировать образование грануляционной ткани также способствуют ускорению процесса заживления ран.

В последнее время появляется все больше свидетельств того, что регуляторные пептиды участвуют в процессах роста, развития и регенерации. Интенсивные исследования роли и механизмов действия регуляторных пептидов, проведенные в последние годы, привели к кардинальному пересмотру представлений о механизмах регуляции физиологических функций, принципов координации процессов гомеостаза и адаптации функциональных систем организма к изменяющимся условиям окружающей среды. Возможно, под влиянием препаратов пептидной природы происходит временное замещение поврежденного звена физиологической регуляции, позволяющее восстановить в поврежденных тканях ослабленную или утраченную функцию, а затем уже самостоятельно поддерживать ее в течение длительного времени.

Теоретические предпосылки использования композиции изучаемых препаратов для ускорения процесса заживления огнестрельных ран полностью подтвердились в экспериментах на кроликах и свиньях.

Пример 1. Опыты проведены на 30 беспородных крысах весом 250-300 г, огнестрельное ранение которым наносили в мышечные ткани правого бедра боеприпасом калибра 5.62 со скоростью полета пули 320 м/с.

При оценке течения раневого процесса через 24 часа после ранения следует отметить развитие отека тканей и гиперемии кожных покровов, особенно выраженных в контроле. Эти явления усиливались к концу 3-х суток с последующим появлением из раны гнойного отделяемого. В опытных группах животных только у 2-х животных было отмечено появление незначительного количества серозно-гнойного отделяемого.

Неблагоприятное течение раневого процесса в контрольной серии привело к снижению выживаемости животных на 3-4 сутки после нанесения огнестрельной раны. Число выживших животных в контроле составило 50%, тогда как в опытной группе все животные выжили. Кроме того, в контрольной серии при ревизии заживших ран в глубине мышечного массива бедра часто обнаруживались осумкованные гнойники и гнойные затеки, тогда как в опытных сериях (при введении МПК) такого явления почти не наблюдалось.

Наряду с клинической оценкой протекания раневого процесса исследовались также гематологические показатели периферической крови. Отмечено, что огнестрельная травма приводит к уменьшению содержания гемоглобина и эритроцитов через 3 суток во всех сериях опытов. На 7 сутки протекания раневого процесса у опытных животных происходит более значительное восстановление этих показателей по сравнению с контролем, хотя они оставались на сниженном уровне (таблица 1).

Суммарной оценкой влияния изучаемого препарата на течение раневого процесса является время заживления огнестрельных кожно-мышечных ран. Применение МПК сокращает средние сроки заживления ран. Если в контроле средний срок заживления ран составлял 33,0±1,2 суток, то в опытной группе - 18,5±1,0 суток.

5 Заключительной оценкой положительного влияния МПК на заживление огнестрельных кожно-мышечных ран служили результаты патоморфологических исследований.

10 Проведенное на 5-ти крысах гистологическое и гистохимическое исследование на 5, 8 и 12 сутки после ранения показало, что в контроле огнестрельные раны мягких тканей бедра крысы характеризуются выраженными воспалительными, дистрофическими и некротическими процессами в мышечной ткани, развивающимися на фоне расстройства микроциркуляторного русла с последующим формированием зон контузии и коммоции. К 5-9 суткам после ранения в результате прогрессирования явлений отека, гемо- и лимфостаза происходит расширение зоны коммоции с 15 одновременным вторичным некротизированием поврежденной мышечной ткани. Введение в раневой канал МПК уменьшает воспалительные, дистрофические и микроциркуляторные изменения, что ослабляет вторичное некротизирование 20 мышечной ткани и ускоряет заполнение раневого канала созревающей грануляционной тканью.

Данные таблицы 1 свидетельствуют о ярко выраженном действии применяемого препарата на течение раневого процесса и заживление раны

Таблица 1

25 **Корректирующее действие МПК на течение раневого процесса огнестрельной раны в бедро крыс.**

Время после ранения	Контроль	Опыт
30 3 сутки	У 100% животных наблюдается выраженный вторичный некроз, отек подкожной клетчатки и наличие гнойного отделяемого в раневом канале. Границы между зонами размытые.	Некроз и нагноение раны отмечены у 30% животных, незначительный отек подкожной клетчатки, четкие границы ран.
35 5 сутки	У 57% животных вторичный некроз ярко выражен, нагноение ран в 100% случаев, наблюдаются кровоизлияния в подкожную клетчатку.	Вторичный некроз и отек тканей отсутствуют. Нагноение ран отмечено у 30% животных.
8 сутки	У 50% животных остается вторичный некроз, нагноение ран в 100% случаев, отмечены кровоизлияния в подкожную клетчатку.	Некроз и отек тканей отсутствуют, у 20% животных незначительное нагноение в раневом канале. Раны зарубцевались в 70% случаев.

С учетом вышеизложенного можно сделать следующие выводы.

1. Использование МПК при лечении огнестрельных кожно-мышечных ран в эксперименте повышает процент выживаемости экспериментальных животных и снижает число гнойных осложнений.

40 2. Применение МПК уменьшает воспалительные, дистрофические и микроциркуляторные изменения, что, в свою очередь, ослабляет вторичное некротизирование мышечной ткани и ускоряет заполнение раневого канала созревающей грануляционной тканью.

45 3. Время полного заживления огнестрельных кожно-мышечных ран при использовании МПК сокращаются по сравнению с контролем.

Пример 2. В опытах использовано 15 кроликов породы «Шиншилла» весом 2.5-3.0 кг, огнестрельные ранения мягких тканей задней конечности которым наносили боеприпасом калибра 5.62 со скоростью полета пули 320 м/с.

50 Проведено изучение действия МПК на течение раневого процесса при огнестрельных ранениях кроликов в мышечные ткани задней конечности кроликов. Описание огнестрельных ран производили на 5 и 7 сутки после воздействия.

При забое животных на 5 сутки после огнестрельного повреждения отмечается:

Контрольная группа (без лечения).

Размеры входного отверстия 0,5×0,5 см, выходного - 1×1 см, площадь вторичного некроза 6 см², площадь вторичного некроза 24 см², раны гнойные, наблюдается кровоизлияния в подкожную клетчатку.

Группа «опыт + тонарол».

входное отверстие размером 0,3×0,3 см, выходное отверстие 0,8×0,9 см, некротические массы плотные и выстилают раневой канал на глубину 0,5 см, размеры вторичного некроза - 3 см², кровоизлияния и нагноение в ранах наблюдаются у 50% животных.

Группа «опыт + МПК».

входное отверстие закрыто, вторичного некроза нет, размеры выходного отверстия составляют 0,5×0,7 см, вторичный некроз распространяется на расстояние, не превышающее 0,5 см от края раны, кровоизлияний и нагноений ран не наблюдается.

На 7 сутки после огнестрельного ранения бедра кроликов отмечены следующие изменения в ходе раневого процесса.

У контрольной группы животных наблюдается зарастание входного отверстия, зона вторичного некроза распространяется на расстояние до 1,8 см от края раны, выходное отверстие открыто и его размеры у 70% животных составляют до 0,8 см в диаметре, у остальных - 0,5 см, площадь вторичного некроза - 4 см², во всех ранах отмечены кровоизлияния и нагноение.

В группе с применением тонарола входное отверстие заросло, вторичного некроза нет, выходное отверстие у 50% животных имеет диаметр 0,8 см, у остальных затянулось, размеры вторичного некроза не превышают 2,3 см², кровоизлияний и нагноения ран не наблюдается.

Группа «опыт + МПК».

Входное и выходное отверстия заросли, зоны вторичного некроза и нагноения ран не выявлены, структура тканей нормализовалась, при разрезе раны кровоточат.

Таким образом, при огнестрельном ранении мягких тканей бедра кроликов наблюдаются выраженные различия фармакологических эффектов при применении смесей препаратов. Наибольшей нормализации течения раневого процесса добились при использовании смеси МПК. На седьмые сутки после ранения наблюдали заживление входного, выходного отверстий и раневого канала в целом, а также полное восстановление и регенерацию тканей в ране. При использовании тонарола и МПК на седьмые сутки после воздействия в ранах экспериментальных животных выявлены незначительные кровоизлияния в подкожную клетчатку, а в некоторых случаях был обнаружен тонкий слой некротической массы выстилающей раневой канал.

Пример 3. В опытах на свиньях раны наносили пулями калибра 7,62 мм из автомата АКМ, V=740 м/с. В опытах использованы свиньи весом 50±5 кг. Образующиеся в результате использованного боеприпаса раны характеризуются воронкообразной формой, т.е. повреждения усиливаются с увеличением протяженности раневого канала.

На 15 сутки после ранения в контрольной группе животных (тонарол) все еще видны следы неполностью заросшего раневого канала (см. чертеж А). При лечении МПК раневой канал не обнаруживается, а раневая поверхность лишь незначительно углубляется внутрь раны (см. чертеж 1Б). При этом раневая поверхность представлена тонкой пленкой, имеющей толщину около 1 мм. Эта пленка достаточно рыхлая и легко отделяется от низлежащих жизнеспособных тканей, которые при разрезе сокращаются и кровоточат.

В целом, проведенная экспериментальная апробация предлагаемого композита для лечения огнестрельных ран показала достоверное ускорение репарации поврежденных мягких тканей на одну треть по сравнению с контролем. Кроме того, применение композита обеспечивало профилактику развития гнойных осложнений, а также сокращало время репарации созревания рубца.

Установлено, что антиоксидантная составляющая МПК (тонарол) ингибирует свободнорадикальные реакции мембранной патологии на молекулярном уровне, препятствуя развитию вторичного некроза в зоне молекулярного сотрясения, создаваемой огнестрельными ранящими снарядами.

Иммуномодулирующая составляющая повышает местный клеточный иммунитет в зонах огнестрельной мягкотканой раны, а также стимулирует биосинтетические внутриклеточные процессы и эндогенные факторы роста, что способствует исключению микробной контаминации со снижением риска развития гнойных осложнений и ускорением заживления раневого дефекта.

Таким образом, предлагаемый способ лечения огнестрельных ран позволяет значительно уменьшить размер очага поражения и ускорить репаративные процессы, что обеспечивает сокращение времени заживления раны.

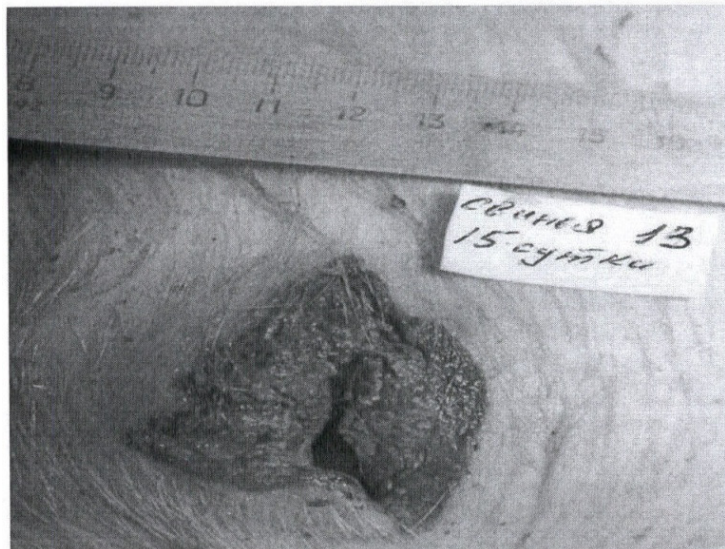
Базовым объектом является способ с применением дибунола, препятствующего формированию и развитию вторичного некроза. Предлагаемый способ лечения огнестрельных ран позволяет за счет совместного действия компонентов, входящих в предлагаемую композицию, в значительно большей степени затормозить процессы вторичного поражения прилегающих к раневому каналу тканей, существенно ограничить степень хирургического вмешательства, ускорить репаративные процессы на всех стадиях развития раневого процесса и, таким образом, сократить время заживления раны, а следовательно, и реабилитации раненых.

Формула изобретения

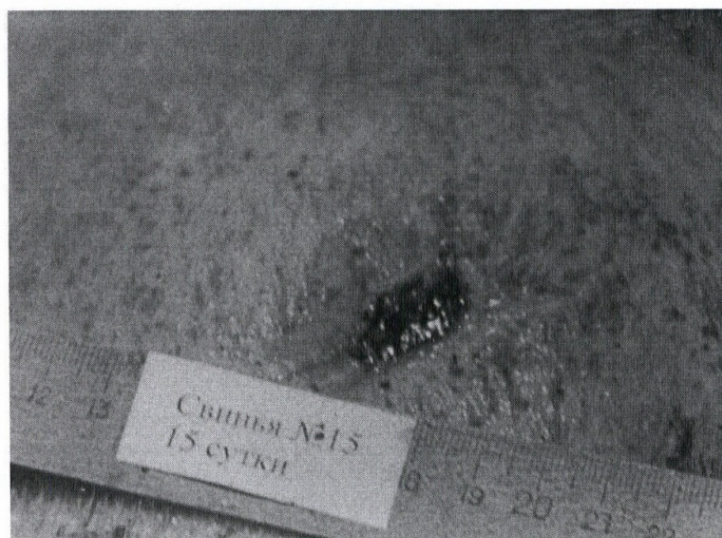
1. Композит для лечения огнестрельных ран, содержащий основу и активные компоненты, отличающийся тем, что в качестве основы берут гель, а в качестве активных компонентов берут тонарол и карнозин при следующим соотношении компонентов, %:

тонарол	5-10
карнозин	3-5
гель	остальное

2. Способ лечения огнестрельных ран путем обработки раны, отличающийся тем, что рану обрабатывают композитом по п.1, при этом его вводят в рану не позднее 12 ч после ранения, а затем через 1-2 сут после ранения.



A



B

Вид огнестрельной раны мягких тканей задней конечности свиньи со стороны выходного отверстия через 15 суток после ранения пулей калибра 7.62.

А – действие дибунола

Б – действие МПК.