



(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: 2007120435/15, 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, ИПХФ РАН,
 директору академику С.М. Алдошину

(72) Автор(ы):

Варфоломеев Владислав Николаевич (RU),
 Богданов Геннадий Николаевич (RU),
 Лешневский Александр Владимирович (RU),
 Шибанов Евгений Аркадьевич (RU),
 Шевченко Леонид Васильевич (RU),
 Доронин Александр 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 медицине, в частности к созданию лекарственных средств для ускорения 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 моллюскам. Также предложен 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. Композит обеспечивает значительное сокращение сроков лечения огнестрельной раны. 2 н.п. ф-лы, 4 ил.

RU 2 367 418 C2

RU 2 367 418 C2



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: **2007120435/15, 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, IPKhF RAN, direktoru
akademiku S.M. Aldoshinu**

(72) Inventor(s):

**Varfolomeev Vladislav Nikolaevich (RU),
Bogdanov Gennadij Nikolaevich (RU),
Leshnevskij Aleksandr Vladimirovich (RU),
Shibanov Evgenij Arkad'evich (RU),
Shevchenko Leonid Vasil'evich (RU),
Doronin Aleksandr 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 Molluscum. 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: composite provides considerable reduction of the gunshot wound treatment time.

2 cl, 3 ex, 4 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 15 стадии регенерации тканей предложены новые способы лекарственной терапии огнестрельных ран с применением композитов, содержащих ингибиторы-биоантиоксиданты, ингибирующие свободные радикалы, и биотехнологические средства, усиливающие процессы регенерации тканей, что обеспечивает ускоренное заживление огнестрельных ран.

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

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

35 Задачей заявляемого изобретения является создание композиции препаратов, обеспечивающей ускоренное заживление огнестрельных ран. Эта цель достигается тем, что не позднее 12 часов после ранения рану обрабатывают композитом, содержащим синтетический ингибитор свободнорадикальных реакций тонарол (синоним дибунол) и биологически активную добавку моллюскам.

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 развивающейся гипоксии с участием активных форм кислорода. Обработка раны 45 композитом за счет наличия в нем тонарола приводит к торможению развития свободнорадикальных процессов возникновения и развития вторичного некроза.

Предлагаемый способ ускоренного лечения огнестрельных ран с использованием 50 местного перевязочного композита состоит в том, что в его состав, помимо ингибитора радикальных реакций, входит дополнительная субстанция, обеспечивающая ускорение репаративных процессов на всех стадиях раневого процесса. 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.

Предлагаемое техническое решение относится к области военно-полевой хирургии и способам лечения огнестрельных ран и отличается от прототипа тем, что в состав предлагаемого композита, помимо ингибитора радикальных реакций, входит дополнительная субстанция, обеспечивающая ускорение репаративных процессов на всех стадиях раневого процесса. Предполагается его использование для ограничения очага поражения при огнестрельных ранениях за счет торможения развития вторичных некротических изменений в тканях, прилегающих к раневому каналу и ускорения репаративных процессов в ране и околораневом пространстве.

Другой путь ускоренного заживления ран напрямую связан с активацией процессов роста и дифференцировки тканей в области раны. С позиций современной биохимии это должно быть сопряжено с интенсификацией биосинтеза структурных белков, гормональных и сократительных белковых макромолекул и тканеспецифических ферментов. По этой причине для обеспечения биосинтеза гормона роста, белков соединительной ткани, коллагена, эластина, миозина, актина и других необходимо большое количество разнообразных аминокислот.

Таким требованиям в наибольшей степени соответствует препарат моллюскам, относящийся к категории пищевых добавок. Моллюскам является гидролизатом мышечных тканей морских гидробионтов группы моллюсков (гребешок, мерценария, мидия, карбункул и др.) Он содержит в основном все природные L-аминокислоты в количестве от 60 до 87 мас.%, включая незаменимые ароматические (тирозин, фенилаланин и гистидин) и гетероциклические (пролин, гистидин) аминокислоты, а также кислые (аспарагиновая и глутаминовая 7-10 мас.%) и основные (лизин, аргинин, 10-25 мас.%) аминокислоты и аminosульфокислоту - таурин. Следует отметить, что таурин способствует клеточной пролиферации фибробластов, выполняя роль модулятора роста. Другие серусодержащие аминокислоты представлены цистеином, цистином и незаменимой аминокислотой - метионином. Кроме того, моллюскам содержит биологически активные ди- и олигопептиды, участвующие в белковом метаболизме и оказывающие стимулирующее действие на процессы роста и дифференцировки.

Приведенные данные о биологической активности тонарола и моллюскама как модуляторов ключевых стадий патогенеза огнестрельных ран определяют перспективность создания их композита на гелевой основе и его применения в качестве местного перевязочного средства при высокоэффективной лекарственной терапии огнестрельных ранений.

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

Пример 1. В опытах на кроликах огнестрельные ранения наносили боеприпасами калибра 5,45 и скоростью 600 м/сек.

На 5 сутки после огнестрельного ранения у животных контрольной группы размеры входного отверстия составляют $0,5 \times 0,5$ см, выходного - 1×1 см. Площадь вторичного некроза у входного отверстия значительно меньше, чем у выходного и составляют 6 см^2 и 24 см^2 соответственно. Раны гнойные с кровоизлияниями в подкожную клетчатку.

При местном применении композита тонарола с моллюскамом входное отверстие к этому времени закрыто, вторичного некроза нет. Размеры выходного отверстия составляют $0,5 \times 0,7$ см, вторичный некроз фиксируется на расстоянии, не превышающем 0,5 см от края раны, кровоизлияний и нагноений ран не наблюдается.

На 7 сутки после огнестрельного ранения (фиг.1) в контрольной группе животных со стороны входного отверстия зона вторичного некроза распространяется на расстояние до 2 см от края раны. Выходное отверстие у 70% животных имеет диаметр до 0,8 см, у остальных - 0,45 см, площадь вторичного некроза - 4 см^2 , во всех ранах отмечены обширные кровоизлияния и нагноение.

В случае применения композита входное и выходное отверстия зарастали. Зоны вторичного некроза не выявлено. Нагноения ран не наблюдается. Структура тканей нормализовалась, при разрезе раны кровоточат.

Таким образом, уже на седьмые сутки после огнестрельного ранения мягких тканей наблюдаются выраженные различия фармакологических эффектов при применении заявленного композита. 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 композита 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.

Вид огнестрельной костно-мышечной раны тканей задней конечности кролика представлен на фиг.2. Как видно, на 3 сутки после ранения на входе отмечены обширные кровоизлияния на всю массу мышечных тканей. Конечность отечна. На выходе кровоизлияния выражены в меньшей степени (отсутствие кровоизлияний в дистальный отдел конечности). В опытной группе при использовании композита на входе отмечаются поверхностные кровоизлияния в бедренную мышцу и отсутствие таковых в дистальном отделе конечности, а на выходе - только поверхностные мозаичные кровоизлияния.

При использовании заявляемого композита в ранах кроликов отмечается скудное отделяемое из раны, как правило, без запаха; отечность ткани в области раны незначительна. Диаметр зоны вторичного некроза не превышает 2 см. Отечность тканей по периферии от зоны первичного некроза умеренна или отсутствует. Все зоны имеют четкие границы. Летальных исходов в группах леченых животных не отмечалось.

Пример 2. В опытах на свиньях весом 50 ± 5 кг огнестрельные ранения наносили в бедро боеприпасом калибра 5,45 и скоростью 800 м/сек.. Через час после ранения в раневой канал вводили тонарол на гелевой основе (контрольная группа животных) или композит (опытная группа).

Следует специально отметить, что в основном в качестве контроля, относительно которого судили о фармакологическом действии композита, использовали группу животных, которым непосредственно после ранения вводили турунду с гелем тонарола, извлекаемую на следующие сутки после ранения. Ранее нами было показано, что применение тонарола как ингибитора радикальных реакций приводит к

уменьшению размеров зоны вторичного некроза, с чем сопряжено ускоренное заживление раны. И второй, возможно, более важный факт - это то, что при тяжелых огнестрельных ранах мягких тканей свиней в контрольной группе наблюдается гибель 40% животных к 3 суткам после ранения, остальные погибают к 5-7 суткам.

В связи с вышесказанным очевидно, что на поздние сроки наблюдения, т.е. к моменту полного заживления раны будет отсутствовать контрольная группа. Поэтому в качестве контроля и была взята группа с тонаролом. Применяя один тонарол, мы ограничиваем развитие зоны вторичного некроза и в дальнейшем изучаем процесс заживления раны. Ускорение процесса заживления раны на фоне предварительного применения тонарола позволяет более корректно судить об эффективности репаративного действия изучаемых препаратов.

Сравнительный анализ данных, полученных в опытах на свиньях, позволяет сделать вполне определенные выводы об эффективном действии предлагаемого композита. Действительно, хотя группа животных, которым на 1, 3 и 5 сутки после ранения вводили композит тонарола с моллюскамом, включала особи с высокими степенями кожно-мышечных повреждений, на 7 и особенно на 9 сутки после ранения отчетливо регистрируется эффективное действие композита на характер и скорость заживления ран. Так, на протяжении всего времени наблюдения в контроле сохраняется незаросший раневой канал, отчетливо видимый при разрезе раны вдоль раневого канала. При этом сохраняются инфильтрация, наличие гиперемии и воспаления в окружающих рану тканях. В то же время, в опытной группе животных при применении композита отсутствуют признаки воспаления, а незначительная инфильтрация наблюдается только на 3 и 5 сутки наблюдения. Кроме того, на 7 и особенно на 9 сутки отмечается практически полное заполнение раневого канала зрелой грануляционной тканью, так что следы раневого канала трудно обнаружить даже при разрезе вдоль существовавшего раневого канала.

Пример 3. Ранения мягких тканей задней конечности свиней наносили пулями калибра 7,62 мм из автомата АКМ, $V=740$ м/сек. Образующиеся раны характеризуются воронкообразной формой, т.е. повреждения усиливаются с увеличением протяженности раневого канала.

Раневые поверхности огнестрельных ран мягких тканей свиней на 5 сутки после ранения представлены на фиг.3. Планметрически определены размеры площади ран, которые в контрольной группе животных (без применения лекарственных препаратов) составляют в среднем 180 см^2 . Введение в рану композита непосредственно после огнестрельного ранения через 5 суток приводит к уменьшению площади ран до 25 см^2 . Следует отметить, что несмотря на то, что площадь выходного отверстия раны в опытной группе более чем в 20 раз по размерам превосходит таковое у животных контрольной группы, у них наблюдается заполнение раневого канала зрелой грануляционной тканью, в то время как у животных контрольной группы на разрезе отчетливо виден раневой канал, выполненный фиброзными плотными пленками (фиг.3). Этот факт со всей очевидностью свидетельствует о значительном ускорении заживления раны при использовании предлагаемого композита.

Таким образом, проведенная экспериментальная апробация местного перевязочного композита при лечении огнестрельных кожно-мышечных ран показала достоверное ускорение репарации поврежденных мягких тканей в среднем на 30% по сравнению с контролем. Кроме того, применение композита обеспечивало профилактику развития гнойных осложнений, а также сокращало время репарации

рубца.

Установлено, что антиоксидантная лекарственная составляющая композита ингибирует свободнорадикальные реакции мембранной патологии, препятствуя развитию зоны вторичного некроза.

Ростстимулирующая и иммуномодулирующая составляющая композита обеспечивает активацию местного клеточного иммунитета в зонах огнестрельной мягкотканой раны и стимулирует биосинтетические внутриклеточные процессы и эндогенные факторы роста, что способствует исключению микробной контаминации со снижением риска развития гнойных осложнений и ускорением заживления раневого дефекта.

При огнестрельных кожно-мышечных ранениях использование композита приводит к стимуляции репарации надкостницы и остеогенеза поврежденной кости на ранней стадии лечения. Одновременно с этим отмечалось полное отграничение гнойно-некротических масс от здоровых тканей плотной соединительной стенкой.

Визуальные наблюдения подтверждаются физико-химическими методами исследования. Количественная оценка функционального состояния тканей в околораневом пространстве проведена с использованием метода ЭПР по интегральной интенсивности сигналов метаболически активных парамагнитных центров.

Показано, что в зоне сильно выраженных вторичных изменений (1 см от раневого канала) интегральная интенсивность метаболических свободных флаво- и убисемихиноновых радикалов составляет около 50% от уровня нормы. Интенсивность сигнала железо-серных центров митохондрий не превышает 5%. По мере удаления от раневого канала наблюдается увеличение интенсивности регистрируемых сигналов, однако и на расстоянии около 5 см от края раневого канала не достигается нормализация изученных показателей (фиг.4). ЭПР характеристики жизнеспособности тканей при использовании антиоксидантов свидетельствуют о практически полном восстановлении функциональной активности мышечной ткани на расстоянии 3 см от раневого канала. Даже на расстоянии около 1 см от края раны отмечено значительное восстановление функциональной активности (фиг.4).

Хотя действие антиоксидантов на огнестрельную рану проявляется достаточно разнообразно, основным их свойством следует считать способность подавлять свободнорадикальные процессы и тормозить развитие вторичного некроза.

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 композит, в значительной степени тормозить процессы вторичного поражения прилегающих к раневому каналу тканей, что существенно ограничивает степень хирургического вмешательства, ускоряет репаративные процессы на всех стадиях развития раневого процесса и, таким образом, сокращает время заживления раны 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 моллюскам при следующем соотношении компонентов, %:

5	тонарол	5-10
	моллюскам	3-5
	гель	остальное

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

15

20

25

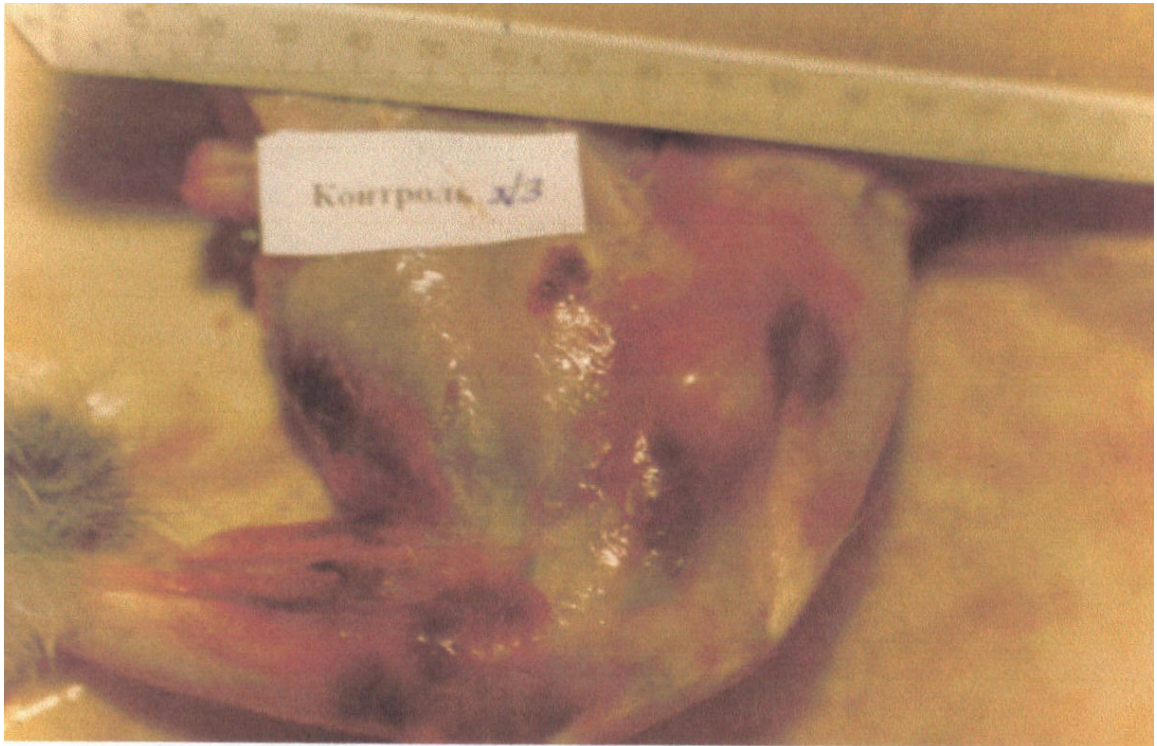
30

35

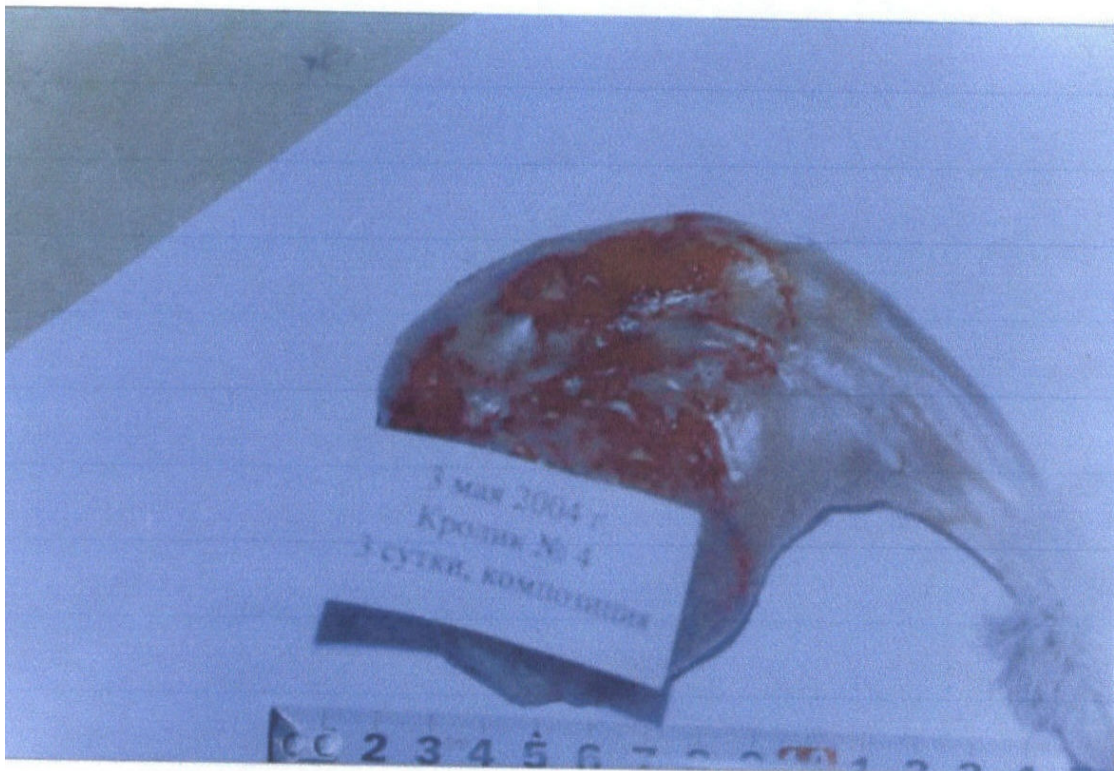
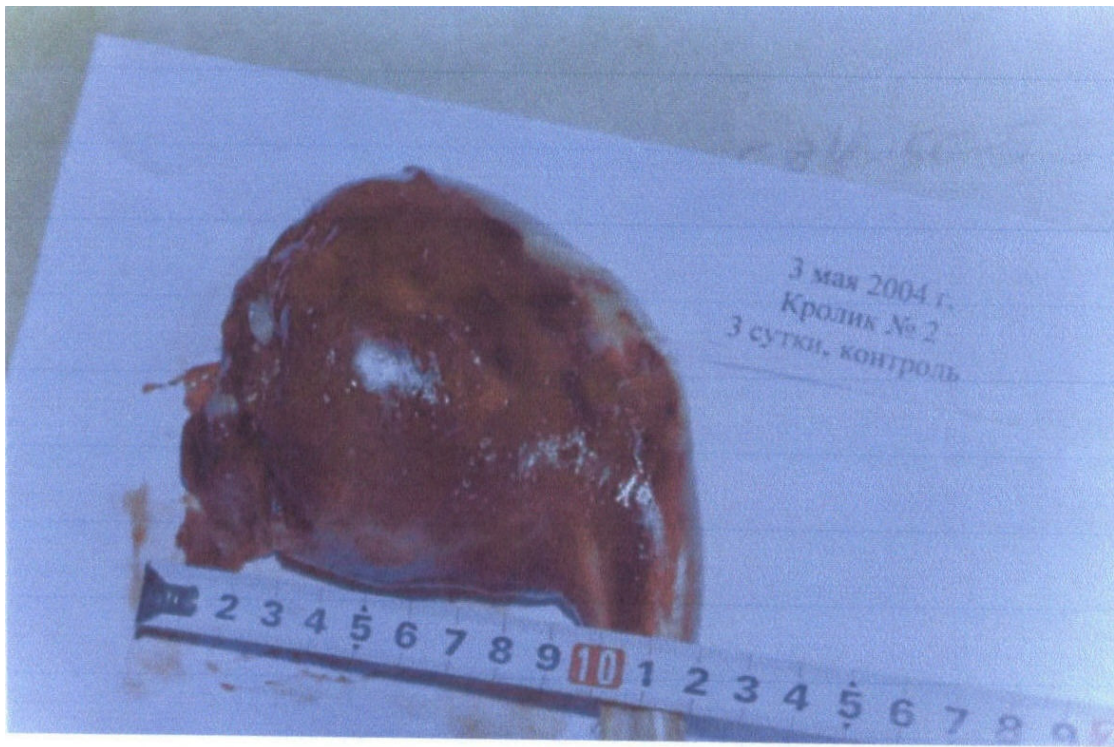
40

45

50



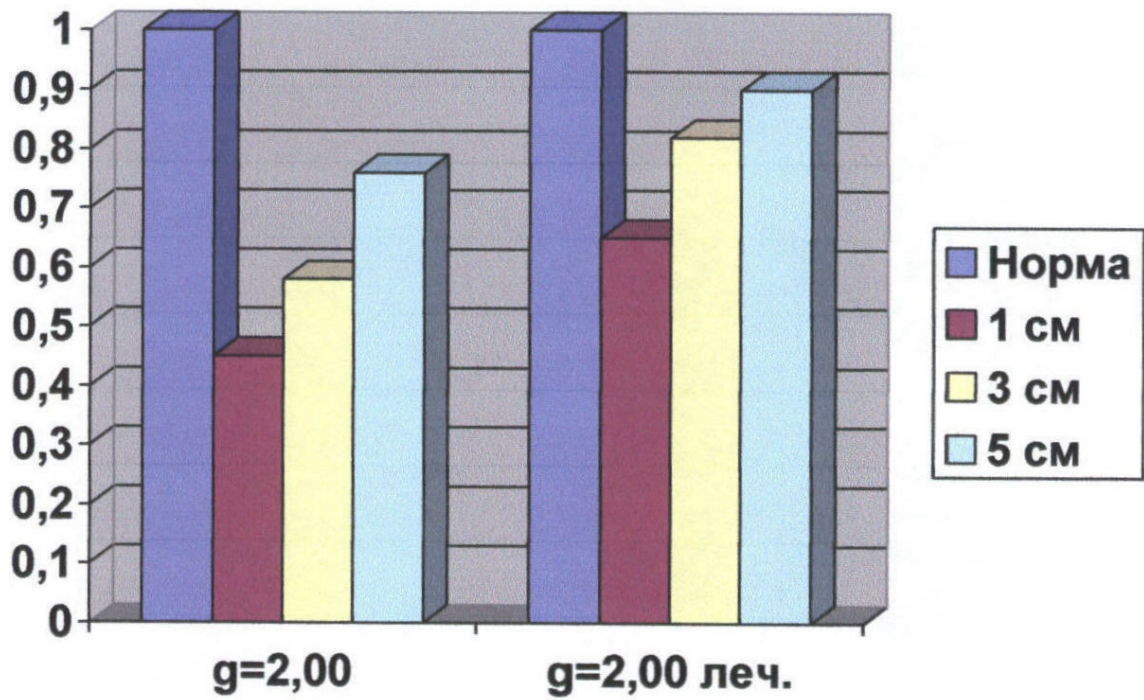
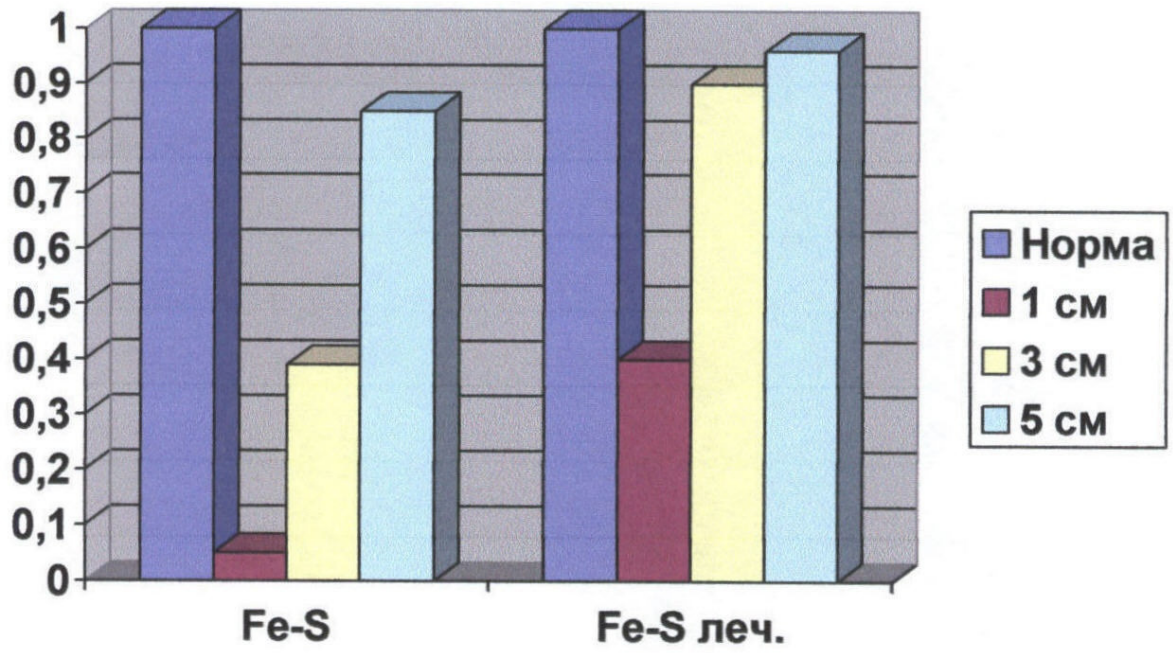
Фиг.1



Фиг.2



Фиг.3



Фиг.4