



(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: 2007120436/15, 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),
 Доронин Александр Николаевич (RU),
 Михайлов Виктор Александрович (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 и касается создания композита для лечения огнестрельных ран, способствующего ускоренному заживлению огнестрельных ран. 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, Т-активин и томицид в следующем соотношении, %:

тонарол	5-10%
Т-активин	1-3%
томицид	1-3%
гель	остальное,

а также предложен способ лечения огнестрельных ран путем их обработки предложенным композитом, в котором рану обрабатывают композитом, при этом его вводят в рану не позднее 12 часов после ранения, а также через 1-2 суток после ранения. Композит обеспечивает быстрое заживление раны. 2 н.п. ф-лы, 6 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: **2007120436/15, 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),
Doronin Aleksandr Nikolaevich (RU),
Mikhajlov Viktor Aleksandrovich (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, and concerns creation of composite to treat the gunshot wounds and to accelerate gunshot wound healing. There is offered composite to treat the gunshot wounds containing a base and active components, wherein the base is a gel, while the active components are Tonarolum, T-activine and Tomicide in the ratio, %: Tonarolum - 5-

10%; T-activine - 1-3%; Tomicide - 1-3 %; gel - the rest, 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 accelerated gunshot wound healing.

2 cl, 2 ex, 6 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 Задачей предлагаемого изобретения является создание лекарственного средства, обеспечивающего ускоренное заживление огнестрельных ран. 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 10 связей биомакромолекул и пртекают в условиях развивающейся гипоксии с участием активных форм кислорода [1. Шапошников Ю.Г., Богданов Г.Н., Варфоломеев В.Н., Нешев Н.И., Максимова И.А. «Огнестрельная рана. Физико-химические и медико-биологические аспекты» Наука, 2002 г.]. Интенсивность этих процессов зависит от количества трансформированной кинетической энергии, вследствие чего 15 они оказываются наиболее выраженными в случае ранений поражающими элементами современного боевого оружия. Обработка раны композитом, содержащим тонарол, обеспечивает связывание возникающих за счет быстрой передачи биообъекту большого количества кинетической энергии поражающего 20 снаряда.

Известен способ эпителизации ран и язв с использованием 5% линимента дибунуола [2. Эммануэль Н.М., Шапошников Ю.Г., Рудаков Б.Я., Богданов Г.Н., Варфоломеев В.Н. Авт. св. 277016, СССР]. Однако препарат применяли только в случае длительно незаживающих ран и язв, а для лечения свежих огнестрельных 25 ранений антиоксиданты не применялись, хотя этот вид боевой травмы характеризуется специфической особенностью.

Предлагаемый способ ускоренного лечения огнестрельных ран с использованием местного перевязочного композита состоит в том, что в его состав помимо 30 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 35 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 40 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.

45 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 в его состав входит дополнительная субстанция, обеспечивающая ускорение репаративных 50 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 около раневом пространстве.

Взаимодействие современных высокоскоростных огнестрельных ранящих снарядов с поражаемой частью организма порождает качественно новые динамические характеристики: поглощенную энергию, время контакта, форму и протяженность раневой траектории, формирование временной пульсирующей полости и т.д.

Принимая во внимание вышесказанное, один из компонентов местного перевязочного материала был выбран бутилгидрокситолуол (БГТ) - антиоксидант из класса пространственно затрудненных фенолов. С учетом вышеизложенного был выбран следующий состав местного перевязочного средства для лечения огнестрельных мягкотканых ран:

Бутилокситолуол (БГТ) 2, 6-ди-трет-бутил-4-метил фенол. Синонимы: ДИБУНОЛ, ИОНОЛ, ТОНАРОЛ. Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, легко растворим в спирте. ТОНАРОЛ - один из основных представителей группы антиоксидантов, т.е. соединений, являющихся ингибиторами свободнорадикальных реакций. Рядом исследований показано, что различные патологические состояния обусловлены нарушениями свободнорадикальных реакций в липидах мембран, что приводит к интенсификации перекисного окисления липидов. В последние годы установлено, что в организме образуются эндогенные соединения, тормозящие перекисное окисление липидов (ПОЛ). В настоящее время выпускается в России фирмой «ТОНАР» (Нижекамск) для лечения язвенных заболеваний и для приготовления лекарственных средств. Является фармакопейным препаратом.

ТАКТИВИН - препарат полипептидной природы, полученный из вилочковой железы крупного рогатого скота. Аморфный порошок белого цвета, легко растворим в воде. Является иммуномодулирующим средством. При иммунодефицитных состояниях нормализует качественные и функциональные показатели Т-системы иммунитета, стимулирует продукцию лимфокинов, в том числе интерферонов, нормализует другие показатели клеточного иммунитета. Является фармакопейным препаратом, выпускаемым ЗАО «БИОМЕД».

ТОМИЦИД - фильтрат культуральной жидкости стрептококка. Обладает бактерицидным и ранозаживляющим свойствами. Назначают для наружного применения при лечении гнойных ран, трофических язв, пиодермии. Является фармакопейным препаратом, выпускаемым ЗАО «БИОМЕД».

Пример 1. В опытах на кроликах изучали ранозаживляющее действие композиции БГТ+тактивин+томицид и сравнивали ее действие с действием ранее нами изученного и хорошо себя зарекомендовавшего композита БГТ+моллюскам. Опыты проведены на 25 кроликах породы шиншилла весом 2,5-3,5 кг. Огнестрельные раны наносили из мелкокалиберного оружия с расстояния 10 м пулями, имеющими скорости 320 и 385 м/сек. В течение часа после выстрела в рану вводили турунду с перевязочным композитом. Процедуру повторяли через сутки и трое суток. Животных забивали на 7 и 11 сутки соответственно для пуль с разными скоростями. В эксперименте был использован комплекс динамических исследований. Он включал субъективные критерии оценки: состояние краев и стенок раны, характер раневого отделяемого, развитие грануляционной ткани, динамику эпителизации.

Состояние краев раны определяли визуально по интенсивности отека, инфильтрации, гиперемии, эпителизации.

Состояние стенок раны определяли визуально по наличию фибрина, очагов некроза и расплавления мягких тканей.

Характер раневого отделяемого оценивали визуально по цвету, прозрачности,

консистенции, наличие гноя, некротического детрита, примеси крови, наличие запаха, учитывая доминирующее значение того или иного признака.

Развитие грануляционной ткани изучали с учетом сроков появления, интенсивности развития, цвета, консистенции, блеска

5 В контрольной группе животных (фиг.1) входное отверстие 5×7 мм, выходное 15×20 мм, зона вторичного некроза распространяется до 15 мм от края раны, границы зон нечеткие, мозаичного характера, наблюдаются обширные кровоизлияния в мышечную ткань на значительное расстояние от раневого канала. Рана умеренно
10 отечная, с ярко выраженной инфильтрацией особенно в области выходного отверстия. Для ран в контроле характерно наличие значительного количества гнойного отделяемого. При вскрытии раневого канала (фиг.3) виден полностью сохранившийся раневой канал, выполненный некротическими тканями, просматривается
15 значительная по размерам область нежизнеспособных тканей. Масса удаленных нежизнеспособных тканей составляет 8±4 г. Заживление таких ран происходит на 16-18 сутки после ранения.

В опытных группах животных (фиг.2) входное отверстие, как правило, зарастает, а размеры выходного составляют от 5 до 8 мм. Зона вторичного некроза практически
20 отсутствует. Кровоизлияния либо отсутствуют либо распространяются на расстояние до 2-3 мм от края раны только в подкожную клетчатку без проникновения в мышечную массу. Отделяемое раны носит серозный характер. Имеется краевая эпителизация, отмечается наличие зрелой грануляционной ткани. При рассечении
25 раны (фиг.4) виден практически заросший раневой канал, гнойное отделяемое отсутствует, вокруг раневого канала жизнеспособные мышечные ткани, которые при разрезании сокращаются и кровоточат. Раны зарастают на 10-11 сутки после ранения.

Пример 2. Для ранений пулями, имеющими скорость 385 м/сек, наблюдаются более
30 тяжелые ранения (фиг.5-6). Для животных контрольной группы характерны большие размеры входных и выходных отверстий 8×12 мм и 28×32 мм соответственно. Размеры зоны вторичного некроза достигают 20-25 мм от края раны, границы зон нечеткие, массивные кровоизлияния в мышцы и межмышечные фасции. Для ран характерно наличие раневого эскудата и значительного количества некротизированных тканей и
35 гнойного отделяемого. Масса удаленных нежизнеспособных тканей составляет 17±5 г. Заживление таких ран по всей видимости невозможно без проведения первичной хирургической обработки и если могло бы произойти, то на очень поздние сроки. До этого момента животные не доживают, т.к. летальность в этой группе животных составила в период с 3 по 12 сутки более 70%.

40 Для животных опытной группы размеры входного и выходного отверстия составляют 4×5 и 6×7 мм соответственно. Размеры зон вторичного некроза не превышают 4 мм от края раны. Кровоизлияния незначительны и распространяются в основном в подкожную клетчатку. Количество гнойного отделяемого незначительно. Масса удаленных нежизнеспособных тканей составляет 3±1 г. Заживление ран
45 наблюдается на 16-18 сутки после ранения.

Таким образом, доказательно можно сказать, что использование местного перевязочного композита БГТ+тактивин+томицид приводит к заживлению
огнестрельных ранений мягких тканей без проведения первичной хирургической
50 обработки и без использования антибактериальных препаратов. При этом следует отметить, что действие данного местного перевязочного композита по своей эффективности аналогично действию композита БГТ+моллюскам. Факт того, что испытанный в данной работе композит содержит в своем составе только

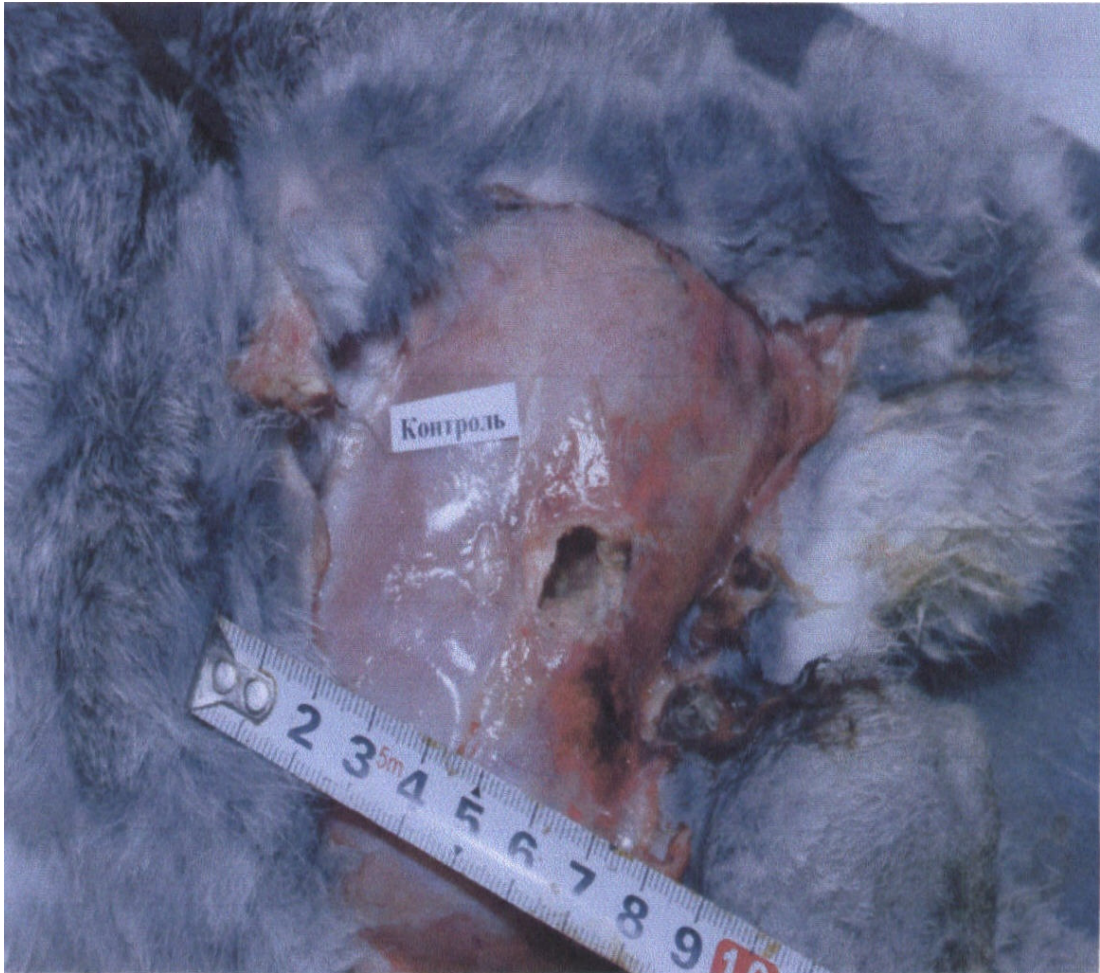
фармакопейные препараты, разрешенные фармкомитетом для использования в качестве лекарственных средств и выпускаемых отечественным производителем, должен в значительной степени облегчить прохождение соответствующих инстанций для получения разрешения клинических испытаний местного перевязочного композита.

Формула изобретения

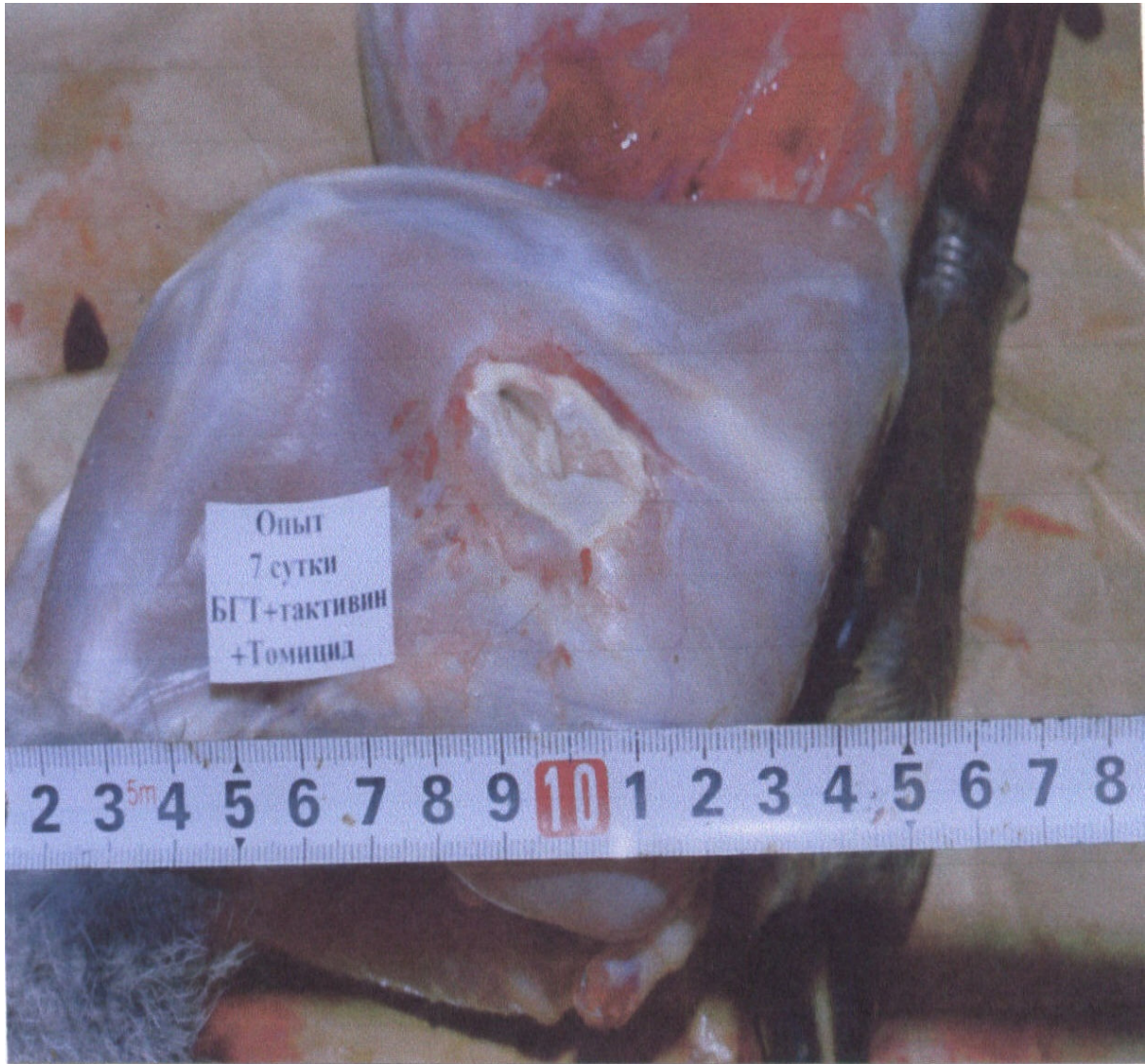
1. Композит для лечения огнестрельных ран, содержащий основу и активные компоненты, отличающийся тем, что в качестве основы берут гель, а в качестве активных компонентов берут тонарол, тактивин и томицид в следующем соотношении, %:

тонарол	5-10
тактивин	1-3
томицид	1-3
гель	остальное

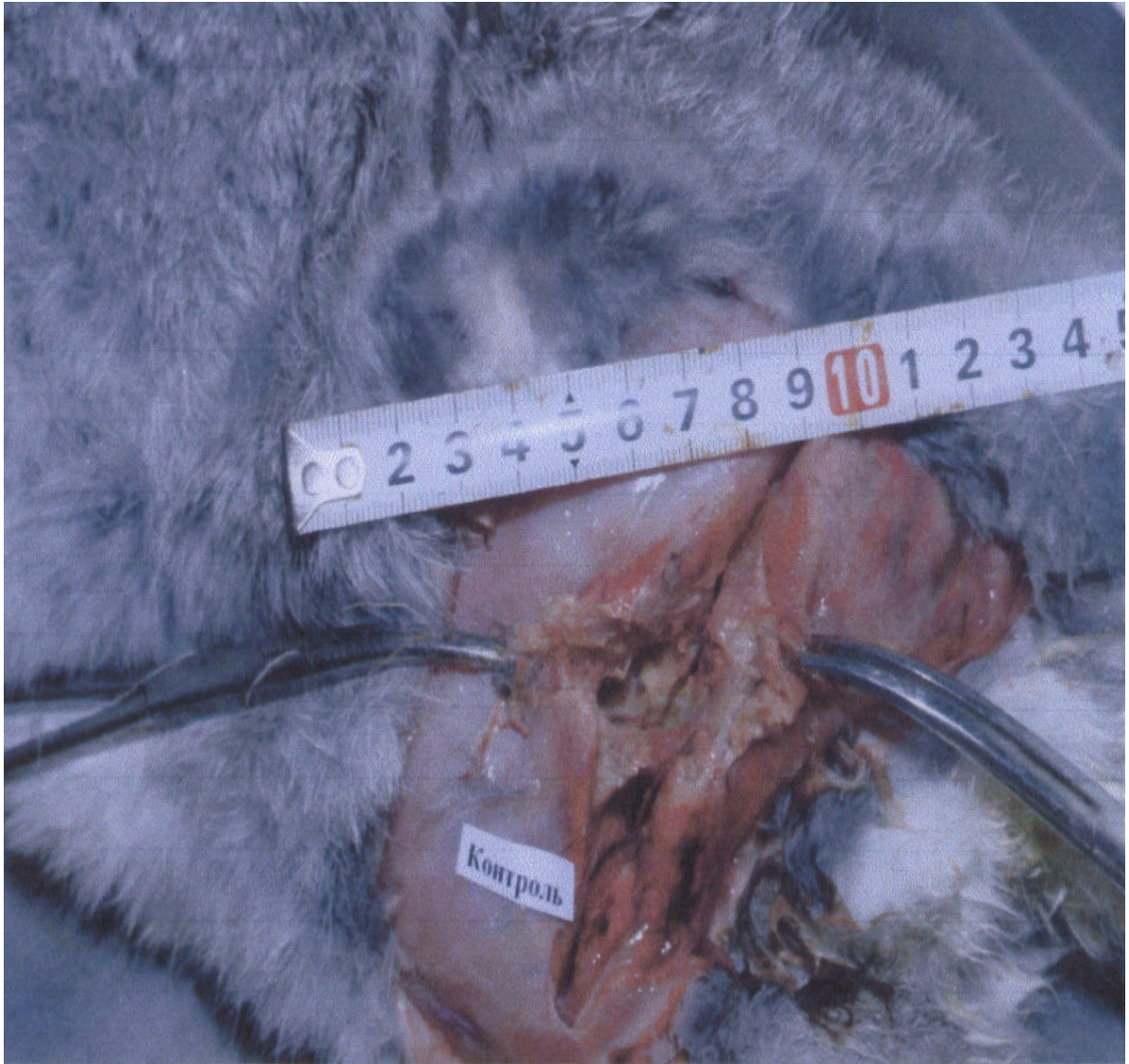
2. Способ лечения огнестрельных ран путем обработки, отличающийся тем, что рану обрабатывают композитом по п.1, при этом его вводят в рану не позднее 12 ч после ранения, а также через 1-2 сут после ранения.



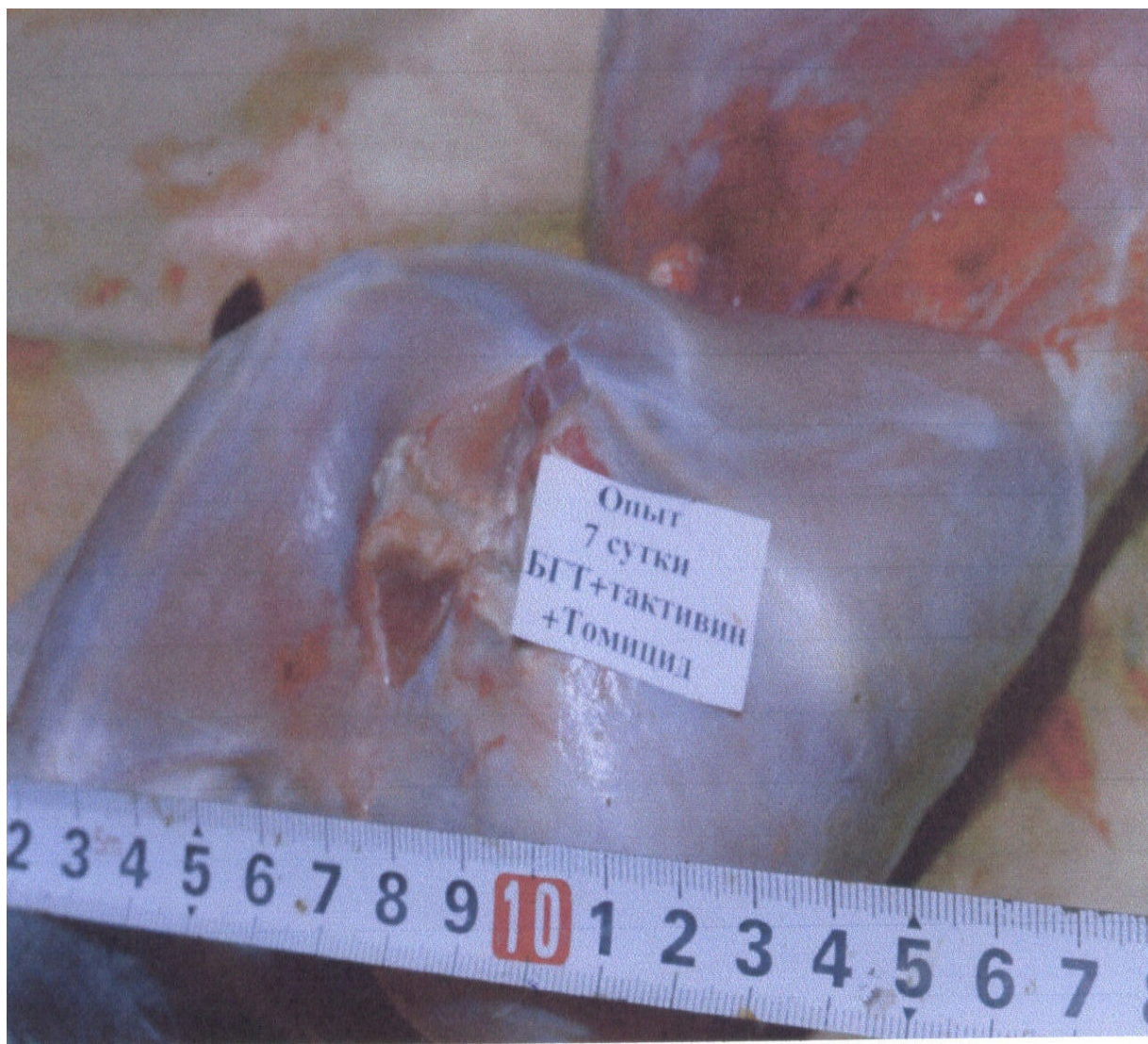
Фиг.1



Фиг.2



Фиг.3



Фиг.4



Фиг.5



Фиг.6