



(51) МПК
A61K 31/43 (2006.01)
A61K 31/545 (2006.01)
A61K 33/26 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
B82Y 5/00 (2011.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/43 (2018.08); *A61K 31/545* (2018.08); *A61K 33/26* (2018.08); *A61K 47/00* (2018.08); *A61K 9/06* (2018.08); *A61P 17/02* (2018.08); *B82Y 5/00* (2018.08)

(21)(22) Заявка: 2017132116, 13.09.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
13.09.2017
 Дата регистрации:
 04.04.2019

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 13.09.2017

(43) Дата публикации заявки: 14.03.2019 Бюл. № 8

(45) Опубликовано: 04.04.2019 Бюл. № 10

Адрес для переписки:

 660036, г. Красноярск, ул. Академгородок, 50,
 стр. 38, ИФ СО РАН, отдел патентной и
 изобретательской работы

(72) Автор(ы):

 Коленчукова Оксана Александровна (RU),
 Кошечев Виктор Николаевич (RU),
 Столяр Сергей Викторович (RU),
 Добрецов Константин Григорьевич (RU),
 Ладыгина Валентина Петровна (RU),
 Чижова Ирина Андреевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

 Федеральное государственное бюджетное
 научное учреждение "Федеральный
 исследовательский центр "Красноярский
 научный центр Сибирского отделения
 Российской академии наук" (ФИЦ КНЦ СО
 РАН, КНЦ СО РАН) (RU),
 Федеральное государственное автономное
 образовательное учреждение высшего
 образования "Сибирский федеральный
 университет" (СФУ) (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: RU 2217147 C2, 27.11.2003. Дрозд
 В.А. и др., Применение наночастиц в
 лечении ожогов кожи, Журнал Успехи
 современного естествознания, 2013, N8,
 стр.44-45. RU 2306141 C1, 20.09.2007. RU
 2497528 C1, 10.11.2013. RU 2457074 C1,
 27.07.2012. К.Г.Добрецов, Автореферат на
 соискание ученой степени доктора
 медицинских наук, "Адресная доставка
 лекарственных (см. прод.)

(54) Средство для лечения ожоговых ран в виде мази и способ его получения

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и ветеринарии, в частности к средству для лечения ожоговых ран в виде мази. Средство содержит эмульгатор - ланолин безводный и вазелин медицинский, наночастицы ферригидрита Fe₂O₃·nH₂O размером 2-4 нм, полученные в

результате культивирования бактерий *Klebsiella oхутоса*, выделенных из сапропеля озера Боровое Красноярского края, ассоциированные с антибиотиком, представляющим собой амоксициллин или цефотаксим, при их массовом соотношении 1:(0,1-1), соответственно. Также описан способ получения средства. Средство по

изобретению обладает высоким терапевтическим эффектом при лечении ожогов II-III степени, характеризуется отсутствием аллергических

реакций при его применении, оно стабильно при хранении; способ получения средства является экономичным. 2 н.п. ф-лы, 1 пр.

(56) (продолжение):

веществ при лечении воспалительных и раневых процессов носа и околоносовых пазух", 2011, стр.9 пункт 3, стр.17. RU 2381030 С2, 10.02.2010.

R U 2 6 8 4 1 1 6 С 2

R U 2 6 8 4 1 1 6 С 2



(51) Int. Cl.
A61K 31/43 (2006.01)
A61K 31/545 (2006.01)
A61K 33/26 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
B82Y 5/00 (2011.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 31/43 (2018.08); *A61K 31/545* (2018.08); *A61K 33/26* (2018.08); *A61K 47/00* (2018.08); *A61K 9/06* (2018.08); *A61P 17/02* (2018.08); *B82Y 5/00* (2018.08)

(21)(22) Application: 2017132116, 13.09.2017

(24) Effective date for property rights:
13.09.2017Registration date:
04.04.2019

Priority:

(22) Date of filing: 13.09.2017

(43) Application published: 14.03.2019 Bull. № 8

(45) Date of publication: 04.04.2019 Bull. № 10

Mail address:

660036, g. Krasnoyarsk, ul. Akademgorodok, 50,
str. 38, IF SO RAN, otdel patentnoj i
izobretatelskoj raboty

(72) Inventor(s):

Kolenchukova Oksana Aleksandrovna (RU),
Koshcheev Viktor Nikolaevich (RU),
Stolyar Sergej Viktorovich (RU),
Dobretsov Konstantin Grigorevich (RU),
Ladygina Valentina Petrovna (RU),
Chizhova Irina Andreevna (RU)

(73) Proprietor(s):

Federalnoe gosudarstvennoe byudzhetnoe
nauchnoe uchrezhdenie "Federalnyj
issledovatel'skij tsentr "Krasnoyarskij nauchnyj
tsentr Sibirskogo otdeleniya Rossijskoj akademii
nauk" (FITS KNTS SO RAN, KNTS SO RAN)
(RU),
Federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Sibirskij federalnyj universitet"
(SFU) (RU)

(54) MEANS FOR TREATING BURNS IN THE FORM OF OINTMENT AND METHOD OF ITS OBTAINING

(57) Abstract:

FIELD: medicine; veterinary.

SUBSTANCE: invention relates to medicine and veterinary medicine, in particular to an agent for the treatment of burn wounds in the form of an ointment. Product contains an emulsifier - anhydrous lanolin and medical vaseline, ferrihydrite nanoparticles $Fe_2O_3 \cdot nH_2O$ 2–4 nm, resulting from the cultivation of bacteria *Klebsiella oxytoca*, isolated from the sapropel of Borovoye Lake of the Krasnoyarsk Territory, associated

with an antibiotic, representing amoxicillin or cefotaxime, with their mass ratio of 1:(0.1–1), respectively. Also described is a method of obtaining medication.

EFFECT: medication according to the invention has a high therapeutic effect in the treatment of grade II-III burns, is characterized by the absence of allergic reactions during its use, it is stable during storage; method of obtaining medication is economical.

2 cl, 1 ex

Изобретение относится к медицине и ветеринарии, в частности к фармакологии, и может быть использовано для лечения ожогов II и III степени у людей и животных.

Известна мазь «Левомеколь» (Производитель - ОАО «Нижфарм», Россия), предназначенная для лечения ожогов II-III степени, язв и гнойных ран, инфицированных смешанной микрофлорой, содержащая на 100 г препарата: антибиотик хлорамфеникол (левомецетин) 0,75 г, метилурацил 4,0 г, полиэтиленоксид ПЭО-1500 5,0-15,0 г, полиэтиленоксид ПЭО-400 до 100 г. [<http://www.piluli.kharkov.ua/drugs/drug/levomekol/>].

Известный комбинированный препарат для местного применения оказывает противовоспалительное и противомикробное действие, активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (стафилококков, синегнойных и кишечных палочек), легко проникает вглубь тканей без повреждения биологических мембран, стимулирует процессы регенерации. Однако спектр действия на патогенную микрофлору входящих в состав препарата активных субстанций недостаточно широк. Кроме того, при применении мази «Левомеколь» возможны аллергические реакции.

Наиболее близким аналогом изобретения, принятым за прототип, является антибактериальное средство в виде мази и способ его получения [патент RU 2217147, МПК А61К 31/7048, А61К 9/06, опубл. 27.11.2003]. Антибактериальное средство, предназначенное для лечения ожогов II и III степени, содержит антибиотик (эритромицин), стабилизатор (натрий серноокислый пиро), эмульгатор (ланолин безводный) и вазелин медицинский при следующем соотношении компонентов, масс. %:

эритромицин	0,889-1,333;
натрий серноокислый пиро	0,009-0,011;
ланолин безводный	36-44;
вазелин медицинский	53,1-64,8

Способ получения этого антибактериального средства в виде мази включает приготовление лекарственной субстанции в виде порошка эритромицина, введение стабилизатора, приготовление мазевой основы, смешивание лекарственной субстанции с мазевой основой и гомогенизацию смешанных компонентов. Лекарственную субстанцию в виде порошка эритромицина измельчают до размера частиц 40-50 мкм, смешивают со стабилизатором (натрий серноокислый пиро), также предварительно измельченным до размера частиц 40-50 мкм. Смесь порошков просеивают. Мазевую основу готовят, смешивая эмульгатор, в качестве которого используют ланолин безводный и вазелин медицинский. Их расплавляют при температуре 50-55°C, охлаждают до температуры 30-35°C, после чего смешивают при этой температуре со смесью порошков лекарственной субстанции и стабилизатора. Гомогенизацию проводят в течение 2-3 мин.

Недостатком препарата является то, что мазь на основе эритромицина может вызывать аллергические реакции в виде раздражения, покраснения или шелушения кожи, особенно в первые дни после начала применения.

Задачами, на решение которых направлены изобретения, является разработка средства для лечения ожоговых ран в виде мази, обладающего высоким терапевтическим эффектом, не вызывающего аллергических реакций при применении и усовершенствование способа его получения.

Техническим результатом данного изобретения является средство для лечения ожоговых ран в виде мази и способ его получения, средство обладает высоким терапевтическим эффектом при лечении ожогов II-III степени, отсутствуют аллергические

реакции при его применении, оно стабильно при хранении, экономичный способ получения.

Технический результат достигается тем, что средство для лечения ожоговых ран в виде мази, содержащее антибиотик, эмульгатор - ланолин безводный и вазелин медицинский, дополнительно содержит ассоциированные с антибиотиком железосодержащие наночастицы ферригидрата $Fe_2O_3 \cdot nH_2O$ размером 2-4 нм, полученные в результате культивирования бактерий *Klebsiella oxytoca*, выделенных из сапропеля озера Боровое Красноярского края (Россия), при следующем соотношении компонентов, масс. %: наночастицы ферригидрата ($Fe_2O_3 \cdot nH_2O$), ассоциированные с антибиотиком - 0,99-1,44; вазелин медицинский - 54,1-65,8; ланолин безводный - 36-43. А также тем, что содержит в качестве антибиотика амоксициллин или цефотаксим.

Технический результат достигается также и тем, что в способе получения средства по пп. 1, 2, включающем приготовление лекарственной субстанции и мазевой основы и их смешивание, новым является то, что при приготовлении мазевой основы в реактор с мешалкой при комнатной температуре последовательно загружают вазелин медицинский и ланолин безводный, смесь гомогенизируют в течение 20-30 минут, автоклавируют и после остывания мазевой основы до комнатной температуры перемешивают с ассоциированной с антибиотиком водной суспензией наночастиц ферригидрата $Fe_2O_3 \cdot nH_2O$ размером 2-4 нм, концентрацией 1-25 мг/мл, предварительно обработанной ультразвуком, при этом соотношение компонентов составляет, масс. %: наночастицы ферригидрата ($Fe_2O_3 \cdot nH_2O$), ассоциированные с антибиотиком - 0,99-1,44; вазелин медицинский - 54,1-65,8; ланолин безводный - 36-43. А также тем, что в качестве антибиотика используют амоксициллин или цефотаксим.

Заявляемая группа изобретений соответствует требованию единства изобретения, поскольку группа разнообъектных изобретений образует единый изобретательский замысел, причем один из заявляемых объектов группы - «Средство для лечения ожоговых ран в виде мази» получают с помощью другого заявленного объекта группы - «Способа получения средства», при этом оба объекта группы изобретений направлены на получение единого технического результата.

Сопоставительный анализ с прототипом позволил выявить совокупность существенных по отношению к техническому результату отличительных признаков для каждого из заявляемых объектов группы, изложенных в формулах. Следовательно, каждый из объектов группы изобретений соответствует критерию «новизна».

Признаки, отличающие заявляемые технические решения от прототипа, не выявлены в других технических решениях при изучении данных и смежных областей техники и, следовательно, обеспечивают заявляемым решениям соответствие критерию «изобретательский уровень».

Способ получения заявленного средства для лечения ожоговых ран в виде мази заключается в приготовлении и смешивании лекарственной субстанции (основы - водной суспензией наночастиц ферригидрата $Fe_2O_3 \cdot nH_2O$, ассоциированной с антибиотиком) с мазевой основой. Для этого в реактор с мешалкой при комнатной температуре последовательно загружают вазелин медицинский и ланолин безводный. Смесь гомогенизируют в течение 20-30 минут, автоклавируют и после остывания до комнатной температуры перемешивают с ассоциированной с антибиотиком водной суспензией наночастиц ферригидрата $Fe_2O_3 \cdot nH_2O$ размером 2-4 нм, концентрацией 1-25 мг/мл, предварительно обработанной ультразвуком.

Суспензию «наночастицы ферригидрата $Fe_2O_3 \cdot nH_2O$ - антибиотик» получают

следующим образом. Водную суспензию, содержащую наночастицы $\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ размером 2-4 нм при концентрации 1-25 мг/мл, обрабатывают ультразвуком и смешивают с порошком антибиотика. Соотношение $\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$: антибиотик составляет 1: (0,01-2). Полученную смесь инкубируют в 0,1-0,5 М растворе NaCl при комнатной температуре при интенсивном перемешивании в течение не менее 30 минут.

Наночастицы ферригидрита ($\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$) - препарат, полученный в результате культивирования бактерии *Klebsiella oxytoca*, выделенных из сапропеля озера Боровое Красноярского края (Россия). Препарат в виде порошка практически не теряет активности в течение 4-х лет хранения в лиофильно высушенном состоянии при температуре +10°C.

Готовую мазь расфасовывают в тару и хранят при температуре в интервале от +7 до -10°C. Лечебная мазь имеет бурый цвет, не имеет запаха, не растворима в воде, спирте, эфире, растворах кислот и щелочей. Состав мази стабилен при хранении в течение 12 месяцев.

Пример приготовления

Приготовление заявленного средства для лечения ожоговых ран в виде мази с соотношением компонентов, масс. %:

наночастицы ферригидрита ($\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$), ассоциированные с антибиотиком (амоксциллином или цефотаксимом)	- 0,99;
вазелин медицинский	- 54,1;
ланолин безводный	- 44,91

Приготовление лекарственной основы осуществлялось следующим образом. Водную суспензию, содержащую наночастицы $\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ размером 2-4 нм (концентрация 1-25 мг/мл) обрабатывали ультразвуком, смешивали с порошком антибиотика. Соотношение $\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$: антибиотик составляло 1: (0,01-2). Полученную смесь инкубировали в 0,1-0,5 М растворе NaCl при комнатной температуре при интенсивном перемешивании в течение не менее 30 минут.

В реактор с мешалкой загружали вазелин медицинский и ланолин безводный при комнатной температуре. Смесь гомогенизировали в реакторе в течение 30 минут, автоклавировали и после остывания до комнатной температуры перемешивали с суспензией наночастиц ферригидрита ($\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$), ассоциированных с антибиотиком.

Готовую мазь расфасовывали в тару.

Результаты определения токсического воздействия мази с наночастицами ферригидрита $\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ на культуру клеток фибробластов кожи новорожденных крысят, свидетельствуют о том, что наночастицы, добавленные в среду инкубации в минимальной и максимальной концентрациях практически не изменяют метаболическую активность фибробластов на протяжении 3-х суток наблюдения.

Исследование изменения метаболической активности лимфоцитов и нейтрофильных гранулоцитов хемилюминесцентным и биолюминесцентным методом при воздействии мази с наночастицами ферригидрита $\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, показало, что мазь с наночастицами ферригидрита $\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ в минимальной и максимальной концентрациях имеют нейтральное действие на лейкоциты человека, не подвергая изменениям их биологические свойства. При исследовании токсического воздействия мази с наночастицами ферригидрита $\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ на метаболическую активность лимфоцитов не было выявлено значимых изменений в клетках. Таким образом, можно отметить, что мазь с

наночастицами ферригидрита $Fe_2O_3 \cdot nH_2O$ не оказывает какого-либо выраженного воздействия на одни из самых важных клеток иммунной системы, таких как лимфоциты и нейтрофильные гранулоциты.

5 Доклинические испытания предлагаемого препарата проводили на лабораторных животных из вивария кафедры медицинской биологии Института фундаментальной биологии и биотехнологии Сибирского федерального университета - белых крысах с массой тела 16-22 г (520 особей). Животные содержались в одинаковых условиях вивария с соответствующим пищевым рационом. Работу с экспериментальными животными проводили в соответствии с "Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных". В процессе наблюдения за животными ежедневно фиксировали следующие показатели: общее состояние животных, двигательную активностью, интенсивность потребления корма и воды, изменение массы тела, а также регистрировали количество выживших или погибших животных. При определении острой и хронической токсичности предлагаемого препарата на экспериментальных животных было исследовано 85 гистологических срезов органов и тканей лабораторных животных.

Данные исследований по изучению действия мази с наночастицами ферригидрита $Fe_2O_3 \cdot nH_2O$ при длительном (в течение трех месяцев) апплицировании крысам обоего пола свидетельствуют о том, что препарат в дозах от 160 до 600 мг не вызывает изменения поведенческих реакций, не оказывает влияния на общее физиологическое состояние, динамику массы и температуры тела животных. Трехмесячное применение мази не оказывало влияния на функциональное состояние печени, выделительной и сердечно-сосудистой систем. В испытанных дозах препарат не влияет также на гематологические показатели, уровень углеводного, белкового, нуклеинового обменов и функцию поджелудочной железы. Отсутствие токсических эффектов мази с наночастицами ферригидрита $Fe_2O_3 \cdot nH_2O$ на состояние важнейших органов и систем организма разных видов лабораторных животных в хроническом эксперименте было подтверждено результатами патоморфологических и гистологических исследований внутренних органов.

Мазевая форма препарата не обладает выраженными сенсibiliзирующими и иммунотоксическими свойствами. Таким образом, проведенное токсикологическое исследование мази не выявило токсические свойства, которые явились бы противопоказанием для использования препарата в медицине и ветеринарии. В результате изучения острой токсичности предлагаемого препарата установлено, что все лабораторные животные оставались живыми и признаков интоксикации у них не выявлено в течение срока наблюдения.

Состав мази и соотношение компонентов заявленного лечебного средства в виде мази являются оптимальными для достижения высокого терапевтического эффекта при лечении ожоговых ран.

Таким образом, предложенное средство для лечения ожоговых ран, полученное заявленным способом, имеет высокий терапевтический эффект при лечении ожогов II-III степени, экономичный способ получения, не имеет побочных эффектов и аллергических реакций.

45 (57) Формула изобретения

1. Средство для лечения ожоговых ран в виде мази, содержащее антибиотик, эмульгатор - ланолин безводный и вазелин медицинский, отличающееся тем, что оно содержит наночастицы ферригидрита $Fe_2O_3 \cdot nH_2O$ размером 2-4 нм, полученные в

результате культивирования бактерий *Klebsiella oxytoca*, выделенных из сапропеля озера Боровое Красноярского края, ассоциированные с антибиотиком, представляющим собой амоксициллин или цефотаксим, при их массовом соотношении 1:(0,1-1), соответственно, при массовом соотношении компонентов средства, мас. %:

5

Указанные наночастицы ферригидрита, ассоциированные с амоксициллином или цефотаксимом	0,99-1,44
Вазелин медицинский	54,10-63,01
Ланолин безводный	36,00-44,91

10

2. Способ получения средства по п. 1, включающий приготовление лекарственной субстанции и мазевой основы и их смешивание, отличающийся тем, что при приготовлении мазевой основы в реактор с мешалкой при комнатной температуре последовательно загружают вазелин медицинский и ланолин безводный, смесь гомогенизируют в течение 20-30 минут, автоклавируют и после остывания мазевой основы до комнатной температуры перемешивают с водной суспензией наночастиц ферригидрита $Fe_2O_3 \cdot nH_2O$ концентрацией 1-25 мг/мл, предварительно обработанной ультразвуком, где размер частиц составляет 2-4 нм, наночастицы получены в результате культивирования бактерий *Klebsiella oxytoca*, выделенных из сапропеля озера Боровое Красноярского края, которые ассоциированы с антибиотиком, представляющим собой амоксициллин или цефотаксим, при их массовом соотношении 1:(0,1-1), соответственно, при этом компоненты берут в массовом соотношении, мас. %:

15

20

25

Указанные наночастицы ферригидрита, ассоциированные с амоксициллином или цефотаксимом	0,99-1,44
Вазелин медицинский	54,10-63,01
Ланолин безводный	36,00-44,91

30

35

40

45