



(51) МПК
A61K 31/195 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/195 (2020.02); A61K 31/4412 (2020.02); A61K 47/10 (2020.02); A61K 47/34 (2020.02); A61K 47/00 (2020.02); A61K 9/0014 (2020.02); A61K 9/06 (2020.02); A61P 17/02 (2020.02)

(21)(22) Заявка: 2019131604, 08.10.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
08.10.2019

Дата регистрации:
31.08.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 08.10.2019

(45) Опубликовано: 31.08.2020 Бюл. № 25

Адрес для переписки:

142450, Московская обл., Ногинский р-н, г.
Старая Купавна, ул.Кирова, 23, АО "ВНЦ
БАВ", Желтухин Н.К.

(72) Автор(ы):

Скачилова София Яковлевна (RU),
 Ермакова Галина Александровна (RU),
 Блинова Екатерина Валериевна (RU),
 Блинов Дмитрий Сергеевич (RU),
 Пахомов Дмитрий Владимирович (RU),
 Кильмашкина Марина Федоровна (RU),
 Шимановский Денис Николаевич (RU),
 Петрова Маргарита Борисовна (RU),
 Егорова Елена Николаевна (RU),
 Андрианова Елена Вячеславовна (RU),
 Петровская Марина Анатольевна (RU),
 Желтухин Николай Константинович (RU),
 Коротоножкин Алексей Викторович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Акционерное общество "Всесоюзный
 научный центр по безопасности
 биологически активных веществ" АО "ВНЦ
 БАВ" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: М.Д.МАШКОВСКИЙ.

Лекарственные средства, Пособие для врачей.
 Москва, "Новая волна", Издатель Умеренков,
 2012, с. 706, Ацемин (Пластенан).
 М.Д.МАШКОВСКИЙ. Лекарственные
 средства, Пособие для врачей. Москва, "Новая
 волна", Издатель Умеренков, 2012, с.627,
 Пантенол; с. 698-699, Левомеколь. RU 2082399
 C1, 27.06.1997. RU 2416394 C1, 20.04.2011. RU
 (см. прод.)

(54) МАЗЬ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОЖОГОВ 1-3 СТЕПЕНИ

(57) Реферат:

Предложена мазь для лечения ожогов 1-3 степени. Мазь содержит в качестве активного компонента комплексные соли ацексамовой кислоты: 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния N-ацетил-6-аминогексаноат (1) и/или N-ацетил-6-аминогексаноат серебра (2) с концентрацией

активного компонента 1 мас.%. Мазь содержит фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества: бутилгидрокситолуол (ионол), ланетт SX (эмульгатор N1) (EM N1), масло касторовое (МК), полиэтиленоксид 1500 (ПЭО 1500), полисорбат 80 (твин) (ПС 80), 1,2-пропандиол

(ПГ), спирт этиловый - остальное до 100. Местное применение мази по изобретению приводит к быстрому заживлению кожного дефекта, вызванного химическим поражением, и позволяет

ускорять заживление ожоговых - термических и химических - дефектов кожи с формированием косметически менее грубого рубца на месте повреждения. 6 табл., 5 пр.

(56) (продолжение):
2668966 C1, 05.10.2018. RU 2265455 C1, 10.12.2005.

R U 2 7 3 1 1 7 5 C 1

R U 2 7 3 1 1 7 5 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/195 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 31/195 (2020.02); A61K 31/4412 (2020.02); A61K 47/10 (2020.02); A61K 47/34 (2020.02); A61K 47/00 (2020.02); A61K 9/0014 (2020.02); A61K 9/06 (2020.02); A61P 17/02 (2020.02)

(21)(22) Application: **2019131604, 08.10.2019**(24) Effective date for property rights:
08.10.2019Registration date:
31.08.2020

Priority:

(22) Date of filing: **08.10.2019**(45) Date of publication: **31.08.2020 Bull. № 25**

Mail address:

142450, Moskovskaya obl., Noginskij r-n, g. Staraya Kupavna, ul.Kirova, 23, AO "VNTS BAV", Zheltukhin N.K.

(72) Inventor(s):

Skachilova Sofiya Yakovlevna (RU), Ermakova Galina Aleksandrovna (RU), Blinova Ekaterina Valerievna (RU), Blinov Dmitrij Sergeevich (RU), Pakhomov Dmitrij Vladimirovich (RU), Kilmyashkina Marina Fedorovna (RU), Shimanovskij Denis Nikolaevich (RU), Petrova Margarita Borisovna (RU), Egorova Elena Nikolaevna (RU), Andrianova Elena Vyacheslavovna (RU), Petrovskaya Marina Anatolevna (RU), Zheltukhin Nikolaj Konstantinovich (RU), Korotonozhkin Aleksej Viktorovich (RU)

(73) Proprietor(s):

Aksionernoe obshchestvo "Vsesoyuznyj nauchnyj tsentr po bezopasnosti biologicheski aktivnykh veshchestv" AO "VNTS BAV" (RU)

(54) OINTMENT FOR TREATING BURNS OF 1-3 DEGREE

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: ointment for treating burns of 1-3 degrees is proposed. Ointment contains as active ingredient complex salts of acexamic acid: 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridinium N-acetyl-6-aminohexanoate (1) and/or N-acetyl-6-aminohexanoate of silver (2) with concentration of active component 1 wt%. Ointment contains pharmaceutically acceptable excipients: butylhydroxytoluene (ionol), Lanett SX (emulsifier N1) (EM N1), castor oil (CO), polyethylene

oxide 1500 (PEO 1500), polysorbate 80 (tween) (PS 80), 1,2-propanediol (PH), ethyl alcohol – balance up to 100.

EFFECT: local application of the ointment according to the invention results in fast healing of the skin defect caused by chemical damage, and enables accelerated healing of burns – thermal and chemical – skin defects with formation of a cosmetically less coarse scar at the injury point.

1 cl, 6 tbl, 5 ex

Изобретение относится к медицине, конкретно к мази для лечения ожогов, содержащей производные N-ацетил-6-аминогексановой (ацексамовой) кислоты
Уровень техники.

Мази - мягкие лекарственные формы для наружного применения, состоящие из
5 основы и лекарственных веществ, равномерно в ней распределенных. Они представляют собой высоковязкие массы, способные образовывать на поверхности кожи или слизистой оболочки ровную, не сползающую, сплошную пленку. При комнатной и пониженной температуре мази вследствие высокой вязкости сохраняют объем и теряют его при
10 повышении температуры, превращаясь в густые жидкости. По дисперсологической классификации мази должны быть отнесены к свободным всесторонне дисперсным бесформенным системам с пластичной или упруго вязкой дисперсионной средой. От типичных жидкостей они отличаются отсутствием заметной текучести.

В настоящее время в медицинской практике применяется значительное количество мазей для лечения ожогов, содержащих как растительное сырье, так и различные
15 синтетические лекарственные вещества.

Сангвиритрин. Машковский, 2013 г., 16 изд., с. 961

Профилактика гнойно-воспалительных заболеваний кожи у новорожденных и раневой инфекции у хирургических больных; инфекционно-воспалительные заболевания
20 кожи и слизистых оболочек (в т.ч. инфицированные раны, пародонтит, пародонтоз, альвеолярная пиорея, язвенно-некротический гингивостоматит, афтозный стоматит); тонзиллит, отит; пиодермия, экзема, дерматомикоз, онихомикоз, поверхностный бластомикоз; открытые инфицированные переломы, ожоги 1-3 степени, длительно незаживающие раны и трофические язвы.

При поверхностном бластомикозе смазывают очаги поражения линиментом
25 ежедневно 1-2 раза/сут в течение 4-7 дней; для лечения длительно незаживающих ран и язв линимент накладывают на раневую поверхность при перевязках ежедневно или через 1-2 дня.

Пантенол. Машковский, 2013 г., 16 изд., с. 825

Местное средство для обработки термических ожогов выпускается в виде мази и
30 спрея. Содержит декспантенол, вазелин, парафин и другие компоненты противовоспалительного действия. Пантенол используют при любых ожогах (химических, лучевых, термических, электрических). Наносится тонким слоем не менее 3 раз в день при обширных ожоговых очагах стимулирует регенерацию кожных покровов. Редко вызывает осложнения, поэтому используется в педиатрии и для лечения
35 ожоговой болезни при беременности.

Левомеколь. Машковский, 2013 г., 16 изд., с. 812

содержит полусинтетический антибиотик левомицетин и метилурацил. Левомеколь:
подавляет размножение бактерий; стимулирует трофику (питание) кожи; снимает
40 воспаление; ускоряет заживление тканей. Противовоспалительный и бактерицидный препарат включается в терапию

ожогов 2-3 степени. Левомеколь применяют при обработке гнойных очагов.

Наиболее близкими аналогами являются серебряные соли сульфаниламидов. Сульфаргин применяют при ожогах 1-3 степени (Машковский, 2013 г., 16 изд., с. 825).

Прототипом является препарат Аргосульфан (Машковский, 2013 г., 16 изд., с. 824).
45 Аргосульфан. Содержит сульфатиазол серебра.

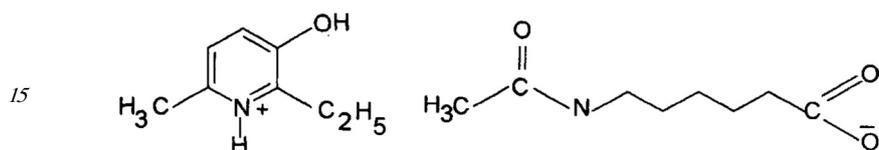
Вспомогательные вещества: цетостеариловый спирт (цетиловый спирт 60%, стеариловый спирт 40%) - 84.125 мг, парафин жидкий - 20 мг, вазелин белый - 75.9 мг, глицерол - 53.3 мг, натрия лаурилсульфат - 10 мг, метилпарагидроксибензоат - 0.66 мг,

пропилпарагидроксибензоат - 0.33 мг, калия дигидрофосфат - 1.178 мг, натрия гидрофосфат - 13.052 мг, вода д/и - до 1 г.

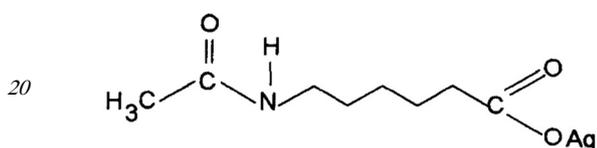
Аргосульфан обладает обезболивающими, регенерирующими и антимикробными свойствами. Аргосульфан применяют при термических и солнечных ожогах 1-3 степени у взрослых и детей от 12 лет. Антисептик наносится как на открытую рану, так и под стерильную повязку. Аргосульфан используют не более 3 раз в день. Предельная дневная доза составляет 25 г. Длительность местной терапии не должна превышать 8 недель.

Аргосульфан выпускается отечественной фирмой ВАЛЕАНТ ООО Россия.

Известны комплексные соли ацексамовой кислоты, стимулирующие регенерацию костной ткани, ускоряющие процессы репаративного остеогенеза, стимулирующие минерализацию костной ткани при остеопорозе.



2-Этил-6-метил-3-гидроксипиридиния N-ацетил-6-аминогексаноат соединение 1



N-Ацетил-6-аминогексаноат серебра соединение 2

(Патент РФ 2668966)

Целью предлагаемого изобретения является создание мази для лечения ожогов 1-3 степени, содержащей производные ацексамовой кислоты

Указанная цель достигается разработкой состава и технологии получения мази для лечения ожогов 1-3 степени на основе соединений 1 и 2, а также биологическими испытаниями полученной мази

Предлагаемая мазь обеспечивает требуемую концентрацию лекарственных веществ, необходимые консистентные свойства мази и повышает высвобождение лекарственных веществ из мази. Мазь не меняют рН кожи, не препятствуют кожному дыханию, химически индифферентна, стабильна в процессе хранения, устойчива к воздействию микроорганизмов, легко удаляется с кожи и белья.

Раскрытие изобретения.

35 Пример 1

Получение мази содержащей соединение 1.

В трехгорлую колбу 1,0 л, снабженную мешалкой, термометром и обратным холодильником, приливают пропиленгликоль в количестве 137,25 г (132,6 мл), загружают эмульгатор №1 в количестве 49,05 г, полиэтиленоксид 1500 в количестве 143,6 г, полисорбат 80 10,01 г, и масло касторовое в количестве 49,5 г (51,6 мл). Массу нагревают при перемешивании до температуры 50-55°C, затем продолжают нагрев массы до температуры 68-72°C при умеренном перемешивании, не допуская пенообразования. Массу выдерживают при температуре 68-72°C и перемешивании в течение 10-20 минут до получения однородной массы. Затем массу охлаждают до температуры 45-48°C.

45 К ней приливают раствор содержащий 0,45 г ионола в 10,17 г (12,65) спирта этилового, перемешивают до растворения ионола и прибавляют к раствору 4,725 г субстанции соединения 1, перемешивают до растворения.

Прибавляют 49,5 г (47,8 мл) пропиленгликоля. Массу нагревают до 45-48°C и

выдерживают при интенсивном перемешивании в течение 10-15 мин.

Массу выдерживают при интенсивном перемешивании в течение 15-20 мин.

Получают непрозрачную гомогенную массу белого цвета со слабым своеобразным запахом в количестве 441 г, содержащей субстанцию соединения 1. Выход составляет 98,0%, считая на субстанцию соединения 1.

Таблица 1

Состав мази содержащей субстанцию соединения 1

Наименование компонентов (НД)	Содержание	
	%	г
Соединения 1	1,00	1,00
Бутилгидрокситолуол (ионол)	0,10	0,10
Ланетт SX (эмульгатор №1) (ЕМ №1)	10,00	10,00
Масло касторовое (МК)	11,00	11,00
Полиэтиленоксид 1500 (ПЭО 1500)	31,91	31,91
Полисорбат 80 (твин) (ПС 80)	2,225	2,225
1,2-Пропандиол (ПГ)	41,50	41,50
Спирт этиловый	2,26	2,26
Всего	100,00	

Описание. Непрозрачная гомогенная масса белого цвета со слабым своеобразным запахом.

Подлинность. 1. Метод ВЭЖХ. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора препарата при количественном определении должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора соединения 1.

2. Растворение в спирте. Образование опалесцирующего раствора.

30 Гомогенность. Метод микроскопии. Мазь должна быть гомогенна.

pH из водной вытяжки. От 6,0 до 7,0

Пероксидное число. Не более 2,0.

Количественное определение. Метод ВЭЖХ. Содержание - соединения 1 в мази должно быть от 0,9 до 1,1% (метод ВЭЖХ);

35 Пример 2

Получение мази содержащей соединение 2.

Аналогично Примеру 1 из 4,725 г соединения 2 и соответствующего количества вспомогательных веществ получают 441 г мази содержащей субстанцию соединения 2.. Выход составляет 98,0%, считая на субстанцию соединения 2.

40

45

Таблица 2

Состав мази содержащей субстанцию соединения 2

Наименование компонентов (НД)	Содержание	
	%	г
Соединение 2	1,00	1,00
Бутилгидрокситолуол (ионол)	0,10	0,10
Ланетт SX (эмульгатор №1) (ЕМ №1)	10,00	10,00
Масло касторовое (МК)	11,00	11,00
Полиэтиленоксид 1500 (ПЭО 1500)	31,91	31,91
Полисорбат 80 (твин) (ПС 80)	2,225	2,225
1,2-Пропандиол (ПГ)	41,50	41,50
Спирт этиловый	2,26	2,26
Всего	100,00	

Пример 3

Получение мази содержащей соединения 1 и 2.

Аналогично Примеру 1 из 2,3625 г соединения 1 и 2,3625 г соединения 2 и соответствующего количества вспомогательных веществ получают 441 г мази содержащей субстанции соединений 1 и 2. Выход составляет 98,0%, считая на субстанцию соединения 2.

Таблица 3

Состав мази содержащей субстанции соединений 1 и 2

Наименование компонентов (НД)	Содержание, %	
	%	г
Соединение 1	0,50	0,50
Соединение 2	0,50	0,50
Бутилгидрокситолуол (ионол)	0,10	0,10
Ланетт SX (эмульгатор №1) (ЕМ №1)	10,00	10,00
Масло касторовое (МК)	11,00	11,00
Полиэтиленоксид 1500 (ПЭО 1500)	31,91	31,91
Полисорбат 80 (твин) (ПС 80)	2,225	2,225
1,2-Пропандиол (ПГ)	41,50	41,50
Спирт этиловый	2,26	2,26
Всего	100,00	

Результаты анализа полученных образцов мази.

Показатели качества	Нормы требований качества	Показатели качества мази		
		пример 1	пример 2	пример 3
Описание	Непрозрачная гомогенная масса белого цвета со слабым своеобразным запахом.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Подлинность	Метод ВЭЖХ	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Растворение в спирте	Опалесцирующий раствор	Опалесцирующий раствор	Опалесцирующий раствор	Опалесцирующий раствор
<u>Гомогенность</u>	Должна быть гомогенна	гомогенна	гомогенна	гомогенна
рН водной вытяжки	От 6,0 до 7,0	6,5	6,6	6,3
Пероксидное число	Не более 2	1,8	1,8	1,9

Исследования фармакологической активности мазей на основе производных N-ацетил-6-аминогексановой кислоты.

Составы заявляемых мазей даны в примерах 1, 2 и 3.

Пример 4

Противоожоговая активность заявляемых мазей на модели термического ожога ША степени у крыс

Противоожоговая активность мазей изучена в опытах на белых нелинейных крысах обоего пола (60 особей обоего пола весом 180-220 г, полученных из питомника филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России) при нанесении 1% мази, (примеры 1,2 и 3) и прототипа на той же, что и заявляемые композиции мазевой основе, на ожоговую поверхность начиная со вторых суток после воспроизведения ожога в течение 10 суток.

Противоожоговую активность изучали на модели термического ожога ША степени крыс по измерению скорости заживления ожогового дефекта, определению площади формирующегося рубца. Ожоговый дефект моделировали на депонированной коже спины наркотизированных уретаном (800-900 мг/кг, внутривенно) животных в соответствии с известным описанием (Клебановас Ю., Лашас Л., Лашене Д., Пангоните Д. Влияние препарата рекомбинантного гормона роста человека биосомы на процесс заживления глубокого ожога кожи крыс // Проблемы эндокринологии, 2005. Т. 51, №1. С. 42-46).

Результаты исследования противоожоговой активности заявляемых композиций на

модели термического ожога ША степени крыс представлены в табл. 5.

Из представленных в табл.5 данных хорошо видно, что местное десятисуточное нанесение мазей состава 1, 2 и 3 в виде 1% мази приводит к статистически значимому увеличению скорости заживления ожогового дефекта кожи и прилежащих тканей, при сравнении как с контролем, так и с прототипом, что также сопровождается формированием меньшего косметического дефекта (снижение площади сформированного рубца).

Таким образом, в отличие от прототипа, местное применение мазей состава 1, 2 и 3 приводит к более раннему заживлению термического ожогового повреждения кожи крыс и формированию менее грубого рубца на месте формирования ожогового дефекта.

Пример 5.

Противоожоговая активность мазей состава 1, 2 и 3 на модели химического ожога у крыс

Регенеративную активность мазей состава 1, 2 и 3 изучена в опытах на белых нелинейных крысах обоего пола (60 особей обоего пола весом 180-220 г, полученных из питомника филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России) при нанесении мазей состава 1, 2 и 3 и прототипа на той же, что и заявляемые композиции мазевой основе, на раневую поверхность начиная со 2 суток после воспроизведения химического ожога, в течение 14 суток.

Регенеративную активность изучали на модели химического ожога кожи спины у крыс по измерению площади раны и формирующегося рубца. Химический ожог моделировали подкожным введением 0,2-0,3 мл 9% водного раствора уксусной кислоты наркотизированным уретаном (800-900 мг/кг, внутривенно) животным в соответствии с известным описанием (Бурякина А.В., Фролова Н.Ю., Мельникова Т.И. и др. Методические рекомендации по доклиническому изучению дерматотропных лекарственных средств. В кн.: Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. А.Н. Миронова. - М., 2012. С. 741).

Результаты исследования регенеративной активности мазей состава 1, 2 и 3 на модели химического ожога кожи крыс представлены в табл. 2. Из представленных в табл. 6 данных хорошо видно, что местное четырнадцатисуточное нанесение мазей состава 1, 2 и 3 в виде 1% мази сопровождается статистически значимым увеличением скорости заживления кожного дефекта, вызванного химическим воздействием, при сравнении как с контролем, так и с прототипом. На фоне использования мазей состава 1, 2 и 3 формируется более нежный рубец, чем на фоне прототипа и в контроле.

Таким образом, в отличие от прототипа, местное применение мазей состава 1, 2 и 3 приводит к более быстрому заживлению кожного дефекта, вызванного химическим поражением.

Исследования проведены в соответствии с этическими требованиями к работе с экспериментальными животными («Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ МЗ СССР №755 от 12.08.1987 г.), Федеральный закон «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 г., Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 г. №199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами» (введен в действие 01.07.2016 г.) и одобрены Биоэтической комиссией.

По сравнению с известным решением применение мазей состава 1, 2 и 3 позволяет ускорять заживление ожоговых - термических и химических - дефектов кожи с

формированием косметически менее грубого рубца на месте повреждения.

Таблица 5

Соединение (препарат)	Время эпителизации, сут.	Площадь рубца, мм ²
Контроль	27,5±1,3	18,4±1,6
Аргосульфан (прототип)	21,7±1,6*	15,8±1,2
Мазь состава 2	14,6±1,0* ^a	12,5±1,1*
Мазь состава 1	15,1±0,8* ^a	11,1±0,9* ^a
Мазь состава 3	13,3±0,9* ^a	10,6±1,2* ^a

Примечание: * – различия при сравнении с контролем статистически достоверны при $p < 0,05$; ^a – различия при сравнении с прототипом статистически достоверны при $p < 0,05$ (одномерный дисперсионный анализ, критерий Ньюмена-Кейлса)

Таблица 6

Соединение (препарат)	Время эпителизации, сут.	Площадь рубца, мм ²
Контроль	36,8±2,4	24,8±2,1
Аргосульфан (прототип)	30,2±2,9	22,5±1,7
Мазь состава 2	23,7±2,7*	19,4±1,6*
Мазь состава 1	24,0±1,9*	17,5±1,3* ^a
Мазь состава 3	21,1±1,5* ^a	16,3±1,2* ^a

Примечание: * – различия при сравнении с контролем статистически достоверны при $p < 0,05$; ^a – различия при сравнении с прототипом статистически достоверны при $p < 0,05$ (одномерный дисперсионный анализ, критерий Ньюмена-Кейлса)

(57) Формула изобретения

Мазь для лечения ожогов 1-3 степени, содержащая в качестве активного компонента комплексные соли ацексамовой кислоты: 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния N-ацетил-6-аминогексаноат (1) и/или N-ацетил-6-аминогексаноат серебра (2) с концентрацией активного компонента 1 мас.%, и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества: бутилгидрокситолуол (ионол), ланетт SX (эмульгатор N1) (EM N1), масло касторовое (МК), полиэтиленоксид 1500 (ПЭО 1500), полисорбат 80 (твин) (ПС 80), 1,2-пропандиол (ПГ), спирт этиловый - остальное до 100.