



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2014100947/15, 13.01.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
13.01.2014

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 13.01.2014

(45) Опубликовано: 10.06.2015 Бюл. № 16

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: (см. прод.)

Адрес для переписки:

167982, г.Сыктывкар, ул. Коммунистическая, 28,
Институт биологии Коми научного центра УрО
РАН, Патентно-информационная группа

(72) Автор(ы):

Болотник Елизавета Витальевна (RU),
Алексеева Людмила Ивановна (RU),
Ларионов Леонид Петрович (RU),
Гаврилов Андрей Станиславович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт биологии Коми
научного центра Уральского отделения
Российской академии наук (RU),
Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Ботанический сад
Уральского отделения Российской академии
наук (RU)

(54) ПРОТИВООЖГОВАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической промышленности, а именно к композиции для местного применения, предназначенной для лечения термических ожогов кожи. Противоожоговая композиция для местного применения, на основе вазелин-ланолина, или карбопола, или гидрогеля, при этом композиция

содержит в качестве активной субстанции 5% сухого экстракта из растительного сырья черноголовки крупноцветковой и черноголовки обыкновенной с содержанием 60% розмариновой кислоты. Вышеописанная композиция эффективна для лечения ожогов, нетоксична. 7 табл., 10 пр., 12 ил.

(56) (продолжение):

RU 2470653 C2, 27.12.2012 CN 1265914 A, 13.09.2000 RU 2475230 C1, 20.02.2013 EP 2081566 B1, 24.03.2010



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 36/53 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2014100947/15, 13.01.2014

(24) Effective date for property rights:
13.01.2014

Priority:

(22) Date of filing: 13.01.2014

(45) Date of publication: 10.06.2015 Bull. № 16

Mail address:

167982, g.Sykytyvkar, ul. Kommunisticheskaja, 28,
Institut biologii Komi nauchnogo tsentra UrO RAN,
Patentno-informatsionnaja gruppа

(72) Inventor(s):

**Bolotnik Elizaveta Vital'evna (RU),
Alekseeva Ljudmila Ivanovna (RU),
Larionov Leonid Petrovich (RU),
Gavrilov Andrej Stanislavovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe
uchrezhdenie nauki Institut biologii Komi
nauchnogo tsentra Ural'skogo otdelenija
Rossijskoj akademii nauk (RU),
Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe
uchrezhdenie nauki Botanicheskij sad Ural'skogo
otdelenija Rossijskoj akademii nauk (RU)**

(54) **BURN-TREATING COMPOSITION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: burn-treating composition for local application based on Vaseline lanolin, or carbopol, or hydrogel; as an active substance, the composition contains 5% dry extract of the herbal raw material big-

flowered self and self-heal containing 60% rosmarinic acid.

EFFECT: above composition is effective for treating burns; it is non-toxic.

7 tbl, 10 ex, 12 dwg

R U 2 5 5 2 7 9 0 C 1

R U 2 5 5 2 7 9 0 C 1

Изобретение относится к фармацевтическому производству, а именно к фармацевтическим композициям для местного применения, предназначенных для лечения термических ожогов кожи. Предложены композиции для местного применения, обладающие противовоспалительным, ранозаживляющим и противоожоговым действием.

На долю поверхностных ожогов приходится в среднем 70-80% от всех ожогов (Ожоги. Всемирная организация здравоохранения, информационный бюллетень №365, 2012). Лечение больных с данными ожогами проводится консервативно с использованием различных лекарственных композиций. В настоящее время используется множество современных лекарственных средств для лечения ожогов, действие которых направлено на предотвращение развития раневой инфекции, на регенерацию тканей и на уменьшение воспалительных процессов.

Известны в местном лечении ожогов II и III степени растворы риванола, фурациллина, димексида, хлоргексидинабиглюконата, этония, мирамистина, препараты йода - бетадин, йодонол, 1% йодопирон, йодовидон, обладающие широким спектром антибактериального действия. Широко распространены в лечении ожоговых ран левомеколь, левосин, левонорсин, диоксиколь, диоксициноловая мазь, депантол, метилурацил. Выраженное антимикробное, дегидратирующее, противовоспалительное, некролитическое и обезболивающее действие таких мазей делает их препаратами выбора для лечения ожоговых ран, в том числе при пограничных ожогах III степени. Среди зарубежных препаратов на водорастворимой основе широкое применение нашли солкосерил, сульфамилон, фламазин, контрактубекс. Помимо достоинств синтетические лекарственные препараты, используемые при лечении поверхностных ожогов, имеют недостатки: обладают сенсibiliзирующим действием, аллергическим и раздражающим действием, влияют на репродуктивные функции организма (Кузин М.И., Сологуб В.К., Юденич В.В. Ожоговая болезнь. М.: Медицина. 1982. 160 с.; www.rlsnet.ru РЛС - энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента; Машковский М.Д. Лекарственные средства: пособие для врачей в 2 т., М.: Медицина. 2010. 1216).

Известно, что сырье растительного происхождения обладает эффективностью, безопасностью, минимальным риском аллергизирующего эффекта, практически не имеет побочных эффектов, менее токсично. Широко применяются в качестве лекарственного растительного сырья - масло семян растения расторопши пятнистой (Лебедев А.А., Симерзина Л.В., Лебедев П.А. Средство, обладающее ранозаживляющим и гепатопротекторным действием // Патент РФ 2014840, опубл. 30.06.1994), масло облепиховое (Радбиль Б.А., Кушнир С.Р., Саратиков А.С., Столярец В.И. Лекарственный препарат ранозаживляющего, противоожогового и противовоспалительного действия // Патент РФ 2111760, опубл. 27.05.1998), корень лопуха и цветы ромашки (Малева Г.Л. Противоожоговое средство и способ его приготовления // Патент РФ 2159628, опубл. 27.11.2000), масло одуванчика и масло ромашки (Гайсанова Л.И. Бальзам "Гайсановой", обладающий ранозаживляющим, противовоспалительным и противоожоговым действием // Патент РФ 2337702, опубл. 10.11.2008). Однако получение масла является затратным и длительным процессом.

Наиболее близким техническим решением к заявленному изобретению, выбранным в качестве прототипа, является средство для лечения ожогов и ран, включающее водный раствор лиственницы сибирской, содержащей 0,002% дигидрокверцетина (Рипка В.Н., Солодовникова Е.С. Средство для лечения ожогов и ран // Патент РФ 2470653, опубл. 27.12.2012). Выбор дигидрокверцетина для лечения ожогов связан с его антиоксидантной активностью. Однако наиболее высокая антиоксидантная активность среди натуральных

антиоксидантов характерна для розмариновой кислоты (Brewer M.S. Natural Antioxidants: Sources, Compounds, Mechanisms of Action, and Potential Applications // Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety. 2011. V.10. P.221-247; Tepe B. Antioxidant potentials and rosmarinic acid levels of the methanolic extracts of *Salvia virgata* (Jacq), *Salvia staminea* (Montbret & Aucher ex Benth) and *Salvia verbenaca* (L.) from Turkey // Bioresource Technology. 2008. №99. 1584-1588.).

Растения, содержащие в своем составе розмариновую кислоту, широко используются в фармакологии, фармацевтической промышленности. Розмариновая кислота обладает высокой противовоспалительной (Al-Sereiti M.R., Abu-Amer K.M., Sen P. Pharmacology of rosemary (*Rosmarinus officinalis* Linn.) and its therapeutic potentials. *Indian J. Exper. Biol.* 1999. №37. P. 124-130.), антиаллергенной (Ito H., Miyazaki T., Ono M., Sakurai H. Antiallergic activities of rabsosii and its related compounds: chemical and biochemical evaluations. *Bioorganic and Medicinal Chemistry.* 1998. V.6. №7. P.1051-1056.), антивирусной (Dimitrova Z., Dimov B., Manolova N., Pancheva S., Ilieva D., Shishkov S. Antiherpes effect of *Melissa officinalis* L. extracts. *Ada Microbiol Bulg.* 1993. V.29. P.65-72.), антиоксидантной (Malencic D.J., Gasic O., Popovic M., Boza P. Screening for antioxidant properties of *Salvia reflexa* Hornem. *Phytother. Res.* 2000. V.14. P.546-548.) активностью. Показано высокое содержание розмариновой кислоты в растениях *Prunella grandiflora* L. (черноголовка крупноцветковая) и *Prunella vulgaris* (черноголовка обыкновенная) (Алексеева Л.И., Болотник Е.В. Розмариновая кислота и антиоксидантная активность *Prunella grandiflora* и *Prunella vulgaris* (Lamiaceae) // Растительный мир Азиатской России, 2013, №1, с.121-125).

Задачей настоящего изобретения является расширение арсенала лекарственных средств при лечении ожогов.

Техническим результатом настоящего изобретения является создание фармацевтической композиции для местного применения, обладающей противоожоговым действием при отсутствии острой и хронической токсичности, отсутствии местного раздражающего действия, отсутствии сенсibiliзирующих свойств композиций, а также обнаружение свойства оказывать лечебный эффект при безопасном воздействии на организм.

Противоожоговая композиция для местного применения, на основе вазелин-ланолина, или карбопола, или гидрогеля, согласно изобретению содержащая в качестве активной субстанции 5% сухого экстракта из растительного сырья черноголовки крупноцветковой и черноголовки обыкновенной с содержанием 60% розмариновой кислоты.

Изобретение поясняется следующими обозначениями и изображениями:

- Противоожоговая композиция М-1 - смесь необходимого количества компонентов (состав приведен в таблице 1 описания), приготовленная особым способом на основе вазелин-ланолин.

- Противоожоговая композиция М-2 - смесь необходимого количества компонентов (состав приведен в таблице 2 описания), приготовленная особым способом на основе карбопола.

- Противоожоговая композиция М-3 - смесь необходимого количества компонентов (состав приведен в таблице 3 описания), приготовленная особым способом на основе гидрокрема (состав приведен в таблице 4 описания).

На рис.1-9 представлены результаты эпителизации ожоговых ран у экспериментальных крыс на фоне использования композиций (пример 9 описания), в частности:

- на рис.1 - представлено фото через сутки после термического ожога;
- на рис.2 - представлено фото на 15-е сутки после ожога на фоне лечения композицией

М-1;

- на рис.3 - представлено фото на 21-е сутки после ожога на фоне лечения композицией М-1;

- на рис.4 - на представлено фото 15-е сутки после ожога на фоне лечения композицией М-2;

- на рис.5 - представлено фото на 21-е сутки после ожога на фоне лечения композицией М-2;

- на рис.6 - представлено фото на 15-е сутки после ожога на фоне лечения композицией М-3;

- на рис.7 - представлено фото на 21-е сутки после ожога на фоне лечения композицией М-3;

- на рис.8 - представлено фото на 15-е сутки после ожога в контрольной группе;

- на рис.9 - представлено фото на 21-е сутки после ожога в контрольной группе.

На рисунках 10-12 представлены результаты эпителизации ожоговых ран у экспериментальных крыс на фоне использования основы для композиции (пример 2-4 описания), в частности:

- на рис.10 - представлено фото на 21-е сутки после ожога на фоне лечения основой для композиции М-1;

- на рис.11 - представлено фото на 21-е сутки после ожога на фоне лечения основой для композиции М-2;

- на рис.12 - представлено фото на 21-е сутки после ожога на фоне лечения основой для композиции М-3.

Обоснование свойств новых разработанных композиций обладающих противовоспалительным, ранозаживляющим и противоожоговым действием и их применение подтверждается следующими примерами:

Пример 1. Приготовление сухого экстракта черноголовки крупноцветковой и черноголовки обыкновенной.

Надземную часть растений черноголовки крупноцветковой и черноголовки обыкновенной высушивали при комнатной температуре и измельчали, экстрагировали 96% этанолом в течение 24 ч при комнатной температуре. Экстракт фильтровали через бумажный фильтр и высушивали на роторном испарителе. Сухие пробы (100 мг) экстрагировали 10 мл 96%-ного метанола. ВЭЖХ розмариновой кислоты проводили на оборудовании «Knauer»: насос Smartline 1000, детектор UV-VIS Smartline 2500 с использованием колонки Kromasil 100-5C18 250 × 4 мм (Eka Nobel, Швеция) при скорости элюирования 0.7 мл/мин при длине волны 310 нм с использованием элюента вода-ацетонитрил-фосфорная кислота (85:15:0.05, по объему). Количество розмариновой кислоты рассчитывали методом абсолютной градуировки. Сухой экстракт, содержащий 60% розмариновой кислоты, добавляли в вазелин-ланолиновую смесь, или карбопол, или гидрогель.

Пример 2. Приготовление противоожоговой композиции на основе вазелин-ланолин М-1.

Взвешивали необходимое количество компонентов. Навески вазелина и ланолина помещали в фарфоровую чашку и нагревали на водяной бане. Расплавленную основу переносили в теплую ступку, перемешивали до охлаждения, после чего вносили сухой экстракт черноголовки, предварительно растертый в спирто-водно-глицериновой смеси (1:6:3). Все тщательно смешивали до однородной массы. Состав компонентов представлен в таблице 1.

Таблица 1

Состав противоожоговой композиции М-1	
Наименование компонентов	Масса, г
Вазелин	85,0
Ланолин	7,0
Вода	3,0
Сухой экстракт черноголовки	5,0
Масса общая	100,0

Пример 3. Приготовление противоожоговой композиции на основе карбопола М-2. Взвешивали необходимое количество компонентов. В горячей воде растворяли навески метилпарабена и пропилпарабена. Затем остужали и при перемешивании на магнитной мешалке медленно всыпали карбопол. Продолжали перемешивать до исчезновения комочков и полного набухания полимера. В раствор полимера добавили сухой экстракт черноголовки и продолжали перемешивать. Параллельно приготовили нейтрализующий раствор: растворили 10% NaOH в воде. Когда экстракт растворился, добавляли нейтрализующий раствор. Состав компонентов представлен в таблице 2.

Состав противоожоговой композиции М-2	
Наименование компонентов	Масса, г
Карбопол	1,50
Метилпарабен	0,25
Пропилпарабен	0,25
10% раствор натрия гидроксида	2,00
Вода	91,00
Сухой экстракт черноголовки	5,00
Масса общая	100,00

Пример 4. Приготовление противоожоговой композиции на основе гидрокрема М-3.

Взвешивали необходимое количество компонентов. Навески гидрокрема и экстракта черноголовки помещали в ступку, тщательно перемешивали до однородной массы. Навески компонентов представлены в таблице 3. Состав гидрокрема представлен в таблице 4.

Состав противоожоговой композиции М-3	
Наименование компонентов	Масса, г
Гидрокрем	95,0
Сухой экстракт черноголовки	5,0
Масса общая	100,0

Состав основы гидрокрема	
Наименование компонентов	Масса, г
Глицерин	2,0
Триэтаноламин	0,3
Воск эмульсионный	3,0
Кукурузное масло	1,0
Глицерилстеарат	3,0
Масло минеральное	5,0
Триглицериды каприловой и каприновой кислот	3,0

Циклометикон	2,0
Карбопол	0,25
Масло какао	3,0
Вода очищенная	До 100

Масса общая	100
-------------	-----

Пример 5. Оценка острой токсичности противоожоговых композиций. Изучение острой токсичности проводили на беспородистых белых мышах массой 18-24 г. Композиции лекарственных форм вводили внутривентрикулярно через зонд диаметром 2 мм в виде 50% растворов суспензий. Объем растворов для мышей составил - 0,5 мл/10 г. После введения испытуемых композиций наблюдение за состоянием животных в первые сутки вели через каждый час, а в последующие 14 дней - один раз в сутки. В течение всего периода наблюдения основными критериями учета в поведении животных служили: общее состояние, особенности поведения, интенсивность и характер двигательной активности, координация движений, тонус скелетных мышц, наличие и характер судорог, частота и глубина дыхания (таблица 5).

Показатели острой токсичности противоожоговых композиций				
Композиция	Объем, мл	Количество в группе	Погибло	Выжило
М-1	1	10	-	10
М-2	1	10	-	10
М-3	1	10	-	10

Представленный материал свидетельствует об отсутствии острой токсичности испытуемых композиций, так как нами не зарегистрированы летальные исходы среди опытных животных при указанных максимально вводимых объемах.

Пример 6. Оценка хронической токсичности противоожоговых композиций. Оценку хронической токсичности на крысах проводили на 15 белых крысах подтипа популяции линии Wistar обоего пола одной возрастной группы, по 5 крыс из каждой группы в течение 7 дней. Испытуемые композиции наносили крысам на хвосты.

Реакций в виде гиперемии со стороны кожных покровов у животных при применении 7 композиций не отмечалось. Таким образом, можно сделать вывод, что используемые композиции не обладают раздражающим действием.

Пример 7. Оценка местного раздражающего действия противоожоговых композиций.

Эксперимент проводили на трех кроликах породы Шиншилла. При внесении композиций М-1, М-2, М-3 за веко правого глаза в дозе 50 мг (левый глаз служил контролем) проявлений гиперемии не наблюдали. Время проявления гиперемии со стороны слизистых глаза у кроликов определяли в течение 30 мин. Используемые композиции не обладают раздражающим действием на слизистую глаз кроликов.

Пример 8. Исследование сенсibiliзирующих свойств противоожоговых композиций.

В целях оценки сенсibiliзирующих свойств композиций проводили исследования на 3 кроликах. На подготовленные участки кожи размером 4×4 см правой боковой поверхности живота ежедневно наносили опытные образцы композиций. Аппликации проводили на протяжении 3-х дней. На 4-й день эксперимента проводили разрешающую пробу путем нанесения изучаемых композиций на подобные, ранее подготовленные участки кожи слева. Реакций в виде гиперемии, отека со стороны кожных покровов у животных при применении композиций не отмечалось, что позволило продолжить нам эксперимент до 28 суток. Таким образом, можно сделать вывод, что используемые композиции не обладают сенсibiliзирующим действием и опасность при их использовании маловероятна.

Пример 9. Оценка заживления ожоговых ран у экспериментальных животных на фоне применения противоожоговых композиций.

Эксперимент проводили на 40 белых крысах, обоего пола, одной возрастной группы. Экспериментальные животные распределяли на четыре группы по десять особей в

каждой. Три группы были опытными и одна - контрольная. Термический ожог крысам, находящимся под эфирным наркозом, был создан металлической пластиной, разогретой до температуры 100-98°C. Время контакта пластины с выстриженным участком кожи животного - 40 сек. Данный ожог соответствует II-IIIa степени тяжести. Через сутки после ожога крысам опытных групп наносили на пораженные участки кожи разработанные композиции. Контрольная группа лечения не получала. Исследуемые композиции в лечебных целях наносили на ожоговые поверхности один раз в сутки в одно и то же время стеклянной палочкой, равномерно распределяя по всей поверхности в течение 21 дня. Результаты эпителизации ожоговых ран у экспериментальных крыс на фоне использования композиций представлены в динамике в таблице 6 и рисунках 1-9.

Группы животных (композиция)	Время, сутки				
	Образование корочки (струпа)	Нарушение целостности корочки (струпа)	Отторжение корочки (струпа)	Формирование рубца	Покрытие шерстью
М-1	3	7	9	14	23
М-2	3	6	8	13	21
М-3	3	6	8	12	21
Контрольная группа (нелеченая)	4	8	11	20	27

По результатам проведенных экспериментов установлено, что в опытных группах на фоне аппликации композициями отмечено более активное заживление термических ожогов, в среднем на 3-7 суток раньше по отношению к контрольной нелеченой группе.

Пример 10. Оценка заживления ожоговых ран у экспериментальных животных на фоне применения основы для композиции.

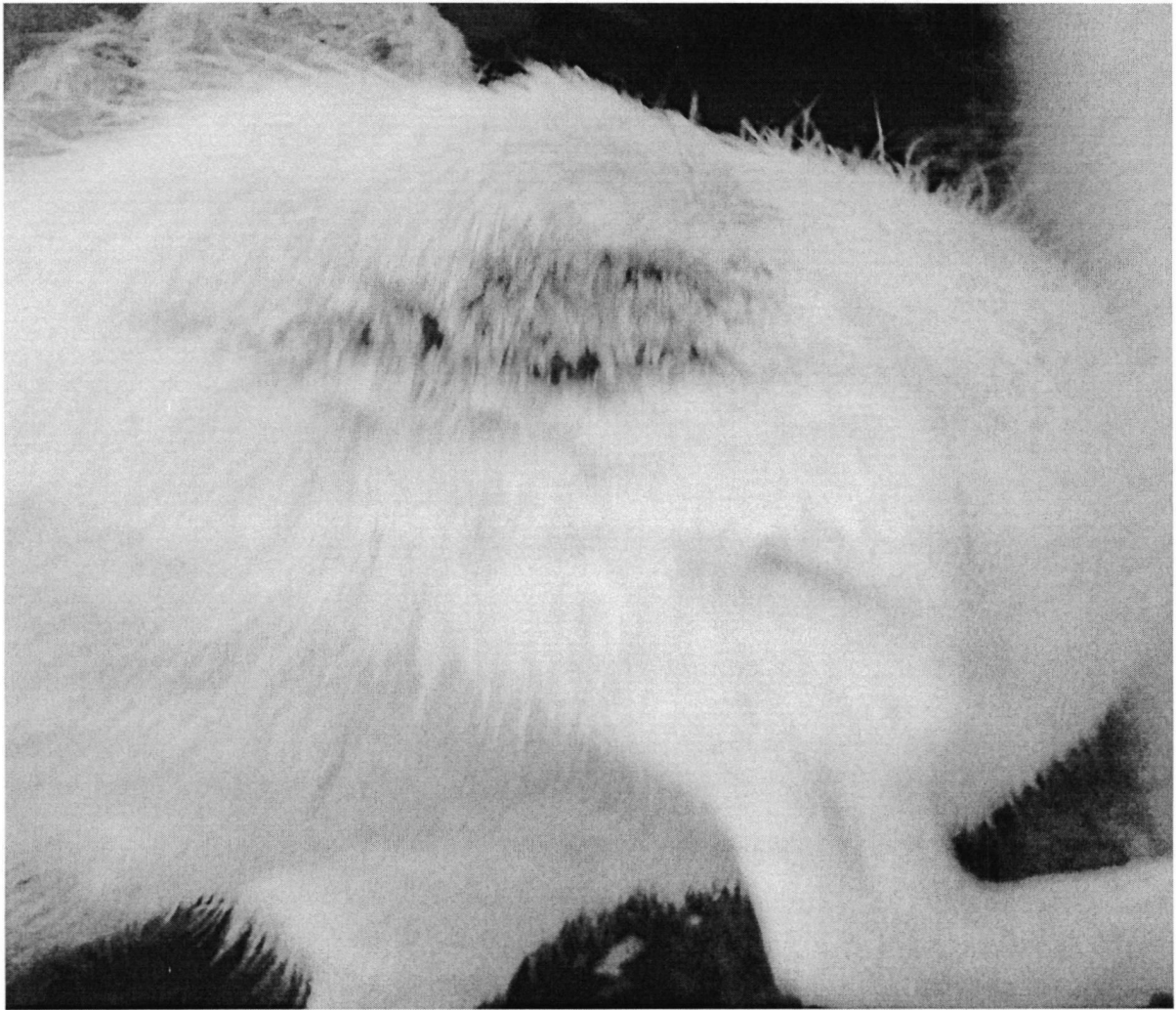
Готовили основы для композиций так, как описано в примерах 2-4 без использования сухого экстракта черноголовки. Оценку заживления ожоговых ран у экспериментальных животных на фоне применения основы для композиции осуществляли так, как это описано в примере 9. Результаты эпителизации ожоговых ран у экспериментальных крыс на фоне использования основы для композиции представлены на рисунках 10-12 и таблице 7.

Группы животных (основа для композиции)	Время формирования рубца, сутки
М-1	20
М-2	20
М-3	20
Контрольная группа (нелеченая)	20

По результатам проведенных экспериментов установлено, что в опытных группах на фоне аппликации основы для композиций отмечено такое же заживление термических ожогов, в среднем на 21 сутки, как и в контрольной нелеченой группе.

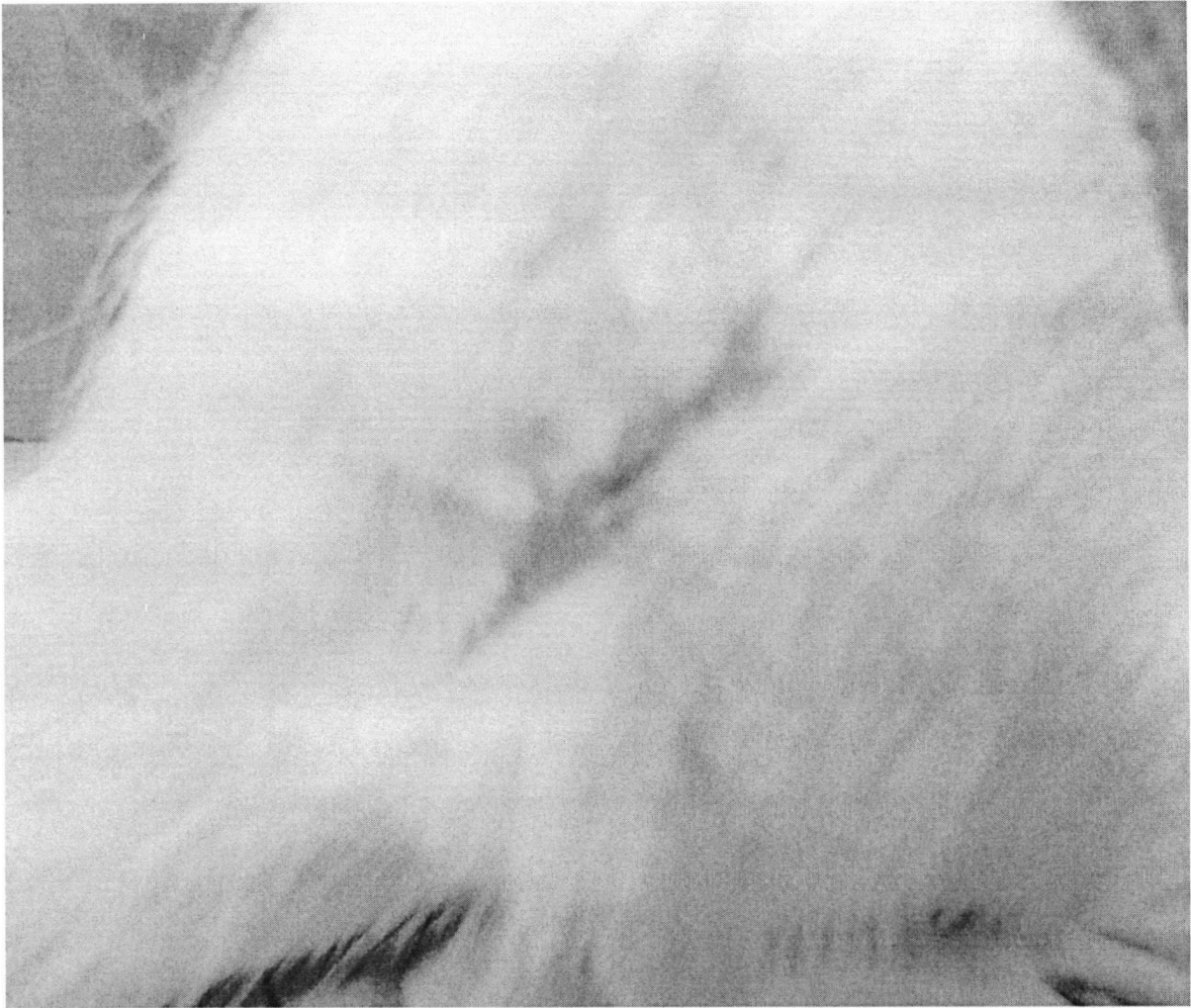
Формула изобретения

Противоожоговая композиция для местного применения, на основе вазелин-ланолина, или карбопола, или гидрогеля, отличающаяся тем, что композиция содержит в качестве активной субстанции 5% сухого экстракта из растительного сырья черноголовки крупноцветковой и черноголовки обыкновенной с содержанием 60% розмариновой кислоты.



через сутки после термического ожога

Рис. 1



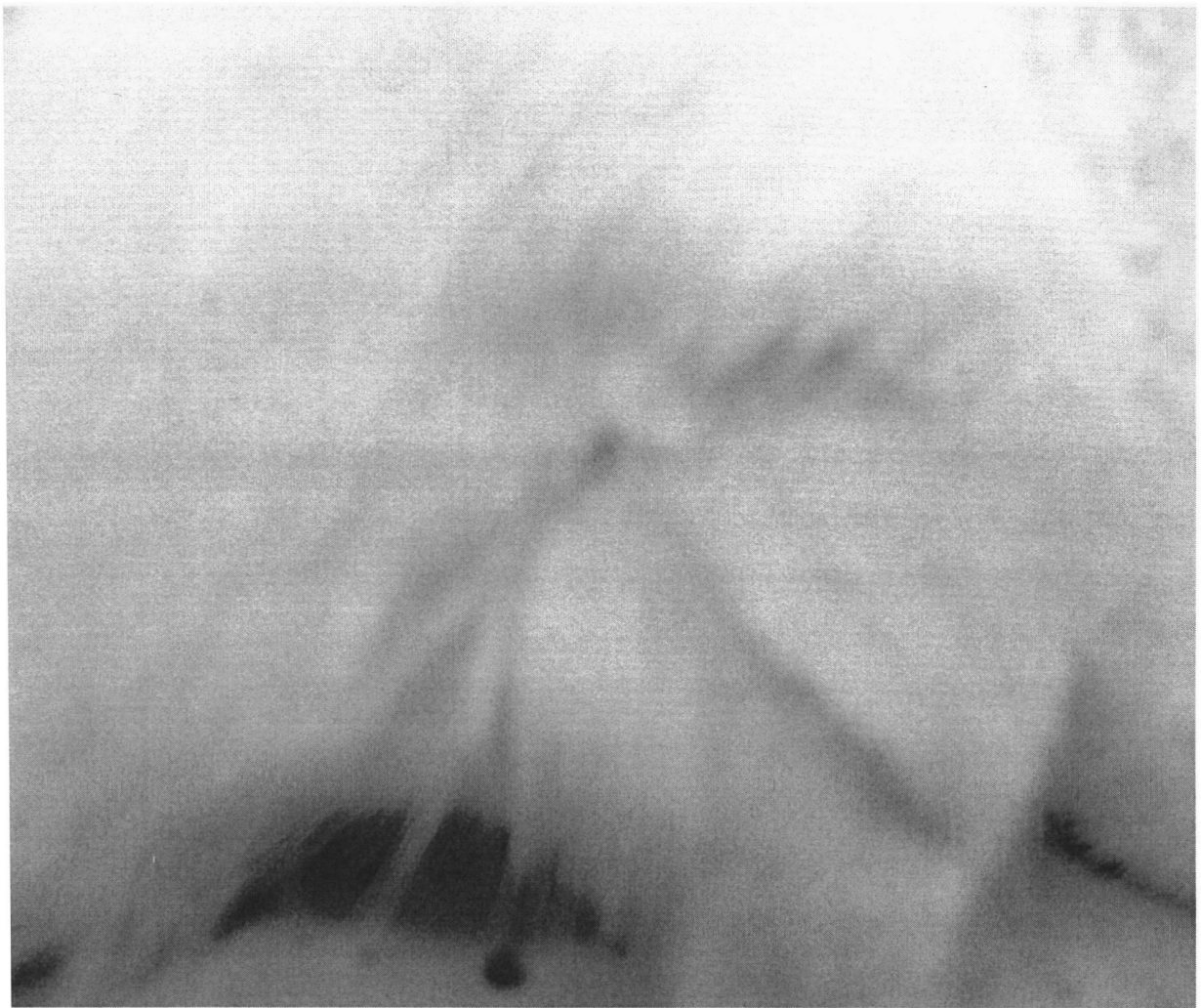
на 15-ые сутки после ожога на фоне лечения композицией М-1

Рис. 2



на 21-ые сутки после ожога на фоне лечения композицией М-1

Рис. 3



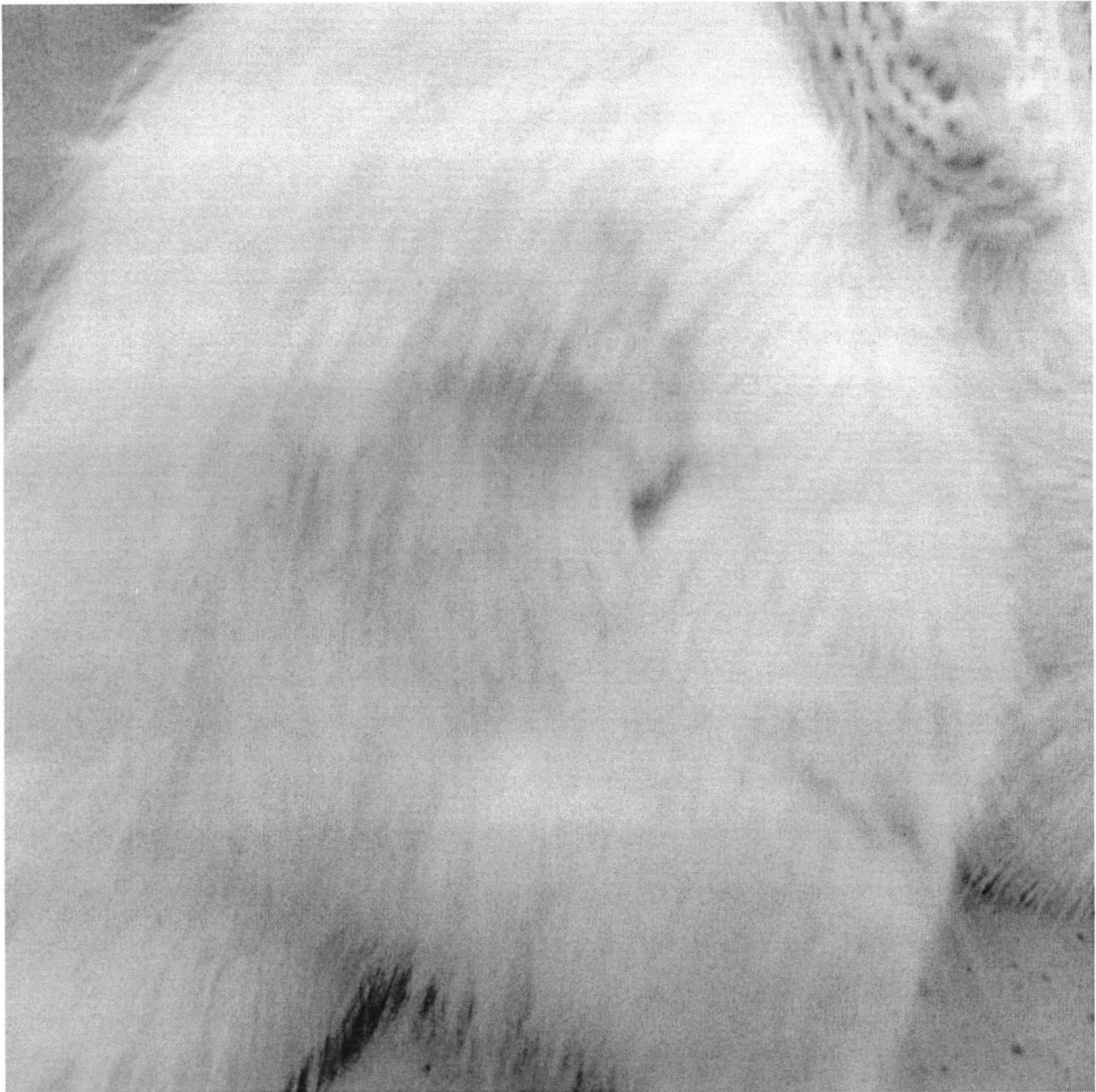
на 15-ые сутки после ожога на фоне лечения композицией М-2

Рис. 4



на 21-ые сутки после ожога на фоне лечения композицией М-2

Рис. 5



на 15-ые сутки после ожога на фоне лечения композицией М-3

Рис. 6



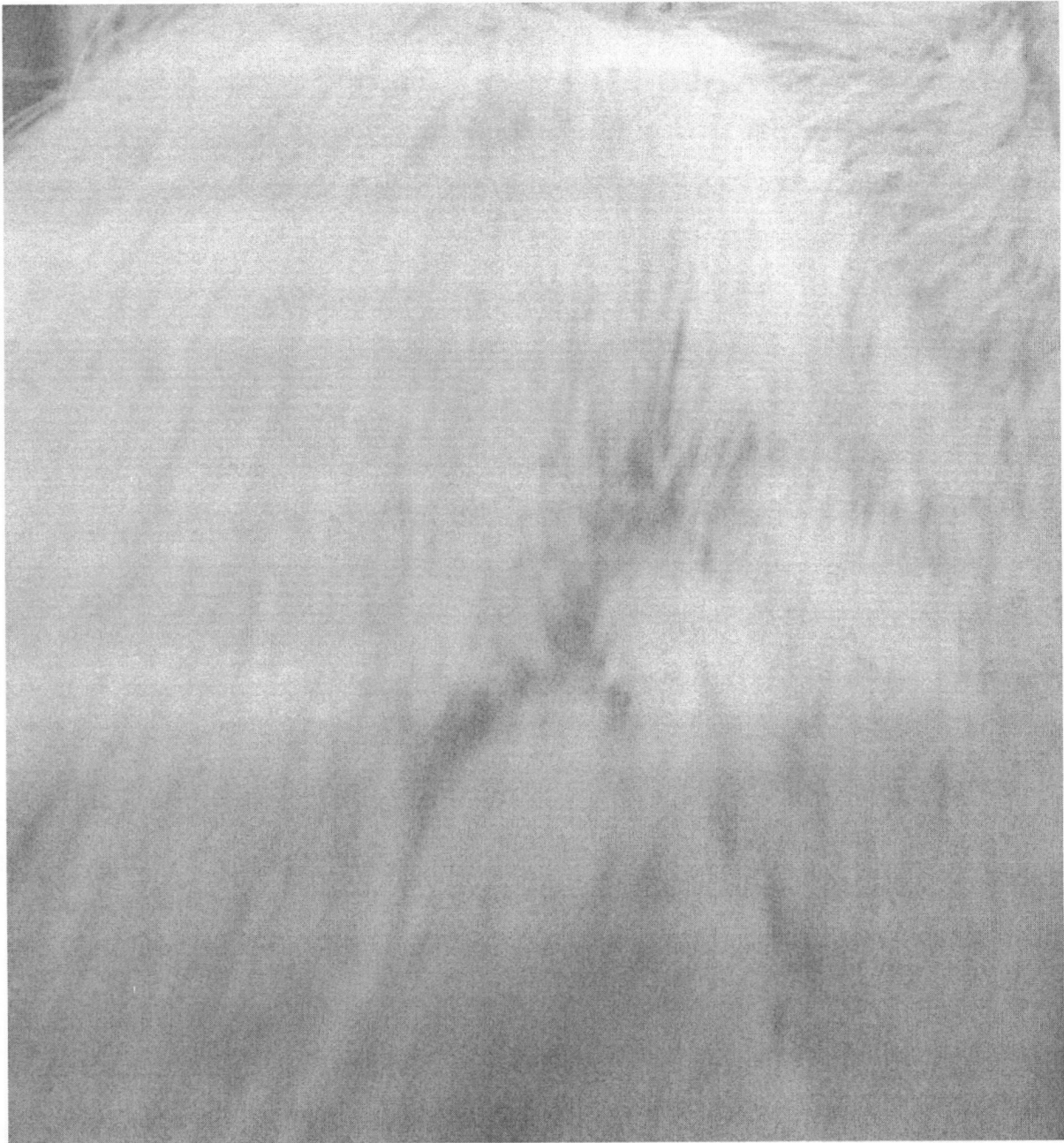
на 21-ые сутки после ожога на фоне лечения композицией М-3

Рис. 7



на 15-ые сутки после ожога в контрольной группе

Рис. 8



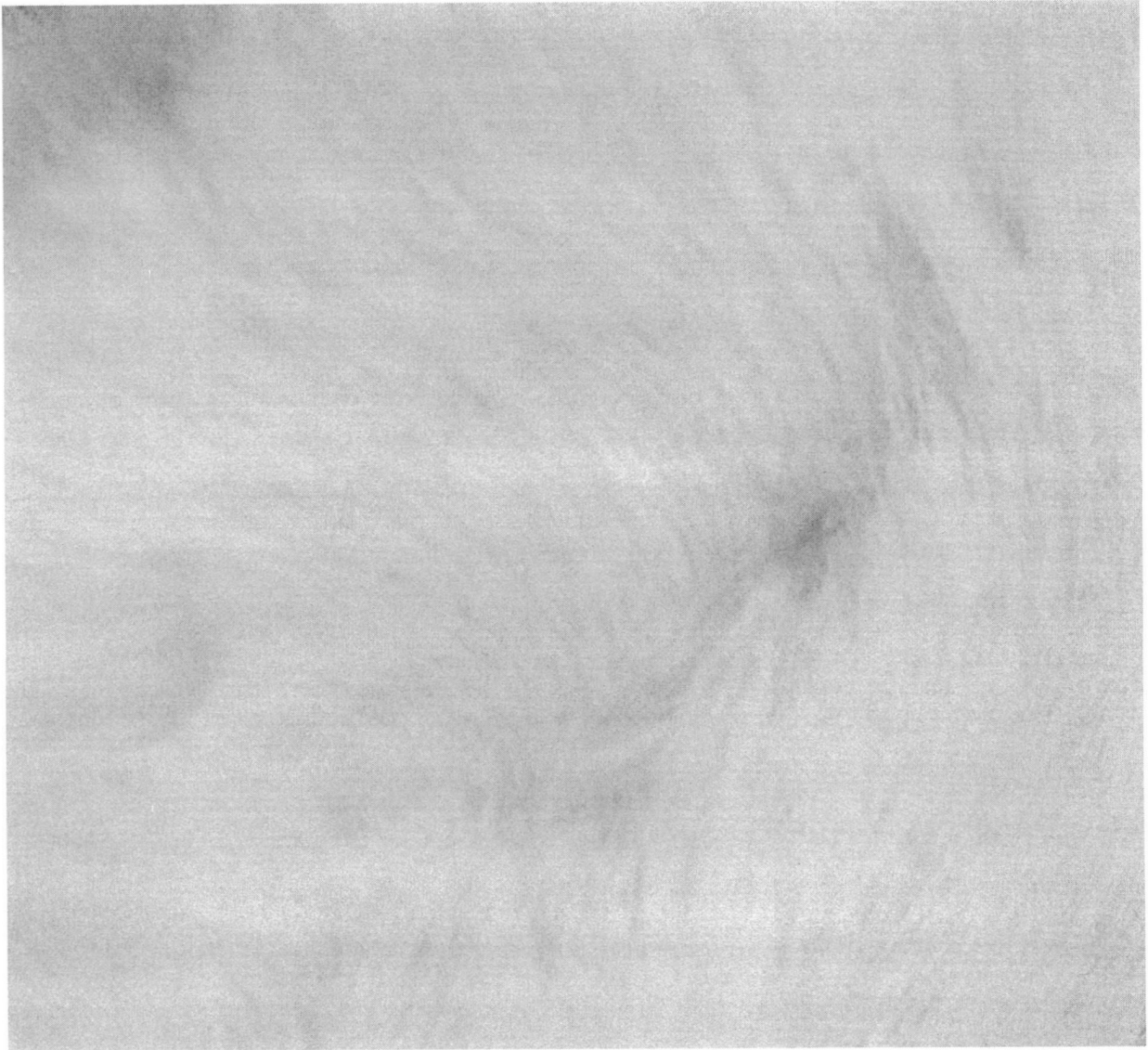
на 21-ые сутки после ожога в контрольной группе

Рис. 9



на 21-ые сутки после ожога на фоне лечения основой для композицией М-1

Рис. 10



на 21-ые сутки после ожога на фоне лечения основой для композицией М-2

Рис. 11



на 21-ые сутки после ожога на фоне лечения основой для композицией М-3

Рис. 12