



(51) МПК

A61M 35/00 (2006.01)

A61K 8/36 (2006.01)

A61K 8/65 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61M 35/00 (2024.01); A61K 8/36 (2024.01); A61K 8/65 (2024.01); A61K 47/12 (2024.01); A61P 17/02 (2024.01)

(21)(22) Заявка: 2024105836, 06.03.2024

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
06.03.2024

Дата регистрации:

14.10.2024

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 06.03.2024

(45) Опубликовано: 14.10.2024 Бюл. № 29

Адрес для переписки:

308015, г.Белгород, ул. Победы, 85, НИУ
"БелГУ", ОИС, Цурикова Наталья Дмитриевна

(72) Автор(ы):

Костина Дарья Александровна (RU),
Щеблыкина Олеся Викторовна (RU),
Степенко Юлия Владимировна (RU),
Пересыпкина Анна Александровна (RU),
Покровский Михаил Владимирович (RU),
Автина Наталья Валерьевна (RU),
Автина Татьяна Валерьевна (RU),
Чуев Владимир Петрович (RU),
Бузов Андрей Анатольевич (RU),
Казакова Валентина Сергеевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
образования "Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет" (НИУ "БелГУ") (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2372922 C1, 20.11.2009. RU
2332238 C2, 27.08.2008. ИВАНКИН А.Н.
Наномикрокомпозиционные раневые
покрытия на основе коллагена и
карбоксиметилцеллюлозы. Лесной вестник
2015; 19 (1), стр. 41-45. ФАЯЗОВ А.Д.
Перспективы применения раневых покрытий
в комбустиологии. Вестник экстренной
медицины. 2020; N13 (4), стр. 86-93. NEACSU
I.A. (см. прод.)

(54) Способ лечения ожоговых ран с использованием раневого покрытия с цитопротективной активностью

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к ветеринарии и комбустиологии и может быть использовано для лечения ожоговых ран с использованием раневого покрытия с цитопротективной активностью. Осуществляют аппликацию раневого покрытия на основе коллагена, Na-карбоксиметилцеллюлозы, глицерина и воды. Перед нанесением раневое

покрытие обрабатывают в растворе субстанции 3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоновой кислоты в концентрации 20 мкг/мл. Способ позволяет ускорить процесс заживления ран вызванных ожогами, за счет комплексного оптимизирующего воздействие на течение раневого процесса раневого покрытия и раствора субстанции 3-(1Н-

бензимидазол - 2 - ил) - 1 , 2 , 2 - табл., 1 пр.
триметилциклопентанкарбоновой кислоты. 1

(56) (продолжение):

Collagen-carboxymethylcellulose biocomposite wound-dressings with antimicrobial activity. *Materials (basel)*. 2021 mar 1; 14 (5): 1153. YASUDA K. Accelerated wound healing on the skin using a film dressing with β -glucan paramylon. 2018 Jul-Aug; 32 (4): 799-805.

R U 2 8 2 8 5 2 1 C 1

R U 2 8 2 8 5 2 1 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61M 35/00 (2006.01)*A61K 8/36* (2006.01)*A61K 8/65* (2006.01)*A61K 47/12* (2006.01)*A61P 17/02* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61M 35/00 (2024.01); A61K 8/36 (2024.01); A61K 8/65 (2024.01); A61K 47/12 (2024.01); A61P 17/02 (2024.01)

(21)(22) Application: **2024105836, 06.03.2024**(24) Effective date for property rights:
06.03.2024Registration date:
14.10.2024

Priority:

(22) Date of filing: **06.03.2024**(45) Date of publication: **14.10.2024 Bull. № 29**

Mail address:

**308015, g. Belgorod, ul. Pobedy, 85, NIU "BelGU",
OIS, Tsurikova Natalya Dmitrievna**

(72) Inventor(s):

**Kostina Daria Aleksandrovna (RU),
Shcheblykina Olesia Viktorovna (RU),
Stepenko Iuliia Vladimirovna (RU),
Peresypkina Anna Aleksandrovna (RU),
Pokrovskii Mikhail Vladimirovich (RU),
Avtina Natalia Valerevna (RU),
Avtina Tatiana Valerevna (RU),
Chuev Vladimir Petrovich (RU),
Buzov Andrei Anatolevich (RU),
Kazakova Valentina Sergeevna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniia "Belgorodskii gosudarstvennyi
natsionalnyi issledovatel'skii universitet" (NIU
"BelGU") (RU)**

(54) **METHOD OF TREATING BURN WOUNDS USING WOUND DRESSING WITH CYTOPROTECTIVE ACTIVITY**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to veterinary science and combustiology, and can be used for treating burn wounds using a wound coating with cytoprotective activity. A wound dressing based on collagen, Na-carboxymethylcellulose, glycerine and water is applied. Prior to application, wound dressing is treated in solution of 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1,2,2-trimethylcyclopentanecarboxylic acid in concentration

of 20 mcg/ml.

EFFECT: method enables accelerating the process of burn-caused wound healing due to the integrated optimizing effect of the wound dressing and the solution of substance 3-(1H-benzimidazol-2-yl)-1,2,2-trimethylcyclopentanecarboxylic acid on the course of the wound process.

1 cl, 1 tbl, 1 ex

Изобретение относится к области фармакологии и хирургии, в частности к раневым покрытиям, и может быть использовано для ускорения заживления ран, в том числе ожоговых.

Изобретение относится к области медицины, в частности к материалам, используемым в качестве лечебного покрытия в хирургии для ран различной этиологии на стадии эпителизации, в дерматологии, в стоматологии, в косметологии, а также в качестве трансдермального носителя биологически активных веществ различного типа.

Согласно действующим клиническим рекомендациям, после хирургический некрэктомии ожогов, рекомендуется использовать синтетические или биологические повязки в качестве временных покрытий (Клинические рекомендации «Ожоги термические и химические. Ожоги солнечных. Ожоги дыхательных путей», ID:687, 2021). После имплантации на область повреждения, они действуют как неповрежденная кожа, обеспечивая защиту и создавая подходящую среду для регенерации и привлечения клеток (Key clinical evidence of stem cell therapy in burn healing: a systematic review / Souza, J.A. de; Eduardo, L. de S.; Gomes, G.V.A.; et al. // Research, Society and Development. 2022; Vol. 11, №10, p. e184111032781.).

Для производства повязок на раны можно использовать множество различных сырьевых материалов, включая биополимеры. Одним из таких биополимеров является коллаген - наиболее распространённый белок, отвечающий за структурную целостность многих соединительных тканей. Преимуществами биополимеров можно назвать биосовместимость, низкую иммуногенность, и способность стимулировать заживление поврежденных тканей (Biopolymer and Synthetic Polymer-Based Nanocomposites in Wound Dressing Applications: A Review / Gobi R., Ravichandiran P., Babu R.S., Yoo D.J. // Polymers (Basel). 2021; Vol. 13 №12. 1962). Кроме того, раневые покрытия на основе коллагена являются биodeградируемыми, а также эластичными и прочными (Файзуллин А.Л., Шехтер А.Б., Истранов Л.П., и др. Биорезорбируемые коллагеновые материалы в хирургии: 50 лет успеха // Сеченовский вестник. 2020. №1. С. 59-70).

Однако, у раневых повязок и покрытий на основе коллагена, имеется ряд недостатков, одним из которых является его низкая сорбционная активность и необходимость наложения вторичного покрытия, а также неблагоприятные механические показатели таких изделий (Опыт использования биodeградируемого гидрогеля на основе гидролизата коллагена и натриевой соли альгиновой кислоты и мази на основе диоксометилтетрагидропиримидина с хлорамфениколом при ожоге кисти II степени. / Каштанов А.Д., Васильев Ю.Л., Мейланова Р.Д. // Оперативная хирургия и клиническая анатомия. 2021. 5(1). С. 13-19).

С целью оптимизировать физико-химические и фармакологические свойства коллагеновых покрытий для ускорения заживления ран, предприняты попытки изменения их состава, в том числе за счет добавления Na-карбоксиметилцеллюлозы. Целлюлоза также является биополимером, способствует активации фибробластов (Опыт использования биodeградируемого гидрогеля на основе гидролизата коллагена и натриевой соли альгиновой кислоты и мази на основе диоксометилтетрагидропиримидина с хлорамфениколом при ожоге кисти II степени. / Каштанов А.Д., Васильев Ю.Л., Мейланова Р.Д. // Оперативная хирургия и клиническая анатомия. 2021. 5(1). С. 13-19.). Карбоксиметилцеллюлоза и ее соли обладают оптимальными свойствами, включая биосовместимость, биоразлагаемость, низкую иммуногенность, и является подходящим материалом для ухода за ранами (Formulation and evaluation of novel film wound dressing based on collagen/microfibrillated carboxymethylcellulose blend / [Tenorová K.](#), [Masteiková R.](#), [Pavloková S.](#), et al. //

Pharmaceutics. 2022. 14(4). №782.). Кроме того, раневые повязки с КМЦ являются эластичными, обладают высокой сорбционной активностью, а также способствуют активации процессов ангиогенеза и аутолиза в тканях раны (Kanikireddy V. et al., 2020).

Известны раневые покрытия на основе карбоксиметилцеллюлозы и коллагена различного происхождения, изготавливаемые в различных формах и составах (Tenorová K. et al., 2020). Недостатками данных составов является отсутствие результатов оценки эффективности в условиях доклинических или клинических исследований, отсутствие в составе цитопротективного агента, а также использование КМЦ в виде нетканого материала, что может удлинять сроки биодеградации.

Процесс заживления раны включает в себя различные цитопротективные механизмы, способствующие более быстрому восстановлению поврежденных тканей (Injury activates a dynamic cytoprotective network to confer stress resilience and drive repair / Weavers H., Wood W., Martin P. // Curr Biol. 2019. 29(22). P.3851-3862). Так, антиоксидантные и противомикробные пептиды улучшают заживление ран посредством различных механизмов, включая нейтрализацию активных форм кислорода, регулирование выработки цитокинов, миграцию клеток, пролиферацию и, в некоторых случаях, ангиогенез (Emerging ROS-modulating technologies for augmentation of the wound healing process / Polaka S., Katare P., Pawar B., et al. // ACS Omega. 2022. 7(35). P. 30657-30672). В связи с этим поиск потенциальных агентов, обладающих цитопротективной активностью мог бы стать одной из терапевтических стратегий разработки новых лекарственных средств и медицинских изделий.

Субстанция С7070 (3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоновой кислоты) является агонистом имидазолиновых рецепторов, обладающим фармакологической активностью при моделировании метаболических нарушений в эксперименте (Фармацевтическая антидиабетическая композиция на основе (+)-цис-3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоновой кислоты

(RU № 2624872, публ. 07.07.2017). Однако подтверждены и другие свойства указанной субстанции, свидетельствующие об её цитопротективной активности: при моделировании ишемии изолированного кожного лоскута, указанное соединение демонстрировало более выраженные дерматопротекторные свойства, в сравнении с агонистом моксонидином и метформинном (Способы фармакологической коррекции ишемических повреждений изолированного кожного лоскута агонистами имидазолиновых рецепторов / Г. А. Лазарева и др. // Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. - 2018. - Т.41, №1. - С. 188-197). В другом исследовании продемонстрирована более эффективная коррекция гипертензивной нейроретинопатии на крысах Wistar для соединения С7070 в дозе 50 мг/кг, превосходящая препарат сравнения пикамилон (A comparative evaluation of the efficacy of dimethylaminoethanol derivative 7-16, С7070 and picamilon in correction of experimental hypertensive neuroretinopathy / Peresykina Anna A. // Research Results in Pharmacology. 2018. №3. P. 1-8).

Известен способ создания коллаген-целлюлозного материала, который может быть использован в качестве искусственной кожи, тонкой пленки или мембраны (Collagen-polysaccharide materials mimicking blood vessels, tissues and bones EP 3417886 A1 20181226 (EN)). Недостатком данной разработки является отсутствие результатов оценки эффективности в условиях доклинических или клинических исследований, а также отсутствие в составе цитопротективного агента.

Известно Гидроколлоидное аппликационное покрытие (RU № 2219955, публ. 27.12.2003), которое также относится к средствам для лечения ран на основе коллагеновой губки и порошкообразный компоненты, в том числе

карбоксиметилцеллюлоза. Недостатками указанной разработки является отсутствие сравнения эффективности исследуемого состава с уже имеющимися аналогами для демонстрации их более высокой эффективности, а также отсутствие указания на способы и сроки нанесения указанных составов и предполагаемая более низкая эффективность за счет отсутствия цитопротективного агента.

Известен раневой перевязочный материал на основе коллагена, Na-карбоксиметилцеллюлозы и наночастиц серебра (Collagen-carboxymethylcellulose biocomposite wound-dressings with antimicrobial activity / Neacsu I.A., Leau S.A., Marin S., et al. // Materials (Basel). 2021. 14(5). №1153.). Однако, указанное изобретение имеет ряд недостатков: во-первых, в условиях экспериментов произведена оценка антибактериальной активности без доклинических исследований эффективности при моделировании раневого процесса. Кроме того, авторами проведена оценка цитотоксических свойств указанной биокompозитной раневой повязки на культуре клеток кератиноцитов, однако, ряд работ указывает, что частицы серебра, входящие в состав материала, могут оказывать цитотоксическое действие на фибробласты и их способность синтезировать молекулы коллагена (Health impact of silver nanoparticles: a review of the biodistribution and toxicity following various routes of exposure / Ferdous Z., Nemmar A. // Int J Mol Sci. 2020. 21(7). №2375; Препараты серебра в местном лечении инфицированных ран / Привольнев В.В., Забросаев В.С., Даниленков Н.В. // Вестник Смоленской гос. мед. акад. 2015. №3. С.85-91).

С другой стороны, препараты серебра могут проникать трансдермально в капилляры, а также ограничены в клиническом применении II или III фазой раневого процесса (Клинические рекомендации «Ожоги термические и химические. Ожоги солнечные. Ожоги дыхательных путей», ID:687, 2021). Кроме того, отсутствует указание на активно действующий фармакологический агент, обладающий цитопротективной активностью.

Также известен способ получения биополимерных пленок на основе коллагена, Na-карбоксиметилцеллюлозы и глицерина, обладающих противоспаечной активностью в эксперименте (Разработка состава и исследование физико-химических и противоспаечных свойств биополимерных пленок на основе коллагена и Na-КМЦ / Муйдинов Н.Т., Раджабов О.И., Гулямов Т., и др. // Химия растительного сырья, 2023. № 4. С. 81-88). Недостатками указанной разработки является отсутствие сравнения эффективности исследуемого состава с уже имеющимися аналогами для демонстрации их более высокой эффективности, а также другой способ и цель применения указанной композиции, предполагаемая более низкая эффективность за счет отсутствия цитопротективного агента.

Задачей предложенного изобретения является создание способа ускорения заживления ожоговой раны.

Техническим результатом предлагаемого изобретения является ускорение процесса ранозаживления с использованием раневого покрытия с цитопротективной активностью.

Поставленная задача достигается тем, что предложен способ, включающий аппликацию раневого покрытия на основе коллагена и Na-карбоксиметилцеллюлозы, причем перед нанесением на рану покрытие обрабатывают раствором субстанции С7070 (3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоновой кислоты в концентрации 20 мкг/мл, а его эффективность подтверждается ускорением заживления термического ожога у мышей-самцов, оцениваемого планиметрическим методом.

СПОСОБ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ СЛЕДУЮЩИМ ОБРАЗОМ

Эффективность раневого покрытия, на основе коллагена, Na-карбоксиметилцеллюлозы, глицерина и воды, обработанного раствором

цитопротективного агента - субстанции С7070 (3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоновой кислоты), исследовали на модели ожоговой раны III степени на 30 неинбредных мышках-самцах в возрасте 8-10 недель массой 25-30г., без внешних признаков заболевания, прошедших режим 14-дневного карантина.

5 Животных наркотизировали (Золетил100 (Virbac, Франция) 2,5 мг/100 г + Ксилазин (Биогель, Беларусь) 2 мг/100 г внутривенно). Моделирование термического ожога осуществляли с помощью медного стержня с плоским круглым концом диаметром 1 см. Стержень нагревали на кипящей водяной бане, после чего его плоский округлый конец прижимали к коже межлопаточной области предварительно депилированной от шерsti. 10 Время экспозиции нагретого стержня составляло 10 сек. Все этапы работы осуществлялись в соответствии с национальными стандартами надлежащей лабораторной практики, утвержденными правовыми актами РФ, и соблюдением этических принципов обращения с лабораторными животными в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для 15 экспериментальных и других научных целей.

После воспроизведения модели патологии животные были разделены на 3 группы (по 10 в каждой):

1) Контрольная группа - лечение не проводилось.

2) Группа препарата сравнения - мышам данной группы после моделирования ожога 20 с лечебной целью на поверхность раны накладывалась Повязка коллагеновая ранозаживляющая (Зеленая Дубрава ЗАО, Россия) - раневое покрытие на основе лиофилизированного нативного коллагена для лечения ожогов, пролежней, диабетических и трофических язв, хронических и послеоперационных ран. Из повязки 100x100мм в стерильных условиях были изготовлены повязки меньшего размера 25 10x10мм. Непосредственно перед применением в стерильную ёмкость с раневыми покрытиями добавляли физиологический раствор хлорида натрия для увлажнения и придания повязке эластичных свойств. После этого изделие извлекали из упаковки, накладывали на раневой кожный дефект и фиксировали стерильным бинтом.

3) Экспериментальная группа - животным данной группы непосредственно после 30 моделирования патологии место повреждения закрывали раневым покрытием, смоченным в растворе цитопротективного агента - субстанции С7070 (3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоновой кислоты) в концентрации 20 мкг/мл.

Как в группе препарата сравнения, так и экспериментальной, нанесение раневых 35 покрытий осуществляли сразу после хирургической обработки раны, а также на 3, 7 и 10 сутки.

В течение последующих 10 дней осуществляли визуальное наблюдение за динамикой раневого процесса. На 3, 7 и 10 сутки производились макрофотографические съемки с последующими планиметрическими измерениями площади раны с использованием 40 программы AxioVision LE 4.8.2 SP3. Рассчитывали показатель заживления ран в процентах по формуле: $[(S \text{ ожога в 1 сутки} - S \text{ ожога на текущие сутки}) \times 100\%]$; S ожога в 1 сутки.

ПРИМЕР КОНКРЕТНОГО ВЫПОЛНЕНИЯ

Как в контрольной, так и в опытных группах формирование ожогового струпа 45 происходило к концу вторых суток. Отторжение струпа в опытных группах происходило на 7-8 сутки за счет более ранней краевой эпителизации, в отличие от контрольной, где отторжение струпа наблюдалось лишь на 9-10 сутки.

Сравнительный анализ планиметрических характеристик ожоговых дефектов показал,

что раневые покрытия на основе коллагена оказывают выраженное лечебное воздействие, стимулирует процессы регенерации и эпителизации. Так начиная с 3-х суток во всех опытных группах выявлено статистически значимое ускорение процесса заживления ожогового дефекта относительно контрольной группы, эти различия сохранялись на протяжении всего времени наблюдения.

Таблица 1. Планиметрические характеристики ожоговых дефектов в экспериментальных группах

Опытная группа	Показатель заживления ожоговой раны, %		
	3 сутки	7 сутки	10 сутки
Контроль	19,06±3,7	48,53±2,37	74,59±3,88
Группа сравнения	31,48±2,79*	60,55±4,06*	80,17±2,67*
Экспериментальная группа	47,45±5,81*#	79,07±6,41*#	90,37±3,95*#

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля; # - $p < 0,05$ в сравнении с группой сравнения

При сравнительном исследовании покрытий, применяемых в опытных группах, наиболее высокие показатели заживления фиксировались при применении раневого покрытия на основе коллагена, Na-карбоксиметилцеллюлозы, глицерина и воды, обработанного раствором цитопротективного агента - субстанции С7070. Так, уже с 3-х суток отмечался более быстрый темп регенерации, площадь раневого дефекта была существенно меньше, чем в группе сравнения. На 10-е сутки у большинства животных экспериментальной группы наступала практически полная эпителизация раны, в то время как в группе сравнения сохранялся кожный дефект до 20-25% от площади первоначального размера ожога.

Таким образом, предложенный способ ускорения процесса ранозаживления с использованием раневого покрытия с цитопротективной активностью обеспечивает комплексное оптимизирующее воздействие на течение раневого процесса. Сочетание свойств компонентов, входящих в состав покрытия, обеспечивает синергетический эффект на процесс регенерации и подтверждается ускорением заживления термического ожога у мышей-самцов, оцениваемого планиметрическим методом.

(57) Формула изобретения

Способ лечения ожоговых ран с использованием раневого покрытия с цитопротективной активностью, включающий аппликацию раневого покрытия на основе коллагена, Na-карбоксиметилцеллюлозы, глицерина и воды, отличающийся тем, что перед нанесением раневое покрытие обрабатывают в растворе субстанции 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоновой кислоты в концентрации 20 мкг/мл.