РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2 245 151** (13) **C2**

(51) МПК[7] **A 61 K 33/00, 33/38, A 61 P 17/02**

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2002135207/15, 24.12.2002**

(24) Дата начала действия патента: **24.12.2002**

(43) Дата публикации заявки: **20.07.2004**

(45) Опубликовано: **27.01.2005 Бюл. № 3**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **RU 2143908 C1, 10.01.2000. US 6004667 A, 21.12.1999. US 5100671 A, 31.05.1992. JP 2283312 A1, 20.11.1990. JP 3002113 A1, 08.01.1991. EP 0116865 A1, 29.08.1984. RU 2097046 C1, 27.11.1997. RU 2146127 C1, 10.03.2000.**

Адрес для переписки:
630090, г.Новосибирск, Цветной пр-д, 1-36, П.П. Родионову

(72) Автор(ы):
Благитко Е.М. (RU),
Родионов П.П. (RU),
Бугайченко Н.В. (RU),
Шорина Г.Н. (RU),
Ильина В.Н. (RU),
Минина А.В. (RU),
Михайлов Ю.И. (RU),
Бурмистров В.А. (RU),
Одегова Г.В. (RU),
Полунина О.А. (RU),
Михайлов К.Ю. (RU),
Богданчикова Н.Е. (RU),
Авалас Борха Мигель (MX),
Антонов А.Р. (RU),
Родионов А.П. (RU)

(73) Патентообладатель(ли):
Благитко Евгений Михайлович (RU),
Родионов Петр Петрович (RU),
Бугайченко Николай Вячеславович (RU),
Шорина Галина Николаевна (RU),
Ильина Вера Николаевна (RU),
Минина Анна Валентиновна (RU),
Михайлов Юрий Иванович (RU),
Бурмистров Василий Александрович (RU),
Одегова Галина Викторовна (RU),
Полунина Ольга Анатольевна (RU),
Михайлов Кирилл Юрьевич (RU),
Богданчикова Нина Евгеньевна (RU),
Авалас Борха Мигель (MX),
Антонов Александр Рудольфович (RU),
Родионов Антон Петрович (RU)

(54) СРЕДСТВО "АРГОЛИТ" ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФИЦИРОВАННЫХ РАН

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и фармакологии и может быть использовано в хирургии для заживления ран, в том числе хронических, долго незаживающих ран и трофических язв, рефрактерных к лечению традиционными средствами. Предложено: средство для лечения инфицированных ран, содержащее цеолит Холинского месторождения, представляет собой порошок цеолита, модифицированного серебром, с размерами частиц 17-20 Å.

Предложенная форма обеспечивает повышение лечебного эффекта средства за счет увеличения пористости цеолита и увеличения площади взаимодействия осажденного в нем серебра с поверхностью раны. 1 табл.

RU 2245151 C2

RU 2245151 C2

RUSSIAN FEDERATION

(19) **RU** (11) **2 245 151** (13) **C2**

(51) Int. Cl.[7] **A 61 K 33/00, 33/38, A 61 P 17/02**

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2002135207/15, 24.12.2002**

(24) Effective date for property rights: **24.12.2002**

(43) Application published: **20.07.2004**

(45) Date of publication: **27.01.2005 Bull. 3**

Mail address:
630090, g.Novosibirsk, Tsvetnoj pr-d, 1-36, P.P. Rodionovu

(72) Inventor(s):
Blagitko E.M. (RU),
Rodionov P.P. (RU),
Bugajchenko N.V. (RU),
Shorina G.N. (RU),
Il'ina V.N. (RU),
Minina A.V. (RU),
Mikhajlov Ju.I. (RU),
Burmistrov V.A. (RU),
Odegova G.V. (RU),
Polunina O.A. (RU),
Mikhajlov K.Ju. (RU),
Bogdanchikova N.E. (RU),
Avalas Borkha Migel' (MX),
Antonov A.R. (RU),
Rodionov A.P. (RU)

(73) Proprietor(s):
Blagitko Evgenij Mikhajlovich (RU),
Rodionov Petr Petrovich (RU),
Bugajchenko Nikolaj Vjacheslavovich (RU),
Shorina Galina Nikolaevna (RU),
Il'ina Vera Nikolaevna (RU),
Minina Anna Valentinovna (RU),
Mikhajlov Jurij Ivanovich (RU),
Burmistrov Vasilij Aleksandrovich (RU),
Odegova Galina Viktorovna (RU),
Polunina Ol'ga Anatol'evna (RU),
Mikhajlov Kirill Jur'evich (RU),
Bogdanchikova Nina Evgen'evna (RU),
Avalas Borkha Migel' (MX),
Antonov Aleksandr Rudol'fovich (RU),
Rodionov Anton Petrovich (RU)

(54) AGENT "ARGOLIT" FOR TREATMENT OF INFECTED WOUNDS

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmacology, pharmacy.

SUBSTANCE: invention proposes an agent for treatment of infected wounds that comprises zeolite of Kcholinskiy deposit that represents zeolite powder modified with silver with particles size 17-20 Å. The proposed form provides enhancing the curative effect of agent due to elevating porosity of zeolite and increasing area in interaction of precipitated silver with wound surface. Invention can be used in surgery for healing wounds, among them chronic sluggish wound and trophic ulcers showing refractory properties to treatment with conventional agents.

EFFECT: improved and valuable properties of agent.

1 tbl, 7 ex

RU 2245151 C2

RU 2245151 C2

Изобретение относится к медицине и фармакологии и может быть использовано в хирургии для заживления ран, в том числе долго незаживающих хронических ран и трофических язв, рефракторных к лечению традиционными средствами.

В настоящее время большое внимание уделяется разработке лекарственных (и косметических) средств на основе природных сорбентов: цеолитов и глин. Так, в [1] описана сухая косметическая маска для ухода за кожей на основе пористого мелкодисперсного сорбента: цеолита, или каолина, или др., содержащая бактериостатик и др. добавки.

Недостатки: средство применимо лишь для очищения поверхности условно-здоровой кожи, а не раневой поверхности, обсемененной различной микрофлорой.

Наиболее близким к заявленному средству рассматривается "Ранозаживляющее средство" [2 - прототип]. Это линимент, содержащий в качестве активного вещества цеолит Холинского месторождения и ланолиновую основу, в соотношении 1:4, от применения которого у подопытных животных (крыс) на 7-е сутки отмечалось появление эпителиального клина, на 14-е - значительное увеличение степени покрытия эпителием раневой поверхности. Полное заживление раны наблюдается на 21-е сутки.

Недостатки:

- длительность и разная эффективность лечения ран с высокой степенью бактериальной обсемененности;
- гидрофобность композиции, отрицательно влияющая на состояние раны в условиях первой фазы раневого процесса;
- замедление скорости очищения раны от инфекции и некротизированных тканей из-за нарушения газообмена, ограничения поступления кислорода в рану. Это способствует росту раневой инфекции, увеличивая длительность течения первой фазы и лечения в целом.

Разработкой заявляемого препарата решается задача создания эффективного лечебного средства, с более высокими антибактериальными свойствами, а именно - модифицированного серебром цеолита.

Для получения заявляемого средства использован цеолит Холинского месторождения, содержащий, по данным [2], вес.ч.: SiO_2 - 66,5; Al_2O_3 - 12,5, а также Ti, Mn, Mo, Cu, Zn, Pb, Sn, Be, Sr, Ba в микроколичествах от 0,0005 до 0,13 в.ч.

Тонко измельченный цеолит пропитывают раствором соли серебра и затем сушат. В результате получают порошок цеолита, который содержит на внешней и внутренней поверхности частицы металлического серебра. Концентрация частиц Ag на поверхности цеолита зависит от технологических параметров процесса синтеза и может изменяться в зависимости от характера решаемой задачи.

Характерной особенностью приготовленных таким способом препаратов является малый размер частиц, который, согласно данным ЭСДО, ММУР составляет 17-20 Å. Высокая удельная поверхность частиц такого размера обеспечивает большую площадь их контакта с бактериальной средой, что значительно повышает эффективность воздействия модифицированного серебром цеолита на патогенную микрофлору.

Для испытания на эффективность лечения инфицированных ран был выбран цеолит, модифицированный 0,1-0,4% вес. Ag, как наиболее приемлемый для широкой хирургической практики и с точки зрения стоимости препарата.

Для испытания на эффективность лечения инфицированных ран был выбран цеолит, модифицированный 0,1-0,4% вес. Ag, как наиболее приемлемый для широкой хирургической практики и с точки зрения стоимости препарата.

Нанесение мелкодисперсного серебра на поверхность цеолита привносит неспецифическую антимикробную, противовоспалительную активность заявляемого лечебного средства.

Обладая неспецифическим действием на уровне обсемененных процессов клетки, серебро блокирует сульфгидрильные группы ферментных систем патогенных

микроорганизмов. Кроме того, взаимодействуя с молекулами нуклеиновых кислот, серебро приводит к угнетению роста и размножения микроорганизмов. Частицы цеолита, на фоне его высоких сорбционных и ионообменных свойств, за счет первичной и вторичной пористости увеличивают площадь активного взаимодействия осажденного серебра и раневого содержимого. При этом уменьшается общее количество серебра за счет более полного его вовлечения в раневые реакции. Сорбция раневого отделяемого, микроорганизмов на модифицированном цеолите способствует нейтрализации и последующему удалению токсических продуктов из раны.

Доклинические испытания заявляемого средства проводились на крысах породы Wister, лечение которых начинали на 6-е сутки, т.е. после того, как в ранах автономно развивался инфекционный процесс (нагноение). Результаты бактериологического анализа приведены в табл.1.

Лечение проводили путем аппликации тонкого слоя порошка заявляемого средства на поверхность раны с целью ее детоксикации и обеззараживания.

К 9-м суткам лечения наблюдалось полное очищение ран и начало развития грануляционной ткани, краевой эпитализации. Причем этот эффект получен при наличии специального приспособления (фиксирующего и изолирующего кольца), предотвращающего контакт раны с окружающей средой.

Параллельно проведенные исследования с применением для лечения животных порошка исходного цеолита Холинского месторождения показали: общая обсемененность микрофлорой раны опускалась ниже критической (100000 микробов/1 г ткани) лишь на 14 сутки, что точно соответствует эффекту лечения по прототипу.

Полученный экспериментальным путем положительный результат лечения инфицированных ран серебросодержащим цеолитом позволил применить его в хирургической практике в областной больнице г.Новосибирска. Пролечено 7 больных и у всех достигнуто полное заживление ран без осложнений и рецидивов инфекционного процесса.

Пример 1. Больной К., 23 лет, с диагнозом: перелом кубовидной кости левой стопы, некроз мягких тканей, с формированием длительно существующей (2,5 месяца) инфицированной раны, на фоне компрессионно-ишимической полинейропатии левой нижней конечности.

Проводимое традиционными методами лечение с применением известных антисептиков и поликомпонентных мазей не приводило к заживлению раны (3×2,5 см). Повышался риск возникновения контактного остеомиелита поврежденной кости. Сроки ортопедической операции переносились. После проведения аппликации модифицированного серебром цеолита - в течение 10 дней формирование струпа и заживление протекало без инфекционных осложнений.

Пример 2. Больная К., 62 года, с диагнозом сахарный диабет, 2 тип, субкомпенсация, хроническая трофическая язва правой голени. Длительность наличия язвы 4 месяца.

Стандартное комплексное лечение с местным применением мазевых композиций без выраженного эффекта. Язва в 1 стадии раневого процесса с постоянным скудным гнойным отделяемым. При аппликации серебряной формы цеолита уменьшение отделяемого, с последующим формированием струпа (10-14 сутки). Заживление вторичным натяжением без инфекционных осложнений.

Пример 3. Больной Р., 69 лет, с диагнозом: рожистое воспаление плеча, буллезно-некротическая форма, состояние после некрэктомии.

Выполнена аутодермопластика, интраоперационно, на донорскую рану бедра, размерами 8 на 14 сантиметров, произведена аппликация порошка серебряной формы цеолита. Без дальнейших манипуляций - формирование плотного струпа по всей поверхности раны, необходимости в последующих перевязках донорской раны не было, заживление без вторичного инфицирования.

Пример 4. Больной Г., 30 лет, с диагнозом: флегмона нижней трети правой голени.

После вскрытия, дренирования проводились перевязки с многокомпонентными

водорастворимыми мазями. В условиях дефицита мягких тканей сформировалась хроническая мокнущая язва (3 ×2 см). При переходе на перевязки с серебряной формой цеолита произошло подсыхание язвы с формированием струпа и заживление раны вторичным натяжением.

Пример 5. Больная К., 35 лет, с диагнозом: несформированный свищ толстой кишки, после многократных операций на кишечнике.

В результате разъедающего действия кишечного химуса, а также вынужденного применения лейкопластырного стяжения краев раны, образовались обширные мокнущие эрозии кожи брюшной стенки. Поддерживаемые попаданием химуса, они являлись дополнительным очагом инфекции, а также источником выраженных болевых ощущений пациентки. После проведения аппликаций цеолитовой композиции - купирование болевых ощущений, к 3-м суткам образование защитного струпа над эрозиями и их дальнейшее заживление “под струпом”.

Пример 6. Больная П., 72 лет, с диагнозом: посттромбофлебитический синдром, хроническая венозная недостаточность 3 стадии, хроническая язва нижней трети левой голени.

Лечение на предыдущих этапах без выраженного эффекта. Попытки проведения раневого процесса в фазу регенерации без стойкого эффекта. При аппликации серебряной формы цеолитов в комплексе лечения наблюдается уменьшение проявлений воспаления, краевое образование струпа с частицами цеолита с подлежащими участками краевой эпитализации. Выписана на амбулаторное наблюдение, продолжение местного лечения Ag-формой цеолита.

Пример 7. Больной Ц., 17 лет, с диагнозом; фурункулез, рецидивирующее течение, фурункулы правого бедра, ягодичной области, левого предплечья.

После вскрытия очагов (раны 2 ×2 см) выполнена аппликация серебряной формы цеолита на раны. Достигнуто очищение ран (3, 4 сутки) без дальнейшего распространения инфекции, заживление вторичным натяжением, выздоровление.

Приведенные примеры использования цеолита, модифицированного серебром, у категории больных с различными нагноительными заболеваниями мягких тканей свидетельствуют о ее положительном влиянии на течение раневого процесса при наличии инфекции. Использование данного сорбционно- и антибактериально-активного средства после выполнения оперативного этапа лечения позволило:

1. Сформировать местные условия в ране, способствующие благоприятному течению раневого процесса. Сроки смены фаз заживления раны соответствовали физиологическим.
2. Избежать вторичных инфекционных осложнений (прогрессирование, дессиминация или вторичное инфицирование).
3. Упростить и уменьшить количественно манипуляции в ране, что важно и для восстановления субъективного комфорта пациента.
4. Уменьшить период нахождения пациента в стационаре. При сравнимой стоимости лечения с использованием других средств местного применения экономическая выгода достигается за счет ускорения срока дорогостоящего нахождения пациента в стационаре. Также сокращается общий срок нетрудоспособности по данному заболеванию.

Таким образом, заявленное средство, проверенное на больных, является эффективным для лечения различных инфицированных ран, в том числе и долго незаживающих, не реагирующих в течение нескольких месяцев на лечение известными средствами. Оно не вызывает аллергии, не имеет противопоказаний, обладает высокими противоотечными, сорбционными, ионообменными и противовоспалительными свойствами.

Источники информации

1. RU патент 2142757, Кл. A 61 K 7/48, БИ 35/94.
2. RU патент 2143908, Кл. A 61 K 33/00, БИ 1/2000, прототип.

Таблица 1
Качественный состав микрофлоры ран при развитии местного гнойного процесса

Вид микрофлоры		Степень обсемененности (микр. тел. 1 гр. ткани)	Частота выявления (%)
Всего		$4,3/10^6$	100%
Грамположительная	Род Enterococcus (faecium, haemolyt., anhaemolyt.)	$1/10^6$	87%
	Род Staphylococcus (aureys, haemolyt., anhaemolyt., saprophytic.,faecalis)	$2/10^5$	23%
	Род Streptococcys (haemolt., anhaemolyt., faecalis)	$6/10^6$	17%
	Всего	$1,1/10^6$	90%
Грамотрицательная	Род Preudomonas	$5,5/10^5$	36%
	Род Proteus (vulgaris, mirabilis)	$3,1/10^5$	24%
	Род Klebsiella (pheumonia)	$1,9/10^4$	7%
	Род Esherichia (coli)	$6,8/10^6$	7%
	Всего	$3,9/10^6$	65%

Формула изобретения

Средство для лечения инфицированных ран, содержащее цеолит Холинского месторождения, отличающееся тем, что оно представляет собой порошок цеолита, модифицированный серебром в количестве 0,1-0,4 вес.% с размерами частиц 17-20 Å.