



(51) МПК

A61K 31/505 (2006.01)*A61K 31/315* (2006.01)*A61K 9/40* (2006.01)*A61P 17/02* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2004103013/15, 02.02.2004

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
02.02.2004

(43) Дата публикации заявки: 10.07.2005

(45) Опубликовано: 20.01.2009 Бюл. № 2

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: Дарабан Е.В. Готовые лекарственные
средства. - Киев: Здоровье, 1976, с.315. RU
2148989 C1, 20.05.2000. RU 2188016 C1,
27.02.2002. RU 2063752 C1, 20.07.1996. RU
2203039 C1, 27.04.2003.

Адрес для переписки:

420088, г.Казань, ул. Арбузова, 8, патентный
отдел, А.А. Гурылевой

(72) Автор(ы):

Измайлов Сергей Геннадьевич (RU),
Измайлов Геннадий Алексеевич (RU),
Резник Владимир Савич (RU),
Логинов Валерий Иванович (RU),
Подушкина Ирина Валентиновна (RU),
Лазарев Вячеслав Михайлович (RU),
Кудыкин Максим Николаевич (RU),
Измайлов Александр Геннадьевич (RU),
Чиркин Александр Александрович (RU),
Бесчастнов Владимир Викторович (RU),
Измайлова Таисия Сергеевна (RU),
Паршиков Владимир Вячеславович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Институт органической и физической химии им.
А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН
(RU)

(54) КЛЕЙКАЯ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ПАСТА

(57) Реферат:

Изобретение относится к химико-
фармацевтической промышленности, а именно к
получению средства, которое может применяться
для лечения длительно не заживающих
вазотрофических язв нижних конечностей при
варикозной болезни. Лечебно-профилактическаяклеевая паста содержит N-(1- β-оксиэтил)-4,6-
диметил-дигидро-пиримидон-2 (ксимедон),
гидрокортизон гемисукцинат, борную кислоту,
цинка окись, глицерин, желатин и воду
дистиллированную. Применение данной пасты
предупреждает развитие осложнений, сокращает
сроки лечения.

RU 2 343 922 C2

RU 2 343 922 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 31/505 (2006.01)*A61K 31/315* (2006.01)*A61K 9/40* (2006.01)*A61P 17/02* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2004103013/15, 02.02.2004**(24) Effective date for property rights: **02.02.2004**(43) Application published: **10.07.2005**(45) Date of publication: **20.01.2009 Bull. 2**

Mail address:

**420088, g.Kazan', ul. Arbuzova, 8, patentnyj
otdel, A.A. Gurylevoj**

(72) Inventor(s):

**Izmajlov Sergej Gennad'evich (RU),
Izmajlov Gennadij Alekseevich (RU),
Reznik Vladimir Savich (RU),
Loginov Valerij Ivanovich (RU),
Podushkina Irina Valentinovna (RU),
Lazarev Vjacheslav Mikhajlovich (RU),
Kudykin Maksim Nikolaevich (RU),
Izmajlov Aleksandr Gennad'evich (RU),
Chirkin Aleksandr Aleksandrovich (RU),
Beschastnov Vladimir Viktorovich (RU),
Izmajlova Taisija Sergeevna (RU),
Parshikov Vladimir Vjacheslavovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Institut organicheskoy i fizicheskoy khimii
im. A.E. Arbuzova Kazanskogo nauchnogo
tsentra RAN (RU)**

(54) **STICKY TREATMENT-AND-PROPHYLACTIC PASTA**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmacology.

SUBSTANCE: treatment-and-prophylactic
glutinous Pasta contains N - (β -oxyethyl)-4,6-
dimethyl-dihydro-pyrimidon-2 (ximedon),

Hidrocortizonum hemisuccinate, boracic acid, zinc
oxide, glycerine, gelatin and distilled water.

EFFECT: prevention of complications
development, reduction of terms of treatment.

2 ex

Изобретение относится к области медицины, в частности к хирургии, и может применяться для лечения длительно не заживающих вазотрофических язв нижних конечностей при варикозной болезни.

Консервативное лечение варикозных язв проводят как вспомогательный метод в пред- и послеоперационном периодах хирургической коррекции нарушенного венозного кровотока или как самостоятельный при наличии противопоказаний к радикальному вмешательству / Савельев В.С. Варикозная болезнь - современное состояние данной хирургической проблемы. *Анналы хирургии* 1999; 2:61-64; Шулуток А.М и др. Комплексное лечение варикозного расширения вен нижних конечностей. *Хирургия* 2003; 1:4-9). Основным принципом консервативного лечения является создание условий, благоприятствующих оттоку крови из нижних конечностей и процессам истинной и репаративной регенерации.

К наиболее популярным методам консервативной терапии относят компрессионный с применением эластических бинтов, колгот, чулок, гольф (Аскерханов Р.П. Вопросы этиологии и патогенеза варикозного расширения вен нижних конечностей. *Хирургия*. - 1953. №4. С.76; Мамамтавришвили Д.Г. *Болезни вен*. М.: Медицина, 1964).

Нередко в комплекс лечебных мероприятий включают наложение цинк-желатиновой повязки, используя при этом отвердевшую Унна пасту (клей цинковый) - Pasta Unna, взятая нами за прототип (Шейник В.Н. *БМЭ*. М.: Медицина, 1958; 4:984; Дарабан Е.В. *Готовые лекарственные средства*. Киев: Изд-во "Здоровье". 1976; с.315). Имеется несколько (4) прописей этой пасты, содержащей в разных пропорциях следующие компоненты:

Желатин	10-20
Глицерин	10-25
Цинка окись	10-15
Вода	остальное.

Смешивание последних позволяет получать мягкие и плотные цинковые пасты. Пасту применяют как лечебно-профилактическое средство, нанося на кожу в расплавленном виде (подогрев в горячей воде). Паста, застывая, образует на коже сплошную упругую защитную пленку, предохраняющую от внешних раздражителей. Повязку меняют через 2-3 недели (Великорецкий А.Н. *Повязки*. М.: Медицина. 1956).

Собственные многочисленные наблюдения свидетельствуют, что прототип обладает существенными недостатками, из которых необходимо выделить:

- повязка обладает ограниченными функциональными возможностями, обеспечивая лишь компрессионный эффект, защиту язвы от механического воздействия и полностью лишена антисептических свойств;
- возможно развитие вторичной госпитальной инфекции;
- не обладает непосредственной, местной регенераторной способностью;
- не исключается генеза таких осложнений, как местная и общая аллергические реакции (экзематодный дерматит, зуд, отек и др.), а также фагеденизации язвы, что является причиной раннего (на 2-3-и сутки) преждевременного снятия повязки, с последующей значительной задержкой (до ликвидации осложнений) повторного аналогичного бинтования;
- из-за лекарственной непереносимости в 10-12% случаев приходится отказываться от применения известной повязки;
- наложению повязки во всех случаях предшествует длительная (7-10 суток) тщательная санация язвы до полного устранения гнойно-воспалительного процесса;
- происходит длительное застывание пасты (4-8 часов), что резко ограничивает, а порой делает невозможным применение ее в поликлинических условиях;
- недостаточная упругость и прочность, что часто приводит к разламыванию всей толщи повязки или ее расслоению;
- отсутствие консерватора не представляет возможность длительно сохранять пасту - по собственным наблюдениям паста теряет свои химико-физические свойства через 1,5-3 нед. и становится опасной из-за развития в ней микрофлоры;

- частое присоединение в ране и язве синегнойной микрофлоры, которая во всех случаях только способствует торпидному течению хода заживления;

- вышеперечисленные недостатки не только задерживают сроки лечения заживления (до 2-2,5 мес) язв, но могут быть провоцирующими факторами сопутствующих заболеваний.

5 Целью изобретения является новая клейкая лечебно-профилактическая паста, повышающая терапевтическую эффективность, предупреждающая развитие осложнений, сокращающая сроки лечения, улучшающая физические свойства повязки.

Указанная цель достигается тем, что новая оригинальная клейкая лечебно-профилактическая паста обладает более высокой лечебной активностью в комплексной 10 терапии трофических варикозных язв, а также обладает поливалентностью с выраженной регенераторной, антифлогестивной и противоаллергической активностью.

Предложенная клейкая лечебно-профилактическая паста в качестве активных компонентов содержит Ксимедон - новое пиримидиновое производное 3-го поколения, гидрокортизона гемисукцинат, борную кислоту, цинка окись, глицерин, желатин, воду 15 дистиллированную.

Препарат Ксимедон - N-(1-β-оксиэтил)-4,6-диметил-1,2-дигидро-2-оксипиримидин известен в литературе /Измайлов С.Г., Измайлов Г.А., Аверьянов М.Ю., Резник В.С. Ксимедон. Нижний Новгород: Изд-во: НГМА, 2001), приказом Минздрава РФ №287 от 07.12.1993 г. внесен в Реестр лекарственных средств, разрешенных для применения. 20 Ксимедон может быть использован местно в виде мази, раствора, присыпки для лечения тканевых дефектов (пат. РФ №2063752, МПК6 А61К 31/505, 1996; пат. РФ №2148989, А61К 9/06, 9/08, 9/14, 31/505, А61Р 17/02, 2000).

Наложение повязок с использованием мази Ксимедона на гидрофобной основе приводит к созданию общеизвестного в хирургии ран так называемого "парникового эффекта" с 25 почти нулевым высвобождением активного действующего начала - Ксимедона. Повязка не обеспечивает создания нужных для заживления или мобилизации раневого дефекта и необходимого локального микроклимата. Частая смена повязки ведет к неизбежной излишней травматизации гранулирующей поверхности, потере крови и к фатальному вторичному инфицированию. Эти недостатки являются существенным обоснованием к 30 поиску новых, более эффективных лекарственных форм для лечения ран и язв.

К недостаткам известной мази и раствора относится низкий антибактериальный эффект. Заявляемая же паста имеет высокие бактерицидные свойства.

Предлагаемая клейкая лечебно-профилактическая паста (ксицинкжелатин) включает ингредиенты при следующем их соотношении, мас. %:

35	Ксимедон (Xymedoni)	10,0-12,0
	Гидрокортизона гемисукцинат	
	(Hydrocortizoni hemisuccinas)	0,08-0,12
	Борная кислота (Acidi borici)	9,0-11,0
	Цинка окись (Zinci oxydati)	18,0-20,0
	Глицерин (Glycerini)	18,0-20,0
40	Желатин (Gellatinae)	19,0-21,0
	Вода дистиллированная	
	(Ag. Distill.)	остальное до 100%.

Приготовление заявляемой пасты осуществляют следующим образом: мелко 45 измельченные желатиновые пластинки (желательно высшего сорта) кладут в тарированную фарфоровую чашку на несколько минут в холодную воду до разбухания. Затем отжимают излишнюю воду и чашку с отжатым желатином помещают в водяную баню, нагревая смесь при непрерывном помешивании и добавляя порошок Ксимедона до получения однородной жидкой массы. Взвесив чашку, восполняют убыль в весе, образовавшуюся за счет 50 испарившейся воды. Одновременно борную кислоту тщательно растирают с глицерином в подогретой ступке, в полученный раствор добавляют окись цинка и смешивают с жидким теплым желатином. Еще теплую смесь перемешивают с гидрокортизона гемисукцинатом, доводят дистиллированной водой до 100%, переливают в отпускную банку и быстро охлаждают до 2-4°C. Во время приготовления пасты строго соблюдают все общепринятые

фармакопейные правила (Справочник фармацевта / Под ред. А.И.Тенцовой. М.: Медицина, 1973). Застывшую массу хранят в прохладном темном месте. Срок годности пасты - 3 месяца.

Полученная клейкая лечебно-профилактическая паста по своему лечебному воздействию на раневой процесс не является суммарной от совокупности отдельных действий ингредиентов, а является новым лечебно-профилактическим средством с неочевидным значительно более высоким терапевтическим эффектом, поэтому изобретение отвечает критериям новизны и изобретательского уровня. Лечение варикозных язв с помощью пасты осуществляют в комплексе с другими неспецифическими лечебно-превентивными мероприятиями.

Лечебно-профилактическую ксицинкжелатиновую повязку на конечность с использованием заявляемой клейкой лечебно-профилактической пасты (ксицинкжелатин) накладывают после предварительной кратковременной (1-2 дня) санации язвы, но не дожидаясь полного освобождения гранулирующей поверхности от бактериальной флоры (отсутствие роста микробных ассоциаций) и появления положительной цитологической картины экссудата. Накануне больной принимает ванну. Утром в горизонтальном положении с умеренно приподнятой нижней конечностью (30°) для спадения отека больному на язву и кожу начиная от стопы до верхней трети бедра наносят марлевым тампоном тонкий равномерный слой в расплавленном виде кашицеобразной клейкой лечебно-профилактической пасты, предварительно подогрев ее в горячей воде до температуры 37°C. Смазанную поверхность бинтуют марлевым гидрофильным бинтом восходящей повязкой без перегибания туров (при надобности прибегают к его разрезанию). Затем забинтованную поверхность вновь смазывают клейкой лечебно-профилактической пастой с последующим аналогичным бинтованием с образованием второго слоя. И так формируют и другие слои бинтовой повязки, промазывая каждый слой в отдельности, пока не получится многослойная повязка в 4-5 слоев, пропитанных клейкой лечебно-профилактической пастой. Верхний заключительный слой также смазывают клейкой лечебно-профилактической пастой. Клейкая лечебно-профилактическая паста, застывая, образует сплошную защитную, умеренно сдавливающую циркулярную марлеклеевую пленку, предохраняющую от действия внешних травматических агентов, развития госпитальной инфекции, способствующую коррекции венозного кровотока. В некоторых (3) случаях (вместо марлевого бинта) такую же повязку формировали из нитяных чулок (чулочно-клеевую) с обрезанным пальцевым концом. Чулок вначале пропитывают клейкой лечебно-профилактической пастой (ксицинкжелатиновой массой), скручивают его в виде кольца, а затем надевают на конечность путем раскатывания в проксимальном направлении по всей нижней конечности. Возможно комбинирование, чередование наложенных бинтовых слоев с чулочными.

Лечение предложенной клейкой лечебно-профилактической пастой (ксицинкжелатиновой повязкой) в условиях городского гнойно-септического центра и в поликлинике проведено у 17 больных (опытная группа) с варикозными трофическими язвами нижних конечностей. Больные преимущественно имели старческий возраст с наличием выраженных сопутствующих заболеваний. Большинство пациентов длительное время (от 5 до 12 лет) неоднократно находились на безуспешном лечении в условиях стационара и поликлиники. Отмечены симптомы общей и местной аллергии. У половины пациентов констатирован локальный контактный дерматит с наличием мокнущей экземы. Язвы имели бледные скудные грануляции с фибриозным налетом без признаков эпителизации. Бактериологически обнаруживался рост полирезистентной микробной флоры с присутствием синегнойной палочки. Цитологическое исследование, как правило, свидетельствовало о слабой фагоцитарной реакции с преобладанием атипичных нейтрофилов и малым содержанием моноцитарных клеток.

В контрольную группу (12) входили лица с варикозной болезнью нижних конечностей, осложненной образованием трофических язв голеней. В опытной и контрольной группах больные получали одинаковую общую терапию, направленную на коррекцию обменных

процессов, нормализацию функции жизненно важных органов.

В итоге проведенных экспериментальных и клинических испытаний предлагаемая клейкая лечебно-профилактическая паста (ксицинкжелатин) показала свои значительные преимущества перед прототипом, что выразилось в следующем:

- 5 - сокращалось время застывания клейкой лечебно-профилактической пасты до 1-2 часов с формированием упругой и достаточно прочной пластичной и пористой нетугой повязки;
- ускорение отверждения повязки давало возможность с успехом использовать ее амбулаторным больным;
- сроки ношения повязки удлинялись до 3,5-4 нед. без нарушения ее целостности и
- 10 сохранения упругости;
- при высыхании усадка бинта была в 1,5 раза меньше, чем известного бинта и находилась в пределах $\approx 2\%$;
- экспериментально установлено, что эластичность бинта с нанесением на него заявляемой клейкой лечебно-профилактической пастой по сравнению с прототипом
- 15 увеличивалась в 2 раза и в среднем его растяжимость равнялась 2 см, что очень важно для создания равномерной умеренной компрессии по всей бинтуемой конечности;
- больные субъективно не ощущали дискомфорта в забинтованной конечности, в контроле же отмечены неприятные признаки (жжение, зуд, чувство наличия инородного тела в области язвы и растирания);
- 20 - клейкая лечебно-профилактическая паста может сохраняться до 3 месяцев и обладает антисептическими свойствами, что подтверждалось клиническими наблюдениями (не зарегистрированы случаи нагноения, развития госпитальной и исчезновение синегнойной инфекции);
- при наличии до наложения повязки экземы, дерматита, отека, гиперемии их признаки
- 25 устранялись и не было случаев генерализации воспаления;
- улучшался психический статус, сон, аппетит, больные становились более активными и охотно занимались лечебной гимнастикой;
- более ранняя положительная местная динамика у больных опытной группы констатирована уже после наложения 1-й повязки (через 3,5-4 нед.) с полной
- 30 эпителизацией язвы, в 3-х случаях, подготовленность язвы к кожно-пластическому закрытию в 7 наблюдениях (соответственно в контроле 1 и 3);
- если в контроле для достижения лечебного успеха требовалось наложение 3-4 повязок, в большинстве случаев через относительно короткие интервалы (в среднем 1,5 нед.), то в опыте число повязок снижалось до 1-2-х;
- 35 - в результате кожно-пластические операции проводились на более ранних сроках, чем в контроле;
- случаев аллергии не зарегистрировано;
- все опытные больные находились на диспансерном наблюдении, что позволило установить более стойкие (до 5 лет) последствия, чем в контроле.
- 40 Предложенная клейкая лечебно-профилактическая паста оказалась наиболее эффективной при значениях активных ингредиентов в указанных выше интервалах, иллюстрацией чего являются следующие примеры клинического использования пасты при различных значениях (в мас. %).

ПРИМЕР 1. Больная П., 68 лет, обратилась в хирургический кабинет поликлиники

45 10.09.1991 г. с диагнозом вазотрофической язвы левой голени 5×7 см в диаметре. В анамнезе - глубокий тромбофлебит тазовых вен. Из сопутствующих заболеваний установлены гипертоническая болезнь с частыми кризами, сердечно-сосудистая недостаточность II ст., сахарный диабет в фазе компенсации. В 1987 г. сделана сафенэктомия слева, но язва не зажила. После предварительной санации язвы наложена

50 предложенная повязка с клейкой лечебно-профилактической пастой (ксицинкжелатином) в прописи, мас. %:

Ксимедон	10,0
Гидрокортизона гемисукцинат	0,08
Борная кислота	9,0

Цинка окись	18,0
Глицерин	18,0
Желатин	19,0
Вода дистиллированная	остальное.

5 Домой отпущена через 2,5 часа после наложения повязки, осмотрена на дому через сутки. Жалоб нет. Через 25 дней повязка снята на дому. Отмечено полное заживление язвы.

10 ПРИМЕР 2. Больная З., 71 г., обратилась к хирургу в поликлинику с вазотрофической язвой левой голени. Более 20 лет страдает варикозной болезнью нижних конечностей в стадии декомпенсации. Ранее дважды отмечался поверхностный тромбофлебит. От предложенных неоднократно оперативных вмешательств на венах отказывалась. Использована предложенная повязка с клейкой лечебно-профилактической пастой (ксицинкжелатина) в следующей прописи, мас. %:

15 Ксимедон	12,0
Гидрокортизона гемисукцинат	0,12
Борная кислота	11,0
Цинка окись	20,0
Глицерин	20,0
Желатин	21,0
Вода дистиллированная	остальное.

20 На 40-й день повязка снята. Наступило полное заживление язвы.

Проведенные экспериментальные и лабораторные исследования достоверно показали более высокие прочностные свойства повязки с предложенной клейкой лечебно-профилактической пастой на излом, а также высокую антибактериальную активность по сравнению с известными средствами. В 4 наблюдениях предложенную повязку с клейкой лечебно-профилактической пастой применяли в виде "сапожка", а в 5 производили местные ограниченные аппликации, что давало меньший успех по сравнению с формированием повязки в форме "чулка".

30 Предложенная клейкая лечебно-профилактическая паста в концентрации ингредиентов ниже минимальных оказывает меньший эффект, а в большей - нерациональна.

Клейкая лечебно-профилактическая паста (ксицинкжелатин) позволяет создавать высококачественную упругую марлеклеевую лечебно-профилактическую повязку, способную устойчиво стимулировать репаративные и регенеративные процессы, в поврежденных тканях, оказывать выраженное антисептическое, противомикробное и десенсибилизирующее местное действие при варикозных вазотрофических язвах. Наблюдается длительная, пролонгированная активация хода заживления язвы.

Предложенный состав новой клейкой лечебно-профилактической пасты совместим, легко поддается изготовлению, не теряет своих лечебных свойств при ее использовании.

40 Обнаруженный положительный лечебный эффект предложенной клейкой лечебно-профилактической пасты является неожиданным и не может рассматриваться суммарным эффектом воздействий всех содержащихся в ней ингредиентов.

Предложенная клейкая лечебно-профилактическая паста рекомендуется для широкой реализации в хирургической практике.

45 Формула изобретения

Клейкая лечебно-профилактическая паста для лечения вазотрофических язв, содержащая цинка окись, глицерин, желатин, воду, отличающаяся тем, что в качестве активных компонентов она дополнительно содержит N-(1-β-оксиэтил)-4,6-диметил-дигидропиримидон-2 (Ксимедон), гидрокортизона гемисукцинат и борную кислоту при следующем соотношении компонентов, мас. %:

N-(1-β-оксиэтил)-4,6-диметил-дигидропиримидон-2 (Ксимедон)	10,0-12,0
Гидрокортизон гемисукцинат	0,08-0,12
Борная кислота	9,0-11,0

RU 2 343 922 C2

Цинка окись	18,0-20,0
Глицерин	18,0-20,0
Желатин	19,0-21,0
Вода дистиллированная	остальное

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50