



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

A61K 31/547 (2006.01)

A61K 31/549 (2006.01)

A61K 47/20 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/547 (2022.08); A61K 31/549 (2022.08); A61K 47/20 (2022.08); A61K 47/44 (2022.08); A61K 9/06 (2022.08); A61P 17/02 (2022.08)

(21)(22) Заявка: 2022111820, 29.04.2022

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
29.04.2022

Дата регистрации:
09.01.2023

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 29.04.2022

(45) Опубликовано: 09.01.2023 Бюл. № 1

Адрес для переписки:

620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, ФГАОУ
ВО (Уральский федеральный университет),
Центр интеллектуальной собственности,
Маркс Т.В.

(72) Автор(ы):

Петрова Ирина Михайловна (RU),
Глухарева Татьяна Владимировна (RU),
Калинина Татьяна Андреевна (RU),
Высокова Ольга Александровна (RU),
Хацко Сергей Леонидович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
образования "Уральский федеральный
университет имени первого Президента
России Б.Н. Ельцина" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2122401 C1, 27.11.1998.

ВЫСОКОВА О.А. и др. Оценка
ранозаживляющего действия
спиросочлененного 1,2,3-триазоло[5,1b]-1,3,4-
тиадиазина на модели линейной кожной раны
// Химико-фармацевтический журнал. Том 53,
N7, 2019. С.41-44. КАЛИНИНА Т.А. и др.
Синтез и исследование цис-транс-изомерии
(см. прод.)

(54) Ранозаживляющая мазь для лечения термических ожогов

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к области
фармацевтики, медицины и ветеринарии, а именно
к ранозаживляющим мазям для лечения
термических ожогов. Ранозаживляющая мазь для
лечения термических ожогов, характеризующаяся
тем, что содержит биологически активное
вещество – этиловый эфир 5-(4-этоксibenzoил)-
5,7-дигидроspиро[циклопентан-1,6-[1,2,3]триазоло
[5,1-b][1,3,4]тиадиазин]-3-карбоновой кислоты и
мазевую основу, состоящую из ланолина,
диметилсульфоксида и очищенной воды, при
следующем соотношении компонентов, мас. %:

этиловый эфир 5-(4-этоксibenzoил)-5,7-
дигидроspиро[циклопентан-1,6-[1,2,3]триазоло
[5,1-b][1,3,4]тиадиазин]-3-карбоновой кислоты
0,39-0,41, ланолин 48,6-49,6, диметилсульфоксид
0,43-0,46, вода очищенная – 48,6-49,6.
Вышеуказанное изобретение является простым,
доступным и эффективным средством, обладает
эффективным регенерирующим эффектом,
стимулирующим пролиферацию фибробластов
действием, а также противовоспалительным
эффектом для лечения ожоговых ран кожи. 4 ил.,
1 табл.

(56) (продолжение):

5-(4-метоксибензоил)-6-(4-метоксифенил)-6,7-дигидро-5H-[1,2,3]триазоло[5,1-b][1,3,4]тиадиазина // *Chimica Techno Acta*. 2014. Vol.1. No.2. С.45-49. KALININA, T.A., et al. Synthesis of spiro derivatives of 1,2,3-triazolo[5,1-b][1,3,4]thiadiazines and biological activity thereof // *Chemistry of Heterocyclic Compounds* 2015, 51(6), 589-592.

R U 2 7 8 7 3 7 7 C 1

R U 2 7 8 7 3 7 7 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/547 (2006.01)

A61K 31/549 (2006.01)

A61K 47/20 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 31/547 (2022.08); A61K 31/549 (2022.08); A61K 47/20 (2022.08); A61K 47/44 (2022.08); A61K 9/06 (2022.08); A61P 17/02 (2022.08)

(21)(22) Application: 2022111820, 29.04.2022

(24) Effective date for property rights:
29.04.2022

Registration date:
09.01.2023

Priority:

(22) Date of filing: 29.04.2022

(45) Date of publication: 09.01.2023 Bull. № 1

Mail address:

620002, g. Ekaterinburg, ul. Mira, 19, FGAOU VO
(Uralskij federalnyj universitet), Tsentr
intelektualnoj sobstvennosti, Marks T.V.

(72) Inventor(s):

Petrova Irina Mikhailovna (RU),
Glukhareva Tatiana Vladimirovna (RU),
Kalinina Tatiana Andreevna (RU),
Vysokova Olga Aleksandrovna (RU),
Khatsko Sergei Leonidovich (RU)

(73) Proprietor(s):

Federal State Autonomous Educational
Institution of Higher Education Ural Federal
University named after the first President of
Russia B.N.Yeltsin (RU)

(54) WOUND HEALING OINTMENT FOR THE TREATMENT OF THERMAL BURNS

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceuticals, medicine and veterinary medicine.

SUBSTANCE: present invention relates to the field of pharmaceuticals, medicine and veterinary medicine, namely wound healing ointments for the treatment of thermal burns. Wound healing ointment for the treatment of thermal burns, characterized in that it contains a biologically active substance - 5-(4-ethoxybenzoyl)-5,7-dihydrospiro[cyclopentane-1,6-[1,2,3]triazolo[5,1] ethyl ester -b][1,3,4]thiadiazine]-3-carboxylic acid and an ointment base consisting of lanolin, dimethyl sulfoxide and purified water, in the

following ratio, wt. %: 5-(4-ethoxybenzoyl)-5 ethyl ester ,7-dihydrospiro[cyclopentane-1,6-[1,2,3]triazolo[5,1-b][1,3,4]thiadiazine]-3-carboxylic acid 0.39-0.41, lanolin 48 .6-49.6, dimethyl sulfoxide 0.43-0.46, purified water - 48.6-49.6.

EFFECT: above invention is a simple, affordable and effective tool, has an effective regenerating effect, stimulates the proliferation of fibroblasts, as well as an anti-inflammatory effect for the treatment of skin burn wounds.

1 cl, 4 dwg, 1 tbl

Изобретение относится к мазям с регенерирующим, стимулирующим пролиферацию клеток действием и может быть использовано в медицине, косметологии и ветеринарии для стимуляции регенерации кожи после получения термических ожогов II-III А степени.

Заживление кожных ран представляет собой сложный процесс, включающий несколько стадий, таких как воспаление, формирование грануляционной ткани, эпителизация, накопление коллагена и созревание рубца, ремоделирование. Особо важную роль в процессе регенерации играет пролиферация клеток, являющаяся необходимым условием для успешного заживления повреждения.

Большинство ранозаживляющих препаратов имеют общее ранозаживляющее действие, не направленное на стимуляцию пролиферации определенных клеток.

Широкое использование получили ранозаживляющие мази с биологически активными веществами природного или синтетического происхождения на различных жировых основах - жирах, ланолине, восках, вазелине (Коган Г.Я. Технология лекарственных форм, Медгиз, 1992, с. 209-244).

Известна мазь «Пантенол» (производства MERCKLE, GmbH, Германия), содержащая в качестве активного компонента декспантенол - 5 г, а также вспомогательные вещества: калия сорбат - 0,15 г, ланолиновый спирт - 20 г, ланолин - 10 г, парафин мягкий белый - 10 г, изооктадеканолдиглицеролсукцинат - 3 г, триглицериды среднецепочные - 4 г, натрия цитрат - 0,3 г, лимонной кислоты моногидрат - 0,2 г, воду очищенную - 47,35 г. Препарат обладает регенерирующим действием, стимулирует пролиферацию фибробластов (Электронный справочник лекарственных препаратов «ВИДАЛЬ», 2022; <https://www.vidal.ru/drugs/panthenol>).

Недостатком мази является слабое противовоспалительное действие, ограничивающее применение мази в случае глубоких ран, ожогов большой площади.

В уровне техники известна также мазь «Офломелид» (производства ОАО «Синтез») на полимерной основе. Офломелид обладает антибактериальным, местно-анестезирующим и улучшающим регенерацию тканей действием. Мазь содержит обезболивающий компонент лидокаин, антимикробный компонент офлоксацин и ранозаживляющий компонент метилурацил, а также вспомогательные вещества макрогол 1500 (полиэтиленоксид 1500, полиэтиленгликоль низкомолекулярный 1500), макрогол 400 (полиэтиленоксид 400, полиэтиленгликоль низкомолекулярный 400), пропиленгликоль, метилпарагидроксibenзоат (нипагин или метилпарабен), пропилпарагидроксibenзоат (Электронный справочник лекарственных препаратов «ВИДАЛЬ», 2022; <https://www.vidal.ru/drugs/oflomelid>).

Мазь оказывает выраженное антибактериальное действие, однако не обладает избирательным действием на пролиферацию клеток, что является ее недостатком.

В качестве стимуляторов регенерации широкое применение получили препараты на основе природного сырья животного или растительного происхождения.

Так, известно средство для регенерации тканей, содержащее клетки тканей эмбрионов птиц, несущих на себе рецептор, определяемый специфическими моноклональными антителами (Патент РФ № 2 707 186 C1).

Известен органопрепарат «Солкосерил» (производства LEGACY PHARMACEUTICALS SWITZERLAND, GmbH, (Швейцария). В качестве активного начала Солкосерил содержит стандартизированный депротеинизированный гемодиализат из крови молочных телят (Электронный справочник лекарственных препаратов «ВИДАЛЬ», 2022; <https://www.vidal.ru/drugs/solcoseryl>).

Известно средство для наружного применения, стимулирующее процессы регенерации в коже, обладающее антисептическими и противовоспалительными свойствами,

содержащее АСД фракцию 3, а также цинка оксид, вазелин и крахмал при следующем соотношении компонентов, мас. %: АСД фракция - 3,0-7,0, цинка оксид - 15,0-25,0, крахмал картофельный - 15,0-25,0, вазелин медицинский - до 100,0 (Патент РФ № 2 495 671 С1). Препарат содержит АДС фракцию, являющуюся продуктом сухой перегонки

мясокостной муки крупного рогатого скота. АСД присущи разнообразные клинические эффекты, в том числе антисептический, противовоспалительный, ранозаживляющий.

Недостатком этих средств является трудность стандартизации препаратов ввиду сложности состава, представленного широким спектром разнообразных соединений. Кроме того, препараты обладают высокой аллергизирующей способностью.

В качестве ранозаживляющих препаратов используются средства и на основе растительного сырья.

Известна мазь для лечения ожогов (Патент РФ № 2 523551), содержащая биологически активные вещества - пчелиный подмор в количестве 21-23 мас. %, зверобойное масло в количестве 12-14 мас. %, прополис в количестве 10-12 мас. % и воск пчелиный в количестве 7-9 мас. %, а также вазелин и ланолин в качестве мазевой основы.

Известна противоожоговая мазь (Патент РФ № 2163800), содержащая козий жир в количестве 26,5-29,5 мас. %, говяжий жир в количестве 26,5-29,5 мас. %, воск пчелиный - 3,5-4,5 мас. %, яичное масло - 5,5-8,5 мас. %, ладан - 0,3-0,7 мас. % и подсолнечное масло - остальное.

Недостатками мазей являются недостаточный спектр терапевтической активности, высокая аллергизирующая способность компонентов, невысокий ранозаживляющий потенциал ввиду отсутствия стимулирующего действия на пролиферацию клеток, отсутствие противовоспалительного действия, трудность стандартизации сырья ввиду природного происхождения.

В качестве стимуляторов регенерации используют препараты с иммуностимулирующими пептидами.

Так, известна ранозаживляющая композиция, включающая иммуностимулирующие пептиды, мазевую основу и водосодержащий растворитель (Патент РФ № 2 122 401 С1). Композиция предназначена для лечения плохо заживающих ран, язв и других повреждений, особенно осложненных воспалительными процессами. Композиция содержит в качестве активного начала смесь оксиэтилированного ланолина и интерлейкина-1 при следующем соотношении ингредиентов в конечном продукте, мас. %: оксиэтилированный

ланолин - 0,04-25, интерлейкин-1 - 10^{-5} - $5 \cdot 10^{-7}$, вода или изотонический раствор - 1,96-25, мазевая основа - 74,6-98. Активное начало может дополнительно содержать 0,09-1,0 мас. % анестезина. В качестве мазевой основы применяют ланолин, вазелин, вазелиновое масло, спирты шерстяного воска.

Недостатком данного средства является возможность возникновения аллергических, а также сосудистых реакций.

1,2,3-Триазолы относятся к важному классу гетероциклических соединений, представляющих практический интерес благодаря их фармакологическим свойствам. 1,2,3-Триазолы обладают антимикробной, противовирусной, противоопухолевой активностью. Для ряда соединений показан стимулирующий эффект на пролиферацию клеток.

Производные 1,2,3-триазолов используются как инсектициды и фунгициды. Так, известен способ лечения грибковой инфекции с помощью фармацевтической композиции, содержащей соединения триазола (Патент РФ № 2276670).

Предлагаемая нами мазь в качестве активного начала содержит этиловый эфир 5-

(4-этоксibenзоил)-5,7-дигидроspиро[циклопентан-1,6-[1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазин]-3-карбоновой кислоты. Проведенный патентно-информационный поиск показал, что комбинация компонентов мази не встречается в известных лечебных мазях подобного назначения. Не найдено ранозаживляющих средств, содержащих этиловый эфир 5-(4-этоксibenзоил)-5,7-дигидроspиро[циклопентан-1,6-[1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазин]-3-карбоновой кислоты или схожее вещество из класса [1,2,3]триазоло[5,1-*b*]-1,3,4-тиадиазина.

Мазь для лечения ран в заявляемом составе разработана впервые.

Техническим результатом заявляемого изобретения является создание простого, доступного и эффективного средства - ранозаживляющей мази, обладающей эффективным регенерирующим эффектом, стимулирующим пролиферацию фибробластов действием, а также противовоспалительным эффектом для лечения ожоговых ран кожи.

Заявленное изобретение поясняется нижеприведенными примерами. В примерах приведены отсылки на иллюстрирующие материалы.

Предлагаемая мазь содержит биологически активное вещество - этиловый эфир 5-(4-этоксibenзоил)-5,7-дигидроspиро[циклопентан-1,6-[1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазин]-3-карбоновой кислоты, а также мазевую основу - ланолин, ДМСО и очищенную воду, при следующих соотношениях компонентов, мас. %: - 0,40, 49,58, 0,44 и 49,58.

Предлагаемое сочетание компонентов мази в экспериментально подобранном, оптимальном количестве, обеспечивает получение заявляемого терапевтического эффекта. Иные соотношения взятых компонентов не позволяют достичь необходимого терапевтического эффекта.

Активное вещество - этиловый эфир 5-(4-этоксibenзоил)-5,7-дигидроspиро[циклопентан-1,6-[1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазин]-3-карбоновой кислоты - это бледно-розовое кристаллическое вещество с температурой плавления 178°C. Хорошо растворимо в этаноле, ацетоне, хлороформе и диметилсульфоксиде. Ранее была установлена его способностью стимулировать пролиферацию фибробластов человека (Калинина Т.А., Быстрых О.А., Поздина В.А., Глухарева Т.В., Улитко М.В., Моржерин Ю.Ю. Синтез спиропроизводных 1,2,3-триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов и их биологическая активность / Химия гетероциклических соединений, 2015, т. 51, стр. 589-592). Также было показано, что это соединение ускоряет заживление линейных кожных ран у крыс, оказывая стимулирующее действие на пролиферацию фибробластов кожи и увеличивая регенеративный потенциал поврежденной ткани (О. А. Vysokova, A. V. Zhdanova, I. M. Petrova, S. Yu. Medvedeva, T. A. Kalinina, S. L. Khatsko, T. O. Kolesnikova, T. V. Glukhareva, Yu. Yu. Morzherin. Assessment of the wound-healing action of spiroconjugated 1,2,3-triazolo[5,1-*b*]-1,3,4-thiadiazine in a linear skin wound model / *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2019, Vol. 53, No. 7, pages 642-645).

Ланолин (Lanolinum) - природный продукт, содержащий смесь сложных эфиров холестерина, изохолестерина и высших жирных кислот, а также до 10 % свободных стеаринов. Благодаря этому ланолин обеспечивает питание и обмен веществ не только в поверхностных слоях кожи, но и в глубоких подкожных слоях, что стимулирует более активную регенерацию поврежденных тканей.

Диметилсульфоксид (Dimethyl sulfoxide) - противовоспалительное средство для наружного применения. Механизм действия связан с инактивацией гидроксильных радикалов и улучшением метаболических процессов в очаге воспаления, снижением скорости проведения возбуждающих импульсов в периферических нейронах. Оказывает

местно-анестезирующее, местное противовоспалительное, анальгетическое и противомикробное действие, обладает некоторой фибринолитической активностью. Проникает через кожу и другие биологические мембраны, повышает их проницаемость для лекарственных веществ.

- 5 Мазь для кожного нанесения животным, содержащую 0,39- 0,41% (масс.) действующего вещества готовили следующим образом: 800 мг 1,2,3-триазола диспергировали в 800 мкл диметилсульфоксида и добавляли этот раствор к 100 г ланолина, расплавленного при 50°C на водяной бане. К полученной мази при интенсивном перемешивании постепенно добавляли 100 г стерильной воды и
- 10 размешивали до однородной консистенции.

Готовая мазь представляет из себя вязкую однородную массу светло-оранжевого цвета со слабым запахом диметилсульфоксида.

Готовую мазь хранили в закупоренной таре из темного стекла при 3-5°C.

- 15 Ранозаживляющий эффект изготовленной мази апробирован в опытах на белых крысах. Исследования были проведены с соблюдением этических принципов экспериментов над животными в соответствии с положением Директивы 2010/63/eu (Электронный ресурс https://ruslasa.ru/wp-content/uploads/2017/06/Directive_201063_).

- Предварительно мазь заявляемого состава для кожного применения была исследована на предмет токсичности согласно протоколам теста ОЭСР № 410
- 20 (Электронный ресурс https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-410-repeated-dose-dermal-toxicity-21-28-day-study_9789264070745-en). По результатам тестирования предлагаемая мазь не токсична, не вызывает аллергических реакций.

Для изучения ранозаживляющего действия мази было сформировано 4 группы животных по 6 особей в каждой:

- 25 I. Контрольная - крысы, не подвергавшиеся лечению ожоговой раны;
 II. Крысы, на раны которых наносилась *мазевая основа*;
 III. Крысы, подвергавшиеся лечению ожоговой раны предлагаемой мазью;
 IV. Крысы, на раны которых наносился препарат Пантенол-Тева.

- Чтобы избежать эффектов мазевой основы, в эксперимент были введены группа
- 30 животных, на кожные раны которых наносилась мазевая основа. Основа готовилась аналогично тестируемой мази, без добавления действующего вещества (при постоянном размешивании на водяной бане при 50°C к 100 г ланолина добавляли 800 мкл диметилсульфоксида, далее при интенсивном перемешивании до однородной консистенции постепенно добавляли 100 г стерильной воды).

- 35 Для оценки ранозаживляющего эффекта тестируемого вещества был выбран препарат сравнения (прототип), широко применяющийся в клинической практике для местного лечения ожогов кожи до III А степени - пантенол (Пантенол-Тева, Merckle GmbH, Германия), являющийся стимулятором регенерации тканей и обладающий стимулирующим эффектом на пролиферацию фибробластов.

- 40 Для моделирования ожоговых ран шерсть на дорсальной поверхности животных выщипывалась вдоль позвоночника на ширину 300 мм и длину 400 мм. Ожог наносился в межлопаточной области путём прикладывания к депилированному участку кожи (3,0 × 3,0 см) раскаленных гирек из медицинской стали размером 2,0 × 2,0 см на 30 секунд, что позволило воспроизвести стандартный по размеру и глубине ожог III А
- 45 степени. Перед нанесением ожога крысам вводился анальгин в количестве 0,2 мл в мышцу бедра.

Через 30 минут после моделирования ран животным опытных групп наносили на раневую поверхность мазевую основу, изучаемую мазь или пантенол соответственно.

Животные контрольной группы не получали лечения.

Метод нанесения препаратов крысам - накожный, являющийся аналогом местного применения. Препараты наносили на область раны в течение 14 дней один раз в день в количестве 0,2 г. После нанесения препаратов животные помещались в индивидуальные

клетки на 30 минут, для предотвращения слизывания препаратов.

Животных выводили из эксперимента на 21-е сутки передозировкой диэтилового эфира.

Раны фотографировались на цифровой аппарат Nikon D3000 на 1-е, 7-е, 14-е и 21-е

сутки эксперимента, фотографии высокого разрешения затем анализировались в

программе ImageJ с целью точного расчета площади поражения.

Для морфологического исследования биологический материал забирали таким

образом, чтобы захватывалась область раны и неизмененных тканей. Для

гистологического исследования кожу фиксировали в 10 % нейтральном формалине,

затем промывали в проточной воде, обезжизняли в спиртах возрастающей

концентрации и в хлороформе, затем пропитывали парафином и готовили парафиновые

блоки. Толщина гистологических срезов составляла 3-5 мкм.

Для выявления общей гистологической картины была использована окраска гематоксилином и эозином.

Для выявления общей гистологической картины была использована окраска

гематоксилином и эозином. С помощью этой методики оценивались структурные

изменения кожи, включающие в себя состояние эпидермиса, дермы, гиподермы, сосудов микроциркуляторного русла.

Для оценки изменений волокнистого компонента соединительной ткани применяли окраску пикрофуксином по Ван-Гизону.

Проводили морфо-количественный анализ регенерата с помощью светового

микроскопа при увеличении в 200 или 400 раз. Для получения цифровых фотографий

с гистологических препаратов использовали микроскопы Leica DFC 420 и Zeiss Primo

Star. С помощью программы TourView проводили морфометрические измерения.

Морфо-количественный анализ включал в себя измерение площади раны, мм²,

определение числа фибробластов и фиброцитов. Подсчет количества клеток проводили в 10 случайных полях зрения.

Статистическую обработку результатов проводили, используя компьютерные

программы «Microsoft Excel» и «Статистика 10.0». Вычислялось среднее и стандартное

отклонение. Для оценки значимости различий между группами использовали критерий

Манна-Уитни. При вероятности ошибки (p)<0,05 различия между средними значениями считались достоверными.

При визуальной оценке раны выявлены следующие закономерности. К концу первых

суток после нанесения ожога на поверхности ожоговой раны отсутствовал струп, края

раны отечны, гиперемизированы, кожа в ране белесого цвета с включением багрово-

красных участков.

В контрольной группе струп на поверхности ожоговой раны формировался к 5-м

суткам, при этом перифокально отмечались гиперемия, язвенные дефекты. Во всех

опытных группах струп на поверхности раны формировался раньше - к 3-м суткам

эксперимента. Однако, в группе «пантенол» под струпом наблюдалось гнойное

осложнение раны с язвенными дефектами. При использовании предлагаемой мази

наблюдалось умеренное нагноение под струпом, формирование единичных язвенных дефектов.

К 7-м суткам эксперимента струп на поверхности ожоговой раны сохраняется,

гнойного осложнения ран не наблюдается. На 14-е сутки наблюдается отторжение струпа во всех группах кроме контрольной. Однако, в группе с использованием мазевой основы перифокально отмечалась гиперемия и некротические дефекты, а в группе «пантенол» незначительное нагноение.

5 К 21-м суткам эксперимента во всех группах большая часть дефекта эпителизирована. Не наблюдается гиперемии, отека, гноя, гнойных осложнений или язвенных дефектов в эпителизированной области (Фиг.1).

Таким образом, при использовании мази с триазолотиадиазинном процесс заживления раны ускоряется, струп отторгается быстрее, не наблюдается язвенных дефектов и
10 гноя, гнойного осложнения раны.

При анализе динамики заживления ожоговой раны прослеживались следующие особенности. На первые сутки после нанесения ожоговой травмы площадь поражения во всех группах была соразмерной, составляя в среднем $276,213 \pm 5,390 \text{ мм}^2$. К 3-м суткам площадь раны в экспериментальных группах увеличивается ввиду развития
15 воспалительной реакции в ответ на повреждение.

Во всех группах площадь раны стремительно сокращается к 14-м суткам эксперимента, что связано с формированием грануляционной ткани, переходу раневого процесса в стадию пролиферации. Однако, уже на 7-е сутки в группе с использованием предлагаемой мази отмечалось достоверно значимое уменьшение площади раны в
20 среднем до $211,205 \pm 19,414 \text{ мм}^2$.

К 21-м суткам эксперимента раневой процесс переходит в стадию рубцевания и ремоделирования рубцовой ткани, однако, полной ликвидации дефекта ни в одной из групп не происходит, в центре ожоговой раны сохраняются язвенные дефекты. Однако,
25 в группе с использованием мази отмечается значительное уменьшение раны до $8,274 \pm 2,134 \text{ мм}^2$, что достоверно ($p < 0,05$) меньше значений для групп сравнения (Фиг.2).

Таким образом, при использовании триазолотиадиазина регенераторные процессы идут интенсивнее, отторжение струпа и эпителизация раневого дефекта происходит в более короткие сроки.

30 При анализе гистологических препаратов выявили, что к 21-м суткам эксперимента в контрольной группе не происходит полноценной эпителизации значительной части дефекта. Эпителизация происходит по краевому типу, тогда как значительная по площади центральная поверхность ожоговой раны покрыта струпом, под которым не формируется эпидермис. На границе с гиподермой отмечается воспалительный
35 инфильтрат (Фиг.3, I: 1 - струп на поверхности раны, 2 - грануляционная ткань с признаками воспалительной реакции).

В дерме грануляционная ткань содержит многочисленные фибробласты с признаками функциональной активности, фиброцитов меньшее количество. Сосуды дермы многочисленны, полнокровны с четкими признаками эритростаза. Волокнистый
40 компонент представлен тонкими пучками коллагеновых волокон, имеющими прямой ход, что отражает незрелость рубца (Фиг.4, I: стрелка указывает на пучки коллагеновых волокон).

В группе с использованием мазевой основы большая часть дефекта эпителизирована. Грануляционная ткань содержит волокнистый компонент, также отмечаются
45 фибробласты с признаками функциональной активности, большое количество

фиброцитов (Фиг.3, II: 3 - новообразованный эпидермис; Фиг.4, II: стрелка указывает на пучки коллагеновых волокон). Сосудистые реакции выражены в меньшей степени, снижается общее количество сосудов, а также число сосудов с явлениями стаза и

диапедеза. Выраженная воспалительная реакция отсутствует.

При использовании пантенола наблюдается почти полная эпителизация дефекта. Однако, толщина эпидермиса неравномерная: отмечаются фокусы акантоза (Фиг.3, IV: 5). До гиподермы формируется грануляционная ткань с развитым волокнистым компонентом. Рубец более зрелый в поверхностных слоях дермы, тогда как вблизи гиподермы представлен преимущественно фибробластами (Фиг.4, IV). На границе с гиподермой сосуды расширены и полнокровны.

В группе с использованием предлагаемой мази дефект почти полностью эпителизован (Фиг.3, III: 4). В дерме до границы с гиподермой формируется рубец с выраженным волокнистым компонентом, среди клеток отмечаются фибробласты и большее количество фиброцитов, однако, общее количество клеток в ткани невелико (Фиг.3, III). Коллагеновые волокна собраны в толстые, массивные пучки, имеющие извитой ход (Фиг.4, III). Воспалительный инфильтрат не наблюдается. Сосуды немногочисленны, без признаков стаза и диапедеза.

Фибробласты играют ключевую роль при восстановлении целостности кожного покрова, создают оптимальные условия для функционирования других клеток. Их количество велико в фазу пролиферации, которая при эффективном лечении приходится примерно на 14-е сутки эксперимента. Фиброциты же, являясь дефинитивными клетками, свидетельствуют о приобретении грануляционной тканью зрелости.

К 21-м суткам эксперимента между группами нет достоверной разницы в количестве фибробластов, что связано с продолжением процессов регенерации, так как ни в одной из групп не отмечалось полного заживления раны. Однако, количество фиброцитов, а значит и общее количество клеток достоверно ниже в группе с использованием мази (Табл.1). По всей видимости, пик пролиферативной активности приходится на более ранние фазы раневого процесса, а к 21-м суткам на фоне высокой пролиферативной деятельности быстрее формируется рубцовая ткань, содержащая меньшее количество клеточных элементов. Большая часть клеток фибробластического дифферона представлена фиброцитами, что свидетельствует о приобретении рубцовой тканью зрелости. Триазолотиадиазин проявляет стимулирующее действие на фибробласты кожи, интенсифицируя их пролиферативную активность, а также, вероятно, ускоряет их дифференцировку в фиброциты, что обуславливает выраженное развитие волокнистого компонента и формирование рубца.

Таблица 1		
Группа	Количество фибробластов	Количество фиброцитов
I	30,525±1,834	67,625±9,979*
II	21,425±3,370	78,1±2,601*
III	25±2,537	52±7,736
IV	29,3±2,989	67,425±2,05*

*Примечание - * различие с III группой достоверно ($p<0,05$)*

При оценке особенностей течения раневого процесса установили, что при использовании мази предлагаемого состава отчетливо ускоряется течение раневых процессов репаративной регенерации после термического повреждения: воспалительные процессы носят умеренный характер, в более короткие сроки формируется клеточный, а затем и волокнистый компонент в зоне повреждения. Гистологические исследования свидетельствуют о наличии ранозаживляющего, стимулирующего пролиферацию фибробластов действия, а также слабовыраженного противовоспалительного действия мази.

(57) Формула изобретения

Ранозаживляющая мазь для лечения термических ожогов, характеризующаяся тем, что содержит биологически активное вещество – этиловый эфир 5-(4-этоксibenзоил)-5,7-дигидроspиро[циклопентан-1,6-[1,2,3]триазоло[5,1-b][1,3,4]тиадиазин]-3-карбоновой кислоты и мазевую основу, состоящую из ланолина, диметилсульфоксида и очищенной воды, при следующем соотношении компонентов, мас. %:

Этиловый эфир 5-(4-этоксibenзоил)-5,7-
дигидроspиро[циклопентан-1,6-[1,2,3]
триазоло
[5,1-b][1,3,4]тиадиазин]-3-карбоновой
кислоты
Ланолин
Диметилсульфоксид
Вода очищенная

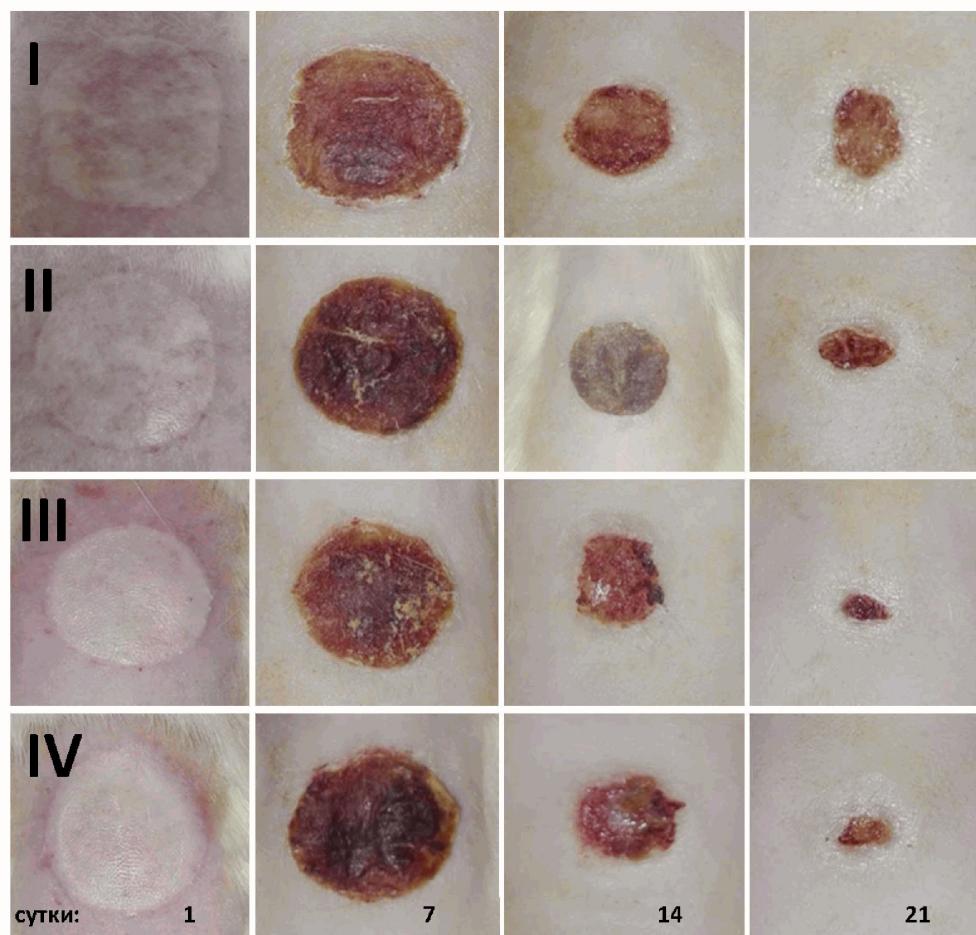
0,39–0,41

48,6–49,6

0,43–0,46

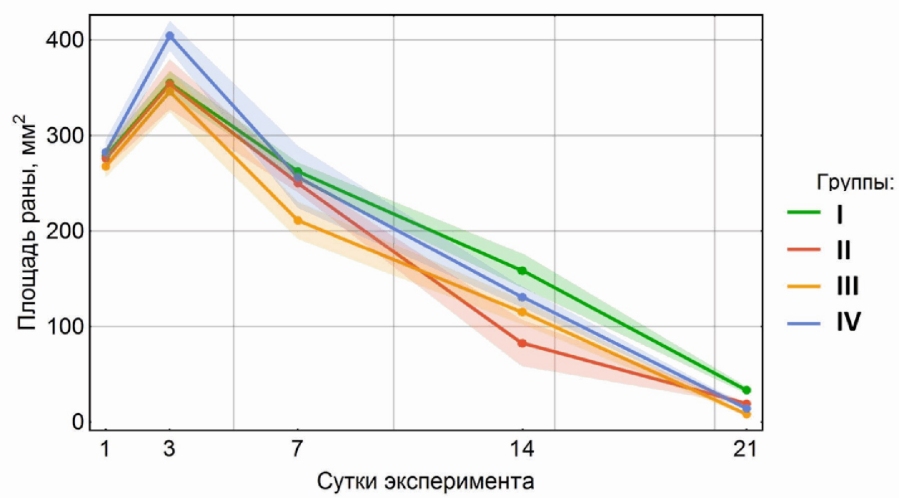
48,6–49,6

1

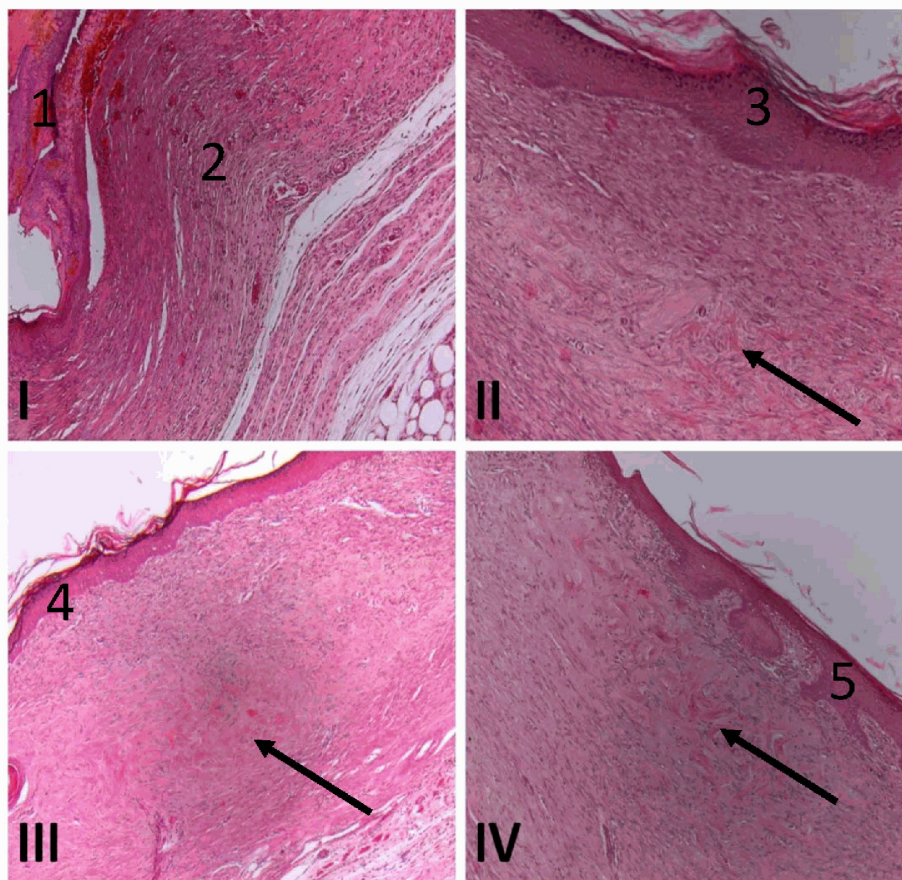


Фиг. 1

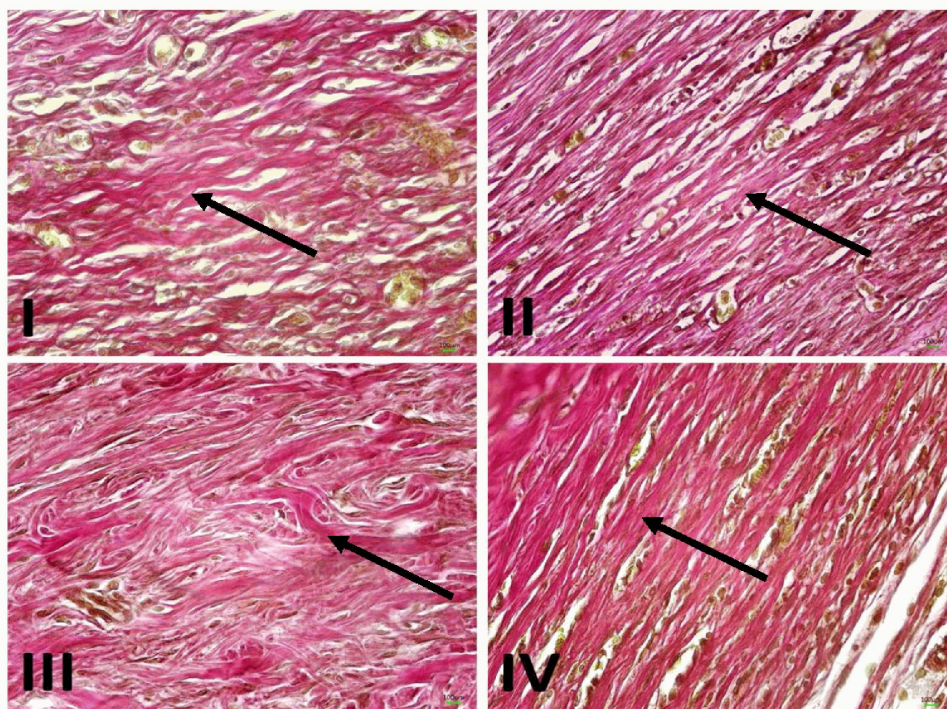
2



Фиг.2



Фиг. 3



Фиг. 4