

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 113605

**ЗАСТОСУВАННЯ N-СТЕАРОЇЛЕТАНОЛАМІНУ ЯК
ЛІКАРСЬКОГО ЗАСІБУ З КОМПЛЕКСНОЮ ДІЄЮ ДЛЯ
ЛІКУВАННЯ ТЕРМІЧНИХ ОПІКІВ ШКІРИ ІІІ СТУПЕНЯ ТА
ПРОФІЛАКТИКИ Й ЛІКУВАННЯ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ**

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 10.02.2017.

В.о. Голови Державної служби
інтелектуальної власності України

А. А. Малин



(19) UA

(51) МПК (2016.01)
A61K 31/00
A61K 31/20 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)

(21) Номер заявки: u 2016 06900

(22) Дата подання заявки: 24.06.2016

(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.02.2017

(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: 10.02.2017, Бюл. № 3

(72) Винахідники:
Гула Надія Максимівна, UA,
Чумак Анатолій Андрійович, UA,
Бердишев Андрій Геннадійович, UA,
Косякова Галина Василіївна, UA,
Горідько Тетяна Миколаївна, UA,
Мегедь Олена Федорівна, UA,
Онопченко Олександра Вікторівна, UA

(73) Власник:
ІНСТИТУТ БІОХІМІЇ ІМ. О.В. ПАЛЛАДІНА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ,
вул. Леонтовича, 9, м. Київ, 01601, Україна, UA

(54) Назва корисної моделі:

ЗАСТОСУВАННЯ N-СТЕАРОЇЛЕТАНОЛАМІНУ ЯК ЛІКАРСЬКОГО ЗАСІБУ З КОМПЛЕКСНОЮ ДІЄЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТЕРМІЧНИХ ОПІКІВ ШКІРИ ІІІ СТУПЕНЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ Й ЛІКУВАННЯ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ

(57) Формула корисної моделі:

1. Застосування N-стеароїлетаноламіну як лікарського засобу з комплексною дією для лікування термічних опіків шкіри ІІІ ступеня та профілактики й лікування опікової хвороби.
2. Застосування за п. 1, де N-стеароїлетаноламін застосовують перорально у вигляді твердих і рідких лікарських форм і трансдермально в вигляді рідких лікарських форм у дозах 0,1-10,0 мг/кг маси тіла.



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **113605** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
A61K 31/00
A61K 31/20 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2016 06900**
(22) Дата подання заявки: **24.06.2016**
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **10.02.2017**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.02.2017, Бюл.№ 3**

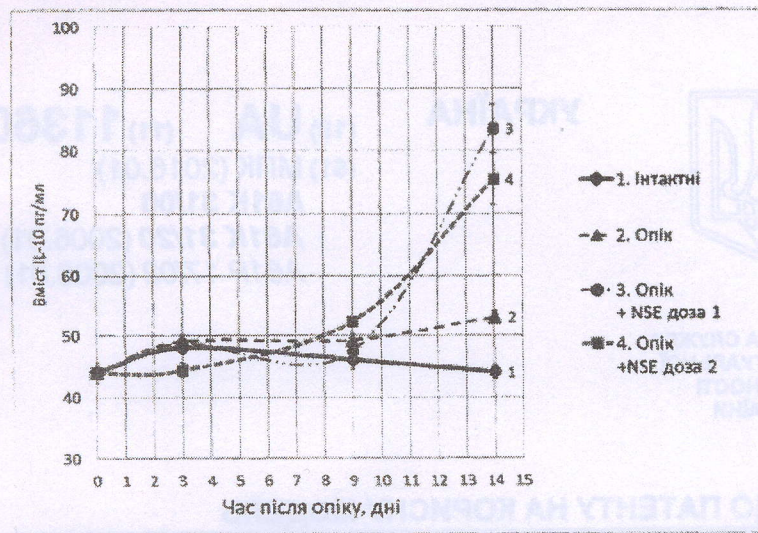
(72) Винахідник(и):
Гула Надія Максимівна (UA),
Чумак Анатолій Андрійович (UA),
Бердишев Андрій Геннадійович (UA),
Косякова Галина Василіївна (UA),
Горідько Тетяна Миколаївна (UA),
Мегедь Олена Федорівна (UA),
Онопченко Олександра Вікторівна (UA)
(73) Власник(и):
ІНСТИТУТ БІОХІМІЇ ІМ. О.В. ПАЛЛАДІНА
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК
УКРАЇНИ,
вул. Леонтовича, 9, м. Київ, 01601, Україна
(UA)

(54) ЗАСТОСУВАННЯ N-СТЕАРОЇЛЕТАНОЛАМІНУ ЯК ЛІКАРСЬКОГО ЗАСІБУ З КОМПЛЕКСНОЮ ДІЄЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТЕРМІЧНИХ ОПІКІВ ШКІРИ ІІІ СТУПЕНЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ Й ЛІКУВАННЯ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ

(57) Реферат:

Застосування N-стеароїлетаноламіну як лікарського засобу з комплексною дією для лікування термічних опіків шкіри ІІІ ступеня та профілактики й лікування опікової хвороби.

UA 113605 U



Фіг. 2

Корисна модель належить до біології, медицини й фармакології та може бути застосована як засіб з комплексною дією для лікування термічних опіків шкіри III ступеня та лікування й профілактики опікової хвороби.

Для лікування термічних опіків шкіри та опікової хвороби застосовують цілий спектр різноманітних лікарських засобів для місцевого лікування опікової рани, боротьби з інфекцією, корекції метаболічних порушень, купірування больового синдрому та збудження.

Відомо, що для місцевого лікування неглибоких опікових ран шкіри в Україні широкого застосування отримали препарати на основі декспантенолу - похідного пантотенової кислоти, дія якого спрямована на регенерацію ушкоджених ділянок шкіри. Це такі препарати, як "Пантенол", "Д-Пантенол", "Бепантен", "Пантенол-Ратіофарм" [1]. У той же час ці препарати не можна застосовувати на так званих "мокрих" ранах, при застосуванні цих препаратів існує загроза виникнення алергічних реакцій.

Для лікування опіків застосовуються мазі та спреї, що містять антисептики. Відомо препарат "Олазол" - спрей [1], що містить левоміцетин - антибіотик широкого спектру дії, обліпихову олію, що володіє регенеруючою дією, та анестезин для місцевого знеболення. Недоліком цього препарату є застереження щодо його тривалого застосування, яке може спричинити порушення функції нирок, виникнення гострих та хронічних токсичних реакцій - нудоти, блювоти, діареї, десквамації епітелію, судом, олігурії тощо. Крім того, застосування препарату "Олазол" протипоказане вагітним жінкам, годуючим матерям та дітям. Не рекомендується також наносити препарат на великі ділянки шкіри.

Відомо, що для корекції метаболічних порушень, спричинених розвитком опікової хвороби, застосовують вітамінні комплекси, а також стероїдні анаболічні препарати - "Ретаболіл" та "Неробол" [2]. Але ці препарати в разі їх застосування у високих дозах у пубертатному віці можуть викликати призупинення росту, у жінок - вірилізацію, пригнічення функції яєчників, порушення менструального циклу тощо. Вони протипоказані при гормонозалежних пухлинах, вагітності та нефротичному синдромі.

В основу корисної моделі, що заявляється, поставлена задача створення нового ефективного протиопікового лікарського засобу комплексної дії, що проявляє виражені протизапальні, антиалергічні, антиоксидантні, ранозагоювальні властивості, та який здатний усувати системну дію опікової травми на організм і гальмувати розвиток опікової хвороби. Цей препарат має бути фізично та хімічно стійким у зовнішньому та внутрішньому середовищі організму, не проявляти побічної дії, бути ефективним як при пероральному, так і при трансдермальному застосуванні.

Задачу вирішують шляхом застосування NSE як засобу для лікування термічних опікових ран, що забезпечує прискорення загоєння опікових ран за рахунок пригнічення неконтрольованого запалення, стимуляції репаративних процесів у зоні опіку, антиоксидантної, мембранопротекторної та адаптогенної дії.

Відомо, що NSE застосовується як лікарський засіб для фармакотерапії атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, стенокардії спокою та напруги, гострого коронарного синдрому, за при функціональних та органічних уражень печінки й консервації донорських органів, для лікування станів, що супроводжуються ішемією та гіпоксією органів і тканин, реперфузійним синдромом, оксидативним стресом, для запобігання розвитку незворотних структурних змін мембран, для істотного підвищення резистентності органів і тканин до дії ушкоджуючих чинників у людини та тварини [3], і як ефективний антиалергічний та протизапальний засіб [4].

NSE - етаноламід стеаринової кислоти біла кристалічна речовина (брутто-формула $C_{20}H_{41}NO_2$), розчинна в неполярних розчинниках, молекулярна маса 327,545, щільність $0,9 \pm 0,1$ г/см³, температура займання $247,7 \pm 24,0$ °C, температура кипіння $486,0 \pm 28,0$ °C при 760 мм рт. ст.

Завдяки протизапальним, ранозагоювальним мембранопротекторним, антизапальним та адаптогенним властивостям, відсутності токсичної та побічної дії на організм, хімічної стійкості в зовнішньому та внутрішньому середовищах організму, NSE знайшов застосування як засіб для лікування термічних опіків шкіри та лікування й профілактики опікової хвороби. Він може бути застосований перорально у вигляді твердих і рідких форм для внутрішнього вживання та у вигляді м'яких і рідких лікарських форм для зовнішнього застосування.

Результати гістологічних і біохімічних досліджень, що обґрунтовують можливість застосування NSE для лікування опікових ран і лікування й профілактики опікової хвороби, наведено в наступних прикладах.

Приклад 1. Результати гістологічного аналізу зон термічного опіку шкіри за дії NSE при моделюванні опікової травми в щурів.

У дослідженні використовують щурів-самців із масою тіла 350-450 г. Опікову рану III ступеня викликають під загальним нембуталовим наркозом шляхом прикладання на депільовану шкіру стегна правої задньої кінцівки протягом 15 с металевого циліндра, нагрітого до температури 100 °С, площа основи якого дорівнює 12,56 см².

5 Щурів розподіляють на 5 експериментальних груп. У першій групі щури лишаються інтактними (n=3). У щурів 2, 3 та 4-ї груп викликають дозований опік III ступеня способом, що описаний вище. Тварини 2-ї групи з опіками залишаються контрольними (не отримують лікування) (n=3). Щурам 3-ї групи (n=3) щоденно вводять per os водну суспензію NSE в дозі 0,1 мг/кг маси тіла та наносять на місце опіку водну суспензію NSE концентрації 0,15 мг/мл (доза 1).
 10 Щурам 4-ї групи (n=3) щоденно вводять per os водну суспензію NSE в дозі 1 мг/кг маси тіла та наносять на місце опіку водну суспензію NSE концентрації 1 мг/мл (доза 2). Щурам 5-ї групи (n=3) щоденно вводять per os водну суспензію NSE в дозі 10 мг/кг маси тіла та наносять на місце опіку водну суспензію NSE концентрації 15 мг/мл (доза 3). Лікування триває 14 днів. Після закінчення лікування тварин декапітують під нембуталовим наркозом, відбирають зразки шкіри в зоні опіку та контралатеральної ділянки тіла. Зразки шкіри фіксують у 10 %-му розчині забуференого формаліну й опрацьовують за загальноприйнятою гістологічною методикою [5].
 15 Парафінові зрізи забарвлюють гематоксилін-еозином. Мікроскопічне дослідження проводять на світловому мікроскопі при збільшенні 10x20.

20 За одержаними експериментальними даними термічний опік II-III ступеня призводить до деструктивних змін верхніх шарів шкіри, дерми та м'язів, що знаходяться під шкірою. Мікроскопічно розрізняються наступні зони термічного ураження шкіри: 1) струп, гнійно-некротичні маси; 2) зона грануляцій з гострою/підгострою запальною інфільтрацією; 3) зона склерозуючих грануляцій; 4) зона ураження м'язового шару; 5) за м'язовим шаром зона набряку з помірними клітинними проявами запальної реакції та проліферацією клітин типу фіброblastів.
 25 На 14 добу зберігається розташована нижче грануляційна тканина, що інтенсивно інфільтрована поліморфонуклеарами й частково фіброзована. Запальний інфільтрат розповсюджується на м'язовий шар і ушкоджує його.

30 Застосування NSE в дозі 1 сприяє зменшенню інтенсивності запальних процесів у зоні опіку та зміні співвідношення між активним запаленням, фіброзом і шириною зони ушкодження й фіброзування. Загалом ширина ушкодженого шару м'язової тканини під ділянкою опіку в цих щурів вужча, ніж у нелікованих тварин. У тварин 3-ї групи постійно присутні ознаки епідермізації, у краях рани можливі помірні гіперпластичні реакції епітелію. Спостерігається підростання епітелію під струп, епідермізація поверхні повна в периферичних, менше уражених і вже загоєних ділянках і в центральній, найбільш ушкодженій зоні.

35 Загалом, при лікуванні опікової рани за дії NSE дозою 1 на відміну від нелікованих тварин запальний клітинний інфільтрат у зоні опіку є немасивним із тонкими згладженими зонами, але все ще руйнує м'яз, посилюються процеси фіброзування та утворення епітелію. Це свідчить про прискорення загоєння опікової рани в щурів у разі лікування NSE дозою 1.

40 При лікуванні опікової рани за дії NSE дозою 2 зоні опіку виявляються світлі струпи, які досить щільно прилягають до поверхні рани і погано відшаровуються. Мікроскопічно спостерігається формування чіткої демаркаційної зони. Як і в попередніх групах, вираженість опікової реакції варіює у різних тварин, але, на відміну від попередніх груп, більше виражені судинні реакції і розвиток демаркаційної зони і грануляційної тканини. Нижче зони ураження спостерігається зона набряку з невеликою кількістю клітин, під ним - виражена активна дифузно-осередкова проліферація капілярів у сполученні із клітинною інфільтрацією різного ступеню вираженості. Частина капілярів розширена, повнокровна. Периваскулярно - накопичення поліморфноядерних лейкоцитів. Проліферація капілярів та розвиток грануляційної тканини виглядають помірними, розташовуються дифузно- або дифузно-осередково у сполученні із помірною запальною інфільтрацією, набряком, слабкою початковою
 45 фібропластичною реакцією. Таким чином, спостерігаються інтенсивні фібропластичні реакції в грануляційній тканині, що свідчить про загоєння опікової рани за дії NSE в дозі 2.

50 При лікуванні опікової рани за дії NSE дозою 3 у тварин у зоні опіку, на відміну від доз 1 та 2, спостерігаються більш виражені склеротичні зміни, які нівелюють різницю в структурі різних зон, хоча зберігається певне структурування. Межі зон нечіткі, а самі зони досить неширокі. Зона реакції на опік виходить за межі м'язового шару, але в останньому в ділянках, де він збережений, спостерігається дистрофічний процес в області м'яза, що свідчить про те, що він або не був зруйнований, або вже відновився. Струп представлений фрагментом денатурованих структур шкіри, нижня поверхня струпу щільно прилягає до дна рани і важко від нього відшаровується. Запальні клітини в зоні фіброзу зберігаються, але кількість їх значно зменшена
 55 й ступінь інфільтрованості тканини в цілому значно нижча, ніж в інших групах. Присутні ознаки

епідермізації, у краях рани помірні гіперпластичні реакції епітелію, підростання епітелію під струп, епідермізація поверхні повна в периферичних менше уражених і вже загоєних ділянках.

5 У цілому застосування NSE в дозах 1, 2 та 3 приводить до прискорення загоєння опікової рани в щурів (таб.). Зокрема, через 14 днів у зоні опіку зменшується товщина струпу та збільшується його міцність, зменшується запальний інфільтрат, посилюються процеси фібрування та ангіогенезу.

При лікуванні опіків за дії NSE всіх доз (1, 2, так і дозою 3) спостерігається прискорення загоєння опікової рани. На 14 добу лікування дозою 1 та 2 у 2/3 щурів рана майже загоюється та частково відновлюється волосяний покрив).

10 При лікуванні опіків за дії NSE дозою 2 відбуваються більш інтенсивні процеси: 14 добу майже в 100 % щурів рана загоюється повністю.

Використання NSE у дозі 3, порівняно з дозами 1 та 2 має наступні переваги:

- майже зникає запальний клітинний інфільтрат та спостерігаються зони відновлення м'язу через 14 днів застосування;
- 15 - повністю зникає шар гнійних мас через 14 днів застосування;
- повністю зникає травматичний набряк;
- процеси фібрування розпочинаються в усій товщі пошкодженої шкіри (таб.).

Таблиця

Мікроскопічна характеристика зони опіку щурів за дії різних доз NSE

Об'єкт на гістологічному препараті	Опік	NSE, доза 1	NSE, доза 2	NSE, доза 3
1	2	3		4
Контралатеральна ділянка шкіри	Набряк Атрофія залоз та волосяних фолікулів, потоншення епітелію	Шкіра зберігає типову будову; системна реакція на опік в ній проявляється незначним розширенням судин	Шкіра зберігає типову будову; спостерігаються інтенсивні фібропластичні реакції в грануляційній тканині	Відсутня системна реакція на опік
Струп	Відшаровується легко Товщина: 3+	Відшаровується важко Товщина: 1+	Відшаровується важко Товщина: 1+	Відшаровується важко Товщина: 1+
Запальний клітинний інфільтрат	Масивний Проникає в дерму	Не масивний Проникає в дерму	Не масивний Проникає в дерму	Не масивний Проникає в дерму
	Руйнує м'яз (+ - +)	Зони руйнування та відновлення (+ + +)	Зони руйнування та відновлення (+ + +)	Тільки зони відновлення м'язу (+ + +)
Зони інфільтрату	Типові 5 зон	Тонкі згладжені	Тонкі згладжені	нечіткі
Шар гнійних мас	1+3+2+	1+2+ +	1+1+ -	- - -
Фібротизація	Початкова в глибоких шарах	Виявлена в усіх шарах, широка зона	Виявлена в усіх шарах, широка зона	На всю товщу
Травматичний набряк	+++	+++	++-	- - -
Ангіогенез	- - -	+++	+++	+++
Епідермізація	- - -	+++	+++	+++

Примітки:

1: + - є наявність об'єкту (процесу).

2: - - немає наявності об'єкту (процесу).

20 Приклад 2. Вплив NSE на вміст про- та антизапальних цитокінів у сироватці крові щурів за опіку.

Експеримент проводять за схемою, наведеною в прикладі 1. Після 14 днів лікування опікової рани в щурів за допомогою NSE отримують сироватку крові загальноприйнятим методом, та

визначають у ній вміст прозапального цитокіну IL-1 β та антизапального цитокіну IL-10 імуноферментним методом за допомогою добірок реактивів Rat IL-1 beta ELISA (Thermo Scientific, США) та Rat IL-10 ELISA Kit (Life Technologies, США).

5 виявлено, що термічна травма призводить до достовірного зростання рівня прозапального цитокіну IL-1 β у сироватці крові (Фіг. 1. крива 2) порівняно з контрольними щурами (Фіг. 1. крива 1). При лікуванні опікової травми за дії NSE в дозі 1 вміст IL-1 β достовірно зменшується на 14-ту добу (Фіг. 1. крива 3), а в дозі 2 - вже на 3-тю добу відносно нелікованих щурів (Фіг. 1. крива 4). Це свідчить про протизапальну дію препарату, що сприяє загоєнню опікової травми.

10 Вміст антизапального цитокіну IL-10 у сироватці крові щурів вірогідно зростає в 1,24 рази на 14 добу після опіку в контролі (Фіг. 2 крива 2), що, ймовірно, має компенсаторний характер. При лікуванні опікової травми за допомогою NSE як в дозі 1 (Фіг. 2. 3), так і в дозі 2 (Фіг. 2. 4) спостерігається ще більше зростання вмісту протизапального цитокіну IL-10, що вказує на збільшення адаптивних можливостей організму щурів і сприяє прискоренню загоєння опікової рани.

15 Таким чином, зниження вмісту прозапального цитокіну IL-1 β (Фіг. 1) із одночасним підвищенням вмісту антизапального цитокіну IL-10 (Фіг. 2) за дії NSE через 14 діб сприяє загоєнню опікової рани III ступеня, що підтверджується результатами гістологічних досліджень (таб.).

20 Отже, за термічного опіку шкіри NSE проявляє виражені протизапальні, адаптогенні та ранозагоювальні властивості.

Таким чином, наведені вище приклади свідчать про ефективність застосування NSE за термічного опіку шкіри III ступеня перорально у вигляді твердих і рідких лікарських форм і трансдермально у вигляді рідких лікарських форм у дозах 0,1-10,0 мг/кг маси тіла з метою лікування опікової травми та профілактики й лікування опікової хвороби.

25

Джерела інформації:

1. Довідник лікарських засобів зареєстрованих в Україні станом на 04.05.2016. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://medhub.info/31246dcb>.

30 2. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. - 14-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО "Издательство Новая Волна", 2000. - 540 с.

3. Пат. 77182 UA. 6МПК А61Р 9/10, А61К 31/20. Застосування N-ацилетаноламінів як лікарських засобів та спосіб їх використання / Гула Н.М., Маргітич В.М., Горідько Т.М., Артамонов М.В., Жуков О.Д., Клімашевський В.М., заявник і патентовласник Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України. -№ 20031213067; заявл. 30.12.2003; опубл. 15.11.2006., бюл. № 11, з виправл. 2007, бюл. № 7, випр. 2007, бюл. № 13.

35 4. Пат. 77278 UA. 6МПК А61Р 37/08, А61К 31/13. Препарат для пригнічення алергічних реакцій та неспецифічного запалення, спосіб його одержання і спосіб його використання / Гула Н.М, Комісаренко С.В., Чумак А.А., Артамонов М.В., Жуков О.Д., Мегедь О.Ф., Петрова Ю.І., Кіндрок Н.Л., заявник і патентовласник Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України. - № 20041008401; заявл. 15.10.2004; опубл. 15.11.2006, бюл. № 11.

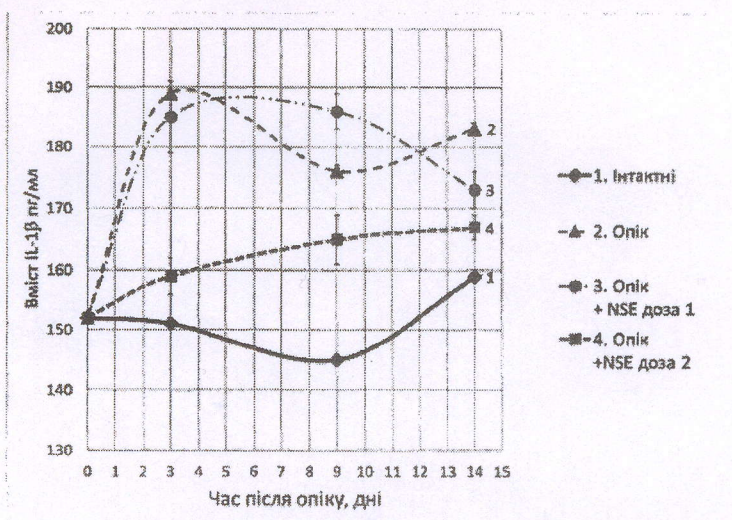
40 5. Гистология, эмбриология, цитология: учебник / Ю.И. Афанасьев, Н.А. Юрина, Е.Ф. Котовский и др. - 6-е изд., перераб. и доп. - 2012. - 800 с.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

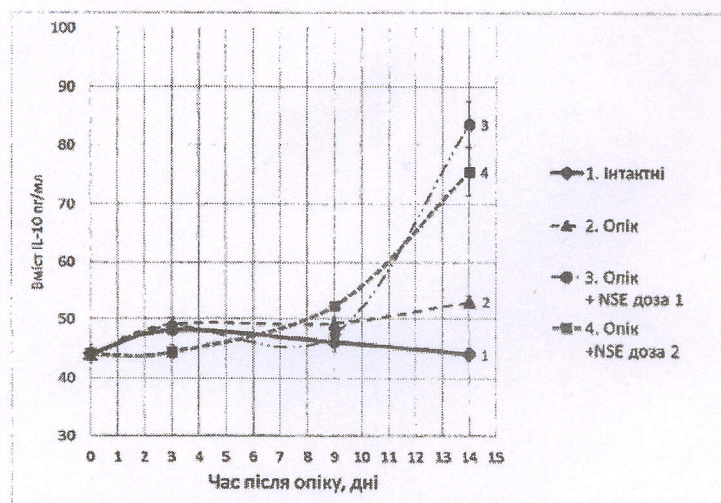
45

1. Застосування N-стеароїлетаноламіну як лікарського засобу з комплексною дією для лікування термічних опіків шкіри III ступеня та профілактики й лікування опікової хвороби.

50 2. Застосування за п. 1, де N-стеароїлетаноламін застосовують перорально у вигляді твердих і рідких лікарських форм і трансдермально в вигляді рідких лікарських форм у дозах 0,1-10,0 мг/кг маси тіла.



Фіг. 1



Фіг. 2

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601