



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005111607/14, 19.04.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.04.2005

(45) Опубликовано: 10.11.2006 Бюл. № 31

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2220741 C2 10.01.2004 г. RU 2093166 C1 20.10.1997 г. RU 2197952 C1 10.02.2003 г. WO 03092634 13.11.2003 г. ОЗЕРСКАЯ О. Современный подход к комплексному лечению келоидных рубцов различного вида. Косметика и медицина. М., 2001, №3, с.81-84. WU J, et al., "[The effect of intradermal injection of collagenase in implanted hypertrophic scar in nude mice]", Zhonghua Zheng Xing Shao Shang Wai Ke Za Zhi. 1999 May; 15(3):173-4.

Адрес для переписки:

690022, г. Владивосток, пр-кт 100 лет
Владивостока, 159, Тихоокеанский институт
биоорганической химии ДВО РАН, патентный
отдел, Н.И. Стадниченко

(72) Автор(ы):

Козловская Эмма Павловна (RU),
Артюков Александр Алексеевич (RU),
Козловский Алексей Стефанович (RU),
Самцов Алексей Викторович (RU),
Барбинов Вячеслав Витальевич (RU),
Озерская Ольга Сергеевна (RU),
Атаманчук Анна Александровна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

ТИХООКЕАНСКИЙ ИНСТИТУТ
БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (RU)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ РУБЦОВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области дерматологии и косметологии и может быть использовано при лечении рубцов кожи. Для этого используют препарат «Коллагеназу КК» в терапевтической дозе, которую вводят интрадермально непосредственно в очаг патологии множественными инъекциями на глубину 2-5 мм на

расстоянии приблизительно 1 см друг от друга, при этом курс лечения составляет 10-20 сеансов, сеансы проводят 1 раз в 7-10 дней. Способ обеспечивает повышение эффективности лечения за счет проникновения препарата в очаг патологии на глубину 3-5 мм, а также упрощение лечения. 1 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 35/56 (2006.01)*A61P 17/02* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005111607/14, 19.04.2005**(24) Effective date for property rights: **19.04.2005**(45) Date of publication: **10.11.2006 Bull. 31**

Mail address:

**690022, g. Vladivostok, pr-kt 100 let
Vladivostoka, 159, Tikhookeanskij institut
bioorganicheskoj khimii DVO RAN, patentnyj
otdel, N.I. Stadnichenko**

(72) Inventor(s):

**Kozlovskaja Ehmna Pavlovna (RU),
Artjukov Aleksandr Alekseevich (RU),
Kozlovskij Aleksej Stefanovich (RU),
Samtsov Aleksej Viktorovich (RU),
Barbinov Vjacheslav Vital'evich (RU),
Ozerskaja Ol'ga Sergeevna (RU),
Atamanchuk Anna Aleksandrovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**TIKHOKEANSKIJ INSTITUT
BIOORGANICHESKOJ KHIMII
DAL'NEVOSTOCHNOGO OTDELENIJA
ROSSIJSKOJ AKADEMII NAUK (RU)**

(54) METHOD FOR CICATRICE TREATMENT

(57) Abstract:

FIELD: dermatology, cosmetology, in particular treatment of skin cicatrice treatment.

SUBSTANCE: claimed method includes application of collagenase preparation in therapeutically effective dose which is administered intradermally directly into pathological region

by multiple injections in depth of 2-5 mm on distance of approximately 1 cm. Cure includes 10-20 sessions, wherein sessions are carried out one time per 7-10 days.

EFFECT: simplified method of increased effectiveness.

3 ex, 2 cl

Изобретение относится к области дерматологии и косметологии и может быть использовано при лечении келоидных, гипертрофических и молодых нормотрофических рубцов, рубцующихся дерматозов, а также возрастных изменений кожи.

5 В настоящее время известны следующие методы лечения рубцов: электрофорез коллализина, колларитина, ферменкола; лазерофорез, фотофорез, ультрафонофорез (введение препарата с помощью ультразвука) [Курортология и физиотерапия. Руководство под ред. В.М.Боголюбова: в 2 томах. Т.1 М.: Медицина, 1985 г., с.509-512].

Известен способ лечения рубцов, включающий ультрафонофорез с гелем "Контрактубекс" [RU 2189839 C2, 27.09.2002].

10 Известен способ лечения рубцово-измененной ткани препаратом "Морикрол". Способ включает нанесение на рубцовую и близлежащие ткани мази на основе коллагеназ. Мазь содержит комплекс высокоактивных протеиназ - "Морикразу", обладающий коллагенолитическим действием на рубцовую ткань, и масло "Эйконол", являющееся основой мази и обладающее заживляющим действием [RU 2150957 C1, 20.06.2000].

15 Основным общим недостатком вышеперечисленных методов наружного лечения рубцов является то, что количество введенного препарата составляет от 1% до 37% от нанесенных на поверхность кожи, что снижает эффективность лечения.

Лечение рубцов проводят также посредством интрадермального введения лекарственных препаратов.

20 Известен способ лечения гипертрофических и келоидных рубцов, включающий инъекцию в ткань рубца пролонгированного кортикостероида и местного анестетика [RU 2200557 C1, 20.03.2003]. Основным негативным моментом введения кортикостероидов является возможная негативная реакция со стороны желез внутренней секреция.

Известен способ лечения келоидных рубцов посредством введения в толщу рубца метотрексата из расчета 10 мг на 10 см² [RU 2202348 C2, 20.04.2003]. Через 7-10 дней проводят оперативное иссечение келоида с предварительной ишемизацией ткани. После иссечения накладывают внутрикожные швы. Начиная с первого дня после операции перорально принимают метотрексат по 2,5 мг в сутки до суммарной дозы 12,5 мг.

К недостатком этого способа можно отнести его длительность и трудоемкость, т.к. он предполагает использование комплекса лечебных мероприятий, состоящего из медикоментозного лечения и хирургического метода.

В качестве способа-прототипа выбран способ лечения и профилактики образования гипертрофических и келоидных рубцов путем трансдермального введения коллагеназы методом электро-(фото)-фореза на фоне общепринятой терапии с одновременным интрадермальным введением лидазы в терапевтических дозах [RU 2220741 C2, 10.01.2004]. Курс лечения составляет 10-15 ежедневных процедур. Способ обеспечивает повышение проницаемости межклеточного матрикса для коллагеназы. В способе используется препарат коллагеназы, произведенный ГУП "Иммунопрепарат", г.Уфа.

40 Однако использование лидазы, которая вызывает увеличение проницаемости тканей и облегчает движение жидкостей в межклеточных пространствах, не обеспечивает проникновение к очагу даже 50% коллагеназы. Вследствие этого эффективность лечения ферментным препаратом недостаточна. Способ трудоемок и характеризуется наличием ятрогенного эффекта, т.к. лечение ферментными препаратами проводят на фоне общепринятой терапии.

45 Задача изобретения - устранение недостатков, присущих известному способу лечения.

Поставленная задача решена способом лечения рубцов, предусматривающим использование фермента коллагеназы, в котором согласно изобретению в качестве коллагеназы используют препарат "Коллагеназа КК", который вводят интрадермально непосредственно в очаг патологии в терапевтической дозе курсом 1 раз в 7-10 дней 10-20 сеансов.

При этом инъекции производят на глубину 2-3 мм укол за уколом на расстоянии приблизительно 1 см друг от друга специальными иглами толщиной 27 G и длиной 13 мм. Концентрация препарата "Коллагеназа КК" 250 ЕД в 2 мл физиологического раствора. При

сниженном пороге болевой чувствительности оправдывает себя разведение препарата раствором новокаина. Оптимальная схема ведения - 1 процедура в 7-10 дней №10-15. Рекомендуемое число курсов - 1-3 с интервалом в 1 месяц.

5 В случае наличия глубоко залегающего рубца введение препарата производят в более глубокие слои кожи на глубину 3-5 мм, при этом концентрация препарата остается прежней. Оптимальная схема лечения - 1 процедура в 7 дней 10-20. Количество курсов 2-4 с интервалом в 1 месяц. Количество сеансов увеличивается пропорционально толщине и давности существования очагов. Чем раньше начато лечение, тем быстрее наступает и более выражен клинический эффект.

10 В заявляемом способе лечения рубцов используют препарат "Коллагеназа КК", разработанный и выпускаемый в Тихоокеанском институте биоорганической химии ДВО РАН (г.Владивосток) [RU 2093166 C1, 20.10.1997; Фармакопейная статья предприятия 42-0170049200, утвержденная 01.11.2000].

15 Коллагеназа КК избирательно действует на коллаген, вызывая его деструкцию по длине всей молекулы. Коллагеназа КК характеризуется высокой удельной активностью, отсутствием аллергических реакций у пациентов.

Технический результат заключается в повышении эффективности лечения рубцов, упрощении выполнения способа лечения, снижении ятрогенного эффекта от лечения.

20 Технический результат обеспечивается тем, что 100% специфического ферментного препарата "Коллагеназа КК" действует патогенетически, проникая в толщу рубца на глубину 3-5 мм. Препарат действует непосредственно на морфологический субстрат очага патологии (на коллаген, который необходимо разрушить).

25 В результате эффективность лечения рубцов ферментным препаратом повышается, достигается хороший клинический и косметический эффект. Происходит сглаживание рубца с окружающей кожей, достигается клиническая ремиссия в отношении прогрессирования данного очага. Причем эти результаты достигаются при использовании более щадящей для пациента схемы лечения (1 процедура в 7-10 дней) в отличие от известного способа, который предусматривает ежедневное введение под рубцовую ткань лидазы и электрофорез коллагеназы (10-15 процедур).

30 Интрадермальное введение препарата "Коллагеназа КК" посредством современной методики мезотерапии дает положительный результат за счет действия иглы на кожу (пунктуальный эффект), за счет специфического действия лекарственного средства (фармакологический эффект) и за счет рефлексогенного и гуморального воздействия на отдаленные органы и системы.

35 Использование заявляемого технического решения по сравнению с известными техническими решениями аналогичного назначения дает возможность расширить спектр излечиваемых сложных кожных патологий, а именно, заявляемый способ пригоден для лечения келоидных, гипертрофических и молодых нормотрофических рубцов. Кроме того, возможно лечение рубцующихся дерматозов (псевдопеллада Брокка, синдром Лассуера-Литтля), а также возрастных изменений кожи. Причем предлагаемый способ характеризуется отсутствием ятрогенного эффекта, связанного с приемом медикаментов, имеющим место в известных способах лечения и, в частности, в способе-прототипе.

40 Предлагаемый способ не требует использования других препаратов кроме препарата "Коллагеназа КК", например лидазы, как в способе-прототипе, он более прост в исполнении (может использоваться в любом малооснащенном физиоаппаратурой медицинском кабинете, включая любую сельскую больницу). Следовательно, предлагаемый способ более экономичен по сравнению с известным способом лечения рубцов.

Способ включает проведение следующих процедур:

- 50 1. Постановка аллергологической пробы на препарат и наблюдение за реакцией организма в течение недели.
2. Обработка рубцов различными антисептиками.
3. Приготовление раствора для инъекции: разведение 250 ЕД препарата "Коллагеназа

КК" 2 кубиками физ. раствора либо раствором новокаина в случае необходимости анестезии у пациентов со сниженным болевым порогом.

4. Введение препарата в очаг поражения множественными инъекциями на расстоянии около 1 см друг от друга.

5. Высушивание раневой поверхности с помощью стерильных салфеток и обработка поверхности хитозановым гелем или куриозином.

Лечение пациентов предлагаемым способом осуществлялось на кафедре кожных и венерических болезней Военно-медицинской Академии (г.Санкт-Петербург).

10 Пример 1. Кумейкина Татьяна, 1984 года рождения. Обратилась на кафедру 16 апреля 2004 г. с жалобами на неэстетический вид рубца лица. История заболевания: 10 лет назад после нерационального лечения знахаркой воспалительного элемента на подбородке возник ожог, который закончился рубцеванием. Жалоб на состояние здоровья не предъявляет. Гинекологический анамнез и эндокринный статус без особенностей. Аллергические реакции отрицает.

15 St.localis: На коже подбородка имеется рубец, занимающий пространство от нижней губы до края нижней челюсти, расходящийся симметрично вправо и влево. Площадь рубца, приблизительно 30 см². Рубец плотный, цвета нормальной кожи, выступает над поверхностью кожи неравномерно. Местами видны ярко выраженные гипертрофические тяжи. При еде, смехе пациентка отмечает чувство скованности в подбородочной области.

20 Диагноз: нормо-гипертрофический рубец подбородочной области.

Перед началом лечения сделана инъекционная проба за ушной раковиной. Введено внутривожно 0,3 мл препарата "Коллагеназа КК" в стандартном разведении (250 КЕ в 2,0 мл физиологического раствора). Проба оказалась отрицательной.

25 Через неделю было начато инъекционное (мезотерапевтическое) лечение рубца с помощью препарата "Коллагеназа КК". Кратность сеансов 1 раз в 7-10 дней. На курс 10 сеансов. Технология процедуры: поверхность рубца обкалывалась шприцем с иглой 27 G на глубину 2-3 мм. Расстояния между вколами приблизительно 1 см.

30 Практически сразу после процедуры отмечалось появление отека, эритемы, незначительно выраженного зуда. Такое состояние длилось, как правило, около 24 часов с постепенным регрессом проявлений. Общих реакций со стороны организма в ответ на лечение не было. С увеличением кратности процедур длительность периода с побочными проявлениями уменьшалась.

Результат лечения: рубец уплотился, стал мягче и менее заметным. Исчезли ощущения скованности при еде и смехе. Пациентка осталась довольна лечением.

35 Пример 2. Измайлова Эльвира Марсовна., 1963 года рождения. Обратилась 11 февраля 2004 года с жалобами на высокие красно-синюшные и зудящие рубцы на теле. История заболевания: Два года назад обратилась к косметологу для удаления доброкачественных новообразований на коже спины и плечевого пояса. После удаления появились рубцы, которые начали расти после активной инсоляции. Жалоб на состояние здоровья не

40 предъявляет. Гинекологический анамнез и эндокринный статус без особенностей. Аллергические реакции отрицает. St.localis: на коже плечевого пояса имеется 5 рубцов, размером от 1 до 3 см. Рубцы синюшно-красного цвета, выступают над уровнем окружающей кожи. При пальпации - рубцы каменной плотности, болезненны.

Диагноз: множественные келоидные рубцы плечевого пояса.

45 Проведена аллергологическая проба с коллагеназой на предплечье. Введено внутривожно 0,3 мл препарата "Коллагеназа КК" в стандартном разведении (250 КЕ в 2,0 мл физиологического раствора). Проба оказалась отрицательной.

50 Лечение: проводилось инъекционное (мезотерапевтическое) лечение келоидных рубцов раствором Коллагеназы КК 1 раз в 7 дней. В связи с высокой плотностью рубцов во время первых сеансов раствор вводился с большим напряжением. Препарат вводился на глубину 3-4 мм иглой 27 G. Отмечалось некоторое покраснение и отекание рубцов после сеанса, которое проходило к следующему дню. Приблизительно на 5-6 сеансе стало отмечаться более легкое вхождение иглы в рубец и меньшее напряжение при введении в рубец

препарата. Болезненность рубцов в процессе проведения процедуры также уменьшалась. Было проведено 15 сеансов лечения.

Результат: через 2,5 месяца лечения келоидных рубцов с помощью мезотерапевтического введения раствора Коллагеназы КК наступило размягчение и
5 уплощение рубцов. Кроме того, цвет рубцов изменился с синюшно-красного до розового. Пациентка осталась удовлетворена лечением.

Пример 3. Нечипоренко Наталья, 1976 года рождения. Дата обращения: 9 марта 2004 года. Жалобы на неэстетический вид, уплотнение и ощущения стянутости в некоторых рубцах нижних конечностей после дорожно-транспортного происшествия. Кроме того,
10 пациентку беспокоила застойная гиперемия некоторых участков рубцов. История заболевания: в октябре 2003 года в результате взрыва в машине произошли множественные ранения бедер, голеней, ягодиц. Было проведено оперативное лечение по улучшению вида рубцов, после чего пациентка обратилась в ВМедА на кафедру кожных и венерических болезней для улучшения их вида. Жалоб на состояние здоровья нет.
15 Аллергологический анамнез без особенностей.

St.localis: на задней поверхности бедер, голеней имеются множественные рубцы полигональной формы. Для лечения был взят линейный рубец на заднебоковой поверхности правой голени. Длина рубца 18 см, ширина в различных участках от 2 до 4-х
20 см. Рубец общей площадью 40-45 см². Рельеф рубца на отдельных участках разный. В центральной части существенное западение за счет дефицита мягких тканей. В верхней и нижней частях рубца имеются гипертрофические тяжи. Рубец ригидный, плотный при пальпации, на поверхности рубца в большом количестве видны расширенные сосуды.

Диагноз: нормогипотрофический рубец голени с очагами гипертрофии. Перед лечением была проведена внутрикожная проба на переносимость Коллагеназы КК. Проба
25 отрицательная. Лечение проводилось внутрирубцовым введением препарата "Коллагеназа КК" в концентрации 250 КЕ в 2,0 мл физиологического раствора. Препарат вводился 1 раз в неделю множественными вколами на глубину 2-3 мм. На курс лечения проведено 15 сеансов. Пациентка переносила лечение хорошо. Сразу после сеанса появлялась гиперемия, которая, со слов пациентки, проходила в течение суток.

30 В результате 3,5 месячного лечения рубец стал значительно мягче, эластичнее. Гипертрофические тяжи уплостились, сосуды на поверхности рубца стали менее заметны. Пациентка оценила результаты лечения как хорошие.

Формула изобретения

35 1. Способ лечения рубцов кожи, предусматривающий использование препарата коллагеназы, отличающийся тем, что в качестве этого препарата используют «Коллагеназу КК» в терапевтической дозе, которую вводят интрадермально непосредственно в очаг патологии множественными инъекциями на глубину 2-5 мм на расстоянии приблизительно
40 1 см друг от друга, при этом курс лечения составляет 10-20 сеансов, сеансы проводят 1 раз в 7-10 дней.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что препарат вводят иглами толщиной 27 G и длиной 13 мм.

45

50