



УКРАЇНА

(19) UA (11) 92138 (13) C2

(51) МПК

A61K 36/48 (2006.01)

A61K 129/00 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЛОКАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ, ЯКА ВКЛЮЧАЄ ЕКСТРАКТ СТРИФНОДЕНДРОНУ, ЇЇ ПРИГОТУВАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

1

(21) a200606475

(22) 11.11.2004

(24) 11.10.2010

(86) PCT/BR2004/000221, 11.11.2004

(31) PI0305535-3

(32) 11.11.2003

(33) BR

(46) 11.10.2010, Бюл.№ 19, 2010 р.

(72) КАСТРУ ФРАНКА СУЗЕЛЕЙ ДІ, BR/BR, НУ-НЕС ДІ ОЛІВЕЙРА ЖОАН КАРЛОС, BR/BR, ПАС-КАЛІН ЛУІС, BR/BR, БЕРНАДЕС КОТУ ЛУСЕЛІУ, BR/BR, КОМЕЛЛІ ЛІА РАФАЕЛЬ КАРЛОС, BR/BR

(73) АЕРП АСОСІАСАН ДІ ЕНСІНУ ДІ РІБЕЙРАН ПРЕТУ, BR, АПСЕН ФАРМАСЕУТІКА С.А., BR

(56) DE OLIVEIRA E. ET AL: 'Astringent barks native to Brazil' REVISTA BRASILEIRA DE FARMACIA vol. 29, 1947, pages 357 - 359

JP 4244006 A 01.09/1992

SUZELEI F.C. ET AL: 'Micropropagation of Stryphnodendron polyphyllum' PLANT CELL, TISSUE AND ORGAN CULTURE vol. 42, no. 3, 1995, pages 291 - 293

(57) 1. Композиція місцевої дії для лікування та регенерації тканини шкірних ран та виразок у людей та тварин, яка містить екстракт з частин рослин роду Stryphnodendron, яка відрізняється тим, що названа композиція містить екстракт кори рослини виду Stryphnodendron polyphyllum або Stryphnodendron adstringens та як активний початок включає загальні феноли в кількості 2-5 мас.%, котрі містять від 1,8 % до 40 % танінів, при цьому загальні феноли представлені головним чином фенольними сполуками.

2. Композиція місцевої дії за п. 1, яка відрізняється тим, що названа композиція містить загальні феноли в кількості від 2,5 % до 3,5 мас. %.

3. Композиція місцевої дії за будь-яким з пп. 1, 2, яка відрізняється тим, що містить екстракт рослини роду Stryphnodendron, отриманий шляхом екстракції одним або кількома розчинниками, вибраними з групи: вода, ацетон, етанол, ізопропанол, метанол, зерновий спирт, етиленгліколь, пропіленгліколь, гліцерин та їх суміші.

4. Композиція місцевої дії за будь-яким з пп. 1-3, корисна для лікування шкірних ран, яка відрізня-

2

ється тим, що композиція включає сухий екстракт Stryphnodendron polyphyllum або Stryphnodendron adstringens в ефективній кількості з 3 % загальних фенолів, гліцерин – 10 %, ніпагін – 0,2 %, фосфатний буфер – q.s. рН 5,5-6,0 та очищена вода до 100,0 мл, при цьому композиція включає фенольні сполуки в кінцевому вмісті загальних фенолів від 2,5 % до 3,5 мас. %.

5. Спосіб виготовлення композиції місцевої дії для лікування та регенерації тканини шкірних ран та виразок у людей та тварин за пп. 1-4, який відрізняється тим, що екстрагують кору з рослин виду Stryphnodendron polyphyllum або Stryphnodendron adstringens розчинником 15 діб, отриманий екстракт містить від 2,5 % до 3,5 мас. % загальних фенолів, що включають від 1,8 % до 40 % танінів.

6. Спосіб за п. 5, який відрізняється тим, що включає фенольні сполуки в кінцевому вмісті загальних фенолів від 2,5 % до 3,5 мас. %.

7. Спосіб за будь-яким з пп. 5-6, який відрізняється тим, що екстракцію з отримання екстракту рослини роду Stryphnodendron проводять одним або більш розчинниками, вибраними з: води, ацетону, ізопропанолу, метанолу, зернового спирту, етиленгліколю, пропіленгліколю, гліцерину та їх сумішей.

8. Застосування екстракту кори рослини роду Stryphnodendron із вмістом загальних фенолів в кількості від 2,5 % до 3,5 мас. %, котрі містять від 1,8 % до 40 % танінів для виробництва композиції місцевої дії для лікування та регенерації тканини шкірних ран та виразок у людей та тварин.

9. Застосування за п. 8, яке відрізняється тим, що використовують композицію за будь-яким з пп. 1-4 із вмістом загальних фенолів від 2,5 % до 3,5 мас.%, що містять від 1,8 % до 40 % танінів.

10. Застосування за будь-яким з пп. 8, 9, яке відрізняється тим, що кількість загальних фенолів у значній мірі представлена фенольними сполуками, екстрагованими з рослин роду Stryphnodendron.

11. Застосування за будь-яким з пп. 8-10, яке відрізняється тим, що екстракт рослини роду Stryphnodendron, отриманий екстракцією одним або кількома розчинниками, вибраними з: води, ацетону, етанолу, ізопропанолу, метанолу, хлібно-

(13) C2

(11) 92138

(19) UA

го спирту, етиленгліколю, пропіленгліколю, гліцерину та їх суміші.

12. Спосіб лікування шкірних ран шляхом місцевого нанесення композиції за будь-яким з пп. 1-4.

13. Спосіб лікування за п. 12, який **відрізняється** тим, що вміст загальних фенолів у названій композиції становить від 2,5 % до 3,5 мас. %, котрі включають від 1,8 % до 40 % танінів.

Даний винахід відноситься до галузі фармацевтики, і зокрема складається з фітотерапевтичної фармацевтичної формули для лікування виразок, які утруднюють або зменшують кровообіг, у тому числі виразок, що виникають унаслідок здавлювання, і варикозних виразок (як венозних, так і артеріальних), і, крім того, процес приготування і застосування названих фітотерапевтичних форм, спільним для яких є те, що вони складаються з грубого екстракту і частин рослин роду *Stryphnodendron*.

Широко відомо, що протягом тисячоліть рани обробляли, для того щоб підсилити природний процес їх загоєння. Відомо, що деякі рани рубцюються самі по собі, у той час як інші не піддаються будь-яким спробам загоєння. Деякі з цих ран можуть ставати першопричиною розвитку в пацієнтів діабету, раку, варикозних виразок і виразок, які виникають внаслідок здавлювання при тривалому перебуванні у ліжку, широко відомі як пролежні.

Відповідно до Modolin і Bevilacqua (1985), загоєння рани є фізіологічним процесом, який починається з запальної реакції, яка характеризується збільшенням потоку крові, проникності капілярів і міграцією лейкоцитів в ушкоджену область. Проникність капілярів забезпечує вилив плазми і її компонентів, формуючи, таким чином, зруйнований у результаті запалення матеріал.

Спочатку рана заповнюється тромбами, нерозчинними білукватими білками і відпрацьованим матеріалом (клітинний дебрис), які утворюють поверхневий шар (кірку), яка майже відразу ж ізолює рану із зовнішньої сторони (COTRAN, 1989). Нейтрофіли і макрофаги є першими клітинами, які мігрують в уражену область внаслідок відповіді організму на вторгнення бактерій (RUNNELS et. al., 1976), і коли клітини руйнують самі себе і гинуть, бактерії самі дегенерують, утворюючи з мертвою тканиною, що залишається, гній (GUYTON, 1991).

Коли гранульована тканина стискається, вона стягує границі рани на шкірі у напрямку до центральної частини рани, призводячи, таким чином, до реорганізації і зменшення рани. Коли грануляція надмірна, відбувається припинення загоєння рани. Цьому можна запобігти шляхом підтримки загоєння рани під кіркою, коли формування кірки підтримує процес загоєння рани. Поява кірки може відбуватися завдяки використанню деяких речовин, таких як таніни. Якщо зруйнований матеріал зберігається в кірці у дезагредованому вигляді, то з'являється можливість розвитку між раною і порушеною тканиною мікроорганізмів (OLIVEIRA 1992).

Широко відомо, що виразки, які виникли внаслідок здавлювання, або пролежні, є розпушеними ушкодженнями, які можуть досягати різної глибини («рівня»), доходячи як до шкіри, так і до м'язів і кісток. Утворення пролежнів викликане припиненням циркуляції крові внаслідок тривалого здавлю-

вання мускулатури, кісток і прилягаючої області. Закупорка, яка блокує циркуляцію крові, виникає внаслідок відсутності нормальних рухів пацієнта у доповненні до дефіциту чутливості, що є основними причинами цього явища, яке виявляється за областями некрозу, які надалі перетворюються в рани.

Пролежні виникають на різних частинах тіла, але в більшості випадків - на виступаючих кістках, де підвищений тиск на м'які тканини пацієнта, розташовані проти твердої поверхні, що проковує появу ушкодження. Наприклад, у пацієнта, який довгий час лежить у ліжку, збільшується тиск на його (її) п'ятку під дією ваги його (її) ноги. Таким чином, виявляється тиск на маленьку ділянку шкіри, і цей тиск є достатнім для блокування кровоносних судин між кістками п'ятки, і на поверхні шкіри утворюється пролежень. У свою чергу у пацієнта, який довгий час залишається лежачим на спині і ніколи не рухається сам, буде розвиватися тиск на крижі, що, таким чином, призводить до виникнення пролежня, перетворюючи цю область у місце, в якому у більшості випадків виявляються пролежні. Інші ділянки, такі як ключиці, лікті, ребра і потиличні кістки, також є потенційно схильними до виникнення пролежнів.

Тому, розвиток пролежнів починається з тривалого тиску на певну частину тіла аж до того часу, коли внаслідок ушкодження навколишньої шкіри виникає рана.

У свою чергу, варикозні виразки (венозні й артеріальні) є результатом недостатності венозної крові в шкірі, що визначає її товщину, зменшення підшкірного жиру і бурий колір шкіри. При артеріальній гіпертензії, діабетах і артеріальному тромбозі відбувається закупорювання артерій шкіри або більш глибоких тканин, що також приводить до утворення рани. Як і інфекційні виразки, вони болючі і характеризуються запаленням, яке супроводжується виділенням гною.

Пролежні і варикозні виразки можуть бути описані відповідно до характерних стадій руйнування тканини, які звичайно класифікуються за рівнями відповідно до стандартів Quick Reference Guide for Clinicians. Існують наступні рівні.

Рівень I - шкірна гіперемія (почервоніння).

Рівень II - рана проникає в шкіру (епідерміс і/чи дерму), викликаючи також ушкодження або некроз у підшкірних тканинах. Клінічно ушкодження виглядає як неглибока поверхнева виразка з ушкодженням або без ушкодження розташованої поруч тканини.

Рівень III - руйнування шкіри і тканин, яке поширюється до підшкірних тканин.

Рівень IV - ураження досягає м'язових, суглобних і кісткових тканин.

Ушкоджена тканина зі зруйнованим матеріалом є фіброзною тканиною, яка складається голо-

ним чином з неорганізованих фібрил колагену. Цей тип тканини містить мало судин, є погано іннервованим і має низьку пластичність. Внаслідок поганої іннервації і втрати еластичності, ця тканина дуже сприйнятлива до ушкоджень. Ушкоджені тканини важко загоюються через нестачу судин.

Для загоєння пролежнів використовуються численні способи лікування, які включають профілактичні заходи, і кілька типів терапії:

а) локальне лікування або догляд з використанням спеціальних ліжок, водяних матраців і так далі;

б) лікування пацієнта, яке включає асептику, збалансованість раціону харчування, догляд і боротьбу з локальними інфекціями, тощо;

в) використання фізіотерапії ураженої області з застосуванням стимуляції електричним струмом, ультразвуком, лазерною терапією та ін.

В основному процес загоєння рани, який відбувається у відповідь на ушкодження, включає запальну відповідь, ангіогенез, синтез і відкладення колагену і структуризацію. Незважаючи на те, що навіть якщо тканинна репарація і регенерація відбуваються без втручання, загоєння рани, як вторинне поняття, може відбуватися внаслідок прискорення синтезу колагену. Таким чином, загоєння рани включає серію складних біохімічних і клітинних явищ, які у результаті сприяють стягуванню, закриттю і загоєнню ушкодження.

Термін «відновлення» (ревіталізація) використовується в значенні відновлення судин і еластичності тканини, які були ушкоджені при утворенні пролежня. Термін «ушкодження» використовується як спосіб провокування виникнення рани, викликаних хірургією, травмами, виразками, опіками, хімічними агентами, а також вірусними або бактеріальними інфекціями. Термін «пролежень» позначає тип фіброзної тканини або колагену, утвореної під час загоєння рани або інших патологічних процесів. Рубцева тканина з кіркою (пролежень) є фіброзною тканиною, утвореною сотнями неорганізованих фібрил колагену і сформованою внаслідок ушкодження або запалення ділянки тканини.

Інфікування рани може бути наслідком прямого контакту з інфікованим об'єктом або шляхом потрапляння до рани бруду, пилу або екзогенних мікроорганізмів зі шкіри пацієнта, або може бути наслідком шлунково-кишкових причин. Наприклад, було визнано, що всупереч прийняттю адаптованих ефективних заходів запобігання інфекцій, практично при усіх випадках опіків колонії бактерій з'являються в місці ураження протягом 12-24 годин.

Загоєнню рани перешкоджає, головним чином, інфекція, яка викликає ушкодження тканин, а також запалення. Згодом відновлення рани порушується за рахунок прогресуючого запалення, утворення зруйнованого матеріалу, звільнення й активації ферментів, генерації вільних радикалів, споживання кисню і втрати іннервації. Тому заходи, яких вживають для запобігання запалення, можуть привести до загоєння рани, без ризику втратити здатність тканини до спротиву інфекції і інгібування основної функції макрофагів.

Попередні концепції в даній галузі навчають, що медичні протоколи, які застосовують для загоєння ран, дуже сильно варіюють, що має свої переваги й обмеження. Заходи, придатні для місцевої терапії, включають використання антибіотиків, солей вісмуту, вуглеводів, гормонів, плазми, цинкової і танінової кислоти; застосування для лікування електричної стимуляції, гіпербаричної оксигенації, ультразвукової і лазерної терапії.

Прийняті до розгляду дотепер традиційні протоколи лікування ран збагатилися у відношенні використання природних продуктів для полегшення загоєння рани, таких, як олія копайського бальзаму (Coorea 1984); Eurides & Mazzanti, 1995); папайн (Sanchez Neto et al., 1993); цукор (Prata et al., 1988); колаген (Abramo, 1990) і вітамін А (Bondi, 1989).

«Барбатіман» (Barbatiman, *Stryphnodendron polyphyllum* і *S. adstringens*; Martins), особливо фітотерапія з його застосуванням і розробка нової фармацевтичної формули, відноситься до деревної рослини бразильської флори із родини бобових, яка росте від штату Пара (Para) аж до штату Сан-Пауло (Sao Paulo). Кора цієї рослини товста і проявляє в'язучу дію, що говорить про присутність у ній активних елементів, схожих на таніни.

Завдяки подібності хімічного складу, можна в однаковій мірі застосовувати екстракти з кори цих видів для приготування фітотерапевтичних засобів, які використовують для загоєння ран.

У *Brazilian Pharmacology* (1959) згадувалося, що кора рослин містить таніни, які мають важливий фармакологічний вплив на мишей, подібний з антизапальними ефектами (LIMA, 1998), загоєнням шкірних ран (PANIZZA, 1998 і EURIDES, 1996), виразки шлунка (FAVARETTO et al., 1985) і дванадцятипалої кишки (RIZZINI & MORS, 1976). Таніни також сприяють лікуванню екземи з тією перевагою, що не дають побічних ефектів, які звичайно спостерігаються при терапіях з використанням високих доз глюкокортикоїдів (MROWIETS et al., 1991).

Відповідно до Mello (1998) виявлено, що головні особливості екстрактів, приготовлених з кори барбатімана, пов'язані з високим вмістом танінів. У 1996 Mello та інші (apud MELLO, 1998) виділили й ідентифікували 22 компонента грубого екстракту кори барбатімана, усі вони є танінами в конденсованій формі, які є активними елементами, що приймають участь в деяких біологічних активностях, і складають 25-30% кори рослини (PANIZZA et al., 1998). Як хімічні складники цього екстракту були досліджені проантоціанідини, проробінетинідини, флаван-3-О1 і продельфінідини. За словами Lima та інших (1998) протизапальна активність барбатімана приписується присутності проантоціанідинів.

В інших роботах досліджували сполуки танінів трьох видів барбатімана, таких як *S. polyphyllum*, *S. adstringens* і *Dimorphandra mollis* (SANTOS, 2002), де ті ж сполуки уже були оцінені хімічно. Варто підкреслити, що *D. mollis*, відомий як барбатіман, проте, відрізняється хімічно від двох вищезгаданих екземплярів, як показано нижче в Таблиці.

Хроматографічний аналіз екстракту барбатіману після гідролізу

Вид	Рослина	Целфінідин	Ціанідин	Галієва кислота	Флавоноли
S. adstringens	Кора	+	-		-
	Листя	+	-	+	+
S. polyphyllum	Кора	+	-	+	-
	Листя	+	-	+	
D. mollis	Кора	-	+	-	
	Листя	-	-	-	+

Відповідно до даних Haslam (1996), таніни сполучаються з білками хімічно за допомогою добре вивчених лінкерних ланцюгів, які забезпечують зв'язок. Цей комплекс танін/білок і/чи його полісахаридні форми утворюють захисний шар на ушкодженій шкірі або слизовій оболонці. Під цим шаром може відбуватися природний процес загоєння ран, опіків і запалень.

Таніни також проявляють інгібуючу дію на бактерії і гриби (антимікробна активність), наявність якої ґрунтується на припущеннях про те, що таніни інгібують ферменти бактерій і грибів, виступаючи як субстрати цих ферментів. Більш того, таніни діють на клітинні мембрани мікроорганізмів, змінюючи їх метаболізм, утворення комплексів танінів з іонами металів зменшує доступність іонів, які необхідні для метаболізму мікроорганізмів (SIMOES, 2000).

Neto та інші (1996) порівнювали загоюючу дію *Calendula officinalis* L і *Stryphnodendron barbatiman* (Vellozo) Martins (Barbatiman) при лікуванні варикозних виразок і ушкоджень шкіри в людини. Результати показали, що при відновленні опікових ушкоджень і варикозних виразок кожне лікування з застосуванням календули, а також барбатімана, є ефективним, а об'єднання цих активностей забезпечує більш швидке загоєння ран.

Більш ранні дослідження показали, що однією з фізіотерапевтичних альтернатив для прискорення загоєння тканини є використання лазера. Лазер є особливою формою електромагнітної енергії, яка діє в області видимого електромагнітного спектра або інфрачервоної області, що лежить в основі класифікації різних типів лазера, незалежно від його потужності.

Відповідно до даних Baxter та інших (1994) успіх при використанні лазера досягається завдяки викликанню у тканинах відповідям, таким як зменшення набряку, спад запального процесу, збільшення процесу фагоцитозу, процесів синтезу і реформування колагену. Ці численні зареєстровані біологічні ефекти відносяться до проліферації клітин, що беруть участь у загоєнні рани, головним чином, до фібробластів і макрофагів (O'KANE et al., 1994).

У дослідженнях in vitro найбільш часто повідомляється про зменшення часу загоєння ран на фрагментах шкіри і слизової оболонки, зокрема, проліферації й активації білкового синтезу у фібробластах, основних клітин, відповідальних за відновлення тканини (ABERGEL, 1984; BOUL TON, 1986; HALLMAN, 1988; LOEVSCALL & ARENHOLT-BINDSLEV, 1994).

Лазер є неагресивним інструментом, який має важливе значення у відновленні виразок числен-

них етіологій (SCHINDL et al., 1999), включаючи венозні і діабетичні виразки (ALGAN et al., 2001), коли час загоєння рани залежить від розміру і причини виникнення виразок.

У 1991 році Arantes виявив, що застосування лазера слабкої інтенсивності при ушкодженні шкіри нижніх кінцівок стимулювало лікування при відсутності рецидиву захворювання. Для 70% пацієнтів і тих 30%, для яких була поліпшена діагностика, було показано, що при порівнянні з нормальними клінічними процедурами в 38% спостерігалось лікування, у 48% спостерігалось поліпшення, а в 14% не було виявлено ніякого поліпшення.

Крім лікування з використанням обговорюваних продуктів для загоєння ран, такі фізіотерапевтичні апарати, як ультразвук (US) і лазер низької інтенсивності служать альтернативою для відновлення тканини.

Ультразвук є іншим методом, широко застосовуваним для прискорення процесу відновлення тканини, його дія обумовлена термічними і нетермічними (механічними) ефектами, створюваними в ушкоджених тканинах за допомогою ультразвукових хвиль (STARCKEY, 2001; DYSON, 1982). Терапевтичні ефекти, здійснювані ультразвуком низької інтенсивності, звичайно забезпечуються завдяки нетермічним ефектам, які є наслідком дії стабільних хвиль, звукових потоків, мікрохвиль і формування парових чи газових пухирців у рідині (DYSON, 1987).

Шкіра, крім виконання бар'єрних функцій, є також мішенню, для застосування ліків. Такий спосіб застосування ліків має ту перевагу, що пов'язана зі зменшенням можливих несприятливих ефектів, які спостерігаються при оральному способі або застосуванні інших способів, які вважаються інвазивними (MATCHED, 2002). В даний час інтерес до даної техніки зростає, оскільки вона уможливорює трансдермальний транспорт не тільки ліків, які мають низьку молекулярну масу, але навіть білків з високою молекулярною масою, таких як інсулін, і яка допомогла б уникнути введення ліків у формі ін'єкцій, уникаючи, таким чином, больових відчуттів і можливості довгострокових ушкоджень шкіри.

Недавно були проведені дослідження з метою зміни проникності шкіри, які включали використання хімічних (MORGANTI et al., 2001) і фізичних засобів, таких як іонофорез і електротерапевтичний метод, що використовують гальванічні потоки для полегшення проходження терапевтичних речовин крізь шкіру (BARRY, 2001), а також широко використовувані фонофорез або сонофорез (MATCHED & BOUCAUD, 2002).

Цей метод включає об'єднання ультразвуку і декількох ліків, застосованих у формі гелю або мазі, що приводить до зміни швидкості їх дифузії крізь роговий шар шкіри (corneous extract). Ультразвук збільшує коефіцієнт дифузії крізь роговий шар гідрофобних молекул з низкою і високою молекулярною масою (MITRAGOTRI, 2001; JPSHI & RAJE, 2002), роблячи можливим нанесення їх на роговий шар спільно зі спеціальними хімічними засобами (chemical facilities) (TEZEL et al., 2002), які підсилюють абсорбції деяких медичних препаратів. У даному аспекті Skanem і Fentner (1984) виявили, що ультразвук використовувався в різних попередніх роботах для створення на шкірі локальних умов, які є кращими для дифузії ліків.

Таким чином, невелике нагрівання, викликане ультразвуком, відповідає за незначні зміни в інтенсивності, частоті і шляхах переносу ліків. На рівень генерації тепла сильно впливають ледь помітні фактори, такі як коливання магнітного поля або, анатомічна область застосування ліків, кількість і тип переносника, або способи поєднання напруги і випромінювання, сил, які генерують мікрохвилі і формують парові або газові пухирці в рідині.

Навіть у виконаних раніше й описаних у літературі дослідженнях відзначалося, що дифузія і поширення, які спостерігаються при використанні барбатімана, спільно з рослинами календули або без них, є ще емпіричною процедурою. Це означає, що для застосування у певній ділянці, готується настій кори барбатімана, який потім наноситься безпосередньо на рану. Це приводить до такої процедури застосування, яка позбавлена будь-якого типу контролю проникності, локальної вологості, вмісту забруднень в агентах, що додаються, і так далі, з повною відсутністю будь-яких фармацевтичних форм, що не дає можливість визначати дози, здійснювати контрольні і клінічні методології.

Можна зробити висновок про те, що даний тип процедури не може ні за яких умов бути повторений для тих пацієнтів, що мають невиліковні рани, такі як усі типи виразок, варикозних або пролежнів, при яких турбота про локальну асептику, запобігання запалень і інфекцій є самими важливими питаннями в лікуванні ран. Для цього необхідно, щоб у вищезгаданих ранах відбувалося відновлення і регенерація тканини з втручанням (tissue recovery and regeneration with intervention), тобто загоєння ран здійснювалося як вторинне загоєння, що відбувається в результаті прискорення синтезу колагену.

З метою створення способів, які дозволяють використовувати властивості кори *Stryphnodendron* (Barbatiman) як фармакологічного засобу для людей, а також для ветеринарного застосування, нами був розроблений даний винахід, який відноситься до фітотерапевтичної фармацевтичної форми для загоєння ран, способу її приготування, застосування, активної і похідної композиції, і, крім того, демонстрації лікування створеним продуктом, який містить екстракти і частини природних медичних рослин із Бразилії, а саме *Stryphnodendron polyphythum* або барбатіману, які

мають високий вміст танінових компонентів і загальних фенолів, розробки частин барвника і порошку, який має ідеальні фізичні і фізико-хімічні властивості, для одержання інгредієнтів і розчинників, здатних бути клінічно і фармацевтично дозованими.

Важлива перевага використання формул, які містять екстракти *Stryphnodendron*, відноситься до їх високої здатності до загоєння ран, яка посилена антимікробною активністю, що зберігає мінімальний рівень мікроорганізмів в уражених ділянках, сприяючи, таким чином, загоєнню рани.

Описаний процес був здійснений з барвниками (dyes), які були екстраговані з кори *Stryphnodendron*, сконцентровані на роторному випарнику і висушені за допомогою посиленої повітряної циркуляції, піддані кількісному аналізу для визначення вмісту компонентів, особливо таніну і загальних фенолів (AOAC, F. Bras.IV додаток 35, сторінки 30-2). Середня кількість загальних фенолів коливається між 40-50%. Приготування фармацевтичних форм було здійснено далі з контролем якості відповідно до технічних умов, описаних у четвертому виданні *Brazilian Pharmacop.*

Фармацевтична форма була приготовлена з різних концентрацій активних компонентів і шляхом передклінічних досліджень. Найбільш висока ефективна концентрація була підтверджена в процесі загоєння ран. Було досліджено 150 уражень, з яких 60% цілком зарубцювалося.

У літературі розкрито, що процес загоєння ран здійснюється у присутності мікроорганізмів, головним чином, мультирезистентних.

Мікробіологічні аналізи *in vitro* з використанням стандартних зразків і видів мікроорганізмів, виділених з інфікованих пролежнів, є свідченням того, що екстракти *Stryphnodendron* мають GIM 62,5/1 g/ml для грампозитивних і 250/1 g/ml для грамнегативних бактерій. Протестовані фармацевтичні форми містять концентрації активних речовин у 400 і 100 разів відносно GIM для грампозитивних і для грамнегативних видів, відповідно.

Клінічно спостерігали, що інфіковані пролежні також реагують на лікування з активним загоєнням рани без необхідності додаткового використання антибіотиків.

Під час проведення клінічного дослідження застосування фізіотерапевтичної фармацевтичної форми барбатіману відповідно до розробленого формулювання (запропонованого до розгляду), пацієнти, які знаходяться у процесі лікування, були суб'єктами макроскопічного і мікроскопічного дослідження органів (шлунку, легень, печінки та селезінки), а також лабораторних досліджень типу гемограм; біохімічних аналізів функції нирок та печінки до, під час і після лікування. Отримані результати показали, що не було виявлено фізіотерапевтичного впливу на проаналізовані біохімічні і гематологічні параметри (дивися графіки), описані у фігурах, приведених далі.

Результати терапевтичної ефективності, які були отримані, підтверджують дану патентну заяву на фітотерапевтичну фармацевтичну форму, тобто на форму фітопохідного медичного препарату, що складає 3% активності *Stryphnodendron*,

на спосіб, який буде визначений далі, у якому вищезгадані ліки використовувалися в клінічному дослідженні з оцінки його ранозаживлюючої дії (Clinical Study of Scar Healing Action's Evaluation) на прикладі 150 уражень з різними рівнями ушкодження тканин, розкривають наступний результат:

- піддані лікуванню ураження відносилися переважно до Рівня I (61,2%) і Рівня II (20,1%), медична ефективність у вигляді повного загоєння ран складала 58,8% уражень Рівня I і 35,6% уражень Рівня II;

- розробка процесу загоєння ран показала, що протестовані фітотерапевтичні засоби забезпечували загоєння ран більше 70% підданих лікуванню уражень з максимальним періодом у 2 місяці;

- час загоєння ран коливався залежно від рівня і зони ураження, так один пролежень Рівня I, локалізований на стегнах і крижнях, досяг загоєння за період менше 1 місяця;

- було виявлено, що продукт ефективний для уражень усіх рівнів.

Для кращого розуміння характеристик даного винаходу і кращого його практичного виконання, доданий опис супроводжується набором фігур, де шляхом ілюстрацій, які хоча і не обмежують винахід, розкрито наступне:

Фігура 1 демонструє графік розподілу за віком пацієнтів, яких лікували новим продуктом у формі спрею;

Фігура 2 показує діаграму, яка відбиває варіювання числа уражень (пролежнів) у пацієнтів, що лікувалися;

Фігура 3 зображує графік «Вилікувані ураження в залежності від рівня ураження», який розкриває розвиток загоєння ран залежно від рівня уражень;

Фігура 4 демонструє інший графік «Вилікувані ураження в залежності від періоду лікування», що показує зміну періоду лікування в залежності від розташування області ураження;

Фігура 5 зображує графік розподілу вилікуваних уражень (пролежнів) за рівнем класифікації;

Фігура 6 показує діаграму, яка відбиває ефективність загоєння ран при лікуванні уражень (пролежнів);

Фігура 7 демонструє іншу діаграму, яка демонструє ефективність лікування залежно від рівня ураження, що лікуються; і

Фігура 8 показує діаграму ефективності лікування варикозних виразок протягом періоду, який коливається від 30 до 210 днів, і також ефектності лікування залежно від рівнів класифікації.

Даний винахід відноситься до фітотерапевтичної фармацевтичної форми загоєння ран і мікробних властивостей та інших активностей, які представляють медичний і ветеринарний інтерес для лікування виразок (які викликані утрудненням або зменшенням кровообігу) і інфекцій; процесу її приготування і застосування. Більш детально даний винахід розкриває фітотерапевтичне формулювання, заявлене для лікування, прискорення заго-

єння ран при ушкодженнях і відновлення ушкодженої тканини у людини і тварин шляхом локального застосування біоактивних речовин, які походять з рослин, відомих як барбатіман з роду *Stryphnodendron* види *polyphyllum* і *adstringens*, така рецептура, що починає і стимулює нормальний синтез колагену з ефективною дією на відновлення і регенерацію тканини і з антимікробною дією на мультирезистентний спектр видів, які дають колонії на обструктивних ушкодженнях (пролежнях і/чи варикозних виразках), або також ушкодженнях, викликаних хірургічним втручанням, виразок, викликаних опіками або інфекціями, локалізованими в області ушкоджень.

Фізіотерапевтичні проміжні препарати барбатімана були приготовлені за допомогою наступних певних стадій і охарактеризовані за допомогою наступних фізико-хімічних характеристик:

Приготування барвників *Stryphnodendron*:

Барвники приготовлені з ґрунтової частини кори рослини, вимоченої протягом 15 днів у певному об'ємі розчину зернового спирту у воді (2:1). Після вимочування суміші фільтрували й отриманий об'єм доводили до достатньої величини.

Екстракцію також можливо проводити одним або більш розчинниками, обраними з: води, ацетона, етанолу, ізопропанолу, метанолу, зернового спирту, етиленгліколя, пропіленгліколя, гліцерина та їх сумішей.

Приготування концентрованих барвників *Stryphnodendron*:

Барвники концентрували на вакуумному ротаторному випарнику за максимальної температури 60°C, призначеній для концентрування розчинів до рівнів 50%, 25% і 10%, для одержання розчинів А, В та С, відповідно. Кінцевий етап приготування барвників включає розведення рідини темно-коричнево-червоного і сунично-червоного кольору, без особливого запаху і смаку, в'язкої на дотик. Отриманий 100% розчин має рН 4,0-4,5 і вміст у ньому загальних фенолів складає 1,70-1,75 г/100 мол.

Сухий екстракт *Stryphnodendron*:

Сухі екстракти *Stryphnodendron* одержують із сухих забарвлюючих речовин, попередньо розділених, поміщених у відкритий приймач, який забезпечує краще випарювання розчинника, що виходить протягом 5 днів крізь пружер (proofers, пристрій нетеплового запобігання зволоження) із сильною циркуляцією повітря за температури 50°. На заключному етапі темно-коричнево-червоний порошок, а також порошок сунично-червоного кольору розчиняли у воді з одержанням розчину без особливого запаху і смаку, в'язкого на дотик. Вміст загальних фенолів: 60,0-65,0 г/100 г.

Рецептура, розроблена для приготування фітотерапевтичного продукту, містить сухий екстракт барвника кори *Stryphnodendron* і допоміжні речовини *Niragin* (консервант), гліцерин (агент для створення в'язкості), фосфатний буфер (корекція рН), характеризується наступним складом:

Сухий екстракт *Stryphnodendron*

Гліцерин

Niragin

Фосфатний буфер

Очищена вода

від 2% до 5% загальних фенолів і
від 1,8% до 40% танінів;

10%;

0,2%

q.s. pH 5,5-6,0; і

100,0 мл

При ідеальній концентрації рецептури визначено, що вміст сухого екстракту *Stryphnodendron* повинен становити від 4,4 до 5,0 г/100 мл для одержання концентрації загальних фенолів від 60,0 до 65,0 г/100 г, тобто 3% загальних фенолів у заявлених продуктах.

Вивчені хімічні частини складали проантоціанідіни, проробінетинідіни, флаван-3-ол (структурна ланка природних танінів) і продельфінідин, де антизапальна активність *Stryphnodendron* обумовлена присутністю проантоціанідинів.

Локальна композиція може використовувати такі носії, як гелі, спреї, мазі і деякі інші компоненти, які підтримують у рані певну вологість, сприяючи, таким чином, активності нового фітотерапевтичного лікарського засобу.

Процес приготування зазначеної рецептури буде подано у наступних стадіях.

Процес приготування:

1 - Зважування певних кількостей сухого екстракту *Stryphnodendron*, гліцерину, niragin і відмірювання необхідного об'єму очищеної води;

2 - Закладання сухого екстракту *Stryphnodendron* і гліцерину в резервуар, у якому знаходиться відповідний змішувач;

3 - Додавання частини дистильованої води і початок перемішування;

4 - Додавання niragin у частину теплої води;

5 - Додавання розчиненого niragin у головний барабан із сумішшю, що перемішується;

6 - Гомогенізація протягом часу, достатнього для повного розчинення;

7 - Додавання об'єму води, що залишився, і нагрівання суміші мікстури протягом 10 хвилин; потім охолодження мікстури;

8 - Додавання однозаміщеного фосфату натрію при перемішуванні до досягнення pH у діапазоні 5,5-6,0;

9 - Після проведення названих процедур доведення отриманого об'єму дистильованою водою для компенсування втрат від випаровування;

10 - Проведення фільтрування з відповідними елементами і приготування зразків для аналізу контролю якості; і

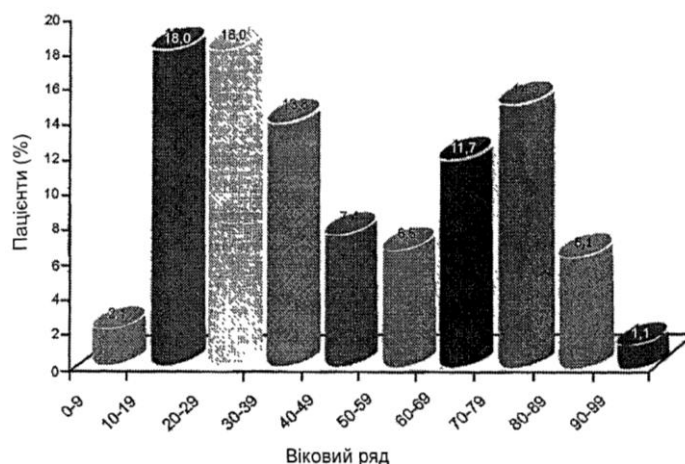
11 - Після здійснення вищевикладеного, розміщення продукту у відповідні упаковки.

Удосконалена фітотерапевтична рецептура для загоєння ран заявленого застосування може бути використана як альтернативний шлях у поєднанні з такими фітотерапевтичними приладами як ультразвук (US) і лазери низької інтенсивності, які діють для прискорення лікування при відновленні тканини.

Незважаючи на те, що винахід розглянутий у деталях, важливо розуміти, що він не обмежує свого застосування описаними тут деталями і стадіями. Винахід може бути використаний для інших застосувань і може виконуватися або реалізовуватися різними шляхами. Буде зрозуміло, що термінологія, використана тут, служить для опису призначення, а не для обмеження.

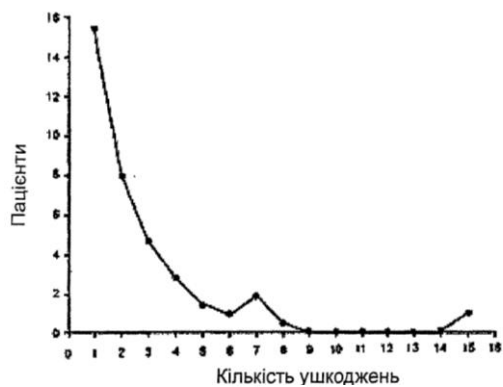
Фіг. 1

РОЗПОДІЛЕННЯ ВИЛІКУВАНИХ ПАЦІЄНТІВ ЗА ВІКОМ

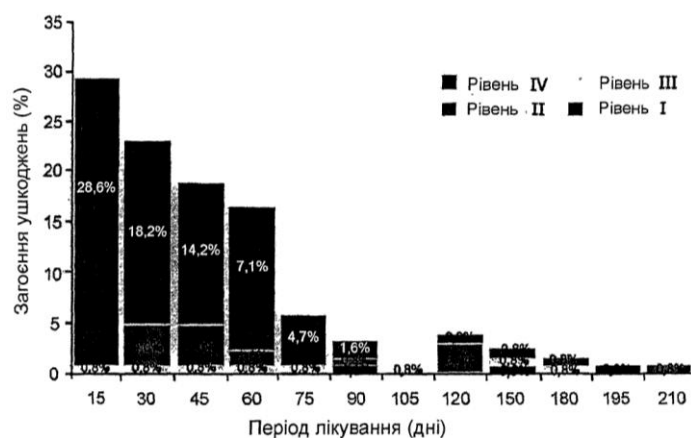


Фіг. 2

ВАРІАЦІЇ У КІЛЬКОСТІ УШКОДЖЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ

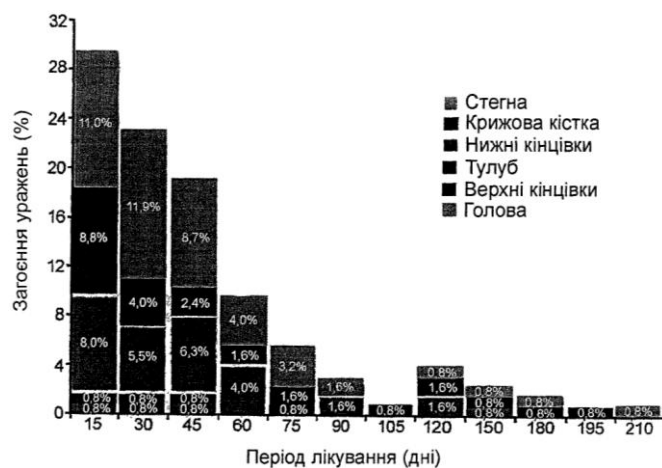


Фіг. 3

РОЗВИТОК ПРОЦЕСУ ЗАГОЄННЯ РАН
В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД РІВНЯ УШКОДЖЕНЬ

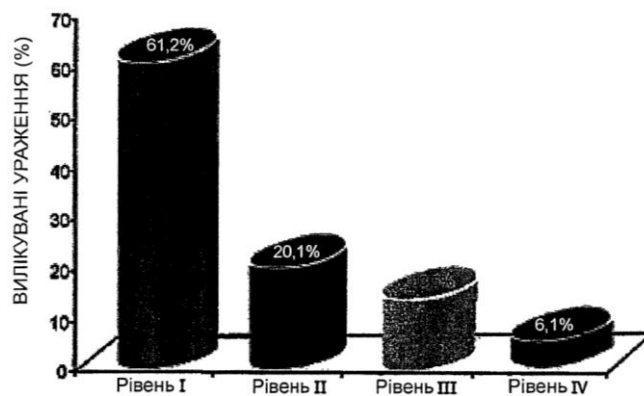
Фіг.4

ВАРІАЦІЇ В ПЕРІОДІ ЛІКУВАННЯ ДІЛЯНКИ УРАЖЕННЯ



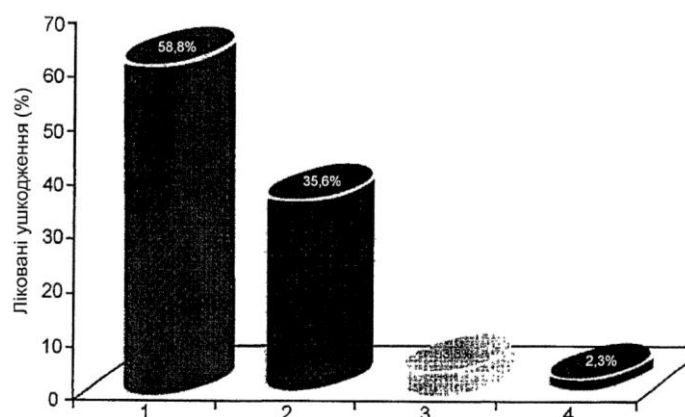
Фіг. 5

РОЗПОДІЛЕННЯ ВИЛІКУВАНИХ УРАЖЕНЬ ПО РІВНЯМ

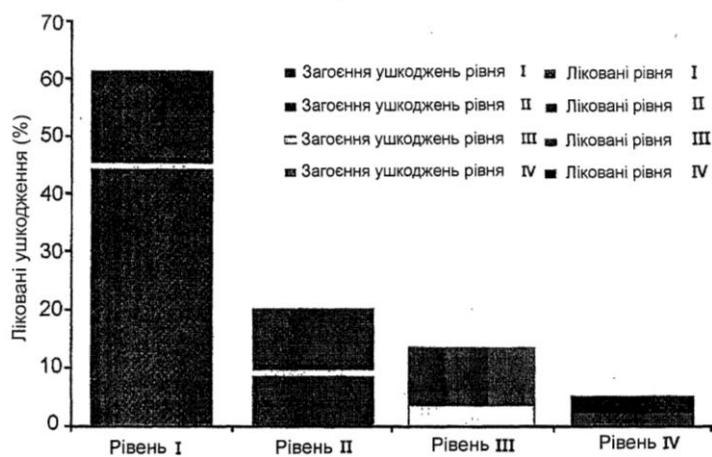


Фіг. 6

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАГОЄННЯ ЛІКОВАНИХ УШКОДЖЕНЬ



Фіг. 7



Фіг. 8

