



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **52642** (13) **U**
(51) **МПК (2009)**
A61K 36/49 (2006.01)
A61K 31/167
A61K 9/06
A61P 1/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) КОМБІНОВАНИЙ ПРОКТОЛОГІЧНИЙ ЗАСІБ У ФОРМІ МАЗІ

1	2
(21) u200909891 (22) 28.09.2009 (24) 10.09.2010 (46) 10.09.2010, Бюл.№ 17, 2010 р. (72) ТРУТАЄВ ІГОР ВІКТОРОВИЧ, МОЩІЦ ВІКТОР ФЕДОРОВИЧ (73) ТРУТАЄВ ІГОР ВІКТОРОВИЧ (57) 1. Комбінований проктологічний засіб у формі мазі, що містить місцевоанестезуючий засіб, протизапальний засіб та основу для мазі, який відрізняється тим, що додатково містить екстракт насіння каштана кінського та екстракт кори дуба, а місцевоанестезуючий засіб та протизапальний засіб використовують у комплексі або кожний з них окремо, при такому співвідношенні компонентів, мг:	місцевоанестезуючий та/або проти- запальний засіб 5,0-50,0 сухий екстракт насіння каштана кін- ського 50,0-300,0 екстракт кори дуба 5,0-100,0 основа для мазі до 1000. 2. Комбінований проктологічний засіб у формі мазі, згідно з п. 1, який відрізняється тим, що як місцевоанестезуючий засіб використовують лідокаїну гідрохлорид або новокаїн, або анестезин, або три- мекаїн. 3. Комбінований проктологічний засіб у формі мазі, згідно з п. 1, який відрізняється тим, що як проти- запальний засіб використовують диклофенак або індометацин, або німесулід.

Корисна модель відноситься до медицини та хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до створення, виробництва та використання комбінованих препаратів для лікування проктологічних захворювань, зокрема, зовнішнього та внутрішнього геморою, тромбофлебиту вен аноректальної області, анальних тріщин та проктиту.

Проктологічні захворювання є однією з актуальних медичних та соціально-економічних проблем. За даними ВООЗ ними хворіють 10-15 % дорослого населення. Серед мешканців великих міст в індустріально розвинених країнах розповсюдження цих захворювань набуває характеру епідемії серед людей працездатного віку. Збільшення чисельності захворювань, тяжкість уражень, часте рецидивування та обмежений вибір ефективних, низькотоксичних та доступних медикаментозних засобів обумовлюють актуальність пошуку та створення нових лікарських засобів для використання у проктологічній практиці.

Застосування місцевих лікарських засобів при лікуванні проктологічних патологій у більшості випадків дозволяє досягти стійкого одужання. Крім того, засоби для місцевого застосування мають

певні переваги перед іншими лікарськими формами, а саме: відносну простоту застосування; можливість поєднання місцевої і резорбтивної дії; забезпечення на тривалий час високої концентрації діючих речовин безпосередньо у місці нанесення препарату; можливість поєднання в одній лікарській формі декількох лікарських субстанцій різноспрямованої дії; меншу кількість побічних ефектів.

Основними лікарськими формами для місцевого застосування при лікуванні проктологічних захворювань є примочки, мазі та супозиторії. Кожна з цих лікарських форм для місцевого застосування, з огляду на клініко-фармацевтичні характеристики, має свої переваги та недоліки.

Перевагами маzewої лікарської форми є забезпечення приємної пом'якшуючої дії у місці застосування; відносна простота та нешкідливість застосування; економічність та технологічність мазей. Саме тому на сьогодні у проктологічній практиці мазі знайшли достатньо широке застосування.

Враховуючи основні патогенетичні механізми проктологічних патологій (у тому числі геморою, тріщин анального отвору та ін.) доцільно для їх

(19) **UA** (11) **52642** (13) **U**

лікування комбінувати протизапальні, анестезуючі, ангіопротекторні, в'язучі та антисептичні компоненти. Слід відзначити, що більшість препаратів для проктології містять тільки одну-дві діючих речовини, що призводить до однонаправленості дії. До складу більшості комбінованих мазей у якості протизапального компоненту входять глюкокортикоїди та нестероїдні протизапальні засоби. Застосування останніх значно підвищує вірогідність побічних ефектів терапії, оскільки ці препарати пригнічують репаративні процеси слизової оболонки товстої та прямої кишки. Місцеве лікування глюкокортикоїдами також негативно впливає на слизову оболонку кишечника і має протипоказання при вірусних, грибкових та інших специфічних поразках товстої кишки і аноректальної області. Крім того, ще одним негативним моментом є достатньо висока вартість цих препаратів. Останнім часом у медичній практиці широко використовуються лікарські препарати на базі сировини рослинного походження. Ці препарати у порівнянні з синтетичними засобами мають значно меншу токсичність, м'якість дії і ширший спектр терапевтичної дії і, що важливо, високий профіль безпечності застосування. Отже, створення нових проктологічних фітопрепаратів з високою терапевтичною ефективністю, комплексною дією, низькою токсичністю та доступною вартістю є актуальним рішенням проблеми лікування проктологічних захворювань.

Відома мазь Хелідосан, що містить:
екстракт трави чистотілу 5-8 % (0,11 - 0,017 % великого суми алкалоїдів у перерахунку на хелідонин),
анестезин 2 %

та вазелін-ланолінову основу (6:4) - решта.

Засіб застосовують для лікування геморою.

Патент Российской Федерации № 2124362 от 30.07.1996, кл. А61К35/78. Оpubл. офиц. бюл. "Изобретения", 10.01.1999.

Відома мазь, що містить:
розчин прополісу спиртовий 30-40% 50-75 мл,
масло обліпихи 20-25 мл,
масло трави звіробою 25-50 мл,
сік трави чистотілу 5-10 мл,
вінілін 20-30 мл,
ланолін 50-75 мл,
вазелін до 250 г.

Засіб застосовують для лікування мікробної екземи, парапроктиту, опіків, трофічних виразок і інших ран, що мляво заживають.

Патент Российской Федерации № 2221550 от 02.12.2002, кл. А61К9/06, А61К35/78, А61Р17/00. Оpubл. офиц. бюл. "Изобретения. Полезные модели", 20.01.2004.

Відома мазь Флемінга, що містить:
Calendula D1 1,7-1,8 %,
Hamamelis D1 1,7-1,8 %,
Aesculus D1 1,7-1,8 %,
оксид цинку 9,3-9,5 %,
ментол 0,63-0,65 %,
вазелін - решта.

Засіб застосовують для лікування геморою, дерматитів і риніту.

Патент Российской Федерации № 2253471 от 29.04.2004, кл. А61К35/78, А61К9/06, А61Р11/00, А61Р17/00. Оpubл. офиц. бюл. "Изобретения. Полезные модели", 10.06.2005.

Відомий фітокрем, що містить екстракти рослинної сировини:

прополіс	3,0-20,0 %,
чистотіл (трава)	0,5-1,5 %,
софора японська (плоди)	3,0-6,0 %,
деревій звичайний (трава)	1,0-2,0 %,
буркун (трава)	1,0-4,0 %,
оман (трава)	1,0-3,0 %,
калган (трава)	1,0-3,0 %,
звіробій продірявлений (трава)	0,5-2,5 %,
жирова основа	- решта.

Засіб використовують для лікування трофічних виразок, екземи, кератодермії, гнійних ран, опіків, пролежнів, мікозів, фурункулів, гаймориту, отиту, мозолів, геморою.

Патент України № 3435и, кл. А61К7/48. Оpubл. 15.11.2004, бюл. "Промислова власність", 2004, №11.

Відома мазь, що містить:
стрептоцид 4,40-6,40 %,
камфора рацемічна 1,50-2,10 %,
вітамін Е 0,50-1,50 %,
ніпагін 0,08-0,12 %,
вазелін медичний 3,00-4,20 %,
жир свиначий топлений - решта.

Засіб призначений для місцевого консервативного лікування тріщин, неглибоких ран у стадії грануляції, подряпин на шкірі, запалення слизових оболонок, набряків, проктологічних захворювань, зокрема анальних тріщин, гострого та хронічного геморою тощо.

Патент України № 1956и, кл. А61К9/06, А61К31/125, А61К31/63. Оpubл. 15.12.2006, бюл. "Промислова власність", 2006, № 12.

Відомий лікарський засіб Веногепанол, що містить:

венорутинол	1,5-3,0 %,
декспантенол	2,0-4,0 %,
гепарин	30000-100000 МО,
гелеутворювач	1,0-1,5 %,
гідрофільний розчинник	26,0-29,0 %,
вода очищена	- решта.

Засіб використовують для лікування та профілактики хвороб, які пов'язані з венозною недостатністю, варикозним розширенням вен, з тромбофлебитами, гемороєм, з післятравматичними набряками та гематомами, дерматитами та трофічними язвами.

Патент України № 60745, кл. А61К31/727, А61К31/7048, А61К31/197, А61К9/06. Оpubл. 17.01.2005, бюл. "Промислова власність", 2005, №1.

Відома гелева композиція, що містить:
екстракт обліпихи масляний 15,0-20,0 %,
БАК п'явки 0,01-14,0 %,
екстракт водно-спиртовий плодів кінського каштана 55,0-65,0 %,
метилурацил 10,0-12,0 %,
анестезин 8,0-10,0 %,
карбомер 0,6-0,8 %,
триетаноламін 0,6-0,8 %,
метилпарабен 0,25-0,35 %,

бронопол	0,04-0,06 %
бутилоксіанізол	0,06-0,08 %
вода	- решта.

Засіб застосовують для локального лікування та профілактики геморою, тріщин анального отвору і запальних захворювань слизової оболонки прямої кишки.

Патент України № 3130и, кл. А61К035/62, А61К35/78, А61К31/00, А61К47/00. Оpubл. 15.10.2004, бюл. "Промислова власність", 2004, № 10.

Відомий фітокрем, що містить:	
порошок квітів календули лікарської	4,0-5,0 %
трави деревію звичайного	4,0-5,0 %
кори дуба звичайного	3,0-4,0 %
шишок хмелю звичайного	3,0-4,0 %
трави льонку звичайного	3,0-4,0 %
5% настоянки кореня живокосту лікарського	9,0-10,0 %
розчин ретинолу пальмітату	0,275 %
альфа-токоферолу ацетат	0,5 %
олія кукурудзяна	1,0-2,0 %
сало внутрішнє свиняче	- решта.

Засіб застосовують для профілактики та лікування геморою, тріщин анального отвору, проктиту, сфінктериту.

Патент України № 4698и, кл. А61К35/78, А61К9/06. Оpubл. 17.01.2005, бюл. "Промислова власність", 2005, № 1.

Відомий гель Вітапрокт, що містить:	
сухий екстракт кори дуба	3,0-7,0 %
мед бджолиний	8,0-12,0 %
натрію тетраборат	2,0-4,0 %
натрійкарбоксиметилцелюлозу	1,0-1,5 %
гліцерин	15,0-25,0 %
пропіленгліколь	8,0-12,0 %
ніпагін	0,20-0,25
і воду	- решта.

Засіб застосовують для лікування гострого і хронічного геморою.

Патент Российской Федерации № 2143262 от 23.01.1998, кл. А61К9/06. Оpubл. офиц. бюл. "Изобретения", 27.12.1999.

Відома мазь, що містить:	
сухий екстракт кори дуба	3,0-5,5 %
екстракт красавки густий	3,0-5,0 %
гліцерин	3,5-4,5 %
емульгатор	4,5-5,5%
консервант	0,17-0,23%,
поліетиленоксид високомолекулярний	27,0-32,0%,
поліетиленоксид низькомолекулярний	38,0-42,0%,
вода очищена	- решта.

Засіб застосовують є проктології для лікування геморою і тріщин прямої кишки.

Патент Российской Федерации № 2157186 от 18.01.2000, кл. А61К9/06, А61К35/78, А61Р31/00. Оpubл. офиц. бюл. "Изобретения. Полезные модели", 10.10.2000.

Відома мазь Антигеморой (Elegant India, Індія), 1 г якої містить:

бетаметазону валерат	0,5 мг
фенілефрину гідрохлорид	1,0 мг
лідокіаїну гідрохлорид	25,0 мг

та допоміжні речовини: ланолін, парафін, натрію лаурилсульфат, метилпарабен, мікрористалін, вода очищена. Показаннями до застосування засобу є гострий геморої, гостра анальна тріщина, проктит, перианальна екзема, свербіж у ділянці ануса, тріщина прямої кишки.

Компендиум 2006 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.Морион, 2006. - Т. 1. - С. Л-113.

Відома мазь ректальна Реліф М (Sagmel Inc., США), 100 г якої містить:

фенілефрину гідрохлориду	2,5 мг (0,25%),
масла печінки акули	30 мг (3%)

та допоміжні речовини: масло мінеральне, вітамін Е, олія чебрецю, олія кукурудзяна, гліцерин, вазелін, метилпарабен, пропілпарабен, безводний ланолін, кислота бензойна, спирт ланоліновий, парафін, вода очищена, віск білий. Препарат використовують при свербіжі, печії, дискомфорті при геморої та інших захворюваннях аноректальної зони; а також ерозії, тріщинах, мікротравмах у ділянці заднього проходу.

Компендиум 2006 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.:Морион, 2006. - Т. 2. - С. Л-1186.

Відома мазь ректальна Реліф Адванс (Sagmel Inc., США), 100 г якої містить:

бензокаїн	- 200 мг
масло печінки акули	- 30 мг

та допоміжні речовини: олія мінеральна, вазелін, пропіленгліколь, метилпарабен, пропілпарабен, сорбітанмоностеарат. Препарат використовують при свербіжі, печії, дискомфорті при геморої та інших захворюваннях аноректальної зони; а також ерозії, тріщинах, мікротравмах у ділянці заднього проходу.

Компендиум 2006 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.Морион, 2006. - Т. 2. - С. Л-1186.

Відомий крем ректальний Прокто-Глівенол (Novartis Consumer Health S.A.; Novartis Pharma S.A.S., Швейцарія/Франція), 1 г якого містить:

трибенозид	- 50 мг
лідокіаїну гідрохлорид	- 20 мг

та допоміжні речовини: сорбітану стеарат, цетополіетиленгліколь 1000, спирт цетиловий, ізопропілпальмітат, парафін рідкий, метилпарагідроксibenзоат, пропілпарагідроксibenзоат, сорбітол рідкий, кислота стеаринова, вода очищена. Засіб застосовують для місцевого лікування зовнішнього та внутрішнього геморою.

Компендиум 2006 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.:Морион, 2006. - Т. 2. - С. Л-1148.

Відома мазь ректальна Проктозан (Stada Arzneimittel, Німеччина), 1 г якої містить:

буфексмак	- 50,0 мг
вісмуту субгалат	- 50,0 мг
титану діоксид	- 50,0 мг
лідокіаїну гідрохлорид	- 5,0 мг

та допоміжні речовини: ізопропілпальмітат, парафін рідкий легкий, полікос, сорбітансесквіолеат, сорбітолу 70 % розчин, вода очищена, ланолін. Засіб застосовують при геморої 1-го і 2-го ступеня, тріщинах анального отвору, гострих та хронічних

екземах анального отвору, запальних процесах у ділянці анального отвору і прямої кишки (проктит).

Компендиум 2006 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.:Морион, 2006. - Т. 2. - С. Л-1149.

Відома мазь для зовнішнього застосування Гепатромбін Г (Hemofarm, Сербія), 1 г якої містить:

гепарин	- 65 МЕ/г,
преднізолон	- 2,233 мг/г,
полідоканол	30 мг/г

та допоміжні речовини: парафін твердий, парафін рідкий, ланолін зневоднений, кремнію діоксид. Показаннями для застосування є зовнішній та внутрішній геморой; тромбофлебіт вен анального отвору; свищі, екзема та свербіж у ділянці анального отвору; перед- та післяопераційне лікування хворих на геморой.

Компендиум 2006 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.:Морион, 2006. - Т. 1. - С. Л-336.

Відома мазь ректальна Геморроїдал (Sopharma, Болгарія), 100 г якої містить:

густий екстракт беладони	- 3.0 г,
епінефрину тартрат	- 0.182 г,
прокаїну гідрохлорид	- 0.3 г,
вісмуту галат основний	- 10.0 г

та допоміжні речовини: етанол 96 %, рибу'ячий жир, білий вазелін, ланолін безводний, вода очищена. Засіб застосовують при геморої та тріщинах заднього проходу.

Компендиум 2006 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.:Морион, 2006. - Т. 1. - С. Л-326.

Відома мазь Проктоседил (Aventis Pharma Limited, Індія), 1 г якої містить:

фраміцетину сульфат	- 10.0 мг,
гідрокортизону ацетат	- 5.58 мг,
гепарину натрій	- 100 ОД,
ескулозид	- 10.0 мг,
етиламінбензоат	- 10.0 мг,
бутиламінбензоат	- 10.0 мг

та допоміжні речовини: холестерол, парафін рідкий, парафін білий м'який, полісорбат-80, пропіленгліколь, поліетиленгліколь-400, поліетиленгліколь-4000, поліетиленгліколь-1500. Засіб застосовують при зовнішньому та внутрішньому геморої, свербіжі у ділянці заднього проходу, періанальної екземи, проктиті.

Компендиум 2006 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.:Морион, 2006. - Т. 2. - С. Л-1149.

Відомі супозиторії ректальні Гемороль" (Herbarol, Польща), що містять:

бензокаїн	- 100 мг,
густі екстракти суцвіття ромашки лікарської	50 мг,
трави саротамнуса вінікового	- 20 мг,
каштану кінського	- 20 мг,
кореневища перстачу прямостоячого	- 20 мг,
трави деревію звичайного	- 20 мг,
коріння беладони звичайної	- 20 мг,
гліцерол	- 150 мг,
наповнювач	- до 2 г.

Показаннями для застосування засобу є варикозні вузли поряд з анальним отвором, хронічний

проктит, тріщини, подразнення та надриви слизової оболонки прямої кишки.

Компендиум 2006 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.:Морион, 2006. - Т. 1. - С. Л-326.

Відомий Венен Тайсс гель (Dr.Theiss Naturwaren GmbH, Німеччина), 100 г якого містять:

екстракт кінського каштана (есцину)	- 3.0 г,
екстракт календули	- 0.4 г

та допоміжні речовини: спирт етиловий 96 %, вода очищена, сепігель 305, глюколат SSE-20, олія парфумована. Засіб застосовують при варикозному розширенні вен, запаленнях вен, локальних набряках, суб'єктивних відчуттях важкості у ногах, що виникає при венозному застої у нижніх кінцівках.

Компендиум 2006 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.:Морион, 2006. - Т.1. - С. Л-250.

Відома мазь "Геморрон" (Pharmascience Inc., Канада), 1 г якої містить:

жир з акулячої печінки	- 30 мг,
фенілефрину гідрохлорид	- 2.5 мг,
мінеральне масло	- 140 мг,
вазелін	- 719 мг

та допоміжні речовини: ланолін, спирт ланоліновий, кислота бензоєва, пропілпарабен, метилпарабен, віск бджолиний, парафін, гліцерин, гідроксіанізол бутильований, олія кукурудзяна, токоферол (вітамін Е), олія тим'янова, вода. Засіб застосовується для профілактики і лікування зовнішнього та внутрішнього геморою, а також як ранозагоювальний, протизапальний, кровоспинний засіб при ерозіях, тріщинах, мікротравмах у аноректальній ділянці.

Компендиум 2006 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.:Морион, 2006. - Т. 1. - С. Л-326.

Найбільш близьким до заявляемого засобу є мазь "Ауробін" (Richter Gedeon Ltd, Угорщина), 1 г якої містить:

преднізолону капронат	- 0.002 г,
лідоканіну гідрохлорид	- 0.02 г,
д-пантенол	- 0.02 г,
триклозан	- 0.001 г

та допоміжні речовини: метилпарагідроксибензоат, спирт цетиловий, гліцерол, пропіленгліколь, парафін рідкий, фенілметилполісилоксан, поліетиленглікольу стеарат, кислота стеаринова, полісорбат 60, масло нейтральне, вода очищена. Засіб застосовують при процесах, що супроводжуються запаленням аногенітальної ділянки: свербіж заднього проходу, екзема і дерматит періанальної ділянки, гемороїдальні вузли, нориці заднього проходу.

Компендиум 2006 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.:Морион, 2006. -Т. 1. -С. Л-156.

До причин, що перешкоджають у прототипі та аналогах одержанню технічного результату, якого досягають у заявляемому засобі, слід віднести те, що якісний та кількісний склад їх діючих компонентів не дозволяє у достатній мірі підвищити рівень та розширити спектр їх специфічної активності, знизити або виключити негативні побічні ефекти. Недоліком прототипу є те, що в його складі вико-

ристовуються тільки синтетичні діючі речовини, які обмежують застосування препарату із-за можливих побічних реакцій. До недоліків аналогів та прототипу слід віднести також багатокомпонентність допоміжних речовин, які мають потенційну здатність провокувати розвиток алергічних реакцій при тривалому вживанні, при цьому також збільшується складність виготовлення і вартість виробництва препарату.

В основу корисної моделі поставлено завдання створення комбінованого проктологічного засобу для лікування зовнішнього та внутрішнього геморою, тромбозу вен аноректальної області, анальної тріщини та проктиту, з таким якісним і кількісним складом компонентів, у тому числі синтетичного та рослинного походження, який би забезпечив підвищення рівня та розширення спектра специфічної активності, знизив або виключив негативні побічні ефекти, внаслідок чого досягається комплексний вплив на уражені органи і тканини, знижується собівартість препарату.

Поставлене завдання вирішується тим, що комбінований проктологічний засіб у формі мазі, що містить місцевоанестезуючий засіб, протизапальний засіб та основу для мазі, згідно з корисною моделлю, додатково містить екстракт насіння каштана кінського та екстракт кори дубу, а місцевоанестезуючий засіб та протизапальний засіб використовують у комплексі або кожний з них окремо, при такому співвідношенні компонентів, мг:

місцевоанестезуючий та/ або протизапальний засіб	5,0-50,0
сухий екстракт насіння каштана кінського	50,0-300,0
екстракт кори дубу	5,0-100,0
основа для мазі	до 1000.

Поставлене завдання вирішується також тим, що у комбінованому проктологічному засобі, згідно з корисною моделлю, як місцевоанестезуючий засіб використовують лідокаїну гідрохлорид або новокаїн, або анестезин, або тримекаїн.

Поставлене завдання вирішується також тим, що у комбінованому проктологічному засобі, згідно з корисною моделлю, як протизапальний засіб використовують диклофенак або індометацин, або німесулід.

Технічний результат, якого досягають при здійсненні корисної моделі, полягає у створенні створення комбінованого проктологічного засобу для лікування зовнішнього та внутрішнього геморою, тромбозу вен аноректальної області, анальної тріщини та проктиту, з таким якісним і кількісним складом компонентів, у тому числі синтетичного та рослинного походження, який би забезпечив підвищення рівня та розширення спектра специфічної активності, знизив або виключив негативні побічні ефекти, внаслідок чого досягається комплексний вплив на уражені органи і тканини, знижується собівартість препарату.

Наводимо конкретні приклади здійснення корисної моделі.

Приклад 1. До ємності завантажують необхідну кількість поліетилен-гліколя-400 (ПЕГ-400) і поліетилен-гліколя-1500 (ПЕГ-1500) і розмішують при нагріванні до повного розплавлення ПЕГ-1500.

До окремої ємності завантажують необхідну кількість води очищеної і сухого екстракту насіння каштана кінського і повільно перемішують до повного зволоження екстракту. До одержаної вологої маси додають ПЕГ-400 і перемішують до однорідної консистенції, після чого масу нагрівають і фільтрують від нерозчинених часток. До ємності з одержаною основою завантажують метилпарагідрокси-бензоат (ніпагін), пропілпарагідроксибензоат (ніпазол) і лідокаїну гідрохлорид, перемішують при нагріванні до повного їх розчинення, після чого додають олію рицинову і емульгують суміш протягом 15 хв., поступово знижуючи температуру нагрівання. До одержаної маси додають підготовлений концентрат екстракту насіння каштана кінського і екстракт дуба, перемішуючи масу до однорідної консистенції. Одержану мазь "Естан" фасують у туби і упаковують.

Заявляємий засіб має таке співвідношення компонентів, мг:

лідокаїну гідрохлорид	5,0
сухий екстракт насіння каштана кінського	50,0
екстракт кори дубу	5,0
олія рицинова	50,0
метилпарагідроксибензоат (ніпагін)	1,5
пропілпарагідроксибензоат (ніпазол)	0,5
вода очищена	50,0
поліетилен-гліколь-400: поліетилен-гліколь-1500 (3:1)	до 1000.

Приклад 2. Заявляємий засіб отримують аналогічно прикладу 1 з таким співвідношенням компонентів, мг:

лідокаїну гідрохлорид	20,0
сухий екстракт насіння каштана кінського	100,0
екстракт кори дубу	30,0
олія рицинова	50,0
метилпарагідроксибензоат(ніпагін)	1,5
пропілпарагідроксибензоат(ніпазол)	0,5
вода очищена	50,0
поліетилен-гліколь-400 : поліетилен-гліколь-1500 (3:1)	до 1000

Приклад 3. До ємності завантажують необхідну кількість поліетилен-гліколя-400 (ПЕГ-400) і поліетилен-гліколя-1500 (ПЕГ-1500) і розмішують при нагріванні до повного розплавлення ПЕГ-1500. До окремої ємності завантажують необхідну кількість води очищеної і сухого екстракту насіння каштана кінського і повільно перемішують до повного зволоження екстракту. До одержаної вологої маси додають ПЕГ-400 і перемішують до однорідної консистенції, після чого масу нагрівають і фільтрують від нерозчинених часток. До ємності з одержаною основою завантажують метилпарагідрокси-бензоат (ніпагін), пропілпарагідроксибензоат (ніпазол) і лідокаїну гідрохлорид, перемішують при нагріванні до повного їх розчинення, після чого додають олію маслинову і емульгують суміш протягом 15 хв., поступово знижуючи температуру нагрівання. До одержаної маси додають підготовлений концентрат екстракту насіння каштана кінського і екстракт дуба, перемішуючи масу до однорідної консистенції. Одержану мазь "Естан" фасують у туби і упаковують.

Заявляємий засіб має таке співвідношення компонентів, мг:

лідоканіну гідрохлорид	50,0
сухий екстракт насіння каштана кінського	300,0
екстракт кори дубу	100,0
олія маслинова	50,0
метилпарагідроксибензоат (ніпагін)	1,5
пропілпарагідроксибензоат (ніпазол)	0,5
вода очищена	50,0
поліетиленгліколь-400 : поліетиленгліколь-1500 (3:1)	до 1000

Приклад 4. До ємності завантажують необхідну кількість поліетиленгліколя-400 (ПЕГ-400) і поліетиленгліколя-1500 (ПЕГ-1500) і розмішують при нагріванні до повного розплавлення ПЕГ-1500. До окремої ємності завантажують необхідну кількість води очищеної і сухого екстракту насіння каштана кінського і повільно перемішують до повного зволоження екстракту. До одержаної вологої маси додають ПЕГ-400 і перемішують до однорідної консисистенції, після чого масу нагрівають і фільтрують від нерозчинених часток. До ємності з одержаною основою завантажують метилпарагідроксибензоат (ніпагін), пропілпарагідроксибензоат (ніпазол) і новокаїн, перемішують при нагріванні до повного їх розчинення, після чого додають олію маслинову і емульгують суміш протягом 15 хв., поступово знижуючи температуру нагрівання. До одержаної маси додають підготовлений концентрат екстракту насіння каштана кінського і екстракт дуба, перемішуючи масу до однорідної консисистенції. Одержану мазь "Естан" фасують у туби і упаковують.

Заявляємий засіб має таке співвідношення компонентів, мг:

новокаїн	20,0
сухий екстракт насіння каштана кінського	100,0
екстракт кори дубу	30,0
олія маслинова	50,0
метилпарагідроксибензоат (ніпагін)	1,5
пропілпарагідроксибензоат (ніпазол)	0,5
вода очищена	50,0
поліетиленгліколь-400 : поліетиленгліколь-1500 (3:1)	до 1000

Приклад 5. До ємності завантажують необхідну кількість поліетиленгліколя-400 (ПЕГ-400) і поліетиленгліколя-1500 (ПЕГ-1500) і розмішують при нагріванні до повного розплавлення ПЕГ-1500. До окремої ємності завантажують необхідну кількість води очищеної і сухого екстракту насіння каштана кінського і повільно перемішують до повного зволоження екстракту. До одержаної вологої маси додають ПЕГ-400 і перемішують до однорідної консисистенції, після чого масу нагрівають і фільтрують від нерозчинених часток. До ємності з одержаною основою завантажують метилпарагідроксибензоат (ніпагін), пропілпарагідроксибензоат (ніпазол) і анестезин, перемішують при нагріванні до повного їх розчинення, після чого додають олію маслинову і емульгують суміш протягом 15 хв., поступово знижуючи температуру нагрівання. До одержаної маси додають підготовлений концентрат екстракту насіння каштана кінського і екстракт дуба, перемішуючи масу до однорідної консисистенції.

цій. Одержану мазь "Естан" фасують у туби і упаковують.

Заявляємий засіб має таке співвідношення компонентів, мг:

анестезин	50,0
сухий екстракт насіння каштана кінського	300,0
екстракт кори дубу	100,0
олія маслинова	50,0
метилпарагідроксибензоат (ніпагін)	1,5
пропілпарагідроксибензоат (ніпазол)	0,5
вода очищена	50,0
поліетиленгліколь-400 : поліетиленгліколь-1500 (3:1)	до 1000.

Приклад 6. До ємності завантажують необхідну кількість поліетиленгліколя-400 (ПЕГ-400) і поліетиленгліколя-1500 (ПЕГ-1500) і розмішують при нагріванні до повного розплавлення ПЕГ-1500. До окремої ємності завантажують необхідну кількість води очищеної і сухого екстракту насіння каштана кінського і повільно перемішують до повного зволоження екстракту. До одержаної вологої маси додають ПЕГ-400 і перемішують до однорідної консисистенції, після чого масу нагрівають і фільтрують від нерозчинених часток. До ємності з одержаною основою завантажують метилпарагідроксибензоат (ніпагін), пропілпарагідроксибензоат (ніпазол) і тримекаїн, перемішують при нагріванні до повного їх розчинення, після чого додають олію рицинову і емульгують суміш протягом 15хв., поступово знижуючи температуру нагрівання. До одержаної маси додають підготовлений концентрат екстракту насіння каштана кінського і екстракт дуба, перемішуючи масу до однорідної консисистенції. Одержану мазь "Естан" фасують у туби і упаковують.

Заявляємий засіб має таке співвідношення компонентів, мг:

тримекаїн	20,0
сухий екстракт насіння каштана кінського	100,0
екстракт кори дубу	30,0
олія рицинова	50,0
метилпарагідроксибензоат(ніпагін)	1,5
пропілпарагідроксибензоат(ніпазол)	0,5
вода очищена	50,0
поліетиленгліколь-400 : поліетиленгліколь-1500 (3:1)	до 1000

Приклад 7. До ємності завантажують необхідну кількість поліетиленгліколя-400 (ПЕГ-400) і поліетиленгліколя-1500 (ПЕГ-1500) і розмішують при нагріванні до повного розплавлення ПЕГ-1500. До окремої ємності завантажують необхідну кількість води очищеної і сухого екстракту насіння каштана кінського і повільно перемішують до повного зволоження екстракту. До одержаної вологої маси додають ПЕГ-400 і перемішують до однорідної консисистенції, після чого масу нагрівають і фільтрують від нерозчинених часток. До ємності з одержаною основою завантажують метилпарагідроксибензоат (ніпагін), пропілпарагідроксибензоат (ніпазол) і диклофенак, перемішують при нагріванні до повного їх розчинення, після чого додають олію рицинову і емульгують суміш протягом 15 хв., поступово знижуючи температуру нагрівання. До одержаної маси додають підготовлений концентрат екстракту насіння каштана кінського і екстракт дуба, перемішуючи масу до однорідної консисистенції.

рат екстракту насіння каштана кінського і екстракт дуба, перемішуючи масу до однорідної консистенції. Одержану мазь "Естан" фасують у туби і упаковують.

Заявляємий засіб має таке співвідношення компонентів, мг:

диклофенак	50,0
сухий екстракт насіння каштана кінського	300,0
екстракт кори дубу	100,0
олія рицинова	50,0
метилпарагідроксибензоат (ніпагін)	1,5
пропілпарагідроксибензоат (ніпазол)	0,5
вода очищена	50,0
поліетиленгліколь-400 : поліетиленгліколь-1500 (3 : 1)	до 1000

Приклад 7. До ємності завантажують необхідну кількість поліетиленгліколя-400 (ПЕГ-400) і поліетиленгліколя-1500 (ПЕГ-1500) і розмішують при нагріванні до повного розплавлення ПЕГ-1500. До окремої ємності завантажують необхідну кількість води очищеної і сухого екстракту насіння каштана кінського і повільно перемішують до повного зволоження екстракту. До одержаної вологої маси додають ПЕГ-400 і перемішують до однорідної консистенції, після чого масу нагрівають і фільтрують від нерозчинених часток. До ємності з одержаною основою завантажують метилпарагідроксибензоат (ніпагін), пропілпарагідроксибензоат (ніпазол) та індометацин, перемішують при нагріванні до повного їх розчинення, після чого додають олію маслинову і емульгують суміш протягом 15 хв., поступово знижуючи температуру нагрівання. До одержаної маси додають підготовлений концентрат екстракту насіння каштана кінського і екстракт дуба, перемішуючи масу до однорідної консистенції. Одержану мазь "Естан" фасують у туби і упаковують.

Заявляємий засіб має таке співвідношення компонентів, мг:

індометацин	50,0
сухий екстракт насіння каштана кінського	300,0
екстракт кори дубу	100,0
олія маслинова	50,0
метилпарагідроксибензоат (ніпагін)	1,5
пропілпарагідроксибензоат (ніпазол)	0,5
вода очищена	50,0
поліетиленгліколь-400 : поліетиленгліколь-1500 (3:1)	до 1000

Приклад 8. До ємності завантажують необхідну кількість поліетиленгліколя-400 (ПЕГ-400) і поліетиленгліколя-1500 (ПЕГ-1500) і розмішують при нагріванні до повного розплавлення ПЕГ-1500. До окремої ємності завантажують необхідну кількість води очищеної і сухого екстракту насіння каштана кінського і повільно перемішують до повного зволоження екстракту. До одержаної вологої маси додають ПЕГ-400 і перемішують до однорідної консистенції, після чого масу нагрівають і фільтрують від нерозчинених часток. До ємності з одержаною основою завантажують метилпарагідроксибензоат (ніпагін), пропілпарагідроксибензоат (ніпазол) і німесулід, перемішують при нагріванні до повного їх розчинення, після чого додають олію рицинову і емульгують суміш протягом 15 хв., пос-

тупово знижуючи температуру нагрівання. До одержаної маси додають підготовлений концентрат екстракту насіння каштана кінського і екстракт дуба, перемішуючи масу до однорідної консистенції. Одержану мазь "Естан" фасують у туби і упаковують.

Заявляємий засіб має таке співвідношення компонентів, мг:

німесулід	20,0
сухий екстракт насіння каштана кінського	100,0
екстракт кори дубу	30,0
олія рицинова	50,0
метилпарагідроксибензоат (ніпагін)	1,5
пропілпарагідроксибензоат (ніпазол)	0,5
вода очищена	50,0
поліетиленгліколь-400 : поліетиленгліколь-1500 (3:1)	до 1000

Приклад 9. До ємності завантажують необхідну кількість поліетиленгліколя-400 (ПЕГ-400) і поліетиленгліколя-1500 (ПЕГ-1500) і розмішують при нагріванні до повного розплавлення ПЕГ-1500. До окремої ємності завантажують необхідну кількість води очищеної і сухого екстракту насіння каштана кінського і повільно перемішують до повного зволоження екстракту. До одержаної вологої маси додають ПЕГ-400 і перемішують до однорідної консистенції, після чого масу нагрівають і фільтрують від нерозчинених часток. До ємності з одержаною основою завантажують метилпарагідроксибензоат (ніпагін), пропілпарагідроксибензоат (ніпазол), диклофенак і лідокаїну гідрохлорид, перемішують при нагріванні до повного їх розчинення, після чого додають олію рицинову і емульгують суміш протягом 15 хв., поступово знижуючи температуру нагрівання. До одержаної маси додають підготовлений концентрат екстракту насіння каштана кінського і екстракт дуба, перемішуючи масу до однорідної консистенції. Одержану мазь "Естан" фасують у туби і упаковують.

Заявляємий засіб має таке співвідношення компонентів, мг:

лідокаїну гідрохлорид	5,0
диклофенак	20,0
сухий екстракт насіння каштана кінського	50,0
екстракт кори дубу	5,0
олія рицинова	50,0
метилпарагідроксибензоат (ніпагін)	1,5
пропілпарагідроксибензоат (ніпазол)	0,5
вода очищена	50,0
поліетиленгліколь-400 : поліетиленгліколь-1500 (3:1)	до 1000

Авторами був розроблений лікарський засіб "Естан" у формі мазі для місцевого застосування (у тому числі - ректального) на основі екстракту насіння каштана кінського, екстракту кори дуба та лідокаїну гідрохлориду.

За рахунок основного активного компоненту сухого екстракту насіння каштана кінського - есцину, засіб нормалізує стан судинної стінки, підвищує стійкість капілярів, знижує їхню ламкість, інгібує активність гіалуронідази, проявляє протинабрякову дію, знижує проникність капілярів, перешкоджає ексудації води у міжклітинний простір. Екстракт насіння каштану має протизапальну дію, зменшує

запальну реакцію та місцевий набряк (при тромбофлебії та інших захворюваннях), проявляє анальгезуючий ефект, антиоксидантну активність, сприяє репарації органів та тканин. Екстракт кори дубу (основна активна речовина - танін), завдяки дубільним речовинам, має в'язучу дію, забезпечує протизапальний, бактеріцидний, анальгезуючий, протизудний ефекти, знижує больові відчуття, сприяє звуженню судин, обмеженню та ущільненню мембран, зменшенню запальних реакцій. Лідокаїну гідрохлорид та інші використані місцеві анестетики зменшують свербіж, відчуття печіння і болю, що спричинені, зокрема, гемороєм, анальними тріщинами тощо. Проявляючи сильні анестезуючі властивості, вони порушують генерацію і проведення ноцицептивних та інших видів імпульсів у нервових рецепторах і провідниках. Диклофенак натрію та інші нестероїдні протизапальні засоби проявляють протизапальну, анальгезуючу та антипиретичну активності. Фармакологічні властивості цих засобів обумовлені їх здатністю гальмувати біосинтез деяких простагландинів, що зменшує ознаки запалення. Вони зменшують чутливість нервових кінцівок до механічних дратівників та біологічно активних речовин, гальмують агрегацію тромбоцитів.

Вибір допоміжних речовин обумовлений тим, що основа мазі у значній мірі визначає терапевтичний ефект лікарського засобу, гарантує безпеку його застосування, запобігаючи подразнюючим проявам, алергічним реакціям та іншим негативним явищам, забезпечує відповідність готової лікарської форми вимогам нормативно-технічної документації.

У процесі експериментальних досліджень була визначена оптимальна концентрація консервантів - метилпарагідроксибензоата (ніпагіна) і пропілпарагідроксибензоата (ніпазола). При їх використанні у кількостях менше заявляємих значень порушується мікробіологічна чистота препарату, а при збільшенні кількості консервантів більше заявляємих значень з'являється негативний ефект подразнення слизових оболонок.

Вибір рицинової та маслинової олій, як розчинників діючих речовин, обумовлений їх сумісністю з поліетиленгліколями, інертністю у хімічному відношенні, стійкістю при зберіганні, здатністю утворювати на шкірі тонку плівку, яка захищає її від дії факторів зовнішнього середовища, та запобігає втраті вологи, підсилюючи ефект активних речовин засобу.

У виробництві м'яких лікарських форм широке застосування мають поліетиленгліколь-400 (рідина) і поліетиленгліколь-1500 (тверда речовина), при сплавленні яких у відповідних співвідношеннях з подальшим охолодженням одержують мазеву

основу. У заявляемому складі поліетиленгліколь-1500 виконує роль загусника, який забезпечує необхідну консистенцію лікарської форми, а також є осмотично активною речовиною, що поглинає гнійний екссудат за рахунок зв'язування молекул води з гідроксильними і простими ефірними групами.

При виготовленні лікарського засобу з вмістом поліетиленгліколь-1500 менше мінімальних, а поліетиленгліколь-400 - більше максимальних заявляємих значень спостерігається розшаровування мазі. При виготовленні лікарського засобу з вмістом поліетиленгліколь-1500 більше максимальних, а поліетиленгліколь-400 - менше мінімальних заявляємих значень утворюється неоднорідна в'язка маса, консистенція якої не відповідає структурно-механічним і реологічним характеристикам мазі.

Вивчення специфічної фармакологічної активності мазі "Естан" включало: дослідження протизапальної активності на моделях гострого термічного, карагенінового та зимозанового запалення; дослідження антимікробної дії; дослідження місцевоанестезуючої дії; дослідження репаративної дії; дослідження лікувальної дії на моделях фенолового проктиту і експериментального тромбофлебиту. Проведено також дослідження гострої та хронічної токсичності.

Враховуючи те, що мазь "Естан" - комплексний препарат, який не має на фармацевтичному ринку повного аналога за складом діючих речовин, препаратами порівняння були обрані аналоги за спектром фармакологічної дії та найбільш відповідні складу заявляемого засобу: мазь "Геморрон" виробництва Pharmascience Inc Inc. (Канада), Венозний гель Др. Тайсс виробництва Др. Тайсс Натурварен ГмбХ, (Німеччина), мазь "Ауробін" виробництва Richter Gedeon Ltd (Угорщина), супозиторії "Гемороль" виробництва Herbarol AT (Польща).

Оскільки у розвитку проктологічних патологій значну роль відіграє запальний процес, дослідження були спрямовані на поглиблене вивчення протизапальної дії мазі "Естан".

Дослідження протизапальної активності на моделі термічного запалення стопи у мишей проводили на 40 мишах самицях з масою тіла 21,0-22,0 г. Встановлено, що мазь "Естан" проявила виражені антиексудативні властивості на даній моделі, про що свідчить достовірне зниження різниці між набряклою та ненабряклою стопами мишей у масі відносно позитивного контролю. Порівняльний аналіз ефективності досліджуваного об'єкту та препаратів порівняння показав, що за виразністю протизапальної активності мазь "Естан" значно перевершує дію мазей "Геморрон", "Ауробін" та Венозний гель Др. Тайсс (таблиця 1).

Таблиця 1

Дослідження протизапальної активності мазі "Естан"
та препаратів порівняння на моделі термічного запалення стопи у мишей

Групи тварин	n	Доза мг/см	Різниця між стопами в масі, мг	Протизапальна активність, %
позитивний контроль	8	-	57,25±3,34	-
мазь "Естан"	8	25	24,63±1,61*	56,98
мазь "Геморрон"	8	30	38,38±3,08**	32,96
мазь "Ауробін"	8	25	34,13±2,20**	40,38
Венозний гель Др. Тайсс	8	20	39,50±3,31**	31,00

Примітки: * - відхилення достовірне щодо позитивного контролю (ANOVA, критерій Ньюмана-Кейлса), $p \leq 0,05$;

** - відхилення достовірне щодо мазі "Естан" (ANOVA, критерій Ньюмана-Кейлса), $p \leq 0,05$.

Гострий карагеніновий набряк викликали у 40 статевозрілих щурів самиць масою 185-200 г по 8 тварин у групі субплантарним введенням у праву задню стопу 0,1 мл 1 % розчину карагеніну. Ця модель є найбільш інформативною, оскільки у механізмі розвитку карагенінового набряку беруть участь різноманітні медіатори запалення: гістамін, серотонін (перші 30 - 90 хв.), кініни (між 1,5 - 2,5 годинами) та простагландини (між 2,5 - 5,5 годи-

нами). В результаті проведеного дослідження було встановлено, що мазь "Естан" у однаковій мірі з маззю "Геморрон" і Венозним гелем Др. Тайсс пригнічують синтез гістаміну, серотоніну, кінінів та більш виразно, ніж вони, інгібує простагландини. Досліджуваний об'єкт перевершує інгібуючий вплив мазі "Ауробін" на серотонін, гістамін та кініни та дещо у меншій мірі ніж препарат порівняння пригнічує простагландини (таблиця 2).

Таблиця 2

Протизапальна активність мазі "Естан" та препаратів порівняння
на моделі карагенінового набряку стопи у щурів в динаміці

Групи тварин	n	Доза мг/см ²	Динаміка розвитку запалення, ΔV , ум.од.					
			1 година	2 година	3 година	4 година	5 година	6 година
позитивний контроль	8	-	9,25±0,80	18,00±1,95	41,13±2,97	42,13±2,41	39,38±2,36	37,50±2,51
мазь "Естан"	8	25	4,63±0,92*	7,63±0,71*	28,25±2,02*	35,13±1,66	31,63±1,95*	29,88±2,22*
Мазь "Геморрон"	8	30	5,63±1,21*	8,38±0,84*	34,50±2,19	40,13±0,85	37,25±1,19**	36,13±1,62
мазь "Ауробін"	8	25	8,13±0,44**	14,50±1,04**	28,25±1,51*	26,25±2,34**	22,63±1,95**	21,38±1,75**
Венозний гель Др. Тайсс	8	20	6,13±0,72*	7,63±1,05*	35,50±1,24	40,37±2,00	38,13±1,43**	35,25±1,10

Примітки: * - відхилення достовірне щодо позитивного контролю (ANOVA, критерій Ньюмана-Кейлса), $p \leq 0,05$;

** - відхилення достовірне щодо мазі "Естан" (ANOVA, критерій Ньюмана-Кейлса), $p \leq 0,05$;

ΔV - величина набряку.

Дослідження протизапальної активності на моделі зимозанового набряку стопи у 40 статевозрілих щурів самиць масою 160 - 175 г встановили виражені антиексудативні властивості мазі "Естан". Порівняння антиексудативного ефекту мазі "Естан" та референт-препаратів дозволяє зробити висновок про те, що всі досліджувані об'єкти мають майже однаковий пригнічуючий

вплив на такі медіатори запалення, як лейкотрієни (перші 30-60 хв. розвитку зимозанового запалення). Динаміка протизапальної активності на 2-й та 3-й годині зимозанового набряку (період простагландинових запалення) свідчить про те, що мазь "Естан" перевершує інгібуючий вплив мазі "Геморрон" та гелю Венозний гель Др. Тайсс на простагландини (таблиця 3).

Таблиця 3

Вплив мазі "Естан" та препаратів порівняння на розвиток запалення на моделі зимозанового набряку стопи у щурів у динаміці

Групи тварин	n	Доза мг/см ²	Динаміка розвитку запалення, ΔV, ум.од.			
			0,5 години	1 година	2 години	3 години
позитивний контроль	8	-	19,88±1,80	19,38±1,68	16,38±2,06	12,50±1,68
мазь "Естан"	8	25	13,38±1,31*	11,50±0,76*	9,00±0,33	8,13±0,40
мазь "Геморрон"	8	30	13,25±1,03*	14,75±0,92*	14,50±1,68**	11,75±1,60
мазь "Ауробін"	8	25	11,50±1,13*	8,63±1,63*	6,38±1,15*	4,13±1,04*/**
Венозний гель Др. Тайсс	8	20	14,75±1,11*	14,63±1,16*	12,88±1,26	10,50±0,63

Примітки: * - відхилення достовірне щодо позитивного контролю (ANOVA, критерій Ньюмана-Кейлса), $p \leq 0,05$;

** - відхилення достовірне щодо мазі "Естан" (ANOVA, критерій Ньюмана-Кейлса), $p \leq 0,05$;

ΔV - величина набряку.

Для визначення репаративних властивостей мазі "Естан" була використана модель лінійних різаних ран у щурів, яка дозволяє у короткий термін оцінити вплив засобу на швидкість формування грануляційної тканини та епітелізації рани.

Результати дослідження показали, що загоєння ран на цій моделі відбувається досить швидко шляхом первинного натягнення внаслідок активної епітелізації та рубцювання рани. Мазь "Естан"

проявила виражену репаративну дію. Це характеризувалось значною міцністю рубцевої тканини, значним зменшенням запальної реакції у підшкірній клітковині та прискоренням повної епітелізації дефекту (таблиця 4). За результатами клінічних та патоморфологічних досліджень, мазь "Естан" за потужністю загоювання лінійних різаних ушитих ран перевершує обидва препарати порівняння - мазь "Геморрон" та Венозний гель Др. Тайсс.

Таблиця 4

Репаративна активність мазі "Естан" та препаратів порівняння на моделі лінійної різаної рани шкіри у щурів на 7-й день експерименту

Групи тварин	n	Доза мг/см	Площа нанесення, см	Показники тензіометрії, г	Репаративна активність, %
Позитивний контроль	7	-	-	410,0±56,65	-
мазь "Естан"	7	25	5x3	867,9±77,40*	111,7
мазь "Геморрон"	7	30	5x3	590,0±98,32**	43,9
гель Венозний гель Др. Тайсс	7	20	5x3	679,3±60,68*	65,7

Примітки: * - відхилення достовірне щодо позитивного контролю (ANOVA, критерій Ньюмана-Кейлса), $p \leq 0,05$;

** - відхилення достовірне щодо мазі "Естан" (ANOVA, критерій Ньюмана-Кейлса), $p \leq 0,05$.

Проведені мікробіологічні дослідження показали, що до мазі "Естан" проявляють високу чутливість культури *Staphylococcus aureus*, *P.aeruginosa*, *B.subtilis* та *C.albicans*, що дозволяє

рекомендувати її для лікування проктологічних захворювань, які супроводжуються виразками з приєднанням бактеріальної флори (таблиця 5).

Таблиця 5

Антимікробна активність мазі "Естан"

Діаметр зони затримки росту мікроорганізмів, мм				
<i>S. aureus</i>	<i>E. Coli</i>	<i>P.aeruginosa</i>	<i>B.subtilis</i>	<i>C.albicans</i>
25,50 ±0,43	15,33±0,42	25,33±0,42	20,33±0,61	21,33±0,42

Результати досліджень свідчать про наявність у мазі "Естан" місцевоанестезуючої дії. Порівняльний аналіз ефективності показав, що за виразністю

місцевоанестезуючої активності мазь "Естан" перевершує дію мазі "Ауробін" (таблиця 6).

Таблиця 6

Місцевоанестезуюча активність мазі "Естан" та препарату порівняння мазі "Ауробін"

Групи Тварин	Доза, Мл	n	Показники анестезії			
			початок дії анестезії, хв	Тривалість повної	загальна тривалість	індекс Рен'є, ум. Од
Мазь "Естан"	0,4	4	8,5±0,5	20,0±3,5	50,3±1,2	843,3±39,4
Мазь "Ауробін"	0,4	4	10,0±0,0*	13,8±1,3	47,5±1,4	751,8±46,5

Примітка. * - відхилення достовірне щодо мазі "Естан" (критерій t Ст'юдента), $p \leq 0,05$.

З огляду на те, що нову мазь "Естан" планується застосовувати у клініці при лікуванні геморою, тромбофлебиту вен аноректальної області, анальної тріщини та проктиту, її лікувальну дію досліджували на моделях фенолового проктиту у щурів і експериментального тромбофлебиту у кролів.

На моделях фенолового проктиту мазь "Естан" виявила більш виразну лікувальну дію, ніж препа-

рати порівняння. Динаміка клінічних, гематологічних та біохімічних показників при лікуванні фенолового проктиту у щурів маззю "Естан" були кращими, ніж результати, отримані при лікуванні мазями "Геморрон" і "Ауробін" та супозиторіями "Гемороль" (таблиці 7 та 8). Проведене морфологічне дослідження підтвердило більш виразну фармакотерапевтичну дію мазі "Естан", ніж у препаратів порівняння.

Таблиця 7

Вплив мазі "Естан" та препаратів порівняння на стан слизової оболонки прямої кишки на тлі фенолового проктиту на 4-й день лікування (n=7)

Групи тварин	Довжина ураженої кишки %	Набряк слизової, бали	Гіперемія, слизової, бали	Інтенсивність крововиливів, бали	Виразність запального процесу слизової прямої кишки (Σ балів у колонках 3,4 та 5) бали
Позитивний контроль	45,5 (40,0÷50,0)	2(1÷3)	2(2÷2)	2(1÷2)	6(5÷7)
мазь "Естан", 0,9г/кг	28,0 (22,6÷32,0)*	0(0÷1)*	1(0÷2)	0(0÷1)	1 (1÷4)*
Мазь "Геморрон", 0,9 г/кг	37,0 (0÷56,0)	1(0÷2)	1(1÷2)	1(0÷2)	3(1÷6)
Мазь "Ауробін", 0,9 г/кг	27,3 (20,0÷34,8)*	0(0÷2)*	1(1÷1)	1(0÷1)	2(1÷4)*
Супозиторії "Гемороль", 0,12г/кг	33,3 (0÷43,5)*	0(0÷2)*	0(0÷1)	1(0÷1)	2(0-3)*

Примітка.* - відхилення достовірне щодо позитивного контролю (критерій Крускала-Уоліса, критерій Манна-Уїтні), $p \leq 0,05$.

Таблиця 8

Вплив мазі "Естан" та препаратів порівняння на біохімічні показники у сироватці крові на тлі експериментального фенолового проктиту на 4-й день лікування

Групи Тварин	Доза г/кг	n	загальний білок г/л	Сечовина ммоль/л	АлАТ ммоль/гл	АсАТ ммоль/гл
інтактний контроль	-	6	65,99±1,20	5,22±0,20	0,47±0,01	0,69±0,03
позитивний контроль	-	7	51,70±5,17*	6,94±0,09	0,56±0,02*	0,83±0,03*
мазь "Естан"	0,9	7	76,84±3,00**	4,96±0,12**	0,46±0,01**	0,70±0,06**
мазь "Геморрон"	0,9	6	71,18±1,12**	5,21±0,22**	0,50±0,03	0,75±0,04
мазь "Ауробін"	0,9	6	74,52±1,98**	5,50±0,32**	0,54±0,03	0,78±0,02***
супозиторії "Гемороль"	0,12	6	73,04±6,80**	6,48±0,31***	0,55±0,02***	0,80±0,03***

Примітки:* - відхилення достовірне щодо інтактного контролю (ANOVA, критерій Ньюмана-Кейлса, $p \leq 0,05$;

** - відхилення достовірне щодо позитивного контролю критерій Ньюмана-Кейлса, $p \leq 0,05$;

*** - відхилення достовірне щодо мазі "Естан" (ANOVA, критерій Ньюмана-Кейлса, $p \leq 0,05$.

Враховуючи те, що геморої та тромбофлебії вен аноректальної області є венозними патологіями, а також той факт, що на сьогодні не існує експериментальної моделі геморою, доцільно було дослідити лікувальну дію нової мазі "Естан" на моделі експериментального тромбофлебіту у 16 кролів масою 1,8-2,0 кг. Кролям на крайову вену вуха, після попередньої депіляції та дезинфекції, накладали лігатуру, вище якої за допомогою вприскування у порожнину вени вводили 0,2 мл розчину Люголя. Мазь "Естан" та Венозний гель Др. Тайсс

наносили у лікувальному режимі, а саме, щодня 1 раз на добу протягом 13 днів, одразу після моделювання патології. В результаті проведеного дослідження було встановлено, що мазь "Естан" проявляє виражену протизапальну, гіполіпідемічну та венопротективну дію і значно перевищує ефективність препарату порівняння гелю Венозний гель Др. Тайсс. Це підтверджується клінічними, біохімічними, гематологічними та патоморфологічними дослідженнями (таблиці 9-10).

Таблиця 9

Фібринолітична активність мазі "Естан" та препарату порівняння гелю Венозний гель Др. Тайсс на моделі експериментального тромбофлебіту вуха у кролів (n=4)

Групи тварин	Довжина тромбу у відповідний термін дослідження, мм/ доба						
	1	2	5	7	9	11	13
позитивний контроль	40,75±0,75	42,00±2,12	38,75±1,55	37,75±2,69	33,75±1,32	30,00±3,00	21,50±5,17
мазь "Естан", 25 мг/см ²	35,00±2,55	29,00±2,45	24,50±3,75**	18,75±5,42**	17,50±3,48**	15,50±5,17	12,25±3,33
Венозний гель Др. Тайсс, 20 мг/см ²	36,25±6,14	33,75±5,72	34,25±4,23***	24,25±3,52**	19,50±3,28**	16,50±3,30	15,75±2,90

Примітки:** - відхилення достовірне щодо позитивного контролю (ANOVA, критерій Ньюмана-Кейлса), $p \leq 0,05$;

*** - відхилення достовірне щодо мазі "Естан" (ANOVA, критерій Ньюмана-Кейлса), $p \leq 0,05$.

Таблиця 10

Вплив мазі "Естан" та препарату порівняння Венозний гель Др. Тайсс на біохімічні показники у сироватці крові на моделі експериментального тромбофлебіту вуха у кролів на 13-й день лікування

Групи тварин	Сечовина ммоль/л	АлАТ ммоль/л	Холестерин, ммоль/л	загальні ліпіди, г/л	β -ліпопротеїни, ммоль/л	Три гліцериди, ммоль/л
інтактний контроль	5,35±0,22	0,60±0,02	1,13±0,08	1,83±0,06	2,58±0,02	0,52±0,05
позитивний контроль	9,29±0,38*	0,75±0,08	1,44±0,03*	3,16±0,38*	4,06±0,18*	0,88±0,03*
мазь "Естан", 25 мг/см ²	5,28±0,62**	0,64±0,02	1,11±0,03**	1,70±0,13**	2,69±0,16**	0,52±0,04**
Венозний гель Др. Тайсс, 20 мг/см ²	7,72±0,44*/*/*/*	0,71±0,04	1,33±0,10	1,95±0,43**	3,14±0,04*/*/*/*	0,60±0,02**

Примітки:* - відхилення достовірне щодо інтактного контролю (ANOVA, критерій Ньюмана-Кейлса), $p \leq 0,05$;

** - відхилення достовірне щодо позитивного контролю (ANOVA, критерій Ньюмана-Кейлса), $p \leq 0,05$;

*** - відхилення достовірне щодо мазі "Естан" (ANOVA, критерій Ньюмана-Кейлса), $p \leq 0,05$.

Доклінічні дослідження заявляемого засобу показали, що тривале введення його тваринам у терапевтичних дозах не викликає негативного впливу на функціональний стан їх життєво важли-

вих органів та систем. Заявляемий засіб не проявляє місцевоподразнюючої та алергізуючої дії, шкідливого впливу на імунну систему тварин. При патоморфологічному дослідженні внутрішніх орга-

нів дослідних тварин не знайдено змін, обумовлених токсичною дією заявляемого засобу.

Отже, проведений комплекс досліджень активності мазі "Естан" дозволив встановити широкий спектр її фармакологічних властивостей: протизапальні, анальгетичні, антиоксидантні, репаративні, антимікробні, місцевоанестезуючі, венопротекторні, антикоагулянтні та мембраностабілізуючі. Досліджувана мазь "Естан" у порівнянні з усіма засобами порівняння має значні переваги, а саме: більш виразний позитивний вплив на біохімічні, клінічні, гематологічні та морфологічні показники на тлі фенолового проктиту та експериментального тромбофлебіту і наявність антимікробних та місцевоанестезуючих властивостей. Крім того, у порівнянні з маззю "Геморрон" та Венозним гелем Др. Тайсс нова комбінована мазь має більш виразну анальгетичну, репаративну та протизапальну активність.

Діючі та допоміжні речовини, які входять до складу заявляемого засобу - мазі "Естан", відомі у фармації, проте їх кількісне і якісне сполучення нове, не відоме з джерел інформації. Експериментальними дослідженнями доведено, що компоненти заявленої мазі хімічно індиферентні один до одного, при цьому спостерігається ефект взаємного потенціювання фармакологічної активності.

Таким чином, проведені дослідження підтвердили, що заявляемого лікарський засіб має широкий спектр і високий рівень специфічної фармакологічної активності, не викликає побічних явищ, має оптимальний склад допоміжних речовин, що цілком підтверджує виконання поставленого у корисній моделі завдання - створення комбінованого засобу для лікування проктологічних захворювань, зокрема, зовнішнього та внутрішнього геморою, тромбофлебіту вен аноректальної області, анальної тріщини та проктиту тощо.