

Корисна модель належить до галузі медицини і може застосовуватися для локального лікування і профілактики геморою, тріщин анального отвору, проктитів.

Відома лікарська композиція для локального лікування запальних захворювань прямої кишки (Пат. СРР №95026, А61К9/02, 1988), до складу якої входять інгредієнти: ціанобактерії, брильянтова зелень, молочна кислота, масло какао.

Недоліком відомої композиції є короточасна знеболювальна дія, дефіцитність та висока вартість компонентів, низька ефективність при лікуванні геморою.

Відома лікарська композиція для локального лікування і профілактики геморою, тріщин анального отвору, запальних захворювань слизової оболонки прямої кишки (обрана за прототип) у вигляді мазі (Пат. РФ №2036653, МПК⁶ А61К35/64, 9/06, 1995, Бюл. №16), до складу якої входять, мас.%

касторова олія	2,0-4,0
бджолиний віск	10,0-20,0
бджолиний мед	5,0-15,0
прополіс	5,0-11,0
соснова живиця	8,0-20,0
бджолине обніжжя з	
квіткового пилка	18,0-22,0
вершкове масло	7,0-13,0
етиловий спирт 96%-ний	8,0-12,0
вода	5,0-15,0

Однак, відома композиція-прототип має недостатню лікувальну ефективність. Відомий засіб не проявляє при його застосуванні знеболювального, антитромботичного та тромболітичного ефектів, процеси регенерації ушкоджених тканин, поліпшення мікроциркуляції крові, відновлення тону судинної стінки розвиваються повільно. Окрім того, присутні в складі відомої композиції продукти бджільництва часто являються причиною алергійних реакцій, а вершкове масло - короткого терміну зберігання.

В основу корисної моделі поставлено задачу в лікарській композиції для локального лікування та профілактики геморою, тріщин анального отвору, запальних захворювань слизової оболонки прямої кишки шляхом введення в неї нових інгредієнтів і зміни їхнього кількісного співвідношення забезпечити активацію обмінних процесів в слизовій оболонці прямої кишки, знеболювання, прискореної регенерації тканин, відновлення тону судинної стінки, поліпшення мікроциркуляції крові, антитромботичної та тромболітичної дії, що призведе до швидкого досягнення стійкого лікувального ефекту в ліквідації геморою та запального процесу в прямій кишці. При цьому ефективність лікування в порівнянні з прототипом зростає від 29-57% до 71-100%, Застосування лікарської композиції, що заявляється, не викликає алергійних реакцій.

Поставлена задача вирішується тим, що до складу відомої лікарської композиції для локального лікування та профілактики геморою, тріщин анального отвору і запальних захворювань слизової оболонки прямої кишки, що містить комплекс активних речовин та наповнювач, в якості комплексу активних речовин до її складу введені екстракт обліпихи масляний, біологічно активний компонент, виділений з медичної п'явки чи її частин (БАК п'явки), екстракт водно-спиртовий плодів кінського каштана, метилурацил та анестезин, а в якості наповнювача - карбомер, триетаноламін, метилпарабен, бронопол, бутилоксіанізол та вода при співвідношенні компонентів, мас.%:

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

Між сукупністю ознак корисної моделі і технічним результатом, якого досягають при її реалізації, існує причинно-наслідковий зв'язок.

Склад відомої композиції-прототипу для локального лікування і профілактики геморою, тріщин анального отвору, запальних захворювань слизової оболонки прямої кишки у вигляді мазі містить касторову олію, бджолиний віск, бджолиний мед, прополіс, соснову живицю, бджолине обніжжя з квіткового пилка, вершкове масло, етиловий спирт 96%-ний, воду не може забезпечити ліквідацію серйозного запального процесу та досягнення стійкого протигеморойного ефекту. Тому недоліком відомої композиції є недостатня терапевтична ефективність. Причина в тому, що відомий засіб не проявляє при його застосуванні знеболювального, антитромботичного та тромболітичного ефектів, процеси регенерації ушкоджених тканин, поліпшення мікроциркуляції крові, відновлення тону судинної стінки розвиваються повільно через відсутність таких фармакологічних засобів у складі відомої композиції. Окрім того, присутні в ній продукти бджільництва часто являються причиною алергійних реакцій, а вершкове масло сприяє скороченню терміну зберігання відомої композиції.

Засіб, що заявляється, проявляє високу терапевтичну дію за рахунок вдало підбраного якісного складу. Він забезпечує активацію обмінних процесів в слизовій оболонці прямої кишки, знеболювання, прискорену регенерацію тканин, відновлення тону судинної стінки, поліпшення мікроциркуляції крові, антитромботичної, тромболітичної та протизапальної дії. В результаті лікування засобом, що заявляється, швидко досягають стійкого лікувального ефекту в ліквідації запального та тромботичного процесів. При цьому ефективність

лікування в порівнянні з прототипом зростає від 29-57% до 71-100%. Застосування лікарської композиції, що заявляється, не викликає алергійних реакцій. Термін зберігання засобу, що заявляється, втричі перевищує такий для відомої композиції (18 місяців проти 6).

Одним з головних терапевтично діючих компонентів засобу, що заявляється, є екстракт обліпихи масляний, який містить каротин та каротиноїди, токоферолі; хлорофілові речовини та гліцериди, олеїнову, лінолеву, пальмітинову, стеаринову кислоти, чинить протизапальну дію при ураженнях слизових оболонок, в тому числі, і прямої кишки (Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие для врачей. - М.: Медицина, 1993. - Ч.II.-С.54).

Екстракт водно-спиртовий плодів кінського каштана - ще один активний компонент композиції, що заявляється. Він містить флавоноїди, сапоніни, есцин та ін. Екстракт сприяє зменшенню проникності капілярів, підвищенню тону венозних судин, зменшенню запальних явищ (там же, Ч. I.-С. 569).

Метилурацил (2,4-діоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагідропіримідин) проявляє анаболічну та антикатаболічну активність. Препарат прискорює процеси клітинної регенерації, загоєння ран, стимулює клітинні та гуморальні фактори захисту, проявляє протизапальну дію. Терапевтичний ефект метилурацилу пов'язують з нормалізацією нуклеїнового обміну в слизовій оболонці (там же, Ч.II.-С.161).

Анестезин (етилловий ефір пара-амінобензойної кислоти) - ще один активний хімічний компонент лікарської композиції, що заявляється. Він є активним поверхневим місцевоанестезуючим засобом (там же, Ч.I.-С.372).

Як показали дослідження, причиною недостатньої терапевтичної ефективності відомої лікарської композиції-прототипу для локального лікування і профілактики геморою, тріщин анального отвору, запальних захворювань слизової оболонки прямої кишки є уповільнена здатність проникнення в біологічні тканини людини та клітинні мембрани діючої основи в складі відомого засобу. Введений до складу композиції, що заявляється, БАК п'явки підсилює ефект інших інгредієнтів. Механізм дії цього компоненту на клітинні мембрани досконально ще не вивчено. Але дослідження авторів показали, що біологічно активні речовини, виділені з медичної п'явки чи її частин, підвищують проникність шкіри, що сприяє глибшому проходженню в структуру шкіри всіх компонентів засобу. БАК п'явки проявляє також антитромботичну та тромболітичну дію (Гирудотерапия и гирудотерапевтическая фармакология /Под ред. Никонова Г.И. - М.: 4-й фил. Воениздата, 1996. - С.37), необхідну для лікування геморою.

На відміну від прототипу композиція, що заявляється, має не мазеву основу, а гелеву. Терапевтична дія мазі обмежується проникненням активних лікувальних речовин тільки в жирову частину підшкірного шару. Але основною рідиною людського організму є вода - неорганічна речовина, в якій жири не розчиняються. До складу гелю входять як жиророзчинні активні речовини (масляний екстракт обліпихи), так і водорозчинні (екстракт водно-спиртовий плодів кінського каштана та ін.). Вони активно проникають і в ліпідну, і в водну частини підшкірних клітин і тому терапевтичне діють швидше, ніж при застосуванні відомої композиції.

Як консерванти до складу гелевої композиції введені технологічні добавки: метилпарабен і бронопол, як антиоксидант - бутилоксіанізол (сприяють подовженню терміну зберігання засобу). Карбомер із триетаноламіном та водою забезпечують гелеподібну структуру маси і утворюють абсорбційну основу гелевої лікарської композиції. Дослідним шляхом доведено, що введення цих компонентів у зазначений в рецептурі оптимальний кількості забезпечує необхідну консистенцію гелю і його розчинюючу здатність. При введенні цих компонентів в кількість, меншій зазначеної в рецептурі нижньої межі, не забезпечується мікробіологічна стійкість гелю, а при перевищенні верхньої межі вмісту цих компонентів створюється надлишковий ефект.

Біологічно активний компонент з медичної п'явки *Hirudo medicinalis* чи її частин виділяють відомим способом (Пат. РФ №2113843, МПК⁶ А61К7/48, 1998, бюл.18).

Були проведені лабораторні, експериментальні і клінічні дослідження одержаної гелевої лікарської композиції, що заявляється.

Лабораторні дослідження полягали у вивченні одориметричних, фізико-хімічних і санітарно-гігієнічних властивостей представленої гелю.

Лабораторні тести показали, що досліджуваний гель має гарні органолептичні показники: має зовнішній вигляд опалесцентної гелеподібної маси, зручну для нанесення на слизову оболонку консистенцію, приємний запах.

Експериментальні дослідження засобу проведені на трьох групах (по 10 тварин у кожній) статевозрілих морських свинок. У першій і другій групі морських свинок у результаті проведених експериментів встановлено, що аплікації засобу, які наносилися протягом 30 днів, не спричинили подразнюючої й алергізуючої дії на шкіру морських свинок. В третій групі морських свинок не відзначено наслідків підгострої токсичної дії даного засобу на стан тварин. Морфологічні і гістологічні дослідження шкіри і печінки експериментальних тварин показали відсутність будь-яких токсичних змін.

В таблиці показані результати клінічних досліджень заявленої композиції. Кожен з 14 варіантів складу композицій був випробуваний на 7 пацієнтах. В клінічних іспитах протягом 45 днів брали участь 98 добровольців. Робота добровольців була малорухомою, сидячою. Піддослідних пацієнтів турбували дискомфорт, сверблячка, болісність в області анального отвору і підвищення напруги гемороїдальних вузлів. Добровольці перебували у віці від 20 до 57 років з давністю геморою, тріщин анального отвору, запальних захворювань слизової оболонки прямої кишки від 1 до 5 років. Геморої мали 33 пацієнти, 35 чоловік - проктити, 30 - тріщини анального отвору. З 33 пацієнтів 10 потребували профілактичного лікування. Засоби наносили точно на зону ураження 2-3 рази на день. Проведені клінічні іспити гелю дали наступні результати: гель не проявляє алергійної чи подразнюючої дії на область анального отвору. У жодному випадку, у всіх добровольців не було відзначено алергічного подразнення слизової оболонки, хоча при використанні композиції-прототипу вони дуже часто відзначали почуття печіння. Токсичного впливу на загальний стан добровольців не відзначено в жодному випадку.

Добровольці, робота яких була малорухомою, сидячою, відзначили: практично в усіх при щоденному використанні гелю зникло почуття «затікання» в області сідниць і промежини. У 32 пацієнтів до кінця першого тижня застосування гелю зменшилися болісні відчуття, сверблячка, зник дискомфорт, напруженість гемороїдальних вузлів, став безболісним акт дефекації. В інших добровольців вищеописаний позитивний ефект спостерігався на 15-16 день спостереження.

Одержана композиція виявилась значно ефективнішою за прототип. Імовірно, що причиною цього є її вдало підібраний якісний склад. Якісний склад лікарської композиції, що заявляється, підібрано дослідним шляхом. В ньому компоненти, підсилюючи дію один одного, проявляють комплекс терапевтичних ефектів.

В таблиці приведені 14 прикладів складу лікарських композицій для локального лікування і профілактики геморою, тріщин анального отвору, запальних захворювань слизової оболонки прямої кишки: 3 варіанти складу відомого засобу-прототипу на мазевій основі, 3 приклади варіантів кількісного складу гелевої лікарської композиції, що заявляється, а також три варіанти дослідного кількісного складу, кількісні пропорції якого виходять за рамки заявленої рецептури (дослідна композиція №1). Якісний склад композиції, що заявляється, підібрано дослідним шляхом. Відсутність будь-якого інгредієнта в її складі не дозволяє отримати необхідний технічний результат (підсилення ефективності з 29-57% до 71-100%), оскільки активні інгредієнти в композиції взаємно потенціюють дію кожного (див. таблицю: дослідні композиції за №2 та №3).

Таблиця

Порівняльна ефективність відомої лікарської композиції, композиції, що заявляється, і дослідних композицій (n - число пацієнтів)

Композиція	Якісний склад композиції	Кількісний вміст інгредієнтів, мас. % Приклади 1-3			Строк лікування, дні(n)	% вилікуваних Приклади 1-3 (n=7)		
		I	II	III		I	II	III
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Відома (прототип)*	касторова олія	2,0	3,0	4,0	45(21)	29	57	43
	бджолиний віск	10,0	15,0	20,0				
	бджолиний мед	5,0	10,0	15,0				
	прополіс	5,0	8,0	11,0				
	соснова живиця	8,0	12,0	20,0				
	бджолине обніжжя з квіткового пилка	18,0	20,0	22,0		(2)	(4)	(3)
	вершкове масло	7,0	10,0	13,0				
	етиловий спирт 96% вода	8,0 5,0	10,0 10,0	12,0 15,0				
Заявлена	екстракт обліпихи масляний	15,0	17,5	20,0	45(21)	71 (5)	100 (7)	85,7 (6)
	БАК п'явки	0,01	7,0	14,0				
	екстракт плодів кінського каштана	55,0	60,0	65,0				
	метилурацил	10,0	11,0	12,0				
	анестезин	8,0	9,0	10,0				
	карбомер	0,6	0,7	0,8				
	триетаноламін	0,6	0,7	0,8				
	метилпарабен	0,25	0,30	0,35				
	бронопол	0,04	0,05	0,06				
	бутилоксіанізол	0,06	0,07	0,08				
	вода	до 100	до 100	до 100				
Дослідна №1	екстракт обліпихи масляний	14,0	17,5	20,0	45(21)	57 (4)	57 (4)	57 (4)
	БАК п'явки	0,01	0,005	14,0				
	екстракт плодів кінського каштана	55,0	60,0	54,0				
	метилурацил	10,0	11,0	9,0				
	анестезин	8,0	7,0	10,0				
	карбомер	0,6	0,7	0,8				
	триетаноламін	0,6	0,7	0,8				
	метилпарабен	0,25	0,30	0,35				
	бронопол	0,04	0,05	0,06				
	бутилоксіанізол	0,06	0,07	0,08				
	вода	до 100	до 100	до 100				
Дослідна №2	екстракт обліпихи масляний	0	17,5	17,5	45(21)	14,3 (1)	0 (поліпшення стану)	14,3 (1)
	БАК п'явки	7,0	0	7,0				
	екстракт плодів кінського каштана	60,0	60,0	0				
	метилурацил	11,0	11,0	11,0				
	анестезин	9,0	9,0	9,0				
	карбомер	0,7	0,7	0,7				
	триетаноламін	0,7	0,7	0,7				
	метилпарабен	0,30	0,30	0,30				
	бронопол	0,05	0,05	0,05				

	бутилоксіанізол вода	0,07 до 100	0,07 до 100	0,07 до 100				
Дослідна №3	екстракт обліпихи масляний	17,5	17,5					
	БАК п'явки	7,0	7,0					
	екстракт плодів кінського каштана	60,0	60,0					
	метилурацил	0	11,0		45(21)	14,3	14,3	
	анестезин	9,0	0			(1)	(1)	
	карбомер	0,7	0,7					
	триетаноламін	0,7	0,7					
	метилпарабен	0,30	0,30					
	бронопол	0,05	0,05					
	бутилоксіанізол	0,07	0,07					
	вода	до 100	до 100					

*(прототип) Пат. РФ №2036653, МПК⁶ А61К35/64, 9/06, 1995, Бюл. №16.

Істотною ознакою корисної моделі є кількісне співвідношення інгредієнтів у складі композиції, що заявляється. Зазначене в рецептурі співвідношення компонентів є оптимальним. Будь-які відхилення від нього не дозволяють одержати необхідний терапевтичний ефект. Ефективність дослідних варіантів композиції, де кількісний склад активних лікарських компонентів виходить за нижню межу заявленої рецептури гелевої композиції, не перевищує кращого варіанту мажевої композиції за прототипом -57% (див.табл., дослідну приклади 1-3). Як показали дослідження в разі перевищення вмісту активних компонентів порівняно з заявленою верхньою межею рецептури гелевої композиції ефективність терапії не зростає. Результати досліджень ефективності різних кількісних складів заявленої композиції, наведені в таблиці, показують, що найефективнішим є співвідношення, мас. %:

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

Пропонована гелева лікарська композиція для локального лікування і профілактики геморою, тріщин анального отвору значно ефективніша за прототип через синергічний ефект її компонентів, існування якого доведено на дослідних композиціях №2 та №3: терапевтичний ефект кращого варіанту заявленої композиції (100% за прикладом II заявленої композиції, див.табл.) значно перевищує суму ефектів п'яти дослідних композицій, в кожній з яких відсутній один з активних компонентів (57,2% за прикладами I-III дослідної композиції №2 та I-II композиції №2). Вивчення віддалених результатів (через 2 місяці після закінчення основного експерименту) підтвердило терапевтичну ефективність гелю у всіх добровольців, що використовували гель. Відзначено поліпшення сну, працездатності у всіх пацієнтів.

Гелеву лікарську композицію для локального лікування і профілактики геморою, тріщин анального отвору, запальних захворювань слизової оболонки прямої кишки, що заявляється, готують у такий спосіб. У плавильний казан, занурений у парову баню, заливають необхідну кількість демінералізованої води, завантажують карбомер і залишають його на 20-30 хвилин при 70°C для набрякання. Включають низькообертову мішалку і додають триетаноламін. В одержану гелеподібну масу вводять метилпарабен і бутилоксіанізол. Перемішують до їхнього цілковитого розчинення, після чого вводять нестабільні компоненти (БАК п'явки та бронопол) і, продовжуючи перемішування, домагаються однорідного їхнього розподілу. По досягненні однорідності гелю включають високообертовий диспергатор (марки "ЦП-31" на 6000об./хв.) на 5-10 хвилин. Потім гель перекачують (роторний насос марки "ВЗ-ОР2-А2", виробник Брестський машинобудівний завод) у допоміжну посудину для дозрівання протягом 2-х діб, після чого готовий засіб розфасовують в індивідуальну тару.

Для приготування лікарської композиції, що заявляється, використовували препарати "Метилурацил" виробництва фірми "Hebei Shend Lun 1/E Corp., Ltd.", анестезин у вигляді препарату "Анестезин, субстанція" виробництва "Кримфарма", екстракт обліпихи масляний у вигляді "Концентрата масла обліпихового" - ООО Фірма "Фарма", екстракт водно-спиртовий плодів кінського каштана у вигляді "Екстракту плодів гіркокаштану звичайного" - "Фітохімфарм", карбомер у вигляді "Carbopol Ultrez 10" - "BF Goodrich", триетаноламін виробництва ВАР "Синтез", метилпарабен у вигляді "Метилпарабен" - "Bio-Pharm-Chemie GmbH", бутилоксіанізол у вигляді реактиву "Бутилоксіанізол - антиокислювач для медичних цілей чистий" - Шосткинського заводу хімічних реактивів, бронопол виробництва "Sharon Laboratories Ltd.". Воду використовували дистильовану.