



УКРАЇНА

(19) UA (11) 60745 (13) A

(51) 7 A61K9/10, A61K9/12, A61K9/40,
A61K31/015, A61K31/715МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ПРЕПАРАТ "ВЕНОГЕПАНОЛ" ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ПАТОЛОГІЧНИХ УРАЖЕНЬ СУДИН ТА ТКАНИН

1

2

(21) 2003021275

(22) 12 02 2003

(24) 15 10 2003

(46) 15 10 2003, Бюл. № 10, 2003 р

(72) Кобилінська Валентина Іванівна, Шапамай
Анатолій Севастьянович, Безпалько Людмила Ва-
силівна, Сова Євген Олександрович, Гладченко
Світлана Василівна, Комаристова Зінаїда Іванівна,
Гладченко Євгенія Олегівна, Георгієвський Віктор
Петрович, Кишинець Неля Віталівна, Бутенко
Ірина Григорівна, Дранова Ірина Миколаївна(73) ЗАКРИТЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО НАУ-
КОВО-ВИРОБНИЧИЙ ЦЕНТР "БОРЩАГІВСЬКИЙ
ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД"(57) 1 Препарат для лікування та профілактики
патологічних уражень судин та тканин, що містить
активні компоненти гепарин та декспантенол, ге-
леутворювач, неводний гідрофільний розчинник та
воду, який відрізняється тим, що містить додат-
ковий активний компонент венорутинол, при цьому
компоненти взяті в такому співвідношенні, в г

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 до 100 г

2 Препарат за п. 1, який відрізняється тим, що
додатково містить лужну основу - натрій ідкий та
комплексоутворювач трилон Б, при цьому гелеут-
ворювач вибраний на основі рідкозшитого співпо-
лімера акрилової кислоти - карбопол 980, а як не-
водний гідрофільний розчинник вибраний пропіле-
нгліколь при наступному співвідношенні компонен-
тів

венорутинол 1,5-3,0

декспантенол 2,0 - 4,0

гепарин 30000-100000 МО

пропіленгліколь 26,0-29,0

карбопол 980 1,0-1,5

натрій ідкий 0,9-1,2

комплексоутворювач три-

лон Б 0,03 - 0,06

вода очищена до 100 г

Винахід відноситься до медицини, а саме до медицини та фармакології і зокрема до створення гелів для лікування та профілактики патологічних уражень судин та тканин і може бути використаний при лікуванні хвороб, пов'язаних з венозною недостатністю, варикозним розширенням вен, з тромбофлебитами, гемороєм, з післятравматичними набряками та гематомами, дерматитами та трофічними язвами. Препарат може знайти застосування також як профілактичний та лікувальний засіб перед та/чи після операцій на венах, для лікування гемо-рапічних діатезів з підвищеною проникливістю капілярів, для загоювання опіків шкіри після променевої терапії, при діабетичних мікроангіопатіях та ретинопатіях.

Відомий препарат гель Троксевазин (фірма Pharmachim, Болгарія) (див. Компедіум 2001/2002 Моріон, К, С Л-838) застосовується при лікуванні вищезазначених хвороб є монокомпонентним пре-

паратом і містить 2 % субстанції троксезазину, яка є сумою оксиетильованих похідних рутину. Флавоноїдна природа оксиетильованих похідних рутину є визначальним фактором їх фармакологічних антиоксидантних властивостей, які забезпечують Р-вітамінну, протизапальну, протинабрякову активність препаратів. Саме оксиетильовані похідні рутину проявляють ангіопротекторну, венотонізуючу дію, нормалізують проникність стінок капілярів та судин, підвищують їх тонус. Терапевтичний ефект препарату Троксевазин полягає в знятті запалення та набряку при хронічній венозній недостатності, при тромбофлебитах, гематомах різного походження, при трофічних ураженнях шкіри.

Проте для монокомпонентного препарату Троксевазин, перш за все направлена лише на зміну одного певного стану патології. Названі хвороби завжди супроводжуються цілою низкою патологічних проявів хвороби. Перед усім це застарілі гематологічні тромбні бляшки та ліпоїдні

(13) A

(11) 60745

(19) UA

плівки на поверхні судин, порушення реології крові та неконтрольованість процесів її згортання, передумови тромбозації на пошкодженій поверхні судин

Для вирішення цих проблем при хворобах судин та навколишніх тканин застосовують деякі комбіновані препарати гепарину, зокрема мазі та гелі

Відомий фармацевтичний склад (патент Німеччини № 19536244, МПК А 61К9/12, Regenold Juergen та ін., ІСМ, №4, 1998р), який містить по крайній мірі один активний компонент на основі гепарину, його солей та/або його похідного в концентрації 20000 МО на 100 г готового складу. Препарат призначений для місцевого використання при спортивних травмах, крововиливах, варикозному синдромі, тромбофлебіті тощо

Відомий монопрепарат Ліотон (фірма Minaplin Ph Італія), де в 100 г гелю міститься 100 000 МО гепарину. Зазначений препарат рекомендують при лікуванні хвороб судин, які супроводжуються тромбозацією

Відомий засіб Есгепол (патент України № 22510, МПК А 61 К 9/10, 1998 р.), який включає венотонізуючий компонент L-лізину есцинат, фосфоліпіди соі, гепарин, масло м'яти, гелеутворювач, консервант та гідрофільні розчинники, в тому числі воду очищену. Засіб проявляє комплексну дію на уражені ділянки

Відомий також препарат гелі Гепатромбін для лікування та профілактики патологічних уражень судин та тканин (фірма Godecke/Parke-Devis, Німеччина, 1998 р.), що містить активні компоненти гепарин та декспантенол, гелеутворювач, гідрофільний розчинник та воду. Препарат в 100 г містить 30000 МО гепарину, 0,25 г декспантенолу, крім того, в нього ходять 0,25 г алантоїну та 0,80 мг олії з жириці двох видів сосни. Алантоїн в складі препарату Гепатромбін частково забезпечує лікування набряку та запалення. В складі препарату декспантенол, виконує функції, притаманні провітаміну, який безпосередньо бере участь в репаративних процесах заживлення пошкодженої та патологічно зміненої поверхні судин та шкіри. Це відбувається внаслідок посилення біосинтезу та обмінних реакцій. Відомо, що декспантенол після певних етапів метаболічних біохімічних реакцій включається в кофермент А, який потім бере участь в більше 70 важливих ферментативних реакціях обміну речовин в організмі

Проте наявність у вищезгаданих відомих препаратах гепарину не вирішує цілої низки питань пов'язаних з лікуванням хвороб зазначеного походження: хронічної венозної недостатності, тромбофлебітів, трофічних виразок судин та шкіри

В основу винаходу поставлена задача створення такого препарату для лікування та профілактики патологічних уражень судин та тканин, в якому шляхом введення нових компонентів, забезпечувалось би покращення кровообігу та мікроциркуляції в судинах та тканинах та розширення асортименту препаратів для лікування та профілактики хронічної венозної недостатності, тромбофлебітів, гематом та трофічних виразок судин та шкіри, які супроводжуються закупорками, запаленнями та набряками

Поставлена задача вирішується тим, що препарат для лікування та профілактики патологічних уражень судин та тканин, що містить активні компоненти гепарин та декспантенол, гелеутворювач, неводний гідрофільний розчинник та воду, згідно з винаходом, містить додатковий активний компонент венорутинол, при цьому компоненти взяті в такому співвідношенні, в г

венорутинол	1,5-3,0
декспантенол	2,0 - 4,0
гепарин	30000 - 100 000 МО
гелеутворювач	1,0 - 1,5
неводний гідрофільний розчинник	26,0 - 29,0
вода очищена	до 100 г

Доцільно, щоб препарат додатково містив лужну основу - натрій ідкий та комплексоутворювач трилон Б, при цьому гелеутворювач вибраний на основі рідкозшитого сополімеру акрилової кислоти - карбопол 980, а в якості неводного гідрофільного розчинника вибраний пропіленгліколь, при наступному співвідношенні компонентів

венорутинол	1,5-3,0
декспантенол	2,0 - 4,0
гепарин	30000-100000 МО
пропіленгліколь	26,0 - 29,0
карбопол	980 1,0-1,5
натрій ідкий	0,9 - 1,2
комплексоутворювач трилон Б	0,03 - 0,06
вода очищена	до 100 г

Заявлений винахід пропонується назвати "Веногепанол". Препарат у формі гелю Веногепанол - комплексний за складом та політропний за терапевтичним застосуванням. До складу препарату входять - сума оксиетильованих похідних біофлавоноїда рутину - субстанція венорутинол, яка є високоефективним антиоксидантом та ангіпротектором, біологічно активний спирт декспантенол попередник пантотенової кислоти та природний антикоагулянт гепарин. Поєднання вказаних активних компонентів в заявлених межах дозволяє найбільш ефективно лікувати хронічні хвороби зазначеного вище походження. Гелеутворюючою основою препарату є рідкозшитий сополімер акрилової кислоти - карбопол 980. Пропіленгліколь -гідрофільний неводний розчинник, який забезпечує осмотичну активність та резорбтивні властивості гелю. Підбір всіх компонентів препарату проводився з врахуванням їх фармакологічних властивостей та передбачаючи при цьому синергизм їх ангіотерапевтичної дії у складі препарату, що забезпечувало б покращення кровообігу та мікроциркуляції в судинах та тканинах. Препарат створено з метою розширення асортименту препаратів для лікування та профілактики хронічної венозної недостатності, тромбофлебітів, гематом та трофічних виразок судин та шкіри, які супроводжуються закупорками, запаленнями та набряками

Приклади здійснення заявленого винаходу

Приклад 1. В воді очищеній при перемішуванні розчиняють оксиетильовані похідні біофлавоноїда рутину - субстанцію венорутинолу. У водному розчині пропіленгліколю розчиняють гепарин, дек-

спантенол та карбопол 980. До суміші компонентів, додають натрій ідкий та комплексоутворювач трилон Б, перемішують протягом 15-30 хвилин до утворення гелю, який фасують в туби. Заявлений препарат має таке співвідношення компонентів, г

Активні речовини

венорутинол 2,0
декспантенол 3,0
гепарин 30 000 МО

Допоміжні речовини

пропіленгліколь 26,0
карбопол 980 1,0
натрій ідкий 0,9
комплексоутворювач трилон Б 0,05
вода очищена до 100 г

Приклад 2 Заявлений препарат отримують аналогічно прикладу 1, при наступному співвідношенні компонентів

Активні речовини

венорутинол 3,0
декспантенол 4,0
гепарин 100 000 МО

Допоміжні речовини

пропіленгліколь 28,0
карбопол 980 1,5
натрій ідкий 1,2
комплексоутворювач трилон Б 0,06
вода очищена до 100 г

Приклад 3 Заявлений препарат отримують аналогічно прикладу 1, при наступному співвідношенні компонентів

Активні речовини

венорутинол 2,0
декспантенол 3,0
гепарин 80 000 МО

Допоміжні речовини

пропіленгліколь 28,0
карбопол 980 1,2
натрій ідкий 1,0

комплексоутворювач трилон Б 0,05
вода очищена до 100 г

Приклад 4 Заявлений препарат отримують аналогічно прикладу 1, при наступному співвідношенні компонентів

Активні речовини

венорутинол 1,4
декспантенол 3,0
гепарин 20 000 МО

Допоміжні речовини

пропіленгліколь 25,0
карбопол 980 0,8
натрій ідкий 0,6
комплексоутворювач трилон Б 0,02
вода очищена до 100 г

Приклад 5 Заявлений препарат отримують аналогічно прикладу 1, при наступному співвідношенні компонентів

Активні речовини

венорутинол 3,5
декспантенол 4,5
гепарин 110 000 МО

Допоміжні речовини

пропіленгліколь 30,0
карбопол 980 1,6
натрій ідкий 1,5
комплексоутворювач трилон Б 0,09
вода очищена до 100г

При доклінічних дослідженнях Веногепанолу вивчалися специфічні фармакологічні властивості препарату, а саме антитромботична дія, вплив на тканинну мікроциркуляцію, протизапальна та ранозагоювальна дія препарату в порівнянні з гелями Гепатромбін та Троксевазин. На моделях гематом лікування проводили протягом 9 діб в дозі 0,5 г/кг 2 рази на добу (щурі). Результати лікування експериментальних гематом однакових площ наведені в таблиці 1, де наведені дані згідно прикладів 1-5

Таблиця 1

Вплив аплікації препаратів на розміри гематом після 9-денного лікування (n=6 тварин)

Група досліджу	К-сть тварин з гематомами, (виликуваних), %	Площа гематоми (M + s), см ²
Позитивний контроль	6 (0 %)	1,22 ± 0,158
Веногепанол приклад 1	0* (100%)	0*
Веногепанол приклад 2	1* (17%)	0,20 ± 0,017*
Веногепанол приклад 3	1* (17%)	0,27 ± 0,021*
Веногепанол приклад 4	2* (33 %)	0,58 ± 0,154*
Веногепанол приклад 5	2* (33 %)	0,60 ± 0,182*
Гепатромбін	2* (33 %)	0,25 ± 0,029*
Троксевазин	3* (50%)	0,70 ± 0,178*

*статистично достовірна різниця з групою позитивного контролю разом зі зменшенням площі гематом спостерігалось достовірне зменшення товщини шкіряної складки та набряку тільки під дією препаратів, які містять оксиетилізований рутин - Веногепанолу та Троксевазину. Найкраща терапевтична ефективність досягається при вмісті

гепарину не менше 30 000 МО та венорутинолу в 100 г препарату згідно прикладу 1, найгірша при вмісті гепарину більше 100 000 МО та венорутинолу в 100 г препарату згідно прикладу 5, зменшення гепарину до 20 000 МО та венорутинолу в 100 г препарату згідно прикладу 4 також погіршує терапевтичну ефективність препарату

Таблиця 2

Вплив аплікації препаратів на товщину шкірної складки ($\mu \pm S$) гематом

Групи досліджу	Товщина шкірної складки (мм), через днів			
	Початок	2	3	7
Позитивний контроль	0,95 \pm 0,034	2,67 \pm 0,201	2,32 \pm 0,202	1,80 \pm 0,311
Веногепанол, приклад 1	1,01 \pm 0,040	1,45 \pm 0,071*	1,31 \pm 0,084*	1,17 \pm 0,052*
Троксєвазин	1,03 \pm 0,044	1,76 \pm 0,087*	1,62 \pm 0,114*	1,25 \pm 0,093*
Гепатромбін	1,00 \pm 0,026	1,75 \pm 0,171	1,38 \pm 0,140*	1,17 \pm 0,056*

*статистично достовірна різниця з групою позитивного контролю

Дані таблиці свідчать про те, що Веногепанол проявляє чітко виражену антитромботичну дію з розмонтуванням гематом за достатньо короткий час і, тим самим, за терапевтичним ефектом переважає препарати порівняння.

Дослідження зразків комбінованого геля зі зростаючим вмістом гепарину, венорутинолу та декспантенолу в 100 г препарату, також свідчили про лікувальний ефект та динаміку зменшення площі гематом, проте вона носила не прямолинійну залежність і мала експонентний характер, тому перевага все ж була віддана зразку з вмістом гепарину 30 000 МО, венорутинолу та декспантенолу згідно прикладу 1.

При експериментальному механічному післяін'єкційному тромбозі вен (вуха кролів, n=4) вже на 3-ю добу від початку дослідження площа гіперимованої ділянки при лікуванні Веногепанолом (0,5 г/кг 2 рази на добу) не перевищувала 2 см. В контролі та при лікуванні Гепатромбіном площа залишилась більшою 4 см. На 7-му добу лікувальний ефект препарату був чітко виражений, тоді як у контрольній групі він не настав.

Патоморфологічне дослідження вен також свідчило про переваги Веногепанолу в швидкості відновлення структури судинних стінок та в усуненні запальної інфільтрації та набряку.

При вивченні впливу Веногепанолу і препаратів порівняння на підсилення тканинної мікроциркуля-

ції було встановлено перевагу фармакодинамічних показників досліджуваного препарату. Препарати наносили на депильовану поверхню шкіри щурів за 60 хв до дослідження в дозі 0,5 г/кг. Виміри вихідних значень мікроциркуляторного кровотоку здійснювали через 2, 3, 5 та 6 год після аплікації препаратів. Контрольними були інтактні тварини.

Веногепанол статистично достовірно підвищував тканинну мікроциркуляцію в середньому на 37-48 %, тоді як Гепатромбін - на 33-44 %, Троксєвазин - на 29 %. За динамікою інтенсивності мікроциркуляції Веногепанол був неперевершеним.

При ішемії судин, тобто при штучному порушенні мікроциркуляції, Веногепанол більш ніж в 4 рази проти контролю сповільнював процес реактивної гіперемії тканин. В порівнянні з Гепатромбіном та Троксєвазином ангіопротекторна дія Веногепанолу була значно чіткіше виражена, що проявлялось в зниженні ступеню реактивної гіперемії та збільшенні латентного періоду її початку.

Протизапальна активність Веногепанолу у порівнянні з зазначеними препаратами була вивчена на моделі ультрафіолетової еритеми та карагенинового набряку з застосуванням препаратів в дозі 0,5 г/кг на морських свинках. Препарат наносили на ділянку опіку зразу після опромінення.

Таблиця 3

Протизапальна активність препаратів при УФ-опіку

Групи досліджу	Вираженість еритеми за 3-х бальною оцінкою, через проміжки часу		
	2 год	4 год	24 год
Контроль	2,50	2,83	2,92
Веногепанол (приклад 1)	0,50*	0,42*	0*
Гепатромбін	0,50*	0,75*	0,17*
Троксєвазин	0,92*	1,17*	0,58*

*-статистичне достовірні відмінності з контролем ($P \leq 0,05$) (критерій Манна-Уїтні)

Таблиця 4

Протизапальна активність препаратів при карагениновому набряку в дозі 0,5 г/кг, щурі (n=5)

Група досліджу	Приріст об'єму стопи	Інгибіторний ефект, %
Позитивний контроль	0,68 \pm 0,045	0
Веногепанол (приклад 1)	0,11 \pm 0,023*	84
Гепатромбін	0,22 \pm 0,019*	68
Троксєвазин	0,32 \pm 0,025*	53

* статистичне достовірні розбіжності з групою позитивного контролю ($P \leq 0,05$) Раноозаживлюючу активність Веногепанолу та Гепатромбіну оцінювали за даними тензиометрії рубців ран лікованих препаратами. За швидкістю дозрівання

грануляційної тканини обидва препарати практично не відрізняються, проте за міцністю рубців ран та за даними гістологічного дослідження тканин рубця більш краща терапевтична ранозагоююча дія була притаманна все ж таки Веногепанолу.

Таблиця 5

Тензиометрія рубців лінійних ран лікованих препаратами (n=6)

Проміжок спостереження, Діб	Тензиометрія, т					
	Контроль		Веногепанол		Гепатромбін	
	Т, Г/СМ	%	Т, Г/СМ	%	Т, Г/СМ	%
7	85,7 ± 3,89	100	124,5 ± 7,18*	146	121,2 ± 7,75*	141
10	249,3 ± 11,65	100	322,6 ± 12,09*	130	305,0 ± 14,07*	122

• статистично достовірні відмінності по відношенню до контролю при $P \leq 0,05$

а результатами клінічних випробувань препаратів Веногепанол та Гепатромбін в до- та після-операційні періоди лікування хронічної та гострої венозної недостатності нижніх кінцівок, варикозних розширень підшкірних вен та тромбофлебітів за динамікою клінічних якісних показників все ж таки перевищував Веногепанол. За впливом його на мікроциркуляцію відмічено збільшення напруги кисню в крові в середньому в 2,5 рази в порівнянні з

лікуванням Гепатромбіном. Показники реовазографії (кровонаповнення артеріального русла, еластичність судинної стінки, тонус судин, збільшення венозного відтоку) після лікування Веногепанолом були також кращими. (Матеріали Звіту про клінічне випробування препарату Веногепанол-гелю Інститут хірургії та трансплантології АМНУ Київ 2000 р. 19 стор. бібліогр. 11)