



УКРАЇНА

(19) UA (11) 26420 (13) C1

(51)6 A 61 K 31/44, 9/06

ДЕРЖАВНЕ  
ПАТЕНТНЕ  
ВІДОМСТВООПИС ДО ПАТЕНТУ  
НА ВІНАХІД

(54) МАЗЬ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ТРОМБОФЛЕБІТУ ТА ТРОФІЧНИХ ВИРАЗОК

1

2

(21) 93040350  
(22) 19.02.93  
(24) 30.08.99  
(31) 5049107  
(32) 23.06.92  
(33) RU  
(46) 30.08.99. Бюл. № 5  
(56) Машковский М.Д. Лекарственные средства, т. 2, Кишинев, "Карте Молдаве-неска", 1989, с. 68.  
(72) Дубінська Галина Михайлівна, Дубінський Микола Вікторович, Почерняева Вікторія Федорівна, Міщенко Віталій Петрович, Гунько Віталій Григорович, Конева Олена Михайлівна  
(73) Дубінська Галина Михайлівна, UA

(57) Мазь для лечения острого тромбоза и трофических язв, включающая активное вещество, гидрофильную основу, содержащую масло, эмульгатор № 1, консервант, воду очищенную, отличающаяся тем, что в качестве активного вещества содержит эмоксипин, а основа дополнительно содержит полиэтиленоксид, а в качестве масла – масло касторовое при следующем соотношении компонентов (мас.%):

Эмоксипин	1–2
Гидрофильная эмульсионная основа:	
Полиэтиленоксид	10–30
Эмульгатор	7–8
Масло касторовое	15–30
Консервант	0,1–0,2
Вода очищенная	Остальное.

Изобретение относится к медицине, в частности к хирургии.

Широко известны мази отечественного и зарубежного производства, используемые при лечении тромбозов и трофических язв.

Так, известна мазь венорутон ("Троксевазин"), содержащая активное вещество на гелевой гидрофильной основе, где в качестве активного вещества используют венорутон. Мазь применяют при лечении варикозных расширений вен, поверхностных тромбозов, варикозных язв, трофических нарушений при хронической венозной недостаточности.

Известна также мазь бутадионовая, содержащая в качестве активного вещества

бутадион на гидрофильной основе. Применяют мазь при поверхностных тромбозах нижних конечностей, воспалении геморроидальных узлов, при тендовагинитах и др.

Общим недостатком известных мазей является то, что они не обладают комплексным действием, направленным на различные звенья патогенеза острого тромбоза.

Так "Троксевазин" обладает только противовоспалительным и укрепляющим сосудистую стенку действием, не обладая тромболитическим эффектом.

Бутадионовая мазь, являясь мощным противовоспалительным средством, не оказывает тромболитического и регенераторного действия.

(19) UA (11) 26420 (13) C1

Наиболее близкой по технической сущности к изобретению является гепариновая мазь, содержащая активное вещество на гидрофильной эмульсионной основе типа масло-вода I рода.

В качестве активного вещества мазь содержит гепарин. Дополнительно мазь содержит бензиловый эфир никотиновой кислоты, для улучшения всасывания гепарина, и анестезин в качестве анестетика.

Гидрофильная эмульсионная основа I рода в известной мази состоит из смеси следующих компонентов, в мас. %:

Глицерин	15,0
Вазелин	6,0
Стеарин	5,0
Масло персиковое или кукурузное	5,0
Эмульгатор № 1	8,0
Консерванты	0,2
Вода очищенная	Остальное.

Мазь применяется наружно при поверхностном тромбозе, флебитах после повторных внутривенных инъекций, тромбозе геморроидальных вен, язвах конечностей [1].

Однако установлено, что гепарин обладает иммуносупрессивными свойствами (И.Е. Тареева и др. "Влияние преднизолона и гепарина на циркулирующие Т- и В-лимфоциты у больных гломерулонефритом и системной красной волчанкой". - Клин. мед., 1978, № 7. С. 79-83), что нежелательно при его использовании в комплексной терапии поражений кожи. Кроме того, известно, что гепарин проявляет свое антикоагулянтное действие лишь в комбинации с антитромбином Ш (В.П. Балуда и др. "Лабораторные методы исследования системы гемостаза". - Томск, 1980. С. 202). Но при большинстве патологических состояний, сопровождающихся повышением гемокоагуляционного потенциала крови, возможно истощение антитромбина Ш и депрессия системы фибринолиза (в частности, при тромбозе: А.К. Раевский и др. "Посттромботический синдром нижних конечностей", с. 90-92), что может обусловить неэффективность гепаринотерапии.

Угнетение активности гиалуронидазы гепарином может привести к нарушению трофики кожи, а в случае формирования рубца - к келлоидобразованию. При применении гепариновой мази нередки случаи появления аллергических реакций.

Задачей изобретения является создание мази, обладающей одновременно противовоспалительным, тромболитическим и регенераторным действием. Указанное

действие мази позволит повысить эффективность консервативной терапии, уменьшить число осложнений и сократить сроки лечения больных варикозной и посттромботической болезнями.

Поставленная задача достигается тем, что мазь, содержащая активное вещество на гидрофильной эмульсионной основе типа масло-вода, содержит в качестве активного вещества эмоксилин, а гидрофильная основа содержит полиэтиленоксид при следующем соотношении компонентов, в мас. %:

Эмоксилин	1-2
Гидрофильная эмульсионная основа:	
Полиэтиленоксид 400	10-30
Эмульгатор № 1	7-8
Масло касторовое	15-30
Консервант	0,1-0,2
Вода очищенная	Остальное.

Сопоставительный анализ с прототипом позволяет сделать вывод, что состав заявляемой мази отличается от известной введением новых компонентов, а именно: нового активного компонента - эмоксилина и полиэтиленоксида - в гидрофильную основу.

Таким образом, заявляемая мазь соответствует критерию изобретения "новизна".

Ниже приведена характеристика исходных компонентов для получения мази.

Эмоксилин (ВФС-42-1607-86) - 3-окси-6-метил-2-этилпиридина гидрохлорид. Белый (с кремоватым оттенком) кристаллический порошок, легко растворимый в воде. Относится к классу химических соединений, оказывающих антиоксидантное, ангиопротекторное, антикоагулянтное действие и др.

В настоящее время эмоксилин применяют в виде 1% раствора при диабетической ретинопатии, центральных хориоретинальных дистрофиях, тромбозе центральной вены сетчатки, посттравматических кровоизлияниях и других заболеваниях глаза (см. М.Д. Машковский. Лекарственные средства. Т. I. Кишинев. Картя Молдовеняска. 1989. С. 414).

Полиэтиленоксид - полиэтиленоксидный гель (ПЭО), соответствует фармакопейной статье ФС 42-1242-79.

Эмульгатор № 1 - смесь натриевых солей сульфозэфиров высших жирных спиртов и этих же высших жирных спиртов (23-27% солей и 77-73% высших жирных спиртов), соответствует фармакопейной статье ФС 42-1596-81.

Касторовое масло - соответствует ГФ X ст. 479.

Вода очищенная – соответствует ГФ X ст. 73.

Консервант – нипагин, соответствует ФС 42-1460-89.

Как показали исследования, проведенные авторами, предлагаемый состав гидрофильной основы в заявленном соотношении компонентов позволяет обеспечить необходимую скорость и полноту высвобождения эмоксипина и активное его проведение через кожный барьер.

Кроме того, по сравнению с известными мазями при таком сочетании компонентов мазь прочно фиксируется на коже и легко смывается водой.

Использование эмоксипина в качестве активного вещества с данной гидрофильной основой обеспечивает его доступ непосредственно к тромбированному сосуду при наружном применении и позволяет оказать тромболитический эффект, а сочетание водорастворимого антиоксиданта эмоксипина с жирорастворимыми антиоксидантами касторового масла приводит к стабилизации клеточных мембран и получению максимально выраженного противовоспалительного и регенераторного эффектов.

Мазь получают следующим образом. К сплаву эмульгатора № 1 с касторовым маслом при температуре 65–70°C прибавляют по частям при непрерывном перемешивании нагретую до такой же температуры смесь эмоксипина с полиэтиленоксидом и очищенной водой и нипагин.

Готовый продукт представляет собой густую однородную массу белого цвета, без запаха, легко смешивающуюся с водой. Мазь соответствует требованиям ГФ XI, вып. 2, раздел "Мази".

Для экспериментальной проверки заявляемого состава мази были подготовлены 3 смеси заявленного состава (табл. 1).

Эффективность заявляемого состава мази проверена на модели экспериментального острого тромбоза. Исследования проводили на 48 морских свинках весом 600–800 г. Острый тромбоз моделировали по общепринятой методике (С.В. Андреев и соавт., 1973). Контрольной группе животных лечение не проводили, опытной – накладывали заявленную мазь. Для экспериментальной проверки заявляемой мази были приготовлены 6 смесей с концентрацией эмоксипина 0,5; 1,0; 1,5; 2,0% и 3%. Проводили клиническое наблюдение. Животных выводили из опыта на 7-е сутки. Изучали морфологию сосудистой стенки и регионарного лимфатического узла. Состояние

микроциркуляции оценивали методом В.В. Куприянова.

Результаты клинического наблюдения представлены в таблице 2.

Как видно из приведенной таблицы, оптимальное количество эмоксипина в мази составляет 1–2 мас.%.

При содержании эмоксипина в мази менее 1% не наблюдается выраженного терапевтического эффекта.

Превышение эмоксипина в мази свыше 2% экономически нецелесообразно.

Заявляемая мазь была испытана в клинике.

Под нашим наблюдением находилось 25 больных с острым тромбозом варикозно расширенных поверхностных вен нижних конечностей и 5 больных с острым постинъекционным тромбозом, которым местно была применена эмоксипиновая мазь. Контрольную группу составили 28 человек (24 – острый тромбоз поверхностных вен и 4 – постинъекционный тромбоз), получавшие местно гепариновую мазь. Сравниваемые группы были равноценны по полу, возрасту, тяжести состояния и сопутствующей патологии. Лечебные мероприятия в первые дни заболевания были ограничены местным применением указанных мазей.

При применении заявленной мази после 2–3 аппликаций отмечали выраженное субъективное и объективное улучшение самочувствия: значительно уменьшались боли, отек и гиперемия ткани. К 3-м суткам полностью купировались воспалительные явления, а к 5-м – исчезал отек конечности и уплотнение по ходу тромбированной вены. Быстро восстанавливалась трудоспособность, длительность пребывания на б/л составила 5–7 дней. Осложнений в течении болезни у пациентов, для лечения которых использовали заявленную мазь, не наблюдалось. Все больные хорошо переносили заявляемую мазь. Лишь некоторые (2 человека) жаловались на чувство жжения в месте нанесения мази, которое быстро и самостоятельно проходило. Ни у одного больного не развились аллергические реакции.

В контрольной группе больных на 3 сутки все еще отмечали явления воспаления: сохранялись боль и гиперемия по ходу тромбированной вены; отек пораженной конечности и тромб исчезали лишь к 9-м суткам.

У 3 пациентов контрольной группы не наблюдали эффекта от местного применения предлагаемой мази, в связи с чем

было назначено комплексное лечение, включающее применение препаратов, нормализующих микроциркуляторный и плазменный гемостаз. У 2-х больных контрольной группы отмечено распространение тромботического процесса в проксимальном направлении, им была назначена адекватная терапия. У 3-х пациентов контрольной группы во время лечения гепариновой мазью отмечены кожные аллергические реакции. Длительность пребывания на б/л в этой группе составила 12–14 дней.

Проведена также оценка терапевтического эффекта предлагаемой мази при лечении трофических язв, развившихся на фоне варикозной и посттромботической болезней. Обследовано 57 больных в возрасте от 27 до 69 лет. У 29 из них диагностирована варикозная, у 28 – посттромботическая болезнь. Методика применения мази: тонкий слой мази наносили равномерно на поверхность язвы, очищенную от некротических тканей, и на участки трофически измененной кожи. Поверхность язвы оставляли открытой или прикрывали салфетками. При необходимости накладывали эластичный бинт. Местное лечение трофической язвы проводили на фоне комплексной консервативной терапии. У 35 больных местное лечение предлагаемой мазью проводили в качестве предоперационной подготовки. В дальнейшем выполняли оперативное вмешательство, направленное на коррекцию венозного кровотока. Повязки с заявленной мазью не вызывали болезненных ощущений, половина больных отмечала кратковременное чувство жжения, проходившее самостоятельно. Под влиянием мази быстро купировались воспалительные явления в области язвы и окружающих ее тканях: к концу 3–5-х суток стихали боли, дно язвы очищалось от некротического налета в среднем за 7–9 дней, к концу второй недели язвы выполнялись грануляциями. В

то же время начиналась эпителизация, которая завершалась, в основном, за 4–5 недель. Положительное влияние предлагаемой мази на регенераторные процессы подтверждалось данными цитологического контроля за процессом заживления язв. При использовании заявленной мази в мазках-отпечатках, произведенных со дна язвы, отмечали быстрое уменьшение числа ПМЯ-лейкоцитов, появление моноцитов, поли- и фибробластов.

Выраженное положительное трофическое действие отмечено при применении мази на участках кожи, прилегающих к язвенным дефектам, с признаками трофических нарушений. Нанесение мази на пигментированную, уплотненную и болезненную кожу приводило к исчезновению ее болезненности и зуда к концу 2-х суток, к 10–14 дню кожа становилась эластичнее, подвижнее, уменьшалась пигментация, цвет кожи становился более естественным.

Мазь хорошо переносили все больные. Осложнений при ее применении не наблюдали. 22 пациента, которым была применена мазь, осмотрены нами через 2 и 3 месяца после выздоровления. Ни у одного больного не отмечено рецидива трофической язвы.

Таким образом, предлагаемое техническое решение обеспечивает получение мази для лечения острого тромбофлебита и трофических язв, обладающей противовоспалительным действием. Мазь снижает экссудативную реакцию и реактивный синдром, препятствует образованию тромба и способствует его лизису. Обладает обезболивающим эффектом. Мазь повышает эффективность консервативной терапии. Как видно из приведенных данных, использование мази значительно сокращает сроки лечения. Положительное влияние мази на течение экспериментального тромбофлебита подтверждено данными морфологического исследования.

Т а б л и ц а 1

Інґредієнти	I смеся	II смеся	III смеся
Эмоксиґин	1,0	1,5	2,0
Полиэтиленоксид 400	30,0	15,0	10,0
Эмульгатор № 1	7,0	7,5	8,0
Масло касторовое	15,0	20,0	30,0
Нипагин	0,2	0,1	0,15
Вода очищенная	Остальное	Остальное	Остальное

Т а б л и ц а 2

Влияние заявленной мази на развитие клинических симптомов  
острого тромбфлебита

Симптомы	Число и % животных с выраженными симптомами заболеваний					
	контроль = 6	содержание эмоксипина в мази				
		0,5% = 6	1 % (смеся I) = 6	1,5 % (смеся II) = 6	2 % (смеся III) = 6	3 % = 6
Отек	$\frac{6}{100}$	$\frac{5}{83,3}$	$\frac{1}{16,7}$	$\frac{0}{0}$	$\frac{0}{0}$	$\frac{0}{0}$
Гиперемия	$\frac{6}{100}$	$\frac{6}{100}$	$\frac{0}{0}$	$\frac{0}{0}$	$\frac{0}{0}$	$\frac{0}{0}$
Регионарный лимфаденит	$\frac{6}{100}$	$\frac{5}{83,3}$	$\frac{0}{0}$	$\frac{0}{0}$	$\frac{1}{16,7}$	$\frac{0}{0}$

Упорядник

Техред М. Келемеш

Коректор А. Маковська

Замовлення 506

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,  
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

