



УКРАЇНА

(19) UA (11) 3177 (13) U

(51) 7 A61K7/00, A61K31/00,  
A61K35/00, A61K47/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЛОКАЛЬНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ВАРИКОЗНОЇ ХВОРОБИ

1

2

(21) 2004021353

(22) 25 02 2004

(24) 15 10 2004

(46) 15 10 2004, Бюл. № 10, 2004 р.

(72) Третьякова Тетяна Миколаївна, Шаховцев Андрій Геннадійович

(73) ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "МЕДИЧНЕ НАУКОВО-ВИРОБНИЧЕ ОБ'ЄДНАННЯ "БІОКОН"

(57) 1 Композиція для локальної профілактики варикозної хвороби, що містить біологічно активний компонент, виділений з медичної п'явки, ментол, карбомер 150, метилпарабен і воду, яка відрізняється тим, що додатково до її складу введені екстракт водно-спиртовий плодів кінського каштана, камфора етоксидигліколь поліетиленгліколь 1500, триетаноламін, бронопол, бутилоксанізол та емульгін В2 при співвідношенні компонентів, мас. %

біологічно активний компонент, виділений з медичної п'явки	0,01-6,0
екстракт водно-спиртовий плодів кінського каштана	8,0-10,0
ментол	0,15-0,25
камфора	0,15-0,30
етоксидигліколь	3,0-5,0
поліетиленгліколь 1500	0,8-1,2
емульгін В2	0,8-1,2
карбомер 150	0,6-0,8
триетаноламін	0,6-0,8
метилпарабен	0,25-0,35
бронопол	0,04-0,06
бутилоксанізол	0,06-0,08
вода	решта

2 Композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що як біологічно активний компонент, виділений з медичної п'явки, застосовують біологічно активний компонент, виділений з медичної п'явки або її частин

Корисна модель належить до галузі медицини і косметології, може застосовуватися для профілактики варикозної хвороби і при станах, пов'язаних з порушенням кровообігу в ногах.

Відома лікарська композиція для локального профілактичного лікування варикозної хвороби ніг (обрана за прототип) у вигляді крему (Пат. РФ №2149628, МПК<sup>7</sup> A61K7/00 7/48, 2000 Бюл. №15), до складу якої входять інгредієнти (мас. %): карбомер 150 (0,2-0,4), віск емульсійний (2-4), масло парфумерне (3-4), моногліцериди дистильовані (1-2), кислота саліцилова (1-3), натрію тетраборат (2-5), ментол (0,1-0,3), ланолін (0,5-1,5), біологічно активний компонент, виділений з медичної п'явки (БАК п'явки) (0,06), метиловий ефір пара-оксибензойної кислоти (метилпарабен) (0,15), ароматизатор (0,06) і вода (решта).

Недоліком відомої композиції є низька ефективність профілактичного лікування нею варикозної хвороби через слабку протизапальну дію, відсутність забезпечення глибокого проникнення активних компонентів через шкіру, антитромботичної дії, зміцнення стінок венозних судин, поліпшення мікроциркуляції крові, аналептичної дії на шкіру і підшкірні тканини. Окрім того, відновлення тону судинної стінки розвиваються повільно і

при застосуванні відомої композиції пацієнт відчуває дискомфорт через низьку швидкість проникнення в шкіру застосовуваної кремової основи.

В основу корисної моделі поставлено задачу в композиції для локального профілактичного лікування варикозної хвороби шляхом введення в неї нових інгредієнтів і зміни їхнього кількісного співвідношення забезпечити антитромботичну та аналептичну дію на шкіру і підшкірні тканини посилення протизапальної дії, здатності глибокого проникнення активних компонентів через шкіру, зміцнення стінок венозних судин, поліпшення мікроциркуляції крові, прискорення відновлення тону судинної стінки. При цьому ефективність профілактичного лікування в порівнянні з прототипом зростає від 43-71% до 86-100%, а строк профілактичного застосування скорочується вдвічі. Застосування композиції, що заявляється, не викликає дискомфорту.

Поставлена задача вирішується тим, що до складу відомої композиції для локального профілактичного лікування варикозної хвороби, яка містить БАК п'явки, ментол, карбомер 150, метилпарабен і воду, додатково введено екстракт водно-спиртовий плодів кінського каштана, камфору, етоксидигліколь, поліетиленгліколь 1500, триета-

(19) UA (11) 3177 (13) U

ноламін, бронопол, бутилоксанізол та емульгін В2 при співвідношенні компонентів, мас. %

БАК п'явки	0,01-6,0
екстракт водно-спиртовий плодів кінського каштана	8,0-10,0
ментол	0,15-0,25
камфора	0,15-0,30
етоксидигліколь	3,0-5,0
поліетиленгліколь 1500	0,8-1,2
емульгін В2	0,8-1,2
карбомер 150	0,6-0,8
триетаноламін	0,6-0,8
метилпарабен	0,25-0,35
бронопол	0,04-0,06
бутилоксанізол	0,06-0,08
вода	решта

Відмінністю композиції, що заявляється, є таке, що в якості БАК п'явки застосовують БАК, виділений з медичної п'явки чи її частин.

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

Склад відомої композиції-прототипу для локального профілактичного лікування варикозної хвороби у вигляді крему, який містить карбомер 150, віск емульсійний, масло парфумерне, моногліцериди дистильовані, кислоту саліцилову, натрію тетраборат, ментол, ланолін, БАК п'явки, метилпарабен, ароматизатор, воду, не може забезпечити ефективну і надійну профілактику варикозної хвороби. Тому недоліком відомої композиції є низька терапевтична ефективність. Причина в тому, що відомий засіб не проявляє при його застосуванні сильної протизапальної дії, глибокого проникнення активних компонентів через шкіру, антитромботичної дії, зміцнення стінок венозних судин, поліпшення мікроциркуляції крові, аналептичної дії на шкіру і підшкірні тканини. Окрім того, відновлення тону судинної стінки розвиваються повільно і при застосуванні відомої композиції пацієнт відчуває дискомфорт через низьку швидкість проникнення в шкіру застосовуваної кремової основи. Навіть така активна біологічна добавка, як БАК п'явки, не проявляє очікуваної терапевтичної активності в профілактиці варикозної хвороби, бо її активність гальмується низькою всмоктуваністю в шкіру відомої кремової основи.

Засіб, що заявляється, проявляє високу терапевтичну дію за рахунок вдало підбраного якісного складу. Він забезпечує антитромботичну та аналептичну дію на шкіру і підшкірні тканини, посилення протизапальної дії, здатність глибокого проникнення активних компонентів через шкіру, зміцнення стінок венозних судин, поліпшення мікроциркуляції крові, прискорення відновлення тону судинної стінки. При цьому ефективність профілактичного лікування в порівнянні з прототипом зростає від 43-71% до 86-100%, а строк профілактичного застосування скорочується вдвічі. Застосування лікарської композиції, що заявляється, не викликає дискомфорту.

Одним з головних терапевтично діючих компонентів засобу, що заявляється, є екстракт водно-спиртовий плодів кінського каштана. Він містить флавоноїди, сапоніни, есцин та ін. Екстракт сприяє зменшенню проникності капілярів, підвищенню

тону венозних судин, зменшенню запальних явищ, проявляє венотонізуючу та антитромботичну дію (Машковский М. Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей. - М. Медицина, 1993. - Ч. 1. - С. 569).

Ще один активний компонент композиції, що заявляється, - камфора проявляє подразнюючу, слабу антисептичну та протизапальну дію. Камфора є одним з основних представників аналептичних засобів (analeptikos з грецької - відновлюючий, зміцнювальний). Під впливом камфори, завдяки її аналептичним якостям, зужуються периферичні кровоносні судини, гальмується агрегація тромбоцитів, що сприяє послабленню судинного тону, посиленню мікроциркуляції (там же, Ч. 1. - С. 152, 404).

Ментол при нанесенні на шкіру, викликаючи подразнення нервових закінчень, проявляє знеболювальну, відволікаючу та слабку антисептичну дію (там же, Ч. 1. - С. 399).

БАК п'явки чи її частин посилює ефект інших інгредієнтів композиції, що заявляється, підвищує проникність шкіри, що сприяє глибшому проходженню в структуру шкіри всіх компонентів засобу. БАК п'явки проявляє також антитромботичну та тромболітичну дію (Гирудотерапия и гирудотерапевтика / Под ред. Никонова Г. И. - М. 4-й фип. Воениздат, 1996. - С. 37).

БАК п'явки чи її частин у сполученні з екстрактом кінського каштана, камфорою і ментолом утворюють активний комплекс інгредієнтів, що забезпечує активацію обмінних процесів у шкірі і підлягаючих венозних судинах, нормалізацію кровотоку і зміцнення венозних стінок. Для активного комплексу інгредієнтів прискорюється вдало підібраним складом основи композиції.

На відміну від прототипу композиція, що заявляється, має не кремову основу, а гелеву. Терапевтична дія крему 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 (ментол, камфора) так і водорозчинні (БАК п'явки, екстракт водно-спиртовий плодів кінського каштана). Вони активно проникають і в ліпідну і в водну частини підшкірних клітин і тому терапевтично діють швидше, ніж при застосуванні відомої композиції. Окрім того, гель швидко всмоктується в шкіру і не викликає у пацієнта ніякого дискомфорту при його застосуванні.

Введений в рецептуру гелю карбомер 150, після нейтралізації триетаноламіном, забезпечує гелеподібну структуру основи.

Емульгін В2 в складі гелю забезпечує однорідний розподіл важкорозчинних компонентів і у сполученні з етоксидигліколем посилює здатність проникати в шкіру активних компонентів гелевої композиції, що заявляється.

Як консерванти використані метилпарабен і бронопол, а як антиоксидант - бутилоксанізол. Введення в рецептуру гелю поліетиленгліколю 1500 сприяє рівномірному розподілу гелю на шкірі.

Карбомер 150 із триетаноламіном, етоксидигліколем, емульгеном В2 та водою забезпечують гелеподібну структуру маси і утворюють абсорб-

ційну основу гелевої лікарської композиції. Дослідним шляхом доведено, що введення цих компонентів у зазначеній в рецептурі оптимальній кількості забезпечує необхідну консистенцію гелю і його розчинюючу здатність. При введенні цих компонентів в кількості меншій зазначеної в рецептурі нижньої межі не забезпечується мікробіологічна стійкість гелю, а при перевищенні верхньої межі вмісту цих компонентів створюється надлишковий ефект.

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 представленого гелю.

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

Експериментальні дослідження засобу проведені на трьох групах (по 10 тварин у кожній) статевозрілих морських свинок. У першій і другій групах 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.

Заявлений профілактичний засіб випробували на добровольцях (див. таблицю). Добровольців підбирали з числа людей, схильних до захворювань венозних судин і суглобів нижніх кінцівок, а також тих, що перенесли травми ніг. Протягом шести днів гель наносили на шкіру ніг, потім робили

ли перерву на один день. Випробування тривали 30 днів. Визначалася стимулююча дія засобу на кровообіг кінцівок, аналізували суб'єктивні відчуття пацієнтів у відношенні зменшення почуття втоми, набрякості і тяжкості ніг. Стан шкіри і венозних судин оцінювали за загальноклінічними критеріями.

У процесі використання усі добровольці відзначали значне зниження набрякості ніг. Пацієнти, робота яких пов'язана з постійними статичними навантаженнями на ноги, відзначили, що припинили носити еластичні бинти на ногах. При цьому значно зменшилися набряки і відчуття тяжкості ніг наприкінці робочого дня. Практично всі пацієнти відзначили значне зниження почуття втоми ніг, а також те, що засіб має консистенцію, зручну для нанесення на шкіру. При цьому з'являється відчуття теплоти і легкості.

Проведені клінічні іспити заявленого засобу на шкірі ніг дали позитивні результати. У жодному з випадків не відзначено подразнення шкіри. Резорбтивної чи токсичної дії на організм у цілому не виявлено. Пропонований засіб підвищує тонус судин ніг, поліпшує стан капілярів, чинить протинабрякову дію, сприяє поліпшенню прохідності судин, зменшує венозний застій і знімає почуття втоми ніг, має протизапальну дію, сприяє насиченню шкіри живильними речовинами і киснем, поліпшує тонус шкіри і її зовнішній вигляд при зміні кольору, в'ялості і сухості шкіри ніг. Поліпшення стану ніг підслідні відчували вже на 10-14-ий день застосування засобу. Профілактична дія композиції виявилася у віддалених результатах: протягом наступних 2-х років розвитку чи рецидиву варикозної хвороби не було в жодного з підслідних добровольців за умов застосування заявленого засобу в разі виникнення дискомфорту в ногах. В групі добровольців, що випробували засіб-прототип, рецидив варикозної хвороби був протягом 2-х років у 14 чоловік з 21 (див. табл.).

Таблиця

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

Композиція	Якісний склад композиції	Кількісний вміст інгредієнтів, мас. %. Приклади I-IV				Застосування, дні (n)	Рецидив у чол. (%)	Поліпшення стану у чол. (%). Приклади I-IV (n=7)			
		I	II	III	IV			I	II	III	IV
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Відома (прототип)*	карбомер 150	0,2	0,3	0,4							
	віск емульсійний	2,0	3,0	4,0							
	оля парфумерна	3,0	3,5	4,0							
	моноглицериди	1,0	1,5	2,0							
	кислота саліцилова	1,0	2,0	3,0							
	тетраборат натрію	2,0	3,5	5,0		60	14	43	71	57	
	ментол	0,1	2,0	0,3		(21)	(67)	(3)	(5)	(4)	
	ланолін	0,5	1,0	1,5							
	БАК п'явки	0,06	0,06	0,06							
	метилпарабен	0,15	0,15	0,15							
	ароматизатор	0,06	0,06	0,06							
	вода	до 100	до 100	до 100							

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Заявлена	БАК п'явки	0,01	3,0	6,0							
	екстракт каштана	8,0	9,0	10,0							
	ментол	0,15	0,20	0,25							
	камфора	0,15	0,23	0,30							
	етоксидигліколь	3,0	4,0	5,0							
	поліетиленгліколь	0,8	1,0	1,2							
	емульгін В2	0,8	1,0	1,2		30 (21)	0	86 (6)	100 (7)	86 (6)	
	карбомер 150	0,6	0,7	0,8							
	триетаноламін	0,6	0,7	0,8							
	метилпарабен	0,25	0,3	0,35							
	бронопол	0,04	0,05	0,06							
	бутилоксанізол	0,06	0,07	0,08							
	вода	до 100	до 100	до 100							
Дослідна №1	БАК п'явки	0,009	3,0	6,0							
	екстракт каштана	8,0	7,9	10,0							
	ментол	0,15	0,2	0,14							
	камфора	0,15	0,23	0,14							
	етоксидигліколь	3,0	4,0	5,0							
	поліетиленгліколь	0,8	1,0	1,2							
	емульгін В2	0,8	1,0	1,2		30 (21)	12 (57)	71 (5)	71 (5)	71 (5)	
	карбомер 150	0,6	0,7	0,8							
	триетаноламін	0,6	0,7	0,8							
	метилпарабен	0,25	0,3	0,35							
	бронопол	0,04	0,05	0,06							
	бутилоксанізол	0,06	0,07	0,08							
	вода	до 100	до 100	до 100							
Дослідна №2	БАК п'явки	0	3,0	6,0	3,0						
	екстракт каштана	9,0	0	9,0	9,0						
	ментол	0,20	0,20	0,23	0						
	камфора	0,23	0,23	0	0,23						
	етоксидигліколь	4,0	4,0	4,0	4,0						
	поліетиленгліколь	1,0	1,0	1,0	1,0						
	емульгін В2	1,0	1,0	1,0	1,0	30 (28)	13 (62)	14 (1)	14 (1)	14 (1)	14 (1)
	карбомер 150	0,7	0,7	0,7	0,7						
	триетаноламін	0,7	0,7	0,7	0,7						
	метилпарабен	0,3	0,3	0,3	0,3						
	бронопол	0,05	0,05	0,05	0,05						
	бутилоксанізол	0,07	0,07	0,07	0,07						
	вода	до 100	до 100	до 100	до 100						

\* (прототип) Пат. РФ №2149628, МПК<sup>6</sup> А61К7/00, 7/48, 2000, Бюл. №15.

Тобто, ефективність профілактики збільшилась з 33,3% до 100%. В таблиці показані результати клінічних досліджень відомої (прототипу), заявленої та ще двох дослідних композицій. Кожен з 13 варіантів (прикладів) складу композицій для локального профілактичного лікування варикозної хвороби був випробуваний на 7 добровольцях. В клінічних іспитах протягом 60 днів брав участь 91 доброволець у віці від 20 до 57 років. В таблиці приведені 13 прикладів складу: 3 варіанти складу відомого засобу-прототипу на кремовій основі, 3 приклади варіантів кількісного складу гелевої композиції, що заявляється, а також три варіанти до-

слідного 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 43-71% до 86-100%), оскільки активні інгредієнти в композиції взаємо потенціюють дію кожного (див. таблицю: дослідна композиція за №2, приклади I-IV). 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 кремової композиції за прототипом - 71% (див табл. дослідну №1 приклади I-III). 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 %

БАК п'явки	0,01-6,0
екстракт водно-спиртовий плодів кінського каштана	8,0-10,0
ментол	0,15-0,25
камфора	0,15-0,30
етоксидигліколь	3,0-5,0
поліетиленгліколь 1500	0,8-1,2
емульгін В2	0,8-1,2
карбомер 150	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

Одержана композиція виявилась ефективною за прототип. Причому, неочікуваним виявилось значне прискорення терапевтичної дії 30 днів проти 60 за прототипом. Можливо, що причиною цього є її вдало підібраний якісний склад. В ньому компоненти, підсилюючи дію один одного, проявляють комплекс швидкодіючих терапевтичних ефектів. Спостерігається також синергичний ефект її компонентів, існування якого доведено на дослідній композиції №2 терапевтичний ефект кращого варіанту заявленої композиції (100% за прикладом II заявленої композиції, див табл.) значно перевищує суму ефектів чотирьох дослідних складів, в кожному з яких відсутній один з активних компонентів (64% за прикладами I-IV дослідної композиції №2).

Гелеву лікарську композицію для локального профілактичного лікування варикозної хвороби, що заявляється, готують у такий спосіб. У плавильний казан занурений у парову баню, завантажують етоксидигліколь і нагрівають до 70°C. Потім до нього додають спирторозчинні поліетиленглі-

коль 1500, бутилоксіанізол і перемішують до цілковитого гомогенності маси за допомогою мішалки. У варильний казан, занурений у парову баню, заливають необхідну кількість демінералізованої води, завантажують карбомер 150 і залишають його на 20-30 хвилин для набрякання. Включають низькообертову мішалку і додають триетаноламін. В одержану гелеподібну масу вводять метилпарабен. Перемішують до цілковитого розчинення компонентів і, продовжуючи перемішування, додають однорідного їхнього розподілу. Далі у варильний казан впливають розчин із плавильного казана. По досягненні однорідності гелю включають високообертовий диспергатор (марки "ЦП-31" на 6000об/хв) на 5-10 хвилин. Наприкінці процесу вводять нестабільні компоненти (БАК п'явки, бронопол, емульгін В2, екстракт водно-спиртовий плодів кінського каштана, ментол та камфору) і продовжуючи перемішування, досягаються однорідності.

Потімгель перекачують (застосовують 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 окрему тару.

Для приготування лікарської композиції, що заявляється, використовували БАК п'явки *Hirudo medicinalis* чи її частин, виділений відомим способом (Пат. РФ №2113843, МПК<sup>6</sup> А61К7/48, 1998, Бул. №18), екстракт водно-спиртовий плодів кінського каштана у вигляді "Екстракту плодів пріко-каштана звичайного" - "Фітохімфарм", ментол у вигляді субстанції "Ментол натуральний кристалічний" виробництва Parkash Chemicals, Індія, камфору у вигляді субстанції "Камфора DAB8, порошок синтетичний" - фірми "Хімітон" етоксидигліколь у вигляді "Етилдигліколь" - фірми "Combi CmbH Lager und Lodistik", карбомер 150 у вигляді "Carbopol Ultrez 10" - "BF Goodrich", емульгін В2 у вигляді "Препарату ОС-20 м А" виробництва Івано-Франківської фірми "Барва", триетаноламін - реактиву виробництва ВАР "Синтез", метилпарабен у вигляді "Метилпарабен" - "Вю-Pharm-Chemie GmbH", поліетиленгліколь 1500 у вигляді препарату "Поліетиленгліколь 1500" виробництва Kraemer und Martin GmbH, ФРГ, бутилоксіанізол у вигляді реактиву "Бутилоксіанізол - антиокислювач для медичних цілей чистий" - Шосткинського заводу хімічних реактивів, бронопол виробництва "Sharon Laboratories Ltd". Воду застосовували дистильовану.

