



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **90668** (13) **C2**
(51) **МПК**
A61K 36/87 (2006.01)
A61P 9/14 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СКЛАД ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ВЕНОЗНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ, ЯКИЙ МІСТИТЬ ВОДНИЙ ЕКСТРАКТ ЛИСТЯ ЧЕРВОНОГО ВИНОГРАДУ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ЗАСІБ

1

2

(21) a200609880

(22) 12.02.2005

(24) 25.05.2010

(86) PCT/EP2005/001424, 12.02.2005

(31) 04003705.3

(32) 19.02.2004

(33) EP

(46) 25.05.2010, Бюл.№ 10, 2010 р.

(72) МАСУДА КЕНДЗІ, JP, МАЦУМОТО КАДЗУКІ,
JP, ОКАДА МІНОРУ, JP, ТАКАХАШІ КОІЧІ, JP

(73) БЬОРИНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ
ГМБХ, DE

(56) DE 20209650 U, 12.09.2002

EP 1300084 A, 09.04.2003

WO 01/28363 A, 26.04.2001

DATABASE BIOSIS Online BIOSCIENCES
INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US;
1987, LOHFINK H-D: "THERAPY OF CHRONIC
VENOUS INSUFFICIENCY A FIELD OF THE
DERMATOLOGIC OUT-PATIENT DEPARTMENT"
XP002285744 Database accession no.
PREV198783083124 & ZEITSCHRIFT FUER
HAUTKRANKHEITEN, vol. 62, no. 2, 1987, pages
125-130

DATABASE MEDLINE Online US NATIONAL
LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD,
US; December 2002 (2002-12), RAAKE W ET AL:
"Treatment of superficial thrombophlebitis"
XP002285745 Database accession no.
NLM12540973 & HAMOSTASEOLOGIE. DEC 2002,
vol. 22, no. 4, December 2002 (2002-12), pages 149-
153

DATABASE MEDLINE Online US NATIONAL
LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD,
US; 15 November 1978 (1978-11-15), GALASSO U
ET AL: "Use of hyaluronic acid in the therapy of
varicose ulcers of the lower limbs" XP002285746
Database accession no. NLM724134 & MINERVA
CHIRURGICA. 15 NOV 1978, vol. 33, no. 21, 15
November 1978 (1978-11-15), pages 1581-1596

DATABASE EMBASE Online ELSEVIER SCIENCE
PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; 1999,
BRAMBILLA L ET AL: "Efficacy and tolerability of a
topical product containing chlorhexidine gluconate
0.1% and allantoin 1% in the treatment of skin lesions
and ulcers" XP002285747 Database accession no.

EMB-1999332741 & GIORNALE ITALIANO DI
DERMATOLOGIA E VENEREOLOGIA 1999 ITALY,
vol. 134, no. 4, 1999, pages 391-394

(57) 1. Склад для профілактики і/або полегшення
легкої/середньоважкої хронічної венозної недоста-
тності (ХВН) ніг, який містить як фармакологічно
діючі речовини водний екстракт листя червоного
винограду (1) та протизапальний засіб (2), який
призначений для зовнішнього застосування.

2. Склад за п. 1, який містить водний екстракт ли-
стя червоного винограду (1), який одержують шля-
хом екстракції очищеною водою з висушеного ли-
стя червоного винограду, у яких загальний вміст
поліфенолів становить принаймні 4 % та вміст
антоціанів становить принаймні 0,2 %.

3. Склад за п. 1 або 2, який містить від 0,1 до 20 г,
краще від 0,2 до 10 г, зокрема приблизно 0,5 або 3
г слабкого екстракту листя червоного винограду
(1) на 100 г (або 100 мл) всього складу.

4. Склад за п. 1 або 2, який містить від 0,2 до 40 г,
краще від 0,4 до 20 г, зокрема приблизно 1 або 6 г
рідкого екстракту листя червоного винограду (1) на
100 г (або 100 мл) всього складу.

5. Склад за будь-яким з пп. 1-4, у якому висушений
водний екстракт листя червоного винограду (1)
містить від 0,625 до 25 мас. %, краще від 2,5 до 10
мас. % флавоноїдів.

6. Склад за будь-яким з пп. 1-5, у якому протиза-
пальний засіб (2) вибирають із групи, яка склада-
ється з нестероїдних, протизапальних лікарських
засобів, гепариноїду, капсаїцину, оксиду цинку,
гліциризинової кислоти та її солей, гліцеретової
кислоти та її солей та їх похідних, алантоїну і його
похідних, гіалуронової кислоти та її солі, азулену
та його солей і їх похідних, лікарської сировини та
лікарських рослин, які мають протизапальну дію,
або їх сумішей.

7. Склад за будь-яким з пп. 1-6, який містить від
0,0001 до 50 г одного або більше запальних засо-
бів на 100 г (або 100 мл) всього складу.

8. Склад за будь-яким з пп. 1-7, у якому масове
співвідношення висушеного водного екстракту
листя червоного винограду (1) та протизапального
засобу (2) становить від 1:500 до 400000:1.

9. Застосування складу за будь-яким з пп. 1-8 для
приготування фармацевтичного продукту, призна-

(19) **UA** (11) **90668** (13) **C2**

ченого для профілактики і/або полегшення легкої/середньоважкої хронічної венозної недостат-

Даний винахід стосується складів, які містять діючі дози водного екстракту листя червоного винограду та протизапального засобу, призначених для профілактики або полегшення легкої/середньотяжкої хронічної венозної недостатності ніг. Склад відповідно до даного винаходу також містить прийнятні фармацевтичні або косметичні домішки. Крім того, склади відповідно до даного винаходу зменшують або запобігають суб'єктивні симптоми захворювання, такі, як втома (млявість), відчуття «важких» і втомлених ніг, відчуття напруження та біль, пов'язані з набряком литкових м'язів і щиколоток внаслідок порушення кровообігу у венозній системі ніг.

У даний час мільйони людей у світі страждають від легкої/середньої хронічної венозної недостатності ніг. У загальному випадку цей стан характеризується недостатністю венозного кровообігу для повернення крові від ніг до серця. Недостатнє венозне повернення приводить до венозного застою та збільшення тиску в системі венозного кровообігу, що сприяє розвитку набряків і затримці тканинної води. Хронічна венозна недостатність (ХВН) являє собою функціональне порушення, викликане постійною недостатністю венозного повернення, клінічними ознаками ХВН є набряк, шкірні зміни, а також суб'єктивні відчуття такі, як втома та тяжкість в ногах, біль або печія, які звичайно підсилюються при стоянні та при високих температурах навколишнього середовища. Ця дисфункція може бути причиною серйозного нездужання, що сильно негативно впливає на загальний стан та якість життя пацієнта.

Ранні стадії (ступінь I) характеризуються появою венозної флебектазії, підфасціальної гіперемії та набряку, при ХВН ступені II з'являються слабко виражені зміни шкіри, екзема та ліподерматосклероз. За відсутності лікування стадії I та II прогресують, і ХВН часто переходить у запущену стадію, для якої характерні рецидивні трофічні виразки (ступінь III). Стрес, викликаний цими симптомами, навіть якщо вони є на початку відносно легкими, а також небезпека виникнення ускладнень, вимагає прийняття відповідних підтримуючих і профілактичних заходів на ранніх стадіях ХВН.

Найпоширенішим методом лікування ХВН є носіння компресійних панчів з або без додаткової фізіотерапії, хоча деякі пацієнти навіть на ранніх стадіях хвороби можуть мати потребу в хірургічному втручанні (склеротерапія та варикозна хірургія). Дія компресії є чисто механічною, тобто цей метод не впливає або не усуває біологічні дисфункції (зокрема ламкість капілярів). Крім того, лікування із застосуванням компресійних панчів часто є незадовільним з косметичної точки зору, носіння таких панчів доставляє незручності, зокрема влітку. Таким чином, існує нагальна потреба в альтернативних методах лікування ХВН, які більш ефективні, добре переносяться і зручні.

Екстракт листя червоного винограду містить флаво(ол)-глікозиди, -глюкуроніди та флавоної-

ності (ХВН) ніг, який призначений для зовнішнього застосування.

ди, основними діючими речовинами екстракту листя червоного винограду є кверцетин-3-О-бета-D-глюкуронід і ізокверцитрин (кверцетин-3-О-бета-глікозид). Фармакологічна активність цих компонентів вивчена ще недостатньо, але дослідження, проведені *in vitro*, показують, що ці речовини мають антиоксидантні та антизапальні властивості та, що вони сповільнюють агрегацію тромбоцитів і гіалуронідази та зменшують набряк, можливо завдяки зменшенню проникності капілярів. У передклінічних випробуваннях препарату *in vivo* виявлені антизапальна дія та збільшення товщини стінки капіляра.

В WO 01/28363 описані біологічно активні домішки, які містять водний екстракт листя червоного винограду, для профілактики та зменшення дискомфорту, викликаного легкою/середньоважкою ХВН ніг. Однак у цьому патенті не пропонуються склади, які містять водний екстракт листя червоного винограду та інші діючі речовини такі, як протизапальні засоби.

У німецькій корисній моделі DE 20209650 запропонований рецепт водного бальзаму для догляду за ногами пацієнтів, які страждають від венозного дискомфорту, який містить екстракт листя червоного винограду, *Aloe vera*, екстракти *Calendulae* та кінського каштана, лавандове масло, вітаміни та інші інгредієнти. Однак у цьому описі немає вказівок на лікування або зменшення дискомфорту, який стосується легкої/середньоважкої ХВН ніг.

Несподівано було встановлено, що комбінація протизапального засобу з водним екстрактом листя червоного винограду характеризується посиленням протизапальної та протинабрякової дії, а також поліпшенням показників фармакологічної активності водного екстракту листя червоного винограду в порівнянні із самим водним екстрактом листя червоного винограду. Більш того, застосування легких протизапальних засобів дозволяло одержати безпечні склади з поліпшеною ефективністю для профілактики та полегшення дискомфорту, викликаного легкою/середньоважкою ХВН ніг, для яких несприятливі реакції були мінімальні або були відсутні зовсім.

Нові склади, які містять протизапальний засіб та водний екстракт червоного винограду, збільшують ефективність профілактики або полегшення легкої/середньоважкої ХВН ніг.

Таким чином, даний винахід стосується нових складів для зовнішнього застосування, які містять діючі дози водного екстракту листя червоного винограду та протизапальний засіб як фармакологічні діючі речовини, які є більш ефективними для профілактики або полегшення легкої/середньоважкої ХВН ніг.

Основною метою даного винаходу є одержання більш ефективних складів для зовнішнього застосування, призначених для профілактики або полегшення легкої/середньоважкої ХВН ніг.

Іншою метою даного винаходу є одержання більш ефективних складів для зовнішнього застосування, які містять рослинні речовини та протизапальний засіб. Рослинні речовини одержують відповідно до контрольованого процесу, який дозволяє зберегти ефективність рослинних інгредієнтів для профілактики або полегшення легкої/середньоважкої ХВН ніг.

Ще одна мета даного винаходу полягає в створенні більш ефективних складів для зовнішнього застосування, призначених для профілактики і/або полегшення дискомфорту, пов'язаного з легкою/середньоважкою ХВН ніг, які містять рослинні речовини та протизапальний засіб, для якого з погляду безпеки для місцевого застосування несприятливі реакції мінімальні або відсутні зовсім.

Інша мета винаходу полягає в одержанні більш ефективних фармацевтичних складів для зовнішнього застосування та більш ефективних лікувальних косметичних складів для зовнішнього застосування, призначених для профілактики і/або полегшення дискомфорту, пов'язаного з легкою/середньоважкою ХВН ніг.

Даний винахід стосується складів для зовнішнього застосування для профілактики або полегшення дискомфорту, викликаного легкою/середньоважкою ХВН ніг, які містять діючі дози водного екстракту листя червоного винограду та протизапальний засіб.

Склад для зовнішнього застосування відповідно до даного винаходу містить рослинні компоненти, виділені з водного екстракту (*Extractum vitis viniferae e folium spissum et siccum*) листя червоного винограду (*folia vitis viniferae*) та протизапальний засіб.

Основною діючою речовиною складу для зовнішнього застосування є водний екстракт листя червоного винограду (*folia vitis viniferae* L.)

Термін «водний екстракт листя червоного винограду» у контексті даного винаходу стосується водного або твердого водного екстракту листя червоного винограду, що одержаний відповідно до методу, який дозволяє зберегти ефективність рослинних компонентів. Термін «висушений екстракт листя червоного винограду» у контексті даного винаходу стосується висушеного чистого екстракту вищезгаданого водного екстракту листя червоного винограду. Термін «слабкий екстракт листя червоного винограду» у контексті даного винаходу означає слабкі екстракти, у яких вміст листя червоного винограду з 5-7 частинами знижено до 1 частини. Термін «рідкий екстракт листя червоного винограду» у контексті даного винаходу означає рідкі екстракти, які приготовлені шляхом розчинення слабого екстракту листя червоного винограду в розчиннику (60об.% етанол/вода) у співвідношенні 1:1.

Листя червоного винограду, що використовується як вихідний матеріал для водного екстракту листя червоного винограду, також відоме як «фарбар», являє собою листя *vitis viniferae* LINNE із чорнувато-блакитним оплоднем і червоною м'якоттю. На концентрацію кожної сполуки поліфенолу в листі червоного винограду впливають навколишні екофізіологічні фактори. Краще, як вихідний

матеріал відповідно до даного винаходу використовують висушене листя червоного винограду, у якому сумарний вміст поліфенолів становить принаймні 4%, і вміст антоціанів становить 0,2%. Листя червоного винограду має характеристики аналогічні таким для листя урожаю, зібраного в момент часу, коли вміст флавоноїдів досяг оптимального значення, тобто приблизно під час збирання врожаю винограду. Крім того, кращим є листя червоного винограду довжиною менше 15см та шириною менше 12см. Листя ретельно висушують та подрібнюють. Для екстракції листя розрізують на частини бажано від 5 до 10мм. Для досягнення високого вмісту флавоноїдів екстракцію проводять очищеною водою при підвищеній температурі, бажано від 60 до 80°C протягом принаймні від 6 до 10годин. Кращим є метод повної фільтрації.

Так називаний рідкий екстракт, одержаний таким чином, можна безпосередньо використовувати для приготування рідких дозованих форм. Для одержання більш концентрованого екстракту принаймні частину розчинника, видаляють бажано з використанням відповідного випарника.

Густий екстракт стерилізують нагріванням під тиском, краще протягом від 1 до 30 секунд при температурі від 120 до 150°C, більш краще протягом від 2 до 5 секунд при температурі від 140 до 145°C. Густий екстракт, одержаний на цій стадії, знову ж можна використовувати безпосередньо для приготування рідких дозованих форм.

Для приготування твердих дозованих форм густий екстракт висушують, наприклад, у вакуумній сушильній печі або у вакуумній сушарці із транспортером. Носії або допоміжні речовини, призначені для полегшення подальшої обробки екстракту, можуть бути додані до нього в процесі сушки.

Загальний зміст флавоноїдів (кверцетин-3-О-бета-D-глюкоронідів) у водному екстракті листя червоного винограду, який використовується відповідно до даного винаходу, у перерахунку на чистий екстракт водного екстракту листя червоного винограду становить переважно від 0,625 до 25%, більш краще від 1,25 до 12,5%, особливо краще від 2,5 до 10%.

У випадку місцевого застосування з метою профілактики і/або полегшення дискомфорту, викликаного легкою/середньоважкою ХВН ніг, кількість водного екстракту листя червоного винограду в еквіваленті слабого екстракту листя червоного винограду становить від 0,1 до 20г на 100г (або 100мл) складу, краще від 0,2 до 10г на 100г (або 100мл) складу, більш краще від 0,3 до 5г на 100г (або 100мл) складу та найкраще від 0,5 до 3г на 100г (або 100мл) складу.

Кількість водного екстракту листя червоного винограду в еквіваленті рідкого екстракту листя червоного винограду становить від 0,2 до 40г на 100г (або 100мл) складу, краще від 0,4 до 20г на 100г (або 100мл) складу, більш краще від 0,6 до 10г на 100г (або 100мл) складу та найкраще від 1 до 6г на 100г (100мл) складу.

Склади відповідно до даного винаходу додатково до вищезгаданого водного розчину екстракту листя червоного винограду містять протизапальний засіб як другу діючу речовину, за умови, що

Aloe Vera, екстракти кінського каштана та *Calendulae* spp. і/або лавандове масло виключені.

Протизапальні засоби, які використовуються в даному винаході, не визначені і необмежені, якщо засіб має антизапальну дію, однак, з погляду безпеки застосування цього засобу, для мінімізації числа несприятливих випадків або для запобігання таких випадків кращими є протизапальні засоби легкої дії, які протягом багатьох років застосовуються в лікарських препаратах, що відпускаються без рецепта, лікувальних косметичних і в косметичних засобах. Крім того, тип і дозування протизапального засобу залежать від того, чи є цей склад для зовнішнього застосування фармацевтичним, лікувальним косметичним або косметичним продуктом.

Прикладами таких протизапальних засобів є нестероїдні, протизапальні лікарські засоби, гепариноїд, капсаїцин, оксид цинку, гліциризинова кислота та її солі, гліцеретова кислота та її солі та їх похідні, аллантоїн і його похідні, гіалуронова кислота та її солі, азулен і його солі та їх похідні, лікарська сировина та лікарські рослини, які мають протизапальну дію та інші. Ці протизапальні засоби можна використовувати по одному або у вигляді сумішей двох і більше компонентів.

Прикладами нестероїдних протизапальних лікарських засобів є саліцилова кислота, метилсаліцилат, гліколь саліцилат, етиленгліколь саліцилат, індометацин, диклофенак, піроксикам, кетопрофен, фелбінак, буфексмак, уфенамат, ібупрофен, піконал, флурбіпрофен та інші.

Прикладами гліциризинової кислоти та її солей є гліциризинова сіль, дикалійгліциризинат, монокалійгліциризинат, тринатрійгліциризинат, моноамонійгліциризинат, амонійгліциризинат та інші.

Прикладами гліцеретової кислоти і її солей та їх похідних є гліцеретова кислота, стеарилгліциретинол, β-гліцеретова кислота, динатрію карбенексолон (динатрію сукциноілгліциретинол) та інші.

Прикладами алантоїну і його похідних є алантоїн, алюмінію хлоргідроксид алантоїнат та інші.

Прикладами гіалуронової кислоти та її солей є гіалуронова кислота, натрію гіалуронат та інші.

Прикладами азулену та його солей та їх похідних є азулен, гвайазулен (1,4-диметил-7-ізопропілазулен), натрію азулен сульфат, натрію гвайазулен сульфат та інші.

Прикладами лікарської сировини та лікарських рослин, які мають протизапальну дію, є кукурма (*Curcumae rhizome*), корінь шоломниці (*Scutellariae radix*), кора оксамиту амурського (*Phellodendri cortex*), женьшень (*Ginseng radix*), кореневище копидиса (*Coptidis rhizoma*), солодка (*Glycyrrhizae radix*), кора коричневого дерева (*Cinnamomi cortex*), тирлич (*Gentiana radix*), сафлор (*Carthami flos*), плодигарденії (*Gardeniae fructus*), коріньгоробейника лікарського (*Lithospermi radix*), корінь півонії (*Paconiae radix*), імбир (*Zingiberis Rhizoma*), трава сверції (*Swertia japonica*), кора шовковиці (*Mori cortex*), ревінь (*Rhei rhizoma*), корінь дудника (*Angelicae radix*), стручковий перець (*Capsici fructus*), кореневище атрактилодиса (*Atractylodis rhizoma*), порія (*Poria*), гортензія (*Hydrangea serrata Seringe var*), живокіст лікарський (*Symphytum*

officinale), арніка (*Arnica montana*), гінко (*Ginkgo biloba*), звіробій продірявлений (*Hypericum perforatum*), кропиваглуха пурпурова (*Lamium purpureum* L.), листя маслини європейської (*Olea europaea*), Німецька ромашка (*Chamomilla recutita*), полинь волосоподібна (*Artemisia capillaris*), гарденія (*Gardenia jasminoides*), *Sasa veitchii*, перилла (*Perilla frutescens* var. *crispa*), липа (*Tilia cordata* Mill), кора берези білої (*Betula platyphylla* var. *japonica*), хвощ (*Equisetum arvense*), плющ звичайний (*Hedera helix*), шавлія (*Salvia officinalis*), мальва (*Malva sylvestris*), гвоздика (*Pimenta syzygium*), календула (*Calendula officinalis* L.), хауттуїнія (*Houttuynia cordata* Thunberg), листя мушмули японської (*Eriobotrya japonica* Lindl), люфа (*Luffa cylindrica*), півонія деревоподібна (*Paonia suffruticosa*), соснова шишка (*Pinus sylvestris* L.), кінський каштан (*Aesculus hippocastanum* L.), *Spindus mukurossi*, листя персика (*Prunus persica*), волошка (*centaurea cyanus* L.), ломикамінь (*Saxifraga stolonifera*), полинь (*Artemisia princeps Pampan*), розмарин (*Rosemarinus officinalis* L.), роман (*Anthemis Nobilis*), кровохлібка (*Sanguisorbae officinalis* L.), *Zanthoxyli fructus*, квітки ромашки (*Chamomilla recutita flos*), камфора (*Cinpatotit camphora*), диявольський пазур (*Harpagophytum procumbens*), ялиця сибірська (*Abies sibirica*), сінний цвіт (*Graminis flos*), хвойне масло (*Pinus sylvestris*), кропива дводомна (*Urtica dioica*), кора білої верби (*Salix alba cortex*), віргінський горіх (*Hamamelis virginiana* L.) та інші. Крім того, ця лікарська сировина та лікарські рослини, які мають протизапальну дію, можуть знаходитися у формі висушеного порошку, і екстракту, рідкого екстракту, настойки, масла та інших.

Сукупна кількість компонентів протизапального засобу, яка використовується відповідно до даного винаходу, залежить від типу протизапальних засобів і від того, для якої категорії продуктів (фармацевтичних або лікувальних косметичних) вона призначена, але звичайна кількість протизапального засобу становить від 0,0001 до 50г на 100г (або 100мл) складу.

Зокрема сукупна кількість нестероїдних протизапальних засобів переважно становить від 0,01 до 50г на 100г (або 100мл) складу, більш краще від 0,03 до 20г на 100г (або 100мл) складу, найкраще від 0,05 до 10г на 100г (або 100мл) складу.

Сукупна кількість гепариноїду переважно становить від 0,01 до 1г на 100г (або 100мл) складу, більш краще від 0,02 до 0,5г на 100г (або 100мл) складу, найкраще від 0,03 до 0,3г на 100г (або 100мл) складу.

Сукупна кількість капсаїцину переважно становить від 0,0001 до 1г на 100г (або 100мл) складу, більш краще від 0,0005 до 0,5г на 100г (або 100мл) складу, найкраще від 0,001 до 0,1г на 100г (або 100мл) складу.

Сукупна кількість оксиду цинку переважно становить від 0,001 до 60г на 100г (або 100мл) складу, більш краще від 0,01 до 20г на 100г (або 100мл) складу, найкраще від 0,1 до 10г на 100г (або 100мл) складу.

Сукупна кількість гліциризинової кислоти та її солей переважно становить від 0,001 до 2г на 100г (або 100мл) складу, більш краще до 0,005 до 1,5г

на 100г (або 100мл) складу, більш краще від 0,01 до 1г на 100г (або 100мл) складу.

Сукупна кількість гліцеретової кислоти та її солей і їх похідних переважно становить від 0,001 до 3г на 100г (або 100мл) складу, більш краще від 0,005 до 2,5г на 100г (або 100мл) складу, найкраще від 0,01 до 2г на 100г (або 100мл) складу.

Сукупна кількість алантоїну і його похідних переважно становить від 0,001 до 10г на 100г (або 100мл) складу, більш краще від 0,005 до 5г на 100г (або 100мл) складу, більш краще від 0,05 до 2г на 100г (або 100мл) складу.

Сукупна кількість гіалуронової кислоти та її солей переважно становить від 0,001 до 10г на 100г (або 100мл) складу, більш краще від 0,005 до 5г на 100г (або 100мл) складу, найкраще від 0,01 до 2г на 100г (або 100мл) складу.

Сукупна кількість лактоферину переважно становить від 0,001 до 5г на 100г (або 100мл) складу, більш краще від 0,005 до 3г на 100г (або 100мл) складу, більш краще від 0,01 до 1г на 100г (або 100мл) складу.

Сукупна кількість азулену та його солей і їх похідних переважно становить від 0,001 до 0,4г на 100г (або 100мл) складу, більш краще від 0,01 до 0,3г на 100г (або 100мл) складу, найкраще від 0,02 до 0,2г на 100г (або 100мл) складу.

Сукупна кількість лікарської сировини та лікарських рослин, які мають протизапальну дію, переважно становить від 0,001 до 50г на 100г (або 100мл) складу, краще від 0,01 до 30г на 100г (або 100мл) складу, більш краще від 0,02 до 20г на 100г (або 100мл) складу.

Залежно від дозованих форм склад для зовнішнього застосування відповідно до даного винаходу наносять безпосередньо на шкіру ноги один або декілька разів на добу. І склад можна масажувати до тонкого шару, починаючи від ступні вгору до стегна.

Крім діючих речовин, зазначених вище, склади для зовнішнього застосування відповідно до винаходу можуть також включати інші діючі речовини.

Склади для зовнішнього застосування, описані в даному винаході можна застосовувати в будь-якій формі для місцевого застосування такий, як креми, мазі, гелеві мазі, пластири, розчини для місцевого застосування, аерозолі, лосьйони, настійки та ін. Кожний із цих складів може бути приготований з використанням звичайних методів. При необхідності для приготування цих складів можна застосовувати будь-які домішки, звичайно використовувані для цієї мети.

Дозовані форми для зовнішнього застосування, описані в даному винаході можуть бути приготувані за допомогою звичайних методів з додаванням звичайних фармацевтичних і косметичних домішок, що випускаються серійно, таких, як основи, допоміжні речовини, зв'язувальні речовини, зм'якшувальні речовини, суперпластифікатори, пластифікатори, речовини, що перешкоджають піноутворенню, поліруючі речовини, піноутворюючі речовини, антистатичні речовини, вологопоглиначі, зволожуючі речовини, поверхнево-активні речовини, солубілізатори, буферні речовини, розчинники, розріджувачі, стабілізатори, емульгувальні речовини, суспензії, суспендуючі

речовини, диспергуючі речовини, ізотонізуючі речовини, аерозольний пропелент, адсорбенти, відновники, антиоксиданти, носії, змочувальні реагенти, вологі модифікатори, наповнювачі, сухі розріджувачі, адгезиви, в'язка речовина, пом'якшувачі, pH модифікатори, антисептики, консерванти, підсоложувачі, коригенти, холодоагенти, смакові речовини, ароматизатори та барвники та інші.

Приклади таких домішок описані в Japanese Pharmaceutical Excipients Directory 2000 (за редакцією Japan Pharmaceutical Excipients Council, видавництво Yakuji Nippo, Ltd.), The Japan's Specifications and Standards for Food Additives (за редакцією Japan Food Additives Association), Japanese Standards of Quasi-drug Ingredients (за редакцією Society of Japanese Pharmacopoeia, видавництво Yakuji Nippo, Ltd.), Japan Cosmetic Ingredients Dictionary 4th Edition (за редакцією Japan Cosmetic Industry Association, видавництво Yakuji Nippo, Ltd.), The Comprehensive Licensing Standards Of Cosmetics by Category (за редакцією Society of Japanese Pharmacopoeia, видавництво Yakuji Nippo, Ltd.), The Japanese Cosmetic Ingredients Codex (за редакцією та видавництва Yakuji Nippo, Ltd.), International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook Ninth Edition 2002 (за редакцією John A. Wenninger, видавництво The Cosmetic Toiletry and Fragrance Association) та інші.

Склади відповідно до даного винаходу можуть випускатися як фармацевтичні або лікувальні косметичні продукти. Далі склади відповідно до даного винаходу будуть описані на практичних прикладах, які не обмежують обсяг винаходу

Приклади

Приклад 1

Крем

З наступних інгредієнтів звичайним методом був приготовлений крем загальною масою 1кг, до якого для створення pH 5,5 додали цитрат натрію.

Слабкий екстракт листя червоного винограду	28,2г
Динатріюгліциризинат	5,0г
Саліцилова кислота	4,0г
Білий петролатум	50,0г
Стеариловий спирт	40,0г
Гліцерил моностеарат	34,0г
Поліоксіетилен (25) цетиловий ефір	16,0г
Тригліцерид середньоланцюжкової жирної кислоти	120,0г
Пропіленгліколь	50,0г
Лимонна кислота	0,1г
Натрію цитрат	Достатня кількість
Антисептики	Достатня кількість
Очищена вода	Достатня кількість.

Приклад 2

Гелева мазь

З наступних інгредієнтів звичайним методом були приготувані гелеві мазі загальною масою 1кг, до яких для створення pH 5,5 додали триетаноламін.

Рідкий екстракт листя червоного винограду	12,5г
Гліцеретова кислота	5,0г

11	90668	12	
Саліцилова кислота	4,0г	Слабкий екстракт листя червоного	
Алантаїн	2,0г	винограду	10,0г
Ізопропанол	350,0г	Гліколь-саліцилат	5,0г
Пропіленгліколь	50,0г	Арніка, настояка	5,0г
Карбоксивініловий полімер	20,0г	Екстракт домашнього каштана	5,0г
Триетанол амін	Достатня кількість	Екстракт кореня японського дудника	0,2г
Очищена вода	Достатня кількість.	Гліциризинова кислота	0,2г
Приклад 3		Екстракт стручкового перцю	0,1г
Мазь		Натрію гіалурат	0,1г
З наступних інгредієнтів звичайним методом		Поліоксіетилен (9) лауриловий ефір	10,0г
були приготовлені мазі загальною масою 1кг		L-ментол	5,0г
Рідкий екстракт листя червоного		Пропіленгліколь	50,0г
винограду	12,5г	Концентрований гліцерин	150,0г
Метилсаліцилат	5,0г	D-сорбіт, розчин	300,0г
Гліциризинова кислота	1,0г	Натрію поліакрилат	50,0г
Гепариноід	1,0г	Натрію карбоксиметилцелюлоза	20,0г
Оксид цинку	1,0г	Eudragit E 100	0,5г
Сорбітана сесквіолеат	5,0г	Каолін	30,0г
Легкий рідкий парафін	50,0г	Натрію едетат	0,5г
Білий петролатум	Достатня кількість.	Висушений алюмінію калію сульфат	5,0г
Приклад 4		Тартарова кислота	1,0г
Пластир		Антисептики	Достатня кількість
З наступних інгредієнтів звичайним методом		Очищена вода	Достатня кількість.
була приготовлена клейка речовина загальною масою 1кг. Для одержання пластиру клейку речовину нанесли на неткану тканину.			