



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **50651** (13) **U**  
(51) МПК (2009)  
**A61K 36/49** (2006.01)  
**A61K 36/16**  
**A61K 9/06**  
**A61P 9/14** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

### (54) КОМБІНОВАНИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВЕНОЗНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

1

2

(21) u200909419

(22) 14.09.2009

(24) 25.06.2010

(46) 25.06.2010, Бюл.№ 12, 2010 р.

(72) ТРУТАЄВ ІГОР ВІКТОРОВИЧ, ПАСТУХОВ  
ОЛЕКСАНДР ОЛЕКСАНДРОВИЧ, ТРУТАЄВ ОЛЕ-  
КСАНДР ІГОРОВИЧ

(73) ТРУТАЄВ ІГОР ВІКТОРОВИЧ

(57) 1. Комбінований засіб для лікування венозної недостатності, що містить есцинмісну речовину, екстракт гінкго білоба та гелеву основу, який **відрізняється** тим, що додатково містить камфору та ментол, а як есцинмісну речовину використовую-

ють сухий екстракт насіння гіркокаштана при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

сухий екстракт насіння гір- кокаштана	10,00-14,00
екстракт листя гінкго білоба	0,30-0,60
камфора	0,20-0,40
ментол	0,50-0,70
гелева основа	решта.

2. Комбінований засіб згідно за п. 1, який **відрізняється** тим, що гелева основа містить загущувач, неводні гідрофільні розчинники, консерванти, нейтралізуючий агент та воду очищену

Корисна модель відноситься до медицини та хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до створення, виробництва та використання комбінованих засобів для лікування і профілактики венозної недостатності.

Венозна недостатність нижніх кінцівок є однією з найбільш поширених форм патології серед пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями. Кількість хворих на венозну недостатність зростає в усьому світі. У розвинутих країнах Європи та Північної Америки на венозну недостатність страждає понад 25 % працездатного населення.

З точки зору клінічної медицини венозна недостатність є синдромом, що проявляється порушенням венозного відтоку із нижніх кінцівок. Його розвиток зазвичай пов'язаний з варикозною хворобою або посттромбофлебичними проблемами. Базисними препаратами для лікування венозної недостатності, незалежно від її генезу, є флебопротектори (флеботоніки). Основним механізмом їх дії є нормалізація структури і функції судин мікроциркуляторного русла, насамперед венозного та лімфатичного відділів.

Важливе місце у схемах фармакотерапії венозної недостатності посідають топічні лікарські форми (мазі та гелі) флеботонічних препаратів. Простота застосування і доступність цих препаратів роблять їх виключно популярними се-

ред пацієнтів та лікарів. Місцеве лікування венозної недостатності спрямоване на пригнічення патологічних реакцій на молекулярному, клітинному та тканинному рівнях, ліквідацію венозного та лімфатичного застою, болювого синдрому та запалення. Вищезазначених результатів дозволяє досягти застосування композицій, які проявляють комплексну дію.

Відомий лікарський засіб Веногепанол, що містить 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 - решта. Засіб використовують для лікування та профілактики хвороб, які пов'язані з венозною недостатністю, варикозним розширенням вен, з тромбофлебитами, гемороем, з післятравматичними набряками та гематомами, дерматитами та трофічними язвами.

Патент України № 6074, кл. А61К31/727, А61К31/7048, А61К31/197, А61К9/06. Опубл. 17.01.2005, бюл. "Промислова власність", 2005, №1.

Відомий лікарський засіб Венітан (Lek, Словенія) у формі крему. 1 г крему містить 50 мг екстракту насіння кінського каштана (*Aesculus hippocastanum* L.), що відповідає 1 % есцину у кремі на гідрофільній основі. Як допоміжні речовини використовують натрію едетат, кислота сорбінова,

(19) **UA** (11) **50651** (13) **U**

гліцеролу моностеарат, вазелін білий, масло мінеральне, спирт цетостеариловий, мігліол 812, пропіленгліколь, кремнію діоксид колоїдний безводний, полімер JP-400 UC, речовина протипінна AF, полісорбат 40, вода очищена. Засіб застосовують при посттравматичних та післяопераційних набряках, травматичних ушкодженнях, попередженнях посттравматичних гематом, флебітах, тромбофлебитах, захворюваннях хребта з корінцевим синдромом.

Компендиум 2006 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: Морион, 2006. - Т. 1. - С. Л1250.

Відома фармацевтична композиція, що містить 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 %, бронопол 0,04-0,06 %, бутилоксіанізол 0,06-0,08 %, метилпарабен 0,25-0,3 та вода - решта. Засіб застосовують для локальної профілактики варикозної хвороби.

Патент України № 3177u, кл. А61К7/00, А61К31/00, А61К35/00, А61К47/00. Опубл. 15.10.2004, бюл. "Промислова власність", 2004, № 10.

Відомий лікарський засіб Есгефол у формі гелю. Засіб містить L-лізину есцинат 0,5-2,0 %, гепарин 0,07-0,1 %, фосфоліпіди сої 0,50-1,5 %, гліцерин 0,5 %, пропіленгліколь 5,00-30,00 %, масло м'яти перечної 0,05-0,08 %, твін-80 1,0-4,0 %, метилцелюлоза 1,0-3,5 %, вода очищена - решта. Засіб має протинабрякову, протизапальну та знеболюючу активність, поліпшує циркуляцію венозних та лімфатичних судин, зменшує відчуття втоми, важкості та напруженості в ногах.

Патент України № 42069, кл. А61К31/7016, А61К31/351, А61К31/683, А61К3 1/727. Опубл. 15.10.2001, бюл. "Промислова власність", 2001, №9.

Відомий лікарський засіб Індовазин (Balkanpharma-Troyan AD, Болгарія) у формі гелю. 1 г гелю містить індометацин 30 мг, троксерутин 20 мг та допоміжні речовини: карбомер, макрогол 400, натрію бензоат, пропіленгліколь, спирт етиловий 96 %. Засіб застосовують для симптоматичного лікування венозної недостатності, варикозного та доварикозного синдромів, поверхневого тромбофлебіту, флебіту, післяфлебітних станів; у комплексній терапії гемороїдальних захворювань, тендовагініту, бурситу тощо.

Компендиум 2006 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: Морион, 2006. - Т. 1. - С. Л554.

Відомий лікарський засіб Дімецин (Галичфарм, Україна) у формі гелю. 1 г гелю містить L-лізину есцинату 10 мг, диклофенаку натрію 10 мг та допоміжні речовини: ніпагін, диметилсульфоксид, карбомер (карбопол), гліцерин, спирт етиловий, аміаку розчин 15 %, вода. Дімецин застосовують при травматичних запаленнях суглобів, м'язів, сухожилок та зв'язок; післяопераційному набряковому синдромі; запаленні, набряках та болях при

гострій і хронічній недостатності вен нижніх кінцівок; міалгіях, бурситах, тендовагінітах тощо.

Компендиум 2006 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: Морион, 2006. - Т. 1. - С. Л455.

Відомий Венен Тайсс гель (Dr.Theiss Naturwaren GmbH, Німеччина). 100 г гелю містить: екстракту кінського каштана (есцину) 3,0 г, екстракту календули 0,4 г та допоміжні речовини: спирт етиловий 96 %, вода очищена, сепігель 305, глюкоамат SSE-20, олія парфумована. Засіб застосовують при варикозному розширенню вен, запаленням вен, локальних набряках, суб'єктивних відчуттях важкості в ногах, що виникає при венозному застої в нижніх кінцівках.

Компендиум 2006 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: Морион, 2006. - Т. 1. - С. Л250.

Найбільш близьким до заявляемого є лікарський засіб Гінкор гел (Beaufour Ipsen International, Франція). 100 г гелю містять екстракту Гінго Білоба 0,14 г, троксерутину 3 г та допоміжні речовини:

метилпарагідроксибензоат, пропілпарагідроксибензоат, трилон Б, карбоксиполіметилен, спирт ізопропиловий, вода очищена. Показання для застосування гелю є хронічна венозна недостатність нижніх кінцівок з ознаками запалення і трофічними ураженнями шкіри; місцеві гематоми, відчуття печіння та судороги у нижніх кінцівках; травми; поверхневий флебіт.

Компендиум 2006 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: Морион, 2006. - Т. 1. - С. Л.....

До причин, що перешкоджають у прототипі та аналогах одержанню технічного результату, якого досягають у заявляемому засобі, слід віднести те, що якісний і кількісний склад їх компонентів не дозволяє підвищити рівень та розширити спектр їх специфічної активності, знизити або виключити негативні побічні ефекти, внаслідок чого забезпечується комплексний вплив на організм хворого та розширюється контингент хворих.

В основу корисної моделі поставлено завдання створення комбінованого засобу для лікування венозної недостатності з таким якісним і кількісним складом компонентів, який би забезпечив підвищення рівня та розширення спектру їх специфічної активності, зниження або виключення негативних побічних ефектів, внаслідок чого забезпечується комплексний вплив на організм хворого та розширюється контингент хворих.

Поставлене завдання вирішується тим, що комбінований засіб для лікування венозної недостатності, що містить есцинвміщуючу речовину, екстракт гінго балоба та гелеву основу, згідно з корисною моделлю, додатково містить камфору та ментол, а як есцинвміщуючу речовину використовують сухий екстракт насіння гіркого каштана при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

сухий екстракт насіння гіркого каштана	10,00 - 14,00
екстракт листя гінго білоба	0,30 - 0,60
камфора	0,20 - 0,40
ментол	0,50 - 0,70



кількісного вмісту карбополу менше заявляємих значень призводить до погіршення технологічних і споживчих характеристик і властивостей: гель має рідку консистенцію і розтікається по поверхні шкіри. Збільшення концентрації гелеутворювача призводить до збільшення в'язкості, що знижує швидкість транспорту активних речовин.

Пропіленгліколь - речовина, що збільшує проникність шкіри, підвищує транспорт активних речовин через шкіру і пом'якшує її, утримує вологу. Використання кількісного вмісту пропіленгліколя менше заявляємих значень призводить до порушенню структурно-механічних і фізико-хімічних властивостей композиції: одержують не гель, а мазеподібну неоднорідну масу. При кількісному вмісті пропіленгліколя більше заявляємих значень отримують не гель, а розчин.

У процесі експериментальних досліджень була визначена оптимальна концентрація консервантів.

При їх використанні у кількості менше заявляємих значень порушується мікробіологічна чистота препарату протягом встановленого терміну придатності. Збільшення концентрації недоцільно, оскільки можуть з'являтися негативні місцевоподразнюючі, алергізуючі ефекти.

У процесі доклінічних досліджень заявляемого засобу Гінговен було проведено вивчення специфічної фармакологічної активності, гострої, хронічної та специфічної токсичності препарату. Як препарати порівняння використовували Гінкор гель, Венен Тайсс гель.

Далі наводимо результати досліджень, що свідчать про переваги заявляемого засобу Гінговен перед засобами порівняння.

Для вивчення протизапальної дії гелю Гінговен були використані такі моделі: зимозанове, гістамінове та карагенінове запалення стопи у щурів. Одержані дані наведені у таблицях 1 та 2.

Таблиця 1

Динаміка антиексудативної дії Гінговен та Гінкор гель і Венен Тайсс гель на моделі зимозанового та гістамінового запалення стопи у щурів (n=8)

Група		Динаміка розвитку запалення, години			
		0,5	1	2	3
Зимозанове запалення					
Позитивний контроль	$\Delta V$	13,0±0,7	11,1±0,4	9,5±0,8	12,5±0,8
Гінговен	$\Delta V$	9,3±0,7 <sup>*/a,b</sup>	5,8±0,5 <sup>*/a,b</sup>	7,8±1,0	9,8±1,3
	Активність, %	28,8	48,3	18,4	22,0
Гінкоргель	$\Delta V$	14,6±0,6	12,9±0,6	11,6±0,8	11,5±1,3
	Активність, %	-	-	-	-
Венен Тайсс гель	$\Delta V$	12,1±1,0	8,8±0,9 <sup>**/a</sup>	8,0±1,1	10,0±1,2
Позитивний контроль Гінговен	Активність, %	6,7	21,3	15,8	20,0
	Гістамінове запалення				
	$\Delta V$	11,5±0,4	8,5±0,3	7,5±0,2	7,0±0,3
	$\Delta V$	9,0±0,4 <sup>**/a</sup>	5,5±0,3 <sup>*</sup>	6,0±0,6	5,3±0,6
	Активність, %	21,7	35,3	20,0	25,0
Гінкор гельВенен Тайсс гель	$\Delta V$	11,5±0,7	6,6±0,5 <sup>*</sup>	7,1±0,4	6,1±0,6
	Активність, %	-	22,1	5,0	12,5
	$\Delta V$	10,1±0,4	6,1±0,4 <sup>*</sup>	6,5±0,5	5,0±0,7
	Активність, %	12,0	27,9	13,3	28,6

Примітки:

1. \* - відмінності статистично значущі щодо показника групи позитивного контролю,  $p < 0,05$ ;
2. a - відмінності статистично значущі щодо показника групи Гінкор гель,  $p < 0,05$ ;
3. b - відмінності статистично значущі щодо показника групи «Венен Тайсс гель»,  $p < 0,05$ ;
4.  $\Delta V$  - величина набряку

На моделі зимозанового запалення у тварин, у яких застосовували гель Гінговен, через 0,5 та 1 годину після введення флогогену спостерігали статистично значуще пригнічення приросту об'єму стопи на 28,8 % та 48,3 % порівняно з нелікованими тваринами, відповідно (таблиця 1). Величина такого пригнічення перевищує дію референтного препарату - гелю Венен Тайсс гель - 6,7 % та 21,3 % відповідно. У геля Гінкор гель у даному експерименті антиексудативної активності не виявили.

На моделі гістамінового запалення у тварин, у яких застосовували гель Гінговен, спостерігали статистично значуще пригнічення приросту об'єму стопи на 21,7 % та 35,3 % порівняно з нелікованими тваринами, відповідно через 0,5 та 1 годину після введення флогогену (таблиця 1). Величина такого пригнічення перевищує дію Венен Тайсс гель - 12,0 % та 27,9 % відповідно. Референт-препарат Гінкор гель у даному експерименті виявив найнижчу антиексудативну активність - 22,1 %.

На моделі карагенінового запалення у щурів, яким наносили тест- та референс-препарати, протягом перших двох годин після введення флогогену динаміка наростання запального ексудату не відрізнялася від нелакованих тварин. Однак, станом на 3-ю та 4-ту години експерименту у щурів,

яким застосовували гель Гінговен, величина набряку лапи була статистично значуще нижчою (на 33,8 % та 27,8 % відповідно) порівняно з нелікованими тваринами, тоді як у референс-препаратів подібну дію спостерігали лише на 4-й годині експерименту.

Таблиця 2

Протизапальна активність Гінговен та Гінкор гель і  
Венен Тайсс гель на моделі карагені нового запалення у щурів (n=8)

Умови досліджу		Динаміка розвитку запалення, години				
		1	2	3	4	5
Позитивний контроль	$\Delta V$	3,00±0,42	4,25±0,49	8,13±0,90	14,38±1,02	13,00±0,68
Гінговен	$\Delta V$	2,88±0,52	4,75±0,70	5,38±0,63*	10,38±0,80*	11,00±1,04
	A, %	-	-	33,8	27,8	15,4
Гінкор гель	$\Delta V$	3,38±0,42	5,00±0,96	6,75±0,92	10,38±0,63*	12,25±0,86
	A, %	-	-	17,0	27,8	5,8
Венен Тайсс гель	$\Delta V$	2,25±0,45	4,13±0,48	6,13±0,48	8,63±0,32*	12,00±0,38
	A, %	-	-	24,6	40,0	7,7

Примітка. \*- відмінності статистично значущі щодо групи позитивного контролю,  $p < 0,05$ ; A - активність;  $\Delta V$  - величина набряку

Результати проведених досліджень з вивчення протизапальної дії гелю Гінговен на моделях гострого ексудативного запалення стопи у щурів, викликаного карагеніном, зимозаном та гістаміном свідчать, що препарат проявляє виразні протизапальні властивості. Механізм дії гелю вірогідно пов'язаний з його здатністю пригнічувати процеси ексудації шляхом підвищення тону судин, їх резистентності до ендотеліальних клітин, тобто, є результатом комплексної вазопротекторної активності біологічно активно речовин препарату. За швидкістю настання, виразністю та тривалістю протизапального ефекту гель Гінговен має переваги перед референс-препаратами.

При дослідженні анальгетичних властивостей на моделі оцетово-кислих корчів використовували білих статевозрілих мишей самців масою 20-22 г по 7 тварин у групі. Результати проведеного дослідження наведені у таблиці 3.

Результати проведених досліджень з вивчення протизапальної дії гелю Гінговен на моделях гострого ексудативного запалення стопи у щурів, викликаного карагеніном, зимозаном та гістаміном свідчать, що препарат проявляє виразні протизапальні властивості. Механізм дії гелю вірогідно пов'язаний з його здатністю пригнічувати процеси ексудації шляхом підвищення тону судин, їх резистентності до ендотеліальних клітин, тобто, є результатом комплексної вазопротекторної активності біологічно активно речовин препарату. За швидкістю настання, виразністю та тривалістю протизапального ефекту гель Гінговен має переваги перед референс-препаратами.

Таблиця 3

Анальгетична активність Гінговен та Гінкор гель і  
Венен Тайсс гель на моделі «оцетово-кислих корчів» у мишей

Групи тварин	Кількість корчів	Анальгетична активність, %
Позитивний контроль	33,3±2,7	-
Гінговен	17,7±1,8*	46,8
Гінкор гель	24,6±2,1*	26,2
Венен Тайсс гель	23,1±1,2*	30,5

Примітка. \*- відмінності статистично значущі щодо позитивного контролю,  $p < 0,05$ .

Як свідчать результати проведених досліджень, у тварин, які одержували лікування, зафіксовано статистично значуще зниження кількості корчів порівняно з нелікованими, що є свідченням прояву анальгетичної дії препаратів. При цьому при застосуванні гелю Гінговен спостерігали найбільш виразну активність (46,8 %), що практично вдвічі перевищує показник

Гінкор гель (26,2 %) та у 1,5 рази - Венен Тайсс гель.

Таким чином, результати вивчення анальгетичної активності свідчать, що за виразністю анальгетичної дії гель Гінговен також суттєво переважає референс-препарати.

Виражені антитромботичні, протизапальні та венопротекторні властивості гелю Гінговен підтверджені на моделі хронічної судинної

патології - експериментального тромбофлебіту у кролей, який викликали накладанням лігатури на краєву вену вуха, вище якої у порожнину вени вводили 0,2 мл розчину Люголя.

Спостереження за розвитком тромбофлебіту у кролів показали, що накладання лігатури та введення розчину Люголя у тварин усіх груп призвело до розвитку тромбозу крайової вени вуха. Як видно з даних, наведених у таблиці 4, через 24 години після початку процесу тромбоутворення у тварин

групи позитивного контролю у крайовій вені вуха утворювався тромб довжиною близько 40 мм. Тромбоз супроводжувався реактивним запаленням тканин, прилеглих до ураженої ділянки вени. Запальний процес проявлявся яскраво вираженою гіперемією та набряком ураженої ділянки вуха. Про розвиток системної запальної реакції свідчить статистичне значуще підвищення загальної кількості лейкоцитів (таблиця 5).

Таблиця 4

Вплив Гінговен та Гінкор гель і Венен Тайсс гель на довжину тромбу в умовах гострого тромбофлебіту вени вуха у кролів (n=5)

Група тварин	Довжина тромбу, мм				
	24 години	4 доба	6 доба	8 доба	10 доба
Позитивний контроль	40,8±4,8	38,8±4,6	37,8±4,3	30,0±3,5	21,6±0,8
Гінговен	23,6±1,7*	23,6±1,6*	20,8±1,1*	17,4±0,7*	9,6±0,8*
	-42,2 %	-39,2 %	-45,0 %	-42,0 %	-55,6 %
Гінкор гель	31,0±2,0	31,6±2,1	22,2±1,5*	17,6±0,7*	9,8±1,0*
	-24,0 %	-18,6 %	-41,3 %	-41,3 %	-54,6 %
Венен Тайсс гель	36,2±2,9	34,2±2,4	24,2±1,7*	17,2±1,0*	15,8±1,2*
	-11,3 %	-11,9 %	-36,0 %	-42,7 %	-26,9 %

Примітка. \* - відхилення статистично значуще щодо позитивного контролю,  $p < 0,05$

Таблиця 5

Вплив Гінговен та Гінкор гель і Венен Тайсс гель на кількість лейкоцитів та показники системи згортання крові в умовах гострого тромбофлебіту вени вуха у кролів (n=5)

Показник	Доба	Інтактний контроль	Позитивний контроль	Гінговен	Гінкор гель	Венен Тайсс гель
Загальний вміст лейкоцитів, $10^9/\text{л}$	0	7,15±0,49	7,25±0,78	7,10±0,57	7,00±0,37	7,05±0,24
	2	7,13±0,31	10,05±0,87*/ **	8,30±0,38	8,95±1,20	8,25±0,41
	6	6,90±0,31	9,36±0,28**	7,75±0,29**/ ***	8,35±0,57	7,75±0,38**/ ***
	10	7,23±0,37	8,60±0,37	7,35±0,53	7,70±0,48	7,25±0,63
Час згортання крові, сек	0	97,60±8,52	97,80±9,35	96,2±10,33	95,6±12,22	96,6± 10,08
	2	99,00±7,67	121,20±8,45*	90,00±7,17	108,40±17,17	91,40±4,52
	6	95,20±5,38	56,20±6,49*	76,80±8,89	97,40±21,10	59,6±4,49*
	10	101,00±2,45	60,80±3,25*	92,20± 10,77	72,60±17,15	76,60± 15,56
Протромбіновий час, сек	0	10,46±0,47	11,20±0,56	10,86±0,40	11,04±0,40	10,90±0,50
	2	10,68±0,33	15,62±3,24	7,84±0,05*/ ***	11,18±2,05	8,00±0,24*/ ***
	6	10,49±0,42	8,54±0,58	10,84±1,14	10,16±0,94	8,92±0,50
	10	10,38±0,49	8,28±0,46	10,44±0,76	11,16±1,28	11,20±1,30

Примітки:

1. \* - відхилення статистично значуще щодо вихідних даних,  $p < 0,05$ ;
2. \*\* - відхилення статистично значуще щодо інтактного контролю,  $p < 0,05$ ;
3. \*\*\* - відхилення статистично значуще щодо позитивного контролю,  $p < 0,05$ .

Застосування Гінговена сприяло виразному пригніченню процесів тромбоутворення, про що свідчить той факт, що через 24 години після індукції тромбофлебіту довжина утвореного тромбу у тварин, які отримали тест-сразок, була на 42 % меншою порівняно з нелікованими тваринами (таблиця 4). Довжина тромбу у тварин, які отрима-

ли Гінкор гель і Венен Тайсс гель, була зменшеною лише на 24 % та 11 % відповідно.

Впродовж 10 діб експерименту довжина затромбованої ділянки вени у тварин групи позитивного контролю поступово зменшувалася (з 40 до 20 мм). Подібне зменшення спостерігали і у тварин, які отримували лікування. Величина тромбу у тварин, при лікуванні яких застосовували

Гінговен, в усі терміни спостереження була статистично значуще нижчою за показник нелікованих тварин (на 42-56 %). При цьому подібну дію референс-препарати проявили лише починаючи з 6 доби дослідження. Таким чином, можна зробити висновок про те, що гель Гінговен проявляє виразну венопротекторну активність в умовах протромботичного стану і за швидкістю прояву та тривалістю дії переважає референс-препарати.

Утворення тромбу викликало дисбаланс у системі згортання крові. У нелікованих тварин спостерігали активацію антизгортальних механізмів у перші 2 доби після утворення тромбу (підвищення часу згортання крові та протромбінового часу), однак на 6 добу експерименту спостерігали протилежну реакцію - показник згортання крові підвищувався і залишався такими до кінця дослідження (таблиця 5). Така системна гіперкоагуляція цілком властива тромботичному стану.

Застосування гелю Гінговен та референс-препаратів ефективно сприяло лізису тромбу, запобігало розвитку значних коливань у системі згортання крові та пригнічувало розвиток запальної реакції тканин вуха.

Таким чином, при експериментальному венозному тромбофлебіті гель Гінговен сприяє виразному прискоренню тромболізу, збереженню цілісності стінок судин, пригнічує запальну реакцію прилеглих тканин та запобігає розвитку системних реактивних змін гомеостазу. Порівняно з референс-препаратами Венен Тайсс та Гінкор гель дія гелю Гінговен проявляється швидше, є більш виразною та комплексною, що підтверджується морфологічними показниками.

Для визначення репаративних властивостей гелю Гінговен була використана модель лінійних різаних ран у щурів, яка дозволяє у короткі терміни оцінити вплив засобу на швидкість формування грануляційної тканини та епітелізації рани (таблиця 6).

Таблиця 6

Репаративна активність Гінговен та Гінкор гель і Венен Тайсс гель на моделі лінійних різаних ран у білих щурів, n=8

Умови досліджу	Маса вантажу, який необхідний для розриву рубця, г	Репаративна активність, %
Позитивний контроль	356,6±29,7	-
Гінговен	543,6±31,6*	47,2** (30,2; 75,3)
Венен Тайсс гель	515,0±22,1*	40,2** (31,1; 57,7)
Гінкор гель	456,0±26,8*	22,0 (15,7; 32,2)

Примітки:

1. \* - відхилення статистично значуще щодо позитивного контролю,  $p < 0,05$ ;
2. \*\* - відхилення статистично значуще щодо РЗ Гінкор гель,  $p < 0,05$ .

При раневому дефекті шкіри гель Гінговен сприяє міцному зрощенню країв рани та прискорює відновлення нормальної тканини у дефекті. За виразністю загоювального впливу гель Гінговен діє активніше за референс-препарат - Венен Тайсс гель, значно перевищуючи активність Гінкор гелю.

Результати дослідження хронічної токсичності гелю Гінговен при тривалому епікутантному нанесенні вказують на відсутність будь-якого токсичного впливу засобу на функції життєво важливих органів і систем організму дослідних тварин: щурів та кролів. Дослідження специфічної токсичності препарату показало відсутність алергізуючої, місцево-дразнювальної, ембріотоксичної, мутагенної дії гелю Гінговен.

Таким чином, у результаті проведених досліджень з вивчення специфічної активності було встановлено, що заявляємий засіб гель Гінговен у порівнянні з Гінкор гелем та Венен Тайсс гелем за фармакологічною дією проявляє більш

виразну лікувальну активність в умовах експерименту, що дозволяє прогнозувати подібні переваги в умовах клінічної практики.

Підсумовуючи отримані результати, можна стверджувати, що заявляємий засіб для лікування венозної недостатності гелю Гінговен здійснює комплексну венозахисну дію, сприяє пригніченню ексудативно-запальних процесів, проявляє виразну анальгетичну та репаративну активність. При цьому заявляємий засіб має певні переваги перед аналогами. Це дозволить ефективно використовувати гель Гінговен у широкій клінічній практиці. Таким чином, проведені дослідження підтвердили, що заявляємий комбінований лікарський засіб має широкий спектр і високий рівень специфічної фармакологічної активності, не викликає побічних явищ, має оптимальний склад допоміжних речовин, що цілком підтверджує виконання поставленого у корисній моделі завдання - створення комбінованого засобу для лікування і профілактики венозної недостатності.