



УКРАЇНА

(19) UA (11) 22510 (13) C2

(51) 7 A61K9/10, A61K31/727,
A61K35/78, A61P7/10МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) ЗАСІБ "ЕСГЕФОЛ" ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ МІКРОЦИРКУЛЯТОРНО-ТРОФІЧНИХ РОЗЛАДІВ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ВЕН ТА ТРАВМАТИЧНИХ НАБРЯКАХ**

(21) 97052351

(22) 22 05 1997

(24) 15 10 2001

(46) 15 10 2001, Бюл. № 9, 2001 р

(72) Чайка Леонід Олександрович, Лібна Вікторія Віталіївна, Лукашов Сергій Володимирович, Георгієвський Віктор Петрович, Шеїн Анатолій Тихонович, Шостенко Юрій Володимирович, Ковальов Іван Петрович, Драник Леонід Іванович, Кірюхін Юрій Миколайович, Лапкина Юлія Іосипівна, Абрамова Марина Мусіївна, Черниш Лідія Яківна, Воробйов Микола Єгорович, Комісаренко Микола Федотович, Деркач Анатолій Іванович, Андріанова Тетяна Вікторівна, Гурмак Лідія Григорівна
(73) ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

(56) Rote Liste, 1990, 82154

(57) 1 Средство для лечения и профилактики микроциркуляторно-трофических расстройств при заболеваниях вен и травматических отеках, содержащее венотонизирующий компонент, липофильное соединение, гепарин, масло мяты, гелеобразователь, консервант и гидрофильные рас-

творители, в том числе воду очищенную, отличающееся тем, что оно дополнительно содержит глицерин и твин-80, а в качестве венотонизирующего компонента используют L-лизина эсцинат, липофильного соединения - фосфолипиды сои, гелеобразователя - метилцеллюлозу, консерванта и гидрофильного растворителя - пропиленгликоль при следующем соотношении компонентов, г

L-лизина эсцинат	0,50-2,00
Гепарин	0,07-0,10
Фосфолипиды сои	0,50-1,50
Глицерин	0,50-4,00
Масло мяты	0,50-0,08
Пропиленгликоль	5,00-30,00
Твин-80	1,00-4,00
Метилцеллюлоза	1,00-3,50
Вода очищенная	до 100

2 Средство для лечения и профилактики микроциркуляторно-трофических расстройств при заболеваниях вен и травматических отеках по п. 1, отличающееся тем, что фосфолипиды сои должны содержать не менее 50% лецитина

Изобретение относится к медицине и микро-фармацевтической промышленности, в частности, к созданию гелей для лечения и профилактики микроциркуляторно-трофических расстройств при заболеваниях вен и травматических отеках

Известно средство "Веностазин" в виде геля, содержащее эсцина 1 г, гепарин-натрия 5 тыс.ед., моносалицилата этиленгликоля 5 г в 100 г гелевой основы. Средство улучшает микроциркуляцию при венозном стазе, рассасывает отеки, снимает воспалительные процессы в тканях, применяется при тромбозах, язвах голени, травматических отеках и др. [1]

Известно средство "Репарил" в виде геля, содержащее эсцина 1 г, гепариноида 1 г и диэтиламиносалицилата 5 г в 100 г гелевой основы. Средство используется при лечении болевых синдромов позвоночника, гематом и отеков мягких тканей, возникших в результате ушибов без повреждения кожного покрова, ускорении инволюции

гематом, комплекса варикозных симптомов при тромбозах и перифлебитах и др. [2]

Наиболее близким к заявляемому является средство "Эссавен", содержащее в 100 г гелевой основы эсцина 1 г, гепарина 10000 ME, "эссенциальных" фосфолипидов (субстанция EPL) 1 г, а также гелеобразователь, консервант, отдушку, растворители. Средство улучшает микроциркуляцию при венозном стазе, улучшает трофику кожи, осуществляет процесс рассасывания тромбов и отеков, снимает воспалительные процессы в тканях [3]

К недостаткам прототипа и аналогов следует отнести то, что в результате использования эсцина в качестве основного действующего вещества не достигается достаточно высокий уровень его биодоступности из-за малой растворимости. Кроме того, использование в качестве гелеобразователей сополимеров акриловой кислоты (например, карбопола), а в качестве растворите-

лей - изопропилового спирта, безразлично при длительном применении возможны аллергические реакции, поражение тканей из-за излишней дегидратации, ощущение жжения и др

В основу изобретения поставлена задача создания средства для лечения и профилактики микроциркуляторно-трофических расстройств при заболеваниях вен и травматических отеках путем такого качественного и количественного подбора компонентов, который бы обеспечил комплексное воздействие заявляемого средства на пораженные ткани, в результате чего достигается высокий уровень многонаправленной специфической активности с одновременным снижением или исключением отрицательных побочных явлений

Поставленная задача решается тем, что средство для лечения и профилактики микроциркуляторно-трофических расстройств при заболеваниях вен и травматических отеках, содержащее венотонизирующий компонент, липофильное соединение, гепарин, масло мяты, гелеобразователь, консервант и гидрофильные растворители, в том числе воду очищенную, в соответствии с изобретением дополнительно содержит глицерам и твин-80, а в качестве венотонизирующего компонента используют L-лизина эсцинат, липофильного соединения - фосфолипиды сои, гелеобразователя - метилцеллюлозу, консерванта и гидрофильного растворителя - пропиленгликоль при следующем соотношении компонентов, г

L-лизина эсцинат	0,50 - 2,00
Гепарин	0,07 - 0,10
Фосфолипиды сои	0,50 - 1,50
Глицерам	0,50 - 4,00
Масло мяты	0,05 - 0,08
Пропиленгликоль	5,00 - 30,00
Твин-80	1,00 - 4,00
Метилцеллюлоза	1,00 - 3,50
Вода очищенная	До 100

Причем фосфолипиды сои должны содержать не менее 50% лецитина

Технический результат, получаемый при осуществлении изобретения, выражается в увеличении биодоступности лекарственного средства, в повышении уровня многонаправленной специфической активности с одновременным снижением или исключением побочных явлений

Заявляемое лекарственное средство "Эсгефол" в виде геля применяют в комплексной терапии больных острой и хронической недостаточностью вен нижних конечностей, посттромбофлебитного синдрома, при отеочно-воспалительных явлениях вследствие травм, в том числе для профилактики и лечения отеков при реконструктивных операциях на нижних конечностях, включая эндопротезирование

Приводим конкретные примеры осуществления изобретения

Пример 1. В воде очищенной при нагревании и перемешивании растворяют порошок метилцеллюлозы. В водном растворе пропиленгликоля при нагревании и перемешивании растворяют глицерам и L-лизина эсцинат. В пропиленгликоле при нагревании и перемешивании растворяют фосфолипиды сои. В воде очищенной при перемешивании растворяют гепарин. В раствор глицерама и L-лизина эсцината вводят твин-80,

перемешивают полученную смесь, после чего в нее вводят раствор фосфолипидов сои, раствор гепарина, масло мяты и перемешивают в течение 10-15 минут. Полученный раствор передают в емкость с раствором метилцеллюлозы и перемешивают до образования геля, который фильтруют и фасуют в тубы

Заявляемое средство имеет следующее соотношение компонентов, г

L-лизина эсцинат	1,000
Гепарин	0,083
Фосфолипиды сои	1,000
Глицерам	1,500
Масло мяты	0,060
Пропиленгликоль	20,000
Твин-80	2,000
Метилцеллюлоза	2,000
Вода очищенная	До 100

Пример 2. Заявляемое средство получают аналогично примеру 1 при следующем соотношении компонентов, г

L-лизина эсцинат	0,50
Гепарин	0,07
Фосфолипиды сои	0,50
Глицерам	4,00
Масло мяты	0,05
Пропиленгликоль	30,00
Твин-80	1,00
Метилцеллюлоза	1,00
Вода очищенная	До 100

Пример 3. Заявляемое средство получают аналогично примеру 1 при следующем соотношении компонентов, г

L-лизина эсцинат	2,00
Гепарин	0,10
Фосфолипиды сои	1,50
Глицерам	0,50
Масло мяты	0,08
Пропиленгликоль	5,00
Твин-80	4,00
Метилцеллюлоза	3,50
Вода очищенная	До 100

Экспериментальное обоснование состава заявляемого средства осуществляли на модели травматического отека, а также в опытах по изучению его влияния на сосудисто-тканевую проницаемость при ее нарушении экзогенно вводимым медиатором воспаления. Были проведены сравнительные исследования полного состава заявляемого средства и образцов гелей, из которых последовательно исключали один из физиологически активных компонентов: L-лизина эсцинат, гепарин, глицерам, фосфолипиды сои. В качестве препаратов сравнения использовали гель "Троксевазин" и мазь "Гепатромбин"

В таблице приведены результаты этих исследований

Подводя итоги данной серии исследований, можно сделать вывод о том, что наиболее выраженным противоотечным действием обладает заявляемое средство - гель "Эсгефол". Сопоставление количественной выраженности эффектов исследуемых составов позволило оценить роль каждого из действующих компонентов: ингибирующий эффект L-лизина эсцината составил около 60% от действия полного состава геля, тогда как вклад компонентов - около 30% (по результатам

третьих суток после начала лечения) В целом, результаты этих исследований позволили сделать вывод о том, что в условиях патологии, близкой к клинической, физиологически активные компоненты заявляемого средства оказывают существенное влияние на динамику травматического отека, проявляя на различных этапах его развития и регресса взаимное потенцирование действия

В заявляемом средстве венотонизирующий компонент находится в форме L-лизина эсцината (водорастворимой соли эсцина с аминокислотой лизином), который обладает более высоким уровнем биодоступности по сравнению с самим эсцином Заявляемые количественные значения L-лизина эсцината являются необходимыми и достаточными для достижения заданного уровня специфической активности При меньших заявляемых количествах L-лизина эсцината не достигается необходимый лечебный эффект, при больших значениях - отсутствует соответствующее увеличение специфической активности и обнаруживается явление частичного выкристаллизовывания L-лизина эсцината по всей массе препарата, что нарушает структуру лекарственной формы и снижает уровень специфической активности

Входящий в состав заявляемого средства гепарин является антикоагулянтом прямого действия, нейтрализующим активность тромбина и других факторов свертывания крови При меньших заявляемых количествах гепарина не проявляется необходимый уровень специфического действия, при больших значениях - наступает чрезмерное разжижение крови, что может привести к нежелательным явлениям (кровотечение)

Находящиеся в составе заявляемого средства фосфолипиды соли хорошо всасываются кожей и повышают пенетрацию L-лизина эсцината, уплывают микроциркуляцию и метаболическую активность сосудов, стимулируют восстановление тканей При меньших заявляемых количествах фосфолипидов соли не достигается вышеуказанный эффект, увеличение их концентрации больше 1,5% требует увеличения количества растворителя (пропиленгликоля) в 1,4-1,5 раза, что приводит к значительному изменению состава средства, проявляющемуся в нарушении структуры лекарственной формы - расслоении геля из-за потери воды отделяется метилцеллюлоза, выкристаллизовывается L-лизина эсцинат

Входящий в состав заявляемого средства глицерам обладает выраженным противовоспалительным действием, а также противоаллергическими и антианафилактическими свойствами, снижает проницаемость и ломкость капилляров, уменьшает отек тканей и разрастание грануляционной ткани В заявляемом составе помимо использования вышеуказанных его свойств, глицерам выполняет функцию гелеобразователя, солюбилизатора При меньших заявляемых количествах глицерама не проявляется в достаточной мере его специфический эффект и солюбилизующее действие (недостаточная вязкость геля) При больших заявляемых количествах глицерама гель в процессе хранения превращается в студнеобразную массу, которая после выдавливания из тубы крошится при растирании

Масло мяты в заявляемом составе выполняет функцию отдушки При содержании ее меньше заявляемых значений отсутствует эффект охлаждающего ощущения при нанесении геля на кожу Кроме того, явственно ощущается неприятный запах твина-80 При концентрациях более 0,08% масло мяты издает резкий раздражающий запах, способный вызывать аллергические явления в виде слезотечения, насморка, першения в горле и т.д.

В связи с тем, что в состав заявляемого средства включены различные по своим физико-химическим свойствам физиологически активные вещества, при создании гелевой лекарственной формы были проведены теоретические и экспериментальные исследования по определению качественного и количественного состава вспомогательных веществ гелеобразователей, солюбилизаторов, консервантов, отдушек, растворителей

В качестве гелеобразующих веществ изучались водорастворимые эфиры целлюлозы (метилцеллюлоза и натрий карбоксиметилцеллюлоза), карбопол 936, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, модифицированные крахмалы и др. В процессе исследований было установлено, что водные растворы солевых форм метилцеллюлозы и модифицированных крахмалов в присутствии физиологически активных компонентов L-лизина эсцината и глицерама в процессе хранения теряют гелеобразную структуру, превращаясь в текучую жидкость

Поливинилпирролидон и поливиниловый спирт в комплексе с глицерамом образуют гель требуемого качества, однако при введении солюбилизированного раствора фосфолипидов соли наблюдается разрушение геля с отделением жидкой фракции И только при использовании в качестве гелеобразователя метилцеллюлозы в заявляемых количественных значениях образуется пластичный, стабильный в процессе хранения гель При меньших заявляемых количествах метилцеллюлозы гель не формируется, превращаясь в текучую жидкость При больших заявляемых количествах метилцеллюлозы вместо геля формируется неоднородный плотный студень

В связи с тем, что фосфолипиды соли не растворимы в водной среде, для введения их в гелевую основу возникла необходимость в использовании солюбилизаторов Изучена возможность применения твина-80 и ОС-20 в этом качестве Было установлено, что ОС-20 недостаточно активен для данной системы, а при введении твина-80 достигается полная солюбилизация состава При меньших заявляемых количествах твина-80 не образуется прозрачный гель вследствие наличия примеси несолюбилизированных (из-за недостатка твина-80) фосфолипидов соли При больших заявляемых количествах твина-80 гель расслаивается с выпадением метилцеллюлозы

Для растворения фосфолипидов соли из ряда исследованных растворителей был выбран пропиленгликоль, который выполняет функции гидрофильного растворителя и консерванта При меньших заявляемых количествах пропиленгликоля в лекарственном средстве развиваются микроорганизмы, плесневые грибы, при больших за-

являемых количествах пропиленгликоля нарушается гелевая структура заявляемого состава, возникает местнораздражающее действие

Данные, полученные в процессе фармакологических исследований заявляемого средства, были полностью подтверждены результатами клинических испытаний

Так, гелем "Эсгефол" осуществлялось лечение трех групп больных, из которых

- 24 больных с варикозной болезнью нижних конечностей, осложненной острым тромбофлебитом подкожных вен,

- 17 больных с посттромбофлебитической болезнью нижних конечностей, отечно-болевой формой,

- 9 больных с посттромбофлебитической болезнью нижних конечностей, отечно-язвенной формой,

- 12 больных - контрольная группа

Курс лечения проводился в течение 7-14 дней. Пять-шесть раз в сутки препарат наносили тонким слоем на область тромбированных вен, воспалительно-измененных кожных покровов, послеоперационных рубцов, края послеоперационных ран и трофических язв. Оценка эффективности лечения осуществлялась на основании субъективных данных (боли, зуд, изменение окраски кожных покровов) и объективных данных (термометрия кожных покровов, изучение свертывающей и антисвертывающей систем крови, трансдермальное определение напряжения кислорода в тканях, подвергшихся воздействию геля "Эсгефол")

Начиная со второго-третьего дня после применения геля "Эсгефол", боль и зуд значительно уменьшались. На седьмые сутки исчезла гиперемия кожных покровов и отеки в области послеоперационных ран, нормализовалась температура кожных покровов, больные были активны, свободно ходили. При сравнении результатов лечения больных гелем "Эсгефол" и результатов лечения больных контрольной группы отмечено значительно более полное и ранее наступление клинического выздоровления (в среднем на 5-7 дней)

Таким образом, заявляемое многокомпонентное средство гель "Эсгефол" эффективно при лечении воспалительно-трофических нарушений венозного генеза, обеспечивает коррекцию тканевой трофики и гомеостаза путем снижения патологически повышенной сосудисто-тканевой проницаемости, ослабления деструкции микрососудов, клеточных мембран и соединительной ткани, улучшения капиллярного кровотока и условий метаболизма в венозной стенке и окружающих тканях, что, в свою очередь, приводит к ослаблению или предотвращению болевых, воспалительных, аллергических реакций и риска тромбозов

Литература

- 1 Новые лекарственные препараты ФРГ //Хим-фарм препараты за рубежом Экспресс-информация -1986 - № 11 - С 12
- 2 Репарил-гель. Проспект фирмы "Madaus" - 1983 - 7 с с библи
- 3 Rote Liste, 1990 - 82154 (прототип)

Влияние геля "Эсгепол" и других препаратов на отек при травматическом воспалении стопы крыс

Препараты (n)	Сутки												
	1 час	1сут.	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Контроль, непеченные (9)	0,414± 0,049	0,440± 0,076	0,249± 0,050	0,256± 0,052	0,196± 0,050	0,186± 0,042	0,142± 0,045	0,120± 0,038	0,070± 0,026	-	0,087± 0,032	0,061± 0,025	0,045± 0,017
Эсгепол полный состав (8)	0,515± 0,051 -24,4	0,375± 0,048 14,8	0,181± 0,030 27,3	0,105± 0,034 59,0	0,052± 0,018 73,5	0,093± 0,033 50,3	0,066± 0,036 52,5	0,026± 0,019 78,3	0,0	-	-	-	-
Гель без гепарина (10)	0,467± 0,049 -12,8	0,280± 0,033 36,4	0,146± 0,029 41,4	0,064± 0,026 75,0	0,037± 0,02 81,1	0,077± 0,022 58,6	0,029± 0,008 79,6	0,020± 0,009 83,3	0,017± 0,011 75,6	-	0,008± 0,008 90,8	0,005± 0,005 91,8	0,004± 0,004 91,1
Гель без фосфолипидов (10)	0,594± 0,048 -43,5	0,295± 0,025 32,9	0,182± 0,037 26,9	0,148± 0,04 42,2	0,24± 0,032 -22,4	0,127± 0,032 37,7	0,086± 0,029 40,0	0,113± 0,036 5,8	-	0,078± 0,023	0,043± 0,016 50,6	0,038± 0,015 37,7	0,027± 0,013 40,0
Мазь "Гепатромбин" (10)	0,493± 0,069 -19,1	0,315± 0,076 28,4	0,126± 0,046 49,4	0,088± 0,037 65,6	0,125± 0,037 36,2	0,07± 0,027 82,4	0,044± 0,02 69,0	0,039± 0,02 87,5	-	0,035± 0,026	0,017± 0,015 72,13	0,012± 0,012 73,3	0,011± 0,011 70,3
Контроль, непеченные (9)	0,792± 0,058	0,651± 0,082	0,422± 0,06	0,514± 0,072	0,504± 0,086	0,404± 0,075	0,370± 0,083	0,331± 0,07	0,301± 0,08	0,281± 0,09	0,173± 0,061	0,107± 0,027	0,070± 0,03
Гель без эсцината пизина (10)	0,727± 0,045 8,2	0,586± 0,068 10,0	0,523± 0,071 -8,5	0,467± 0,093 9,1	0,414± 0,09 17,9	0,338± 0,01 16,3	0,328± 0,01 11,4	0,266± 0,08 19,8	0,251± 0,07 16,6	0,257± 0,076 8,5	0,231± 0,07 -33,5	0,099± 0,07 7,8	0,066± 0,04 5,7
Гель "Троксевазин" (10)	0,771± 0,05 2,85	0,570± 0,072 12,4	0,356± 0,055 26,1	0,261± 0,074 49,2	0,261± 0,081 48,2	0,20± 0,073 50,5	0,166± 0,063 55,1	0,163± 0,057 50,8	0,121± 0,052 59,8	0,037± 0,025 86,8	0,020± 0,014 88,4	0,022± 0,02 79,4	0,020± 0,02 71,4
Контроль, непеченные (8)	0,390± 0,060	0,390± 0,04	0,270± 0,04	0,240± 0,04	0,210± 0,03	0,190± 0,04	0,18± 0,04	0,140± 0,03	0,094± 0,03	0,078± 0,03	0,069± 0,035	0,055± 0,03	-
Гель без глицирама (7)	0,440± 0,083 -12,8	0,330± 0,069 15,4	0,244± 0,077 11,1	0,204± 0,071 16,7	0,150± 0,063 28,6	0,140± 0,062 26,3	0,114± 0,053 36,7	0,08± 0,05 42,9	0,02± 0,014 78,7	0,05± 0,03 35,9	0,057± 0,037 17,4		

n - число животных

Верхний ряд цифр Прирост отека сравнительно с исходным уровнем, МП (x±Sx)

Нижний ряд цифр Ингибирующий эффект, % относительно контроля

Тираж 50 екз
Відкрите акціонерне товариство «Патент»
Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101
(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03
