



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21)(22) Заявка: **2009122520/15**, 15.11.2007(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
15.11.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

15.11.2006 US 60/866,001**18.10.2007 US 60/981,077**(43) Дата публикации заявки: **20.12.2010** Бюл. № 35(45) Опубликовано: **27.11.2012** Бюл. № 33

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **Koll R. et all. Efficacy and tolerance of a comfrey root extract (Extr. Rad. Symphyti) in the treatment of ankle distortions: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study //Phytomedicine, 2004 Sep; 11(6):470-7. Efficacy of a comfrey root extract ointment in comprason to a diclofenac gel in the treatment of ankle (см. прод.)**

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **15.06.2009**

(86) Заявка РСТ:

AU 2007/001753 (15.11.2007)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2008/058333 (22.05.2008)

Адрес для переписки:

**129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е. Назиной, рег. № 517**

(72) Автор(ы):

МАККЕЙ Ларри (умер),**ПАТЕЛ Кану (US),****КЭЙПОН Роберт Джон (AU)**

(73) Патентообладатель(и):

АРТРАЙТИС РИЛИФ ПЛАС ЛТД (AU)**(54) СОСТАВ ДЛЯ МЕСТНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ**

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к фармацевтической промышленности, в частности к составу для профилактики или терапевтического лечения воспалительного и/или дегенеративного состояния. Состав для местного применения для профилактики или терапевтического лечения воспалительного

и/или дегенеративного состояния, включающий (i) окопник или полученное из окопника соединение или его аналог или производное, и (ii) дубильную кислоту или ее аналог или производное. Способ профилактики или терапевтического лечения воспалительного и/или дегенеративного состояния (варианты). Применение состава для

местного применения для изготовления лекарственного средства для профилактики или терапевтического лечения воспалительного и/или дегенеративного состояния. Набор, включающий в двух или более контейнерах (i) дубильную кислоту или ее аналог или производное и (ii) окопник или

полученное из окопника соединение или его аналог или производное или любую их комбинацию. Набор, включающий контейнер, который включает состав для местного применения. Вышеописанный состав обладает синергетическим фармакологическим эффектом. 6 н. и 35 з.п. ф-лы, 17 пр.

(56) (продолжение):

distortions: results of an observer-blind, randomized, multicenter study //Phytomedicine., 2005 Nov. 12 (10): 707-14. US 2004033246 A1, 19.02.2004.

RU 2 4 6 7 7 5 9 C 2

RU 2 4 6 7 7 5 9 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 36/30 (2006.01)**A61K 31/192** (2006.01)**A61P 19/02** (2006.01)**A61P 29/00** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2009122520/15, 15.11.2007**(24) Effective date for property rights:
15.11.2007

Priority:

(30) Convention priority:

15.11.2006 US 60/866,001**18.10.2007 US 60/981,077**(43) Application published: **20.12.2010 Bull. 35**(45) Date of publication: **27.11.2012 Bull. 33**(85) Commencement of national phase: **15.06.2009**

(86) PCT application:

AU 2007/001753 (15.11.2007)

(87) PCT publication:

WO 2008/058333 (22.05.2008)

Mail address:

**129090, Moskva, ul.B.Spaskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E. Nazinoj, reg. № 517**

(72) Inventor(s):

MAKKEJ Larri (umer),**PATEL Kanu (US),****KEhJPON Robert Dzhon (AU)**

(73) Proprietor(s):

ARTRAJTIS RILIF PLAS LTD (AU)**(54) COMPOSITION FOR LOCAL USE AND ITS APPLICATIONS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: claimed invention relates to pharmaceutical industry, in particular to composition for prevention or therapeutic treatment of inflammatory and/or degenerative condition. Composition for local application for prevention or therapeutic treatment of inflammatory and/or degenerative condition, including (i) woundwort or obtained from woundwort compound or its analogue or derivative, and (ii) tannic acid or its analogue or derivative. Method of prevention or therapeutic treatment of inflammatory and/or degenerative

condition (versions). Application of composition for local application for production of medication for prevention or therapeutic treatment of inflammatory and/or degenerative condition. Set, including in two or more containers (i) tannic acid or its analogue or derivative and (ii) woundwort or obtained from woundwort compound or its analogue or derivative or any their combination. Set, including container, which includes composition for local application.

EFFECT: composition possesses synergetic pharmacological effect.

41 cl, 17 ex

В целом, настоящее изобретение относится к составу для местного применения и его применению для лечения или профилактики дегенеративных и/или воспалительных состояний.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Хотя настоящее изобретение применяется для лечения и профилактики многих форм дегенеративных и/или воспалительных состояний ниже следующее описание для краткости в основном ограничивается обсуждением применения для лечения артрита, хотя должно быть понятно, что составы по изобретению могут использоваться для лечения других дегенеративных и/или воспалительных состояний.

Артрит представляет собой дегенеративное состояние сустава или суставов, которое, как правило, ассоциировано с болью и воспалением. Две формы распространенных формы артрита - остеоартрит и ревматоидный артрит. Остеоартрит (ОА) представляет собой прогрессивное ревматическое заболевание, характеризующееся дегенерацией суставных хрящей. Оно является наиболее распространенным среди ревматических нарушений и может стать одним из самых распространенных и дорогостоящих заболеваний в странах Запада.

Обычные терапевтические воздействия для ОА включают применение физиотерапии и антидепрессантов, обучение пациента и контроль веса. Кроме того, лекарственная терапия включает неопиоидные анальгетики, такие как парацетамол, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС), местные анальгетики, ингибиторы СОХ-2, опиоидные анальгетики и стероидные инъекции в суставы.

Однако, такое лечение часто оказывается неэффективным у некоторых пациентов, и НПВС могут оказывать серьезные неблагоприятные эффекты. Например, при приеме НПВС часто сообщается о желудочно-кишечных осложнениях, при приблизительно 12000 госпитализациях и приблизительно 2000 смертельных случаях, отнесенных к применению НПВС в Великобритании каждый год. Следовательно, существует потребность в лекарственных средствах с хорошей эффективностью и низкой токсичностью для лечения ОА. В частности, существует потребность в безопасных и эффективных лекарственных средствах для пациентов с плохим ответом на традиционную медицинскую терапию. В этой связи множество пациентов обращаются к дополнительным/альтернативным лекарственным средствам (САМ).

Применение САМ пациентами с ревматическими заболеваниями широко распространено и увеличивается. Артрит представляет собой шестую наиболее часто упоминаемую проблему для здоровья, которую лечат САМ в США. Индивидуумы с ОА и тяжелыми болями чаще применяют САМ регулярно. Пациенты, страдающие от скелетно-мышечных проблем, скорее всего будут использовать лечение травами. Поэтому важно установить эффективность и безопасность лекарственных средств из растений для лечения ОА.

В обзоре Long et al. (Rheumatology, 2001, 40:779-793) приведены многообещающие доказательства в форме рандомизированных контролируемых исследований лекарственных растений и экстрактов растений для снижения боли и улучшения подвижности, деятельности и нетрудоспособности при ОА. При этом отсутствуют какие-либо исчерпывающие доказательства значительной клинической эффективности и преимущества для САМ, таких как Eazmov, Gitadyl или экстракт имбиря, существуют только слабые доказательства в форме единственного рандомизированного контролируемого исследования для умеренных и сильных симптомов применения Reumalex, коры ивы, обычной жгучей крапивы и растительного препарата Аюрведы, Articulin-F. Также существуют многообещающие доказательства

эффективности дявольского когтя и экстрактов авокадо и бобов сои, в также умеренные доказательства эффективности Phytodolor и крема капсаицина для снижения симптомов ОА.

Также предлагалось местное нанесение капсаицина для усиления действия посредством стимулирования субпопуляции ноцицептивных болевых нейронов. Воздействие капсаицина вызывает снижение вещества Р, нейроны впоследствии становятся нечувствительными к другим воздействиям, включая воздействие самого капсаицина.

Сообщалось о редких случаях неблагоприятных эффектов для этих лекарственных растений, и они могут представлять весьма необходимую альтернативу для индивидуумов с долговременным хроническим ОА.

Корень окопника или листья (как в неочищенной форме или как экстракт) использовались для лечения ОА, однако, составы, которые включают экстракт окопника, использовались только для временного облегчения боли, связанной с ОА. Например, в патенте US5958418 описана растительная композиция для лечения мышечных и других болей, где композиция включает Алое вера, стручковый перец, гидрастис, тонкоизмельченную кору корня окопника и воду. Патент US 6333056 описывает принимаемый внутрь растительный препарат для лечения лошадей и собак для облегчения симптомов остеоартрита, где состав включает смесь дявольского когтя и окопника (в одном из вариантов выполнения, он также может включать смесь одуванчика, лопуха большого и крапивы), который добавлялся в рацион животных. Патент US 4059695 описывает тонизирующую композицию в жидкой форме, включающей очищенный древесный уксус и компоненты листьев растений, таких как листья окопника, которые, как указывалось, смягчают артрит, хотя отсутствуют какие-либо экспериментальные данные, подтверждающие это утверждение.

Настоящее изобретение преодолевает или по меньшей мере снижает некоторые из вышеупомянутых проблем в этой области посредством создания более эффективного профилактического или терапевтического лечения воспалительных и/или дегенеративных состояний и составов для такого применения.

Обсуждение документов, действий, веществ, устройств, статей и т.п. включено в настоящее описание исключительно для описания настоящего изобретения. Это не предполагает или не представляет того, что любое из перечисленного является частью уровня техники или обычного общего знания в области, к которой относится настоящее изобретение, до даты приоритета по каждому пункту формулы изобретения настоящей заявки.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В первом аспекте настоящее изобретение обеспечивает состав для местного применения, включающий (i) окопник или полученное из окопника соединение или его аналог или производное, и (ii) усилитель проникновения. Окопник может представлять собой неочищенные продукты из листьев или корня окопника, экстракты корня или листьев окопника или любую их комбинацию. Полученное из окопника соединение может представлять собой любое соединение, которое обычно присутствует в окопнике и без ограничения включает аллантоин, холин, аспарагин, феноловую кислоту (например, розмариновую кислоту, хлорогеновую кислоту, кофейную кислоту и литоспермовую кислоту), rosmaric (розмаровую) кислоту, эфирное масло, таннин, стероидный сапонин, тритерпен и витамин В12.

Хотя количество окопника или полученного из окопника соединения в составе для местного применения по настоящему изобретению может быть изменено

специалистом в данной области для применения по конкретному назначению, в одном варианте выполнения количество составляет от приблизительно 0,5% до приблизительно 40% от общей массы состава для местного применения.

В другом аспекте настоящего изобретения состав для местного применения также может включать дубильную кислоту или ее аналог или производное. Дубильная кислота (или ее аналог или производное) может быть представлена в форме неочищенного растительного экстракта (например, экстракт чернильного орешка) или как таковая, по существу чистая, фармацевтической категории. Хотя количество дубильной кислоты (или ее аналога или производного), используемое в составе для местного применения по настоящему изобретению, может быть изменено специалистом в данной области для применения по конкретному назначению, она может присутствовать в количестве, составляющем от приблизительно 2% до приблизительно 20% от общей массы состава для местного применения.

Усилитель проникновения, используемый в составе для местного применения по настоящему изобретению, может быть выбран из группы, состоящей из масла бурачника, эвкалиптового масла (такого как масло эвкалипта шаровидного) и тетрагидропиперина (такого как космоперин) или их комбинации. Хотя количество усилителя проникновения, используемого в составе для местного применения по настоящему изобретению, может быть изменено специалистом в данной области, для применения по конкретному назначению, в одном варианте выполнения, он присутствует в количестве, составляющем по меньшей мере 0,05% от общей массы состава для местного применения. В одном варианте выполнения усилитель проникновения представляет собой масло эвкалипта шаровидного. Шаровидный эвкалипт (синоним: синяя смола) является деревом семейства *Myrtaceae*. Масло эвкалипта шаровидного (также известного как *eucalyptus aetheroleum*) составляет приблизительно от 0,45% до 1,65% от массы свежего листа. Масло содержит терпен 1,8-цинеол (80-90%), п-цимол, α-пинен, лимонен, герианол, камфен и euglobals (эвглобалы). Воск листа также содержит флаваноиды, такие как кверцетин, кверцитрин и рутозид, а также метилфлавоны эвкалиптин. Эвкалипт шаровидный может быть обработан любыми известными для специалиста в данной области методами, без ограничения включая экстракцию этанолом и/или перегонку с водяным паром побегов или свежих или высушенных листьев.

В еще одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает состав для местного применения, включающий (i) окопник или полученное из окопника соединение или его аналог или производное, как здесь охарактеризовано, и (ii) дубильную кислоту или ее аналог или производное, как здесь охарактеризовано. Хотя количество дубильной кислоты, используемой в составе для местного применения по настоящему изобретению, может быть изменено специалистом в данной области для применения по конкретному назначению, она может присутствовать в количестве, составляющем от приблизительно 2% до приблизительно 20% от общей массы состава для местного применения.

В одном варианте выполнения настоящего изобретения состав для местного применения также может включать усилитель проникновения, без ограничения включая масло бурачника, эвкалиптовое масло (такое как масло эвкалипта шаровидного) и тетрагидропиперин (такой как космоперин) или их комбинации, как здесь охарактеризовано.

Было установлено, что составы по настоящему изобретению обеспечивают пролонгированное ослабление воспалительных и/или дегенеративных состояний и

боли, опухания, неподвижности и/или недостаток подвижности, связанной с указанными воспалительными и/или дегенеративными состояниями.

В другом аспекте настоящего изобретения оно обеспечивает способ профилактики или терапевтического лечения воспалительного и/или дегенеративного состояния, где способ включает нанесение состава для местного применения, включающего (i) окопник или полученное из окопника соединение или его аналог или производное, и (ii) усилитель проникновения, индивидуумом, нуждающимся в этом, и на области с воспалением и/или дегенерацией или на области, которая может быть затронута воспалением и/или дегенерацией, и, необязательно, нанесение дубильной кислоты на эту область.

В еще одном аспекте настоящего изобретения оно обеспечивает способ профилактики или терапевтического лечения воспалительного и/или дегенеративного состояния, где способ включает нанесение состава для местного применения, включающего (i) окопник или полученное из окопника соединение или его аналог или производное, и (ii) дубильную кислоту или ее аналог или производное, индивидуумом, имеющим потребность в этом, и на области с воспалением и/или дегенерацией или на области, которая может быть затронута воспалением и/или дегенерацией, и, необязательно, нанесение усилителя проникновения на эту область.

Также обеспечивается применение состава для местного применения, как здесь охарактеризовано, для получения лекарственного средства для профилактики или терапевтического лечения воспалительного и/или дегенеративного состояния, где лечение включает нанесение количества указанного состава для местного применения индивидуумом, имеющим в этом потребность, и на области с воспалением и/или дегенерацией или на области, которая может быть затронута воспалением и/или дегенерацией.

Типы воспалительных и/или дегенеративных состояний, подходящие для способов и применений по настоящему изобретению без ограничения, включают остеоартрит, ревматоидный артрит, септический артрит, подагру, псевдоподагру, ювенальный артрит, заболевание Стилла, цервикальный спондилит, поясничный спондилит, плечелопаточный периартрит, пяточные шпоры, псориазный артрит и анкилозирующий спондилит.

В другом аспекте настоящего изобретения оно обеспечивает набор, включающий первый контейнер, который включает усилитель проникновения, как здесь охарактеризовано, и второй контейнер, включающий окопник или полученное из окопника соединение или его аналог или производное, как здесь охарактеризовано. Набор необязательно может включать третий контейнер, включающий дубильную кислоту или ее аналог или производное, как здесь охарактеризовано. Оно также обеспечивает набор, включающий первый контейнер, который включает окопник или полученное из окопника соединение или его аналог или производное, как здесь охарактеризовано, и второй контейнер, включающий дубильную кислоту или ее аналог или производное, как здесь охарактеризовано. Набор необязательно может включать третий контейнер, включающий усилитель проникновения, как здесь охарактеризовано. Оно обеспечивает набор, включающий контейнер, имеющий состав для местного применения по настоящему изобретению, как здесь охарактеризовано.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

В первом аспекте настоящее изобретение обеспечивает состав для местного применения, включающий (i) окопник или полученное из окопника соединение или его аналог или производное, и (ii) усилитель проникновения.

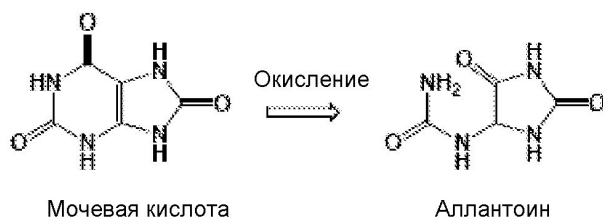
Окопник представляет собой многолетнее растение семейства Boraginaceae с черным, подобным репе корнем и большими покрытыми волосками широкими листьями с маленькими колокольчатыми белыми, кремовыми, фиолетовыми или розовыми цветками. Происходит из Европы, произрастает во влажных, травянистых местах и широко распространен на Британских островах на берегах рек и в канавах. Окопник с давних пор признавался как садоводами, применяющими только органические удобрения, так и торговцами травами за его полезные свойства и универсальность. Окопник использовался для лечения широкого ряда болезней, начиная от проблем с бронхами, переломов костей до желудочных и варикозных язв.

Окопник может представлять собой необработанный продукт из листьев или корней окопника, экстракт из корней или листьев окопника или любую их комбинацию. Хотя количество окопника в составе для местного применения по настоящему изобретению может быть изменено специалистом в данной области для применения по конкретному назначению, было установлено, что количество, составляющее по меньшей мере 0,5% от общей массы состава для местного применения является особенно полезным при облегчении боли и дискомфорта, связанного с воспалительными и/или дегенеративными состояниями, такими как артрит. В другом варианте выполнения настоящего изобретения количество окопника находится в диапазоне от приблизительно 0,5% до приблизительно 40% от общей массы состава для местного применения по настоящему изобретению.

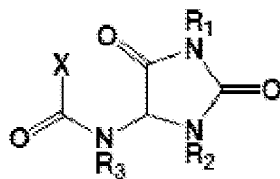
Полученные из окопника соединения без ограничения включают аллантаин, холин, аспарагин, феноловую кислоту (например, розмариновую кислоту, хлорогеновую кислоту, кофейную кислоту и литоспермовую кислоту), rosmarinic (розмариновую) кислоту, эфирное масло, таннин, стероидный сапонин, тритерпены и витамин B12. В одном варианте выполнения полученное из окопника соединение может представлять собой природное соединение, экстрагированное методами, известными специалисту в данной области, и, необязательно, по меньшей мере частично очищенное при необходимости. В одном варианте выполнения, полученное из окопника соединение очищено до по существу чистой формы, при необходимости. Термин "по существу чистый", как здесь используется, обычно означает соединение, которое является по существу не содержащим других соединений, с которыми оно может при обычных условиях связываться *in vivo*.

Полученные из окопника соединения не ограничивают настоящее изобретение соединениями, полученными способами, например, экстракции из окопника или его экстракта. Таким образом, в другом варианте выполнения настоящего изобретения, полученное из окопника соединение может быть синтетическим, полученным известными специалисту в данной области способами. Комбинации природных и синтетических соединений также предусматриваются в некоторых вариантах выполнения настоящего изобретения.

В одном варианте выполнения настоящего изобретения, полученное из окопника соединение представляет собой аллантаин или его аналог или производное. Аллантаин представляет собой продукт окисления мочевой кислоты:



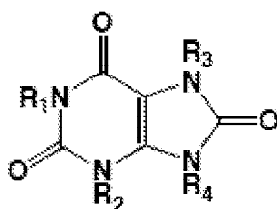
В одном варианте выполнения настоящего изобретения производное аллантаина имеет следующую химическую структуру, учитывая все его стереоизомеры в чистой, смешанной или рацемической форме:



10 где:

R_1 , R_2 и R_3 , каждый независимо, представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, ацил или арил; и $X = OH$, OR_1 , NH_2 , NHR_1 или NR_1R_2 . В дополнительном варианте выполнения R_1 , R_2 и R_3 , каждый независимо, представляет собой водород и $X = NH_2$.

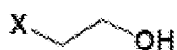
15 В другом варианте выполнения настоящего изобретения производным аллантаина является мочева кислота или ее аналог, или производное, имеющее следующую химическую структуру, учитывая все ее стереоизомеры в чистой, смешанной или рацемической форме:



25 где:

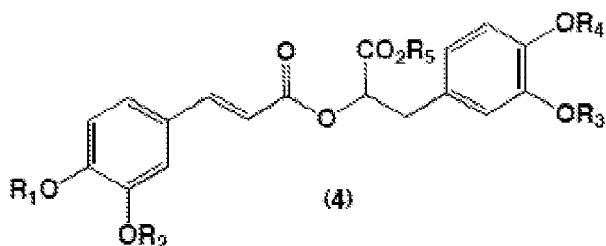
R_1 , R_2 , R_3 и R_4 , каждый независимо, представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, ацил или арил. В одном из вариантов выполнения, R_1 , R_2 , R_3 и R_4 , каждый независимо, представляет собой водород.

30 В другом варианте выполнения настоящего изобретения полученное из окопника соединение представляет собой холин или его производное, имеющее следующую химическую структуру:



40 где $X = NH_2$, $NHMe$, NMe_2 или NMe_3 . В одном из вариантов выполнения, производное холина представляет собой его фармацевтически приемлемую соль, без ограничения неорганических кислот (таких как соляная, серная и фосфорная) и органических кислот (таких как уксусная, пропионовая, масляная и винная). В одном варианте выполнения производное холина представляет собой неорганическую соль где $X = NMe_3$.

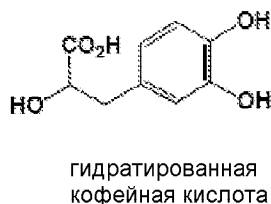
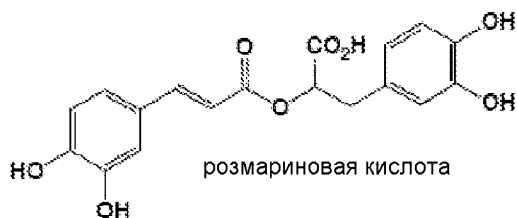
45 В другом варианте выполнения настоящего изобретения полученное из окопника соединение представляет собой розмариновую кислоту или ее производное, имеющее структурную формулу (4), учитывая все ее стереоизомеры в чистой, смешанной или рацемической форме:



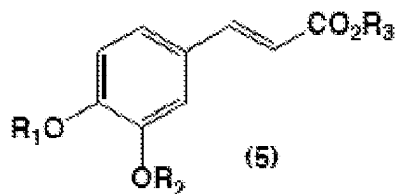
10 где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и R_5 , каждый независимо, представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, ацил или арил. В одном из вариантов выполнения, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и R_5 , каждый независимо, представляет собой водород.

15 Розмариновая кислота представляет собой сложный эфир кофейной кислоты и гидратированного аналога кофейной кислоты, как показано ниже (стереоизомер R также известен как сальвиановая кислота). Таким образом, аналоги и производные полученного из окопника продукта также могут включать метаболиты окопника (то есть, предшественники) и/или образованные *in situ* продукты ферментативного гидролиза розмариновой кислоты после местного введения, без ограничения

20 включающие алкилированные, ацилированные и другие аналоги розмариновой кислоты.

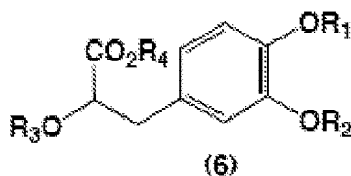


35 Таким образом, в другом варианте выполнения настоящего изобретения, полученное из окопника соединение представляет собой кофейную кислоту или ее производное, имеющее структурную формулу (5), учитывая все ее стереоизомеры в чистой, смешанной или рацемической форме:



где R_1 , R_2 и R_3 , каждый независимо, представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, ацил или арил. В одном из вариантов выполнения R_1 , R_2 и R_3 , каждый независимо, представляет собой водород.

50 В еще одном варианте выполнения настоящего изобретения полученное из окопника соединение представляет собой гидратированную кофейную кислоту или ее производное, имеющее структурную формулу (6), учитывая все ее стереоизомеры в чистой, смешанной или рацемической форме:



где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 , каждый независимо, представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, ацил или арил. В одном из вариантов выполнения, R_1 , R_2 , R_3 и R_4 , каждый независимо, представляет собой водород.

10 Как правило, как здесь используется, термин «алкил» обозначает любой насыщенный, неразветвленный, разветвленный или циклический углеводородный остаток с от 1 до 18 углеродами, термин «алкенил» обозначает любой неразветвленный, разветвленный или циклический углеводородный остаток с от 1
15 до 18 углеродами и включающий по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь, термин «алкинил» обозначает любой неразветвленный, разветвленный или циклический углеводородный остаток с от 1 до 18 углеродами и включающий, по меньшей мере, одну тройную углерод-углеродную связь, и термин «ацил» обозначает
20 остаток, содержащий группу C=O и не являющийся карбоновой кислотой, сложным эфиром или амидом. В одном варианте выполнения ацильные остатки включают R-C=O, где R представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил или арил. Термин «арил» обозначает остаток ароматического углеводорода, без ограничения включающий фенил.

25 Термины "аналог" и "производное" являются взаимозаменяемыми для обозначения соединения с химической структурой, по существу подобной структуре природного соединения, имеющего по меньшей мере часть биологической активности его природного эквивалента. Аналоги или производные могут быть природными или
30 получены синтетически, методами, известными специалистам в данной области.

Термин "по существу подобный" обычно обозначает замещение или добавление любого одного или большего количества химических заместителей с такой химической структурой, что полученный аналог или производное обладают по меньшей мере
35 частью биологической активности природного соединения.

В некоторых вариантах выполнения составы, которые включают по меньшей мере частично очищенный экстракт окопника или полученного из окопника соединения или его аналога или производного, упоминаются здесь как "нелекарственные"
40 составы. Нелекарственные составы могут включать дополнительные экстракты, без ограничения включающие экстракт лакрицы (например, экстракт корня лакрицы), экстракт ашваганды, экстракт дявольского когтя, экстракт листьев эпимедиума и экстракт лаванды.

В других вариантах выполнения составы, включающие полученное из окопника соединение или его аналог или производное, как здесь охарактеризовано (или
45 синтетическое, или по меньшей мере частично очищенное природное соединение), упоминаются здесь как «лекарственные» составы. Составы для местного применения, включающие комбинацию неочищенных продуктов, экстрактов и полученных из окопника соединений (или других частично очищенных активных ингредиентов), также являются частью настоящего изобретения.

50 Термин «по меньшей мере частично очищенный» в описании означает соединение или его аналог или производное, которое было частично очищено из его природного состояния. В одном варианте выполнения, по меньшей мере частично очищенное соединение является по существу не содержащим белков, нуклеиновых кислот,

липидов, углеводов или других веществ, с которыми оно находится в природе.

Например, полученное из окопника соединение или его аналог или производное считается по меньшей мере частично очищенным, если оно выделено из природного источника, в котором оно обнаружено. Необязательно, полученное из окопника

соединение или его аналог или производное может быть дополнительно очищено обычными и известными способами, такими как здесь описаны. В одном из вариантов выполнения настоящего изобретения, по меньшей мере частично очищенное, полученное из окопника соединение или его аналог или производное может

составлять по меньшей мере приблизительно один или несколько процентов по массе от общей массы состава, например, по меньшей мере приблизительно пять процентов по массе от общей массы состава. В одном варианте выполнения, по меньшей мере частично очищенное, полученное из окопника соединение или его аналог или

производное составляет по меньшей мере приблизительно двадцать процентов по массе от общей массы состава. В другом варианте выполнения, по меньшей мере частично очищенное, полученное из окопника соединение или его аналог или производное может быть дополнительно очищено, чтобы составить по меньшей мере приблизительно пятьдесят процентов по массе от общей массы состава. В

дополнительном варианте выполнения, по меньшей мере частично очищенное, полученное из окопника соединение или его аналог или производное может быть дополнительно очищено, чтобы составить по меньшей мере приблизительно восемьдесят процентов по массе от общей массы состава. В других вариантах

выполнения, по меньшей мере частично очищенное, полученное из окопника соединение или его аналог или производное, может быть дополнительно очищено, чтобы составить по меньшей мере приблизительно девяносто процентов или по

меньшей мере приблизительно девяносто пять или более процентов по массе от общей массы состава. Термин "по существу свободный", как здесь используется, обычно относится к препарату полученного из окопника соединения или его аналога или производного, содержащего менее чем приблизительно 90%, 70%, 50%, 30%, 20%, 10% или 5% (по массе сухого вещества) молекулы, с которой оно природно связано.

Хотя количество окопника или полученного из окопника соединения или его аналога или производного (как здесь охарактеризовано) в составе для местного

применения по настоящему изобретению может быть изменено специалистом в данной области, для использования по конкретному применению. В одном варианте выполнения, количество окопника или полученного из окопника соединения или его аналога или производного составляет по меньшей мере 0,5% масс./масс. от общей

массы состава для местного применения. У таких составов заявители обнаружили особенно полезные свойства облегчения боли и дискомфорта, связанного с воспалительными и/или дегенеративными состояниями, как здесь охарактеризовано (например, артрита). В другом варианте выполнения настоящего изобретения, количество окопника или полученного из окопника соединения или его аналога или

производного находится в диапазоне от приблизительно 0,5% до приблизительно 40,0% от общей массы состава для местного применения по настоящему изобретению. В одном примере, аллантоин или его аналог или производное используют в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 10,0% от общей массы состава для местного применения по настоящему изобретению.

Усилитель проникновения, используемый в составе для местного применения по настоящему изобретению, без ограничения включает масло бурачника, эвкалиптовое

масло (например, масло эвкалипта шаровидного, масло эвкалипта *tereticortis*, эвкалипт клювовидный), тетрагидропиперин (ТНП), спирты (например, метанол, этанол, пропанол, октанол, бензиловый спирт и т.п.), спирты жирного ряда (например, миристиловый спирт, цетиловый спирт, стеариловый спирт), жирные кислоты (например, олеиновая кислота), сложные эфиры жирных кислот (например, изопропилмиристат, изопропилпальмитат), многоатомные спирты (например, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин), монолаурат полиэтиленгликоля, лецитин, SpansTM, поллоксамеры, MiglyolTM) или их комбинации. Другие подходящие усиливающие проникновения агенты без ограничения включают диэтиленгликоль, моноэтиловый эфир (коммерчески доступный как TranscutolTM), *n*-децилметилсульфоксид, диметилсульфоксид, диметилацетамид, лаурокапрам (AzoneTM), диметилформамид, моноолеат сахарозы, амиды и другие азотные соединения (например, мочевины, 2-пирролидон, 1-метил-2-пирролидон, этаноламин, диэтанолламин и триэтанолламин), терпены, алканоны, органические кислоты (например, лимонная кислота и янтарная кислота) и *N*-метил-2-пирролидин (PharmasolveTM), или их комбинации.

Количество усилителя(ей) проникновения в составе для местного применения по настоящему изобретению можно изменять в зависимости от физических и химических свойств активного компонента(ов), включенного в состав для местного применения (например, окопник, полученное из окопника соединение, дубильная кислота или их аналоги или производные), а также от химических и физических свойств любых других ингредиентов композиции. Хотя количество усилителя проникновения, используемого в составе для местного применения по настоящему изобретению, может быть изменено специалистом в данной области для использования по конкретному назначению, усилитель проникновения может присутствовать в составах для местного применения по настоящему изобретению в количестве по меньшей мере, составляющим 0,05% масс./масс. от общей массы состава для местного применения. В одном из вариантов выполнения настоящего изобретения, количество усилителя проникновения будет находиться в диапазоне от приблизительно 0,05% до приблизительно 75% от общей массы состава для местного применения по настоящему изобретению.

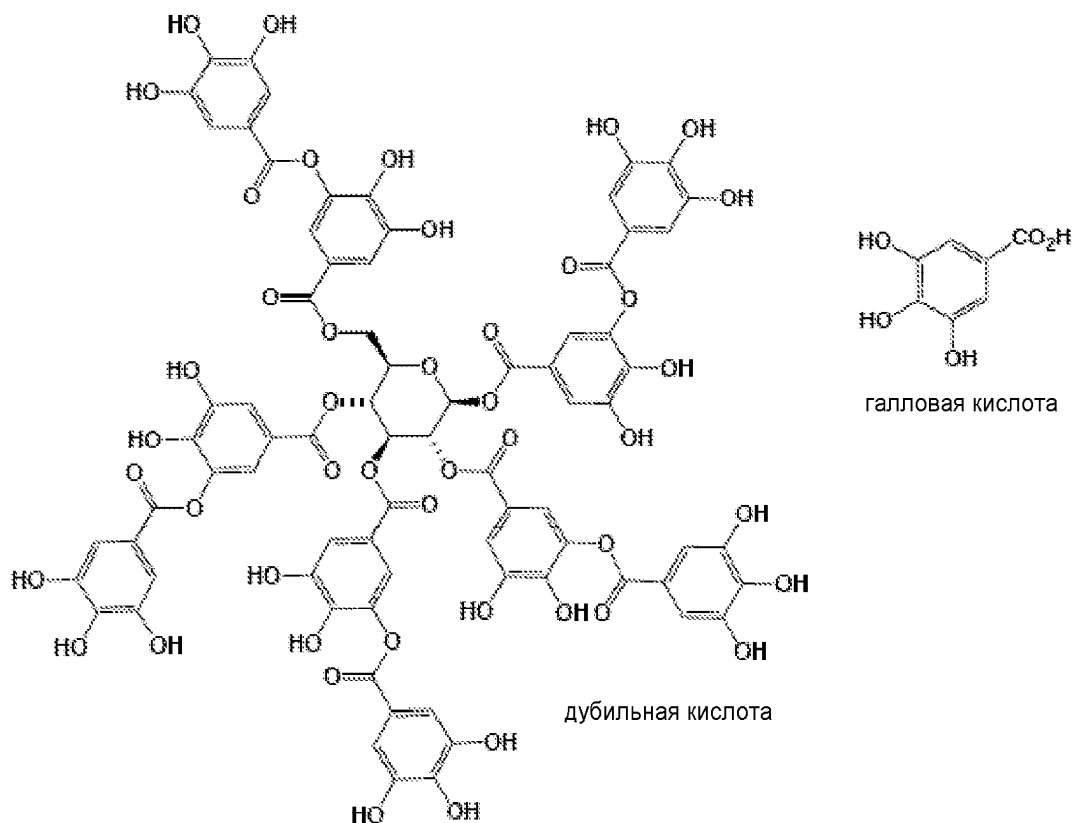
Отношение между количеством(ами) активного компонента(ов) и усилителя(ей) проникновения в составе для местного применения по настоящему изобретению также может значительно изменяться в зависимости от физических и химических свойств активного компонента(ов), его фармакологической активности и состояния, которое лечат, и необходимой терапии, а также от свойств любых других ингредиентов в составе для местного применения. В одном варианте выполнения, состав для местного применения включает активный компонент(ов) и усилитель(и) проникновения, соотношение количеств которых составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:4. В другом варианте выполнения, состав для местного применения включает активный компонент(ы) и усилитель(ей) проникновения, соотношение количеств которых составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 1:2.

В другом варианте выполнения настоящего изобретения, количество усилителя проникновения, используемого в составе для местного применения, составляет от приблизительно 0,2% до приблизительно 1,0% от общей массы состава для местного применения.

Дополнительно, кроме усилителя проникновения и окопника или полученного из окопника соединения или его аналога или производного, состав для местного

применения по настоящему изобретению может дополнительно включать дубильную кислоту или ее аналог или производное. В одном варианте выполнения, дубильная кислота или ее аналог или производное является по меньшей мере частично очищенным соединением (как описано выше). Дубильная кислота (или ее аналог или производное) может быть приготовлена как по меньшей мере частично очищенное соединение при получении (например, и в тоже время как) препарата окопника или полученного из окопника соединения (или его аналога или производного), или она может быть приготовлена посредством выделения по меньшей мере частично очищенного соединения и затем объединена с окопником или полученным из окопника соединением (или его аналогом или производным). В одном из вариантов выполнения настоящего изобретения, дубильная кислота приготовлена как по меньшей мере частично очищенное соединение и затем объединенная с окопником или полученным из окопника соединением (или его аналогом или производным).

Дубильная кислота представляет собой полимер молекул галловой кислоты и глюкозы. Структура дубильной кислоты показана ниже как полифенольное производное сахара:

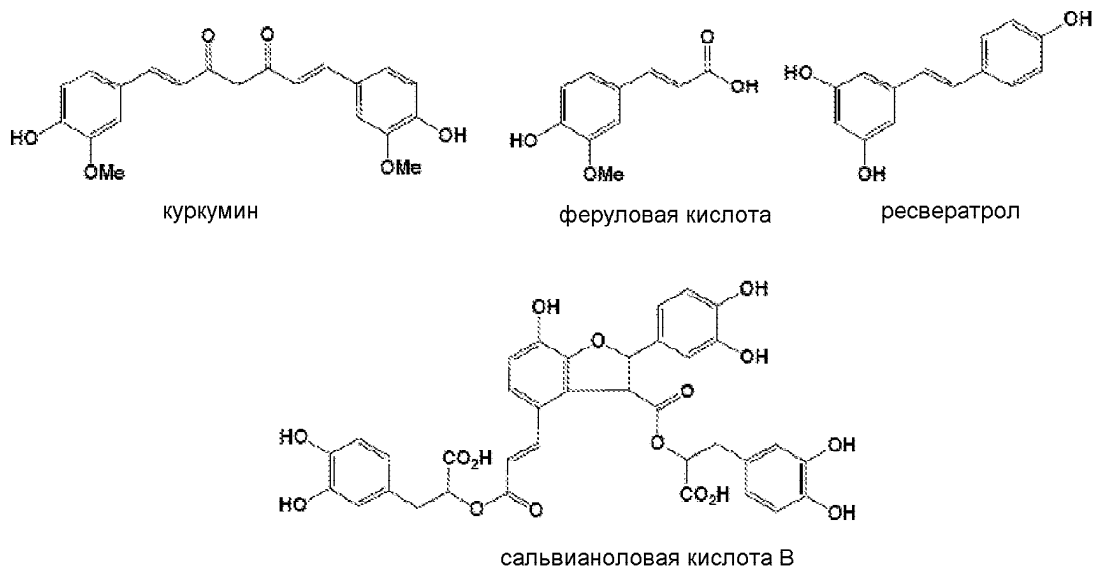


При восстановлении до составляющих ее частей дубильная кислота образована из множества галловых кислотных остатков, образующих сложный эфир с простым гексозным сахаром (то есть, глюкозой).

Таким образом, в одном варианте выполнения настоящего изобретения, производным дубильной кислоты является галловая кислота или ее сложный эфир (без ограничения включая димер галловой кислоты), или по отдельности, или в комбинации, и/или частично связанная до дубильной кислоты. В еще одном варианте выполнения, аналог дубильной кислоты или производное могут представлять собой алкилированные, ацилированные или полученные каким-либо другим образом

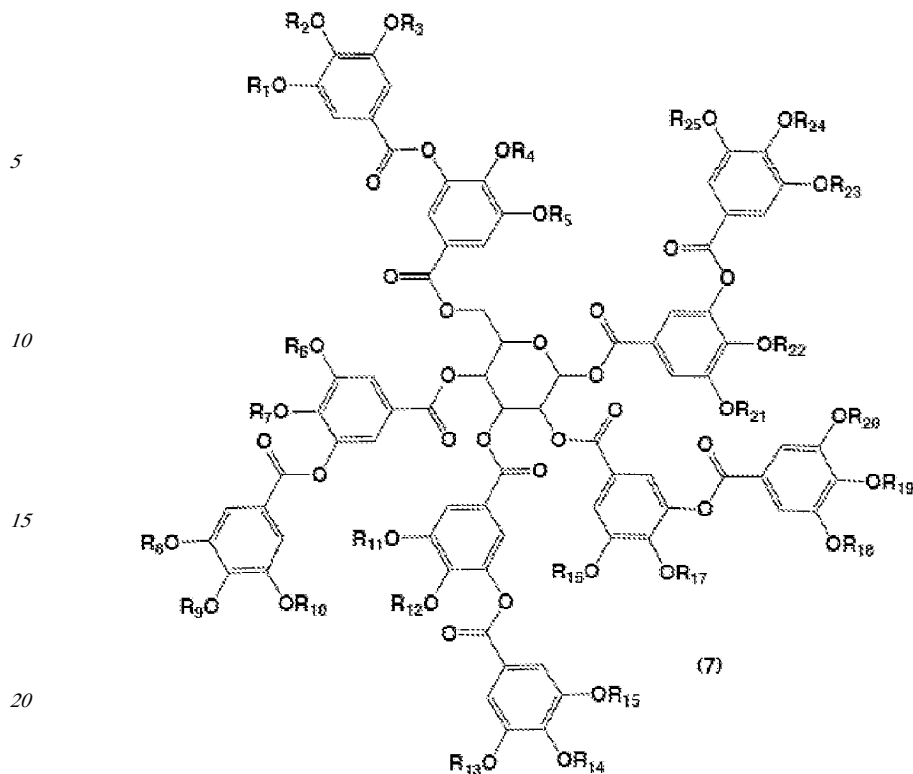
производные дубильной кислоты по фенольным положениям. В еще одном варианте выполнения, аналог дубильной кислоты или производное представляет собой пролекарство, высвобождающее дубильную кислоту *in situ* после введения под действием ферментов.

Аналоги дубильной кислоты также без ограничения включают розмариновую кислоту, кофейную кислоту, куркумин, ресвератрол, сальвианоловую кислоту В (окислительный димер розмариновой кислоты) и феруловую кислоту (простое фенольное соединение, имеющую структуру, подобную куркумину).



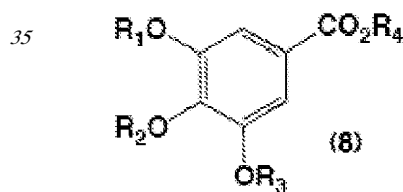
Также предусматриваются в качестве аналогов или производных дубильной кислоты, как здесь охарактеризовано, таковые, подвергнутые окислительной димеризации с дифференцировкой по региохимии, размером колец и стереохимией.

Таким образом, в одном варианте выполнения настоящего изобретения, аналог или производное дубильной кислоты имеет структурную формулу (7), учитывая все его стереоизомеры в чистой, смешанной или рацемической форме:



где $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18}, R_{19},$
 25 $R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}$ и R_{25} , каждый независимо, представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, ацил или арил. В одном из вариантов выполнения, $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}$ и R_{25} , каждый независимо, представляет собой водород.

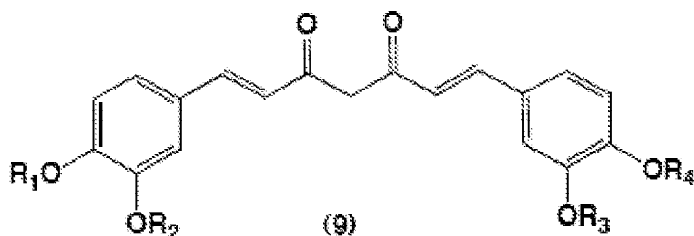
В еще одном варианте выполнения настоящего изобретения, аналогом или
 30 производным дубильной кислоты является галловая кислота или ее аналог или производное, имеющая структурную формулу (8), учитывая все стереоизомеры этого в чистой, смешанной или рацемической форме:



40 где R_1, R_2, R_3 и R_4 , каждый независимо, представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, ацил или арил. В одном из вариантов выполнения, R_1, R_2, R_3 и R_4 , каждый независимо, представляет собой водород.

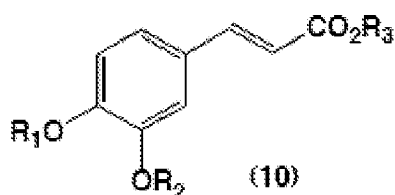
В еще одном варианте выполнения настоящего изобретения, аналогом или
 45 производным дубильной кислоты является куркумин или его аналог или производное, имеющий структурную формулу (9), учитывая все стереоизомеры этого в чистой, смешанной или рацемической форме:

50



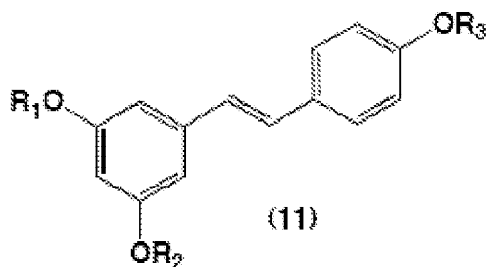
где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 , каждый независимо, представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, ацил или арил. В одном из вариантов выполнения, R_1 и R_4 , каждый независимо, представляет собой водород, а R_2 и R_3 , каждый независимо, представляет собой метил (Me).

В еще одном варианте выполнения настоящего изобретения, аналогом или производным дубильной кислоты является феруловая кислота или ее аналог или производное, имеющее структурную формулу (10), учитывая все стереоизомеры этого в чистой, смешанной или рацемической форме:



где R_1 , R_2 , и R_3 , каждый независимо, представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, ацил или арил. В одном из вариантов выполнения, R_1 , и R_3 , каждый независимо, представляет собой водород и R_2 представляет собой метил (Me).

В еще одном варианте выполнения настоящего изобретения, аналогом или производным дубильной кислоты является ресвератрол или его аналог или производное, имеющий структурную формулу (11), учитывая все стереоизомеры этого в чистой, смешанной или рацемической форме:



где R_1 , R_2 , и R_3 , каждый независимо, представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, ацил или арил. В одном из вариантов выполнения, R_1 , R_2 , и R_3 , каждый независимо, представляет собой водород.

В рамках настоящего изобретения, дубильная кислота или ее аналог или производное могут быть использованы в форме технической марки (степени очистки), по меньшей мере частично очищенного экстракта (как описано выше), такого как из чернильного орешка, стандартизированного экстракта или, альтернативно, она может быть представлена по существу чистой, фармацевтической марки, или ее производным. В одном варианте выполнения, дубильная кислота выбирается из группы, состоящей из (i) экстракта *Caesalpinia spinosa*, (ii) смеси экстрактов из *Caesalpinia spinosa*, *Quecus infectoria* и *Rhus semilata*, (iii) экстракта из чернильных орешков *Quecus infectoria*, (iv) экстракта из чернильных орешков *Rhus semialata*, (v)

экстракта из древесины *Schinopsis lorentzii* и (vi) экстракта из древесины *Castanea sativa* (каштан).

Хотя количество дубильной кислоты (или ее аналога или производного), используемое в составе для местного применения по настоящему изобретению, может быть изменено специалистом в данной области, для использования по конкретному назначению, она может присутствовать в количестве, которое составляет по меньшей мере 2% от общей массы состава для местного применения. В одном варианте выполнения, дубильная кислота (или ее аналог или производное) может быть использована в количестве, составляющем от приблизительно 2% до приблизительно 20% от общей массы состава для местного применения.

В еще одном аспекте по настоящему изобретению, обеспечивается состав для местного применения, включающий (i) окопник или полученное из окопника соединение или его аналог или производное, и (ii) дубильную кислоту или ее аналог или производное, как здесь охарактеризовано. Такой состав может дополнительно включать усилитель проникновения, как здесь охарактеризовано.

Дубильная кислота (или ее аналог или производное) может быть приготовлена как по меньшей мере частично очищенное соединение при получении (например, а также как) препарата окопника или полученного из окопника соединения (или его аналога или производного), или она может быть приготовлена как выделенное по меньшей мере частично очищенное соединение и затем объединена с окопником или полученным из окопника соединением (или его аналогом или производным), или их комбинацией. В одном из вариантов выполнения настоящего изобретения, дубильная кислота приготовлена как по меньшей мере частично очищенное соединение и затем объединена с окопником или полученным из окопника соединением (или его аналогом или производным).

В еще одном варианте выполнения настоящего изобретения, аналоги или производные полученного из окопника соединения и аналоги или производные дубильной кислоты представляют собой их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства.

Как здесь используется, фраза "фармацевтически приемлемое пролекарство" обычно обозначает соединение, которое превращается в физиологических условиях или посредством сольволиза в указанное соединение (например, активный компонент) или в его фармацевтически приемлемую соль.

Как здесь используется, фраза «фармацевтически приемлемая соль» обычно обозначает соль, в которой сохраняется биологическая активность свободных кислот и оснований указанного соединения, и она не является неблагоприятной биологически или как-либо иначе. Используемое в составах по настоящему изобретению соединение может иметь кислотные, основные или и те, и другие функциональные группы, и соответствующим образом вступать в реакцию с неорганическими или органическими основаниями и неорганическими и органическими кислотами, образуя фармацевтически приемлемую соль. Типичные фармацевтически приемлемые соли включают соли, полученные реакцией соединений по настоящему изобретению с неорганическими или органическими кислотами или неорганическими основаниями, без ограничения включая сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-

диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метоксибензоаты, фталаты, сульфонаты, ксиленсульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, гамма-гидроксibuтираты, гликоляты, тартаты, метансульфонаты, пропансульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты и соли миндальной кислоты.

В зависимости от типа и количества ингредиентов (например, усилителя проникновения, окопника, полученного из окопника соединения, дубильной кислоты или ее аналогов или производных), требуемой консистенции и предполагаемого способа нанесения состава для местного применения по настоящему изобретению, носитель для состава для местного применения, в соответствии с настоящей композицией, может включать носители, такие как фармакологически приемлемые масла и воду, и/или такие дополнительные фармацевтические вспомогательные вещества, которые обычно используются в составах для местного применения (например, в обычных основах для мазей, кремов и гелей). Во многих случаях в композицию рекомендуется включать структурирующие, загущающие или гелеобразующие компоненты. Подходящими компонентами, в частности, являются тонко измельченная кремневая кислота (например, коммерческий продукт "Aerosil"), бентониты, модифицированные монтмориллониты, такие как алкиламмониевые соли монтмориллонитов (например, коммерческий продукт "Bentone"), где алкильные группы могут содержать от 1 до 20 атомов углерода (например, диметил-диалкиловые-аммониевые соли, где алкильные группы содержат от 16 до 18 атомов углерода), органические структурообразующие, загущающие и суспендирующие агенты (например, ксантановая камедь, каррагенановая камедь, цетостеариловый спирт) и модифицированные продукты касторового масла (например, коммерческий продукт "Antisettle CVP"™).

Фармацевтические вспомогательные вещества, которые могут быть использованы в составе для местного применения по настоящему изобретению, включают вспомогательные вещества, которые обычно используются при получении мазей, гелей и лосьонов, например, загустители, эмульгаторы, антиоксиданты: гигроскопические агенты, агенты, препятствующие прилипанию, отдушки и т.п.

Составы для местного применения по настоящему изобретению могут быть приготовлены любым обычным способом. В одном варианте выполнения, дубильная кислота (или ее аналог или производное), глицерин, метилпарабен и экстракты, отличные от окопника, смешивают в сосуде и перемешивают до получения раствора. В другом сосуде смешивают касторовое масло с эфирными маслами до гомогенности. В подходящий реактор добавляют экстракт алоэ вера к натрию гидроксиметилглицинату и гелеобразующий компонент при интенсивном перемешивании. Затем добавляют смесь дубильная кислота/глицерин в реактор при интенсивном перемешивании, а затем смеси касторового масла, также при интенсивном перемешивании. Объединенный раствор затем перемешивают до однородности.

Состав для местного применения по настоящему изобретению может быть водным (то есть, содержащий воду) или он может быть неводным и необязательно использоваться в комбинации с окклюзионной поверхностью, чтобы влага, испаряющаяся с поверхности тела, сохранялась при нанесении состава на поверхность тела и после.

Было установлено, что состав, который включает усилитель проникновения и

полученное из окопника соединение (или его аналог или производное) или состав, который включает полученное из окопника соединение (или его аналог или производное) и дубильную кислоту (или ее аналог или производное) может обеспечить долгосрочный профиль при болезнях, таких как остеоартрит. Не основываясь на какой-либо теории, предполагается, что активные компоненты в составах по настоящему изобретению действуют синергично в зоне воспаления и/или дегенерации и обеспечивают, если не постоянный, то длительный профиль действия после курса лечения. В одном варианте выполнения, подходящий курс лечения составляет от 1 до 5 нанесений в сутки в течение от приблизительно 1 до приблизительно 100 дней. В другом варианте выполнения, подходящий курс лечения составляет от 1 до 5 нанесений в сутки в течение от приблизительно 1 до приблизительно 180 дней. В другом варианте выполнения, подходящий курс лечения составляет от 3 до 4 нанесений в сутки в течение от приблизительно 15 до приблизительно 90 дней.

Дополнительно, при наличии усилителя проникновения состав может быть нанесен непосредственно, без необходимости использования повязки или пластыря, как в некоторых составах на основе окопника.

Составы для местного применения по настоящему изобретению могут быть представлены в форме композиций, подходящих для местного применения на поверхности тела, и могут включать, например, крем, лосьон, раствор (например, жидкий спрей), гель, мазь, пасту, пластырь, краску, биоадгезив или т.п. Обычный гелевый состав может включать глицерин (5-20% масс./масс.), касторовое масло (10-25% масс./масс.), дубильную кислоту (2-20% масс./масс.), экстракт ашваганды (0,5-2,0% масс./масс.), экстракт ламинарии (0,5-2,0% масс./масс.), общее количество экстракта окопника (0,5-40% масс./масс.), сок алое вера (40-60% масс./масс.), лавандовое масло (0,1-0,3% масс./масс.), эвкалиптовое масло (0,1-5% масс./масс.), метилпарабен (0,1-0,3% масс./масс.) и натрий гидроксиметилглицинат (0,1-0,3% масс./масс.).

Мази

Мази, как известно в данной области, представляют собой полутвердые формы, основа которых обычно представляет собой вазелин или другие производные нефти. Выбор конкретной мазевой основы может быть осуществлен специалистом в данной области для оптимальной доставки активного компонента(ов) и для обеспечения других необходимых характеристик (например, смягчение или т.п.). Как и другие основы или носители, мазевая основа обычно является инертной, стабильной, нераздражающей и несенсибилизирующей. Мазевые основы могут быть разделены на четыре класса: масляные основы; эмульгирующиеся основы; эмульсионные основы и водорастворимые основы. Масляные мазевые основы включают, например, растительные масла, жиры, полученные из животных, и полутвердые углеводороды, полученные из нефти. Эмульгирующиеся мазевые основы, также известные как абсорбирующие мазевые основы, не содержат или содержат в небольшом количестве воду и включают, например, гидроксистеаринсульфат, безводный ланолин и гидрофильный вазелин. Эмульсионные мазевые основы являются или "вода в масле" (в/м) эмульсиями или "масло в воде" (м/в) эмульсиями и включают, например, цетиловый спирт, глицерилмоностеарат, ланолин, стеариновую кислоту и полиэтиленгликоли различной молекулярной массы или их комбинаций. Другие примеры подходящих углеводородных основ без ограничения включают твердый, мягкий или жидкий парафин, глицерин, пчелиный воск, металлическое мыло, камеди, природное масло (такое как миндальное, кукурузное, арахисовое, касторовое или

оливковое масло), ланолин или его производное, жирные кислоты (такие как стеариновая кислота или олеиновая кислота) или их комбинации.

Кремы

Кремы, как известно в данной области, представляют собой вязкую жидкость или полутвердые эмульсии типа "масло в воде". Основы для крема могут быть водносмываемыми и содержать масляную фазу, эмульгатор и водную фазу. Масляная фаза, также называемая "внутренней" фазой, может включать вазелин и спирт жирного ряда, такой как цетиловый или стеариловый спирт. Объем водной фазы обычно, хотя не обязательно, превышает масляную фазу, и, как правило, содержит смачивающий компонент. Эмульгатором в составе крема, как правило, является неионное, анионное, катионное или двустороннее поверхностно-активное вещество или их комбинации.

Гели

Как должно быть известно специалистам в данной области, гелевые составы обычно являются полутвердыми системами суспензионного типа. Однофазные гели обычно содержат органические макромолекулы, распределенные по существу однородно по всему жидкому носителю, который обычно является водным, но также может содержать спирт и, необязательно, масло. Типичные "органические макромолекулы" (то есть, гелеобразующие компоненты) представляют собой сшитые полимеры акриловой кислоты, такие как семейство карбомерных полимеров (например, карбоксиполиалкилены, которые коммерчески доступны как Carbopol™). Также примерами являются гидрофильные полимеры, такие как полиэтиленоксиды, сополимеры полиэтиленоксида-полиоксипропилена, поливиниловый спирт и поливинилпирролидоны; целлюлозные полимеры, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилфталат метилцеллюлозы и метилцеллюлоза; камеди, такие как каррагенановая камедь, трагакантовая и ксантановая камедь; альгинат натрия и желатин. Другие примеры подходящих гелеобразующих компонентов включают карбоксиполиметиленовые производные, такие как карбопол и пектины. В одном варианте выполнения настоящего изобретения, гелеобразующий компонент представляет собой ксантановую камедь и/или каррагенановую камедь.

В одном варианте выполнения, загущающие или гелеобразующие компоненты могут присутствовать в композиции в общем случае в количестве % масс./масс., составляющие приблизительно от 0,2% до 5,0%. В другом варианте выполнения, загущающие или гелеобразующие компоненты могут присутствовать в композиции в общем случае в количестве % масс./масс., составляющим приблизительно от 0,1% до 1,0%. В еще одном варианте выполнения настоящего изобретения, гелевый состав для местного применения может включать гелеобразующий компонент в количестве до 3,0% масс./масс. (например, ксантановую камедь).

Для получения однородного геля можно добавлять разбавитель, такой как, спирт, или гелеобразующий компонент может быть распределен растиранием, механическим смешиванием или перемешиванием, или их комбинациями.

Лосьоны

Лосьоны представляют собой обычные формы, которые наносятся без втирания на поверхность кожи, и обычно представляют собой жидкие или полужидкие препараты, в которых твердые частицы, включающие активный компонент (например, окопник, дубильную кислоту), находятся в водной или спиртовой основе. Лосьоны обычно

представляют собой суспензии твердых частиц и могут для настоящей цели включать жидкую масляную эмульсию типа "масло в воде". Лосьоны могут быть использованы для обработки больших областей тела из-за простоты нанесения жидкой композиции. В общем случае желательно, чтобы нерастворимое вещество в лосьоне было тонко
 5 измельчено. Таким образом, лосьоны обычно содержат суспендирующие агенты для получения улучшенной дисперсии, а также соединения, используемые для локализации и удерживания активного компонента в контакте с кожей (например, метилцеллюлоза), натрий карбоксиметилцеллюлоза или т.п. Лосьоны также могут
 10 включать компоненты, ускоряющие высыхание и охлаждающие кожу, такие как спирт или ацетон. Они могут дополнительно включать увлажнитель, такой как глицерин, или масло, такие как касторовое масло или арахисовое масло.

Составы для местного применения по настоящему изобретению также могут быть
 15 приготовлены с липосомами и/или мицеллами.

Липосомы представляют собой микроскопические пузырьки, имеющие липидную стенку, включающую липидный бислой, и могут быть использованы в данном случае в качестве системы доставки. В общем случае липосомальные составы используются для плохорастворимых или нерастворимых компонентов. Липосомальные препараты
 20 для использования в настоящем изобретении включают катионные (положительно заряженные), анионные (отрицательно заряженные) и нейтральные препараты. Катионные липосомы более доступны. Например, N[1-2,3-диолеилокси)пропил]-N,N,N-триэтиламмониевые (DOTMA) липосомы доступны под товарным знаком Lipofectin™. Аналогично анионные и нейтральные липосомы также легко доступны (например,
 25 Avanti Polar Lipids, Birmingham, Alabama) или могут быть быстро приготовлены с использованием легко доступных веществ. Такие вещества в числе прочих включают фосфатидилхолин, холестерин, фосфатидилэтаноламин, диолеилфосфатидилхолин (DOPC), диолеилфосфатидилглицерин (DOPG),
 30 диолеилфосфатидилэтаноламин (DOPE). Эти вещества также могут быть смешаны с DOTMA в соответствующих отношениях. Способы получения липосом из этих веществ известны в данной области.

Мицеллы в водном растворе, известные в данной области, состоят из молекул поверхностно-активного вещества, расположенных таким образом, чтобы их
 35 полярные группы формировали внешнюю сферическую оболочку, а гидрофобные углеводородные цепи были ориентированы к центру сферы, формируя ядро. Мицеллы формируются в водном растворе, содержащем поверхностно-активное вещество в высокой концентрации, достаточной для естественного формирования. Поверхностно-
 40 активные вещества для формирования мицелл без ограничения включают лаурат калия, натрия октансульфонат, натрия декансульфонат, натрия додекансульфонат, натрия лаурилсульфат, натрия докузат, децилтриметиламмония бромид, додецилтриметиламмония бромид, тетрадецилтриметиламмония бромид,
 45 тетрадецилтриметиламмония хлорид, додециламмония хлорид, полиоксил 8 додециловый эфир, полиоксил 12 додециловый эфир, ноноксинол 10 и ноноксинол 30.

Мицеллярные препараты могут быть использованы в настоящем изобретении как посредством включения в контейнер системы доставки для местного применения, так и включением в состав для местного применения, который наносится на поверхность
 50 тела.

Различные добавки, известные специалисту в данной области, также могут быть включены в составы для местного применения по настоящему изобретению. Например, могут быть использованы растворители, включая относительно малые

количества спирта, для солюбилизации некоторых компонентов состава. Подходящие растворители включают глицерин, спирт SD 40, лецитин, полоксамеры, Miglyol™ и метилпирролидон или их комбинации. Другие подходящие растворители включают глицерин, разбавленный изопропаноловый спирт, гексиленгликоль и пропиленгликоль.

Ментол также может быть добавлен к составу для местного применения по настоящему изобретению.

В одном варианте выполнения, поверхностно-активное вещество(а) может использоваться в составе для местного применения по настоящему изобретению, например, в количестве, составляющем от приблизительно 0,5% до приблизительно 5,0% масс./масс. Подходящие поверхностно-активные вещества могут без ограничения включать лаурилсульфат натрия, хлорид бензалкония, хлорид цетилпиридиния, лаурат натрия, цетилтриметиламмония бромид, Poloxamer (231, 182, 184), Tween (20, 40, 60, 80) и Span™.

Другие компоненты также могут быть добавлены в состав для местного применения по настоящему изобретению и включают противомикробные компоненты для предотвращения порчи при хранении (то есть, для ингибирования роста микроорганизмов, таких как дрожжи и плесень. Подходящие противомикробные компоненты обычно выбирают из группы, состоящей из метилового и пропилового сложных эфиров п-оксибензойной кислоты (то есть, метил- и пропилпарабена), бензоата натрия, натрий гидроксиметилглицината, сорбиновой кислоты, имидамочевина, калия йодида и их комбинации.

Составы также могут содержать смягчающие раздражение добавки для минимизации или исключения возможности раздражения кожи или повреждения кожи, вызванные фармакологически активной основой или другими компонентами композиции. Подходящие смягчающие раздражение добавки включают, например: α-токоферол; ингибиторы тираминазы, в частности, фенилспирты, такие как 2-фенил-1-этанол; глицерин; аскорбиновые кислоты и аскорбаты; ионофоры, такие как Монензин; амфифильные амины; хлорид аммония; N-ацетилцистеин; цис-урокаиновую кислоту; капсаицин и хлорохин. Смягчающие раздражение добавки, если присутствуют, могут быть включены в настоящие составы в концентрациях, эффективной для смягчения раздражения или повреждения кожи, обычно составляющей от приблизительно 0,05% до приблизительно 1,0% (масс./масс.).

Состав для местного применения по настоящему изобретению также может быть введен через кожу или слизистую посредством обычного кожного пластыря, в котором активный компонент(ы) (например, окопник, полученное из окопника соединение, усилитель проникновения, дубильная кислота и т.д.) содержится(атся) в многослойной структуре, которая служит устройством для доставки, которое прикрепляется к поверхности тела. В такой структуре состав для местного применения содержится в слое, или "резервуаре", находящимся под верхним слоем подложки.

Многослойная структура может содержать один или несколько резервуаров.

В одном варианте выполнения, резервуар включает полимерную матрицу фармацевтически приемлемого адгезива для прикрепления системы к коже при доставке состава для местного применения. Как правило, адгезив представляет собой чувствительный к давлению адгезив (PSA), подходящий для длительного контакта с кожей, и он должен быть физически и химически совместим с составом для местного применения. Примеры подходящих адгезивов без ограничения включают следующее: полиэтилены; полисилоксаны; полиизобутилены; полиакрилаты;

полиакриламида; полиуретаны; пластифицированные сополимеры этилен-винилацетата; и клейкие полимеры, такие как полиизобутилен, полибутадиен, сополимеры полистерола-изопрена, сополимеры бутадиена-изопрена и неопрен (полихлоропрен). Предпочтительные адгезивы представляют собой полиизобутилены.

Слой подложки служит первичным структурным элементом трансдермальной системы и обеспечивает гибкость и, предпочтительно, герметичность устройства. Материал, используемый для слоя подложки, должен быть инертным и не должен абсорбировать один или несколько активных компонентов, включенных в состав для местного применения, содержащегося в устройстве. Подложка предпочтительно состоит из гибкого эластомерного материала, который служит защитным покрытием для предотвращения потери лекарственного средства и/или носителя через верхнюю поверхность пластыря, и предпочтительно придает герметичность системе, таким образом, что область поверхности тела, покрытая пластырем, становится гидратированной при использовании. Материал, используемый для слоя подложки, не должен препятствовать устройству повторять контуры кожи и удобству нанесения на такие области кожи, как суставы или другие точки сгиба, которые обычно подвергаются механическому натяжению, без разрушения или с малой вероятностью разрушения устройства из-за различий в гибкости или упругости кожи и устройства. Вещества, используемые для слоя подложки, являются или окклюзионными или проницаемыми, как отмечено выше, тем не менее окклюзионные подложки предпочтительны и в общем случае получены из синтетических полимеров (например, полиэфира, полиэтилена, полипропилена, полиуретана, поливинилиденхлорида и полиэфирамида), природных полимеров (например, целлюлозные вещества) или макропористых тканых и нетканых материалов.

При хранении и перед использованием многослойная структура может включать защитное покрытие. Этот слой может быть отделен от устройства непосредственно перед применением для прикрепления устройства к коже. Защитное покрытие обычно выполнено из непроницаемого материала и представляет собой неиспользуемый элемент, который необходим только для защиты устройства до применения. Как правило, защитное покрытие изготавливают из материала, непроницаемого для одного или более компонентов состава для местного применения, содержащегося в устройстве, и который может быть легко удален от пластыря до применения.

В альтернативном варианте выполнения резервуар, содержащий состав для местного применения, и кожный адгезив находятся в разных и отделенных друг от друга слоях, где адгезив располагают под резервуаром. В этом случае резервуар может представлять собой полимерную матрицу, как описано выше. Альтернативно, резервуар может состоять из жидкости или полутвердого состава для местного применения, содержащегося в закрытой камере или "мешочке", или он может быть гидрогелевым, или может иметь любую другую форму. Как должно быть понятно специалисту в данной области, гидрогели представляют собой макромолекулярные сети, которые абсорбируют воду и таким образом набухают, но не растворяются в воде. Таким образом, гидрогели содержат гидрофильные функциональные группы, которые обеспечивают абсорбцию воды, но при этом гидрогели состоят из сшитых полимеров, которые обуславливают нерастворимость в воде. В общем случае, гидрогели состоят из сшитых гидрофильных полимеров, таких как полиуретан, поливинилспирт, полиакриловая кислота, полиэтиленоксид, поливинилпирролидон, поли(гидроксиэтилметакрилат) (поли (HEMA)) или сополимер, или их смеси. Особенно предпочтительными гидрофильными полимерами являются

сополимеры НЕМА и поливинилпирролидона.

Дополнительные слои (например, промежуточные тканевые слои и/или контролирующие скорость мембраны) также могут присутствовать в любой из этих систем доставки. Тканевые слои могут быть использованы для облегчения
 5 производства, тогда как контролирующие скорость мембраны могут быть использованы для контролирования скорости, с которой состав для местного применения выделяется из устройства. Контролирующая скорость мембрана, если присутствует, включается в систему с наружной стороны одного или более
 10 резервуаров. Вещества, используемые для формирования такой мембраны, обычно выбираются таким образом, чтобы ограничить выделение одного или более компонентов, содержащихся в составе для местного применения. В качестве примера можно указать вещества, используемые для получения контролирующей скорость
 15 мембраны, которые включают полиолефины, такие как полиэтилен и полипропилен, полиамиды, полиэферы, сополимер этилен-этакрилата, сополимер этилен-винилацетата, сополимер этилен-винилметилацетата, сополимер этилен-винилэтилацетата, сополимер этилен-винил пропилацетата, полиизопрен, полиакрилонитрил, сополимер этилена и пропилена и т.п.

В общем случае, подложка трансдермального устройства (то есть, поверхность соприкосновения кожи) имеет площадь, находящуюся в диапазоне приблизительно
 20 от $0,25 \text{ см}^2$ до 200 см^2 , предпочтительно от 1 см^2 до 25 см^2 , более предпочтительно от 2 см^2 до 10 см^2 . Конечно, площадь может быть изменена при изменении размера области, которую необходимо обработать.

Такие системы доставки могут быть получены с использованием обычных методов получения покрытий и слоев, известных в данной области. Например, адгезивные матричные системы могут быть приготовлены литьем жидкой смеси адгезива и
 30 состава для местного применения по настоящему изобретению на слой подложки, с последующим нанесением слоя защитного покрытия. Аналогично, адгезивная смесь отливается на защитный слой, с последующим нанесением слоя подложки. Альтернативно, резервуар может быть приготовлен без состава для местного применения и затем загружен "пропитыванием" в составе для местного применения. В
 35 общем случае, такие пластыри изготавливаются испарением растворителя, получением пленки методом полива, экструзией из расплава, ламинированием тонкой пленки, вырезанием штампом или т.п. Состав для местного применения, как правило, включается в устройство при получении пластыря, а не после получения устройства.

Система доставки также может включать адгезивный верхний слой, который также
 40 служит подложкой для системы доставки, и используется для лучшего прикрепления пластыря к поверхности тела. Размер этого верхнего слоя должен быть таким, чтобы покрывать резервуар, и адгезив на верхнем слое должен войти в контакт с поверхностью тела. Верхний слой используется поскольку слой адгезива/резервуара может потерять адгезивность через несколько часов после применения из-за
 45 гидратации. При включении такого адгезивного верхнего слоя система доставки остается на месте в течение необходимого промежутка времени.

В другом варианте выполнения настоящего изобретения система доставки включает наночастицы. Наночастицы могут быть распределены в микроэмульсии в
 50 составе по настоящему изобретению или быть частью носителя таких составов для доставки активного компонента(ов) через кожу. Не основываясь на какой-либо теории, такие наночастицы быстро проникают через кожу и могут оставаться в определенных слоях кожи. В одном варианте выполнения наночастицы включают

ядро из железной руды, которая прочно связана с магнетитом. В одном варианте выполнения, наночастицы включают магнетит, который в одном варианте выполнения относится к молекуле с общей формулой Fe_3O_4 . Наночастицы могут включать химические эквиваленты магнетита, такие как, например, и в одном варианте выполнения, $(\text{Fe},\text{M})\text{OFe}_2\text{O}_3$, где М может представлять собой, в одном варианте выполнения, Zn, Co, Ni, Mn, Cr, Au или Ag. В одном варианте выполнения, наночастицы, используемые в системе доставки и в соответствии со способами, имеют размер в диапазоне от 1 до 100 нм.

Наночастицы также могут быть конъюгированы с полимерами, известными в данной области методами. Активный компонент(ы), в свою очередь, может быть конъюгирован с полимером, конъюгированным с наночастицей или, как функция физико-химических свойств соединения, может быть непосредственно присоединен к наночастице. Выбор используемого полимера зависит от используемых частиц. В одном варианте выполнения, полимер включает полиакриловую кислоту, полистиренсульфокислоту, поливиниловую сульфокислоту, полиэтиленоксид, полипропиленоксид, поливиниловый спирт, фотополимеризующиеся макромеры, биodeградируемые полимеры, такие как, но не ограниченные, PLGA, или их комбинацию. В другом варианте выполнения, полимер включает поверхностно-активное вещество, полиэтиленгликоль, лигносульфонат, полиакриламид или биополимер. В еще одном варианте выполнения, биополимер включает полипептиды, целлюлозу и ее производные, такие как гидроксиэтилцеллюлоза и карбоксиметилцеллюлоза, альгинат, хитозан, липид, декстран, крахмал, желатиновая камедь или другие полисахариды или их комбинации.

Составы для местного применения по настоящему изобретению также могут включать другие композиции, которые способствуют доставке активного ингредиента(ов) через кожу. Например, в одном варианте выполнения настоящего изобретения, активный компонент(ы) выполнен в форме макромолекулярных структур с наночастицами, как описано, например, в WO 2006/113668, WO 2006/129127 и US 60/671892, как опубликованы (содержание которых включено сюда полностью, посредством указания ссылки). Не основываясь на какой-либо теории, макромолекулярные структуры такого типа обычно подобны природному липопротеину и таким образом солюбилизируют гидрофобные активные компоненты, для облегчения их доставки (например, трансдермальной доставки), проникая через интеркорнеоцитный липидный слой кожи, а также гидрофильные поры. Не основываясь на какой-либо теории, макромолекулярные структуры захватываются в роговом слое кожи и, таким образом, действуют как резервуары с активным компонентом(ами) с продленным высвобождением в более глубокие слои кожи и, таким образом, обеспечивают четкий терапевтический профиль. В свою очередь, это могло усилить эффективность активного компонента(ов), уменьшить количество применений и количество необходимого активного компонента(ов), и поэтому может быть более удобно для пациента.

Эти и другие типы и конструкции систем для местной доставки могут быть использованы по отдельности или в комбинации для облегчения доставки активного компонента(ов), включенного в составы по настоящему изобретению, как должно быть понятно специалисту в области, например, местного применения лекарственных средств. Таким образом, должно быть понятно, что система доставки может включать любой один или комбинацию перечисленных вариантов выполнения.

Любой подходящий смягчающий компонент или кондиционирующий компонент

для кожи необязательно могут быть включены в составы для местного применения по этому изобретению. Подходящие смягчающие компоненты без ограничения включают холестерин, глицерин, глицерилмоностеарат, изопропилмиристат, изопропилпальмитат, цетостеариловый спирт, ланолиновые спирты и их смеси.

5 Необязательно, диметикон, минеральные масла или белый мягкий парафин также могут быть включены в составы в относительно малых количествах, как кондиционирующие добавки для кожи. Смягчающий компонент или кондиционирующий компонент для кожи могут присутствовать в составах для
10 местного применения по этому изобретению в % масс./масс. количестве, составляющем от приблизительно 0,5% до приблизительно 50%. Например, в гелевых составах этого изобретения смягчающий компонент или кондиционирующий компонент для кожи могут в общем случае присутствовать в количестве до
15 приблизительно 50% масс./масс. В другом варианте выполнения, составы этого изобретения в форме крема или лосьона могут включать смягчающий компонент или кондиционирующий компонент для кожи в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 15% масс./масс.

Составы по настоящему изобретению необязательно могут включать буфер или
20 нейтрализующий агент. Примеры подходящих буферов без ограничения включают лимонную кислоту, молочную кислоту, олеиновую кислоту, фосфорно-кислый натрий, воду, триэтаноламин, натрия цитрат, соляную кислоту и т.п. Буферный компонент может присутствовать в композиции в любом подходящем буферном эффективном количестве. В общем случае, гелевый состав содержит основание, такое как например,
25 гидроксид натрия, триэтаноламин и т.п. Гелевые составы этого изобретения также в общем случае включают летучий растворитель, такой как, например, этанол, изопропанол и т.п.

Состав для местного применения по настоящему изобретению необязательно
30 может включать антиоксидант или консервант. Примеры такого консерванта и антиоксиданта без ограничения включают алкиловые спирты, бензиловый спирт, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол (метил- и пропилпарабен), бутилпарабен, динатрий эдетат, лимонную кислоту и т.п. Консервант и/или антиоксидант могут присутствовать в составах этого изобретения в масс./масс.
35 количестве, составляющем от приблизительно 0,05 до приблизительно 5,0% масс./масс. В другом варианте выполнения, консервант и/или антиоксидант могут присутствовать в составах этого изобретения в количестве, составляющим от приблизительно 0,25% до приблизительно 0,5% масс./масс.

40 В некоторых вариантах выполнения, состав для местного применения по настоящему изобретению также может включать другие активные ингредиенты, без ограничения включая аргинин, аспарагин, экстракт Ашваганды, витанолиды или алкалоиды, полученные из Ашваганды, коричневый уксус, пивные дрожжи, касторовое масло, рицинолевую кислоту, дявольский коготь и/или полученный из
45 него герпагозид, экстракт листьев горянки, икариин, эвкалиптовое масло (например, масло эвкалипта шаровидного, масло эвкалипта tereticortis, эвкалипт клювовидный), цинеол или другие терпены, полученные из эвкалиптового масла, ладанное масло, босвеллеву кислоту, глицерин, ламинарию, калия йодат, альгин, лаванду, 1,8-цинеол,
50 линалол, линанолацетат, экстракт чернильного орешка, лецитин, экстракт лакрицы (например, экстракт корня лакрицы), глабридин, глицирризиновую кислоту, моноаммониевую соль глицирризиновой кислоты, 10-бета-глицирризиновую кислоту, эллаговую кислоту, куркуму, куркумин, тетрагидрокуркуминоид (ТНС) или любую их

комбинацию. Не основываясь на какой-либо теории, другой активный ингредиент(ы) может внести вклад, по меньшей мере частично, в эффективность состава по настоящему изобретению, воздействуя прямо или косвенно на физиологический или патофизиологический путь.

5 Как здесь используются, термины «активный ингредиент», «активный компонент» и т.п. обычно обозначают соединение, которое вносит вклад, по меньшей мере частично, в эффективность состава по настоящему изобретению, действуя или прямо или косвенно на физиологический или патофизиологический путь. Например, не
10 основываясь на какой-либо теории, дубильная кислота (или ее аналог или производное) может вносить свой вклад в эффективность составов по настоящему изобретению скорее *косвенно* посредством усиления эффективности любого другого активного ингредиента (например, окопника или полученного из окопника соединения или его аналога или производного), чем непосредственным действием на
15 физиологический или патофизиологический путь, где этот путь такой же или отличается от целевого пути другого активного ингредиента.

В одном варианте выполнения настоящего изобретения, другой активный ингредиент представляет собой эвкалиптовое масло, как здесь охарактеризовано.
20 Количество эвкалиптового масла в составе по настоящему изобретению может изменяться в зависимости от назначения. Например, в одном варианте выполнения, эвкалиптовое масло присутствует в гомеопатическом количестве, известном для специалиста в области гомеопатических лекарственных средств, или как неразведенный гомеопатический препарат (то есть, как раствор масла эвкалипта
25 шаровидного и спирта, приготовленного в соответствии со стандартами Гомеопатической фармакопеи США) или в более низких концентрациях (например, в разведении в от приблизительно 1 к 10 до приблизительно 1 к 10000).

Не основываясь на какой-либо теории, масло эвкалипта шаровидного может быть
30 использовано в соответствии с гомеопатическими принципами для облегчения воспалительного и/или дегенеративного состояния, без ограничения включающего артрит. В одном из вариантов выполнения, состав для местного применения по настоящему изобретению включает от приблизительно 0,1% до приблизительно 4% масс./масс. масла эвкалипта шаровидного. Эвкалиптовое масло может быть получено
35 любым способом, известным в данной области, или оно может быть закуплено от коммерческого источника, такого как Biochemica International.

В другом варианте выполнения, другой активный ингредиент может быть неочищенным продуктом (например, Ашваганда), его экстрактом (например,
40 растительный экстракт, такой как экстракт Ашваганды) или природным соединением, которое по меньшей мере частично очищено, например, из неочищенного растительного экстракта способами, известными специалистам в данной области, и необязательно очищенным до по существу чистой формы, если требуется. В другом варианте выполнения, другой активный ингредиент может быть синтетическим,
45 полученным способами, известными специалистам в данной области. Комбинации природных и синтетических соединений также предусмотрены в некоторых вариантах выполнения настоящего изобретения.

Способы получения

50 В другом аспекте настоящего изобретения обеспечивается способ получения состава для местного применения, способ включает объединение (i) окопника или полученного из окопника соединения или его аналога или производного (как здесь охарактеризовано) с (ii) усилителем проникновения (как здесь охарактеризовано). В

одном варианте выполнения способ включает стадию добавления (iii) дубильной кислоты или ее аналога, или производного (как здесь охарактеризовано).

В еще одном аспекте по настоящему изобретению обеспечивается способ получения состава для местного применения, способ включает объединение (i) окопника или полученного из окопника соединения или его аналога или производного (как здесь охарактеризовано) с (ii) дубильной кислотой или ее аналогом, или производным (как здесь охарактеризовано).

Дубильная кислота (или ее аналог, или производное) может быть приготовлена как по меньшей мере частично очищенное соединение при получении (например, и в тоже время как) препарата окопника или полученного из окопника соединения (или его аналога или производного), или она может быть приготовлена посредством выделения по меньшей мере частично очищенного соединения и затем объединена с окопником или полученным из окопника соединением (или его аналогом или производным), или их комбинацией. В одном из вариантов выполнения настоящего изобретения дубильная кислота приготовлена как по меньшей мере частично очищенное соединение и затем объединенная с окопником или полученным из окопника соединением (или его аналогом, или производным).

Способы профилактики и лечения

В другом аспекте настоящего изобретения обеспечивается способ профилактики или терапевтического лечения воспалительного и/или дегенеративного состояния, где способ включает нанесение состава для местного применения, включающего (i) окопник или полученное из окопника соединение или его аналог, или производное, и проникновение в индивидуум, имеющего в этом потребность, и на область, которую затрагивает воспаление и/или дегенерация или на область, на которой ожидается воспаление и/или дегенерация, и необязательно нанесение дубильной кислоты на эту область.

В еще одном аспекте по настоящему изобретению обеспечивается способ профилактики или терапевтического лечения воспалительного и/или дегенеративного состояния, где способ включает нанесение состава для местного применения, включающего окопник или полученное из окопника соединение или его аналог, или производное, и дубильную кислоту или ее аналог, или производное, на индивидуума, имеющего в этом потребность, и на область, которую затрагивает воспаление и/или дегенерация, или на область, на которой ожидается воспаление и/или дегенерация, и необязательно нанесение усилителя проникновения на эту область.

Хотя активные ингредиенты (например, усилитель проникновения, окопник, полученное из окопника соединение, дубильная кислота, и их аналоги и производные) могут быть нанесены на индивидуума в одном составе для местного применения по настоящему изобретению, должно быть понятно, что они также могут быть нанесены по отдельности и в любом указанном порядке.

Таким образом, в другом варианте выполнения настоящего изобретения обеспечивается способ профилактики или терапевтического лечения воспалительного и/или дегенеративного состояния, где способ включает нанесение на индивидуума, имеющего потребность в этом, и на область, которую затрагивает воспаление и/или дегенерация или на область, на которой ожидается воспаление и/или дегенерация, (i) окопника или полученного из окопника соединения или его аналога, или производного и (ii) дубильной кислоты или ее аналога, или производного и необязательно нанесение усилителя проникновения на область.

В еще одном варианте выполнения настоящего изобретения обеспечивается способ

профилактики или терапевтического лечения воспалительного и/или дегенеративного состояния, где способ включает нанесение на индивидуума, имеющего потребность в этом, и на область, которую затрагивает воспаление и/или дегенерация, или на область, на которой ожидается воспаление и/или дегенерация, (i) окопника или полученного из окопника соединения или его аналога, или производного, и (ii) усилителя проникновения и необязательно нанесение дубильной кислоты или ее аналога, или производного на область.

Способ нанесения активных ингредиентов по отдельности или как объединенных компонентов в составе для местного применения по настоящему изобретению обычно включает нанесение на область, которую затрагивает воспаление и/или дегенерация (или на область, на которой ожидается воспаление и/или дегенерация), или на область, которую затрагивают (или на которой ожидают) боль, набухание, ригидность и/или недостаток подвижности, связанный с указанным воспалением и/или дегенерацией. В одном из вариантов выполнения активные ингредиенты (например, усилитель проникновения, окопник, полученное из окопника соединение, дубильная кислота и т.д.) наносят на область, которая окружает участок, который затронут (или на область, на которой ожидают). Например, активные ингредиенты (например, усилитель проникновения, окопник, полученное из окопника соединение, дубильная кислота и т.д.) могут быть нанесены по отдельности или как объединенные компоненты в составе для местного применения по настоящему изобретению на область, которая окружает область, которая затронута или на которой ожидают воспаление и/или дегенерацию, где состав для местного применения представляет собой крем, гель, мазь или лосьон и его можно распылять на поверхность тела и тщательно втирать.

Дозовые режимы зависят от ряда факторов, которые легко устанавливаются, такие как степень воспаления и/или дегенерации (или боли, распухания, ригидности и/или недостатка подвижности, связанной с указанным воспалением и/или дегенерацией) и чувствительность воспаления, дегенерации, боли, распухания, ригидности и/или недостатка подвижности на лечение, и составляют одну или более доз в сутки, с курсом лечения от нескольких дней до нескольких месяцев, или до тех пор, пока лечение не обеспечит значительное уменьшение степени воспаления, дегенерации, боли, распухания, ригидности и/или недостатка подвижности у индивидуума. Специалист может легко определить оптимальные дозировки, методики дозирования и частоту повторов. В одном из вариантов выполнения состав для местного применения может наноситься от одного до пяти раз в день. Подходящий курс лечения или профилактики может составлять от приблизительно 1 до приблизительно 100 дней. В другом варианте выполнения подходящий курс лечения составляет от 3 до 4 нанесений в сутки в течение от приблизительно 15 до приблизительно 90 дней.

В другом аспекте настоящего изобретения обеспечивается применение состава для местного применения, как здесь охарактеризовано, при получении лекарственного средства для профилактики или терапевтического лечения воспалительного и/или дегенеративного состояния, где лечение включает нанесение количества указанного состава для местного применения на индивидуума, имеющего в этом потребность, и на область, которую затрагивает воспаление и/или дегенерация, или на область, на которой ожидается воспаление и/или дегенерация.

Типы воспалительных и/или дегенеративных состояний, к которым применимы способы и применения по настоящему изобретению без ограничения, включают ревматоидный артрит, септический артрит, подагру, псевдоподагру, ювенильный

артрит, заболевание Стилла, цервикальный спондилит, поясничный спондилит, плечелопаточный периартрит, пяточные шпоры, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит и остеоартрит.

В одном из вариантов выполнения настоящего изобретения индивидуумом является человек. Однако способы профилактики или терапевтического лечения в соответствии с настоящим изобретением также могут применяться к индивидуумам, не относящимся к людям, у которых возможны воспалительные и/или дегенеративные состояния, без ограничения включают лошадей, собак, кошек, кроликов и рогатый скот.

Наборы

В еще одном аспекте по настоящему изобретению обеспечиваются наборы, где набор включает в двух или более контейнерах (i) усилитель проникновения (как здесь охарактеризовано) и (ii) окопник или полученное из окопника соединение или его аналог или производное (как здесь охарактеризовано) или (iii) любые их комбинации. Набор необязательно может включать дубильную кислоту или ее аналог или производное (как здесь охарактеризовано), в отдельном контейнере или в комбинации с усилителем проникновения, или в комбинации с окопником, или полученным из окопника соединением, или его аналогом, или производным.

В еще одном аспекте по настоящему изобретению обеспечивается набор, где набор включает в двух или более контейнерах (i) дубильную кислоту или ее аналог или производное (как здесь охарактеризовано) и (ii) окопник или полученное из окопника соединение или его аналог или производное (как здесь охарактеризовано) или (iii) любую их комбинацию. Набор необязательно может включать усилитель проникновения (как здесь охарактеризовано) в отдельном контейнере или в комбинации с дубильной кислотой (или ее аналогом или производным) или в комбинации с окопником или полученным из окопника соединением (или его аналогом или производным), как здесь охарактеризовано.

В дополнительном аспекте обеспечивается набор, включающий контейнер, содержащий состав для местного применения по настоящему изобретению, как здесь охарактеризовано.

Наборы по настоящему изобретению могут дополнительно включать письменные инструкции для применения компонентов для профилактики или терапевтического лечения воспалительного и/или дегенеративного состояния, как здесь охарактеризовано.

Обсуждение документов, действий, веществ, устройств, статей и т.п. включено в настоящее описание исключительно для описания настоящего изобретения. Это не предполагает или не означает того, что любое из перечисленного является частью уровня техники или обычного общего знания в области, к которой относится настоящее изобретение, до даты приоритета по каждому пункту формулы изобретения настоящей заявки.

Наконец должно быть понятно, что возможны различные модификации и/или изменения без отступления от замысла настоящего изобретения, как здесь раскрыто.

Заявки на патенты могут быть поданы на основе настоящей заявки или могут испрашивать приоритет по настоящей заявке.

Составы для местного применения в соответствии с конкретными вариантами выполнения настоящего изобретения и методики, которые могут быть использованы при получении состава для местного применения в соответствии с конкретными вариантами выполнения настоящего изобретения, далее будут описаны в

нижеследующих примерах. Однако должно быть понято, что нижеследующее описание иллюстративно и не предназначено для какого-либо ограничения общего характера изобретения, описанного выше.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Способ получения состава для местного применения в форме крема *Материалы*

При выполнении способа используются материалы из нержавеющей стали марки 305 или выше. Кроме того, для передачи веществ используют трубопроводы из тигона или подобного материала. Waukesha (или подобный поршневой насос) использовали для перемещения веществ. Также использовали мешалку с переменной скоростью вращения, боковую мешалку и встроенный гомогенизатор. Используемые реакторы и смесители были снабжены рубашкой для нагревания и охлаждения при проведении технологического процесса.

Очистка и санитарная обработка

До начала процесса все части, входящие в контакт с конечным составом (или его промежуточными состояниями), полностью очищали подходящим чистящими средствами, промывали и дезинфицировали перед использованием.

A. Основной реактор

В основной реактор отвешивали от 50% общего количества используемой воды и добавляли гидантоин DMDM и глицерин. Смешивали ингредиенты при средней скорости и затем начинали нагревать воду. Медленно вводили дубильную кислоту и экстракт Ашваганды, экстракт окопника, метилпарабен и продолжали перемешивание. Нагревали смесь до приблизительно 75°C и поддерживали эту температуру.

B. Раствор ксантановой камеди

В малый контейнер отвешивали воду (50%) и создавали воронку в высокоскоростной мешалке. Медленно всыпали ксантановую камедь и перемешивали до полной гидратации, не допуская образования комков или "рыбьего глаза".

C. Реактор масляной фазы

В реактор масляной фазы отвешивали касторовое масло, циклометикон, диметикон, цетиловый спирт, Arlacel 165, пропилпарабен и оливковое масло. Начинали нагревание смеси до температуры смеси 75°C и поддерживали эту температуру, перемешивали до тех пор, пока раствор не стал однородным и прозрачным.

D. Реактор для спирта

В малый реактор отвешивали спирт SD 40 в мешалку при медленной скорости вращения (использовали взрывобезопасную мешалку или воздушную мешалку). Отвешивали ментол, эвкалиптовое масло и лимонное масло. Смешивали до тех пор, пока раствор не стал прозрачным и однородным, и все кристаллы ментола полностью растворились.

E. Реактор для пропиленгликоля

В малый реактор отвешивали пропиленгликоль, pharmsolve (1-метилпирролидинон), экстракт лада (Босвелин) и космоперин. Аккуратно нагревали раствор при перемешивании до 55°C, не допуская перегрева. Продолжали перемешивание до тех пор, пока раствор не станет прозрачным и однородным.

Перемещали содержимое реактора с пропиленгликолем (стадия E) в реактор для спирта (стадия D) и перемешивали в течение приблизительно 5-10 минут до тех пор, пока раствор не станет однородным и прозрачным.

F. Получение конечного препарата

Перемещали содержимое реактора с масляной фазой (стадия С) в основной реактор (стадия А) и перемешивали в течение приблизительно 10-15 минут или до однородности. Когда раствор ксантановой камеди (стадия В) полностью гидратирован, его перемещали в основной реактор и перемешивали в течение
 5 приблизительно 10-15 минут или до однородности. Затем медленно перемещали содержимое реактора для спирта в основной реактор, избегая переливания раствора, и смешивали в течение приблизительно 15-20 минута до тех пор, пока раствор не становился однородным и прозрачным. Пропускали весь полученный раствор через
 10 встроенный гомогенизатор столько раз, сколько требуется.

Пример 2: Гелевый состав для местного применения

	Ингредиент	%масс./масс.
	Сок листьев алоэ вера	52,1
15	Дубильная кислота	15,0
	Экстракт окопника	10,0
	Глицерин	10,0
	Касторовое масло	10,0
	Ксантановая камедь	2,0
20	Калия йодид	0,2
	Экстракт косточек апельсина (Citrus Aurantium Dulcis)	0,2
	Лавандовое масло	0,2
	Эвкалиптовое масло	0,2
	Порошок корня ашваганда	0,1
	Порошок экстракта корневища дявольского когтя	0,1
25	Порошок экстракта листьев эпимедиума	0,1
	Келп ламинарии	0,1

Пример 3: Состав для местного применения

	Ингредиент	% масс./масс.
30	Розмариновая кислота	1,00
	Дубильная кислота	10,00
	Тетрагидрокуркуминоид (ТНС)	1,00
	Глицерин	5,00
	Аллантоин	0,50
35	Цетиловый спирт	4,00
	Arlacel 165	4,00
	Касторовое масло	5,00
	Эвкалиптол	4,00
	Диметикон	2,00
40	Лецитин	1,00
	Тетрагидропиперин (ТНР)	0,25
	Полиэтиленгликоль токоферол сукцинат 100	2,00
	Олеиновая кислота	2,00
	Линоленовая кислота	2,00
45	Пропиленгликоль	5,00
	Метилпарабен	0,20
	Пропилпарабен	0,10
	Гидантоин DMDM	0,20
	Вода	50,75
50	Общее количество	100,00

Вода также может быть заменена или в нее может быть добавлен сок Алоэ.

Пример 4: Состав А для крема

	Ингредиент	% масс./масс.
	Ашваганда (экстракт)	3,00
	Касторовое масло	1,00
	Окопник (экстракт)	20,00
5	Ладан (экстракт)	2,00
	Глицерин	2,00
	Дубильная кислота	10,00
	Вода	26,40
	Масло бурачника	2,00
	Эвкалиптовое масло	4,00
10	Космоперин	0,30
	Спирт SD 40	5,00
	Циклометикон	2,00
	Диметикон	2,00
	Pharmasolve	2,00
15	Цетиловый спирт	5,00
	Arlacel 165	5,00
	Kelcoloid HVF	0,75
	Пропиленгликоль	2,00
	Ментол	4,00
20	Метилпарабен	0,20
	Пропилпарабен	0,10
	Гидантоин DMDM	0,25
	Лимонное масло	1,00
	Общее количество	100,00

25 Пример 5: Состав В для крема

	Ингредиент	% масс./масс.
	Ашваганда (экстракт)	1,50
	Касторовое масло	1,00
30	Окопник (экстракт)	2,00
	Босвелин	1,00
	Глицерин	2,00
	Дубильная кислота	8,00
	Аллантоин	0,50
35	Сок алое вера	46,70
	Оливковое масло	2,00
	Эвкалиптовое масло	4,00
	Тетрагидропиперин (THP)	0,25
	Спирт SD 40	8,00
	Циклометикон	1,00
40	Диметикон	1,00
	Метилпирролидон	1,50
	Цетиловый спирт	4,00
	Arlacel 165	4,00
	Ксантановая камедь	1,00
45	Пропиленгликоль	5,00
	Ментол	4,00
	Метилпарабен	0,20
	Пропилпарабен	0,10
	Гидантоин DMDM	0,25
50	Лимонное масло	1,00
	Общее количество	100,00

Пример 6: Состав С для крема

	Ингредиент	% масс./масс.
	Ашваганда (экстракт)	1,50
	Касторовое масло	1,00
	Окопник (экстракт)	2,00
5	Босвелин	1,00
	Глицерин	2,00
	Дубильная кислота	8,00
	Аллантоин	0,50
	Вода	27,15
	Оливковое масло	2,00
10	Эвкалиптовое масло	4,00
	Тетрагидропиперин (THP)	0,30
	Спирт SD 40	4,00
	Циклометикон	1,00
	Диметикон	1,00
15	Метилпирролидон	2,00
	Цетиловый спирт	4,00
	Arlacel 165	4,00
	Ксантановая камедь 4%	25,00
	Пропиленгликоль	4,00
20	Ментол	4,00
	Метилпарабен	0,20
	Пропилпарабен	0,10
	Гидантоин DMDM	0,25
	Лимонное масло	1,00
25	Общее количество	100,00

Пример 7: Состав D для крема

	Ингредиент	% масс./масс.
	Ашваганда (экстракт)	1,50
30	Касторовое масло	1,00
	Окопник (экстракт)	10,00
	Босвелин	1,00
	Глицерин	2,00
	Дубильная кислота	10,00
35	Вода	40,15
	Оливковое масло	2,00
	Эвкалиптовое масло	4,00
	Гидропиперин Tetra (THP)	0,30
	Спирт SD 40	4,00
	Циклометикон	2,00
40	Диметикон	1,00
	Метилпирролидон	2,00
	Цетиловый спирт	4,50
	Arlacel 165	4,50
	Пропиленгликольальгинат	0,50
45	Пропиленгликоль	4,00
	Ментол	4,00
	Метилпарабен	0,20
	Пропилпарабен	0,10
	Гидантоин DMDM	0,25
50	Лимонное масло	1,00
	Общее количество	100,00

Пример 8: Состав E для крема

	Ингредиент	% масс./масс.
	Ашваганда (экстракт)	1,50
	Касторовое масло	1,00
	Окопник (экстракт)	2,00
5	Ладанное масло (экстракт)	1,00
	Глицерин	2,00
	Дубильная кислота	10,00
	Оливковое масло	2,00
	Эвкалиптовое масло	4,00
	Космоперин	0,25
10	Спирт SD 40	4,00
	Циклометикон	1,00
	Диметикон	1,00
	Pharmasolve	1,50
	Цетиловый спирт	5,00
15	Atlasel 165	5,00
	Ксантановая камедь	1,00
	Пропиленгликоль	4,00
	Ментол	4,00
	Метилпарабен	0,20
20	Пропилпарабен	0,10
	Гидантоин DMDM	0,25
	Лимонное масло	1,00
	Вода	48,20
	Общее количество	100,00

25 Пример 9: Состав F для крема

	Ингредиент	% масс./масс.
	Ашваганда (экстракт)	1,50
	Касторовое масло	1,00
30	Окопник (экстракт)	20,00
	Ладан (экстракт)	1,00
	Глицерин	2,00
	Дубильная кислота	10,00
	Оливковое масло	2,00
35	Эвкалиптовое масло	4,00
	Космоперин	0,25
	Спирт SD 40	4,00
	Циклометикон	1,00
	Диметикон	1,00
	Pharmasolve	1,50
40	Цетиловый спирт	5,00
	Atlasel 165	5,00
	Аллантоин	1,00
	Ксантановая камедь	1,00
	Пропиленгликоль	4,00
45	Ментол	4,00
	Метилпарабен	0,20
	Пропилпарабен	0,10
	Гидантоин DMDM	0,25
	Лимонное масло	1,00
50	Сок алое вера	29,20
	Общее количество	100,00

Пример 10: Состав G для крема

	Ингредиент	% масс./масс.
	Ашваганда (экстракт)	1,50
	Касторовое масло	1,00
	Окопник (экстракт)	20,00
5	Босвелин (экстракт)	1,00
	Глицерин 99%	2,00
	Дубильная кислота	10,00
	Вода	5,00
	Ксантановая камедь	1,00
10	Оливковое масло	4,00
	Масло эвкалипта шаровидного	4,00
	Космоперин (THP)	0,25
	Спирт SD-40	4,00
	Dow Corning 345	1,00
	Dow Corning 200 350 cts	1,00
15	1-метил-2-пирролидинон	1,50
	Цетиловый спирт	4,50
	ARLACEL 165	4,50
	Пропиленгликоль	4,00
	Метилпарабен	0,20
20	Пропилпарабен	0,10
	Гидантоин DMDM	0,25
	Лимонное масло	1,00
	Комплекс экстрактов I	0,30
	Комплекс масел I	0,30
	Сок алое вера	27,60
25	Общее количество	100,00

Комплекс экстрактов I включает ромашку, кору ивы, арнику, календулу, тысячелистник, корень лакрицы, орегано, майоран и зверобой. Комплекс масел I включает масло мяты лимонной, грейпфрута (белого), синего кипариса, розмарина, шалфея и лимонного мирта.

Пример 11: Состав Н для Крема

	Ингредиент	% масс./масс.
35	Ашваганда (экстракт)	1,50
	Касторовое масло	1,00
	Окопник (экстракт)	10,00
	Босвелин (экстракт)	1,00
	Глицерин 99%	2,00
	Дубильная кислота	10,00
40	Вода	15,00
	Ксантановая камедь	1,00
	Оливковое масло	4,00
	Масло эвкалипта шаровидного	4,00
	Космоперин (THP)	0,25
45	Спирт SD-40	4,00
	Dow Corning 345	1,00
	Dow Corning 200 350 cts	1,00
	1-метил-2-пирролидинон	1,50
	Цетиловый спирт	4,50
	ARLACEL 165	4,50
50	Пропиленгликоль	4,00
	Метилпарабен	0,20
	Пропилпарабен	0,10
	Гидантоин DMDM	0,25

Лимонное масло	1,00
Комплекс экстрактов I	0,30
Комплекс масел I	0,30
Сок алое вера	27,60
TOTAL	100,00

5

Комплекс экстрактов I включает ромашку, кору ивы, арнику, календулу, тысячелистник, корень лакрицы, орегано, майоран и зверобой. Комплекс масел I включает масло мяты лимонной, грейпфрута (белого), синего кипариса, розмарина, шалфея и лимонного мирта.

10

Пример 12: Способ получения состава А для крема для местного применения

Материалы

При выполнении способа используются материалы из нержавеющей стали марки 305 или выше. Кроме того, для передачи веществ используют трубопроводы из тигона или подобного материала. Waukesha (или подобный поршневой насос) использовали для перемещения веществ. Также использовали мешалку с переменной скоростью вращения, боковую мешалку и встроенный гомогенизатор. Используемые реакторы и смесители были снабжены рубашкой для нагрева и охлаждения при проведении технологического процесса.

15

20

Очистка и санитарная обработка

До начала процесса все части, входящие в контакт с конечным составом (или его промежуточными состояниями), полностью очищали подходящими чистящими средствами, промывали и дезинфицировали перед использованием.

25

Способ

Сырье окопника пропускают по конвейеру, охлаждают контролируемым количеством жидкого азота и пропускают через мельницу для получения, например, тонкоизмельченных частиц.

30

После того как окопник измельчен, он может быть использован в приготовлении состава для местного применения, например, в соответствии со следующим способом получения:

А. Основной реактор

В основной реактор отвешивали от 50% общего количества используемой воды и добавляли гидантоин DMDM и глицерин. Смешивали ингредиенты при средней скорости и затем начинали нагревать воду. Медленно вводили дубильную кислоту и экстракт Ашваганды, экстракт окопника, метилпарабен и продолжали перемешивание. Нагревали смесь до приблизительно 75 °C и поддерживали эту температуру.

40

В. Раствор ксантановой камеди

В малый контейнер отвешивали воду (50%) и создавали воронку в высокоскоростной мешалке. Медленно всыпали ксантановую камедь и перемешивали до полной гидратации, не допуская образования комков или "рыбьего глаза".

45

С. Реактор масляной фазы

В реактор масляной фазы отвешивали касторовое масло, цетиловый спирт, Arlacel 165, пропилпарабен и оливковое масло. Начинали нагревание смеси до температуры смеси 75 °C и поддерживали эту температуру, перемешивали до тех пор, пока раствор не стал гомогенным и прозрачным.

50

Д. Реактор для спирта

В малый реактор отвешивали SD 40 спирт при малой скорости мешалки (использовали смеситель и смеситель потоков воздуха). Отвешивали масло ментола,

масло эвкалипта и масло лимона. Перемешивали пока раствор не стал прозрачным и однородным, и все кристаллы ментола полностью растворились.

Е. Реактор для пропиленгликоля

В малый реактор отвешивали пропиленгликоль, pharماسolve (1-метилпирролидинон), экстракт лада (Босвелин) и космоперин. Аккуратно нагревали раствор при перемешивании до 55°C, не допуская перегрева. Продолжали перемешивание до тех пор, пока раствор не станет прозрачным и однородным.

Перемещали содержимое реактора с пропиленгликолем (стадия Е) в реактор для спирта (стадия D) и перемешивали в течение приблизительно 5-10 минут до тех пор, пока раствор не станет однородным и прозрачным.

Ф. Получение конечного препарата

Перемещали содержимое реактора с масляной фазой (стадия С) в основной реактор (стадия А) и перемешивали в течение приблизительно 10-15 минут или до однородности. Когда раствор ксантановой камеди (стадия В) полностью гидратирован, его перемещали в основной реактор и перемешивали в течение приблизительно 10-15 минут или до однородности. Затем медленно перемещали содержимое реактора для спирта в основной реактор, избегая переливания раствора, и смешивали в течение приблизительно 15-20 минут до тех пор, пока раствор не становился однородным и прозрачным. Пропускали весь полученный раствор через встроенный гомогенизатор столько раз, сколько требуется.

Всю полученную смесь пропускают методом гомогенизации при высоком давлении с заранее установленным индексом PSI (например, 5000-15000 фунтов на квадратный дюйм) один или два раза. Для получения гомогенных, равномерно распределенных частиц по размерам для крема для местного применения может быть использовано устройство BBVI.

Пример 13: Способ получения состава В для крема для местного применения

А. Основной реактор

Отвешивали сок алое вера, добавляли воду и включали мешалку или мешалку для образования воронки. Затем добавляли измельченный экстракт Ашваганды и перемешивали до тех пор, пока не растворился. Медленно всыпали ксантановую камедь и продолжали перемешивание, пока раствор не стал однородным, избегая образования комков или "рыбьего глаза". Добавляли глицерин, гидантоин DMDM и нагревали смесь до приблизительно 70°C и поддерживали эту температуру.

В. Реактор масляной фазы

В подходящий контейнер отвешивали на Dow Corning 200, Dow Corning 345, оливковое масло, касторовое масло, цетиловый спирт, Lipomulse 165 и пропилапарабен и смесь нагревали до 75°C, пока смесь не становилась прозрачной и однородной. Перемещали масляную фазу в основной реактор, продолжали перемешивание в течение 10 минут или до тех пор, пока раствор не станет гомогенным. Начинали охлаждение смеси до приблизительно 40°C.

С. Предварительное смешивание экстракта окопника

В отдельном контейнере отвешивали экстракт окопника и перемешивали, создавая воронку. Медленно всыпали дубильную кислоту и перемешивали до однородности, избегая образования комков. При приблизительно 40°C перемещали предварительную смесь экстракта окопника в основной реактор и продолжали перемешивание в течение приблизительно 10 минут или до однородности.

С. Предварительное смешивание пропиленгликоля-босвелина

В подходящий контейнер отвешивали пропиленгликоль, 1-метил-2-пирролидон и

затем добавляли метилпарабен, космоперин (ТНР) и экстракт босвелина и нагревали раствор до 45°С и перемешивали до прозрачности. Добавляли масло эвкалипта шаровидного, спирт SD-40 и перемешивали до прозрачности. Добавляли лимонное масло и продолжали перемешивание до прозрачности и однородности. Перемещали содержимое реактора предварительного смешивания пропиленгликоли-босвелина в основной реактор и продолжали перемешивание до однородности и гомогенности. Добавляли комплекс экстрактов I и комплекс масел I в основной реактор и продолжали перемешивание в течение приблизительно 10 минут.

С. Заключительная стадия

Гомогенизируют всю полученную смесь в течение приблизительно от пяти до семи минут или до тех пор, пока крем не станет однородным (для лабораторной партии использовали Номо Микс со средним размером сит).

Пример 14: Состав крема для местного применения

Ингредиент	% масс./масс.
Ашваганда (экстракт)	1,50
Касторовое масло	2,50
Окопник (неочищенный порошок), приготовленный способом по примеру 12 выше	5,00
Глицерин	2,50
Келп (экстракт)	2,00
Дубильная кислота	10,00
Ладан (экстракт)	1,00
Лимон (эфирное масло)	1,00
Космоперин (ТНР)	0,25
Ментол	4,00
Цетиловый спирт	4,00
Arlacel 165	4,00
Эвкалиптовое масло	4,00
Ксантановая камедь	1,00
Пропиленгликоль	2,00
Метилпарабен	0,20
Пропилпарабен	0,10
Гидантоин DMDM	0,25
Спирт SD 40	5,00
Пропиленгликоль	4,00
Оливковое масло	2,00
M.Purole	1,50
Вода	42,20
Общее количество	100,00

Пример 15: Состав для местного применения J

Ингредиент	% масс./масс.
Ксантановая камедь	1,00
Розмариновая кислота	0,14
Дубильная кислота	10,00
Тетрагидрокуркуминоид (ТНС)	0,50
Аллантоин	0,50
Цетиловый спирт	4,00
Самоземульгирующий GMS	4,00
Эвкалиптол	5,00
Диметикон (Dow Corning 200)	2,00
Спирт SD 40	5,00
M. Purole	1,50

Моноаммониевая соль глицирризиновой кислоты	0,29
18-бета глицирретиновая кислота	0,29
TPGS витамин E	2,00
Олеиновая кислота	5,00
Пропиленгликоль	5,00
Germaben II	1,00
Лимонное масло	1,00
Вода	51,77
Общее количество	100,00

Пример 16: Лечение воспалительных и/или дегенеративных состояний

Пациентов с различными заболеваниями, связанными с воспалительным и/или дегенеративным состоянием, обрабатывали кремом для местного применения по настоящему изобретению.

Пациент 1

В начале лечения у этого пациента наблюдали остеоартрит большого пальца. До начала лечения пациент испытывал боль в пораженной области, интенсивность которой оценили как 5/10. После 4 недель лечения составом для местного применения по настоящему изобретению у пациента отмечали сокращение боли в пораженной области до уровня 1/10. Лечение хорошо переносилось и пациент не сообщал о каких-либо побочных реакциях на лечение.

Пациент 2

В начале лечения у этого пациента наблюдали планарный фасцит/пяточный шпоры. До лечения пациент испытывал боль в пораженной области, интенсивность которой была оценена как 8/10. После 4 недель лечения составом для местного применения по настоящему изобретению у пациента отмечали сокращение боли в пораженной области до уровня 3/10. Этот пациент продолжает лечение.

Пациент 3

В начале лечения у этого пациента наблюдали остеоартрит левого колена. До лечения пациент испытывал боль в пораженной области, интенсивность которой оценивали как 5/10. После 4 недель лечения составом для местного применения по настоящему изобретению состояние пациента значительно улучшилось, и прекратились боли в пораженной области (зарегистрированный уровень боли через 4 недели после лечения: 0/10). Лечение хорошо переносилось и пациент не сообщал о каких-либо побочных реакциях на лечение.

Пациент 4

В начале лечения у этого пациента наблюдали планарный фасцит/пяточный шпоры. До лечения пациент испытывал боль в пораженной области, интенсивность которой оценивали как 7/10. После 4 недель лечения составом для местного применения по настоящему изобретению у пациента отмечали сокращение боли в пораженной области до уровня 3/10. Этот пациент продолжает лечение.

Пациент 5

В начале лечения у этого пациента наблюдали остеоартрит колена. До лечения пациент испытывал боль в пораженной области, интенсивность которой оценивали как 8/10. После 1 недели лечения составом для местного применения по настоящему изобретению у пациента отмечали сокращение боли в пораженной области до уровня 6/10. Этот пациент продолжает лечение.

Пациент 6

В начале лечения у этого пациента наблюдали остеоартрит правого колена. До лечения пациент испытывал тяжелую боль в пораженной области, интенсивность

которой оценивали как 10/10. После 5 недель лечения составом для местного применения по настоящему изобретению у пациента отмечали сокращение боли в пораженной области до уровня 1/10. Этот пациент продолжает лечение.

Пациент 7

5 В начале лечения у этого пациента наблюдали остеоартрит пальцев левых и правых рук. До лечения пациент испытывал тяжелую боль в пораженной области, интенсивность которой оценивали как 10/10. Гибкость и подвижность также зарегистрировались, используя бальную шкалу от 1 до 10, где 1 обозначает

10 минимальную боль, гибкость или подвижность, а 10 обозначают максимальную боль, гибкость или подвижность.

	День	Уровень боли (1-10)	Гибкость (1-10)	Подвижность (1-10)
15	1	8	8	8
	10	8	8	8
	20 (правая рука)	7	7	7
	(левая рука)	6	6	6
	30 (левая рука)	5	5	5
	(правая рука)	7	7	7
20	40 (левая рука)	4	4	4
	(правая рука)	6	6	6
	50 (левая рука)	2	2	2
	(правая рука)	5	5	5
	60 (левая рука)	3	3	3
25	(правая рука)	5	5	5
	70 (левая рука)	2	2	2
	(правая рука)	4	4	4

Пример 17: Лечение воспалительных и/или дегенеративных состояний -

30 Рандомизированное контролируемое клиническое исследование

(i) Метод

Рандомизированное контролируемое клиническое исследование 5 различных составов проводили на группе пациентов с артритом. Следующие составы использовали в исследовании:

- 35 G1 = 20% экстракт окопника и дубильной кислоты
 G2 = 10% экстракт окопника и дубильной кислоты
 G3 = Состав без экстракта окопника
 G4 = Состав без дубильной кислоты
 40 G5 = Состав для местного применения J, как описан в примере 15 выше.

	Состав	% масс./масс.			
		G1	G2	G3	G4
	Компоненты				
	Ашваганда (экстракт)	1,50	1,50	1,50	1,50
45	Касторовое масло	1,00	1,00	1,00	1,00
	Экстракт окопника	20,00	10,00	0,00	20,00
	Босвелин (экстракт)	1,00	1,00	1,00	1,00
	Глицерин 99%	2,00	2,00	2,00	2,00
	Дубильная кислота	10,00	10,00	10,00	0,00
50	Вода	4,70	14,70	24,70	14,70
	Ксантановая камедь	1,00	1,00	1,00	1,00
	Оливковое масло	4,00	4,00	4,00	4,00
	Масло эвкалипта шаровидного	4,00	4,00	4,00	4,00
	Космоперин (THP)	0,25	0,25	0,25	0,25

	Спирт SD-40	4,00	4,00	4,00	4,00
	Dow Corning 345	1,00	1,00	1,00	1,00
	Dow Corning 200 350 cts	1,00	1,00	1,00	1,00
	1-метил-2-пирролидинон	1,50	1,50	1,50	1,50
5	Цетиловый спирт	4,50	4,50	4,50	4,50
	ARLACEL 165	4,50	4,50	4,50	4,50
	Пропиленгликоль	4,00	4,00	4,00	4,00
	Метилпарабен	0,20	0,20	0,20	0,20
	Пропилпарабен	0,10	0,10	0,10	0,10
10	Гидантоин DMDM	0,25	0,25	0,25	0,25
	Лимонное масло	1,00	1,00	1,00	1,00
	Комплекс экстрактов I	0,30	0,30	0,30	0,30
	Комплекс масел I	0,30	0,30	0,30	0,30
	Сок алоэ вера	27,90	27,90	27,90	27,90
	Общее количество	100,00	100,00	100,00	100,00

15

Исследования проводили, используя 2 различных системы оценки: Индекс остеоартрита по шкале Womac и числовая оценочная шкала. Индекс остеоартрита по шкале Womac представляет собой трехмерный, специфический к заболеванию, самоопределяемый показатель статуса здоровья. Он касается клинически важных симптомов в областях боли, ригидности и физической функции у больных с остеоартритом бедра и/или колена. Индекс состоит из 24 вопросов (5 относится к боли, 2 относится к ригидности и 17 относятся к физической функции). Он является достаточно чувствительным для обнаружения клинически важных изменений в статусе здоровья при различных вмешательствах.

Числовая оценочная шкала является одним из самых популярных в данной области инструментов оценки боли, которая помогает пациентам описывать боль. Шкала боли представляет собой один инструмент, обычно используемый для описания интенсивности боли или сколько боли пациент чувствует (шкалы боли включают числовую оценочную шкалу, визуальную аналоговую шкалу, шкалу категорий и шкалу выражения лиц при боли). По числовой оценочной шкале человека просят идентифицировать чувство испытываемой боли, выбирая число от 0 (отсутствие боли) до 10 (наиболее сильная боль). Эта шкала также используется для оценки их способности к проявлению активности.

Нижеследующие результаты представляют данные, полученные от группы из 30 пациентов.

(ii) Результаты - Индекс остеоартрита по шкале Womac

40	Бол ь	Среднее начальное значение Womac	Среднее за 8 недель значение Womac	Изменение за период от начала лечения до 8 недель	Категория по формуле на основании изменения за период от начала лечения до 8 недель	% изменения	Категория по % изменения
	G1	257,33	81,00	176,33	1	68,52%	1
	G2	222,58	171,25	51,33	2	23,06%	5
45	G3	252,40	170,00	82,40	4	32,65%	4
	G4	241,15	154,40	86,75	5	35,97%	3
	G5	253,86	153,17	100,69	3	39,66%	2
50	Ригидность	Перед началом лечения	8 недель	Изменение за период от начала лечения до 8 недель	Категория по формуле на основании изменения за период от начала лечения до 8 недель	% изменения	Категория по % изменения
	G1	104,17	44,29	59,88	3	57,48%	2
	G2	120,92	45,50	75,42	1	62,37%	1
	G3	104,87	82,50	22,37	5	21,33%	5

G4	93,69	64,40	29,29	4	31,26%	4
G5	115,21	53,17	62,05	2	53,85%	3

5

Активнос ть	Перед началом лечения	8 недель	Изменение за период от начала лечения до 8 недель	Категория по формуле на основании изменения за период от начала лечения до 8 недель	% изменения	Категория по % изменения
G1	944,08	270,42	673,66	1	71,36%	1
G2	943,17	655,25	287,92	3	30,53%	5
G3	795,47	521,00	274,47	4	34,50%	4
G4	765,92	489,60	276,32	5	36,08%	3
G5	953,29	486,33	466,96	2	48,98%	2

15 Результаты, основанные на анализе индексов остеоартрита по шкале Womac после 8 недель лечения, показывают, что формула G1 (20% окопник с дубильной кислотой) была самой эффективной для боли, формула G2 (10% окопник с дубильной кислотой) была самая эффективная для ригидности и формула G1 (20% окопник с дубильной кислотой) была самой эффективной для облегчения трудности в выполнении ежедневных действий. Кроме того, было установлено, что формула G2 (10% окопник с дубильной кислотой) была вторым по эффективности составом для боли, тогда как формула G5 (лекарственный состав для местного применения) был вторым по эффективности составом для ригидности и для облегчения трудности в выполнении ежедневных действий. Три состава, которые включали комбинацию окопника и дубильной кислоты, показывали превосходные характеристики по сравнению с составами, содержащими только окопник или только дубильную кислоту.

Эти результаты демонстрируют синергический эффект между окопником и дубильной кислотой по сравнению с отдельными соединениями для лечения состояний, таких как артрит. Эти выводы основаны на 8-недельном использовании формулы (период проведения исследования).

(ii) Результаты - числовая оценочная шкала

Историческая боль	Средний балл до начала лечения	Средний балл после 8 недель лечения	Изменение за период от начала лечения до 8 недель	Категория по изменению за период от начала лечения до 8 недель	% изменения	Категория по % изменения
G1	6,29	3,33	2,96	1	47,02%	1
G2	6,71	4,10	2,61	2	38,88%	2
G3	6,17	4,20	1,97	4	31,89%	4
G4	6,19	4,80	1,39	5	22,48%	5
G5	7,11	4,50	2,61	3	36,68%	3

Боль через 48 часов	До начала лечения	После 8 недель лечения	Изменение за период от начала лечения до 8 недель	Категория по изменению за период от начала лечения до 8 недель	% изменения	Категория по % изменения
G1	6,75	3,33	3,42	1	50,62%	1
G2	7,17	4,10	3,07	2	42,79%	2
G3	7,00	4,20	2,80	3	40,00%	3
G4	5,92	4,80	1,12	5	18,96%	5
G5	6,00	4,50	1,50	4	25,00%	4

50

Способнос ть	До начала лечения	После 8 недель лечения	Изменение за период от начала лечения до 8 недель	Категория по изменению за период от начала лечения до 8 недель	% изменения	Категория по % изменения
-----------------	----------------------	---------------------------	--	---	-------------	-----------------------------

G1	6,29	3,00	3,29	1	52,32%	1
G2	6,67	4,00	2,67	2	40,00%	2
G3	6,53	4,80	1,73	3	26,53%	3
G4	6,00	4,80	1,20	4	20,00%	4
G5	5,79	5,00	0,79	5	13,58%	5

5

Эти данные получены по числовой оценочной шкале, использованной каждым индивидуумом в начале исследования и после 8 недель лечения. Историческая боль оценивалась по числовой оценочной шкале как боль пациента за последние 30 дней по сравнению с прошедшими 48 часами.

10

Результаты, полученные по анализу числовой оценочной шкалы после 8 недель лечения, показывают, что формула G1 (20% окопник с дубильной кислотой) была самой эффективной для уменьшения боли за последние 30 дней, формула G1 (20% окопник с дубильной кислотой) была самой эффективной для уменьшения боли за прошедшие 48 часов и формула G1 (20% окопник с дубильной кислотой) была самой эффективной для облегчения трудности в выполнении ежедневных действий. Кроме того, было обнаружено, что формула G2 (10% окопник с дубильной кислотой) является вторым по эффективности составом для каждой категории (то есть, боли, ригидности и активности). Эти данные демонстрируют синергический эффект между окопником и дубильной кислотой по сравнению с окопником и дубильной кислотой по отдельности.

15

20

Как индекс остеоартрита по шкале Womac, так и числовая оценочная шкала демонстрируют, что составы, включающие окопник и дубильную кислоту, в комбинации более эффективны, чем составы с окопником или с дубильной кислотой по отдельности.

25

Формула изобретения

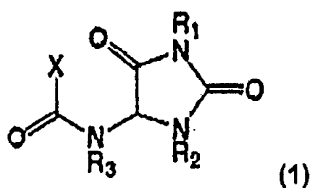
1. Состав для местного применения для профилактики или терапевтического лечения воспалительного и/или дегенеративного состояния, включающий (i) окопник или полученное из окопника соединение, или его аналог, или производное, и (ii) дубильную кислоту, или ее аналог, или производное,

30

где аналог или производное полученного из окопника соединения имеет:

35

(i) структурную формулу (I)

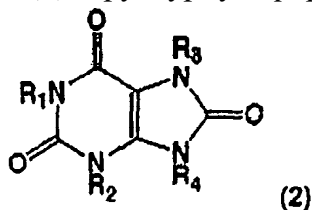


40

где R_1 , R_2 и R_3 каждый независимо представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, ацил или арил и $X=OH$, OR_1 , NH_2 , NHR_1 или NR_1R_2 ,

(ii) структурную формулу (2)

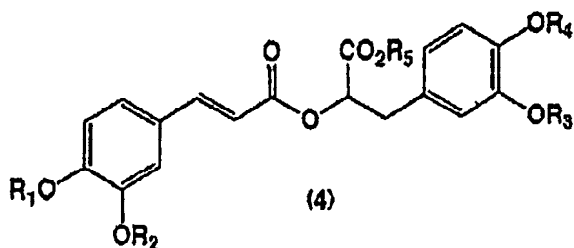
45



50

где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 каждый независимо представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, ацил или арил, или

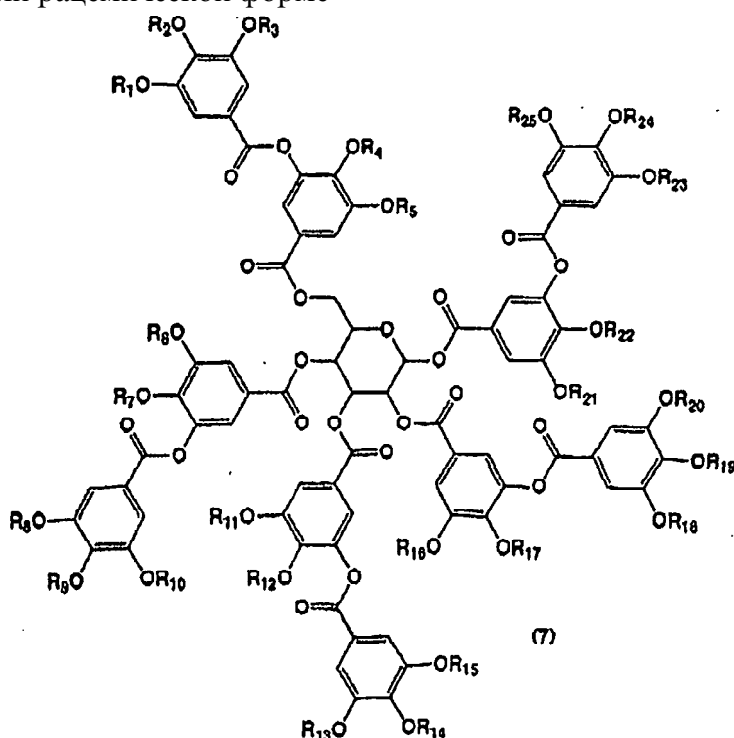
(iii) структурную формулу (4) или ее стереоизомер в чистой, смешанной или рацемической форме



где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и R_5 каждый независимо представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, ацил или арил.

2. Состав для местного применения по п.1, где полученный из окопника аналог или производное представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

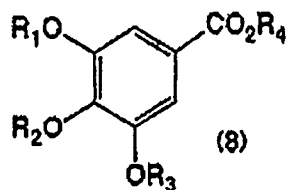
3. Состав для местного применения по п.1, где аналог дубильной кислоты или производное имеет структурную формулу (7) или ее стереоизомер в чистой, смешанной или рацемической форме



где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} и R_{25} каждый независимо представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, ацил или арил.

4. Состав для местного применения по п.3, где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} и R_{25} каждый независимо представляет собой водород.

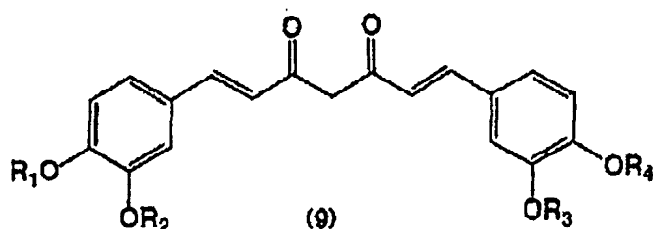
5. Состав для местного применения по п.1, где аналог дубильной кислоты или производное имеет структурную формулу (8) или ее стереоизомер в чистой, смешанной или рацемической форме



где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 каждый независимо представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, ацил или арил.

6. Состав для местного применения по п.5, где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 каждый независимо представляет собой водород.

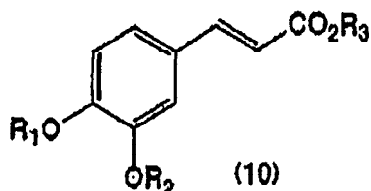
7. Состав для местного применения по п.1, где аналог дубильной кислоты или производное имеет структурную формулу (9) или ее стереоизомер в чистой, смешанной или рацемической форме



где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 каждый независимо представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, ацил или арил.

8. Состав для местного применения по п.7, где R_1 и R_4 каждый независимо представляет собой водород, а R_2 и R_3 каждый независимо представляет собой метил.

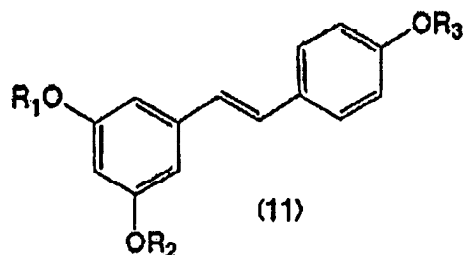
9. Состав для местного применения по п.1, где аналог дубильной кислоты или производное имеет структурную формулу (10) или ее стереоизомер в чистой, смешанной или рацемической форме



где R_1 , R_2 , и R_3 каждый независимо представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, ацил или арил.

10. Состав для местного применения по п.9, где R_1 и R_3 каждый независимо представляет собой водород, и R_2 представляет собой метил.

11. Состав для местного применения по п.1, где аналог дубильной кислоты или производное имеет структурную формулу (11) или ее стереоизомер в чистой, смешанной или рацемической форме



где R_1 , R_2 и R_3 каждый независимо представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, ацил или арил.

12. Состав для местного применения по п.11, где R_1 , R_2 и R_3 каждый независимо

представляет собой водород.

13. Состав для местного применения по любому из пп.1-12, дополнительно включающий усилитель проникновения.

14. Состав для местного применения по любому из пп.1-13, где окопник, или полученное из окопника соединение, или его аналог, или производное, включен в количестве, которое составляет по меньшей мере 0,5% от общей массы состава для местного применения.

15. Состав для местного применения по любому из пп.1-14, где окопник, или полученное из окопника соединение, или его аналог, или производное, включен в количестве, которое составляет от приблизительно 0,5% до приблизительно 40% от общей массы состава для местного применения.

16. Состав для местного применения по любому из пп.1-15, где дубильная кислота, или ее аналог, или производное, является, по существу, чистой дубильной кислотой фармацевтической категории, или ее аналогом, или производным.

17. Состав для местного применения по любому из пп.1-16, где дубильная кислота, или ее аналог, или производное, включена в количестве, которое составляет по меньшей мере приблизительно 2% от общей массы состава для местного применения.

18. Состав для местного применения по любому из пп.1-17, где дубильная кислота, или ее аналог, или производное, включена в количестве, которое составляет от приблизительно 2% до приблизительно 20% от общей массы состава для местного применения.

19. Состав для местного применения по любому из пп.13-18, где усилитель проникновения выбирают из группы, состоящей из масла бурачника, эвкалиптового масла и тетрагидропиперина или их комбинаций.

20. Состав для местного применения по п.19, где усилитель проникновения включен в количестве, которое составляет по меньшей мере приблизительно 0,05% от общей массы состава для местного применения.

21. Состав для местного применения по п.20, где усилитель проникновения включен в количестве, которое составляет от приблизительно 0,05% до приблизительно 75% от общей массы состава для местного применения.

22. Состав для местного применения по любому из пп.1-21, где состав для местного применения представляет собой местный гелевый состав.

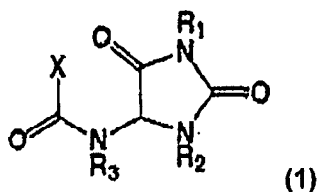
23. Состав для местного применения по любому из пп.1-21, где состав для местного применения представляет собой эмульсию типа "масло в воде".

24. Состав для местного применения по любому из пп.1-23, включающий эвкалиптовое масло.

25. Способ профилактики или терапевтического лечения воспалительного и/или дегенеративного состояния, включающий нанесение (i) окопника или полученного из окопника соединения или его аналога или производного, и (ii) дубильной кислоты или ее аналога или производного индивидууму, нуждающемуся в этом, и на область, пораженную воспалением и/или дегенерацией, или на область, на которой ожидается воспаление и/или дегенерация,

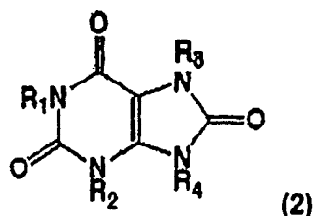
где аналог или производное полученного из окопника соединения имеет:

(i) структурную формулу (1)



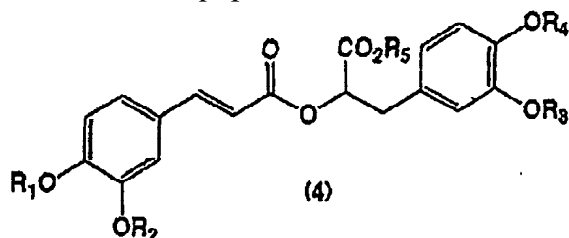
где R_1 , R_2 и R_3 каждый независимо представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, ацил или арил и $X=OH$, OR_1 , NH_2 , NHR_1 или NR_1R_2 ,

(ii) структурную формулу (2)



где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 каждый независимо представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, ацил или арил, или

(iii) структурную формулу (4) или ее стереоизомер в чистой, смешанной или рацемической форме



где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и R_5 каждый независимо представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, ацил или арил.

26. Способ для местного применения по п.25, где полученный из окопника аналог или производное представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

27. Способ по п.25 или 26, дополнительно включающий нанесение усилителя проникновения на область, пораженную воспалением и/или дегенерацией, или на область, на которой ожидается воспаление и/или дегенерация.

28. Способ по любому из пп.25-27, где воспалительное и/или дегенеративное состояние выбирают из группы, состоящей из остеоартрита, ревматоидного артрита, септического артрита, подагры, псевдоподагры, ювенального артрита, болезни Стилла, цервикального спондилита, поясничного спондилита, плечелопаточного периартрита, пяточных шпор, псориатического артрита и анкилозирующего спондилита.

29. Способ по любому из пп.25-27, где индивидуум является человеком.

30. Способ по любому из пп.25-27, где индивидуум является животным.

31. Способ по п.30, где животное выбирают из группы, состоящей из лошади, собаки, кошки, кролика и рогатого скота.

32. Способ профилактики или терапевтического лечения воспалительного и/или дегенеративного состояния, включающий нанесение состава для местного применения по любому из пп.1-24 индивидууму, нуждающемуся в этом, и на область, пораженную воспалением и/или дегенерацией, или на область, на которой ожидается воспаление и/или дегенерация.

33. Применение состава для местного применения по любому из пп.1-24 для

изготовления лекарственного средства для профилактики или терапевтического
лечения воспалительного и/или дегенеративного состояния, где лечение включает
нанесение количества указанного состава для местного применения индивидууму,
нуждающемуся в этом, и на область, пораженную воспалением и/или дегенерацией,
или на область, на которой ожидают воспаление и/или дегенерацию.

34. Применение по п.33, где воспалительное и/или дегенеративное состояние
выбирают из группы, состоящей из остеоартрита, ревматоидного артрита,
септического артрита, подагры, псевдоподагры, ювенального артрита, болезни
Стилла, цервикального спондилита, поясничного спондилита, плечелопаточного
периартрита, пяточных шпор, псориатического артрита и анкилозирующего
спондилита.

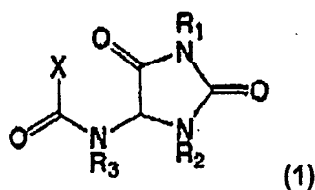
35. Применение по п.33, где индивидуум является человеком.

36. Применение по п.32, где индивидуум является животным, не являющимся
человеком.

37. Применение по п.36, где животное выбирают из группы, состоящей из лошади,
собаки, кошки, кролика и рогатого скота.

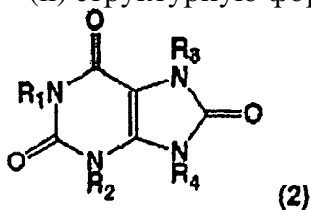
38. Набор, включающий в двух или более контейнерах (i) дубильную кислоту, или
ее аналог, или производное, и (ii) окопник, или полученное из окопника соединение,
или его аналог, или производное, или любую их комбинацию,

где аналог или производное полученного из окопника соединения имеет
(i) структурную формулу (1)



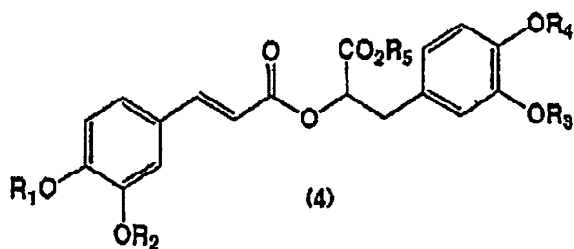
где R_1 , R_2 и R_3 каждый независимо представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил,
ацил или арил и $X=OH$, OR_1 , NH_2 , NHR_1 или NR_1R_2 ,

(ii) структурную формулу (2)



где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 каждый независимо представляет собой H, алкил, алкенил,
алкинил, ацил или арил, или

(iii) структурную формулу (4) или ее стереоизомер в чистой, смешанной или
рацемической форме



где R_1 , R_2 , R_3 , R_4 и R_5 каждый независимо представляет собой H, алкил, алкенил,
алкинил, ацил или арил.

39. Набор для местного применения по п.38, где полученный из окопника аналог или производное представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

5 40. Набор по любому из пп.38 или 39, дополнительно включающий усилитель проникновения в отдельном контейнере и/или в комбинации с дубильной кислотой, или ее аналогом, или производным, и/или в комбинации с окопником, и/или в комбинации с полученным из окопника соединением, или его аналогом, или производным.

10 41. Набор, включающий контейнер, который включает состав для местного применения по любому из пп.1-24.

15

20

25

30

35

40

45

50