

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044324**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.08.16

(21) Номер заявки
202290541

(22) Дата подачи заявки
2020.09.28

(51) Int. Cl. *A61K 9/02* (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/4422 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

(54) ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРОКТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ВАРИАНТЫ)

(31) 2019141455

(32) 2019.12.13

(33) RU

(43) 2022.08.26

(86) PCT/RU2020/000498

(87) WO 2021/118400 2021.06.17

(71)(72)(73) Заявитель, изобретатель и патентовладелец:

**БАРАННИКОВ АЛЕКСАНДР
ЕВГЕНЬЕВИЧ (RU)**

(56) RU-C2-2592366
WO-A2-0203973
RU-C2-2641570

(74) Представитель:
Котлов Д.В. (RU)

(57) Изобретение относится к медицине, а именно к фармакологическим композициям для лечения проктологических заболеваний. Фармакологическая композиция состоит из 3,3-7,5 мас.% метилурацила, 0,13-0,3 мас.% нифедипина и 1,3-5 мас.% лидокаина, фармакологически приемлемого носителя - остальное. Фармакологическая композиция может быть представлена в виде геля, или мази, или крема, или суппозитория, или суспендированного геля, или лосьона, или эмульсии.

B1

044324

044324

B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к медицине, а именно к фармакологическим композициям для лечения проктологических заболеваний.

Предлагаемая фармакологическая композиция может быть использована для лечения хронического геморроя, острых проявлений геморроя (все стадии), анальных трещин (фиссур), травматических повреждений анального отверстия и прямой кишки, сфинктера, послеоперационной реабилитации лиц, прошедших лечение геморроя, полипов, папиллом, кондилом хирургическими методами, патологических изменений геморроидальных узлов, в качестве обезболивающего и релаксирующего средства аноректальной области, раздражении слизистой анального прохода, снятия спазмов сфинктера, в моно- и комплексной терапии проктологических заболеваний, таких как проктит, парапроктит, рак прямой кишки, рак анального канала, проктосигмоидит, свищи прямой кишки, воспалительные процессы анального канала, криптит, мегаколон, фиброма прямой кишки.

Все клинические проявления патологических изменений геморроидальных узлов (заболевания прямой кишки) относят к геморрою. На 1000 человек взрослого населения приходится около 118, страдающих геморроем. В России производится примерно около 5000 тысяч операций в год над пациентами с диагнозом: хронический геморрой. Он довольно часто встречается вследствие распространенности хронического запора, и у большинства заболевших эти два диагноза ставятся одновременно. У заболеваний прямой кишки выделяют две стадии: острую и хроническую. В хронической стадии проявления болезни минимальны, больные сохраняют трудоспособность, применение простых мер позволяет периодически полностью забыть о болезни. В острой стадии нередко требуется госпитализация, при адекватном лечении воспаление стихает и заболевание вновь переходит в хроническую стадию. Заболевания прямой кишки часто начинаются с периода предвестников. Появляются неприятные ощущения в области заднего прохода, легкий зуд, некоторое затруднение во время дефекации, этот период длится от нескольких месяцев до нескольких лет. Затем появляются кровотечения при дефекации различной интенсивности - от следов крови на каловых массах до массивных кровотечений. Помимо кровотечения, частой жалобой является выпадение внутренних геморроидальных узлов.

Третье место (до 11-13%) по обращаемости пациентов в общей структуре заболеваний колопроктологического профиля занимает анальная трещина (фиссура) - спонтанно возникающий линейный или эллипсовидный дефект слизистой оболочки анального канала и анодермы (зоны перехода слизистой оболочки в кожу).

Заболеваемость анальной трещиной составляет 20-30 случаев на 1000 человек взрослого населения, доля таких пациентов в структуре стационарных больных составляет 3-5%. Различают две формы заболевания, которые являются стадиями одного процесса и имеют особенности клинического течения: острая анальная трещина и хроническая анальная трещина. Острая анальная трещина имеет щелевидную форму с гладкими, ровными краями, дном ее является мышечная ткань внутреннего сфинктера заднего прохода. Как правило, трещина расположена по средней линии, чаще на задней стенке заднепроходного канала, реже на передней стенке. В этих местах существует большая опасность травматизации слизистой оболочки при акте дефекации, и имеются худшие условия кровоснабжения. Острая трещина характеризуется триадой основных жалоб: боль во время дефекации, спазм сфинктера, кровянистые выделения из заднего прохода. Боль, как правило, очень интенсивная и может продолжаться долгое время. Сильные боли заставляют больного задерживать дефекацию, что часто приводит к возникновению запоров. С болью связан и второй постоянный симптом заболевания - спазм анального сфинктера. Возникая во время дефекации, он может длиться сутками, вплоть до следующего акта дефекации. Именно этот симптом играет основную роль в патогенезе заболевания, замыкая порочный круг - боль вызывает спазм сфинктера, спазм усиливает боль и препятствует заживлению трещины. Постоянное травмирование каловыми массами дефекта слизистой оболочки сопровождается кровотечениями из заднего прохода. Со временем острая анальная трещина переходит в хроническую. Её дно и края покрываются грануляциями с фибриновым налетом. При длительном течении заболевания происходит разрастание рубцовой ткани по краям трещины с их уплотнением. В области наружного края трещины развивается участок избыточной ткани - анальный "сторожевой" бугорок. Подобное развитие рубцовой ткани во внутреннем крае трещины может приводить к образованию фиброзного анального полипа. В дальнейшем ткани в месте трещины подвергаются нарушению питания.

Предшествующий уровень техники

Известно большое количество патентных документов (RU 2457806, RU 2436537, RU 2427331, RU 2011119393, RU 2332176, RU 2296528, RU 92006917), в которых описаны фармацевтические композиции для лечения различных проявлений геморроя, а также снятия болевых ощущений ректума, при этом большинство патентов относятся к хирургическим методам лечения вышеуказанных заболеваний. Однако приоритет выбора в неинвазивных методах лечения неоспорим.

Достаточно распространены композиции, основанные на экстрактах природного происхождения (RU 2470651, RU 2455978, RU 2011133881, RU 225213, RU 2207137, RU 98101150) однако, как правило, действие таких средств медленное, постепенное, не способное снять болевые ощущения быстро, не прибегая к анальгетикам и спазмолитикам, кроме того, известны не редкие случаи сильных аллергических

реакций. Экстракты растений, как правило, имеют переменный состав и могут отличаться от сезона сбора растений, изменений методик экстракции и обработки растительных материалов. Зачастую компании регистрируют их не как лекарственные средства, а как биологически активные добавки.

Известны комбинированные гомеопатические препараты антиварикозного действия (RU 2256462, RU 2253471, RU 2143271), которые применяются для лечения осложненного и неосложненного варикозного симптомокомплекса, однако данное направление в медицине до сих пор является спорным в аспекте действенности, а гомеопатические средства не являются лекарственными.

В последнее десятилетие особое внимание уделено релаксантам сфинктера: препаратам на основе антагонистов кальция (блокаторов кальциевых каналов) и доноров оксида азота (NO) в лечении варикозных заболеваний ректума. Из блокаторов кальциевых каналов наиболее известны нифедипин и дилтиазем. Эффект нифеидипина впервые был изучен и описан Крисосом в 1996 году (Chrysos E. et al., Effect of nifedipine on rectoanal motility, *Dis. Colon. Rectum*, 1996, 39, 212-216), позднее Карапетти исследовал возможность местного клинического применения дилтиазема (Carapeti E.A. et al., Topical diltiazem and bethanecol decrease anal sphincter pressure and heal anal fissures without side effect. *Dis. Colon Rectum*, 2000, 43, 1359-1362). Исследованию применения нитратов как доноров NO для уменьшения давления в пораженной области посвящено множество работ. В качестве наиболее часто используемых препаратов можно отметить нитроглицерин, изосорбид ди- и мононитраты, L-аргинин (Loder A.F. et al., Reversible chemical sphincterotomy by local application glyceryl trinitrate, *Br. J. Surg.*, 1994, 81, 1386-1389; Guillemot F. et al., Action in situ nitroglycerin on upper anal canal pressure of patients with terminal constipation. A pilot study., *Dis. Colon Rectum*, 1993, 36, 372-376; Schouten W.R. et al., Pathophysiological aspects and clinical outcome of intra-anal application of isosorbide dinitrate in patients with chronic anal fissure, *Gut*, 1996, 39, 465-469; Griffin N. et al., Topical L-arginin gel lowers resting anal pressure: possible treatment for anal fissure, *Dis. Colon Rectum*, 2002, 45, 1332-1336).

В патентной среде имеются документы, описывающие фармакологические композиции, содержащие релаксанты сфинктера. В японском патенте JP 2002356425 описывается композиция, состоящая из 0,5-10 мас.% нифедипина, которая может также содержать бетаникол. В американском патенте US 8048875 также описана композиция на основе 2 мас.% блокатора кальциевых каналов дилтиазема или его солей для лечения заболеваний, связанных с высоким давлением или спазмами в анальной области. В американском патентном документе US 7189761 заявляется композиция на основе доноров оксида азота с содержанием активного вещества от 0,01 до 10 мас.% для лечения аноректальных заболеваний. В работе авторов международной заявки WO 2002/03973 описана формуляция на основе изосорбид динитрата с возможной добавкой блокатора кальциевых каналов (нифедипина) в качестве дополнительного активного ингредиента. Лекарственное средство на основе антагонистов кальция с возможностью присутствия доноров оксида азота заявляется в американском патенте US 20110263568. В нескольких работах описываются смесевые композиции на основе холинергических агонистов и блокаторов кальциевых каналов (US 20040028752, US 20130079332).

Недостатком вышеуказанных патентов является отсутствие в составе указанных релаксантов сфинктера анестетиков для быстрого местного предотвращения острых и хронических болевых ощущений, связанных с воспалением геморроидальных узлов, повреждением слизистой оболочки анального канала и другими заболеваниями и патологическими состояниями аноректальной области, а также отсутствие в составе их основных компонентов регенеранта, способствующего ускорению процессов заживления.

Наиболее близким аналогом предложенной композиции является композиция для лечения проктологических заболеваний (RU 2592366) содержащая в своем составе 3,3-7,5 мас.% метилурацила, 0,13-0,3 мас.% нифедипина, 1,3-3 мас.% лидокаина, а также 0,13-0,3 мас.% изосорбид динитрата. Однако известный препарат сложен в изготовлении и достаточно дорогостоящий. Кроме того, обезболивающий эффект известной композиции недостаточно выражен.

Таким образом, существует потребность в создании композиции для лечения проктологических заболеваний, обладающей менее сложным составом, простотой в изготовлении, при минимальном снижении терапевтического эффекта и обладающей более сильным обезболивающим эффектом.

Раскрытие технического решения

Поставленная задача решается предложенной фармакологической композицией, предназначенной для лечения проктологических заболеваний, которая содержит 3,3-7,5 мас.% регенеранта метилурацила (диоксометилтетрагидропиримидина), 0,13-0,3 мас.% блокатора кальциевых каналов - антагонист кальция, 1,3-5 мас.% местного анестетика, фармакологически приемлемый носитель - остальное.

В фармакологической композиции в качестве блокатора кальциевых каналов используется нифедипин.

В фармакологической композиции в качестве местного анестетика используется проксиметакаин, бупивакаин, бензокаин, броманилиддиэтиламинопропановая кислота, артикаин, оксибупрокаин, лидокаин, тетракаин, диклонин, диметиламиноэтиловый эфир н-бутиламинобензойной кислоты, мепивакаин, ропивакаин, прокаин, тримекаин или смесь из этих соединений.

Предпочтительно фармакологическая композиция, предназначенная для лечения проктологических

заболеваний, содержит 5 мас.% метилурацила, 0,2 мас.% нифедипина, 3,5 мас.% лидокаина, фармакологически приемлемый носитель - остальное.

Причем оба варианта фармакологической композиции могут быть представлены в виде геля, или мази, или крема, или суппозиториев, или суспендированного геля, или лосьона, или эмульсии.

Техническим результатом заявленного изобретения являются упрощение изготовления композиции для лечения геморроя и анальной трещины и усиление обезболивающего эффекта.

Фармакологическое действие метилурацила (диоксометилтетрагидропиримидина) - противовоспалительное, лейкопозитическое, стимулирующее регенерацию, репаративное, ранозаживляющее, иммуностимулирующее. Препарат обладает анаболической и антикатаболической активностью, ускоряет процессы клеточной регенерации; ускоряет заживление ран, стимулируют клеточные и гуморальные факторы защиты. Он оказывает также противовоспалительное действие. Характерной особенностью соединений этого ряда является стимуляция эритро и особенно лейкопоза, в связи с чем их обычно относят к группе стимуляторов лейкопоза. Как стимулятор лейкопоза метилурацил назначают при агранулоцитарной ангине, алиментарно-токсической алейкии, хроническом бензольном отравлении, лейкопении в результате химиотерапии злокачественных новообразований, при рентгенои радиотерапии, и других состояниях, сопровождающихся лейкопенией. Необходимо учитывать, что метилурацил, как и другие стимуляторы лейкопоза, целесообразно применять при легких формах лейкопении. При поражениях средней тяжести применение стимуляторов кроветворения показано лишь в случае возобновлений нарушенной регенерации кровяных клеток. Назначают также при вялозаживающих ранах, ожогах, переломах костей. Имеются данные об эффективности метилурацила при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и хроническом гастрите. Полагают, что терапевтический эффект связан с нормализацией нуклеинового обмена в слизистой оболочке.

В качестве блокатора кальциевых каналов (антагониста кальция) могут быть использованы следующие соединения: амлодипин, анипамил, аранидипин, азелнидипин, барнидипин, бенидипин, бепридил, дародипин, дилдiazем, силнидипин, клевидипин, исрадипин, эфонидипин, фелодипин, ласидипин, лидофазин, лерканидипин, манидипин, мепириодипин, никардипин, нифедипин, нилудипин, нилвадипин, нимодипин, нисолдипин, нитрендипин, пергексиллин, типамил, верапамил, пранидипин, их соли, сольваты, гидраты, а также смесь любых из них.

В качестве местного анестетика могут быть использованы следующие вещества: проксиметакаин, бупивакаин, бензокаин, броманилиддиэтиламинопропановая кислота, артикаин, оксипрокаин, лидокаин, тетракаин, диклонин, диметиламиноэтиловый эфир п-бутиламинобензойной кислоты, мепивакаин, ропивакаин, прокаин, тримекаин или смесь из этих соединений.

Фармакологическая композиция может дополнительно содержать от 0 до 5 мас.% антибиотика, производного имидазола, например метронидазол, тинидазол, клотримазол, секнидазол, орнидазол и пр.

Одним из преимуществ настоящей фармацевтической композиции для лечения геморроя и анальной трещины является синергетический эффект между ее активными компонентами и достижение быстрого терапевтического эффекта по сравнению с известными аналогами, поскольку действие блокатора кальциевых каналов обеспечивает местное сосудорасширяющее действие и, как следствие, более быстрое проникновение анестетика и ранозаживляющего агента в пораженные участки.

В качестве вспомогательных веществ в фармацевтической композиции могут быть использованы любые наполнители для создания фармацевтической композиции в виде геля, мази суппозиториев, крема, суспендированного геля, лосьона, например вода, полиэтилен 400, пропиленгликоль, диметилсульфоксид, ксантаны, целлюлоза и ее производные, растительные масла, вазелин, воск, поливинилпирролидон, карбомеры и их соли, тизаноламин, бензалкония хлорид и пр.

Фармакологическая композиция может содержать гелеобразующие вещества, стабилизаторы и консерванты.

В качестве гелеобразующей основы (гелеобразователя) используют гидроксипропилцеллюлозу, или натрийкарбоксиметилцеллюлозу, или гидроксипропилцеллюлозу.

В качестве консерванта выбирают совместимые с активными веществами и хорошо зарекомендовавшие себя натриевые соли парабенатов, отвечающие требованиям Фармакопеи, метилпарабен, пропилпарабен и т.п.. Возможно применение и других консервантов, таких как пропиленгликоль и т.п.

В качестве стабилизатора может применяться используемая в фармацевтической промышленности натриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты, аналогом является ТРИЛОН-Б либо другой, аналогичный по свойствам и действию.

Осуществление изобретения

Возможность осуществления изобретения поясняется следующими примерами.

Пример 1.

Приготовление геля, содержащего 3,3 мас.% метилурацила, 0,13 мас.% нифедипина, 1,3 мас.% лидокаина.

Ниже изложена пошаговая процедура приготовления 1000 г геля.

1) Гель приготовлен смешением 33 г метилурацила, 13 г лидокаина, 2 г карбопола (смеси карбомеров), 1 г этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), 2 г нипагина (пропилпарабена, противомикроб-

ной добавки, консерванта) и 18,5 г триэтаноламина с добавлением воды до общей массы 850 г.

2) 1,3 г нифедипина смешивали с 10 мл 96% этанола. К полученному раствору добавляли 40 г полиэтиленгликоля-400. После тщательного перемешивания к полученному раствору добавлен пропиленгликоль до общей массы 150 г.

3. Раствор нифедипина прибавляли при тщательном перемешивании к суспендированному гелю, содержащему метилурацил и лидокаин с образованием фармацевтической гелевой композиции.

Тестовые результаты применения геля, содержащего 3,3 мас.% метилурацила, 0,13 мас.% нифедипина, 1,3 мас.% лидокаина у пациентов, страдающих геморроем и анальными трещинами.

100 тюбиков, содержащих 50 г геля, приготовленного в соответствии с примером 1, были розданы пациентам, страдающим геморроем и анальными трещинами. 100 пациентов применяли гель 2-3 раза ежедневно от 21 до 45 дней. В результате применения геля во всех случаях наблюдалось выздоровление (прекращение боли, кровотечения, устранение либо существенное уменьшение отека геморроидальных узлов, заживление анальных трещин). Побочных эффектов при применении геля не наблюдалось. Большая часть пациентов (примерно 58%) выздоравливает в течение от 21 до 28 дней, в то время как оставшиеся 42% пациентов выздоравливает в течение от 29 до 45 дней. При этом большая часть пациентов (примерно 60%) отмечали снижение болевых ощущений уже в течение первых трех дней применения геля.

Пример 2.

Приготовление геля, содержащего 5 мас.% метилурацила, 0,2 мас. % нифедипина, 2 мас.% лидокаина.

Ниже изложена пошаговая процедура приготовления 1000 г геля.

1) Гель приготовлен смешением 50 г метилурацила, 20 г лидокаина, 2 г карбопола (смеси карбомеров), 1 г этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), 2 г нипагина (пропилпарабена, противомикробной добавки, консерванта) и 18,5 г триэтаноламина с добавлением воды до общей массы 850 г

2) 2 г нифедипина смешивали с 10 мл 96% этанола. К полученному раствору добавляли 40 г полиэтиленгликоля-400. Раствор тщательно перемешивали. К полученному раствору добавляют пропиленгликоль до общей массы 150 г.

3) Раствор нифедипина прибавляли при тщательном перемешивании к суспендированному гелю, содержащему метилурацил и лидокаин, с образованием фармацевтической гелевой композиции.

Тестовые результаты применения геля, содержащего 5 мас.% метилурацила, 0,2 мас.% нифедипина, и 2 мас.% лидокаина у пациентов, страдающих геморроем и анальными трещинами.

100 тюбиков, содержащих 50 г геля, приготовленного в соответствии с примером 2, были розданы пациентам, страдающим геморроем и анальными трещинами. 100 пациентов применяли гель 2-3 раза ежедневно от 21 до 45 дней. В результате применения геля во всех случаях наблюдалось выздоровление (прекращение боли, кровотечения, устранение либо существенное уменьшение отека геморроидальных узлов, заживление анальных трещин). Побочных эффектов при применении геля не наблюдалось. При применении геля, приготовленного в соответствии с примером 2, большая часть пациентов (примерно 66%) выздоравливает в течение от 21 до 28 дней, в то время как оставшиеся 34% пациентов выздоравливает в течение от 29 до 45 дней. При этом большая часть пациентов (примерно 76%) отмечали снижение болевых ощущений в течение первых трех дней применения геля.

Пример 3.

Приготовление геля, содержащего 7,5 мас.% метилурацила, 0,3 мас.% нифедипина, 5 мас.% лидокаина.

Ниже изложена пошаговая процедура приготовления 1000 г геля.

1) Гель приготовлен смешением 75 г метилурацила, 30 г лидокаина, 2 г карбопола (смеси карбомеров), 1 г этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), 2 г нипагина (пропилпарабена, противомикробной добавки, консерванта) и 18,5 г триэтаноламина с добавлением воды до общей массы 850 г.

2). 3 г нифедипина смешивали с 10 мл 96% этанола. К полученному раствору добавляли 40 г полиэтиленгликоля-400. После тщательного перемешивания к полученному раствору добавлен пропиленгликоль до общей массы 150 г.

3) Раствор нифедипина прибавляли при тщательном перемешивании к суспендированному гелю, содержащему метилурацил и лидокаин, с образованием фармацевтической гелевой композиции.

Тестовые результаты применения геля содержащего 7,5 мас.% метилурацила, 0,3 мас.% нифедипина и 5 мас.% лидокаина у пациентов, страдающих геморроем и анальными трещинами.

100 тюбиков, содержащих 50 г геля, приготовленного в соответствии с примером 3, были розданы пациентам, страдающим геморроем и анальными трещинами. 100 пациентов применяли гель 2-3 раза ежедневно от 21 до 45 дней. В результате применения геля во всех случаях наблюдалось выздоровление (прекращение боли, кровотечения, устранение либо существенное уменьшение отека геморроидальных узлов, заживление анальных трещин). Побочных эффектов при применении геля не наблюдалось. При применении геля, приготовленного в соответствии с примером 3, большая часть пациентов (примерно 64%) выздоравливает в течение от 21 до 28 дней, в то время как оставшиеся 36% пациентов выздоравливает в течение от 29 до 45 дней. Причем уже примерно 81% пациентов отмечали снижение болевых

ощущений в течение первых трех дней применения геля.

Сравнительный пример 4.

Был приготовлен гель согласно наиболее близкому аналогу (RU 2592366), содержащий 3,3 мас.% метилурацила, 0,13 мас.% изосорбид динитрата, 0,13 мас.% нифедипина, 1,3 мас.% лидокаина.

Ниже изложена пошаговая процедура приготовления 1000 г геля.

1) Гель приготовлен смешением 33 г метилурацила, 13 г лидокаина, 2 г карбопола (смеси карбомеров), 1 г этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), 2 г нипагина (пропилпарабена, противомикробной добавки, консерванта) и 18,5 г триэтаноламина с добавлением воды до общей массы 850 г.

2) 1,3 г нифедипина смешивали с 10 мл 96% этанола. К полученному раствору добавляли 40 г полиэтиленгликоля-400. После тщательного перемешивания к полученному раствору добавлен пропиленгликоль до общей массы 135 г.

3) К 5 г смеси, содержащей 26 мас.% (1,3 гр) изосорбид динитрата и 74 мас.% (3,7 г) лактозы, добавляли 10 г диметилсульфоксида (ДМСО). Смесь перемешивали до получения прозрачного раствора.

4) Раствор изосорбид динитрата добавляли к раствору нифедипина.

5) Объединенный раствор изосорбид динитрата и нифедипина прибавляли при тщательном перемешивании к суспендированному гелю, содержащему метилурацил и лидокаин, с образованием фармацевтической гелевой композиции.

Тестовые результаты применения геля, содержащего 3,3 мас.% метилурацила, 0,13 мас.% изосорбид динитрата, 0,13 мас.% нифедипина, 1,3 мас.% лидокаина, у пациентов, страдающих геморроем и анальными трещинами.

100 тюбиков, содержащих 50 г геля, приготовленного в соответствии с примером 1, были розданы пациентам, страдающим геморроем и анальными трещинами. 100 пациентов применяли гель 2-3 раза ежедневно от 21 до 45 дней. В результате применения геля во всех случаях наблюдалось выздоровление (прекращение боли, кровотечения, устранение либо существенное уменьшение отека геморроидальных узлов, заживление анальных трещин). Побочных эффектов при применении геля не наблюдалось. Большая часть пациентов (примерно 61%) выздоравливает в течение от 21 до 28 дней, в то время как оставшиеся 39% пациентов выздоравливают в течение от 29 до 45 дней. Причем только 59% пациентов отмечали снижение болевых ощущений в течение первых трех дней применения геля.

Таким образом, приготовление геля согласно предложенной рецептуре по сравнению с ближайшим аналогом позволяет упростить процедуру приготовления препарата, сократив ее на две операции, и, соответственно, сократить время приготовления композиции, а также снизить ее стоимость.

При этом применение предложенной композиции по сравнению с ближайшим аналогом имеет лишь незначительно сниженный объективный наблюдаемый терапевтический эффект, который, тем не менее, значительно превосходит эффект других известных препаратов.

Кроме того, при применении данного препарата пациентами отмечено более быстрое и значительное снижение болевых ощущений, что также положительно влияет на общее самочувствие и способствует более быстрому выздоровлению.

При применении сравнительной композиции, не содержащей метилурацил, распределение выздоровевших пациентов по срокам лечения имело иной характер. Так, большая часть пациентов (примерно 59%) из числа выздоровевших до 45 дней 60% пациентов, применявших сравнительную композицию, не содержащую метилурацил, выздоровела в течение более длительного срока от 29 до 45 дней. При увеличении сроков лечения сравнительной композицией свыше 45 дней общий процент пациентов с полным выздоровлением еще несколько увеличивается. Причем только 47% пациентов отмечали снижение болевых ощущений в первые 3 дня применения препарата.

По результатам испытаний, определено оптимальное соотношение компонентов, входящих в состав композиции. Как показали исследования при понижении или повышении концентрации активных компонентов от заявленных границ, усиление терапевтических свойств композиции не происходит. То есть любые отклонения от оптимального соотношения компонентов не позволяют получить необходимый терапевтический эффект. Кроме того, качественный состав заявленной композиции подобран опытным путем и отсутствие любого ингредиента в его составе не позволяют достичь результат, полученный при использовании заявленной композиции.

Таким образом, применение комплексной фармакологической композиции, основанной на 3,3-7,5 мас.% метилурацила, 0,13-0,3 мас.% нифедипина и 1,3-5 мас.% лидокаина, пациентами, страдающими геморроем и анальными трещинами, позволило усилить и ускорить достижение терапевтического эффекта по сравнению с композицией, не содержащей метилурацил.

Возможны иные интерпретации и вариации настоящего изобретения, которые не противоречат формуле изобретения в части приготовления фармацевтической композиции, типа фармацевтической композиции, способа и сферы её применения. В частности, на основе предложенного состава, включающего 3,3-7,5 мас.% метилурацила, 0,13-0,3 мас.% нифедипина и 1,3-5 мас.% местного анестетика, могут быть приготовлены мази, суппозитории, крема, лосьоны, суспензии, которые могут быть применены локально для лечения хронического геморроя, острых проявлений геморроя (все стадии), анальных трещин (фиссур), травматических повреждений анального отверстия и прямой кишки, сфинктера, послеопераци-

онной реабилитации лиц, прошедших лечение геморроя, полипов, папиллом, кондилом хирургическими методами, патологических изменений геморроидальных узлов, в качестве обезболивающего и релаксирующего средства аноректальной области, раздражения слизистой анального прохода, снятия спазмов сфинктера, в моно- и комплексной терапии проктологических заболеваний, таких как проктит, парапроктит, рак прямой кишки, рак анального канала, проктосигмоидит, свищи прямой кишки, воспалительные процессы анального канала, криптит, мегаколон, фиброма прямой кишки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармакологическая композиция, предназначенная для лечения проктологических заболеваний, отличающаяся тем, что она состоит из 3,3-7,5 мас.% метилурацила, 0,13-0,3 мас.% нифедипина и 1,3-5 мас.% лидокаина, фармакологически приемлемого носителя - остальное.

2. Фармакологическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что она представлена в виде геля, или мази, или крема, или суппозитория, или суспендированного геля, или лосьона, или эмульсии.

3. Фармакологическая композиция, предназначенная для лечения проктологических заболеваний, отличающаяся тем, что она состоит из 5 мас.% метилурацила, 0,2 мас.% нифедипина, 2-5 мас.% лидокаина, фармакологически приемлемого носителя - остальное.

4. Фармакологическая композиция по п.3, отличающаяся тем, что она представлена в виде геля, или мази, или крема, или суппозитория, или суспендированного геля, или лосьона, или эмульсии.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
