



УКРАЇНА

(19) UA (11) 38065 (13) U

(51) МПК (2006)

A61K 31/185

A61K 31/16

A61K 9/02

A61P 7/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ГЕМОСТАТИЧНОЇ ДІЇ

1

2

(21) u200807082

(22) 21.05.2008

(24) 25.12.2008

(46) 25.12.2008, Бюл.№ 24, 2008 р.

(72) МЕРЗЛІКІН ДМИТРО СЕРГІЙОВИЧ, UA, ГЛА-  
ДУХ ЄВГЕН ВОЛОДИМИРОВИЧ, UA, ГРИЦЕНКО  
ІВАН СЕМЕНОВИЧ, UA, СУВОРОВ ОЛЕКСАНДР  
ВІТАЛІЙОВИЧ, UA, ШТРИГОЛЬ СЕРГІЙ ЮРІЙО-  
ВИЧ, UA(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-  
ВЕРСИТЕТ, UA(57) 1. Фармацевтична композиція гемостатичної  
дії у формі вагінальних супозиторіїв з вмістом на-  
трієвої солі 4-ацетилсукцинанілової кислоти якдіючої речовини та відповідної супозиторної осно-  
ви, яка **відрізняється** тим, що додатково містить  
бензалконію хлорид при такому співвідношенні  
компонентів (мас. %):

натрієва сіль 4-	
ацетилсукцинанілової кислоти	5,3
бензалконію хлорид	0,53
супозиторна основа	до 100,0.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відріз-  
няється** тим, що формоутворюючі речовини супо-  
зиторної основи вибрані з переліку ПЕО-1500 або  
ПЕО-400, або їх суміш, або желатин, або гліцерин,  
або твердий жир, або масло какао, або інші фар-  
мацевтично прийнятні речовини.

Корисна модель відноситься до медицини, а  
конкретно до фармацевтичної композиції у вигляді  
вагінальних супозиторіїв, яка виявляє гемостатич-  
нудію.

Актуальність проблеми фармакологічної тера-  
пії дисфункціональних маткових кровотеч (ДМК)  
обумовлена високим рівнем частоти розвитків за-  
значеної патології, яка в структурі гінекологічних  
захворювань складає до 20%, а також дефіцитом  
гемостатичних лікарських засобів, особливо лока-  
льного інтравагінального введення, що активно  
впливають на згортаючу систему крові та застосо-  
вуються для зупинки маткових кровотеч [1].

Відомий арсенал препаратів гемостатичної дії  
представлений переважно засобами у формі ліо-  
філізованих порошків для приготування розчинів  
зовнішнього застосування або ін'єкційних розчинів,  
рідше засоби виконані у формі таблеток. Прове-  
дений інформаційний та патентний пошук не ви-  
явив гемостатичних лікарських засобів у формі  
вагінальних супозиторіїв для лікування ДМК.

Аналогом за гемостатичною дією фармацев-  
тичної композиції, що заявляється, є ε-  
амінокапронова кислота (εАКК) [2], яку застосову-  
ють при негормональній фармакологічній терапії

ДМК у вигляді перорального та внутрішньовенного  
розчинів [1].

Проте відома значна кількість побічних ефек-  
тів εАКК, а саме: алергічні реакції, диспепсія, орто-  
статичне колювання артеріального тиску, брадикар-  
дія, тромбози, міопатія тощо. Крім  
вищезазначеного, застосування εАКК внутрішньо-  
венне є досить незручною маніпуляцією для ліку-  
вання та попередження ДМК у амбулаторних паціє-  
нтів.

Як засіб з гемостатичною активністю відома  
натрієва сіль 4-ацетилсукцинанілової кислоти [6],  
яка перевищує активність вікасолу за гемостатич-  
ною дією майже в 1,5 рази, за широтою терапев-  
тичної дії - в 27 разів, при цьому дана сполука в  
13,6 разів менш токсична, ніж відомі гемостатики і  
відноситься за класифікацією К.К. Сидорова до  
практично нешкідливих речовин.

Разом з тим, натрієва сіль 4-  
ацетилсукцинанілової кислоти не може бути за-  
стосована як лікарський засіб безпосередньо у  
вигляді порошкоподібної речовини. Для попере-  
дження руйнування субстанції, збереження її ви-  
сокої фармакологічної дії, забезпечення необхід-  
ного дозування дана речовина має бути  
використана тільки в ефективній лікарській формі.

(13) U

(11) 38065

(19) UA

Завданням корисної моделі є створення фармацевтичної композиції гемостатичної дії, яка завдяки використанню натрієвої солі 4-ацетилсукциніланілової кислоти як діючої речовини для виробництва лікарського засобу у формі вагінальних супозиторіїв з оптимально збалансованою сукупністю компонентів, забезпечує ефективну терапевтичну дію зазначеного лікарського засобу, придатного для лікування ДМК. При цьому заявлена фармацевтична композиція є практично нешкідливою, а її лікарська форма відповідає вимогам Державної фармакопеї України.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що фармацевтична композиція гемостатичної дії у формі вагінальних супозиторіїв з вмістом натрієвої солі 4-ацетилсукциніланілової кислоти в якості діючої речовини та відповідної супозиторної основи, згідно з корисною моделлю додатково містить бензалконію хлорид при такому співвідношенні компонентів (мас.%):

натрієва сіль 4-	
ацетилсукциніланілової кислоти	5,3
бензалконію хлорид	0,53
супозиторна основа	до 100,0

Корисною моделлю передбачено, що формують речовини супозиторної основи вибрані з переліку ПЕО-1500 або ПЕО-400 або їх суміш або желатин або гліцерин або твердий жир або масло какао або інші фармацевтичне прийнятні речовини.

Доцільність застосування натрієвої солі 4-ацетилсукциніланілової кислоти як активної речовини з гемостатичною дією у фармацевтичній композиції, що заявляється, обумовлена здатністю зазначеної сполуки позитивно впливати на підвищення проходження трьох фаз гемокоагуляції, чинити інгібуючий вплив на фібринолітичну активність крові у сполученні з низькою токсичністю [3, 4].

Вибір бензалконію хлориду, як допоміжної речовини для фармацевтичної композиції, що заявляється, зумовлений антисептичною та протимікробною діями зазначеної речовини по відношенню до гонококів, хламідій, стафілококів, грибів роду *Candida* тощо [5], що необхідно для попередження запально-нагноювальних процесів уrogenітальних органів.

Проведені авторами численні дослідження виявили, що найбільш ефективною лікарською формою заявленої композиції для лікування ДМК є вагінальні супозиторії, які у досліджах на тваринах забезпечували повне припинення кровотеч і за вираженістю гемостатичної дії у 3,5 рази меншій дозі вдвічі перевищували дію «АКК», що дозволить скоротити витрати на медикаментозну терапію ДМК.

Заявлена композиція у формі супозиторіїв для інтравагінального ведення забезпечує безпосередній локальний вплив діючої речовини на ланцюг захворювання, зниження ризику її побічної дії та є найзручнішою формою для лікування захворювань уrogenітальних органів.

Формують речовини супозиторної основи заявленої композиції вибирають з переліку речовин, які щонайменше не вступають у взаємодію з діючими активними речовинами, сприяють їх

найповнішому засвоєнню організмом, у кращому випадку потенціюють дію активних речовин, і при цьому забезпечують утворення лікарської форми, що відповідає вимогам ДФУ і є технологічною у виробництві".

Маса супозиторії заявленої композиції може коливатися у межах 2,0-4,0г.

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1. Технологія виготовлення вагінальних супозиторіїв за заявленою композицією.

15,0г натрієвої солі 4-ацетилсукциніланілової кислоти змішували з 1,5г бензалконію хлориду, 100,0г ПЕО-1500 та розтоплювали. Одержану масу вводили у попередньо розтоплену суміш ПЕО-1500 - 154,7 г та ПЕО-400 - 28,3г. Диспергували та виливали у форми. Охолоджували при температурі 5°C. Одержували супозиторії вагою 3,0г.

Одержали 99 супозиторіїв такого складу (мас.%):

натрієва сіль 4-	
ацетилсукциніланілової кислоти	5,3
бензалконію хлорид	0,53
супозиторна основа	до 100,0

Приклад 2. Фармакологічні дослідження заявленої композиції у формі вагінальних супозиторіїв.

Дослідження гемостатичної дії вагінальних супозиторіїв виконані на білих безпородних щурах самках масою 180-200г. Перша серія дослідів виконана на інтактних тваринах, друга - на щурах із білатеральною оваріектомією, що була змодельована за 2-3 дні до дослідження під наркозом (тіопентал-натрію, 60мг/кг).

Тварин першої серії наркотизували тіопенталом, фіксували до операційного столику, виконували середню лапаротомію та прошивали краї рани провізорними лігатурами. Спочатку виконували контрольний дослід. В піхву вводили плацебо - супозиторій масою 0,3г, що не містив сукцифенат. Через 30 хвилин, під час яких черевна порожнина була герметично закрита з метою запобігання охолодження внутрішніх органів, що може стати джерелом артефакту. Далі гострим лезом робили продольний розріз довжиною 10мм через усі шари лівого рогу матки. За секундоміром визначили час кровотечі до формування згустку із використанням фільтрувального паперу. Аналогічний дослід також було виконано на моделі різаної рани печінки.

Потім, тим самим тваринам вводили у піхву супозиторій, що містив натрієву сіль 4-ацетилсукциніланілової кислоти і через 30 хвилин, під час яких черевна порожнина була герметизована, відтворювали дослід, шляхом нанесення розрізу на інший (правий) ріг матки і відтворювали різану рану на іншій долі печінки.

В наступній серії дослідів, що були виконані за аналогічним протоколом, використовували самок щурів із двосторонньою оваріектомією. За 5-6 годин до експерименту їм вводили внутрішньом'язово по 1 мг фолікуліну у вигляді масляного розчину (діюча речовина - естрон), потім наркотизували тіопенталом і далі проводили дослід як описано вище.

Для статистичної обробки кількісних даних використовували критерій Вілксона.

Встановлено, що вагінальні супозиторії за заявленою композицією, які містять діючу речовину

натрієву сіль 4-ацетилсукцинілової кислоти в дозі 0,139мг/кг, виявляють виражену гемостатичну дію при кровотечі з матки, особливо на тлі штучно створеної гіперестрогенії. Очевидно, має значення як місцева дія діючої речовини натрієвої солі 4-ацетилсукцинілової кислоти, що вводиться у вигляді супозиторіїв, так і резорбтивна, наявність котрої доводиться гемостатичним ефектом на печінку. Результати досліджень наведені в таблиці 1.

Паралельно виконані дослідження дії препарату порівняння  $\epsilon$ -АКК у зазначених дослідках показали, що  $\epsilon$ -АКК проявляла притаманну їй гемоста-

тичну дію, яка в печінці була виражена практично так само, як у супозиторіїв за корисною моделлю. Але кровоспинний ефект  $\epsilon$ -АКК на моделі різаної рани матки як у інтактних щурів, так і в умовах видалення яєчників та штучного підвищення естрогенного фону фолікуліном був у 2 рази нижчим, ніж у досліджуваних супозиторіїв (табл. 2). Така дисоціація може бути пов'язана з тим, що  $\epsilon$ -АКК при введенні у системний кровообіг має тільки резорбтивну дію, а натрієва сіль 4-ацетилсукцинілової кислоти при вагінальному введенні додатково діє місцево.

Таблиця 1

Вплив вагінальних супозиторіїв на тривалість кровотечі з різаної рани матки та печінки щурів (0,139 г/кг, М $\pm$ м (с))

Орган	Інтактні щури			Білатеральна оваріектомія + фолікулін (n=5)		
	Вихідний стан	Вагінальні супозиторії за корисною моделлю	Зміна, %	Вихідний стан	Вагінальні супозиторії за корисною моделлю	Зміна, %
Матка	121 $\pm$ 14,0	71,3 $\pm$ 13,6*	-41,1	137 $\pm$ 37,2	62,0 $\pm$ 11,2*	-54,7
Печінка	163 $\pm$ 38,5	83,0 $\pm$ 11,7	-49,1	129 $\pm$ 10,7	75,4 $\pm$ 21,9*	-41,6

Примітка.\* - Статистично значимі відмінності (p<0.05) за парним критерієм Вілкоксона.

Таблиця 2

Вплив  $\epsilon$ -АКК на тривалість кровотечі з різаної рани матки та печінки щурів (0,500 г/кг, М $\pm$ м (с))

Орган	Інтактні щури			Білатеральна оваріектомія + фолікулін (n=5)		
	Вихідний стан	$\epsilon$ -АКК	Зміна, %	Вихідний стан	$\epsilon$ -АКК	Зміна, %
Матка	123 $\pm$ 12,6	98,1 $\pm$ 11,5	-20,4	141 $\pm$ 35,6	101 $\pm$ 10,8	-28,4
Печінка	165 $\pm$ 37,8	84,4 $\pm$ 10,7	-48,9	138 $\pm$ 12,4	76,2 $\pm$ 20,1	-44,8

Одержані результати свідчать про те, що заявлені вагінальні супозиторії у 3,5 рази меншій дозі мають вдвічі більш виражену гемостатичну дію у порівнянні з  $\epsilon$ -АКК та є експериментальним обґрунтуванням доцільності їх застосування для лікування ДМК.

Таким чином заявлено нову фармацевтичну композицію гемостатичної дії у формі вагінальних супозиторіїв, яка проявляє виражену ефективну гемостатичну дію при практичній нетоксичності засобу. Якісний та кількісний склад композиції забезпечує одержання стабільної лікарської форми з достатнім терміном зберігання. Заявлена композиція може бути рекомендована як засіб для лікування ДМК.

Джерела інформації:

1. Кустаров В.Н., Черниченко И.И. Дисфункциональные маточные кровотечения. - СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2005. - с. 7-9.

2. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2т. Т.1.-14-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: 000 «Издательство новая волна», 2002. - с.469-475.

3. Кононенко Н.Н., Березнякова А.И. Исследование времени свертывания крови и острой токсичности сукцифената в разные сезоны года // Сборник тезисов 2-го Съезда Российского Научного Общества фармакологов «Фундаментальные проблемы фармакологии» - Москва. - 2003. - с.261.

4. Механізм антифібринолітичної дії сукцифенату // Одеський медичний журнал. - 2004. - № 1(81). - С.10-13.

5. К вопросу об эффективности, безопасности и удобстве применения современных местных контрацептивов // И.Б. Вовк, Л.Н. Новик, Т.О. Лисяна, О.В. Ромащенко // Вісник асоціації акушерів-гінекологів України. -2001.-№4-С. 26-31.

6. Патент РФ 1573803 МКВ 5 С07С235/00, А61К 31/16, заявл. 12.09.88, опубл. 31.01.92.