



УКРАЇНА

(19) UA (11) 44937 (13) U  
(51) МПК (2009)  
A61K 9/02  
A61K 31/19 (2009.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ У ФОРМІ СУПОЗИТОРІЇВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕСТРУКТИВНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПРЯМОЇ КИШКИ

1

(21) u200903222  
(22) 06.04.2009  
(24) 26.10.2009  
(46) 26.10.2009, Бюл.№ 20, 2009 р.  
(72) КОНДРАТЮК НАТАЛІЯ АНАТОЛІЇВНА, КУ-  
ЦЕНКО ТЕТЯНА ОЛЕКСАНДРІВНА, МЕРЗЛІКІН  
СЕРГІЙ ІВАНОВИЧ, ДМИТРІЄВСЬКИЙ ДМИТРО  
ІВАНОВИЧ, ГРУДЬКО ВОЛОДИМИР  
ОЛЕКСІЙОВИЧ  
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ  
(57) 1. Лікарський засіб у формі супозиторіїв для  
лікування деструктивно-запальних захворювань  
прямої кишки, що містить активну речовину та ос-  
нову, який **відрізняється** тим, що як активну ре-  
човину містить (±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-  
триметилциклопентанкарбонову кислоту, як осно-  
ву - поліетиленоксид-400, пропіленгліколь та прок-

2

санол-268 при наступному співвідношенні компо-  
нентів, (г):

(±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2- триметилциклопентанкарбонова ки- слота	0,1-0,2
поліетиленоксид-400	0,3-0,4
пропіленгліколь	0,5-0,6
проксанол-268	0,7-0,75.

2. Лікарський засіб за п. 1, який **відрізняється** тим,  
що містить компоненти при наступному співвідно-  
шенні, (г):

(±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2- триметилциклопентанкарбонова ки- слота	0,125
поліетиленоксид-400	0,385
пропіленгліколь	0,586
проксанол-268	0,704.

Корисна модель відноситься до фармації та  
медицини, зокрема до лікарських засобів у формі  
супозиторіїв для лікування деструктивно-  
запальних захворювань прямої кишки.

Проктологічні захворювання залишаються ак-  
туальною проблемою сучасної медицини, що по-  
в'язано з поширеністю даних захворювань і тяжкіс-  
тю протікання курсу фармакотерапії зазначених  
патологій [1].

Завдяки простоті використання, ефективності  
та швидкості початку фармакологічної дії супози-  
торії займають перше місце серед лікарських за-  
собів проктологічної практики.

На фармацевтичному ринку України зареєст-  
ровано велику кількість супозиторіїв для лікування  
деструктивно-запальних захворювань прямої киш-  
ки [2]. Широко використовуються супозиторії з ме-  
тилурацилом виготовлені на гідрофільній поліети-  
леноксидній основі. Супозиторії проявляють  
репаративний, протизапальний ефект [3].

Проте зазначені супозиторії протипоказані при  
гострих і хронічних лейкомічних формах лейкозу,  
злоякісних захворюваннях кісткового мозку, а та-

кож існує можливість виникнення алергічних шкір-  
них реакцій (уртикарний висип), головного болю,  
запаморочення. Серед недоліків даного препарату  
слід також зазначити високу осмотичну активність  
поліетиленоксидної основи, завдяки чому подраз-  
нюється слизова оболонка прямої кишки, виника-  
ють побічні реакції такі як свербіж та печіння.

Завданням корисної моделі є створення ново-  
го лікарського засобу у формі супозиторіїв шляхом  
використання (±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-  
триметилциклопентанкарбонової кислоти у поєд-  
нанні з комбінованою супо-зиторною основою,  
завдяки чому досягається посилений ефект дії  
компоненту, в результаті чого одержують лікарсь-  
кий засіб ефективний при лікуванні деструктивно-  
запальних захворювань прямої кишки.

Поставлене завдання вирішується таким чи-  
ном, що лікарський засіб у формі супозиторіїв для  
лікування деструктивно-запальних захворювань  
прямої кишки містить (±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-  
1,2,2-триметил-циклопентанкарбонову кислоту в  
якості діючої речовини і комбіновану супозиторну

(13) U

(11) 44937

(19) UA

основу при наступному співвідношенні компонентів (г) на один супозиторій:

(±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонова кислота	0,1-0,2
поліетиленоксид 400	0,3-0,4
пропіленгліколь	0,5-0,6
проксанол 268	0,7-0,75.

Оптимальний склад заявленого засобу згідно з корисною моделлю містить компоненти при наступному співвідношенні (г):

(±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонова кислота	0,125
поліетиленоксид 400	0,385
пропіленгліколь	0,586
проксанол 268	0,704.

(±)-Цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонова кислота (далі - діакамф) здатна підвищувати чутливість тканин до інсуліну і проявляє цукрознижуючу та антидіабетичну дію [4].

Проте, аналіз джерел інформації не виявив відомостей про здатність вказаної сполуки позитивно впливати на деструктивно-запальні процеси у прямій кишці та про застосування її у проктології.

Кількісний вміст діакамфу у заявленому засобі визначений експериментальним шляхом, виходячи з вимог до специфічної активності засобу та фізико-хімічних властивостей одержаної лікарської форми і може варіювати від 0,1 до 0,2г. Оптимальним з точки зору фармакологічних властивостей є вміст діакамфу 0,125г. Якщо вміст діакамфу менший за 0,1г на один супозиторій, то виникає суттєве зниження специфічної активності. Збільшення діакамфу понад 0,2г на супозиторій недоцільне, тому що специфічна активність стабілізується, а витрати діючої речовини зростають.

Допоміжні речовини, які входять до складу заявлених супозиторіїв, відомі у фармації, проте їх кількісне і якісне сполучення нове, не відоме з джерел інформації.

Поліетиленоксид-400 (ПЕО-400) у складі супозиторіїв, забезпечує абсорбцію виділень із прямої кишки. Кількість ПЕО-400 була обрана на підставі даних вивчення осмотичних властивостей і може варіювати від 0,3 до 0,4г. При збільшенні кількості ПЕО-400 понад 0,4г на один супозиторій є можливість виникнення побічних реакцій (зокрема, місцево подразнюючої та висушуючої дії). При зменшенні кількості ПЕО-400 буде проходити не повна абсорбція виділень.

Доцільність введення до складу лікарської форми пропіленгліколю (ПГ), обумовлена його здатністю до змочування, а також сприяння вивільненню та пенетрації лікарської речовини. Кількість пропіленгліколю необхідна для приготування супозиторіїв обрана для забезпечення максимально можливого розчинення діючої речовини без втрати необхідних структурно-механічних властивостей лікарської форми і становить 0,5-0,6г. Зменшення кількості пропіленгліколю понад 0,5г призводить до мінімального розчинення діючої

речовини, а збільшення понад 0,6г знижує стійкість супозиторіїв до руйнування.

Проксанол-268 у складі супозиторної основи є формоутворювачем, який забезпечує оптимальні структурно-механічні властивості та сприяє покращенню мікроциркуляції у тканинах. Кількість проксанолу-268 визначена дослідним шляхом і становить 0,7-0,75г. Якщо вміст проксанолу-268 менший за 0,7г на один супозиторій, то спостерігається погіршення консистентних властивостей супозиторіїв. Збільшення вмісту проксанолу-268 понад 0,75г на один супозиторій призводить до збільшення часу розчинення супозиторіїв у порожнині тіла.

Ректальні супозиторії виготовлені на проксанол-пропіленгліколь-поліетиленоксидній основі мають помірні осмотичні властивості, забезпечують добру проникність діючої речовини, зручність застосування та позитивний сумарний ефект на клінічні прояви проктологічних захворювань.

Заявлений лікарський засіб може бути одержаний за допомогою використання стандартного обладнання наступним чином: необхідну кількість дрібнодисперсного порошку (±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти подрібнюють з пропіленгліколем. Окремо на водяній бані розплавляють проксанол-268 у присутності поліетиленоксиду-400. Отримані суміші об'єднують, перемішують до однорідної маси і формують супозиторії.

Маса супозиторію заявленої композиції може коливатися у межах 1,6-3,0г.

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1.

Розрахункова маса компонентів супозиторіїв складала 125,0г (±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислот, 385,0г поліетиленоксиду-400, 704,0г проксанолу-268, 586,0г пропіленгліколю. Для виготовлення супозиторіїв були відважені компоненти зі збільшенням мас на відсоток технологічних витрат (у прикладі не зазначені).

Проксанол-268 розплавляли на водяній бані у присутності поліетиленоксиду-400. Дрібнодисперсний порошок (±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти подрібнили з пропіленгліколем до отримання однорідної маси. Отримані суміші об'єднали і ретельно перемішали. Готову однорідну супозиторну масу розливали у форми, які для охолодження помістили у холодильник на 60 хвилин.

Одержали 1000 супозиторіїв масою 1,8г зі складом компонентів в г на 1 супозиторій:

(±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонова кислота	0,125
поліетиленоксид 400	0,385
пропіленгліколь	0,586
проксанол 268	0,704.

Приклад 2.

Вивчення ефективності заявлених супозиторіїв проводили у співставленні з препаратом порівняння на загальноживаній моделі формалінового протиту [5].

У безпородних білих щурів масою 200-250г викликали формаліновий проктит шляхом дворазового введенням 15% розчину формаліну протягом 3 днів з інтервалом в 1 день. Даний токсикант вводили ректально у дозі 0,2мл/100г маси тварини. Досліджуваний препарат (супозиторії з діакамфом) та препарат порівняння (супозиторії з метилурацилом) вводили у лікувально-профілактичному режимі (паралельно з формуванням патології) ректально 1 раз на день, щоденно, по 1 свічці на тварину. По закінченні експерименту, тривалість якого склала 7 днів, тварин виводили з досліду в умовах евтаназії, вилучали пряму кишку та проводили її макроскопічне дослідження.

Показниками глибини ураження та, відповідно, фармакологічної активності досліджуваних об'єктів, при макроскопічному вивченні були наявність та вигляд ділянок некрозу та виразок, наявність набряку, гіперемії, порушення складчастості та крововиливів у слизовій оболонці прямої кишки, виражені в балах (0-3 б.).

Лабораторних тварин поділили на 4 групи:

1. Інтактний контроль, n=6
2. Контрольна патологія (неліковані тварини з патологією), тварини з модельною патологією, n=6
3. Ліковані супозиторіями з діакамфом; тварини з модельною патологією, n=6
4. Ліковані супозиторіями з метилурацилом, n=6

Таблиця

Групи тварин	Показник враженості у балах:				
	некроз, виразки	набряк	порушення складчастості	гіперемія	геморагії
Інтактний контроль, n=6	0	0	0	0	0
Контрольна патологія, n=6	2,60±0,38	2,40±0,19	2,40±0,19	2,40±0,38	2,60±0,19
Ліковані супозиторіями з діакамфом, n=6	1,50±0,16*	0,50±0,16*	0,17±0,16***	0,67±0,32***	0,50±0,16*
Ліковані супозиторіями з метилурацилом, n=6	1,50±0,16*	1,17±0,48*	1,17±0,32*	1,50±0,16	1,00±0,32*

Примітка:

\* - достовірно по відношенню до групи контрольної патології ( $P \leq 0,05$ );

\*\* - достовірно по відношенню до групи, лікованої метилурацилом ( $P \leq 0,05$ )

Аналіз даних таблиці 1 свідчить про те, що на тлі сформованої патології супозиторії з діакамфом не поступаються, а за деякими показниками достовірно переважають ефективність препарату порівняння.

Таким чином, заявлено новий ефективний лікарський засіб у формі ректальних супозиторіїв для лікування деструктивно-запальних захворювань прямої кишки. Якісний та кількісний склад композиції забезпечує одержання стабільної лікарської форми з достатнім терміном зберігання.

Заявлений лікарський засіб може бути виготовлений в умовах фармацевтичного підприємства за стандартною технологічною схемою на типовому обладнанні.

Джерела інформації:

1. Ривкин В.Л., Бронштейн А.С., Файн С.Н. Руководство по колопроктологии. - М.: Медпрактика, 2001.-300с.

2. Кондратюк Н.А. Лікарські засоби, представлені на фармацевтичному ринку України, що застосовуються для лікування проктологічних захворювань (огляд) / Н.А.Кондратюк, В.Ф.Мощиц, Д.І.Дмитрієвський// Фармаком. -2007-№1. -С.103-108.

3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15-е изд., перераб. испр. и доп. - М: Новая волна, 2006. - С.706-707.

4. Патент 2205826 РФ МКИ C07D235/16 ( $\pm$ )-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонова кислота, проявляющая сахарос-нижающее, антидиабетогенное действие. Заявл. 21.12.00. Оpubл. 10.06.03-Бюл. №16.

5. Карбушева І.В. Експериментальне вивчення фармакологічної ефективності нового поліфенольного препарату альтану при виразкових колітах. - Автореф.дис...канд.біол.наук. - Одеса. - 2002. - 17с.