



УКРАЇНА

(19) UA (11) 59683 (13) A

(51) 7 A61K9/02, A61K35/64

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ У ФОРМІ СУПОЗИТОРІЇВ "ПОЛЕНФЕН" З ПРОТИЗАПАЛЬНОЮ ТА АНДРОГЕННОЮ ДІЄЮ

1

2

(21) 2002119124

(22) 15 11 2002

(24) 15 09 2003

(46) 15 09 2003, Бюл. № 9, 2003 р.

(72) Тихонов Олександр Іванович, Ярних Тетяна Григорівна, Щепликін Людмила Іванівна, Черних Юлія Валентинівна

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, Тихонов Олександр Іванович

(57) 1 Фармацевтична композиція у формі супозиторіїв з протизапальною та андрогенною дією, що виконана на гідрофобній основі та містить біологічно активні сполуки природного походження, яка

відрізняється тим, що як останні містить ліпофільний екстракт обніжжя бджолиного і додатково бутилоксіанізол при наступному співвідношенні компонентів (г)

ліпофільний екстракт обніжжя бджолиного	0,05
бутилоксіанізол	0,005
гідрофобна основа	до 2,5 г

2 Фармацевтична композиція за п 1, яка відрізняється тим, що гідрофобна основа містить суміш сапомасу з воском бджолиним при співвідношенні 95 : 5

Винахід відноситься до медицини та фармації, зокрема до фармацевтичних композицій у формі супозиторіїв на основі ліпофільного екстракту обніжжя бджолиного і може бути використаний у проктологічній та андрологічній практиці.

Відомі супозиторії "Бетіол" з протизапальною дією, які містять екстракт красавки, іхтіол і виконані на гідрофобній основі [1] та призначені для лікування проктологічних захворювань.

Проте зазначені супозиторії не можуть бути використані при лікуванні андрогенних захворювань внаслідок відсутності андрогенної дії.

Відомі також супозиторії з олією обліпиховою 0,5г [2] на гідрофобній основі, які мають протизапальну та репаративну дію і застосовуються у проктологічній практиці. За хімічним складом ці супозиторії, як і супозиторії з ліпофільним екстрактом обніжжя бджолиного (ЛЕОБ), містять групу біологічно активних речовин - каротиноїдів.

Не зменшуючи переваг відомого препарату потрібно відзначити, що він непридатний для лікування андрологічних уражень.

Задачею винаходу є створення нової фармацевтичної композиції у формі супозиторіїв з протизапальною та андрогенною дією, в яких шляхом використання ЛЕОБ у якості активної діючої субстанції у поєднанні з бутилоксіанізолом досягається оптимальне поєднання високих фармакологічних та технологічних властивостей супозиторіїв, що можуть бути успішно використані у проктологічній та андрологічній практиці.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що у фармацевтичній композиції у формі супозиторіїв з протизапальною та андрогенною дією, виконаній на гідрофобній основі та вміщуючій біологічно активні сполуки природного походження додатково передбачено використання у якості останніх ЛЕОБ у поєднанні з бутилоксіанізолом при співвідношенні компонентів (г)

ліпофільний екстракт обніжжя бджолиного	0,05
бутилоксіанізол	0,005
гідрофобна основа	до 2,5г

Гідрофобна основа зазначених супозиторіїв може бути представлена сумішшю сапомасу з воском бджолиним при співвідношенні 95 : 5

Ліпофільний екстракт обніжжя бджолиного у якості діючої субстанції обрано для забезпечення фармакотерапевтичного ефекту супозиторіїв. Це біологічно активна субстанція природного походження, яка за хімічним складом являє собою комплекс ліповітамінів, зокрема - каротиноїдів (протіаміну А), насичених та ненасичених жирних кислот (у тому числі вітаміну F), токоферолів, стеринів, терпенів в їх природному сполученні [3].

При кількості ЛЕОБ меншій за 0,045 супозиторії не будуть виявляти лікувальну дію, якщо кількість ЛЕОБ більша за 0,055 супозиторії будуть швидше піддаватись процесам окислення, що тим самим скоротить термін зберігання.

Бутилоксіанізол - синтетичний інгібітор ланцюгових реакцій, антиоксидант, який введено для

(13) A

(11) 59683

(19) UA

забезпечення стабільності каротиноїдів супозиторів з ЛЕОБ

При кількості бутилоксіанізолу меншій за 0,004 не буде проявлятися стабілізуюча дія на каротиноїди ліпофільного екстракту обніжжя бджолиного, якщо кількість бутилоксіанізолу більша за 0,055 можливе порушення безпечності препарату

Гідрофобна жирова основа заявлених супозиторів, зокрема суміш саломасу з воском бджолиним при співвідношенні 95/5, забезпечує ефективне вивільнення активних діючих речовин, сприяє підвищенню їх біодоступності шляхом швидкого всмоктування, не має підсушуючої дії, виконує функцію формоутворення

Заявлена фармацевтична композиція у формі супозиторіїв містить відомі компоненти, проте їх якісний та кількісний вміст забезпечує ефективне поєднання фармакологічних та технологічних якостей заявленого засобу і є невідомим з джерел інформації

Заявлені супозиторіїв одержують методом виливання у супозиторні форми після введення компонентів у розплавлену основу

Винахід ілюструється прикладами

Приклад 1 Одержання заявленої фармацевтичної композиції у формі супозиторіїв

Розрахункова маса компонентів супозиторіїв складає 232,28г саломасу, 12,23г воску бджолиного

го, 5,0г ліпофільного екстракту обніжжя бджолиного та 0,5г бутилоксіанізолу

Для виготовлення супозиторіїв відважують зазначені компоненти зі збільшенням мас на відсоток технологічних втрат Саломас та віск бджолиний сплавляють для отримання супозиторної основи, до якої вводять ліпофільний екстракт обніжжя бджолиного та бутилоксіанізол Супозиторну масу гомогенізують, розливають супозиторії та охолоджують Одержують 100 супозиторіїв вагою 2,5г

Приклад 2 Вивчення протизапальної активності заявленої фармацевтичної композиції у формі супозиторіїв з ЛЕОБ

Протизапальну активність заявлених супозиторіїв з ЛЕОБ вивчали у дослідях на щурах на моделі фенолового проктиту Щурам однієї дослідної групи ректальне вводили супозиторії з ЛЕОБ, а тваринам другої групи вводили препарат порівняння супозиторіїв з олією обліпиховою

Оцінку лікувальної дії препаратів проводили за наступними критеріями: площа некрозу слизової оболонки прямої кишки (S , мм^2), довжина ураженої ділянки у відсотках у відношенні до загальної довжини кишки, кількість крапкових крововиливів, стан слизової оболонки прямої кишки у балах за трьома параметрами - набряк, гіперемія, крововилив Дані дослідів наведені у таблиці 1

Таблиця 1

Стан слизової оболонки щурів на моделі фенолового проктиту

№ п/п	Умови дослідів	Площа некрозу, мм^2	Кількість крапкових крововиливів	Стан слизової оболонки, у балах	Довжина ураженої ділянки, %
1	Контрольна патологія	$12,50 \pm 2,14$	$5,33 \pm 1,12$	$5,17 \pm 0,40$	$53,14 \pm 5,60$
2	Супозиторії з ЛЕОБ	$3,67 \pm 2,06^*$	$6,67 \pm 1,33$	$2,17 \pm 0,48^*$	$17,03 \pm 1,94^*$
3	Супозиторії з олією обліпиховою	$4,50 \pm 1,93^*$	$6,00 \pm 1,63$	$2,50 \pm 0,43^*$	$25,63 \pm 3,87^*$

Примітка * - відхилення достовірно у відношенні до контрольної патології, $P \leq 0,05$

Аналіз одержаних результатів свідчить, що лікування супозиторіями з ЛЕОБ призводить до значного поліпшення загального стану тварин та стану слизової прямої кишки Достовірно зменшується набряк, гіперемія, скорочується площа некрозу, тобто стан слизової оболонки прямої кишки значно відрізняється від цього показника у групі контрольної патології

Отримані дані свідчать про виражену протизапальну дію супозиторіїв з ЛЕОБ та про переваги препарату над його аналогом з фармакологічної дії - супозиторіями з олією обліпиховою

Приклад 3 Вивчення андрогенної активності ЛЕОБ

Вивчення андрогенних властивостей ЛЕОБ проводилося "in vivo" на статеві дозрілих самцях

щурів, яких поділили на 7 груп Група 1 – інтактні тварини У інших груп моделювався низький рівень андрогенів Самцям груп 3, 4, 5 та 6 порівняльно щоденно вводили олійні розчини ЛЕОБ концентрацій 0,1%, 0,3%, 0,5% та 1% відповідно протягом 1 тижня Групу 2 становили самці щурів, які отримували розчинник ЛЕОБ - олію маслинову

У якості препарату порівняння тварини групи 7 одержували підшкірні ін'єкції тестостерону пропіоната дозою 1мг/кг у 0,2мл олійного розчину

Інформацію про андрогенну дію отримували на основі коефіцієнтів ваги ряду органів Одержані експериментальні дані представлено у таблиці 2

Таблиця 2

Коефіцієнти відносної ваги андроген залежних органів

Групи тварин	Умови дослідів	Стат показники	Маса тіла, г	Відносна вага органів (мг/г ваги тіла)		
				сім'яні пухирці	передміхурова залоза	m levatorani
Група 1 (n=6)	Інтактні тварини	X	170,5	2,41	1,30	0,68
		Sx	12,3	0,34	0,14	0,09

Продовження таблиці 2

Групи тварин	Умови досліджу	Стат показни-ки	Маса тіла, г	Відносна вага органів (мг/г ваги тіла)		
				сім'яні пухи-рці	передміхурова залоза	m levatorum
Група 2 (n=8)	Розчинник ЛЕОБ - олія маслина	X	250,0	0,620	0,467	0,21
		Sx	37,2	0,048	0,014	0,028
		P _{1,2}		<0,01	<0,01	<0,01
Група 3 (n=10)	0,1% ЛЕОБ	X	209,0	0,629	0,528	0,234
		Sx	18,4	0,033	0,045	0,021
		P _{2,3}			<0,1	
Група 4 (n=10)	0,3 % ЛЕОБ	X	204,0	0,679	0,532	0,222
		Sx	10,3	0,053	0,016	0,14
		P _{2,4}			<0,1	
Група 5 (n=10)	0,5 % ЛЕОБ	X	195,0	0,658	0,520	0,207
		Sx	10,3	0,066	0,039	0,017
		P _{2,5}				
Група 6 (n=10)	1 % ЛЕОБ	X	222,0	0,684	0,625	0,188
		Sx	7,6	0,047	0,014	0,013
		P _{2,6}			<0,001	
Група 7 (n=6)	Тестостерону пропіонат	X	260,0	2,013	1,062	0,620
		Sx	11,2	0,085	0,122	0,081
		P _{2,7}		<0,001	<0,001	

За даними таблиці 2 у щурів, яким вводили розчин ЛЕОБ у концентрації 0,3% спостерігалася тільки тенденція до збільшення маси передміхурової залози, у 6 групі тварин вона вже певно зростала у порівнянні з контрольною групою у 1,3 рази. Цей зріст становив 59% андрогеного ефекту, одержаного після вживання тестостерону тваринами групи 7.

Таким чином, заявлена фармацевтична композиція у формі супозиторіїв "Поленфен" має виражену протизапальну та андрогенну дію, перевищуючу аналогічну дію препаратів порівняння.

Заявлені супозиторії гармонічно поєднують фармакологічні та технологічні властивості, виго-

товляються за доступною технологією з вітчизняної сировини на стандартному обладнанні для одержання супозиторіїв.

Джерела інформації

1 Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х томах. Т. I - Изд. 13-е, Харьков: Торсинг, 1997 - с. 211.

2 Компендиум 2000/2001 - Лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова - К.: Морион, 2000 - Л. 727.

3 Патент на винахід №25670 А, України, МПК6 А61К35/84, заявл. 30.12.97 опубл. 30.10.98. Спосіб одержання ліпофільного екстракту обніжжя бджолиного.