

Винахід відноситься до медицини і хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до створення, виробництва і застосування гемостатичних засобів на основі амінокапронової кислоти у формі супозиторіїв.

Відомий засіб білкового походження "Протаміну сульфат" у формі ін'єкційного розчину, який застосовують як протигеморагічний препарат при кровоточивості, викликаній гепарином. При введенні розчину протаміну можливі алергічні реакції по типу кропивниці; в таких випадках застосовують десенсибілізуючі засоби [1].

Відомий антифібринолітичний засіб "Амбен" у формі ін'єкційного розчину. Застосовують для зупинки кровотеч при хірургічних втручаннях і всіляких патологічних станах, які супроводжуються підвищенням фібринолітичної активності крові і тканин; а також при геморагічних діатезах тромбоцитопенічного походження [2].

Відомий засіб "Губка гемостатична", яка містить плазму донорської крові людини, амбен і кальцію хлорид. Являє собою суху, пористу, гігроскопічну речовину білого кольору з жовтуватим відтінком. Застосовують місцеве для припинення кровотеч [3].

Відомий глутамат  $\epsilon$ -амінокапронової кислоти, що має антифібринолітичну, протизапальну та антимікробну активність, який застосовують у формі ін'єкційного розчину [4].

Відоме застосування амінокапронової кислоти для лікування дітей у віці від 3,5 місяців до 15 років з хворобою Вергольфа. Препарат вводять внутрішньовенне і перорально у дозі 0,1г/кг протягом 5-15 днів, одержуючи задовільний терапевтичний ефект [5].

Відомий засіб "Свічки антисептичні біологічні", які містять суху суміш бичачої плазми і тромбoplastину, левоміцетин, новокаїн, екстракт красавки, масло какао і олію рицинову у кількості, достатній для виготовлення свічок. Застосовують при кровоточивості гемороїдальних вузлів, тріщинах заднього проходу та ін. [6].

Відома лікарська форма гемостатичного засобу у вигляді плівки фібринної ізогенної, яка являє собою фібрин, одержаний з фібриногену плазми крові людини і просякнутий водним розчином гліцерину. Засіб, який виявляє гемостатичну дію, сприяє регенерації тканин і заживленню ран, застосовують місцеве при операціях, травмах черепа і головного мозку та ін. [7].

Найбільш близьким до заявляемого є засіб, що містить кислоту амінокапронову у формі порошку та ін'єкційного розчину. Призначають дорослим і дітям відповідно перорально і внутрішньовенно для припинення кровотеч при хірургічних втручаннях і всіляких патологічних станах, при яких підвищена фібринолітична активність крові і тканин; після операцій на легенях, передміхуровій, підшлунковій і щитовидній залозах; гострих панкреатитах; гіпопластичній анемії та ін. Внутрішньо застосовують по 2-3г 3-5 разів на день: порошок розчиняють у солодкій воді або запивають нею. Внутрішньовенне вводять стерильний 5% розчин амінокапронової кислоти на ізотонічному розчині натрію хлориду краплинне по 100мл. При необхідності повторюють вливання з інтервалами 4год по 1г. При застосуванні амінокапронової кислоти можливі запаморочення, нудота, пронос, легке катаральне запалення верхніх дихальних шляхів [8].

До недоліків прототипу слід віднести недостатньо високий рівень специфічної активності засобу, незручність у застосуванні (при введенні порошку і ін'єкцій), а також негативні побічні ефекти, зокрема, у вигляді розвитку тромбозів при ушкодженні судинної стінки, болісності введення з порушенням тканин, травми нервової системи у хворих дітей, можливості поширення таких захворювань як гепатити, СПІД та ін. (при введенні шляхом ін'єкцій).

В основу винаходу поставлено завдання створення нової лікарської форми кислоти амінокапронової, яка б забезпечила високий рівень специфічної активності засобу, зручність у застосуванні, безболісність і простоту введення засобу, виключила або зменшила негативні побічні ефекти.

Поставлене завдання вирішується тим, що лікарський засіб, що містить як активну речовину кислоту амінокапронову, згідно з винаходом, додатково містить як супозиторну основу поліетиленоксид-1500 і поліетиленоксид-400 при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

кислота амінокапронова(ФС 42-1789-82)	30,00-40,00
основа (поліетиленоксид-1500 (ФС 42-1885-82) і поліетиленоксид-400(ФС 42-1242-79)	решта

Поставлене завдання вирішується також тим, що компоненти супозиторної основи поліетиленоксид-1500 і поліетиленоксид-400 застосовують у співвідношенні 8:2.

Технічний результат, якого досягають в результаті здійснення винаходу, полягає у створенні нової лікарської форми кислоти амінокапронової, яка забезпечує високий рівень специфічної активності засобу, зручність у застосуванні, безболісність і простоту введення засобу, виключає або зменшує негативні побічні ефекти.

Наводимо конкретні приклади здійснення винаходу.

Приклад 1. Для приготування супозиторної основи поліетиленоксид-1500 і поліетиленоксид-400 нагрівають до температури 55-60°C, фільтрують і змішують у співвідношенні 8:2. Кислоту амінокапронову подрібнюють, змішують з супозиторною основою у співвідношенні 1:1 і розтирають до одержання концентрату у вигляді тонкої суспензії. Концентрат вводять в основу, перемішують до одержання однорідної маси, яку формують у супозиторії.

Заявляємий засіб має таке співвідношення компонентів, мас. %:

кислота амінокапронова	30,00
основа (поліетиленоксид-1500 і поліетиленоксид-400)	решта

Приклад 2. Для приготування супозиторної основи поліетиленоксид-1500 і поліетиленоксид-400 нагрівають до температури 55-60°C, фільтрують і змішують у співвідношенні 8:2. Кислоту амінокапронову подрібнюють, змішують з супозиторною основою у співвідношенні 1:1 і розтирають до одержання концентрату у вигляді тонкої суспензії. Концентрат вводять в основу, перемішують до одержання однорідної маси, яку формують у супозиторії.

Заявляємий засіб має таке співвідношення компонентів, мас. %:

кислота амінокапронова	36,00
основа (поліетиленоксид-15 00 і поліетиленоксид-400)	решта

Приклад 3. Для приготування супозиторної основи поліетиленоксид-1500 і поліетиленоксид-400 нагрівають до температури 55-60°C, фільтрують і змішують у співвідношенні 8:2. Кислоту амінокапронову подрібнюють,

змішують з супозиторною основою у співвідношенні 1:1 і розтирають до одержання концентрату у вигляді тонкої суспензії. Концентрат вводять в основу, перемішують до одержання однорідної маси, яку формують у супозиторії.

Заявляємий засіб має таке співвідношення компонентів, мас. %:

кислота амінокапронова 40,00

основа (поліетиленоксид-1500 і  
поліетиленоксид-400) решта

Заявляємий склад є новою лікарською формою відомого антифібринолітичного засобу - кислоти амінокапронової, яка призначена для застосування у педіатричній практиці. Серед лікарських засобів, що вважаються першочергово необхідними для педіатрії, важливе місце належить препаратам, які впливають на систему гомеостазу. Кровотечі, які супроводжують ряд захворювань у дитячому віці, у тому числі хірургічні втручання, продовжують залишатися одним з найтяжчих ускладнень.

Кислота амінокапронова одержала загальне визнання як високоефективний антифібринолітичний засіб для попередження і лікування кровотеч, геморагічних станів та інших патологічних процесів, які супроводжуються значною активацією фібринолізу. У практичній медицині, як найбільш поширені лікарські форми кислоти амінокапронової, відомі такі: порошки, гранули у дозованій формі для перорального застосування, сиропи, розчини для внутрішньовенного введення. У випадках утруднень для прийому препарату перорально залишається один варіант і для дорослих, і для дітей - розчин для внутрішньовенного введення. Як відомо, такий спосіб введення лікарського засобу в організм має ряд негативних властивостей у вигляді серйозних ускладнень, основними з яких є можливість розвитку тромбозів при ушкодженні судинної стінки, травма нервової системи у хворих дітей, і, головне, створюються умови для поширення таких захворювань як гепатити, СНІД та ін. Тому застосування кислоти амінокапронової у формі супозиторію є одним з найоптимальніших вирішень вищезазначених проблем. Лікарська форма кислоти амінокапронової у вигляді супозиторію має перед іншими формами, особливо ін'єкційними, такі переваги, як швидкість прояву терапевтичного ефекту, відсутність місцевих і загальних побічних явищ, зручність і безпечність у застосуванні при особливо важких ситуаціях у стані здоров'я хворих.

Результати проведених доклінічних і клінічних досліджень підтвердили оптимальність вибору лікарської форми амінокапронової кислоти - супозиторію, особливо для застосування у педіатричній практиці.

Дослідження специфічної активності супозиторіїв з кислотою амінокапроною передбачували встановлення наявності кровоспинної та атифібринолітичної активностей у порівнянні з порошком цієї активної речовини, що вводили орально, для визначення рівня вивільнення субстанції із основи і всмоктування її в слизисту кишечнику.

З урахуванням того, що кислота амінокапронова відноситься до інгібіторів фібринолізу, зменшуючи фібринолітичну активність та скорочуючи терміни зсілості крові, специфічна активність оцінювалась по термінам зсілості крові і по рівню її фібринолітичної активності.

Після введення порошку кислоти амінокапронової термін зсілості крові складав: початок зсілості - від 10 до 35сек, кінець зсілості - від 95 до 150сек. Кровоспинний ефект у окремих тварин був найбільше вираженим у більшості випадків через 2,5-3,0год після введення препарату і викликав зменшення початку зсілості крові на 20-80сек або  $37,8 \pm 7$ сек в середньому, що склало  $54 \pm 8\%$ . Кінець зсілості крові при цьому зменшився на 100-185сек або на  $154 \pm 25$ сек в середньому, що відповідає  $55 \pm 6\%$ . На кінець четвертої години досліді ці показники наблизились до вихідних значень.

Введення супозиторіїв також призвело до значного зменшення показників зсілості крові. Ефект наставав вже через 30хв, досягаючи максимального значення через 1,5-2,0год. При цьому початок зсілості крові коливався від 15 до 35сек і склав в середньому через 1,5год -  $24 \pm 4$ сек і через 2,0год - 26,5сек. Кінець зсілості крові в період максимального ефекту склав від 60 до 115сек або в середньому  $108 \pm 13$ сек.

Наведені результати досліді свідчать, що порівнювані лікарські форми кислоти амінокапронової викликають приблизно рівноцінне зменшення терміну зсілості крові. Разом з тим, спостереження за динамікою кровоспинної активності кислоти амінокапронової у цих формах показали, що у супозиторіях максимальний ефект досягається через 1,5-2,0год, а у порошку - через 2,5-3,0год, що свідчить про переваги першої форми у вивільненні з неї субстанції.

При дослідженні впливу кислоти амінокапронової у різних лікарських формах на фібринолітичну активність крові були одержані такі результати:

Таблиця

Вплив кислоти амінокапронової (АКК) у різних лікарських формах на фібринолітичну активність крові

Умови досліді	Фібринолітична активність, %	Антифібринолітичний ефект, %
Контроль	$9,5 \pm 0,9$	
Супозиторії з АКК: 500мг 1000мг	$5,5 \pm 0,4$ $2,7 \pm 0,3^x$	$44,5 \pm 5,5$ $73,5 \pm 4,5$
Порошок АКК: 500мг 1000мг	$6,1 \pm 0,3$ $3,8 \pm 0,25^x$	$38,5 \pm 6,4$ $62,5 \pm 3,4$

Примітка: x - вірогідність відмінності значень фібринолітичної активності крові при  $P < 0,05$ .

Результати проведених досліджень свідчать про переваги лікарської форми супозиторію з кислотою амінокапроною перед порошком, причому максимальний ефект досягається при дозі 288-332мг/кг, що

відповідає введенню в пряму кишку двох супозиторіїв. Такі результати свідчать про високий рівень вивільнення субстанції з основи і високий рівень всмоктування її в слизисту прямої кишки.

Вивчення нешкідливості нової лікарської форми кислоти амінокапронової обумовило дослідження гострої і хронічної токсичності трьох лікарських форм у різних дозах - супозиторії, порошок, ін'єкційний розчин кислоти амінокапронової.

Результати проведених досліджень свідчать, що введення у пряму кишку супозиторіїв з кислотою амінокапроною (у дозах від 5 до 15 супозиторіїв або 1,0-3,75г/кг) не призводить до проявів симптомів інтоксикації. Треба мати на увазі, що при цій дозі досягається максимально позитивний ефект специфічної дії: подальше збільшення дози недоцільне.

Введення порошку кислоти амінокапронової у дозі 10 і 15г/кг призвело через 60хв до значного погіршення загального стану: глибоке й рідке дихання, що переходило в задишку, судороги та ін. В цій серії дослідів спостерігалась загибель тварин через 1,5-5год після введення препарату, що склало 40 і 60% відповідно дозам. У тварин, що вижили, нормалізація стану наставала не раніше, чим через 5год.

При внутрішньовенному введенні кислоти амінокапронової відповідно у дозах 3,0г/кг, 4,0г/кг, 5,0г/кг, 6,0г/кг загибель тварин від інтоксикації наставала, починаючи з другої дози; при дозі 6,0г/кг загибель 100% тварин наставала через декілька годин.

Таким чином, найменший рівень інтоксикації спостерігався при пероральному введенні порошку кислоти амінокапронової, але це відбувалося за рахунок поганого всмоктування! речовини у кишково-шлунковому тракті, в результаті чого значна частина її виводилась з організму через нирки, що призводило до значного зниження рівня її специфічної активності, а саме - к низькому рівню лікувального ефекту. Найбільший рівень інтоксикації спостерігався при внутрішньовенному введенні кислоти амінокапронової.

Таким чином, результати дослідження нешкідливості супозиторіїв з кислотою амінокапроною свідчать, що довготривале введення засобу, що перевищує рекомендований курс лікування у 24 рази, у дозах, що перевищують максимальну терапевтичну дозу у 10-20 разів, не викликає патологічних змін (в результаті токсичного впливу засобу) у загальному стані, масі, зрості і розвитку молодих тварин, у серцевій діяльності, функціональній активності печінки і нирок, у гематологічних показниках і гістологічному стані внутрішніх органів і систем, а також не проявляє алергізуючої дії на організм тварин.

Результати клінічних досліджень супозиторіїв з кислотою амінокапроною повністю підтвердили висновки доклінічних досліджень про переваги нової форми введення перед існуючими.

Препарат досліджувався при лікуванні групи дітей у віці від 1 року 7 місяців до 14 років. Показаннями до застосування засобу була гостра кровотеча у дітей з різними хірургічними патологіями: 8 дітей - з уронефрологічною патологією без порушення функції нирок і кровотечі сечового міхура; 18 дітей - з підвищеною фібринолітичною активністю, яких готували до хірургічного втручання; 1 дитина - з субарахноїдальним крововиливом у зв'язку з черепно-мозковою травмою. Заявляємий засіб призначали у дозах в середньому по 0,1г/кг маси тіла, що відповідало: до 2 років - 1 супозиторій; 5-6 років - 1-2 супозиторія; 7-8 років - 2 супозиторія; 1-14 років - 3 супозиторія. При кровотечах засіб призначали через кожні 4-6 годин, при підготовці до операції - 2 рази на день. Тривалість лікування складала 2 дні, а у однієї дитини з тяжкими порушеннями системи зсілості крові - 5 днів. Основними критеріями оцінки ефективності заявляемого засобу були: припинення гострої кровотечі, нормалізація фібринолітичної активності крові, терміну зсілості крові, протромбінового індексу. Зменшення кровотечі спостерігалось вже через 4-6год після введення засобу з одночасним підвищенням протромбінового індексу з  $75\pm 0,8\%$  до  $100\pm 1,0\%$  і фібринолітичною активністю крові з  $165,0\pm 20,0$  до  $183,0\pm 10,0$ хв. Повна нормалізація коагулограми і припинення кровотечі спостерігалась через 2 доби від початку лікування заявляємим засобом.

Таким чином, результати доклінічних і клінічних досліджень супозиторіїв з кислотою амінокапроною свідчать про високу ефективність цього шляху введення речовини в організм хворих, особливо в педіатричній практиці, про можливість заміни ним ін'єкційного шляху введення, що гарантує аналогічну швидкість настання терапевтичного ефекту, безболісність і простоту введення засобу, відсутність можливих негативних побічних ефектів.

#### Література:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т.1. - Харьков: Торсинг, 1997. - С.476.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т.1. - Харьков: Торсинг, 1997. - С.477.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т.1. - Харьков: Торсинг, 1997. - С.477.
4. Патент Российской Федерации №1248212, кл. C07C229/24, A61K31/195, Опубл. офиц. бюл. "Изобретения" от 30.08.1994.
5. Китаин В.А. ЭАКК в комплексной терапии болезни Вергольфа у детей: Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии. - Ташкент, 1979. - С.108-110.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т.1. - Харьков: Торсинг, 1997. - С.479.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т.1. - Харьков: Торсинг, 1997. - С.478.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т.1. - Харьков: Торсинг, 1997. - С.476-477 (прототип).