

Винахід відноситься до фармації, зокрема, до лікарських засобів у формі супозиторіїв на основі продуктів бджільництва для використання у проктології і призначений для лікування проктитів, анальних тріщин, післяопераційних ран дистального відділу прямої кишки, поверхніх ран після гемороїдектомії тощо.

Розробка засобів фармакотерапії запальних явищ прямої кишки, супроводжуваних проктитом різної етіології, залишається важливою проблемою колопроктології внаслідок поширеності цієї патології та обмеженості арсеналу відповідних терапевтичних засобів, особливо це стосується вітчизняних лікарських засобів природного походження.

Відомі лікарські засоби у формі ректальних супозиторіїв "Анузол" [1] та "Бетіол" [2], активною діючою речовиною яких є екстракт красавки. Зазначені супозиторії застосовуються при лікуванні геморою та анальних тріщин.

До недоліків відомих засобів можна віднести обмеженість кола показань до застосування, а відтак - недостатній ступінь фармакологічної активності.

Найближчими за складом та фармакологічною активністю до супозиторіїв, що заявляються, є свічки прополісові (Czopki propolisowe) виробництва Apipol-Farma м. Краків [3], які застосовуються у місцевій терапії запальних станів слизової оболонки прямої кишки, геморою та анальних тріщин. До їх складу входять компоненти (г):

прополісовий екстракт	0,075
гліколь, поліоксиетиленовий 1000	2,250
гліколь поліоксиетиленовий 3000	0,115
анестезин	0,050

Проте, активна діюча речовина препарату - прополісовий екстракт - є нестандартизованою лікарською субстанцією, властивості якої будуть варіювати в залежності від гатунку прополісу, при цьому мають значення місце, час, умови заготівлі прополісу як сировини, як наслідок, має коливатися ступінь фармакологічної активності препарату.

Завданням винаходу є створення нової оригінальної фармацевтичної композиції у формі супозиторіїв "Пропофен", в якій шляхом використання в якості активної діючої речовини стандартизованої лікарської субстанції - фенольного гідрофобного препарату прополісу - та збалансованого вмісту допоміжних компонентів досягається сполучення високих фармакологічних (лікувальних) і технологічних властивостей композиції, що дозволяє одержати вітчизняний ефективний нетоксичний лікарський засіб природного походження для лікування проктитів різної етіології, анальних тріщин, геморою, післяопераційних ран дистального відділу прямої кишки тощо.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що у фармацевтичній композиції у формі супозиторіїв, яка містить препарат прополісу, в якості останнього використовується фенольний гідрофобний препарат прополісу, а до вмісту композиції також входять диметилсульфоксид, пропіленгліколь та твердий жир при співвідношенні компонентів (г):

фенольний гідрофобний препарат прополісу	0,099-0,101
диметилсульфоксид	0,0396-0,0404
пропіленгліколь	0,297-0,303
твердий жир	до 2,5

Основна активна діюча речовина композиції, що заявляється, - фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП) - є стандартизованою лікарською субстанцією (ФС 42У-34-20-95). Кількісний вміст ФГПП (доза) в композиції визначений експериментальним шляхом і становить 0,099-0,101г на один супозиторій, при цьому досягається максимальний терапевтичний ефект композиції як лікарського засобу. Виявлена залежність "доза - ефект" корелює з результатами біофармацевтичних досліджень, де максимальне вивільнення фенольних сполук прополісу з основи твердий жир спостерігалися у дозі 0,10г.

Пропіленгліколь та диметилсульфоксид відіграють у композиції роль розчинників ФГПП. Їх спільне використання у визначених кількісних інтервалах обумовлює не лише технологічність процесу виготовлення супозиторіїв заявленої композиції та їх високі фізико-хімічні властивості, але й підсилює дію активної речовини. Введення в композицію диметилсульфоксиду підвищує резорбцію фармакологічних речовин через шкіру та слизові. До того ж сам диметилсульфоксид проявляє помірну протизапальну, антисептичну та фібринолітичну дію, що є доцільним для даної композиції з урахуванням показань до її застосування.

В якості основи супозиторіїв вибрано твердий жир у кількості, достатній для одержання стабільної лікарської форми - супозиторіїв з тривалим (2 роки) терміном зберігання.

Експериментальні дослідження супозиторіїв "Пропофен" як заявленої фармацевтичної композиції виявили їх антибактеріальну активність у відношенні широко спектра умовно-пагонних бактерій, які є основним джерелом забруднення лікарської сировини і лікарської форми, призначеної для зовнішнього застосування. Тобто, попри цільового призначення сумарна біологічна активність сукупності компонентів супозиторіїв "Пропофен" відіграє роль консерванту, що має позитивне значення для терміну зберігання і застосування даної лікарської форми.

До складу заявленої фармацевтичної композиції входять відомі компоненти, проте їх сполучення та кількісний вміст є новими, не відомими з інформаційних джерел.

Для виготовлення супозиторіїв "Пропофен" задану кількість ФГПП подрібнюють і готують розчин-концентрат ФГПП у пропіленгліколі та диметилсульфоксиді. Основу супозиторіїв - твердий жир - подрібнюють і розтоплюють. Супозиторну масу одержують шляхом введення розчину-концентрату в розтоплений твердий жир. Після одержання однорідної супозиторної маси її фільтрують і розливають у контурну упаковку з полівінілхлоридної плівки.

Одержують супозиторії коричневого кольору середньою масою 2,5г з температурою плавлення не вище 37°C та терміном повної деформації при застосуванні 3-15 хвилин. У розрізі супозиторіїв допускається повітряний стрижень. Термін зберігання - 2 роки. Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1.

Розрахункова маса компонентів супозиторіїв "Пропофен" склала 1000,0г ФГПД 400,0г диметилсульфоксиду, 3000,0г пропіленгліколю, 20600,0г твердого жиру. Для виготовлення супозиторіїв

були відважені зазначені компоненти зі збільшенням мас на відсоток технологічних втрат.

ФГПП розчинили в суміші диметилсульфоксиду і пропіленгліколю. Одержану масу ввели при інтенсивному перемішуванні в розтоплений твердий жир. Відфільтровану супозиторну масу відформували в полівінілхлоридну плівку. Одержали 10000 супозиторіїв масою 2,5г зі складом компонентів в г на 1 супозиторій:

ФГПП	0,1
диметилсульфоксид	0,04
пропіленгліколь	0,3
твердий жир	2,06

Зазначений склад супозиторіїв "Пропофен" є оптимальним за фармакологічними та технологічними властивостями.

Приклад 2.

Визначення ефективної дози діючої речовини ФГПП супозиторіїв "Пропофен" проводили шляхом порівняння протизапальної дії супозиторіїв з різним кількісним вмістом ФГПП.

Експеримент проводили на білих безпородних щурах масою 140-170г. У дослідних тварин штучно викликали набряк правої задньої кінцівки. Ліва задня кінцівка у всіх тварин була контролем. Варіанти препарату "Пропофен" з різним вмістом ФГПП наносили у вигляді аплікації на праві задні кінцівки тварин. Через 24 години визначали розмір набряку "дослідних" кінцівок. Результати дослідів наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Вплив дози ФГПП на протизапальну дію супозиторіїв "Пропофен"

	Варіанти			
	1	2	3	4
Вміст ФГПП (г)	0,05	0,1	0,15	0,20
Ступінь пригнічення набряку (%)	15,8	26,3	10,5	6,8

Аналіз табл.1 свідчить, що максимальну протизапальну дію мали супозиторії "Пропофен" з вмістом ФГПП 0,1г (варіант 2). У цьому випадку спостерігався найбільший % пригнічення набряку кінцівок дослідних тварин. Таким чином оптимальною ефективною дозою ФГПП в супозиторіях "Пропофен" слід вважати 0,1г.

Приклад 3.

Вивчення впливу супозиторіїв "Пропофен" на протікання експериментального проктиту у щурів проводили у дослідях на білих безпородних щурах масою 160-200г. В якості препарату порівняння вибрано "Czopri Propolisowe". Дослідні тварини були поділені на 4 групи по 10 щурів у кожній: перша група - інтактний контроль, друга - контроль з патологією, третя - дослідна група, що отримувала супозиторії "Пропофен" у дозі 30мг/кг, четверта - дослідна група, що отримувала препарат порівняння "Czopri Propolisowe" в дозі 22,5мг/кг. Дослідні препарати вводили ректально через 24 години після введення формаліну, який викликав експериментальний проктит у дослідних тварин, а надалі - 1 раз на добу всього періоду експерименту, тривалість якого становила 15 днів.

Фармакотерапевтичну дію препаратів оцінювали по їх впливу на протікання захворювання у порівнянні з контрольними, нелікованими тваринами.

В якості критеріїв оцінки були вибрані динаміка маси тіла тварин, ректальна температура, показники периферичної крові, стан слизової оболонки ануса. Результати експерименту наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Вплив супозиторіїв "Пропофен" на протікання експериментального проктиту у щурів

Показники	Термін дослідження	Інтактний контроль	Контроль з патологією	Супозиторії "Пропофен"	Супозиторії "Czopri Propolisowe"
Маса тіла, г.	3-й день	178,1±4,9	174,5±6,1	183,5±6,4	176,3±6,7
	7-й день	182,5±5,4	164,7±7,4	178,6±5,0	159,0±7,1
	11-й день	188,8±5,2	145,0±7,4	187,0±4,2	161,5±5,5
	15-й день	194,4±5,1	151,7±6,3	189,2±3,4	162,2±4,9
Ректальна температура °C	3-й день	38,1±0,4	38,4±0,2	37,2±0,3	38,3±0,3
	7-й день	38,3±0,3	39,7±0,5	38,2±0,4	38,0±0,3
	11-й день	37,6±0,3	39,0±0,4	37,3±0,1	37,9±0,3
	15-й день	37,8±0,2	38,4±0,2	37,1±0,3	37,8±0,1
Гемоглобін, г/л	3-й день	-	145,6±3,94	149,7±3,36	152,8±4,04
	15-й день	131,8±4,47	135,43±5,43	153,1±3,46	140,2±6,02
Еритроцити, 10 ¹² /л	3-й день	-	5,12±0,21	5,2±0,36	5,62±0,15
	15-й день	5,2±0,2	3,97±0,52	4,32±0,11	4,74±0,11
Лейкоцити 10 ⁹ /л	3-й день	-	18,52±0,99	17,08±0,9	18,52±0,58
	15-й день	7,42±0,67	16,69±2,62	11,01±1,68	13,52±1,49
Площа некрозу, мм	15-й день	-	18,74±0,98	8,15±2,36	9,32±2,12
Кількість точкових крововиливів	15-й день	-	9,26±1,54	2,86±0,64	2,92±0,87
Довжина ураженої ділянки, %	15-й день	-	58,59±6,88	29,56±5,23	34,12±5,67

Аналіз даних таблиці 2 свідчить, що за фармакологічною дією супозиторії "Пропофен" перевершують як контроль, так і за більшістю критеріїв препарат порівняння.

Таким чином здійсненню передбачуваного винаходу дозволить одержати вітчизняний ефективний нетоксичний лікарський засіб природного походження для лікування проктитів різної етнології.

ДЖЕРЕЛА ІНФОРМАЦІЇ

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х томах. Т. 1, 2. – Изд. 13, новое. - Харьков: Торсинг, 1997; т. 1, с. 211.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х томах. Т. 1, 2. - Изд. 13, новое. - Харьков: Торсинг, 1997; т. 2, с. 211.
3. Державний реєстр лікарських засобів України (Офіційне видання). - Київ, 1996р., реєстр №П-0833.