



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 75185

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 9/10

A61K 31/695

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ У ФОРМІ СУСПЕНЗІЇ З СОРБЦІЙНОЮ ДІЄЮ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУ-
ВАННЯ

1

(21) 2004031641

(22) 05.03.2004

(24) 15.03.2006

(46) 15.03.2006, Бюл. № 3, 2006 р.

(72) Тихонов Олександр Іванович, Вишневська
Лілія Іванівна, Ходарченко Ганна Борисівна, Гри-
цан Людмила Дмитрівна(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-
ВЕРСИТЕТ, Тихонов Олександр Іванович(56) Компендиум 2004 - лекарственные препараты
/под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: Мо-
рион, 2004. - Л-877

UA 56745 A, 15.05.2003

Vincent R, Nadeau D. Adjustment of the osmolality of
Percoll for the isopycnic separation of cells and cell
organelles. Anal Biochem. 1984 Sep;141(2):322-8.

2

(57) Лікарський засіб у формі суспензії з сорбцій-
ною дією для перорального застосування на осно-
ві синтетичного високодисперсного кремнезему
силіксу, який **відрізняється** тим, що додатково
містить полівінілпіролідон низькомолекулярний,
сорбінову кислоту, натрію сахаринат, кислоту лим-
онну, ароматизатор харчовий та воду очищену
при співвідношенні компонентів (мас %):

силікс	3,0-5,0
полівінілпіролідон	
низькомолекулярний	0,25-0,75
сорбінова кислота	0,05-0,15
натрію сахаринат	0,05-0,15
кислота лимонна	0,15-0,25
ароматизатор харчовий	0,05-0,15
вода очищена	до 100,0.

Винахід відноситься до фармацевтичної
галузі, а саме до лікарських засобів на основі син-
тетичних високодисперсних кремнеземів, зокрема
до суспензій для перорального застосування з
сорбуючою дією і призначений для використання у
гастроентерології та терапії отруєнь.

На сучасному фармацевтичному ринку
України існують тільки вітчизняні ентеросорбенти
для перорального застосування на основі
кремнеземів у формі гелів Ентеросгель [1] та Сор-
богель [1], які також використовуються у терапії
захворювань кишечника, діареях різного генезу,
отруєнь.

До недоліків цих препаратів можна віднести
незручність їх застосування, що обумовлене при-
готуванням суспензії безпосередньо перед вжи-
ванням, шляхом розчинення гелю у воді, а також
неможливість тривалого її зберігання після приго-
тування.

У сучасному арсеналі ентеросорбентів прак-
тично відсутні засоби у формі суспензії. Проте
суспензії дають можливість підвищити терапев-
тичну дію та забезпечують зручне вживання
лікарського засобу. При необхідності суспензії та-
кож можуть забезпечувати пролонгуючу дію з

можливістю регулювання її тривалості. Слід
відмітити, що саме у суспензії виникає можливість
легкого коригування смаку, запаху та коліру, що
поліпшує органолептичні показники якості
лікарської форми.

Найближчим до заявленого засобу за складом
є препарат "Силікс" [2]. Силікс - порошок високо-
дисперсного кремнезему для приготування
суспензії безпосередньо перед вживанням. Засіб
проявляє сорбуючий фармакологічний ефект. До
недоліків цього препарату можна віднести
нетривалість зберігання одержаної суспензії,
незручність застосування, яке потребує вживання
великого об'єму рідини, а також неприємні смакові
відчуття.

Завданням винаходу є створення нового
лікарського засобу "Ентеросил" у формі суспензії
для перорального застосування, в якому шляхом
створення композиції на основі високодисперсного
компоненту силіксу та допоміжних речовин
досягається оптимальне поєднання технологічних
властивостей лікарської форми з вираженим
лікувальним ефектом, в результаті чого одержу-
ють ефективний лікарський засіб з пролонгованою
сорбуючою дією.

(13) C2

(11) 75185

(19) UA

Поставлене завдання вирішується таким чином, що лікарський засіб "Ентеросил" у формі суспензії для перорального застосування на основі синтетичного високодисперсного кремнезему силіксу додатково містить у своєму складі полівінілпіролідон низькомолекулярний, сорбінову кислоту, натрію сахаринат, кислоту лимонну, ароматизатор харчовий та воду очищену при співвідношенні компонентів (г) на 100,0 суспензії:

силікс	3,0-5,0
полівінілпіролідон	
низькомолекулярний	0,25-0,75
сорбінова кислота	0,05-0,15
натрію сахаринат	0,05-0,15
кислота лимонна	0,15-0,25
ароматизатор харчовий	0,05-0,15
води очищеної	до 100,0

Якісний та кількісний склад заявленої суспензії для перорального застосування (далі "Ентеросил") визначений експериментальним шляхом на основі фізико-хімічних, технологічних і фармакологічних досліджень.

Введення силіксу до складу "Ентеросилу" в повній мірі визначає фармакологічну активність засобу. Біохімічні та мікробіологічні дослідження свідчать про те, що вміст силіксу у препараті менший за 3,0 г суттєво знижує сорбційну активність препарату, а введення його у концентрації понад 5,0 г не призводить до суттєвого збільшення сорбуючої активності та впливає на в'язкість дисперсійного середовища, що позначається на стабільності лікарської форми. Таким чином, найбільш оптимальною концентрацією силіксу при введенні його у суспензію "Ентеросил" є 4,0г.

Головним критерієм для підбору допоміжних речовин при створенні суспензії для перорального застосування є їх стабілізуюча дія та якість органолептичних показників.

У ролі стабілізатора використано полівінілпіролідон низькомолекулярний (12600±2700)(ПВП), який не тільки забезпечує необхідну в'язкість суспензії, але і є пролонгатором сорбуючої дії, що дуже важливо у випадках хронічних захворювань.

Технологічними дослідженнями встановлено, що збільшення концентрації ПВП низькомолекулярного від 0,75г веде до значного підвищення в'язкості суспензії, що не сприяє точному її дозуванню. Зменшення концентрації ПВП до 0,25г не призводить до стабілізації суспензії та її задовільним споживчим властивостям.

В якості консервуючої речовини до складу суспензії була введена сорбінова кислота. Введення сорбінової кислоти у кількості меншій ніж 0,05г не задовольняє вимогам Державної фармакопеї України за мікробіологічною чистотою суспензії. Введення сорбінової кислоти у кількості понад 0,15г впливає на сорбуючу активність препарату, а саме зменшує її.

У ролі коригенту смаку до складу суспензії було введено натрію сахаринат у кількості 0,05 г - 0,15 г. Введення натрію сахаринату в кількості меншій ніж 0,05 г не забезпечує задовільні смакові відчуття. Введення натрію сахаринату у кількості понад 0,15 г призводить до приторно солодкого

смаку, що не є бажаним. Додатково для створення приємної смакової композиції у якості підкислюючої речовини було обрано кислоту лимонну у кількості 0,15г- 0,25 г. Введення кислоти лимонної до складу суспензії у кількості менш ніж 0,15 г не призводить до підкислення суспензії, а збільшення її кількості понад 0,25 г викликає неприємний кислий смак.

У ролі коригенту запаху до складу суспензії введено ароматизатор харчовий у кількості 0,05 г - 0,15г. Введення ароматизатору у концентрації меншій ніж 0,05 г недоцільно, тому що суспензія має специфічний неприємний запах, а у концентрації понад 0,15 г спостерігається дуже різкий насичений запах суспензії.

Суспензію готують на воді очищеній, яку беруть у кількості до 100,0г.

Якісний та кількісний склад заявленого лікарського засобу визначений експериментальним шляхом і невідомий з джерел інформації.

Компоненти, що входять до складу заявленого засобу, використовуються в фармації, проте, саме заявлена композиція дозволяє одержати ефективний лікарський засіб у формі суспензії для перорального застосування, у якій ефективно поєднуються як фармакологічні, так і технологічні властивості.

Препарат одержують за наступною технологією:

В реактор з відміряною кількістю води очищеної вносять силікс і додають розчин ПВП низькомолекулярного при помішуванні, після чого додають сорбінову кислоту, натрію сахаринат, кислоту лимону, ароматизатор харчовий. Суміш перемішують до однорідності за допомогою змішувача. Готову суспензію розфасовують у флакони з темного скла по 100,0 г.

Одержаний лікарський засіб - суспензія білого кольору з ароматним запахом; рН в межах 5,0 - 6,0.

Винахід ілюструється прикладами

Приклад 1

40,0 г силіксу змішували з 850 г води очищеної, вносили розчин із 5,0 г ПВП низькомолекулярного у 100,0 г води очищеної. До суміші додавали 1,0 г кислоти сорбінової, 1,0 г натрію сахаринату, 2,0 г кислоти лимонної, 1,0 г ароматизатору харчового барбарисового і ретельно змішують за допомогою змішувача. Готову суспензію розфасовували у 10 флаконів з темного скла по 100,0 г. Одержали суспензію наступного складу на 100,0 г:

силікс	4,0
полівінілпіролідон низькомолекулярного	0,5
сорбінова кислота	0,10
натрію сахаринат	0,10
кислота лимонна	0,20
ароматизатор харчовий	0,10
води очищеної	до 100,0

Приклад 2

Варіючи вміст компонентів заявленого засобу "Ентеросил" одержали кілька варіантів складу, наведених у таблиці 1.

Таблиця 1

Варіанти складу лікарського засобу "Ентеросил"

Компоненти	Склад за варіантом 1 (мас %)	Склад за варіантом 2 (мас%)	Склад за варіантом 3 (мас %)
Силікс	4,0	2,0	4,0
ПВП низькомолекулярний	0,5	0,5	0,1
Сорбінова кислота	0,1	0,1	0,1
Натрію сахаринат	0,1	0,1	0,1
Кислота лимонна	0,2	0,2	0,3
Ароматизатор харчовий	0,1	0,1	0,1
Вода очищена	до 100,0	до 100,0	до 100,0

Композиція за варіантом 1 відповідає якісному та кількісному вмісту компонентів пероральної суспензії "Ентеросил", має задовільні фармакологічні, фізико-хімічні та технологічні характеристики і є оптимальною.

Композиція за варіантом 2 зі зниженою кількістю діючої речовини має незадовільну фармакологічну активність.

Композиція за варіантом 3, де знижено кількість допоміжних речовин, має незадовільні технологічні, фізико-хімічні і органолептичні характеристики лікарської форми.

Приклад 3.

Сорбуючу активність заявленої пероральної суспензії "Ентеросил" визначали по відношенню до еталонних штамів *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, та свіжовиділенного штаму *Klebsiella pneumoniae* у концентрації 10^9 колонієутворюючих одиниць (КУО)/мл.

В якості препарату порівняння використовували "Силікс" виробництва Київського підприємства "Біофарма".

Результати досліджень наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Порівняльний аналіз сорбуючої активності суспензії "Ентеросил" та препарату "Силікс"

Штам	Вихідна концентрація бактер.клітин (КУО/мл)	% адсорбції через 1 хвилину контакту	
		"Силікс"	"Ентеросил"
<i>Staphylococcus aureus</i>	10^9	99,00	100,00
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10^9	90,00	99,99
<i>Escherichia coli</i>	10^9	99,99	100,00
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10^9	99,92	100,00

Аналіз даних таблиці 2 дозволяє зробити висновок про те, що заявлений лікарський засіб "Ентеросил" в першу хвилину контактування проявляє більш виражену сорбуючу активність, ніж препарат порівняння.

Таким чином, заявлено новий вітчизняний лікарський засіб "Ентеросил" у формі суспензії для перорального застосування, який є ефективним засобом з сорбуючою дією. Препарат нетоксичний, відрізняється простою технологією одержання. Пероральний шлях введення дозволяє створити

пролонгуюче депо препарату у кишечнику, що подовжує час її впливу на організм. Для організації виробництва "Ентеросилу" в Україні існує достатня вітчизняна сировинна база.

Джерела інформації:

1. Компендиум 1999/2000 - Лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. - К.:МОРИОН, 1999. - Л-678, Л-885.

2. Компендиум 2003 - Лекарственные препараты /Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. - К.:МОРИОН, 2003. - Л-700.