



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **25746** (13) **U**  
(51) МПК (2006)  
**A61K 36/00**  
**A61K 9/02**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ЗАСІБ "ЛІПОРОЗОЛ" У ФОРМІ СУПОЗИТОРІЇВ

1

2

(21) u200701684

(22) 19.02.2007

(24) 27.08.2007

(46) 27.08.2007, Бюл. № 13, 2007 р.

(72) Дем'яненко Віктор Григорович, Деримедвідь Людмила Віталіївна, Дем'яненко Дмитро Вікторович, Жежжах Самер, SY

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(57) 1. Протизапальний засіб у формі супозиторіїв, що містить рослинний ліпофільний комплекс та жирову основу, який **відрізняється** тим, що як діючу речовину використовують ліпофільний комплекс з плодів шипшини, одержаний екстракцією сировини зрідженим дифторхлорметаном з вмістом галактоліпиду (2S)-1,2-ди-О-[(9Z,12Z,15Z)-октадека-9,12,15-триєноїл]-3-О-β-D-галактопіранозилгліцеролу не менше 0,4 мас. %.

2. Протизапальний засіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що додатково містить емульгатор, при наступному співвідношенні компонентів на 1 супозиторій (г):

|                                       |            |
|---------------------------------------|------------|
| ліпофільний комплекс з плодів шипшини | 0,1-0,3    |
| жирова основа                         | 2,0-3,875  |
| емульгатор                            | 0,025-0,4. |

3. Протизапальний засіб за пп. 1, 2, який **відрізняється** тим, що як жирову основу містить твердий жир або Вітепсол, або Мазупол, або інші фармацевтично прийнятні жирові основи.

4. Протизапальний засіб за пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що як емульгатор містить моногліцериди дистильовані або твіни, або спени, або мири, або жирозукри, або суміші зазначених речовин, або інші фармацевтично прийнятні емульгатори.

Корисна модель відноситься до фармації та медицини, зокрема до протизапальних лікарських засобів рослинного походження у формі супозиторіїв.

Відомі протизапальні засоби переважно системної дії у формі ректальних супозиторіїв "Диклофенак", "Парацетамол", "Піроксикам" тощо, в яких діючими речовинами є синтетичні нестероїдні субстанції [1]. До недоліків цих засобів можна віднести значні побічні явища, які роблять неможливою тривалу терапію, зокрема хвороб опорно-рухового апарату.

Відома композиція та спосіб зниження болю у суглобах, що базується на застосуванні різних лікарських форм з концентратом плодів шипшини та рибиного жиру [2]. Однак, ефективність препаратів досягається лише при дозах 1,3-2,6г рибиного жиру та 5,0г концентрату плодів шипшини, що викликає незручності у застосуванні, неприємні органолептичні властивості та технологічні труднощі при введенні діючих речовин до складу лікарської форми.

Відомі супозиторії на основі екстракту плодів шипшини, одержаного екстракцією зрідженим вуг-

лецю діоксидом, призначені для лікування деяких проктологічних та гінекологічних захворювань [3]. Проте, зазначені засоби мають переважно місцеву дію. Крім того, желатиново-гліцеринова основа таких супозиторіїв є досить нестійкою до мікробної контамінації.

Найбільш близьким до заявленого є лікарський засіб "Ліпохромін" у формі супозиторіїв на основі твердого жиру з вмістом ліпохроміну 7,2-8,4мас. %, одержаного шляхом екстракції жому плодів шипшини (відходів виробництва препарату "Холосас") з використанням токсичного екстрагенту метиленхлориду [4]. При цьому одержаний екстракт містить відносно невисоку концентрацію комплексу біологічно активних речовин (БАР). Крім того, даний лікарський засіб не містить поверхнево-активних речовин, що погіршує його системну біодоступність.

Завданням корисної моделі є створення нового протизапального засобу рослинного походження у формі супозиторіїв, в якому шляхом використання в якості активної речовини ліпофільного комплексу з плодів шипшини (ЛКПШ), одержаного екстракцією останніх (без розділення на м'якоть та

(13) **U**  
(11) **25746**  
(19) **UA**

насіння) зрідженим дифторхлорметаном, та введенням до складу супозиторної основи емульгатора як поверхнево-активної речовини, одержують засіб з більш високою фармакологічною активністю та системною біодоступністю у порівнянні з існуючими засобами, причому заявлений засіб одержуються за простою, доступною технологією.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що у протизапальному засобі у формі супозиторіїв, що містить рослинний ліпофільний комплекс та жирову основу, згідно з корисною моделлю як діючу речовину використовують ліпофільний комплекс з плодів шипшини, одержаний екстракцією сировини зрідженим дифторхлорметаном, з вмістом галактоліпіду (2S)-1,2-ди-О-[(9Z,12Z,15Z)-октадека-9,12,15-трієноіл]-3-О-β-D-галактопіранозил-гліцеролу не менше 0,4мас. %.

Заявлений засіб для місцевого або системного застосування, що вводиться ректально або вагінально, додатково містить емульгатор та вміщує компоненти при наступному співвідношенні на 1 супозиторій (г):

|                                       |            |
|---------------------------------------|------------|
| ліпофільний комплекс з плодів шипшини | 0,1-0,3    |
| жирова основа                         | 2,0-3,875  |
| емульгатор                            | 0,025-0,4. |

Згідно з корисною моделлю засіб в якості жирової основи містить твердий жир або Вітепол або Мазупол або інші фармацевтично прийнятні жирові основи.

Заявлений засіб в якості емульгатору містить моногліцериди дистильовані або твіни або стени або мірі або жирозукри або суміші зазначених речовин або інші фармацевтично прийнятні емульгатори.

Позитивний результат, якого досягають при здійсненні корисної моделі, полягає у підвищенні протизапальної активності заявленого засобу, а також можливості забезпечення як місцевої, так і системної дії.

Активною субстанцією заявленого засобу "Липорозол" є ліпофільний комплекс з плодів шипшини (ЛКПШ), який одержують шляхом екстракції подрібнених плодів шипшини зрідженим дифторхлорметаном (хладоном-22) під тиском. ЛКПШ містить тригліцериди ненасичених жирних кислот, вільні ненасичені жирні кислоти, фітостероли, вітаміни А, Е, каротиноїди та галак-толлід (2S)-1,2-ди-О-[(9Z,12Z,15Z)-окта-дека-9,12,15-трієноіл]-3-О-β-D-галактопіранозил-гліцерол (ДОТГГ), який обумовлює протизапальну активність [5].

ЛКПШ, запропонований авторами для одержання заявленого засобу, стандартизований за вмістом ДОТГГ та β-каротину і повинен містити не менше 0,4% галактоліпіду ДОТГГ та не менше 0,45% суми каротиноїдів у перерахунку на β-каротин.

Механізм дії ЛКПШ полягає у синергічній комбінації антиоксидантних, мембраностабілізуючих властивостей, інгібуванні медіаторів запалення та пригніченні хемотаксису нейтрофілів.

Заявлений кількісний вміст стандартизованого ЛКПШ є необхідним і достатнім для досягнення вираженої протизапальної активності. Зменшення кількості ЛКПШ нижче 0,1г в 1 супозиторії призво-

дить до зниження фармакологічної активності засобу, а його збільшення понад 0,3г в 1 супозиторії не супроводжується адекватним ростом активності препарату і є економічно недоцільним.

Вибір жирової основи заявленого засобу, переважно твердого жиру, або інших фармацевтично прийнятних жирових основ базується на легкій розчинності в ній ЛКПШ, її стабільності та доступності. Використання основи у кількостях менше заявлених значень призводить до зниження механічної міцності, температур плавлення та застигання супозиторіїв, що погіршує їх споживачські властивості, особливо при підвищеній температурі. При збільшенні вмісту основи маса супозиторію виходить за межі, встановлені фармакопеею України.

Вибір типу емульгатору та його концентрації було здійснено експериментальним шляхом на основі вивчення технологічних, реологічних та біофармацевтичних властивостей супозиторіїв. Наявність емульгаторів значно підвищує системну біодоступність ЛКПШ, тобто забезпечує системну дію препарату у поєднанні з місцевою дією.

Заявлений засіб у формі супозиторіїв може бути використаний як для ректального, так і для вагінального введення.

Кількісне та якісне співвідношення компонентів заявленого засобу та його варіантів є новим, невідомим з джерел інформації.

Заявлений засіб одержують наступним чином: в реакторі з мішалкою при температурі 70°C розтоплюють жирову основу з емульгатором; охолоджують до 35-45°C, частину одержаного розплаву переносять в інший реактор, де змішують з ЛКПШ при температурі 35-45°C, отриманий концентрат гомогенізують з рештою основи; супозиторну масу фасують у контурну чарункову упаковку, охолоджують до 5-15°C, наносять маркування та пакують у пакки.

Корисна модель ілюструється прикладами.

#### Приклад 1

Заявлений засіб оптимального складу одержували таким чином. В реактор №1 з лопатевою мішалкою завантажували 37кг твердого жиру, 1кг моногліцеридів дистильованих (МГД), та перемішували при температурі 70°C протягом 10-15 хвилин, охолоджували до 35-45°C. 8кг одержаного розплаву передавали насосом у реактор №2, додавали 2кг ЛКПШ та перемішували при температурі 35-45°C протягом 20-30 хвилин. Додавали решту основи та гомогенізували супозиторну масу протягом 20-25 хвилин. Одержану масу фільтрували та фасували у контурну чарункову упаковку з наступним охолодженням до 5-15°C, наносили маркування та пакували у пакки. Отримували 10000 супозиторіїв наступного складу на 1 супозиторій:

|                                    |       |
|------------------------------------|-------|
| ЛКПШ                               | 0,2г  |
| Твердого жиру                      | 3,7г  |
| Моногліцеридів дистильованих (МГД) | 0,1г. |

#### Приклад 2

Заявлений засіб з мінімальним вмістом ЛКПШ в межах запропонованого інтервалу одержували аналогічно прикладу 1 за винятком того, що в реактор №1 завантажували 38кг твердого жиру, а в

реактор №2 додавали 1кг ЛКПШ. Отримували 10000 супозиторіїв наступного складу на 1 супозиторій:

|                                    |       |
|------------------------------------|-------|
| ЛКПШ                               | 0,1г  |
| Твердого жиру                      | 3,8г  |
| Моногліцеридів дистильованих (МГД) | 0,1г. |

Приклад 3

Заявлений засіб з максимальним вмістом ЛКПШ в межах запропонованого інтервалу одержували аналогічно прикладу 1 за винятком того, що в реактор №1 завантажували 36кг твердого жиру, а в реактор №2 додавали 3кг ЛКПШ. Отримували 10000 супозиторіїв наступного складу на 1 супозиторій:

|                                    |       |
|------------------------------------|-------|
| ЛКПШ                               | 0,3г  |
| Твердого жиру                      | 3,6г  |
| Моногліцеридів дистильованих (МГД) | 0,1г. |

Приклад 4

Заявлений засіб з вмістом ЛКПШ, меншим за заявлену кількість, одержували аналогічно прикладу 1 за винятком того, що в реактор №1 завантажували 38,5кг твердого жиру, а в реактор №2 додавали 0,5кг ЛКПШ. Отримували 10000 супозиторіїв наступного складу на 1 супозиторій:

|                                    |       |
|------------------------------------|-------|
| ЛКПШ                               | 0,05г |
| Твердого жиру                      | 3,85г |
| Моногліцеридів дистильованих (МГД) | 0,1г. |

Приклад 5

Вивчення протизапальної активності заявленого засобу проводили на моделі гострого ексудативного запалення, індукованого субплантарним введенням 1% розчину карагеніну, у безпородних щурів-самців масою 180-220г.

Вибір вказаної моделі обумовлений тим, що в розвитку ексудативної стадії запалення беруть участь різні медіатори: біогенні аміни, кінінова система, простагландини, лейкотрієни тощо. Тому вивчення ефективності препаратів в перебігу перших 4 годин досліду дозволяє визначити найбільш

оптимальні дози і комбінації для лікування запальних процесів різного генезу.

В експерименті використовували заявлений засіб "Ліпорозол", склад якого відповідав зразкам, виготовленим за прикладами 1-4. Зазначені зразки вводили ректально щурам відповідно чотирьох дослідних груп за 30хв до індукції запалення карагеніном.

Тваринам п'ятої дослідної групи вводили препарат порівняння - диклофенак натрію. Контролем були неліковані тварини.

Величину набряку в кожному випадку визначали за різницею об'єму між набряклою і здоровою лапою. Протизапальну активність препаратів оцінювали по здатності зменшувати розвиток набряку порівняно з контролем і виражали у відсотках А%, які показують, наскільки досліджуваний препарат пригніблює розвиток набряку по відношенню до контролю, де величину набряку приймали за 100%. Активність зразків, що вивчалися, і препаратів порівняння розраховували за формулою:

$$A, \% = 100 - \frac{(M_0 - M_3) \cdot 100}{(M_0^k - M_3^k)}$$

де  $M_0$  та  $M_3$  - об'єми відповідно набряклої і здорової лапи в досліді;

$M_0^k$  та  $M_3^k$  - об'єми відповідно набряклої і здорової лапи в контролі.

Вимірювання набряку лапи у щурів проводили через 1, 2, 3, 4 і 24 години, враховуючи те, що через 3 години після введення карагеніну спостерігається максимум набряку, який потім поступово зменшується протягом доби.

Результати дослідів представлені в таблиці 1.

Дані таблиці 1 свідчать про те, що зразки, в яких доза ЛКПШ знаходилася в заявленому інтервалі (приклади 1-3), мали високу протизапальну активність, яка на деяких стадіях запалення перевищувала активність диклофенаку натрію.

Засіб за прикладом 4, в якому доза ЛКПШ не відповідала заявленому інтервалу, виявляв значно нижчу протизапальну активність.

Таблиця 1

Вивчення протизапальної активності заявленого засобу

| Умови дослідів       | Протизапальна активність А (%) у порівнянні з контролем |          |          |          |           |
|----------------------|---|----------|----------|----------|-----------|
|                      | Час після введення карагеніну, годин                    |          |          |          |           |
|                      | 1 година  | 2 години | 3 години | 4 години | 24 години |
| Засіб за прикладом 1 | 36,1±1,2  | 37,4±2,1 | 37,5±1,5 | 35,0±1,9 | 94,2±0,4  |
| Засіб за прикладом 2 | 36,0±1,0  | 24,4±1,2 | 24,1±0,6 | 21,9±1,4 | 66,0±1,7  |
| Засіб за прикладом 3 | 36,4±1,7  | 37,7±2,0 | 38,0±2,1 | 36,4±2,4 | 95,0±1,4  |
| Засіб за прикладом 4 | 21,4±1,5  | 17,3±1,2 | 17,5±1,0 | 23,1±0,7 | 26,1±1,7  |
| Диклофенак натрію    | 30,2±1,2  | 32,4±1,1 | 43,5±1,5 | 47,2±1,1 | 62,0±1,7  |

Таким чином, проведені фармакологічні дослідження заявленого засобу "Ліпорозол" підтвердили його ефективність, високий рівень і тривалість протизапальної дії та наявність як місцевого, так і системного ефекту. Заявлений засіб є перспективною альтернативою синтетичним НПЗЗ для тривалого лікування хвороб опорно-рухового апарату, а також може бути використаний у проктології та гінекології. Технологія виробництва препарату є

простою, економічно доступною, реалізується на стандартному обладнанні.

Джерела інформації:

1. Лекарственное препараты Украины / Под ред. В.П. Черных, И.А. Зупанца. - Х: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. - С.125, 290, 305.

2. Pat. 6485752 USA, IPC A61K 35/60. Composition and method for alleviating joint pain and stiffness / Otto Torbjorn Hansen, Marianne Hansen,

Rein Eydbjorg (USA). - Appl. 23.10.2000; Publ. 26.11.2002. - 8p.

3. Мухамеджанова Д.М., Киселева Г.С., Юсупова С.Д., Толстокулаков А.Н. Перспективы создания лекарственной формы на основе плодов шиповника // Тез. докл. 4-го Рос. нац. конгресса "Человек и лекарство", Москва, 8-12 апр. 1997г. - М., 1997. - С.278.

4. Пат. 42300, Україна, МПК7 А61К35/78. Протизапальний, репаративний та протирадіаційний засіб "Ліпохромін" у формі супозиторіїв. / В.П. Гео-

ргієвський, Н.Г. Козлова, І.М. Довга та ін. (Україна); ДП "Державний науковий центр лікарських засобів" (Україна). - Заявл. 27.12.2000; Опубл. 15.12.03, Бюл. №12. - 4с.

5. Larsen E., Kharazmi A., Christensen L.P., Christensen S.B. An anti-inflammatory galactolipid from rose hip (*Rosa canina*) that inhibits chemotaxis of human peripheral blood neutrophils in vitro // Journal of Natural Products. - 2003. - Vol.66. - P.994-995.