



УКРАЇНА

(19) UA (11) 30607 (13) A

(51) 6 A61K9/02, 31/14

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

(54) ОСНОВА ДЛЯ ВИГОТОВЛЕННЯ СУПОЗИТОРІЇВ ТА СПОСІБ ВИГОТОВЛЕННЯ СУПОЗИТОРІЇВ

(21) 98020998

(22) 26.02.1998

(24) 15.12.2000

(33) UA

(46) 15.12.2000, Бюл. № 7, 2000 р.

(72) Палій Гордій Кіндратович, Когет Тамара Олександрівна, Палій Віктор Гордійович, Ковальчук Валентин Петрович

(73) Палій Гордій Кіндратович

(57) 1. Основа для виготовлення супозиторіїв, що містить желатин, гліцерин та воду, яка відрізняється тим, що вона додатково містить декаметоксин і має склад, мас. %:

декаметоксин	0,01-0,3
желатин	9,375-20
гліцерин	34-70
вода	решта.

2. Спосіб виготовлення супозиторіїв, що включає введення лікарських речовин в основу, який відрізняється тим, що використовують основу такого складу, мас. %:

декаметоксин	0,01-0,3
желатин	9,375-20
гліцерин	34-70
вода	решта.

Винахід належить до медицини, а саме: до складу супозиторних основ для виготовлення супозиторіїв і способу застосування основ для виготовлення супозиторіїв.

Перші відомості про супозиторії зустрічаються ще в 2600 р до н.е. В папірусі Еберса описані супозиторії проносні і супозиторії, що застосовуються при геморої. Лікарські речовини, що проникають через слизову оболонку піхви, прямої кишки, попадають спочатку в нижню порожнину вену великого кола кровообігу, минаючи печінку.

За швидкістю лікувальної дії супозиторії конкурують з лікарськими препаратами, що вводять у вигляді ін'єкцій. Супозиторії призначають з метою місцевої дії (антисептична, в'яжуча, припікаюча, анестезуюча, протизапальна) і загальної, резорбтивної дії хворим з порушеннями серцево-судинної діяльності, нервово-психічними розладами як протизапальні, жарознижуючі, кардіотонічні, анальгезуючі засоби та ін. [1-6].

Супозиторії зводять у пряму кишку, піхву. Великого значення набувають супозиторії в педіатричній та гериатричній практиці, особливо для введення в організм хворих антибіотиків, вітамінів, гормонів, амінокислот, пероральне вживання яких викликає блювання, або малоефективне у зв'язку з порушенням резорбції з шлунково-кишковому тракту, ін'єкційне введення, як правило пов'язане із значним дискомфортом для дітей і людей похилого віку.

Основи, що застосовуються для виготовлення супозиторіїв, мають бути твердими і пластичними

при кімнатній температурі, плавитися або розчинятися при температурі тіла, сприяти резорбції ліків слизовими оболонками, змішуватися з лікарськими речовинами, бути хімічно і фармакологічно індиферентними. З основи повинні легко вивільнюватися лікарські речовини. Основа не повинна мати подразнюючої зневоднюючої дії, бути стійкою до світла, вологи, кисню повітря, мікроорганізмів [7, 8].

Основи, що застосовують для виготовлення супозиторіїв, поділяють на гідрофобні та гідрофільні. До гідрофобних основ належать жири та жироподібні речовини, їх сплави з емульгаторами або вуглеводнями. Класичною основою для виготовлення супозиторіїв на жировій основі є масло какао - імпортований, коштовний продукт. Проте масло какао має ряд недоліків: важко інкорпорує воду і водні розчини, володіє поліморфізмом, швидко гіркне на повітрі. Замінювачами масла какао є ім-хаузен, лазупол, ланоль, які отримують напівсинтетичним шляхом і застосовують для виготовлення супозиторіїв методом виливання. Досить часто в ці основи додають емульгатори. Ці основи також мають суттєві недоліки - вони швидко гіркнуть, дають малопластичну супозиторну масу.

Недоліком гідрофільних поліетиленоксидних основ є те, що вони викликають зневоднення слизових оболонок прямої кишки, піхви і сприяють подразненню цих слизових оболонок прямої кишки, піхви; викликають гіперсекрецію залоз слизової оболонки піхви.

(19) UA (11) 30607 (13) A

Мильно-гліцерина основа містить гліцерин, натрію карбонат, стеаринову кислоту і набуває пружної консистенції за рахунок утворення мила – натрію стеарату [9, 10]. Вона неіндиферентна і застосовується тільки для виготовлення проносних свічок. Ця основа при тривалому застосуванні викликає неприємні відчуття в прямій кишці, іноді катаральний проктит. Вона протипоказана при тріщинах заднього проходу, загостренні геморою [11].

Гідрофільні желатино-гліцеринові основи відповідають практично всім вимогам, що ставляться до основ для виготовлення супозиторіїв.

Найбільш близькими до групи винаходів, що пропонується, є гідрофільна желатино-гліцеринова основа та спосіб виготовлення супозиторіїв на цій основі [12]. Гідрофільна желатино-гліцеринова основа містить 12,5% желатину, 25% води і 62,5% гліцерину.

Спосіб виготовлення супозиторіїв на цій основі полягає у тому, що лікарські речовини, які входять до складу супозиторіїв, вводять у вищевказану основу шляхом розчинення у гліцерині, воді, або ретельного змішування з розтопленою основою.

Недоліком основи-прототипу є швидке розмноження в ній мікроорганізмів і розрідження желатину; відповідно, супозиторії, виготовлені за способом-прототипом на цій основі мають короткий термін зберігання, що не дозволяє виробляти супозиторії у промислових масштабах.

В основу винаходу поставлено задачу удосконалити основу для виготовлення супозиторіїв шляхом введення у відому гідрофільну желатино-гліцеринову основу декаметоксину, та спосіб застосування цієї основи для виготовлення супозиторіїв з різноманітними лікарськими препаратами, забезпечивши цим збільшення терміну зберігання основи та можливість промислового виробництва супозиторіїв при зберіганні властивостей, що обумовлюють їх безпечну м'яку дію.

Поставлену задачу вирішують, використовуючи для виробництва супозиторіїв основу, яка має склад (мас. %):

желатину	9,375-20
гліцерину	34-70
декаметоксину	0,01-0,3
води очищеної	решта.

Декаметоксин має широкий спектр антимікробної активності по відношенню до грампозитивних (стафілокок, стрептокок, пневмокок) коків, грамнегативних (гонокок, менінгокок, ентеробактерії, псевдомонади), корінебактерій, найпростіших, дерматофітів, вірусів, хламідій, дріжджоподібних грибів роду *Candida* та інших мікроорганізмів. Препарат має бактерицидну дію на гриби, віруси, найпростіші. До декаметоксину дуже повільно утворюються резистентні штами мікроорганізмів. В природних умовах не виявлено в досліджуваному матеріалі резистентних до декаметоксину варіантів мікроорганізмів. В присутності декаметоксину підвищується чутливість резистентних штамів до антибіотиків. Декаметоксин володіє також десенсибілізуючими властивостями, що позитивно впливає на організм у хворих з алергією [13, 14].

В желатино-гліцериновій основі декаметоксин виявляє консервуючі властивості і запобігає розмноженню бактерій і розрідженню ними желатину.

Наші експериментальні дослідження показали, що супозиторії, виготовлені на желатино-гліцериновій основі з декаметоксином, зберігаються протягом 4 років.

Антисептичні, протизапальні супозиторії Десептол, що виготовлені на желатино-гліцериновій основі з декаметоксином, мають патентний захист в Україні (винахід № 21025А від 07.10.1997 [15].

Враховуючи досить обмежений асортимент основ для виготовлення супозиторіїв, що випускаються медичною промисловістю України, пропонується використовувати желатино-гліцеринову основу з декаметоксином для виготовлення супозиторіїв з різноманітними лікарськими речовинами, наприклад: новокаїном, папаверину гідрохлоридом, дімедролом, метилурацилом, іхтіолом, левоміцетином, парацетамолом, екстрактом бела-донні, анальгіном, апілаком, а також супозиторіїв "Бетіол", "Анестезол".

Виготовлення супозиторіїв проводять на основі, яка має склад (мас. %): желатину 3,375-20; гліцерину 34-70; декаметоксину 0,01-0,3; води - решта, за способом виготовлення супозиторіїв. За цим способом лікарські речовини, що входять до складу супозиторіїв, вводять в основу, склад якої наведено вище, при цьому введення цих речовин проводять загальновідомими шляхами, наприклад, розчиненням у гліцерині, воді або ретельним змішуванням з розтопленою основою.

Конкретні приклади підтверджують можливість здійснення групи винаходів.

Приклад 1. Виготовлення супозиторіїв з новокаїном 0,1 г N 50

У хімічний фарфоровий стакан відважують 6,88 желатину і заливають його розчином, що складається з 5 г новокаїну в 13,45 мл очищеної води. Суміш залишають для набування протягом години. Потім склянку вносять у киплячу водяну баню і після розплавлення желатину додають 34,38 г гліцерину фармакопейного і знов продовжують нагрівати у водяній бані протягом 30 хв. Зменшення у масі відтворюють додаванням води очищеної, ретельно перемішують, охолоджують до 40-45°C і вносять 0,3 мл 10% розчину декаметоксину, що відповідає 0,03 г сухого порошку, знову ретельно перемішують і розливають у форми для виготовлення супозиторіїв. Вихід - 48 супозиторіїв, маса одного супозиторія - 1,2 г. Час розчинення супозиторіїв - 9-10 хв.

Приклад 2. Виготовлення супозиторіїв з папаверину гідрохлоридом 0,02 г N 40

Папаверину гідрохлорид, на відміну від новокаїну, повільно розчиняється у воді, тому дещо змінює технологію виготовлення цих супозиторіїв.

Ретельно розтертий у ступці папаверину гідрохлорид (0,8 г) змішують з рівною або половинною кількістю готової теплої основи (40-50°C). Основу готують з 5,9 г желатину, 11,8 г води і 23,5 г гліцерину, як вказано у прикладі 1. Декаметоксин додають у вигляді 10% розчину в кількості 0,24 мл до маси, що містить папаверину гідрохлорид, знову ретельно перемішують і розливають у форми. Вихід - 35 супозиторіїв; маса одного супозиторія - 1,2 г, час розчинення супозиторіїв - 21-22 хв.

Приклад 3. Виготовлення супозиторіїв з дімедролом 0,01 г N 20

У фарфорову склянку відважують 3,0 г желатину і додають 5 мл води очищеної і витримують суміш одну годину. Окремо розчиняють 0,2 г димедролу в 1 мл очищеної води, додають 15 г гліцерину, ретельно перемішують і додають до нагрітого до 45-50°C желатину. Знову перемішують, вливають 0,12 мл 10% розчину декаметоксину (що в перерахунку на суху речовину відповідає 0,012 г), і після перемішування теплу основу розливають у форми. Вихід - 18 супозиторіїв; маса одного супозиторія 1,2 г; час розчинення супозиторіїв - 30 хв.

Приклад 4. Виготовлення супозиторіїв з метилурацилом 0,5 г N 20

До 10 г метилурацилу, ретельно розтертому у вигляді порошку, поступово додають готову теплу (40°C) желатино-гліциринову основу, ретельно перемішують і вносять декаметоксин (0,25 мл 10% розчину), розливають у форми. Вихід - 17 супозиторіїв, маса одного супозиторія - 2,5 г; час розчинення супозиторіїв - 30 хв.

Приклад 5. Виготовлення супозиторіїв з іхтіолом 0,2 г N 20 проводять таким чином: готують желатино-гліциринову основу із 2,5 г желатину, 4,3 мл води і 12,5 гліцерину, як вказано у прикладі 1. Потім до готової основи послідовно додають іхтіол і декаметоксин (0,1 мл 10% розчину), ретельно перемішують і розливають у форми. Вихід - 16 супозиторіїв; маса супозиторія 1,2 г; час розчинення супозиторіїв - 45 хв.

Приклад 6. Виготовлення супозиторіїв з левоміцетином 0,25 г N 20 проводять як вказано у прикладі 4. Левоміцетин (5,0 г) ретельно розтирають спочатку у сухому вигляді, а згодом з теплою готовою основою (40°C), після додавання декаметоксину (0,12 мл 10% розчину) теплу супозиторну масу розливають у форми. Вихід - 17 супозиторіїв, маса одного супозиторія 1,2 г; час розчинення супозиторіїв - 10 хв.

Приклад 7. Виготовлення супозиторіїв з парацетамолом 0,08 г N 50 проводять як вказано у прикладі 4.

Зважують 4,0 г парацетамолу, 7,0 г желатину; 13,7 г води очищеної; 35,0 г гліцерину; 10% розчину декаметоксину додають 0,3 мл. Вихід - 42 супозиторії; маса одного супозиторія - 1,2 г; час розчинення супозиторіїв - 20 хв.

Аналогічно виготовляють супозиторії з парацетамолом 0,17 г.

Приклад 8. Виготовлення супозиторіїв з екстрактом беладонни 0,015 г N 20 проводять, готуючи спочатку основу, як вказано у прикладі 3. Густий екстракт беладонни (0,3 г), підігрітий для зменшення в'язкості до 55°C, розчиняють при перемішуванні у рівній кількості води (0,3 мл), температура якої 45-48°C і додають до теплої желатино-гліциринової основи, потім додають 0,12 мл 10% розчину декаметоксину, ретельно перемішують і розливають у форми. Вихід - 17 супозиторіїв; маса супозиторія - 1,2 г; час розчинення супозиторіїв - 18 хв.

Приклад 9. Виготовлення супозиторіїв з анальгіном 0,1 г N 20 проводять як вказано у прикладі 3, оскільки анальгін швидко розчиняється у воді. Розчин декаметоксину додають до теплої основи

перед розливом у форми. Вихід - 18 супозиторіїв, маса супозиторія - 1,2 г, час розчинення супозиторіїв - 10 хв.

Приклад 10. Виготовлення супозиторіїв "Анестезол" N 20

Спочатку готують основу з 6,0 желатину, 11,76 г води очищеної та 30 г гліцерину як вказано у прикладі 1. Окремо у ступці ретельно розтирають 2,0 г анестезину, 0,08 г ментолу, 0,8 г дерматолу та 0,4 г цинку оксиду, змішуючи їх за існуючими правилами. До розтертих порошоків поступово додають готову теплу (45°C) желатино-гліциринову основу, 0,24 мл 10% розчину декаметоксину і розливають у форми. Вихід - 18 супозиторіїв; маса одного супозиторія - 2,35 г; час розчинення супозиторіїв - 10 хв.

Приклад 11. Виготовлення супозиторіїв "Бетіол" проводять як вказано у прикладі 5; екстракт беладонни вносять перед додаванням іхтіолу. Теплу супозиторну масу розливають у форми. Вихід - 17 супозиторіїв; маса одного супозиторія - 1,2 г; час розчинення супозиторіїв - 15 хв.

Приклад 12. Виготовлення супозиторіїв "Апілак" 0,005 г N 20 проводять, готуючи спочатку основу, як вказано в прикладі 3; порошок апілаку (1,43 г) додають як термолабільну речовину до напівохолодженої основи; згодом додають 10% розчин декаметоксину (0,12 мл), ретельно перемішують і розливають у форми. Вихід - 16 супозиторіїв; маса супозиторія 1,2 г; час розчинення супозиторіїв 30 хв.

Виготовлені супозиторії відповідають вимогам відповідних ТФС або ФС за вмістом діючих речовин; мікробіологічна чистота виготовлених супозиторіїв відповідає сучасним вимогам (ДФ XI, вип. 2, с. 193).

Склад стабільної желатино-гліциринової основи з декаметоксином для виготовлення супозиторіїв раніше не використовували і він є новим. Спосіб виготовлення супозиторіїв з різноманітними інгредієнтами на цій основі раніше не використовували і він теж є новим.

Отримані супозиторії з використанням нової запропонованої основи характеризуються стійкістю в процесі тривалого зберігання до руйнуючої дії мікроорганізмів, а також високою фармакотерапевтичною активністю, оскільки гідрофільна основа дозволяє швидко всмоктуватися лікарським речовинам. Супозиторії призначають хворим інтравагінально, ректально.

Позитивний результат у порівнянні з прототипом отримано при використанні складу основи з вмістом компонентів, що пропонуються у формулі винаходу.

Використання желатино-гліциринової основи, що містить декаметоксин, дозволяє вдосконалити процес виготовлення супозиторіїв, вирішити важливу проблему забезпечення хворих високоефективними вітчизняними ліками, сприяє розширенню рецептури супозиторіїв. Найголовніше, що знижується вартість супозиторіїв, оскільки складові желатино-гліциринової основи і декаметоксин виготовляються в Україні, що дозволяє вивільнити значні валютні кошти для інших потреб в державі.

Джерела інформації:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х томах. Т. 1. - Изд. 13-е, новое. - Харьков: Торсинг, 1997. - 560 с.; Т. 2. - 592 с.
2. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. - М.: АстраФармСервис, 1995. - 1168 с.; 1997. - 1504 с.
3. Регистр лекарственных средств России / Гл. ред. Ю.Ф. Крылов. - М.: ИНФАРМХИМ, 1993. - 992 с.
4. Регистр лекарственных средств России / Гл. ред. Ю.Ф. Крылов. - дополнение. - М.: ИНФАРМХИМ, 1994. - 482 с.
5. Лекарственные препараты зарубежных фирм в России: Справочник. - М.: АстраФармСервис, 1993. - 720 с.
6. Зарубежные лекарственные средства / Ю.И. Губский, А.П. Виктор, Л.А. Богданова, В.И. Кондратюк. - К.: Здоров'я, 1994. - 304 с.
7. Технология лекарственных форм: Учебник в 2 томах. Том 1 / Т.С. Кондратьева, Л.А. Иванова, Ю.И. Зеликсон и др. / Под ред. Т.С. Кондратьевой. - М.: Медицина, 1991. - 496 с.; Т. 2 / Р.В. Бобылев, Г.П. Гряданова, Л.А. Иванова и др. / Под ред. Л.А. Ивановой. - М.: Медицина, 1991. - 544 с.
8. Муравьев И.А. Технология лекарств. Изд. 3-е, перераб. и доп. - М.: Медицина, 1980. Т. 1. - 704 с.; Т. 2. - 704 с.
9. Государственная Фармакопея СССР. Вып. 2. 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1989. - 400 с.
10. Государственная Фармакопея СССР. 10-е изд. - М.: Медицина, 1968. - 1079 с.
11. Лекарственные средства, применяемые в медицинской практике в СССР: Справочник / Под ред. М.А. Ключева. 2-е изд. - М.: Медицина, 1989. - 512 с.
12. Государственная Фармакопея - 8-е изд. - М.: Медгиз, 1952. - С. 589.
13. Палий Г.К. Лечебное, профилактическое и биологическое действие антимикробного препарата декаметоксина: Автореф. дис. д-ра мед. наук. - Краснодар, 1973. - 25 с.
14. Палий Г.К., Волянский Ю.Л., Демчук Б.И. К механизму действия декаметоксина на микробную клетку / Молекулярная биология бактерий. - Краснодар, 1978. - С. 176.
15. Антисептичний протизаплідний супозиторій "Десептол" та спосіб лікування захворювань грибкової, хламідійної, бактеріальної і змішаної етіології та контролю репродуктивної функції. - Патент на винахід № 21025 А (071097).

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
 Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
 (044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2002 р. Формат 60х84 1/8.
 Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
 (044) 268-25-22
