



УКРАЇНА

(19) UA (11) 33864 (13) A

(51) 6 A61J3/08, A61K31/395

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) КАРДІОТОНІЧНИЙ ЗАСІБ СУФАН У ВИГЛЯДІ СУПОЗИТОРІЇВ

(21) 99042248

(22) 21.04.1999

(24) 15.02.2001

(33) UA

(46) 15.02.2001, Бюл. № 1, 2001 р.

(72) Кулеш Костянтин Хомич, Кустова Світлана Петрівна, Скачек Ірина Борисівна, Заславська Галина Станіславівна, Нікішина Людмила Євгеніївна, Карпова Тетяна Олексіївна, Чекман Іван Сергійович, Горчакова Надія Олександрівна, Олійник Сергій Анатолійович, Ніженковська Ірина Володимирівна, Французова Стелла Борисівна, Ткаченко Олександр Петрович, Антоненко Людмила Іванівна

(73) Український науково-дослідний інститут фармакотерапії ендокринних захворювань, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

(57) Кардіотонічний засіб суфан у вигляді супозиторіїв, який **відрізняється** тим, що вміщує дикалієву сіль N-сукциноіл-d, l-триптофану та допоміжні речовини у таких співвідношеннях інгредієнтів, мас. %:

дикалієва сіль N-сукциноіл-d, l-триптофану	14,50-16,70
натрію сульфат	0,28-0,30
трилон б	0,15-0,20
поліетиленоксид 1500	72,30-80,20
поліетиленоксид 400	4,50-4,85

Винахід відноситься до медицини і стосується створення лікарської форми кардіотонічного засобу.

Відомий ефективний кардіотонічний засіб неглікозидної природи суфан, який застосовують у вигляді 5% водного розчину для ін'єкцій в ампулах [1]. Діючою речовиною засобу є дикалієва сіль N-сукциноіл-d, l-триптофану [2].

Однак вказаний засіб в існуючій лікарській формі при курсовому лікуванні необхідно вводити хворому внутрішньокрапельно як мінімум двічі на день протягом тривалого періоду, що спричиняє значні економічні та морально-психологічні складнощі.

В основу винаходу поставлено задачу розробити нову лікарську форму суфану, чим забезпечити розширення арсеналу кардіотонічних засобів та можливість спростити спосіб застосування суфану порівняно з внутрішньовенним введенням при однаковій його ефективності.

Ця задача може бути вирішена створенням нової лікарської форми - супозиторіїв (ректальних свічок) суфану, котрі складаються з дикалієвої солі N-сукциноіл-d, l-триптофану та допоміжних речовин у таких співвідношеннях інгредієнтів, мас. %:

дикалієва сіль N-сукциноіл-d, l-триптофану	14,50-16,70
натрію сульфат	0,28-0,30
трилон Б	0,15-0,20
ПЕО-1500 поліетиленоксид	72,30-80,20
ПЕО-400 поліетиленоксид	4,50-4,85

Як основу супозиторіїв було випробувано вітепсол, твердий жир та поліетиленоксиди з молекулярною масою 400 і 1500 (ПЕО-400 і ПЕО-1500). Перевагу було віддано основі із поліетиленоксидів.

Встановлено, що оптимальне співвідношення компонентів основи має бути 6:94 (ПЕО-400 і ПЕО-1500), кількість основи для супозиторіїв по 0,5 і 0,25 г становить відповідно 2,50 та 1,468 г. При використанні сплаву такої основи супозиторії швидко застигають, легко вивільняються з форми, мають достатню твердість, плавляться при температурі 36°C, розчиняються у воді протягом 20-30 хв, тобто за фізико-хімічними показниками повністю відповідають вимогам Державної фармакопеї XI. Підвищена фотохімічна активність фрагменту триптофану впливає на якість лікарських форм суфану при зберіганні у незахищеному від світла місці, тому необхідно використання стабілізатора. Найбільш стабільні лікарські форми отримують з добавками натрію сульфату (0,1%) та трилону Б (0,05%). Суфан до складу супозиторної маси вводять за типом суспензії, без домішок емульгаторів. Супозиторії готують методом виливання.

Біологічну активність супозиторіїв суфану перевіряли фармакодинамічним методом на кролях порівняно з розчином суфану для ін'єкцій за впливом на зміни біоелектричної активності міокарду.

Дозу суфану у запропонованій лікарській формі 0,5 та 0,25 г вибрано порівняно до внутрішньочеревинного введення. При 14-денному введенні

(19) UA (11) 33864 (13) A

суфану у дозах 150 і 50 мг на кг маси тіла при різних шляхах надходження не виявлено змін морфологічних показників внутрішніх органів піддослідних тварин.

Лікарський засіб суфан у вигляді супозиторіїв має помірний за силою кардіотонічний ефект, не порушує ритму серцевих скорочень, вибірково поліпшує розслаблення міокардіальних волокон. Тривалість дії суфану досить довга як при парентеральному, так і при ректальному способі введення. Цей ефект, мабуть, обумовлений послідовним інтегральним включенням суфану до енергетичного та пластичного обміну.

Виявлений нами не різко виражений ефект суфану дозволяє уникнути надмірного збільшення потреби міокарда в кисні, що забезпечує економний режим роботи серця, зберігає енергетичні ресурси, а це, в свою чергу, сприяє збільшенню його скорочувальної здатності.

Суфан у формі супозиторіїв є найближчим за фармакокінетичними характеристиками до ін'єкційної форми для внутрішньовенного введення, це призводить до ідентичності ефекту при різних шляхах введення як за силою прояву, так і за часом виникнення.

Порівняльні результати дослідження специфічної активності супозиторіїв та ампульованого розчину наведені у табл. 1, 2.

Вивчення гострої токсичності суфану при внутрішньочеревинному та ректальному способі введення показало, що DL_{50} становить 1050 (763,68-1236,32) та 1480 (1150,4-1858,4) мг на кг маси тіла відповідно.

Таким чином, токсичність суфану при ректальному шляху введення нижча, ніж при внутрішньочеревинному.

Винахід ілюстровано такими прикладами.

Приклад 1. Спосіб одержання супозиторіїв суфану по 0,5 г.

Склад одного супозиторію	г	%
дикалієва сіль N-сукциноіл-d, l-триптофану	0,500	16,7
натрію сульфід	0,010	0,3
трилон Б	0,005	0,2
ПЕО-1500	2,350	72,3
ПЕО-400	0,150	4,5

Зважують попередньо роздрібнений і просіяний порошок дикалієвої солі N-сукциноіл-d, l-триптофану, потім його розтирають у розігрітій до 60-70°C фарфоровій ступці із стабілізатором і частиною розплавленої основи. Ретельно перемішують. До концентрату додають частинами залишену основу, температуру ступки підтримують (60-

70°C), масу виливають до форми СФ-3, яку обробляють мильним спиртом або вазеліновою олією.

Заповнену форму спочатку охолоджують при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, а потім при температурі мінус 2-5°C протягом 15 хвилин. Після цього вилучають готові супозиторії.

Одержані супозиторії мають такі фізико-хімічні характеристики:

час розчинення	15 хв
температура плавлення	36,8°C
температура затвердіння	28,0°C
вміст суфану	0,475-0,525 г

При зберіганні супозиторіїв протягом року вищевказані показники суттєво не змінювались і відповідали вимогам Державної Фармакопеї XI (табл. 3).

Біологічну активність супозиторіїв суфану перевіряли фармакодинамічним методом на кролях (табл. 1, 2).

Приклад 2. Спосіб одержання супозиторіїв суфану по 0,25 г.

Склад одного супозиторію	г	%
дикалієва сіль N-сукциноіл-d, l-триптофану	0,250	14,50
натрію сульфід	0,005	0,28
трилон Б	0,0025	0,15
ПЕО-1500	1,380	80,20
ПЕО-400	0,150	4,85

Технологія виготовлення супозиторіїв по 0,25 г відповідає прикладу 1.

Одержані супозиторії мають такі фізико-хімічні характеристики:

час розчинення	10 хв
температура плавлення	36,8°C
температура затвердіння	28,0°C
вміст суфану	0,238-0,252 г

При зберіганні супозиторіїв протягом року вищевказані показники суттєво не змінювались і відповідали вимогам Державної Фармакопеї XI (табл. 3).

Джерела інформації.

1. Чекман И. С. Поиск, изучение и внедрение в медицинскую практику сердечно-сосудистых средств // Тез. докл. науч. конф. посвящ. 75-летию основания УкрНИИФЭЗ "Патогенез, клиника и фармакотерапия эндокринопатий", 29-30 ноября 1994 г. – Харьков, 1994. – С. 33.

2. Пат. 11771 Україна, МКВ³ C07D 209/20. А61К 31/40. Калієва сіль N-сукцин-d, l-триптофану, яка має кардіотонічну дію / В.В. Натаров, Л.Н. Воловельський, І.С.Чекман та ін. (Україна). – № 3609195/SU; Заяв. 07.04.83; Опубл. 25.12.96. Бюл. № 4 // Промислова власність. – 1996. – № 4. – С. 3.1.284-3.1.285.

Таблиця 1

Вплив лікарських форм суфану на кардіогемодинаміку інтактних кролів

Вид препарату	Час спостереження	Показники						
		Системний артеріальний тиск, мм рт.ст			Лівий шлуночок серця, мм рт.ст			ЧСС, уд/хв
		сист.	диаст.	пульс	Р макс.	+dp/dt	-dp/dt	
Супозитозиторії суіану по 0,25 г	Вихід	146±7,4	113±6,9	33±3,1	104±8,4	1488	1078	235±8,7
	5	-	-	-	114±8,1	1573±39,7	1251±29,1	240±7,3
	15	-	-	-	130±8,7	1902±41,0	1417±36,8	234±8,0
	30	-	-	-	130±7,3	1685±44,0	1420±36,8	225±6,9
	60	-	-	-	126±8,0	1669±33,0	1464±39,1	210±5,3
	120	134±6,8	80±5,7	50±4,0	120±6,8	1349±39,7	1251±47,0	213±5,8
Ампульований розчин суфану	Вихід	141±6,8	112±5,9	32±3,0	102±7,9	1459±29,5	1068±24,3	231±7,9
	5	-	-	-	111±7,8	1564±38,7	1249±27,1	241±6,9
	15	-	-	-	129±7,6	1905±39,1	1418±35,7	238±8,1
	30	-	-	-	130±7,2	1701±38,2	1421±35,7	230±5,9
	60	-	-	-	126±7,2	1701±34,2	1463±38,2	215±5,5
	120	135±5,8	81±6,1	48±4,1	125±7,1	1402±38,8	1270±49,0	214±6,1

Таблиця 2

Вплив лікарських форм суфану на кардіогемодинаміку кролів в умовах немічної гіпоксії (NaNO₂)

Вид препарату	Час спостереження	Показники						
		Системний артеріальний тиск, мм рт.ст			Лівий шлуночок серця, мм рт.ст			ЧСС, уд/хв
		сист.	диаст.	пульс	Р макс.	+dp/dt	-dp/dt	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Введення NaNO ₂	Вихід	131±6,3	105±5,7	26±4,3	113±9,1	1161±41,0	792±23,4	237±8,1
	5	80±4,3	50±4,9	30±3,7	90±4,7	972±29,7	660±21,4	207±8,7
	15	70±4,5	40±3,9	30±3,4	53±6,1	590±24,4	365±22,0	210±8,7
	30	-	-	-	54±6,0	720±25,0	460±25,0	222±11,1
	60	-	-	-	73±4,9	792±21,9	515±36,0	207±9,1
Супозитозиторії суіану по 0,25 г	5	-	-	-	75±5,4	746±20,0	532±34,0	197±8,7
	15	-	-	-	80±6,1	746±19,4	573±29,1	190±7,7
	30	-	-	-	78±6,9	729±18,4	584±25,5	190±7,1
	60	-	-	-	88±6,1	795±24,0	649±31,1	184±6,9
	120	82,5±5,5	65±5,4	17,5±4,1	78±5,3	720±24,6	607±28,1	205±7,6
Введення NaNO ₂	Вихід	132±5,8	106±6,2	25±5,1	114±8,9	1159±40,1	781±22,4	236±7,9
	5	79±4,1	51±4,8	29±3,9	91±4,8	969±28,6	661±22,2	217±7,8
	15	71±5,1	41±4,2	32±3,5	54±6,8	600±5,4	400±21,0	211±8,9
	30	-	-	-	53±4,8	721±22,0	459±21,0	223±12,1
	60	-	-	-	74±5,2	782±18,3	511±37,0	202±11,1
Ампульований розчин суфану	5	-	-	-	76±6,1	761±19,2	569±28,7	195±8,7
	15	-	-	-	81±5,8	747±21,1	581±28,1	193±7,8
	30	-	-	-	79±6,1	731±19,2	583±25,6	193±8,1
	60	-	-	-	87±55,9	794±24,0	641±32,2	189±5,8
	120	83,1±5,5	66±5,3	17,6±4,2	79±6,2	741±25,1	609±29,2	203±7,4

Таблиця 3

Показники якості супозиторіїв після зберігання

Вид препарату	Показники	Вихідні дані	Після зберігання протягом року
Супозиторії з суфаноном по 0,5 г	Час розчинення, хв	15,0	16,5
	Температура плавлення, °C	36,8	37,0
	Температура затвердіння, °C	28,0	28,0
	Вміст суфану, г	0,510	0,500
Супозиторії з суфаноном по 0,25 г	Час розчинення, хв	10,0	11,0
	Температура плавлення, °C	36,8	37,0
	Температура затвердіння, °C	28,0	28,0
	Вміст суфану, г	0,252	0,250

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

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

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