



УКРАЇНА

(19) UA (11) 42300 (13) A

(51) 7 A61K35/78, A61K9/02

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ, РЕПАРАТИВНИЙ ТА ПРОТИРАДІАЦІЙНИЙ ЗАСІБ "ЛІПОХРОМІН" У ФОРМІ СУПОЗИТОРІЇВ**

(21) 2000127597

(22) 27 12 2000

(24) 15 10 2001

(33) UA

(46) 15 10 2001, Бюл. № 9, 2001 р.

(72) Георгієвський Віктор Петрович, Козлова Неллі Георгіївна, Довга Інна Миколаївна, Замарасва Олена Євгенівна, Пятикоп Олександр Борисович, Чайка Леонід Олександрович, Відюкова Олександра Іванівна, Гризодуб Олександр Іванович, Асмолова Наталя Миколаївна, Привалова Єрвілія

Генадієвна, Колесніков Дмитро Дмитрович, Тімченко Наталя Борисівна

(73) ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, UA

(57) Протизапальний, репаративний та протирадіаційний засіб у формі супозиторіїв, що містить ліпофільний комплекс та твердий жир, який відрізняється тим, що як ліпофільний комплекс використовують ліпохромін при такому співвідношенні компонентів, мас %

ліпохромін	7,2-8,4
твердий жир	91,6-92,8

Винахід відноситься до медицини та хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до створення та виробництва лікарських засобів у формі супозиторіїв, що мають протизапальну, репаративну та протирадіаційну дію.

Відомий лікарський засіб "Ректо-Репаріл" у формі ректальних супозиторіїв, що містить есцин - 0,005 г, екстракт беладоны - 0,080 г, тетрацикліну гідрохлорид - 0,045 г і супозиторну основу - до 2,00 г. Застосовують для лікування аноректального варикозного синдрому зовнішнього і внутрішнього геморою, проктитів і запалення прямої кишки [1].

Відомий лікарський засіб у формі супозиторіїв для ректального введення, що містить як основу гліцерид жирної кислоти, а як активний компонент - гідрофільну сполуку з карбоксигрупою в молекулі (наприклад, ібупрофен, аспирин, кетопрофен, напроксен та ін.), а також тонкий порошок аморфного оксиду алюмінію. Застосовують як жарознижувачий та безпечний засіб [2].

Відомий лікарський засіб у формі супозиторіїв - стероїдний препарат пролонгованої дії для ректального введення, що містить ацетат преднізолону (0,1-20%), а як основу - тваринний або рослинний жир, або олію, мінеральне масло або глицериновий ефір жирної кислоти [3].

Відомий лікарський засіб "Бетіол" у формі свічок, що містить екстракт беладоны - 0,015 г, іхтіол - 0,2 г, основу - 1,185 г. Застосовують при геморої і тріщинах заднього проходу [4].

Відомий лікарський засіб у формі супозиторіїв, що містить неіоногенну та/або іоногенну поверх-

нево-активну речовину та аміноглікоксидний антибіотик (стрептоміцин, канаміцин, беканаміцин, рибостаміцин, гентаміцин, амікацин та ін.) або його солі та супозиторну основу [5].

Відомий лікарський засіб у формі супозиторіїв з біогенно-стимулюючою активністю, що містить біогенний стимулятор (сік або екстракт алое, або екстракт плаценти), желатин, гліцерин, гідрогенізований бавовняний олію [6].

Відомий лікарський засіб "Гіпозоль" у формі аерозолі, що містить обліпихову олію - 15 г, метилурацил - 1 г, етазол-натрію - 1 г, а також емульгатори, дистильовану воду і пропелент хладон-12. Засіб "Гіпозоль", який має протизапальну, антибактеріальну та ранозагоюючу дію, застосовують при вульвах, кольпітах, проктитах, післяопераційних ранах прямої кишки [7].

Найбільш близьким до пропонованого є лікарський засіб у формі ректальних супозиторіїв з обліпиховою олією, що містить 0,5 г обліпихової олії та супозиторну основу (твердий жир). Застосовують засіб в проктології [8].

До причин, що перешкоджають в прототипі та аналогах отриманню технічного результату, якого досягають в пропонованому винаході, слід віднести те, що їх кількісний та якісний склад не дозволяє досягти високого рівня специфічної активності та широкого спектра терапевтичної дії з одночасним зниженням або виключенням негативних побічних ефектів, внаслідок чого досягається комплексний вплив на уражені органи та тканини.

В основу винаходу поставлене завдання створення такого засобу у формі супозиторіїв з проти-

(19) UA (11) 42300 (13) A

запальною, репаративною та протирадіаційною активністю, який би забезпечив високий рівень та широкий спектр специфічної активності з одночасним зниженням або виключенням негативних побічних ефектів, внаслідок чого забезпечується комплексний вплив на уражені органи і тканини та скорочується термін лікування.

Поставлена задача вирішується тим, що протизапальний, репаративний та протирадіаційний засіб, що містить ліпофільний комплекс та твердий жир, у відповідності до винаходу, як ліпофільний комплекс використовують ліпохромін при такому співвідношенні компонентів, мас %

ліпохромін (ВФС 42У-37/14-124-95)	7,2-8,4
твердий жир (ВФС 42У-125-481-97)	91,6-92,8

Технічний результат, якого досягають при здійсненні винаходу, полягає у підвищенні рівня та розширенні спектра специфічної активності з одночасним зниженням або виключенням негативних побічних явищ, внаслідок чого забезпечується комплексний вплив на уражені органи і тканини та скорочується термін лікування.

Наводимо конкретні приклади здійснення винаходу

#### Приклад 1

В реакторі № 1 розтоплюють твердий жир (основу) при температурі 50-52°C до повного розплавлення, після чого охолоджують до температури 40-42°C. В ємкості № 2 нагрівають ліпохромін до температури 40-42°C і переливають в реактор № 1 при перемішуванні до отримання однорідної, супозиторної маси (протягом 30-40 хв), яку охолоджують до температури 36-37°C і самопливом через фільтр передають на стадію формування, потім на фасовку та упаковку. Пропонований засіб має таке співвідношення компонентів, мас %

ліпохромін	7,2
твердий жир	92,8

#### Приклад 2

Пропонований засіб отримують аналогічно прикладу 1 при такому співвідношенні компонентів, мас %

ліпохромін	8,0
твердий жир	92,0

#### Приклад 3

Пропонований засіб отримують аналогічно прикладу 1 при такому співвідношенні компонентів, мас %

ліпохромін	8,4
твердий жир	91,6

Проблема лікування запальних захворювань прямої, товстої та сигмовидної кишки, розробка ефективних засобів профілактики та патогенетичної терапії радіаційних уражень організму є гостроактуальною проблемою сучасної медицини через обмежений арсенал необхідних лікарських засобів, особливо, для місцевого застосування. Одним з перспективних напрямків є розробка, виробництво та застосування засобів на основі природної рослинної сировини, у зв'язку з їх здатністю комплексно впливати на організм, малою токсичністю, можливістю тривалого використання без виникнення побічних ефектів. Лікувальні заходи підвищують стійкість організму до несприятливих факторів навколишнього середовища, мають імуностимулюючі, ранозагоюючі, протирадіаційні, про-

тизапальні властивості. Саме до таких засобів відноситься пропонований засіб.

Активна речовина пропонованого засобу "Ліпохромін" - це ліпофільний комплекс, який одержують з жому плодів шипшини (відходів виробництва препарату "Холосас"). До його складу входять каротиноїди ( $\beta$ -каротин,  $\beta$ -зеаксантин,  $\alpha$ - та  $\beta$ -криптоксантин), ізомер  $\alpha$ -каротину, поліненасичені жирні кислоти, тритерпенові спирти та стероли - ситостерол і стигмастерол,  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -токоферол та ін. Завдяки наявності цих біологічно активних речовин пропонований засіб проявляє протизапальну, ранозагоюючу, репаративну, протирадіаційну та імуностимулюючу дію. Пропонований кількісний вміст ліпохрому є необхідним і достатнім для досягнення високого рівня та широкого спектра специфічної активності пропонованого засобу. При значеннях менше пропонованих не досягається необхідний лікувальний ефект, погіршуються технологічні властивості лікарської форми значно збільшується в'язкість та твердість супозиторної маси, порушується точність дозування. Збільшення концентрації ліпохрому більше пропонованих значень є недоцільним, тому що не забезпечує відповідного росту фармакотерапевтичної активності, а також призводить до порушень структурно-механічних властивостей лікарської форми зменшується в'язкість і твердість, що призводить до утруднень при використанні супозиторіїв.

Основою пропонованого лікарського засобу є твердий жир, вибраний завдяки таким властивостям: температура плавлення твердого жиру співпадає з нормальною температурою тіла людини, що забезпечує максимальний контакт між лікарською речовиною та слизовою оболонкою. Одночасно супозиторій на такій основі є достатньо твердим під час введення його в організм. Таким чином, основа має властивість різкого переходу від твердого стану до рідкого, обминаючи стадію розм'якшення структури - "мазевидну стадію". Основа на твердому жирі фармакологічно індиферентна, не має інгібуючих властивостей по відношенню до активної речовини, не реагує на вплив зовнішніх факторів (повітря, світло та ін.). Використання основи у кількості менше пропонованих значень призводить до порушення стабільності супозиторіїв в процесі зберігання та застосування. При одержанні засобу з кількістю твердого жиру більше пропонованих значень якість супозиторіїв не відповідає фармакопейним вимогам по твердості (утворюються супозиторії занадто твердої консистенції).

Супозиторії пропонованого складу рекомендовані для широкого застосування в проктології і гінекології, як профілактичний та лікувальний засіб при променевій хворобі та хіміотерапії злоякісних новоутворень різної локалізації, при пострадіаційних розладах шлунково-кишкового тракту, як ранозагоюючий засіб у комплексній терапії виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, ерозивного гастродуоденіту, як репаративний засіб у комплексному лікуванні ран, які довгий час не загоюються, а також трофічних виразок різного генезу, як протизапальний і репаративний засіб при проктитах, проктосигмоїдитах і запальних ураженнях періанальної області різного генезу та анальних тріщинах, як профілактичний засіб перед проктологічними хірургічними втручаннями, а в по-

дальшому - для лікування ран після зазначених хірургічних втручань, як профілактичний провітамінний засіб, що підвищує стійкість організму до несприятливих умов навколишнього середовища. Таким чином, раціональний підбір складу пропонованого засобу забезпечує багатоспрямованість та належний рівень його терапевтичної дії.

В процесі доклінічних досліджень було проведено вивчення специфічної активності пропонованого засобу в порівнянні з прототипом (сулозиторії з обліпиховою олією) на тваринах. Протизапальна дія вивчалась на моделі впливу пропонованого засобу на розвиток термічного опіку стіп щурів, ранозагоюча активність - на моделі лінійних ран шкіри щурів (в кожній групі - по 7 тварин).

Результати досліджень протизапальної дії пропонованого засобу наведені в табл. 1.

Аналіз результатів досліджень свідчить про те, що пропонований засіб при ректальному введенні зменшує розвиток запальної реакції стіп щурів в 1,3 рази в порівнянні з прототипом.

Дані вивчення ранозагоючої дії пропонованого засобу наведені в табл. 2.

Наведені результати досліджень свідчать, що використання пропонованого засобу сприяло утворенню більш міцного рубця на місці рани в порівнянні з нелікованими тваринами. Отже, пропонований засіб по ранозагоючій активності перевищує рівень активності прототипу в 1,44 рази.

Клінічні дослідження пропонованого засобу проводили на 20 хворих, які одержували комплексну променеву терапію з приводу злоякісних новоутворень різноманітної локалізації (13 хворих - рак матки, 4 - рак яєчника, 1 - рак вульви, 2 - рак молочної залози) у порівнянні з загальноприйнятими протизапальними засобами (контрольна група хворих).

В залежності від виду променевої терапії та від способу застосування пропонованого засобу хворих поділили на дві групи. 7 хворих (1 група) отримували післяопераційну дистанційну променеву терапію та лікування пропонованим засобом (пропонований засіб застосовували ректально щоденно з першого дня опромінювання і далі протягом 30 днів), 13 хворих (2 група) отримували сумісну променеву терапію та лікування пропонованим засобом (пропонований засіб застосовували ендонапально щоденно протягом 28-30 днів).

В контрольних групах було 20 хворих. 10 осіб (3 група) отримували дистанційну променеву терапію та загальноприйняті протизапальні засоби (обліпихова олія, шипшинова олія та ін.) і 10 осіб (4 група) - сумісну променеву терапію та загально-

прийняті протизапальні засоби (обліпихова олія, шипшинова олія та ін.).

Аналіз результатів обстеження хворих основних та контрольних груп дає можливість зробити такі висновки. Частота ускладнень у вигляді променевого ректиту при лікуванні онкологічних хворих в період дистанційного опромінювання при паралельному використанні пропонованого засобу зменшується у 2 рази. Частота ускладнень у вигляді радіоептеліту та радіонекрозу при використанні пропонованого засобу в період лікування сумісним опромінюванням зменшується у 2,5 рази. Крім того, завдяки позитивному впливу пропонованого засобу на перебіг хвороби та зменшенню побічної дії променевої терапії онкозахворювань термін відновлення (репарації) слизових тканин при використанні пропонованого засобу паралельно з лікуванням опромінюванням скорочується у 2 рази.

Побічної дії пропонованого засобу на організм не виявлено.

Таким чином, доклінічне та клінічне вивчення пропонованого лікарського засобу підтвердило ефективність лікарського засобу "Ліпохромін", який має високий рівень і широкий спектр специфічної активності разом з високою протирадіаційною активністю, прискорює та покращує репарацію тканин, зокрема, при променевих пошкодженнях здорових тканин, має виразний протизапальний та ранозагоючий ефект, добре переноситься хворими.

#### Джерела інформації

- 1 L'Informatore farmaceutico, 1982, 42 edizione, vol 1, A-634
- 2 Заявка Японії № 1-53644, кл. А61К9/02, 47/00 // 31/19, 31/60. Опубл. РЖ "Изобретения стран мира", 1990, в. 15, № 14
- 3 Заявка Японії № 1-56618, кл. А61К31/57, 9/02, 47/00. Опубл. РЖ "Изобретения стран мира", 1990, в. 15, № 1
- 4 Машковский М.Д. Лекарственные средства Т. 1 - Харьков Торсинг, 1997 - с. 211
- 5 Заявка Великобританії, № 1586632, кл. А61К31/71. Опубл. РЖ "Изобретения за рубежом", 1982, в. 13, № 7
- 6 Авторское свидетельство СССР № 1617698, кл. А61К9/02. Опубл. Бюл. "Открытия, изобретения", 1990, № 48
- 7 Машковский М.Д. Лекарственные средства Т. 2 - Харьков Торсинг, 1997 - с. 111
- 8 Машковский М.Д. Лекарственные средства Т. 2 - Харьков Торсинг, 1997 - с. 111 (прототип)

Таблица 1

Вплив пропонованого засобу на запальний термічний опік стіп щурів

Група тварин	Величина набряку, мг	Зменшення набряку	
		мг	%
Контрольна	749,4±23,5	-	-
Після лікування пропонованим засобом	395,5±21,0*	353,9±7,4	47,2±4,2
Після лікування прототипом	480,4±18,7*	269,0±4,4	35,9±3,1

\* - дані статистично вірогідні у порівнянні з контролем

Таблиця 2

Вплив пропонованого засобу на міцність ранового рубця лінійних ран шкіри щурів

Група тварин	Міцність ранового рубця, г/см	Збільшення міцності ранового рубця	
		г/см	%
Контрольна	283,5±12,3	-	-
Після лікування пропонованим засобом	478,3±22,6*	194,8	68,7±5,5
Після лікування прототипом	415,7±17,1*	132,2	46,6±5,4

\* - дані статистично вірогідні в порівнянні з контролем

---

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

---