



УКРАЇНА

(19) UA (11) 43620 (13) A

(51) 7 A61K9/02

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВІНАХІДвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) РАНОЗАГОЮЮЧИЙ СУПОЗИТОРІЙ

(21) 2001042468

(22) 12 04 2001

(24) 17 12 2001

(46) 17 12 2001, Бюл. № 11, 2001 р.

(72) Мазур Іван Антонович, Стець В'талій Романович, Волошин Микола Анатолійович, Волошина Надія Миколаївна, Георгієвський Геннадій Вікторович, Піняжко Олег Романович, Моряк Зінаїда Броніславівна

(73) ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "НАУКОВО-ВИРОБНИЧЕ ОБ'ЄДНАННЯ "ФАРМАТРОН"

(57) 1 Ранозагоюючий і гепатопротекторний супозиторій, що вміщує активний компонент і жирову основу, який відрізняється тим, що як активний компонент містить тіотриазолін, а як жирову основу - твердий жир, наприклад гідрогенізовану соняшникову олію, при наступному співвідношенні компонентів, кг

тіотриазолін	0,2 (±10%)
жир	2,2 (±15%)

2 Супозиторій за п. 1, який відрізняється тим, що при масі 2,28-2,52 г містить 0,18-0,22 г тіотриазоліну

Винахід відноситься до області медицини, зокрема до лікарських засобів, які використовуються для лікування ерозивно-виразкових уражень слизових оболонок прямої кишки і піхви, а також гепатитів різної етіології.

Відомо засіб "силібор" (у таблетках), володіючий антиоксидантним, гепатопротекторним, імуномодулюючими властивостями, вироблений ФФ "Дарниця", Україна.

Як активний компонент силібора використовуються флавоноїди плодів расторопши плямистої.

Використання силібора для лікування хронічних гепатитів дає позитивні результати, але не в достатній мірі, тому що він має вузький спектр фармакологічної дії, а також через низьку (16,9%) біологічну доступність активної основи при використанні таблеток.

Крім того, таблетки не застосовуються для лікування ерозивно-виразкових поразок слизових оболонок.

Відомо кардіопротекторний, гепатопротекторний, антиоксидантний, протизапальний, імуномодулюючий, протівірусний, протишечинний, мембраностабілізуючий засіб "тіотриазолін", хімічна назва - морфолін 3-метил-1,2,4- триазолін-5-тіоацетат, патент України № 1988, кл. А61Д 031/41.

"Тіотриазолін" як активну основу і його лікарські форми у вигляді розчинів для ін'єкцій і таблетки зареєстровані МОЗ України 31 травня 1994 року, реєстраційні посвідчення № 94/85/1, № 94/85/2, № 94/85/3 і № 94/85/4.

Недопоміжкою зазначених лікарських форм із тіотриазоліном є недостатня доступність активної основи при використанні таблеток при лікуванні гепатитів у людей похилого віку і неможливість їх застосування для лікування ерозивно-виразкових захворювань слизових оболонок.

Відомі ранозагоюючі супозиторії, у яких як активний компонент використовується метилурацил, а як основа - жир (МД Машковский "Лекарственные средства" М, 2000 Вид 14, т. 2, с. 160-161).

Супозиторії з метилурацилом досить ефективні при їхньому використанні в якості ранозагоюючого засобу, але не володіють гепатопротекторними властивостями і відповідно не використовуються для лікування гепатитів.

Цю форму лікарського засобу приймаємо за прототип, як найбільш близьку за формою й основними фармакологічними ознаками.

В основу винаходу поставлена задача розробки лікарської форми для лікування гепатитів і ерозивно-виразкових поразок слизових оболонок, що забезпечує високу фармакотерапевтичну ефективність і скорочення тривалості лікування.

Рішення поставленої задачі забезпечує ранозагоюючі супозиторії, що вміщують активний компонент і жирову основу за рахунок того, що як активний компонент містить тіотриазолін, а як жирову основу - твердий жир, наприклад гідрогенізовану соняшникову олію, при наступному співвідношенні компонентів.

- тіотриазолін 0,2 ( $\pm 10\%$ )

- жир 2,2 ( $\pm 15\%$ )

При цьому кожен супозиторій містить 0,18-0,22 г тіотриазоліна, а загальна маса складає 2,28-2,52 г

Клінічний ефект від використання винаходу

Супозиторії тіотриазоліну при ректальному та вагінальному введенні в 3,5 рази підвищують біологічну доступність (60%) у порівнянні з таблетками і приведеними аналогами і розширює спектр використання пропонує супозиторіїв у порівнянні з прототипом

Крім того, супозиторії тіотриазоліну не викликають побічних явищ, легко стерпні і не токсичні

Сутність винаходу пояснюється нижчеподаним описом і прикладами його клінічних досліджень

Для виготовлення супозиторіїв по винаходу в кількості 1000 свчок відважують 0,2 кг тіотриазоліна і 2,2 кг твердого жиру, наприклад ідрогенізованої соняшникової олії

У вихідному положенні тіотриазолін має вид безбарвного кристалічного порошку і для готування супозиторіїв по винаходу цей порошок розділюють на кульовому млині. Жир нагрівають до повного танення ( $55-60^{\circ}\text{C}$ ), вносять туди отриманий порошок тіотриазоліну, ретельно перемішують його до одержання однорідної маси, при температурі, зазначеній вище

З отриманої маси виготовляють свічки по 2,4 г методом виливання чи пресування. Готові свічки поміщають в контурну упаковку по 5 штук

Приклади клінічних досліджень супозиторіїв по винаходу. Відповідно до рішення Державного Фармакологічного центру МОЗ України, клінічні дослідження супозиторіїв по 0,2 г тіотриазоліна проведені на базі кафедри гастроентерології і дієтотерапії КМАПО ім. П. Шупика при лікуванні хворих хронічним гепатитом і на кафедрі акушерства і гінекології, Національного медичного університету при неспецифічних ерозивно-виразкових захворюваннях слизової піхви і шийки матки

1 Клінічні дослідження проводилися на двох групах хворих хронічним гепатитом. Всього було обстежено 45 чоловік у віці від 20 до 65 років

Основну групу складали 30 осіб, з них 24 чоловіка і 6 жінок. Контрольну групу склали 15 осіб, з них 10 чоловіків і 5 жінок

Хворі основної групи одержували супозиторії по винаходу з вмістом 0,2 г тіотриазоліна, що вводилися в пряму кишку по одній свічці два рази на добу з інтервалом 12 годин протягом 21 дня

Хворі контрольної групи одержували силібор по 2 таблетки 0,04 г 2 рази на добу, також протягом 21 дня

Тривалість захворювання в обстежених хворих складала від 2 до 11 років. Хворі основної і контрольної груп були адекватні за віком, тривалості та важкості захворювання. До лікування у всіх 45 обстежених хворих відзначалися прояви астеновегетативного синдрому. Усі хворі скаржились на загальну слабкість, підвищену стомлюваність, зниження працездатності, сухість і гіркоту в роті, нудоту, відрижку, зниження апетиту, метеоризм, порушення випорожнення, почуття важкості і болю в правому підребер'ї і епігастральній області

Аналіз біохімічних показників функції печінки виявив підвищення рівня амінотрансфераз і глутамінотрансферази сироватки крові, що обумовлено розвитком синдрому цитолізу і відзеркалює ступінь розвитку хронічного гепатиту, а також підвищення активності лужної фосфатази і рівня білірубину, що свідчить про наявність у хворих холеста-тичного синдрому (табл. 1)

При ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини у всіх хворих було виявлене збільшення розмірів печінки і підвищення ехогенності її структури

Результати динаміки клінічних проявів у хворих обох груп на тлі проведеного лікування відображені в табл. 2

При аналізі отриманих результатів виявлено, що під впливом лікування супозиторіями з тіотриазоліном спостерігалася виражена позитивна динаміка клінічних симптомів захворювання у порівнянні з контрольною групою. Так, після прийому супозиторіїв по винаходу проява астеновегетативного синдрому (загальна слабкість, стомлюваність) зберігалася через 5 днів від початку лікування в 17 хворих (56,6%), а по закінченні проведеного курсу лікування - у 5 хворих (16,7%)

У контрольній групі, на тлі прийому силібору, через 5 днів від початку лікування загальна слабкість і стомлюваність зберігалася в 13 хворих (86,7%), а після закінчення лікування - у 9 хворих (60%)

Прийом супозиторіїв, по винаходу, сприяв також зниженню виразності і частоти наступних проявів диспепсичного синдрому, як почуття гіркоти в роті, метеоризм, порушення випорожнення (табл. 2), що обумовлено поліпшенням процесів жовчоутворення і жовчовиділення, а також нормалізацією травлення

У всіх хворих основної групи на тлі прийому супозиторіїв, по винаходу, відзначене зменшення болю в правому підребер'ї і зменшення розмірів печінки. Стабілізувалася пігментуюча функція печінки, що виявлялося статистично достовірним зниженням рівня загального, прямого і непрямого білірубину, знизилася ферментативна активність лужної фосфатази

У хворих основної групи було також відзначене більш виражене зниження активності гамма-глутамінотрансферази, амінотрансфераз

Використання супозиторіїв, по винаходу, сприяло підвищенню вмісту альбуміну в сироватці крові і зниженню показників тимолової проби (табл. 1)

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини також показало більш виражену позитивну динаміку в основній групі хворих, що виявлялося в зменшенні розмірів печінки на 1-2 см і зниженні її ехогенності

Оцінка ефективності впливу супозиторіїв, по винаходу, на динаміку клінічних проявів хронічного гепатиту

1. Значне поліпшення в 20 хворих
2. Незначні поліпшення в 9 хворих
3. Без змін в одного хворого
4. Погіршень не відзначено

Аналіз проведених досліджень дозволив зробити наступні висновки по оцінках дослідників і хворих

1 Супозиторії, по винаходу, є ефективним засобом лікування хворих хронічним гепатитом з помірною активністю у фазі загострення

2 Дослідження супозиторіїв на хворих супроводжувалося поліпшенням клінічної картини, значним зменшенням проявів астеничного синдрому

3 Супозиторії, по винаходу, сприяють нормалізації показників пігментного обміну і зниженню рівня лабораторних показників цитолітичного синдрому

4 Супозиторії по винаходу відрізняються хорошою переносимістю і відсутністю побічних ефектів

II Клінічні дослідження проводилися в двох групах хворих з неспецифічними ерозивно-виразковими поразками слизової піхви і шийки матки

Усього обстежено 45 осіб у віці від 18 до 60 років з наявністю неспецифічних ерозивно-виразкових проявів. Основну групу склали 30 жінок, контрольна група - 15 жінок

По нозології хворі основної групи були розподілені в такий спосіб:

- атрофічний кольпіт - 12 осіб,
- гострий вірусний вульвовагініт - 6 осіб,
- неспецифічний кольпіт - 3 особи,
- ендочервіцит - 3 особи,
- післяпологова виразка піхви - 4 особи,
- ерозія шийки матки, кольпіт - 2 особи

Середній вік хворих складав 50 років, з них:

- 20-30 років - 9 осіб,
- 31 -40 років - 3 особи,
- 41-50 років - 3 особи,
- 51-60 років - 9 осіб,
- старше 60 років - 6 осіб

Еквівалентно приведеним клінічним і віковим показникам формувалася і контрольна група

Оцінка суб'єктивних скарг хворим проводилася по наступним параметрам:

- печіння і сверблячка в піхві,
- наявність виділень з піхви,
- характер виділень

При огляді піхвової частини шийки матки, стінок піхви і вульви оцінювали колір і рельєф слизової оболонки, розміри і глибину виразкового дефекту, стан прилеглих тканин, наявність і характер виділень, ступінь епітелізації дефекту слизової

При обстеженні хворих до лікування в жінок з атрофічним кольпітом виявлена атрофія слизової піхви, осередкова гіперемія шийки матки, легка травматизація слизової при дослідженні за допомогою дзеркал, дефекти слизової піхви

Суб'єктивно хворі відзначали сухість у піхві, сверблячку, печіння, у чотирьох хворих був діагностован гнійний кольпіт із гнійними виділеннями з піхви

Хворим контрольної групи проводили лікування за загальноприйнятою методикою з застосуванням естрогенвміщуючих препаратів

Хворим основної групи вводили в піхву супозиторії з тіотриазоліном протягом 14 днів. У випадку повної епітелізації дефектів, лікування припинялося

Перед введенням препаратів хворим обох груп проводили санацію піхви антисептиками (етоній, фурацилін, KMnO<sub>4</sub>, відвари трав)

Висока ефективність супозиторіїв, по винаходу, мала місце в 19 жінок основної групи з атрофічним кольпітом і післяпологовою виразкою піхви

У процесі лікування супозиторіями, по винаходу, зникли суб'єктивні відчуття на 3-й день від початку лікування, повна епітелізація виразкових дефектів спостерігалася до 7-10 дня від початку лікування

У контрольній групі (застосування естрогенвміщуючих препаратів) тривалість лікування складала 11 днів

У групі жінок з післяпологовими виразками піхви, у результаті застосування супозиторіїв, по винаходу, відзначене зникнення набряку тканин, епітелізація раневої поверхні на 5-6 день, що значно зменшує терміни їхнього перебування в стаціонарі

На підставі суб'єктивних симптомів і відчуттів, а також на підставі об'єктивних даних, отриманих у процесі клінічних досліджень, відзначена гарна переносимість супозиторіїв, по винаходу, і відсутність побічного ефекту

Як видно з приведених вище прикладів клінічних досліджень, супозиторії, по винаходу, мають більш широкий спектр застосовності, підвищують ефективність лікування і скорочують тривалість лікування, у порівнянні з відомими лікарськими препаратами того ж призначення

Таблиця 1

Біохімічні показники крові у обстежених хворих на гепатит до і після лікування

Показники	Здорові	Основна група (n=30)		Контрольна група (n=15)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Білірубін, мкмоль/л	17,3±1,3	28,3±1,3	19,8±1,3 P<0,05	29,3±2,0	23,6±2,1 P<0,05
АЛТ, мкмоль/ч л	0,48±0,08	1,43±0,11	0,56±0,09 P<0,01	1,44±0,12	0,96±0,11 P<0,05
АСТ, мкмоль/ч л	0,32±0,05	1,18±0,06	0,52±0,06 P<0,01	1,16±0,10	0,86±0,06 P<0,05
Гама-глутамінтрансфераза, е л	38,7±8,5	168,6±6,9	64,8±1,4 P<0,01	164,8±7,2	118,6±3,6 P<0,05

Продовження табл. 1

Показники	Здорові	Основна група (n=30)		Контрольна група (n=15)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Лужна фосфатаза, е л	250,8±5,6	340,8±8,6	256,7±6,2 P<0,05	338,8±8,4	286,4±7,3 P<0,05
Тимолова проба	4,8±0,7	8,4±1,1	7,6±0,6 P<0,05	8,8±0,8	6,8±0,7 P < 0,05
Альбумін, г/л	50,3±1,2	47,3±0,5	51,3±0,6 P < 0,05	47,8±0,8	49,2±0,8 P<0,05
γ-глобулін відносно, %	16,4±0,6	27,3±0,6	23,5±0,5 P < 0,05	27,2±0,5	26,3±0,4 P < 0,05

Таблиця 2

Динаміка клінічних проявів у обстежених хворих на гепатит в процесі лікування

Прояви	Частота					
	Основна група (n=30)			Контрольна група (n=15)		
	До лікування	Через 5 днів	Після лікування	До лікування	Через 5 днів	Після лікування
Загальна слабкість	30 100%	17 56,6%	5 16,7%	15 100%	13 86,7%	9 60%
Зниження апетиту	30 100%	17 56,6%	10 33,4%	15 100%	12 80%	8 53,3%
Нудота та пркота у роті	28 93,3%	16 53,3%	3 10%	14 93,3%	11 73,3%	6 40%
Почуття ваги та болю у правому підребер'ї	30 100%	8 26,7%	3 10%	15 100%	12 80%	7 46,6%
Метеоризм	30 100%	20 66,7%	8 26,7%	15 100%	12 80%	8 53,3%
Порушення випорожнення	18 60%	12 40%	7 23,3%	8 53,3%	7 46,6%	6 40%
Сверблячка шкірних покривів	12 40%	6 20%	2 6,7%	6 40%	5 33,3%	3 20%
Желтушність	12 40%	6 20%	3 10%	6 40%	5 33,3%	3 20%
Лихоманка	14 46,6%	7 23,3%	2 6,7%	6 40%	4 26,6%	2 13,3%

Тираж 50 екз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03