



УКРАЇНА

(19) UA (11) 44173 (13) U
(51) МПК (2009)
A61K 31/00
A61K 9/02

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ У ФОРМІ СУПОЗИТОРІЇВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПРОКТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

1	2
(21) u200902766 (22) 25.03.2009 (24) 25.09.2009 (46) 25.09.2009, Бюл.№ 18, 2009 р. (72) КОНДРАТЮК НАТАЛІЯ АНАТОЛІЇВНА, КУЦЕНКО ТЕТЯНА ОЛЕКСАНДРІВНА, МЕРЗЛІКІН СЕРГІЙ ІВАНОВИЧ, ДМИТРИЄВСЬКИЙ ДМИТРО ІВАНОВИЧ, ГРУДЬКО ВОЛОДИМИР ОЛЕКСІЙОВИЧ (73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ (57) 1. Фармацевтична композиція у формі супозиторіїв для лікування проктологічних захворювань з вмістом анестезину як діючої речовини та поліетиленоксиду-400 у складі основи, яка відрізняється тим, що додатково містить як діючі речовини натрієву сіль 4-ацетилсукцинанілової кислоти та (±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонову кислоту, а до складу основи введено пропіленгліколь та проксанол-268 при наступному співвідношенні компонентів (г на супозиторій): натрієва сіль 4-	ацетилсукцинанілової кислоти (±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)- 1,2,2-триметилциклопентанкарбонова кислота анестезин поліетиленоксид-400 пропіленгліколь проксанол-268 0,1-0,2 0,05-0,1 0,6-0,7 0,9-1,0 1,1-1,2. 2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що містить компоненти при наступному співвідношенні (г на супозиторій): натрієва сіль 4-ацетилсукцинанілової кислоти (±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)- 1,2,2-триметилциклопентанкарбонова кислота анестезин поліетиленоксид-400 пропіленгліколь проксанол-268 0,1 0,125 0,1 0,615 0,94 1,12.

Корисна модель відноситься до фармації і медицини, зокрема до фармацевтичних композицій у формі супозиторіїв для лікування проктологічних захворювань, а саме геморою, анальних тріщин, проктиту та його ускладнень.

Розробка нових високоефективних лікарських препаратів для терапії проктологічних захворювань залишається важливою проблемою колопроктології внаслідок поширеності даних захворювань і обмеженості вітчизняних комбінованих лікарських препаратів, які б діяли на основні уражені тканини-мішені прямої кишки та забезпечували при цьому комплексне раціональне лікування [1].

Відомий лікарський засіб у формі супозиторіїв «Анузол» [2], який містить ксероформу 0,10г, екстракту красавки 0,02г, цинку сульфату 0,05г, гліцерину дистильованого 0,12г та жирову основу до 2-

2,5г. Препарат має спазмолітичні, анальгетичні та протизапальні властивості, які сприяють загоєванню ран слизової оболонки прямої кишки.

Проте зазначений засіб небажано приймати водіям та іншим особам, робота яких пов'язана з підвищеною концентрацією уваги, можливе виникнення психомоторного збудження, судом та затримка сечі, препарат протипоказаний при глаукомі та аденомі передміхурової залози.

Відомі також супозиторії для лікування геморою, тріщин заднього проходу, свербіжу та спазмів «Анестезол» [3]. До його складу входить анестезину 0,10г, вісмуту субгалату 0,04г, цинку оксиду 0,02г, ментолу 0,004г. Основою є сплав поліетиленоксидів - 1500 та 400. Супозиторії мають проти-запальну, протимікробну та знеболювальну дію.

U
(13)

(11) 44173

UA
(19)

Серед недоліків зазначеного препарату слід визначити відсутність репаративної дії та високу осмотичну активність супозиторної основи, яка містить тільки сплав поліетиленоксидів і підсушує слизову оболонку кишки та перешкоджає репаративним процесам.

Найближчими до заявленої композиції є супозиторії з метилурацилом виготовлені на гідрофільній поліетиленоксидній основі. [4] Супозиторії проявляють репаративний, протизапальний ефект.

Проте супозиторії протипоказані при гострих і хронічних лейкоемічних формах лейкозу, злоякісних захворюваннях кісткового мозку, а також існує можливість виникнення алергічних шкірних реакцій (уртикарний висип), головного болю, запаморочення.

Серед недоліків даного препарату слід також зазначити високу осмотичну активність поліетиленоксидної основи, завдяки чому подразнюється слизова оболонка прямої кишки, виникають побічні реакції, такі як свербіж та печіння.

Завданням корисної моделі є створення нової фармацевтичної композиції у формі супозиторіїв шляхом використання в одній лікарській формі активних діючих речовин натрієвої солі 4-ацетилсукцинанілової кислоти, (\pm)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти та анестезину у заданому співвідношенні у поєднанні з основою, яка містить поліетиленоксид-400 (ПЕО-400), пропіленгліколь (ПГ) та проксанол-268, завдяки чому досягається посилений ефект дії компонентів, в результаті чого одержують лікарський засіб з вираженим широким спектром фармакологічної активності, ефективний при лікуванні проктологічних захворювань.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що у фармацевтичну композицію у формі супозиторіїв для лікування проктологічних захворювань з вмістом анестезину в якості діючої речовини та поліетиленоксиду-400 у складі основи згідно з корисною моделлю передбачено додатковий вміст діючих речовин натрієвої солі 4-ацетилсукцинанілової кислоти (сукцифенат) та (\pm)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти (діакамф), а до складу основи додатково введено пропіленгліколь та прокса-нол-268 при наступному співвідношенні компонентів (г на один супозиторій):

натрієва сіль 4-ацетилсукцинанілової кислоти	0,1-0,15
(\pm)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонова кислота	0,1-0,2
анестезин	0,05-0,1
поліетиленоксид-400	0,6-0,7
пропіленгліколь	0,9-1,0
проксанол - 268	1,1-1,2.

Оптимальний варіант заявленого засобу згідно з корисною моделлю містить компоненти при наступному співвідношенні (г на один супозиторій):

натрієва сіль 4-ацетилсукцинанілової кислоти	0,1
(\pm)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-	0,125

триметилциклопентанкарбонова кислота

анестезин	0,1
поліетиленоксид-400	0,615
пропіленгліколь	0,94
проксанол-268	1,12

До складу діючих речовин фармацевтичної композиції введено натрієву сіль 4-ацетилсукцинанілової кислоти (сукцифенат), що має гемостатичну активність [5]. Сукцифенат перевищує активність вікасолу за гемостатичною дією майже в 1,5 рази, за широтою терапевтичної дії - в 27 разів, при цьому дана сполука в 13,6 разів менш токсична, ніж відомі гемостатики і відноситься за класифікацією К.К.Сидорова до практично нешкідливих речовин. Він позитивно впливає на підвищення проходження трьох фаз гемокоагуляції, має виражену антифібринолітичну активність у сполученні з низькою токсичністю.

У заявленій фармацевтичній композиції кількість сукцифенату визначена експериментально і складає 0,1-0,15г на один супозиторій. Зменшення вмісту сукцифенату від 0,1г на один супозиторій, викликає пониження його фармакологічної дії. Збільшення понад 0,15г не є доцільним, оскільки виникає ризик виникнення побічної дії. Оптимальний вміст сукцифенату складає 0,1г на один супозиторій.

Однією з діючих речовин заявленої фармацевтичної композиції є (\pm)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонова кислота (діакамф), яка підвищує чутливість тканин до інсуліну [6]. Проте, аналіз джерел інформації не виявив відомостей про здатність вказаної сполуки позитивно впливати на деструктивно-запальні процеси у прямій кишці та про застосування її у проктології.

Кількість діакамфу в супозиторіях визначена експериментальним шляхом і складає 0,1-0,2г на один супозиторій. Якщо вміст діакамфу менший за 0,1 г на один супозиторій, то спостерігається суттєве зниження специфічної активності. Збільшення вмісту понад 0,2г на супозиторій недоцільне, тому що специфічна активність стабілізується, а витрати діючої речовини зростають.

Анестезин є активною місцевоанестезуючою речовиною [3]. Показанням до застосування анестезину при проктологічних захворюваннях є анальний зуд, тріщини, геморої. Ця речовина при високих анестезуючих властивостях має низьку токсичність і цим вигідно відрізняється від інших анестетиків.

Кількість анестезину в заявленій композиції складає 0,05-0,1г на один супозиторій. Якщо вміст анестезину менший 0,05г, це викликає зниження місцевоанестезуючого ефекту, а збільшення понад 0,1г не призводить до суттєвого підвищення активності. Оптимальним є вміст анестезину 0,1г на один супозиторій.

Проксанолова супозиторна основа з вмістом поліетиленоксиду-400, пропіленгліколю та проксанолу-268 була підібрана експериментально. Завдяки оптимальному співвідношенню компонентів ця основа є найбільш доцільною, бо сприяє оптимальному вивільненню діючих речовин, є хімічно

індиферентною по відношенню до компонентів препарату та зручна у технологічному плані при приготуванні супозиторіїв.

ПЕО-400 у складі супозиторіїв, забезпечує абсорбцію виділень із прямої кишки. Кількість ПЕО-400 була обрана на підставі вивчення осмотичних властивостей і може варіювати від 0,6 до 0,7г у складі супозиторію. При збільшенні кількості ПЕО-400 понад 0,7г на один супозиторій є можливість виникнення побічних реакцій (зокрема, місцево подразнюючої та висушуючої дії). При зменшенні кількості ПЕО-400 від 0,6г буде проходити неповна адсорбція виділень.

Доцільність введення до складу лікарської форми пропіленгліколю, обумовлена його здатністю до змочування, а також він сприяє вивільненню та penetрації лікарських речовин. Кількість пропіленгліколю для приготування супозиторіїв знаходиться в межах 0,9-1,0г на один супозиторій. Даний діапазон обраний для забезпечення максимально можливого розчинення діючої речовини без втрати необхідних структурно-механічних властивостей лікарської форми. Зменшення кількості пропіленгліколю від 0,9г призводить до зменшення розчинення діючих речовин (сукцифенату, діакамфу), а при збільшенні понад 1,0г знижується стійкість супозиторіїв до руйнування.

Проксанол-268 у складі супозиторної основи є формоутворювачем, який забезпечує оптимальні структурно-механічні властивості та сприяє покращенню мікроциркуляції у тканинах. Кількість проксанолу-268 визначена в межах 1,1-1,2г на один супозиторій. Якщо вміст проксанолу-268 менший 1,1г спостерігається погіршення консистентних властивостей супозиторіїв, а кількість понад 1,2г призводить до збільшення часу розчинення супозиторіїв.

Заявлений лікарський засіб може бути одержаний за допомогою використання стандартного обладнання наступним чином:

натрієву сіль 4-ацетилсукцинанілової кислоти (сукцифенат) та анестезин розчиняють по-черзі у пропіленгліколі при підігріванні та перемішуванні. Необхідну кількість дрібнодисперсного порошку (\pm)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти (діакамфу) додатково подрібнюють з отриманим розчином діючих речовин у пропіленгліколі. Окремо на водяній бані розплавляють проксанол-268 у присутності поліетиленоксиду-400. Отримані суміші об'єднують, перемішують до одержання однорідної маси і формують супозиторії.

Маса супозиторію заявленої композиції може коливатися у межах 2,5-3,2г

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1.

Розрахункова маса компонентів супозиторіїв склала 100,0г сукцифенату, 125,0г діакамфу, 100,0г анестезину, 615,0г поліетиленоксиду-400, 940,0г пропіленгліколю, 1120,0г проксанолу-268.

Для виготовлення супозиторіїв були відважені компоненти зі збільшенням мас на відсоток технологічних витрат (у прикладі не зазначені).

При підігріванні та перемішуванні сукцифенат та анестезин по черзі розчиняють у пропіленгліколі. До дрібнодисперсного порошку діакамфу додають частинами розчин пропіленгліколю з сукцифенатом і анестезином та добре перемішують до одержання однорідної маси. Проксанол-268 розплавляють на водяній бані у присутності поліетиленоксиду-400. Отримані суміші об'єднують і ретельно перемішують. Готову однорідну супозиторну масу розливають у форми, які для охолодження, поміщають у холодильник на 60 хвилин.

Одержують 1000 супозиторіїв масою 3,0г зі складом компонентів в г на 1 супозиторій:

натрієва сіль 4-ацетилсукцинанілової кислоти	0,1
(\pm)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти	0,125
анестезин	0,1
поліетиленоксид-400	0,615
пропіленгліколь	0,94
проксанол-268	1,12.

Приклад 2.

Вивчення специфічної активності фармацевтичної композиції у формі супозиторіїв проводили у співвідношенні з препаратом порівняння на загальноживаній моделі формалінового проктиту [7].

У безпородних білих щурів масою 200-250г викликали формаліновий проктит шляхом дворазового введення 15% розчину формаліну протягом 3 днів з інтервалом в 1 день. Даний токсикант вводили ректально в дозі 0,2мл/100г маси тварини. Досліджуваний препарат та препарат порівняння (супозиторії з метилурацилом) вводили у лікувально-профілактичному режимі (паралельно з формуванням патології) ректально 1 раз на день щоденно, по 1 свічці на тварину.

Лабораторних тварин поділили на 4 групи:

1. Інтактний контроль, n=6
2. Контрольна патологія (неліковані тварини з патологією), тварини з модельною патологією, n=6
3. Ліковані досліджуваними супозиторіями; тварини з модельною патологією, n=6
4. Ліковані супозиторіями з метилурацилом, n=6

По закінченні експерименту, тривалість якого склала 7 днів, тварин виводили з досліду в умовах евтаназії, вилучали пряму кишку та проводили її макроскопічне дослідження.

Показниками важкості ураження та, відповідно, фармакологічної активності досліджуваних об'єктів, при макроскопічному вивченні були наявність та вигляд ділянок некрозу та виразок, наявність набряку, гіперемії, порушення складчастості та крововиливів у слизовій оболонці прямої кишки, виражені в балах (за шкалою 0-36.).

Результати досліджень наведені у таблиці.

Таблиця

Макроскопічне дослідження впливу заявлених супозиторіїв на слизову оболонку прямої кишки щурів на моделі формалінового проктиту у порівнянні з контролем та препаратом порівняння

Групи тварин	Показники вираженості у балах:				
	некрозу, виразок	набряку	порушення складчастості	гіперемії	геморагій
Інтактний контроль, n=6	0	0	0	0	0
Контрольна патологія, n=6	2,60±0,38	2,40±0,19	2,40±0,19	2,40±0,38	2,60±0,19
Ліковані досліджуваними супозиторіями, n=6	1,17±0,48*	0,83±0,32*	0,83±0,32*	0,50±0,32**	0,67±0,32*
Ліковані супозиторіями з метилурацилом, n=6	1,50±0,16*	1,17±0,48*	1,17±0,32*	1,50±0,16	1,00±0,32*

Примітка: * - достовірно по відношенню до групи контрольної патології (P<0,05);

** - достовірно по відношенню до препарату порівняння (P<0,05).

Аналіз даних таблиці свідчить про те, що на тлі сформованої патології заявлена фармацевтична композиція у формі супозиторіїв є досить ефективною за всіма досліджуваними показниками, перевищуючи дію відомого препарату - супозиторіїв з метилурацилом.

Таким чином заявлено фармацевтичну композицію у формі супозиторіїв ефективну для лікування проктологічних захворювань.

Всі компоненти заявленої фармацевтичної композиції є нетоксичними, доступними, дозволеними до медичного застосування.

Заявлені супозиторії завдяки своєму складу проявляють виражену комплексну терапевтичну дію та є ефективними при проктиті. Отже, заявлений засіб може бути рекомендований для лікування деструктивно-запальних захворювань прямої кишки: геморою, проктиту, анальних тріщин та інших хвороб.

Заявлена фармацевтична композиція може бути виготовлена в умовах фармацевтичного підприємства за стандартною технологічною схемою на типовому обладнанні.

Джерела інформації:

1. Ривкин В.Л., Капуллер Л.Л. Клиническая колопроктология. – М.: Медицина, 2001. - 184с.

2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15-е изд., перераб. испр. и доп. - М: Новая волна, 2006. - С.211.

3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15-е изд., перераб. испр. и доп. - М: Новая волна, 2006. - С.307-308.

4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15-е изд., перераб. испр. и доп. - М: Новая волна, 2006. - С.706-707

5. Кононенко Н.М. Механізм антифібринолітичної дії сукцифенату /Н.М. Кононенко, А.І. Березнякова //Одеський медичний журнал. - 2004. - №1(81). - С.10-13.

6. Декл.пат. 45335А Україна. Антидіабетичний засіб «Діакамф», який проявляє цукрознижуючу, антидіабетогенну та антиоксидантну дію. Бюл. №4 /Промислова власність. - 2002. - №4. - 21с.

7. Карбушева І.В. Експериментальне вивчення фармакологічної ефективності нового поліфенольного препарату альтану при виразкових колітах. - Автореф.дис...канд.біол.наук. - Одеса. - 2002. - 17с.