



УКРАЇНА

(19) UA (11) 85106 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 36/00

A61K 131/00 (2008.01)

A61P 29/00

A61K 9/02

A61P 19/00

A61P 15/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ЗАСІБ "ЛІПОРОЗОЛ" У ФОРМІ СУПОЗИТОРІЇВ

1

(21) а200701680

(22) 19.02.2007

(24) 25.12.2008

(46) 25.12.2008, Бюл.№ 24, 2008 р.

(72) ДЕМ'ЯНЕНКО ВІКТОР ГРИГОРОВИЧ, UA,
ДЕРИМЕДВІДЬ ЛЮДМИЛА ВІТАЛІЇВНА, UA, ДЕ-
М'ЯНЕНКО ДМИТРО ВІКТОРОВИЧ, UA, ЖЕЖЖАХ
САМЕР(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-
ВЕРСИТЕТ, UA

(56) UA A42300, 15.10.2001.

US A6485752, 26.11.2002.

UA C2 3131032, 16.12.2002.

UA A68926, 15.08.2004.

UA A34299, 16.10.2001.

UA A31032, 15.12.2000.

Дем'яненко В.Г., Жежжах Самер, Дем'яненко Д.В.
Вивчення фізико-хімічних і реологічних властиво-
стей супозиторіїв з ліпофільним екстрактом шип-
шини // Вісник фармації.- 2006.- Т.47, № 3.- С. 18-
21.Товстуха Є.С. Фітотерапія.-3-є вид., перероб. і
доп.- К.: Оріони, 2000.- С. 357-358.Дем'яненко В.Г., Жежжах Самер, Дем'яненко Д.В.
Разработка методик контроля качества липофи-
льного экстракта плодов шиповника // Фармаком.-
2006.- № 3.- С. 56-63.Привалова Э.Г., Никитюк В.Г. Липохромин - новое
эффективное лекарственное средство
//Провизор.- 2000.- №3.

2

(57) 1. Протизапальний засіб у формі супозиторіїв,
що містить рослинний ліпофільний комплекс та
жирову основу, який **відрізняється** тим, що як
діючу речовину використовують ліпофільний ком-
плекс з плодів шипшини, одержаний екстракцією
сировини зрізаним дифторхлорметаном з вміс-
том галактоліпиду (2S)-1,2-ді-О-[(9Z, 12Z, 15Z)-
окта-дека-9,12,15-триєноіл]-3-О-β-D-
галактопіранозилгліцеролу не менше 0,4 мас. %.2. Протизапальний засіб за п. 1, що вводиться ре-
ктально або вагінально, який **відрізняється** тим,
що до складу основи додатково введений емуль-
гатор, а засіб містить компоненти при наступному
співвідношенні на 1 супозиторій (г):

ліпофільний комплекс з плодів шипшини	0,1-0,3
жирова основа	2,0-3,875
емульгатор	0,025-0,4.

3. Протизапальний засіб за пп. 1, 2, який **відрізня-
ється** тим, що як жирову основу містить основи,
вибрані з групи твердий жир або інші фармацевти-
чно прийнятні жирові основи.4. Протизапальний засіб за пп. 1-3, який **відрізня-
ється** тим, що як емульгатор містить емульгатори,
вибрані з групи моногліцериди дистильовані або
твіні, або спени, або мірі, або жирощукри, або
суміші зазначених речовин, або інші фармацевти-
чно прийнятні емульгатори.

Винахід відноситься до фармації та медицини,
зокрема до протизапальних лікарських засобів
рослинного походження у формі супозиторіїв.

Відомі протизапальні засоби переважно сис-
темної дії у формі ректальних супозиторіїв „Дик-
лофенак“, „Парацетамол“, „Піроксикам“ тощо, в
яких діючими речовинами є синтетичні нестероїдні

субстанції [1]. До недоліків цих засобів можна від-
нести значні побічні явища, які роблять неможли-
вою тривалу терапію, зокрема хвороб опорно-
рухового апарату.

Відома композиція та спосіб зниження болю у
суглобах, що базується на застосуванні різних
лікарських форм з концентратом плодів шипшини

(19) UA (11) 85106 (13) C2

та риби'ячого жиру [2]. Однак, ефективність препаратів досягається лише при дозах 1,3-2,6г риби'ячого жиру та 5,0г концентрату плодів шипшини, що викликає незручності у застосуванні, неприємні органолептичні властивості та технологічні труднощі при введенні діючих речовин до складу лікарської форми.

Відомі супозиторії на основі екстракту плодів шипшини, одержаного екстракцією зрідженим вуглецю діоксидом, призначені для лікування деяких проктологічних та гінекологічних захворювань [3]. Проте, зазначені засоби мають переважно місцеву дію. Крім того, желатиново-гліцеринаова основа таких супозиторіїв є досить нестійкою до мікробної контамінації.

Найбільш близьким до заявленого є лікарський засіб „Ліпохромін" у формі супозиторіїв на основі твердого жиру з вмістом ліпохроміну 7,2-8,4мас.%, одержаного шляхом екстракції жому плодів шипшини (відходів виробництва препарату „Холосас") з використанням токсичного екстрагенту метиленхлориду [4]. При цьому одержаний екстракт містить відносно невисоку концентрацію комплексу біологічно активних речовин (БАР). Крім того, даний лікарський засіб не містить поверхнево-активних речовин, що погіршує його системну біодоступність.

Завданням винаходу є створення нового протизапального засобу рослинного походження у формі супозиторіїв, в якому шляхом використання в якості активної речовини ліпофільного комплексу з плодів шипшини (ЛКПШ), одержаного екстракцією останніх (без розділення на м'якоть та насіння) зрідженим дифторхлорметаном, та введенням до складу суп ози-і орної основи емульгатора як поверхнево-активної речовини, одержують засіб з більш високою фармакологічною активністю та системною біодоступністю у порівнянні з існуючими засобами, причому заявлений засіб одержуються за простою, доступною технологією.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що у протизапальному засобі у формі супозиторіїв, що містить рослинний ліпофільний комплекс та жирову основу, згідно з винаходом як діючу речовину використовують ліпофільний комплекс з плодів шипшини, одержаний екстракцією сировини зрідженим дифторхлорметаном, з вмістом галактоліпиду (25)-1,2-ди-(7-[(9Z, 12Z, 15Z)-октадека-9,12,15-трієноїл]-3-О-β-D-галактопіранозил-гліцеролу не менше 0,4 мас.%.

Заявлений засіб для місцевого або системного застосування, що вводиться ректально або вагінально, додатково містить емульгатор та вміщує компоненти при наступному співвідношенні на 1 супозиторій (г):

ліпофільний комплекс з плодів шипшини	0,1-0,3
жирова основа	2,0-3,875
емульгатор	0,025-0,4

Згідно з винаходом засіб в якості жирової основи містить твердий жир або Вітепсол або Мазупол або інші фармацевтичне прийнятні жирові основи.

Заявлений засіб в якості емульгатору містить моногліцериди дистильовані або твіни або спени

або мірі або жирощукри або суміші зазначених речовин або інші фармацевтично прийнятні емульгатори.

Позитивний результат, якого досягають при здійсненні винаходу, полягає у підвищенні протизапальної активності заявленого засобу, а також можливості забезпечення як місцевої, так і системної дії.

Активною субстанцією заявленого засобу „Ліпорозол" є ліпофільний комплекс з плодів шипшини (ЛКПШ), який одержують шляхом екстракції подрібнених плодів шипшини зрідженим дифторхлорметаном (хладоном-22) під тиском. ЛКПШ містить тригліцериди ненасичених жирних кислот, вільні ненасичені жирні кислоти, фітостероли, вітаміни А, Е, каротиноїди та галак-толіпід (2S)-1,2-ди-(9-[(9Z,12Z,15Z)-окта-дека-9,12,15-трієноїл]-3-О-β-D-галак-топіранозил-гліцерол (ДОТГГ), який обумовлює протизапальну активність [5].

ЛКПШ, запропонований авторами для одержання заявленого засобу, стандартизований за вмістом ДОЛІ та β-каротину і повинен містити не менше 0,4% галактоліпиду ДОТГГ та не менше 0,45% суми каротиноїдів у перерахунку на β-каротин.

Механізм дії ЛКПШ полягає у синергічній комбінації антиоксидантних, мембраностабілізуючих властивостей, інгібуванні медіаторів запалення та пригніченні хемотаксису нейтрофілів.

Заявлений кількісний вміст стандартизованого ЛКПШ є необхідним і достатнім для досягнення вираженої протизапальної активності. Зменшення кількості ЛКПШ нижче 0,1г в 1 супозиторії призводить до зниження фармакологічної активності засобу, а його збільшення понад 0,3г в 1 супозиторії не супроводжується адекватним ростом активності препарату і є економічно недоцільним.

Вибір жирової основи заявленого засобу, переважно твердого жиру, або інших фармацевтичне прийнятних жирових основ базується на легкій розчинності в ній ЛКПШ, її стабільності та доступності. Використання основи у кількостях менше заявлених значень призводить до зниження механічної міцності, температур плавлення та застигання супозиторіїв, що погіршує їх споживачські властивості, особливо при підвищеній температурі. При збільшенні вмісту основи маса супозиторію виходить за межі, встановлені фармакопеею України.

Вибір типу емульгатору та його концентрації було здійснено експериментальним шляхом на основі вивчення технологічних, реологічних та біофармацевтичних властивостей супозиторіїв. Наявність емульгаторів значно підвищує системну біодоступність ЛКПШ, тобто забезпечує системну дію препарату у поєднанні з місцевою дією.

Заявлений засіб у формі супозиторіїв може бути використаний як для ректального, так і для вагінального введення.

Кількісне та якісне співвідношення компонентів заявленого засобу та його варіантів є новим, невідомим з джерел інформації.

Заявлений засіб одержують наступним чином: в реакторі з мішалкою при температурі 70°C роз-

топлюють жирову основу з емульгатором; охолоджують до 35-45°C, частину одержаного розплаву переносять в інший реактор, де змішують з ЛКПШ при температурі 35-45°C, отриманий концентрат гомогенізують з рештою основи; супозиторну масу фасують у контурну чарункову упаковку, охолоджують до 5-15°C, наносять маркування та пакують у пакки.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1

Заявлений засіб оптимального складу одержували таким чином. В реактор №1 з лопатевою мішалкою завантажували 37кг твердого жиру, 1кг моногліцеридів дистильованих (МГД), та перемішували при температурі 70°C протягом 10-15 хвилин, охолоджували до 35-45°C. 8кг одержаного розплаву передавали насосом у реактор №2, додавали 2кг ЛКПШ та перемішували при температурі 35-45°C протягом 20-30 хвилин. Додавали решту основи та гомогенізували супозиторну масу протягом 20-25 хвилин. Одержану масу фільтрували та фасували у контурну чарункову упаковку з наступним охолодженням до 5-15°C, наносили маркування та пакували у пакки. Отримували 10000 супозиторіїв наступного складу на 1 супозиторій:

ЛКПШ	0,2г
Твердого жиру	3,7г
Моногліцеридів дистильованих (МГД)	0,1г

Приклад 2

Заявлений засіб з мінімальним вмістом ЛКПШ в межах запропонованого інтервалу одержували аналогічно прикладу 1 за винятком того, що в реактор №1 завантажували 38кг твердого жиру, а в реактор №2 додавали 1кг ЛКПШ. Отримували 10000 супозиторіїв наступного складу на 1 супозиторій:

ЛКПШ	0,1г
Твердого жиру	3,8г
Моногліцеридів дистильованих (МГД)	0,1г

Приклад 3

Заявлений засіб з максимальним вмістом ЛКПШ в межах запропонованого інтервалу одержували аналогічно прикладу 1 за винятком того, що в реактор №1 завантажували 36кг твердого жиру, а в реактор №2 додавали 3кг ЛКПШ. Отримували 10000 супозиторіїв наступного складу на 1 супозиторій:

ЛКПШ	0,3г
Твердого жиру	3,6г
Моногліцеридів дистильованих (МГД)	0,1г

Приклад 4

Заявлений засіб з вмістом ЛКПШ, меншим за заявлену кількість, одержували аналогічно прикладу 1 за винятком того, що в реактор №1 завантажували 38,5кг твердого жиру, а в реактор №2 додавали 0,5кг ЛКПШ. Отримували 10000 супозиторіїв наступного складу на 1 супозиторій:

ЛКПШ	0,05г
Твердого жиру	3,85г
Моногліцеридів дистильованих (МГД)	0,1г

Приклад 5

Вивчення протизапальної активності заявленого засобу проводили на моделі гострого ексудативного запалення, індукованого субплантарним введенням 1% розчину карагеніну, у безпородних щурів-самців масою 180-220г.

Вибір вказаної моделі обумовлений тим, що в розвитку ексудативної стадії запалення беруть участь різні медіа і ори: біогенні аміни, кінінова система, простагландини, лейкотрієни тощо. Тому вивчення ефективності препаратів в перебігу Перших 4 годин досліду дозволяє визначити найбільш оптимальні дози і комбінації для лікування запальних процесів різного генезу.

В експерименті використовували заявлений засіб „Ліпорозол“, склад якого відповідав зразкам, виготовленим за прикладами 1-4. Зазначені зразки вводили ректальне щурам відповідно чотирьох дослідних груп за 30хв до індукції запалення карагеніном.

Тваринам п'ятої дослідної групи вводили препарат порівняння - диклофенак натрію. Контролем були неліковані тварини.

Величину набряку в кожному випадку визначали за різницею об'єму між набряклою і здоровою лапою. Протизапальну активність препаратів оцінювали по здатності зменшувати розвиток набряку порівняно з контролем і виражали у відсотках А%, які показують, наскільки досліджуваний препарат пригніблює розвиток набряку по відношенню до контролю, де величину набряку приймали за 100%. Активність зразків, що вивчалися, і препаратів порівняння розраховували за формулою:

$$A, \% = 100 - \frac{(M_0 - M_3) \cdot 100}{(M_0^K - M_3^K)}$$

де M_0 та M_3 - об'єми відповідно набряклої і здорової лапи в досліді;

M_0^K та M_3^K - об'єми відповідно набряклої і здорової лапи в контролі.

Вимірювання набряку лапи у щурів проводили через 1, 2, 3, 4 і 24 години, враховуючи те, що через 3 години після введення карагеніну спостерігається максимум набряку, який потім поступово зменшується протягом доби.

Результати дослідів представлені в таблиці 1.

Дані таблиці 1 свідчать про те, що зразки, в яких доза ЛКПШ знаходилася в заявленому інтервалі (приклади 1-3), мали високу протизапальну активність, яка на деяких стадіях запалення перевищувала активність диклофенаку натрію.

Засіб за прикладом 4, в якому доза ЛКПШ не відповідала заявленому інтервалу, виявляв значно нижчу протизапальну активність.

Таблиця 1

Вивчення протизапальної активності заявленого засобу

Умови досліджу	Протизапальна активність А (%) у порівнянні з контролем				
	Час після введення карагеніну, годин				
	1 година	2 години	3 години	4 години	24 години
Засіб за прикладом 1	36,1±1,2	37,4±2,1	37,5±1,5	35,0±1,9	94,2±0,4
Засіб за прикладом 2	36,0±1,0	24,4±1,2	24,1±0,6	21,9±1,4	66,0±1,7
Засіб за прикладом 3	36,4±1,7	37,7±2,0	38,0±2,1	36,4±2,4	95,0±1,4
Засіб за прикладом 4	21,4±1,5	17,3±1,2	17,5±1,0	23,1±0,7	26,1±1,7
Диклофенак натрію	30,2±1,2	32,4±1,1	43,5±1,5	47,2±1,1	62,0±1,7

Таким чином, проведені фармакологічні дослідження заявленого засобу „Ліпорозол” підтвердили його ефективність, високий рівень і тривалість протизапальної дії та наявність як місцевого, так і системного ефекту. Заявлений засіб є перспективною альтернативою синтетичним НПЗЗ для тривалого лікування хвороб опорно-рухового апарату, а також може бути використаний у проктології та гінекології. Технологія виробництва препарату є простою, економічно доступною, реалізується на стандартному обладнанні.

Джерела інформації:

1. Лекарственные препараты Украины / Под ред. В.П. Черных, И.А. Зупанца.- Х.: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005.- С. 125, 290, 305.

2. Pat. 6485752 USA, IPC A61K 35/60. Composition and method for alleviating joint pain and stiffness / Otto Torbjorn Hansen, Marianne Hansen, Rein Eydbjorg (USA). - Appl. 23.10.2000; Publ. 26.11.2002.- 8 p.

3. Мухамеджанова Д.М., Киселева Г.С., Юсупова С.Д., Толстокулаков А.Н. Перспективы создания лекарственной формы на основе плодов шиповника // Тез. докл. 4-го Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство», Москва, 8-12 апр. 1997г.- М., 1997.-С.278.

4. Пат. 42300, Україна, МПК 7 А61К35/78. Протизапальний, репаративний та протирадіаційний засіб „Ліпохромін” у формі супозиторіїв. / В.П. Георгієвський, Н.Г. Козлова, І.М. Довга та ін. (Україна); ДП „Державний науковий центр лікарських засобів” (Україна). - Заявл. 27.12.2000; Опубл. 15.12.03, Бюл. №12.-4 с.

5. Larsen E., Kharazmi A., Christensen L.P., Christensen S.B. An anti-inflammatory galactolipid from rose hip (Rosa canina) that inhibits chemotaxis of human peripheral blood neutrophils in vitro // Journal of Natural Products.- 2003.-Vol.66.-P. 994-995.