



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **42611** (13) **U**
(51) МПК (2009)
A61K 36/00
A61K 9/08
A61P 13/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ УРОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ФОРМІ ГЕЛЮ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

1

2

(21) u200901890

(22) 03.03.2009

(24) 10.07.2009

(46) 10.07.2009, Бюл.№ 13, 2009 р.

(72) ЖЕБРОВСЬКА ФІЛЯ ІВАНІВНА, КОСТЮК ГРИГОРІЙ ВІКТОРОВИЧ, БОРЩЕВСЬКА МАРИНА ІЛЛІНІЧНА, ВАНАТ МИХАЙЛО ДМИТРОВИЧ

(73) ЖЕБРОВСЬКА ФІЛЯ ІВАНІВНА, КОСТЮК ГРИГОРІЙ ВІКТОРОВИЧ, БОРЩЕВСЬКА МАРИНА ІЛЛІНІЧНА, ВАНАТ МИХАЙЛО ДМИТРОВИЧ

(57) 1. Засіб для лікування і профілактики урологічних захворювань для перорального застосування, що містить фітоекстракт із суміші рослинних компонентів, ефірні олії рослинного походження та фармацевтично прийнятний носій, який **відрізняється** тим, що як фармацевтично прийнятний носій використовують гелеву основу при такому вмісті компонентів, г:

фітоекстракт	10,00-14,00
ефірні олії	1,45-2,20
гелева основа	решта.

2. Засіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що гелева основа містить модифікатор в'язкості, консервант, ароматизатор та розчинник.

3. Засіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що як модифікатор в'язкості використовують похідні целюлози, такі як гідроксипропілметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксибутилцелюлоза або камедь, таку як ксантанова, аравійська, гуарова, або альгірати, такі як Na-альгірат, K-альгірат, NH₄-альгірат, Mg-альгірат, Ca-альгірат, пропіленгліко-льальгірат, або пектини, такі як карбоксиметиламіло-пектин натрію, або похідні хітину, такі як хітозан.

4. Засіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що як консерванти використовують ніпагін або ніпазол, або сорбінову кислоту, або сорбат калію, або їх суміші.

5. Засіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що як ароматизатори харчові використовують олію апельсинову та/або олію шавлії, та/або олію м'яти, та/або олію сосни гірської, та/або ароматизатори малини або вишні, або банана, або ваніліну, або карамелі.

6. Засіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що як розчинник використовують воду для ін'єкцій.

Корисна модель стосується медицини та хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема створення, виробництва та використання засобів для перорального застосування та може бути використана для лікування і профілактики урологічних захворювань.

Урологічні захворювання (захворювання нирок і сечовивідних шляхів) продовжують залишатися однією з найважливіших причин захворюваності і смертності населення у всьому світі. Як лікарські засоби, що сприяють пригніченню запально-деструктивних процесів, попереджують утворення та ріст конкрементів у нирках і сечовивідних шляхах, відновлюють кількість діючих нефронів, під-

вищують швидкість клубочкової фільтрації в окремому нефроні, широко застосовуються нефропротекторні засоби рослинного походження.

Відомий лікарський засіб на основі густого екстракту збору [Патент РФ №2314116, кл. A61K36/73, A61K36/185, A61K36/45, A61K36/704, A61K36/28, A61P13/00, публ. 2008р.], що містить листя берези, трава горця пташиного, погони курільського чаю, коріння лопуха, плоди горобини звичайної, плоди горобини чорноплідної, трава хвоща польового, погони чорниці, взяті в рівних вагових частинах. Гранули засобу містять 10% сухого екстракту із збору і 90% лактози. Засіб ви-

(13) **U**

(11) **42611**

(19) **UA**

являє антимікробну, протизапальну і м'яку діуретичну дію.

Відомий лікарський засіб «Уровіт» [Патент України №33576, кл. А61К35/78, публ. 2003р.], який містить траву материнки 7,0-8,0г/л, траву чаполочи пахучої 2,8-3,2г/л, траву горця пташиного 7,0-13,0г/л, насіння вівса 7,0-13,0, корені цикорію 7,0-13,0г/л, цукор 48,0-52,0г/л, водно-спиртова суміш міцністю 45% об - решта. Засіб має сечогінну, спазмолітичну та виражену протизапальну дію на сечо-ниркову систему людини.

Відомий засіб «Нефроліт» [Патент РФ №2218170, кл. А61К35/78, А61Р13/04, публ. 2003р.], що містить листя толокнянки звичайної 1-6ч, кореневища і коріння марени красильної 1-6ч, траву хвоща польового 1-6ч, траву горця пташиного 1-6ч, плоди шипшини 1-6ч, листя м'яти перцевої 1-6ч, листя ниркового чаю або берези повислої 1-6ч. Засіб застосовують для лікування та профілактики сечокам'яної хвороби.

Відома біологічна активна добавка [Патент РФ №2205655, кл. А61К35/78; А61К31/00, публ. 2003р.], що містить кореневища лапчатки прямої 13-16%, листя любистку лікарського 5-10%, листя розмарину 3-6%, трава хвоща польового 3-6%, ортосифон тичинковий 3-6%, листя толокнянки 3-6%, корінь марени красильної 5-10%, трава горця пташиного 3-6%, цитрусовий біофлавоноїд 5-10%, кверцетин 9-12%, хондроїтин сульфат 5-10%, глюкозамін сульфат 5-10%, калію цитрат 3-6%, магнію цитрат 15-20%, β-каротин 0,5-1,5%, піридоксин 0,5-1,5%. Засіб застосовують для профілактики і лікування сечокам'яної хвороби.

Відомий лікарський засіб «Цистон» (Nymalaja Drug Company, Індія) [Компендиум 2006 - лекарственные препараты /Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. -К.: Морион, 2006. -Т.2. -С. Л1594]. Одна таблетка препарату містить екстрактів: квіток дідимокарпусу стеблового – 65,0мг, стебел ломокаменя язичкового – 49,0мг, стебел марени серцевої – 16,0мг, ризоми смикавця плівчастого – 16,0мг, насіння соломоцвіту шорсткуватого – 16,0мг, надземної частини ономи приквіткової – 16,0мг, вернонії попелястої – 16,0мг; порошок: вапна кремнієвого – 16,0мг, смоли мінеральної очищеної – 13,0мг (оброблених водним екстрактом із: трави василісних справжніх, плодів ягідів сланких, насіння мімози сором'язливої, насіння доліхосу двоквіткового, півонії запашної, хвоща польового, насіння дерева тикового) та допоміжні речовини. Засіб застосовують при сечокам'яної хвороби, кристалурії, спазмі сечовидільних шляхів.

Відомий збір [Заявка на патент РФ №95109232, кл. А61К35/78, публ. 1997р.], що містить спориш 1-10%, польовий хвощ 0,1-10%, верес звичайний 10-50%, реп'яшок звичайний 0,1-50%, астрагал шерстистокольниковий 0,1-20%, подорожник великий 0,1-20%, кропива дводомна 0,1-30%, мокриця 0,1-20%. Засіб має протизапальну, сечогінну дію, сприяє руйнуванню каменів нирок.

Відомий лікарський засіб «Канефрон Н» (Bionorica, Німеччина) [Компендиум 2006 - лекарственные препараты /Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. -К.: Морион, 2006. -Т.1 -С.609-610]. 100г крапель містить 29г водно-спиртового

екстракту, виготовленого на 59% етиловому спирті з лікарських рослин: трави золототисячника 0,6г, кореня любистка 0,6г, листя розмарина 0,6г, вміст етанолу: 19 об.%; допоміжні речовини: вода очищена. Засіб використовують для лікування інфекцій сечового міхура і нирок, при хронічному гломерулонефриті, інтерстиціальному нефриті; для профілактики утворення сечових конкрементів, зокрема після їх видалення.

Відомий лікарський засіб «Леспенефрил» (Solvay Pharma, Франція) у формі розчину для прийому внутрішньо [Компендиум 2006 - лекарственные препараты /Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. -К.: Морион, 2006. -Т.1. -С. Л771]. 100мл розчину містить настоянки леспедези головчастої 15мл, есенції анісу 0,25мл, спирту етилового 62мл, вода - решта. Препарат виявляє діуретичну, гіпоазотемічну дію. Засіб застосовують в комплексній терапії хронічної ниркової недостатності.

Проте, застосування лікарських рослин і фітозборів має певні недоліки, зокрема для застосування необхідно готувати свіжий трав'яний розчин, а також є проблемним його зберігання. У зв'язку з цим великого значення набуває застосування рослинних препаратів у готових лікарських формах.

Відомий рослинний лікарський засіб готової лікарської форми, який є прототипом засобу, що заявляється – «Фітолізин плюс» [БАТ Фармак, Інструкція по застосуванню препарату «Фітолізин плюс». Затверджена наказом МОЗ України від 23.05.2006р. №309, реєстраційне посвідчення № UA/4557/01/01]. Засіб має форму пасти для приготування суспензії. 100г пасти містить фітоекстракт густого (вміст сухого залишку 70%) - 12,0г, олії шавлії - 1,0г, м'яти олії - 0,5г, олії сосни гірської - 0,2г та допоміжні речовини: етилпарагідроксибензоат, агар-агар в перерахуванні на 100% речовину, крохмаль пшеничний, гліцерин, апельсинова олія, ванілін, етиловий спирт 45%. Засіб застосовують для лікування хронічного пієлонефриту, хронічного циститу, хронічного простатиту, хронічного уретриту, профілактики сечокам'яної хвороби.

Проте цей засіб у вигляді пасти є недостатньо ефективним та зручним у користуванні через неможливість забезпечення точного дозування, а також має недостатні органолептичні властивості - викликає специфічний смак у особливо чутливих людей. Крім того засіб має незначні побічні ефекти, які впливають на нирки та сечовивідні шляхи.

До недоліків прототипу слід також віднести велику кількість загусників на одиницю активної рослинної речовини, а саме крохмаль пшеничний, гліцерин, агар-агар. Передозування останніх призводить до того, що до організму потрапляє багато речовин-баластів, які не мають терапевтичної цінності.

В основу корисної моделі поставлено завдання, створення більш ефективного засобу для лікування та профілактики урологічних захворювань у формі гелю для перорального застосування, зручнішого у користуванні, з задовільними органолептичними показниками, негативними побічними ефектами та достатньо точним дозуванням.

Поставлене завдання вирішується тим, що у засобі для лікування і профілактики урологічних

захворювань для перорального застосування, що містить фітоекстракт із суміші рослинних компонентів, ефірні олії рослинного походження та фармацевтично прийнятний носій, згідно з корисною моделлю, як фармацевтично прийнятний носій використовують гелеву основу при такому вмісті компонентів, г:

фітоекстракт	10,00-14,00
ефірні олії	1,45-2,20
гелева основа	решта

Поставлене завдання вирішується також і тим, що гелева основа містить модифікатор в'язкості, консервант, ароматизатор та розчинник. Як модифікатор в'язкості використовують похідні целюлози, такі як гідроксипропілметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксибутилцелюлоза, або камедь, таку як ксантанова, аравійська, гуарова, або альгірати, такі як Na-альгірат, K-альгірат, NH₄-альгірат, Mg-альгірат, Ca-альгірат, пропіленглікольальгірат, або пектини, такі як карбоксиметилцелюлоза, або похідні хітину, такі як хитозан. Як консерванти використовують ніпагін або ніпазол, або сорбінову кислоту, або сорбат калію, або їх суміші. Як ароматизатори харчові використовують олію апельсинову та/або олію шавлії, та/або олію м'яти, та/або олію сосни гірської, та/або ароматизатори малини, або вишні, або банана, або ваніліну, або карамелі. Як розчинник використовують воду для ін'єкцій.

Запропонована корисна модель забезпечує оптимальний підбір допоміжних речовин для виготовлення препарату на основі фітоекстракту та ефірних олій у новій зручній лікарській формі - гелю.

Істотною перевагою запропонованого засобу є те, що препарат у формі гелю швидко надає терапевтичний ефект, що особливо важливо при нирковій кольці, що виникає при відходженні сечових конкрементів, а також при болях спастичного характеру, якими характеризуються такі захворювання як цистит, пієлонефрит, уретрит.

На відміну від найближчого аналога запропонована лікарська форма не містить етилового спирту, що виключає потенційні побічні реакції і значно розширює контингент хворих, не містить гліцерину, крохмалю, агар-агару, що сприяє спрощенню технологічного процесу, звільняє лікарський засіб від додаткового мікробіологічного навантаження, спрощує його застосування для пацієнтів (не потрібно розчиняти пасту у воді та готувати суспензію).

Оскільки гель звичайно готують у відсутності асептичних умов, фармакопея вимагає обов'язкової наявності консерванту. Консервант потрібен також для забезпечення мікробіологічних характеристик під час прийому пацієнтом. При створенні нового засобу була визначена оптимальна концентрація консервантів. При використанні консервантів у кількостях менших значень ніж запропоновано не виконуються вимоги до мікробіологічної чистоти препарату, а при збільшенні кількості консервантів з'являються негативні побічні ефекти.

Використання модифікатора в'язкості у складі запропонованого засобу у вказаних кількостях до-

зволяє одержати препарат з достатнім рівнем терапевтичного ефекту з оптимальною негустою консистенцією, що робить його застосування найбільш зручним, а також призводить до зниження у складі композиції кількості баластних речовин.

Для поліпшення запаху гель містить ароматизатор харчовий. Використання його кількісного вмісту менше запропонованих значень призводить до погіршення споживчих властивостей гелю. Збільшення концентрації ароматизатору харчового призводить до порушення органолептичних та фізико-хімічних властивостей композиції.

Комплекс допоміжних речовин був визначений авторами в процесі довготривалих науково-теоретичних і експериментальних досліджень: Застосування саме цих компонентів і схеми сполучення їх один з одним, їх кількісний вміст, а також режими і параметри технологічного процесу одержання засобу сприяли досягненню оптимального результату, а саме: забезпечення терапевтичної ефективності лікарського засобу, точності дозування та зручності застосування, поліпшення переносимості лікування. Вказані фактори дозволяють збільшити комплаєнс хворих (ступінь прихильності пацієнтів до призначеного лікування) відносно прийому препарату та число "спондентів" (пацієнтів з оцінкою ефекту терапії як дуже хорошого, вираженого і помірного). Запропонований засіб характеризується стабільністю при зберіганні, відповідає вимогам діючої фармакопеї і має гарні органолептичні властивості.

Приклади здійснення корисної моделі.

Приклад 1

До реактора №1 завантажують при перемішуванні воду очищену, додають ніпагін, одержаний розчин нагрівають до 85-90°C та перемішують до повного розчинення компонентів, після чого розчин охолоджують до 70°C. В одержаний розчин вводять фітоекстракт, перемішують і фільтрують у реактор №2. До реактора №2 при температурі розчину 70°C завантажують гідроксипропілметилцелюлозу та перемішують до повного розчинення компонентів, після чого масу охолоджують. До одержаної маси додають ефірні олії шавлії, м'яти, сосни гірської, олії апельсинової, перемішують до утворення однорідної маси. Одержаний гель розфасовують. Запропонований засіб має такий вміст компонентів г:

фітоекстракт	12,0
ефірні олії	1,85
ніпагін	0,2
гідроксипропілметилцелюлоза	3,5
ароматизатор ванілін	0,0004
вода очищена	решта

Приклад 2

Запропонований засіб отримують аналогічно до прикладу 1 з таким вмістом компонентів, г:

фітоекстракт	14,0
ефірні олії	1,45
ніпазол	0,2
камедь ксантанова	0,16
ароматизатор малина	0,0004
вода очищена	решта

Приклад 3

Засіб отримують аналогічно до прикладу 1 з таким вмістом компонентів, г:

фітоекстракт	10,0
ефірні олії	2,20
суміш ніпазола та ніпагіна (0,2 та 0,08)	0,2
натрію альгінат	0,35
ароматизатор банан	0,0004
вода очищена	решта

Доклінічні дослідження підтвердили оптимальність вибраного варіанту, про що свідчать наведені далі результати досліджень запропонованого засобу у порівнянні з препаратом Фітолізин Плюс (паста) виробництва БАТ "Фармак".

Нефропротекторну дію запропонованого препарату вивчали на моделі експериментального уrolітіазу, який викликаний шляхом оперативного введення до сечового міхура тварин чужорідного тіла (диска, середньою масою 30мг). Після загоєння операційної рани тваринам щодня протягом 18 днів внутрішньошлунково вводили літогенну речовину – 1% розчин етиленгліколя (таблиця 1).

Встановлено, що запропонований препарат у дозі 2,0мл/кг у тварин з експериментальним уrolітіазом сприяє збільшенню діурезу, зрушенню рН сечі у бік нейтральних або слаболужних значень, а також зменшує її питому щільність, що є необхід-

ною умовою для запобігання формуванню і зростанню сечових конкрементів (оксалат-кальцієвих і карбонат-кальцієвих). При застосуванні препарату достовірно зменшується маса диска, ушитого в сечовий міхур, що свідчить про вплив препарату на уrolітіаз.

Окрім того, застосування запропонованого препарату сприяє зниженню втрат маси тіла щурів і нормалізації коефіцієнта маси нирок у тварин з патологією, а також відновлює порушену при патології фільтраційно-реабсорбційну здатність нирок, сприяючи інтенсивному виведенню креатиніну, що накопичився в організмі (таблиця 2).

По параметрах гострої токсичності препарату, встановлено, що запропонований препарат, ідентичний препарату за найближчим аналогом.

Порівняльний аналіз корисної моделі, що заявляється та прототипу наведений у таблиці 3.

Доклінічні дослідження цілком підтверджують виконання поставленого у корисній моделі завдання, що нефропротекторний засіб, який заявляється у формі гелю забезпечує можливість швидкої допомоги хворому, зручність у користуванні, має задовільні органолептичні властивості, не викликає побічних ефектів та за рівнем специфічної фармакологічної активності не поступається препарату за найближчим аналогом.

Таблиця 1

Вплив препаратів за корисною моделлю та прототипом на зміну питомої щільності і рН сечі турів, масу вшитого до сечового міхура диска (n=8)

Групи тварин	РН сечі	Питома щільність	Маса диска (Вихідна маса 30,2±0,026, мг)		
			через 18 діб, мг	Приріст до вих. маси, %	Зниження до патології, %
Інтактний контроль	6,34±0,13	1,019±0,001	-	-	-
Патологія	4,94±0,11*	1,025±0,001*	69,3±0,65*	129,5	-
Патологія+корисна модель, 2мл/кг	6,0±0,21**	1,02±0,001**	46,9±0,82***	55,3	32,3
Патологія+прототип 2мл/кг	6,0±0,16**	1,02±0,00**	48,5±0,56***	60,1	30,0

Примітка: * - вірогідність відмінностей по відношенню до інтактних тварин (P<0,05);

** - вірогідність відмінностей по відношенню до контролю патології (P<0,05);

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

Таблиця 2

Вплив препаратів за корисною моделлю та за прототипом на коефіцієнт маси нирок і фільтраційно-реабсорбційну функцію нирок при експериментальному уrolітіазі у щурів (n=8)

Групи тварин	Маса тіла		коефіцієнт маси нирок, г/100 г	Клубочкова Фільтрація мл/хв.	Канальцева реабсорбція, %
	Ісх.	через 18 діб			
Інтактний контроль	213,2±4,32	235,0±4,6*	0,349±0,01	0,17±0,022	97,21±0,33
Патологія	215,0±4,12	218,75±3,87*	0,558±0,027*	0,033±0,007*	89,11±2,4*
Патологія+корисна модель, 2мл/кг	211,25±4,3	233,2±3,5***	0,32±0,007**	0,33±0,039***	97,9±0,17**
Патологія+прототип, 2мл/кг	218,75±3,98	236,25±3,24***	0,321±0,006**	0,32±0,027	97,71±0,2**

Примітка: *- вірогідність відмінностей по відношенню до інтактних тварин ($P \leq 0,05$);

** - вірогідність відмінностей по відношенню до контролю патології ($P \leq 0,05$);

*** - вірогідність відмінностей по відношенню до препарату порівняння ($P \leq 0,05$).

Таблиця 3

Порівняльний аналіз корисної моделі, що заявляється та прототипу

Показники	За винаходом	За корисною моделлю	Переваги
Лікарська форма	Гель	Паста	Зручна лікарська форма
Органолептичні властивості	Приємний смак	специфічний смак викликає афект від застосування	Збільшується комплаєнс (ступінь прихильності хворих до призначеного лікування)
Точність дозування	+	-	Можливість точного дозування
Специфічна фармакологічна дія та токсичність	Високий терапевтичний ефект та низька можливість виникнення побічних ефектів	Високий терапевтичний ефект та низька можливість виникнення побічних ефектів	Засіб, що заявляється за специфічною фармакологічною активністю не поступається препарату за прототипом та ідентичний по параметрах токсичності