



УКРАЇНА

(19) UA (11) 46384 (13) U
(51) МПК (2009)
A61K 9/02
A61K 35/64 (2009.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИЙ ЗАСІБ У ФОРМІ РЕКТАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ

1

2

(21) u200904371

(22) 05.05.2009

(24) 25.12.2009

(46) 25.12.2009, Бюл.№ 24, 2009 р.

(72) ТИХОНОВ ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ, БІЛІЧЕНКО ОЛЕНА ВІКТОРІВНА, ЗУБЧЕНКО ТАМАРА МИКОЛАЇВНА, АВЕРІНА ТЕТЯНА ВІКТОРІВНА

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ТИХОНОВ ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ

(57) 1. Лікувально-профілактичний засіб у формі ректальних супозиторіїв з вмістом фенольного гідрофобного препарату прополісу та допоміжних речовин, виконаний на гідрофобній основі, який **відрізняється** тим, що додатково містить ліпофільний екстракт пилку квіткового, причому відношення фенольного гідрофобного препарату прополісу до ліпофільного екстракту пилку квіткового дорівнює 2:1, а їх сумарний вміст у складі засобу становить не менше 2,25 мас. %.

2. Засіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що містить компоненти при наступному співвідношенні, мас. %:

фенольний гідрофобний препарат прополісу	1,5-3,5
ліпофільний екстракт пилку квіткового	0,75-1,75

фармацевтично прийнятні допоміжні речовини та гідрофобна основа

решта.

3. Засіб за пп. 1, 2, який **відрізняється** тим, що містить компоненти при співвідношенні (г на супозиторій):

фенольний гідрофобний препарат прополісу	0,1
ліпофільний екстракт пилку квіткового	0,05

фармацевтично прийнятні допоміжні речовини та гідрофобна основа

до 3,0.

4. Засіб за п. 1, п. 2, який **відрізняється** тим, що містить компоненти при співвідношенні (г на супозиторій):

фенольний гідрофобний препарат прополісу	0,05
ліпофільний екстракт пилку квіткового	0,025

фармацевтично прийнятні допоміжні речовини та гідрофобна основа

до 3,0.

5. Засіб за пп. 1, 2, який **відрізняється** тим, що допоміжні речовини вибрані з переліку фармацевтично прийнятних антиоксидантів, неполярних розчинників, поверхнево-активних речовин, а гідрофобна основа представлена переважно композицією саломас - віск бджолиний (95 : 5).

Корисна модель відноситься до фармації та медицини, зокрема до лікувально-профілактичних засобів природного походження, а саме супозиторіїв з компонентами на основі продуктів бджільництва, і може бути використаний в урології та проктологічній практиці при лікуванні проктитів різної етіології.

Простатит (запалення передміхурової залози) є поширеною хворобою чоловіків, насамперед середнього та старшого віку. Своєчасне лікування цього захворювання попереджає розвиток гіперплазії передміхурової залози і аденоми простати та поліпшує якість життя пацієнтів. Не менш поширеною хворобою запального характеру є проктит, на який страждають пацієнти як чоловічої, так і жіночої статі. Зважаючи на етіологію та симптоматику зазначених захворювань важливо, щоб засоби для

їх лікування мали широкий спектр фармакологічної дії.

Сучасні препарати включають групу засобів, що звичайно призначаються для лікування простатитів, та окрему групу - для лікування проктитів. У медичній практиці для забезпечення ефективного терапевтичного впливу на різні ланки патологічних процесів, притаманних зазначеним захворюванням, звичайно використовують декілька лікарських засобів, що може призвести, особливо при тривалому застосуванні, до сумачі їх побічних ефектів. Це особливо стосується засобів синтетичного походження.

Актуальним і доцільним для досягнення лікувально-профілактичного ефекту та економічності лікування є створення нових засобів з вмістом компонентів природного походження, які не мають

U
(13)
46384
(11)
UA
(19)

вираженої побічної дії та можуть бути рекомендовані при лікуванні як простатитів, так і проктитів.

Відома фармацевтична композиція для лікування простатитів [1] з вмістом фенольного гідрофобного препарату прополісу (26-30 мас %) та квіткового пилку (46-50 мас %), виконана у формі капсул.

Проте, якщо фенольний гідрофобний препарат - стандартизована лікарська субстанція, то квітковий пилкок не є стандартизованим, це означає, що якісний і кількісний вміст комплексу біологічно активних речовин квіткового пилку може варіювати у залежності від багатьох факторів: виду квітучих рослин, ареалу їх розповсюдження, пори року та часу збору бджолами нектару протягом дня тощо. У такому випадку виникає необхідність введення у засіб дещо завищеного вмісту квіткового пилку для одержання очікуваного ефекту. Крім того, капсули, як лікарська форма для орального використання, не є ефективними при лікуванні проктитів.

Відома фармацевтична композиція у формі супозиторіїв «Поленфен» з протизапальною та андрогенною дією [2], що містить ліпофільний екстракт обніжжя бджолиного (2,0 мас %) в якості діючої речовини та виконана на гідрофобній основі.

Засіб може застосовуватися при лікуванні проктитів, проте він не є ефективним при лікуванні простатитів.

Відома також фармацевтична композиція у формі супозиторіїв «Пропофен» [3] з вмістом фенольного гідрофобного препарату прополісу (3,96-4,04 мас %) як активного компонента, виконана на основі твердого жиру.

Експериментально доведена ефективність даного засобу при лікуванні проктитів, проте він не призначений для лікування простатитів.

Завдання корисної моделі полягає у створенні нового засобу у формі супозиторіїв, який шляхом поєднання у спільній лікарській формі компонентів на основі продуктів бджільництва, таких як фенольний гідрофобний препарат прополісу та ліпофільний екстракт пилку квіткового, взятих у заданому співвідношенні може бути ефективно використаний для лікування та профілактики як проктитів, так і простатитів.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що лікувально-профілактичний засіб у формі ректальних супозиторіїв з вмістом фенольного гідрофобного препарату прополісу та допоміжних речовин, виконаний на гідрофобній основі, згідно з корисною моделлю додатково містить ліпофільний екстракт пилку квіткового, причому відношення фенольного гідрофобного препарату прополісу до ліпофільного екстракту пилку квіткового дорівнює 2:1, а їх сумарний вміст у складі засобу становить не менше 2,25 мас. %.

Корисною моделлю передбачено, що заявлений засіб містить компоненти при наступному співвідношенні (мас %):

фенольний гідрофобний препарат прополісу	1,5-3,5
ліпофільний екстракт пилку квіткового	0,75-1,75

фармацевтично прийнятні допоміжні речовини та гідрофобна основа решта.

Як варіант, заявлений засіб містить компоненти при співвідношенні (г на супозиторій):

фенольний гідрофобний препарат прополісу	0,1
ліпофільний екстракт пилку квіткового	0,05
фармацевтично прийнятні допоміжні речовини та гідрофобна основа	до 3,0.

Іншим варіантом заявленого засобу є композиція наступного складу (г на супозиторій):

фенольний гідрофобний препарат прополісу	0,05
ліпофільний екстракт пилку квіткового	0,025
фармацевтично прийнятні допоміжні речовини та гідрофобна основа	до 3,0.

Зазначені варіанти заявленого засобу є найбільш переважними за рівнем терапевтичної дії та умовами здійснення промислового виробництва.

У відповідності з корисною моделлю допоміжні речовини, що входять до складу заявленого засобу, вибрані з переліку фармацевтично прийнятних антиоксидантів, неполярних розчинників, поверхнево-активних речовин. Достатніми і необхідними умовами для вибору допоміжних речовин для заявленого засобу є їх фармацевтична придатність, нешкідливість, відсутність можливої хімічної взаємодії між собою та з активними діючими компонентами, здатність сприяти або посилювати біодоступність діючих речовин засобу, забезпечувати низький рівень мікробіологічного забруднення, високі фізико-хімічні та технологічні властивості, достатній термін зберігання засобу. Аналогічним умовам має відповідати й обрана супозиторна основа. Експериментальним шляхом оптимальною для заявленого засобу гідрофобною основою природного походження було визнано композицію саломас : віск бджолиний (95:5).

В якості активних діючих компонентів заявленого засобу обрано стандартизовані лікарські субстанції : фенольний гідрофобний препарат прополісу (АНД наказ № 289 від 18.05.06 р. РП № UA/4505/01/01) та ліпофільний екстракт пилку квіткового [4], що дозволяє забезпечити необхідний рівень терапевтичної активності заявленого засобу.

Фенольний гідрофобний препарат прополісу [ФГПП] та ліпофільний екстракт пилку квіткового [ЛЕПК] є біологічно активними субстанціями природного походження, які містять фенольні сполуки (феноли, фенолокіслоти, ацетофеноли, фенілоцтові кислоти, оксикоричні кислоти, кумарини, флавоноїди тощо), вітаміни, зокрема - каротиноїди (провітамін А), насичені та ненасичені жирні кислоти (у тому числі вітаміну F), токоферолі, стерини, терпени в їх природному сполученні, що обумовлює широкий спектр фармакологічної активності заявленого засобу.

Співвідношення та кількісний вміст ФГПП і ЛЕПК у складі заявленого засобу було визначено експериментальним шляхом на основі скринінгових біофармацевтичних та технологічних дослі-

джень. Саме співвідношення ФГПП: ЛЕПК як 2:1 при вмісті ФГПП (1,5 - 3,5) мас % та ЛЕПК (0,75 - 1,75) мас % (сумарний вміст у складі засобу не менше 2,25 мас %) обумовлює ефективність заявленого засобу при лікуванні як проктитів, так і простатитів на відміну від супозиторіїв «Поленфен» [2], та «Пропофен» [3], які окремо містять відповідно ліпофільний екстракт обніжжя бджолиного та ФГПП і призначені для лікування лише проктитів.

Поєднання ФГПП і ЛЕПК у заданому співвідношенні в складі заявленого засобу дозволяє розширити його лікувальні можливості (лікування та профілактика двох різних захворювань замість одного) при зменшенні масових часток цих компонентів при порівнянні з відомими засобами [2, 3], внаслідок виявлення природного синергізму ФГПП та ЛЕПК.

Збалансований склад фармацевтично прийнятних допоміжних речовин сприяє сполученню лікувальних та технологічних властивостей заявленого засобу, виконаного у формі ректальних супозиторіїв.

Доцільність введення до складу допоміжних речовин антиоксидантів обумовлена особливостями ЛЕПК, який містить каротиноїди, здатні до окиснення. Як антиоксидант заявлений засіб може містити, наприклад, бутил оксианізол.

Підвищення біодоступності ФГПП досягається за рахунок його розчинення з використанням неполярних розчинників. Таким розчинником може бути, наприклад, диметилсульфоксид, який має здатність активізувати транспорт біологічно активних речовин крізь слизові оболонки, депонувати і пролонгувати їх дію в організмі, проявляючи при цьому власну місцево анестезуючу, протизапальну, протинабрякову та бактерицидну дію.

Поверхнево-активні речовини застосовують у виробництві супозиторіїв для забезпечення якісного розподілу компонентів, покращення структурно-механічних властивостей та стабільності засобу у процесі зберігання. Як таку допоміжну речовину заявлений засіб може містити, наприклад, пропіленгліколь.

Гідрофобна супозиторна основа виконує роль не лише формоутворюючого елемента, але й забезпечує рівномірний розподіл компонентів у засобі, сприяє підвищенню їх біодоступності та забезпечує необхідні фізико-хімічні та технологічні показники супозиторіїв. Експериментально визначено, що всім цим вимогам для заявленого засобу відповідає, наприклад, супозиторна основа саломас : віск бджолиний (95:5). Компоненти, що входять до складу заявленого засобу, відомі та фармацевтично прийнятні, проте саме їх співвідношення і кількісний вміст у лікарській формі дозволяє досягти неочевидний ефект розширення лікувальних можливостей засобу при мінімізації, внаслідок синергізму, вмісту активних діючих компонентів.

Заявлений засіб одержують наступним чином. Відважують у необхідній кількості компоненти. Готують при перемішуванні концентрат ФГГШ шля-

хом додавання до нього розчинника та поверхнево-активної речовини. Розплавляють гідрофобну основу з додаванням ЛЕПК і змішують з концентратом ФГГШ у реакторі - гомогенізаторі. З супозиторної маси формують супозиторії. Одержують супозиторії сигароподібної форми зі специфічним запахом і кольором від світло-коричневого до темно-коричневого.

Корисна модель ілюструється прикладами:

Приклад 1. Для приготування ректальних супозиторіїв за заявленим засобом відважили 5,2 кг ФГГШ, 2,6 кг ЛЕПК, 0,26 кг бутилоксанизолу, 1,56 кг пропіленгліколю, 2,08 кг диметилсульфоксиду та 104,26 кг основи саломас: віск бджолиний (95: 5).

У реактор помістили подрібнений ФГПП, додали по черзі пропіленг-ліколь та диметилсульфоксид. Розчин (концентрат) ФГПП одержали при нагріванні та перемішуванні.

В іншому реакторі розтопили віск бджолиний, додали саломас, при перемішуванні одержали розтоплену супозиторну основу. Після деякого охолодження додали бутилоксанизол і ЛЕПК та продовжили перемішувати до однорідності. До одержаної суміші додали концентрат ФГПП і перемішали за допомогою турбомішалки до однорідної маси. Супозиторну масу охолодили до 33-34°C і передали на автоматичну лінію розливу для фасування супозиторіїв. Одержали супозиторії наступного складу (г на супозиторій):

ФГГШ	0,1
ЛЕГЖ	0,05
бутилоксанизол	0,005
пропіленгліколь	0 30
диметилсульфоксид	0,04
основа саломас:віск бджолиний (95:5)	до 3,0

Приклад 2. Вивчення впливу заявленого засобу у формі ректальних супозиторіїв з заданим вмістом ФГГШ та ЛЕГЖ на протікання експериментального формалінового проктиту у щурів проводили у дослідках на білих безпородних щурах масою 160-200 г. В якості препаратів порівняння були використані супозиторії «Пропофен» (з ФГПП) та «Поленфен» (з ЛЕГЖ). Дослідні тварини були поділені на групи по 10 щурів у кожній : перша група - інтактний контроль, друга - контрольна патологія, третя - дослідна група тварин, що одержували заявлений засіб, четверта - тварини, що одержували «Пропофен», п'ята - тварини, що одержували «Поленфен». Досліджувані препарати вводили ректально через 24 години після введення формаліну, який викликав експериментальний проктит у дослідних тварин, а надалі - 1 раз на добу протягом 15 днів. Дію препаратів оцінювали за їх впливом на протікання проктиту у порівнянні з інтактним контролем та контрольною патологією. В якості критеріїв оцінки були обрані показники стану слизової оболонки анусу: площа некрозу, кількість точкових крововиливів, довжина ураженої ділянки.

Дані експерименту наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Вплив заявленого засобу на протікання експериментального формалінового проктиту у співставленні з контролем та препаратами порівняння

Показники	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Заявлений засіб	Пропофен	Поленфен
1	2	3	4	5	6
Площа некрозу, мм ²	-	18,74±0,98	2,96±2,12	8,15±2,36	3,67±2,06
Кількість точкових крововиливів	-	9,26±1,54	2,01±0,87	2,86±0,64	6,67±1,33
Довжина ураженої ділянки, %	-	58,59±6,88	16,90±5,67	29,56±5,23	17,03±4,94

Аналіз даних табл. 1 свідчить, що за вибраними критеріями заявлений засіб перевищує препарат порівняння.

Приклад 3. Вивчення впливу заявленого засобу на протікання простатиту (простатопротекторну дію) проводили на моделі експериментального простатиту у щурів, викликаного прямим впливом хлоретилу на передміхурову залозу. Кріогенний вплив хлоретилу на залозу викликає ураження її тканини з порушенням гемодинаміки, що відповідає одному з механізмів розвитку простатиту. Дослідних тварин було поділено на групи: інтактний контроль, контрольна патологія, тварини, які одержували варіант заявленого засобу з вмістом ФГПП - 0,1, ЛЕПК - 0,05 (варіант 1) та тварини, які

одержували варіант заявленого засобу з вмістом ФГПП - 0,05, ЛЕПК - 0,025 (варіант 2).

В експерименті використовували білих безпородних щурів - самців масою 250-290 г. На 10-й день експерименту у щурів брали кров з хвостової вени для клінічного аналізу. Після проведення процедури щурів виводили з експерименту під ефірним наркозом. Зважували передміхурову залозу і розраховували її масовий коефіцієнт. У сироватці крові та гомогенаті простати визначали вміст малонового діальдегіду (МДА), бо відомо, що при простатиті активується система перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Отримані результати представлені в таблиці 2.

Таблиця 2.

Вплив заявленого засобу на перебіг експериментального простатиту, викликаного хлоретиллом

Показники	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Заявлений засіб (варіант 1)	Заявлений засіб (варіант 2)
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	14,55±1,84	22,30±1,40	10,85±1,64	11,01±1,75
МДА у сироватці крові, мкмоль/л	0,29±0,03	0,72±0,11	0,32±0,03	0,34±0,09
МДА у гомогенаті простати, мкмоль/г	25,64±2,69	46,66±3,59	24,11±3,52	25,01±3,12
Масовий коефіцієнт міхурцевої залози	1,14±0,10	0,42±0,04	0,65±0,03	0,64±0,04

В умовах експериментальної патології на 10-у добу у щурів спостерігали такі ознаки запального процесу на передміхуровій залозі: зони некрозу, гнійні виділення, зменшення маси міхурцевої залози, лейкоцитоз у крові.

При лікуванні заявленим засобом з різним кількісним вмістом ФГПП та ЛЕПК (варіант 1, варіант 2), у більшості тварин передміхурова залоза мала нормальний вигляд без осередків запалення і зон некрозу, при цьому спостерігали вірогідне зниження рівня лейкоцитів у крові та достовірне збільшення масового коефіцієнту міхурцевої залози. Експеримент свідчить про виражений простатопротекторний ефект заявленого засобу, причому варіант 2 зі зниженим вмістом ФГПП та ЛЕПК не суттєво поступався засобу за варіантом 1,

що свідчить про взаємне потенціювання дії активних компонентів.

Таким чином заявлено новий лікувально-профілактичний засіб у формі ректальних супозиторіїв з вмістом ФГПП та ЛЕПК, який може бути рекомендований до застосування як при проктитах, так і простатитах. Збалансований склад нового засобу дозволяє використовувати його при необхідності тривалого застосування. Заявлений засіб не токсичний, не мутагенний, не здатний до кумуляції, не має ульцерогенної дії.

В Україні існує достатня сировинна база для одержання діючих речовин заявленого засобу, який отримують за простою технологією в умовах стандартного фармацевтичного виробництва.

Джерела інформації

1. Патент на винахід 83248, Україна, МПК (2006) А61К35/64 (2006.01), А61К 9/48, А61Р13/08 (2008.01), заявл. 27.03.2006, опубл. 25.06.2008, Бюл. № 12, 2008.

2. Патент на винахід 59683 А, Україна, МПК 7 А61К 9/02, А61К 35/64, заявл. 11.11.2002, опубл. 15.09.2003, Бюл. № 9, 2003.

3. Патент на винахід 65646, Україна, МПК 7 А61К 9/02, А61К 35/64, заявл. 10.07.2001, опубл. 15.04.2004, Бюл. № 4, 2004.

4. Патент на винахід 25670 А, Україна, МПК 6 А61К 35/64, заявл. 30.12.97, опубл. 30.10.98. Бюл. № 10, 1998.