



УКРАЇНА

(19) UA (11) 64802 (13) U

(51) МПК

A61K 9/02 (2006.01)

A61K 36/76 (2006.01)

A61K 31/355 (2006.01)

A61K 33/30 (2006.01)

A61P 13/08 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ У ФОРМІ РЕКТАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПРОСТАТИТУ

1

2

(21) u201102647

(22) 09.03.2011

(24) 25.11.2011

(46) 25.11.2011, Бюл.№ 22, 2011 р.

(72) ЯРНИХ ТЕТЯНА ГРИГОРІВНА, ТОЛОЧКО
КАТЕРИНА ВАЛЕНТИНІВНА, ЧУШЕНКО ВАЛЕН-
ТИНА МИКОЛАЇВНА, МАЛОШТАН ЛЮДМИЛА МИ-
КОЛАЇВНА, ГЛАДЧЕНКО ОЛЕГ МИХАЙЛОВИЧ,
МАНЖУРА ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-
ВЕРСИТЕТ(57) 1. Фармацевтична композиція у формі ректа-
льних супозиторіїв для лікування простатиту, що
містить діючий компонент рослинного походження
та твердий жир як супозиторну основу, яка **відрізн-
няється** тим, що містить екстракт кори осики су-
хий і додатково містить цинку сульфат гептагідрат,вітамін Е, пропіленгліколь та лецитин при наступ-
ному співвідношенні компонентів (мас. %):

екстракт кори осики сухий	10,0-13,33
цинку сульфат гептагідрат	3,33-5,0
вітамін Е	3,33-5,0
пропіленгліколь	10,0-13,33
лецитин	10,0-13,33
твердий жир	решта.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізн-
няється** тим, що містить компоненти, при наступ-
ному співвідношенні, г на один супозиторій:

екстракт кори осики сухий	0,3-0,4
цинку сульфат гептагідрат	0,1-0,15
вітамін Е	0,1-0,15
пропіленгліколь	0,3-0,4
лецитин	0,3-0,4
твердий жир	до 3,0.

Корисна модель належить до фармації та ме-
дицини, зокрема до лікувальних засобів комплекс-
ної дії у формі ректальних супозиторіїв для ліку-
вання простатиту, і може бути використана у
проктологічній та урологічній практиці.

Простатит (запалення передміхурової залози)
є найпоширенішою хворобою чоловічої статеві-
сфери. Найчастіше захворювання зустрічається у
чоловіків середнього та похилого віку, проте
останнім часом зріс рівень захворюваності серед
чоловіків молодого віку. Тому актуальною є про-
блема створення нових вітчизняних лікарських
препаратів з комплексною простато-протекторною
дією, особливо для місцевого застосування. Перс-
пективним є напрямок створення лікарських пре-
паратів на основі рослинної сировини, оскільки

такі препарати комплексно впливають на всі ланки
етіопатогенезу захворювання, мають низьку ток-
сичність, рідко впливають на прийом інших препа-
ратів та добре переносяться пацієнтами при три-
валому використанні, що є особливо важливим
для людей похилого віку.

Велике значення для ефективного лікування
урологічних та проктологічних захворювань має
вибір лікарської форми препаратів. У медичній
практиці все більше знаходить розвиток ректальна
терапія, зокрема, шляхом застосування супозито-
ріїв, чому сприяють такі переваги: введення лікар-
ської речовини безпосередньо у загальний крово-
обіг, обминаючи шлунково-кишковий тракт і
печінку, що особливо вадливо при застосуванні
засобів з гепатотоксичними проявами; швидкість

(13) U

(11) 64802

(19) UA

всмоктування лікарських речовин, яка у багатьох випадках дорівнює швидкості їх потрапляння у загальний кровообіг при внутрішньом'язовому введенні; значне зниження ступеня і частоти проявів алергезуючої дії засобів.

Відомий засіб "Каміпаль" для лікування і профілактики проктологічних захворювань [1] у формі супозиторіїв, який містить екстракт ромашки сухий, екстракт вільхи сухий, пропіленгліколь та суміш поліетиленоксидів 1500 і 400.

Відомий комбінований проктологічний засіб у формі супозиторіїв [2] з вмістом місцевоанестезуючого та/або протизапального компонента, екстракту насіння каштану кінського, екстракту кори дуба та супозиторної основи.

Зазначені засоби містять компоненти рослинного походження, проте їх якісний та кількісний склад не забезпечує ефективну дію при лікуванні простатиту, ускладненого проктитом.

Відомий також препарат "Просталін" у формі супозиторіїв [3], до складу якого входять іхтамол, калію йодид та екстракт ромашки рідкий. Препарат показаний для лікування і профілактики доброякісної гіпертрофії передміхурової залози та простатиту.

До недоліків даного засобу можна віднести його помірну специфічну дію при лікуванні простатиту. Крім того, введені до складу компоненту синтетичного походження підвищують ризик виникнення негативної побічної дії, наприклад, при застосуванні калію йодиду можливі явища йодизму: нежить, кропивниця, набряк Квінке та ін.

За прототип обрано відомий лікарський засіб "Супозиторії з олією насіння гарбуза" у формі ректальних супозиторіїв [4], що містить на один супозиторій олії насіння гарбуза 0,5 г і супозиторну основу (твердий жир). Засіб застосовують при простатитах різної етіології та початковій стадії доброякісної гіперплазії передміхурової залози.

Недоліком відомого засобу можна вважати його однокомпонентність, що не дозволяє у достатній мірі підвищити рівень та розширити спектр специфічної активності.

Задачею корисної моделі є створення фармацевтичної композиції у формі ректальних супозиторіїв, яка шляхом використання нового компонента рослинного походження - екстракту кори осики сухого - у поєднанні з цинку сульфатом гептагідратом та вітаміном Е забезпечує комплексну простатопротекторну дію.

Поставлена задача вирішується таким чином, що фармацевтична композиція у формі ректальних супозиторіїв для лікування простатитів, що містить діючий компонент рослинного походження та твердий жир як супозиторну основу, на відміну від прототипу згідно з корисною моделлю вміщує екстракт кори осики сухий і додатково містить цинку сульфат гептагідрат та вітамін Е як активні діючі речовини і пропіленгліколь та лецитин як допоміжні речовини при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

екстракт кори осики сухий	10,0-13,33
цинку сульфат гептагідрат	3,33-5,0
вітамін Е	3,33-5,0
пропіленгліколь	10,0-13,33

лецитин	10,0-13,33
твердий жир	решта.

Оптимальна маса ректального супозиторію становить 3,0 г. У цьому випадку заявлена фармацевтична композиція містить компоненти у наступному співвідношенні, г на один супозиторій:

екстракт кори осики сухий	0,3-0,4
цинку сульфат гептагідрат	0,1-0,15
вітамін Е	0,1-0,15
пропіленгліколь	0,3-0,4
лецитин	0,3-0,4
твердий жир	до 3,0.

Якісний і кількісний склад компонентів заявленої фармацевтичної композиції визначений експериментальним шляхом.

Як активний діючий компонент рослинної природи авторами обрано екстракт кори осики сухий, одержаний за відомим способом [5] шляхом екстракції гарячою водою попередньо знежиреної сировини. Екстракт кори осики сухий, одержаний у такий спосіб, містить комплекс фенольних сполук з антимікробною, репаративною, протизапальною, анагетичною та діуретичною активністю. Авторами вперше було доведено простатопротекторну дію екстракту кори осики сухого.

Введений до складу заявленого засобу цинку сульфат гептагідрат позитивно впливає на стан передміхурової залози, попереджує розвиток добро- та злоякісних процесів в ній, підвищує статевий потяг та сприяє зберіганню цілісності сперматозоїдів. Також цинк є фактором імунного захисту людини. Дефіцит цинку призводить до імпотенції та регресії чоловічих статевих залоз. Зазвичай, на нестачу цинку страждають літні люди.

Вітамін Е (α-токоферолу ацетат) підтримує та підвищує біологічну активність сперматозоїдів, має антиоксидантну дію, попереджує розвиток атеросклерозу, чинить загальний позитивний вплив на весь організм. Особливо корисний для літніх людей.

Як допоміжні речовини заявленого засобу обрано пропіленгліколь та лецитин, кожен з яких взятий у кількості, рівній кількості екстракту кори осики сухого. Комбінація цих речовин забезпечує рівномірний розподіл діючих речовин у супозиторній основі та покращує фармакотехнологічні показники якості отриманих супозиторіїв.

Вміст діючих речовин фармацевтичної композиції у супозиторіях встановлено експериментально. Вміст на один супозиторій масою 3,0 г сухого екстракту кори осики менше 0,3 г та цинку сульфату гептагідрату і вітаміну Е менше за 0,1 г кожний не забезпечує необхідної лікувальної дії, тоді як збільшення кількості екстракту кори осики сухого понад 0,4 г та цинку сульфату гептагідрату і вітаміну Е понад 0,15 г кожний ускладнює технологічний процес виготовлення супозиторної маси, суттєво не підвищує фармакологічну активність готового засобу і є економічно недоцільним.

Для полегшення введення екстракту кори осики сухого у супозиторну масу використано допоміжні речовини: пропіленгліколь та лецитин у рівній кількості з кількістю зазначеного екстракту, що становить 0,3-0,4 г на один супозиторій масою 3,0 г.

Заявлений засіб одержують наступним чином. Відважують компоненти у необхідній кількості. Екстракт кори осики сухий подрібнюють, додають пропіленгліколь, ретельно перемішують, додають попередньо подрібнений цинку сульфат гептагідрат, перемішують до однорідності. Твердий жир розплавляють, додають лецитин. Після утворення однорідної маси її трохи охолоджують та додають вітамін Е у вигляді олійного розчину, ретельно перемішують. Отриману масу змішують з сумішшю екстракту кори осики сухого, цинку сульфату та пропіленгліколю до утворення однорідності. З супозиторної маси формують супозиторії торпедоподібної форми жовтого кольору зі специфічним запахом.

Корисна модель ілюструється наступними прикладами:

Приклад 1

Для приготування 150 супозиторіїв взяли 0,045 кг екстракту кори осики сухого, по 0,015 кг цинку сульфату гептагідрату та вітаміну Е, по 0,045 кг пропіленгліколю і лецитину та супозиторну основу твердий жир до загальної маси 0,45 кг.

У ступку помістили цинку сульфат гептагідрат, ретельно розтерли та відібрали на капсулу. Потім у ступку помістили екстракт кори осики сухий, ретельно диспергували, додали пропіленгліколь та ретельно перемішали. До отриманої суміші дода-

ли цинку сульфат гептагідрат та перемішали до однорідності.

У фарфоровій чашці при температурі 42 °С розплавляли твердий жир. До розпавленої основи при перемішуванні додали лецитин та підвищили температуру до 67 °С. Розпавлену масу охолодили до 48±2 °С та при перемішуванні додали вітамін Е у вигляді олійного розчину. До отриманої супозиторної маси при постійному перемішуванні частинами додали отриману раніше суміш екстракту кори осики сухого, цинку сульфату гептагідрату та пропіленгліколю. Готову масу залили у чарунки з полівінілхлоридної плівки та охолодили.

Одержали супозиторії масою 3,0 г наступного складу, г на один супозиторій:

екстракт кори осики сухий	0,3
цинку сульфат гептагідрат	0,1
вітамін Е	0,1
пропіленгліколь	0,3
лецитин	0,3
твердий жир	до 3,0.

Отримані супозиторії мали колір від жовтого до коричнювато-жовтого, торпедоподібної форми, зі специфічним запахом. За зовнішнім виглядом супозиторії відповідали вимогам Держаної фармакопеї України (ДФУ) 1.0 "Лікарські засоби для ректального застосування". Показники якості супозиторіїв заявленого складу наведені в табл.1.

Таблиця 1

Показники якості супозиторіїв заявленої фармацевтичної композиції

Показники якості супозиторіїв заявленого складу	Вимоги ДФУ	Висновок
Температура плавлення супозиторіїв (ДФУ 1.2 2.2.15. Температура плавлення - відкритий капілярний метод)		
33,5 °С	Не більше 37 °С	Відповідає вимогам ДФУ
Час повної деформації (ДФУ 1.1-2.9.22 Визначення часу розм'якшення ліпофільних супозиторіїв)		
7 хв. 17 сек.	Не більше 15 хв.	Відповідає вимогам ДФУ
Стійкість до руйнування (ДФУ 1.1-2.9.24 Стійкість супозиторіїв і песаріїв до руйнування)		
2 кг 800 г	Чітких вимог не зазначено	Достатня стійкість

Приклад 2

З метою вивчення впливу заявленої фармацевтичної композиції у формі ректальних супозиторіїв на перебіг простатиту було проведене відповідне дослідження на моделі скипидарного простатиту.

Для експерименту використовували білих нелінійних статевозрілих щурів-самців масою 210,0-260,0 г. Експериментальний простатит викликали двократним ректальним введенням тваринам 1 мл суміші скипидару з димексидом у співвідношенні 3:1. Як препарат порівняння був обраний вітчизняний рослинний засіб "Супозиторії з олією насіння гарбуза", виробництва ВАТ "Монфарм".

Дослідних тварин було розподілено на 4 групи: 1 - інтактний контроль; 2 - щури з експериментальним простатитом без лікування (контрольна патологія); 3 - щури, яким вводили ректально супозиторії заявленої фармацевтичної композиції; 4 - щури, які отримували препарат порівняння. Дозу референтного препарату розраховували виходячи

з добової дози для людини (подвійна разова доза). Досліджувані супозиторії вводили тваринам щоденно, один раз на добу. Термін моделювання становив 14 днів.

Внаслідок ректального введення у порожнину прямої кишки суміші скипидару з димексидом у піддослідних тварин розвиваються виражені деструктивні зміни у слизовій оболонці прямої кишки з явищами набряку і гіперемії. Запальний процес поширюється і на тканину передміхурової залози. Локальний запальний процес у передміхуровій залозі супроводжується характерними змінами картини крові контрольних щурів: вираженням лейкоцитозом, прискоренням ШОЕ, зниженням рівня еритроцитів та гемоглобіну. У тварин контрольної групи також збільшується масовий коефіцієнт передміхурової залози, що свідчить про порушення функції простати. Наведені дані свідчать про розвиток запального процесу у передміхуровій залозі, максимум якого припадає на 10-14 добу.

Кров для проведення оцінки показників морфологічного складу брали у тварин контрольної та дослідних груп з хвостової вени на 5 та 10 добу експерименту. На 14 добу тварин виводили з експерименту шляхом передозування ефірного нар-

козу, визначали морфологічні показники передміхурової залози та розраховували масовий коефіцієнт простати. Дані експерименту наведені у табл.2, табл.3.

Таблиця 2

Вплив супозиторіїв заявленої фармацевтичної композиції на гематологічні показники у щурів на моделі скипидарного простатиту, (n=6)

Показник	Група експериментальних тварин			
	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Супозиторії заявленої фармацевтичної композиції	Супозиторії з олією насіння гарбуза
	$\bar{x} \pm S_x$	$\bar{x} \pm S_x$	$\bar{x} \pm S_x$	$\bar{x} \pm S_x$
на 5 добу лікування				
Гемоглобін, г/л	116,67±1,71	105,67±1,76*	106,17±1,15*	103,67±1,18*
Еритроцити, $10^{12}/л$	3,79±0,12	3,61±0,14	3,73±0,17	3,60±0,11
Лейкоцити, 10^9	7,44±0,22	14,14±0,20*	13,99±0,19*	14,22±0,18*
ШОЕ, мм/год.	2,50±0,34	4,83±0,40*	4,67±0,62*	4,67±0,33*
на 10 добу лікування				
Гемоглобін, г/л	116,67±1,71	108,33±1,15*	118,67±1,20*	116,33±0,88
Еритроцити, $10^{12}/л$	3,79±0,12	3,76±0,15	3,84±0,15	3,86±0,82
Лейкоцити, $10^9/л$	7,44±0,22	12,12±0,31*	7,21±0,22*/**	9,22±0,20*
ШОЕ, мм/год.	2,50±0,34	3,83±0,31*	2,3±0,37	2,5±0,33*

Примітки:

1. * - відхилення достовірне щодо інтактного контролю, $p < 0,05$;
2. ** - відхилення достовірне щодо контрольної патології, $p < 0,05$.

Як видно з табл.2, на 10 добу у щурів дослідних груп спостерігалось значне покращення гематологічних показників порівняно з групою контрольної патології. Під дією супозиторіїв заявленої фармацевтичної композиції ШОЕ зменшився на 40,0 %, лейкоцитоз - на 40,5 %, вміст гемоглобіну -

на 10,0 %. Референтний препарат показав менш виражену терапевтичну дію.

На 14 добу експерименту оцінювали вплив досліджуваного засобу та препарату порівняння на коефіцієнт маси простати.

Таблиця 3

Вплив досліджуваних засобів на коефіцієнт маси простати (МКПЗ) на моделі скипидарного простатиту, (n=6)

Дослідні групи	МКПЗ, %
Інтактний контроль	0,101±0,006
Контрольна патологія	0,243±0,012*
Супозиторії заявленої фармацевтичної композиції	0,150±0,08*/**
Супозиторії з олією насіння гарбуза	0,145±0,008*/**

Примітки:

3. * - відхилення достовірне щодо інтактного контролю, $p < 0,05$;
4. ** - відхилення достовірне щодо контрольної патології, $p < 0,05$.

Як видно з табл.3, на тлі патології при введенні супозиторіїв заявленої фармацевтичної композиції відбувалося достовірне відновлення маси передміхурової залози на рівні препарату порівняння.

На основі отриманих результатів встановлено, що досліджувані супозиторії в однократній дозі позитивно впливають на перебіг запального процесу у передміхуровій залозі та за деякими показниками перевищують препарат порівняння, який вводили у добовій (двократній) дозі.

Таким чином, заявлена фармацевтична композиція у формі ректальних супозиторіїв має виражену простатопротекторну дію, є малотоксичною, не здатна до акумулювання та підходить для тривалого використання.

Джерела інформації:

1. Патент 42301 А, Україна, МПК7 А61К 35/78, А61К 9/02, А61Р 43/00, заявл. 27.12.2000, опубл. 15.10.2001, Бюл. №9.
2. Патент 48575 У, Україна, МПК(2009) А61К 36/49 (2006.01), А61К 32/167, А61К 31/196

(2006.01), А61К 9/02, А61Р 1/04 (2006.01), заявл. 28.09.2009, опубл. 25.03.2010, Бюл. №6.

3. Компендиум Лекарственные препараты 2008 / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: Морион, 2008. - Т.2. - с. Л-1158.

4. Компендиум Лекарственные препараты 2006 / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: Морион, 2006. - Т.2. - с. Л-1325, С-299.

5. Патент 73209 С2, Украина, МПК7 А61К 35/78, заявл. 19.05.2003, опубл. 15.06.2005, Бюл. №6.