



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **69000** (13) **U**
(51) МПК (2012.01)
A61K 9/02 (2006.01)
A61K 36/00
A61K 35/64 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2011 07727	(72) Винахідник(и): Ярних Тетяна Григорівна (UA), Толочко Катерина Валентинівна (UA), Чушенко Валентина Миколаївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 20.06.2011	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.04.2012	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.04.2012, Бюл.№ 8	

(54) ОСНОВА ДЛЯ СУПОЗИТОРІЇВ

(57) Реферат:

Основа для супозиторіїв містить масло какао та віск бджолиний.

UA 69000 U

Корисна модель належить до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до супозиторних основ для створення супозиторіїв різного складу, які можуть бути використані у проктологічній, урологічній та гінекологічній практиці.

5 Супозиторії - тверді однодозові лікарські засоби. Форма, об'єм і консистенція супозиторіїв мають відповідати ректальному або вагінальному застосуванню [1, 6, 7].

Терапевтичний ефект супозиторіїв обумовлюється комплексною дією лікарських речовин та супозиторної основи, яка забезпечує структурно-механічні або реологічні властивості, а це є однією з найважливіших характеристик, що визначають стійкість зв'язано-дисперсних систем. Супозиторні основи повинні відповідати таким вимогам: бути достатньо твердими при кімнатній
10 температурі та розплавлятися при температурі тіла (або розчинятися у секретах організму); мати достатню в'язкість; забезпечувати максимальний контакт між лікарськими речовинами і слизовою оболонкою; бути хімічно та фармакологічно індиферентними, не мати подразнюючої дії та не змінюватись під дією зовнішніх факторів (світла, вологи, кисню повітря тощо).

15 На міжнародному фармацевтичному ринку представлені супозиторні основи різного характеру. Найбільш широко використовуваними супозиторними основами є вітепсол, поліетиленоксидна основа та твердий жир кондитерський.

Гідрофобна супозиторна основа синтетичного походження вітепсол [2, 3, 5] марок H, W, S, E є найбільш часто використовуваною основою у сучасній технології. Основа індиферентна, добре емульгує водні розчини, сумісна з цілим рядом лікарських речовин. Недоліком цієї основи
20 є можлива крихкість готових супозиторіїв.

Поліетиленоксидна основа [1, 3, 5] належить до гідрофільних синтетичних основ. Супозиторну основу отримують шляхом комбінування поліетиленоксидів (ПЕО) з різною молекулярною масою, яка варіює від 200 до 40000. Ці основи мають такі основні недоліки: великий осмос, що призводить до зневоднення слизової оболонки у місці введення, зниження
25 швидкості всмоктування лікарських речовин, несумісність з цілим рядом лікарських речовин.

Твердий жир кондитерський [1, 2, 5] типів А, В, С, Е - напівсинтетична гідрофобна основа, яка використовується для виготовлення супозиторіїв з гідрофобними речовинами. До недоліків вказаної основи належать незмішуваність з гідрофільними лікарськими речовинами та помітне
30 зниження температури плавлення готових супозиторіїв при додаванні лікарських речовин у вигляді водних або олійних розчинів.

Зазначені вище супозиторні основи мають напівсинтетичне або синтетичне походження та можуть викликати неприємні відчуття при застосуванні або спричинити алергічні реакції у пацієнтів, тоді як супозиторні основи природного походження не мають таких наслідків застосування.

35 За прототип вибрано супозиторну основу Emulsogel № 1 [5], яка складається з наступних компонентів (мас. %):

масло какао	15,0
ПЕО-400	15,0
віск емульсійний	5,0
ПЕО-1500	до 100,0.

На один компонент природного походження - масло какао така основа містить 85 % компонентів синтетичного походження з усіма притаманними їм недоліками.

40 Задачею корисної моделі є створення супозиторної основи природного походження, яка шляхом поєднання масла какао та воску бджолиного забезпечує необхідні структурно-механічні властивості готових супозиторіїв для їх використання в проктологічній, урологічній та гінекологічній практиці.

Поставлена задача вирішується тим, що основа для супозиторіїв містить масло какао і, згідно з корисною моделлю, додатково містить віск бджолиний при наступному співвідношенні
45 компонентів (мас. %):

масло какао	95,0-99,0
віск бджолиний	до 100,0.

Як варіант основа для супозиторіїв може містити лецитин при такому співвідношенні компонентів (мас. %):

масло какао	95,0-99,0
лецитин	0,5-4,0
віск бджолиний	до 100,0.

Лецитин додають за необхідності надання основі емульгуючих властивостей.

50 Кількісний склад компонентів заявленої основи для супозиторіїв визначений експериментальним шляхом.

Масло какао належить до природних гідрофобних основ та протягом багатьох років вважається найкращою основою природного походження. Основу отримують з підсмаженого та очищеного насіння шоколадного дерева (*Theobroma Cacao*, *Streculeaceae*) способом гарячого пресування [2, 4, 5]. Масло какао має ряд вагомих переваг: добре змішується з різними лікарськими речовинами, швидко вивільняє введені лікарські речовини, має чітко виражену температуру плавлення та високу пластичність, а також має виражену репаративну та змащуючу дію. Масло какао можливо використовувати в якості самостійної супозиторної основи, але її приготування вимагає чіткого дотримання температурного режиму з метою попередження явища поліморфізму. Стійкість до руйнування супозиторіїв з чистого масла какао складає 1 кг 100 г.

Віск бджолиний є природним продуктом бджільництва, містить унікальну комбінацію активних речовин, в т.ч. макро- та мікроелементи, вітаміни, рослинні смоли, полісахариди, амінокислоти, феноли рослинного походження, дубильні речовини та глікозиди. Якісний склад воску бджолиного обумовлює його помірні протизапальні, репаративні та місцевоанестезуючі властивості. У складі супозиторної основи віск бджолиний також виступає як ущільнювач.

Лецитин належить до природних речовин, а саме фосфоліпідів. Фосфоліпіди є основною частиною всіх клітинних мембран та органел, вони відіграють значну роль у клітинному метаболізмі, процесах детоксикації і регенерації клітини. Лецитин є складовою частиною мієлінових оболонок нервових клітин і волокон, сприяючи передачі нервово-м'язового імпульсу. Лецитин рекомендується додавати до складу супозиторної основи за потреби надання їй емульгуючих властивостей.

Співвідношення масла какао та воску бджолиного встановлено експериментальним шляхом. Вміст воску бджолиного варіює від 1 до 5 % у залежності від кількості та властивостей лікарських речовин, що їх вводять до складу супозиторіїв.

Якісні властивості супозиторної основи залежать не лише від складу її компонентів, але й від способу одержання основи. Так, основу, вибрану за прототип, одержують наступним способом: масло какао розплавляють з воском емульсійним, додають розплавлену суміш ПЕО-400 і ПЕО-1500 при температурі $75,0 \pm 5,0$ °C, проводять ретельне перемішування [5].

До недоліків відомого засобу можна віднести здійснення процесу при постійній надмірно високій температурі, яка може викликати руйнування термолабільних речовин у складі природного компонента основи - масла какао, що негативно позначаються на його біологічній активності.

Заявлений засіб одержують наступним чином. Відважують компоненти у необхідній кількості. Віск бджолиний розплавляють при температурі $65,0 \pm 2,0$ °C, додають третину відваженого масла какао, ретельно перемішують до утворення однорідної маси. До отриманої суміші без підігріву додають ще третину масла какао та ретельно перемішують. Останню частину масла какао додають до напівохолодженої суміші, перемішують до остаточного розплавлення масла какао і одержання однорідної супозиторної основи.

Заявлена корисна модель ілюструється наступними прикладами:

Приклад 1. Для приготування по 100,0 г п'яти варіантів заявленої основи для супозиторіїв взяли по 1,0 г, 2,0 г, 3,0 г, 4,0 г, 5,0 г воску бджолиного та відповідно по 99,0 г, 98,0 г, 97,0 г, 96,0 г, 95,0 г масла какао.

Кожен з варіантів супозиторної основи одержали наступним чином. У фарфоровій чашці при $65,0 \pm 2,0$ °C розплавляли віск бджолиний, зняли чашку з водяної бані, додали третину масла какао та перемішували до утворення однорідної маси. При постійному перемішуванні додали ще третину масла какао. До напівохолодженої суміші додали всю залишену кількість масла какао та ретельно перемішували до остаточного розплавлення масла какао та утворення однорідної маси. Супозиторну основу розлили у форми.

Отримані супозиторії жовтого кольору, торпедоподібної форми, зі слабким запахом шоколаду. За зовнішнім виглядом супозиторії відповідали вимогам Державної фармакопеї України (ДФУ) 1.0.

Варіанти супозиторних основ наведені у табл. 1.

Таблиця 1

Варіанти супозиторних основ заявленого складу

Компоненти	Варіанти супозиторних основ				
	I	II	III	IV	V
Масло какао, г	99,0	98,0	97,0	96,0	95,0
Віск бджолиний, г	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0

Показники якості супозиторіїв, отриманих за п'ятьма вказаними варіантами, наведені в табл. 2.

5

Таблиця 2

Показники якості варіантів супозиторних основ, сформованих у вигляді супозиторіїв

Показники якості супозиторіїв заявленого складу		Вимоги ДФУ	Висновок
Температура плавлення супозиторіїв (ДФУ 1.2-2.2.15. Температура плавлення - відкритий капілярний метод)			
I варіант	31,5	Не більше 37,0 °C	Відповідає вимогам ДФУ
II варіант	32,2		Відповідає вимогам ДФУ
III варіант	33,0		Відповідає вимогам ДФУ
IV варіант	34,5		Відповідає вимогам ДФУ
V варіант	36,5		Відповідає вимогам ДФУ
Час повної деформації (ДФУ 1.1-2.9.22 Визначення часу розм'якшення ліпофільних супозиторіїв)			
I варіант	8 хв. 59 сек.	Не більше 15 хв.	Відповідає вимогам ДФУ
II варіант	9 хв. 01 сек.		Відповідає вимогам ДФУ
III варіант	9 хв. 17 сек.		Відповідає вимогам ДФУ
IV варіант	10 хв. 12 сек.		Відповідає вимогам ДФУ
V варіант	10 хв. 46 сек.		Відповідає вимогам ДФУ

Таким чином, запропонована супозиторна основа природного походження має такі переваги: основа добре переноситься та не має осмотичного тиску. Масло какао у поєднанні з воском бджолиним чинить змащуючу, помірну репаративну, протизапальну та легку місцевоанестезуючу дію. Досліджені варіанти супозиторної основи рекомендуються авторами для введення різних типів лікарських речовин:

1) термолабільні речовини, леткі речовини, ферментні препарати та пробіотики - супозиторна основа з вмістом воску бджолиного до 1 %;

2) речовини з високою температурою плавлення (наприклад, парацетамол) - супозиторна основа з вмістом воску бджолиного до 2 %;

3) речовини з низькою температурою плавлення та такі, що знижують температуру плавлення супозиторіїв (наприклад, камфора) - супозиторна основа з вмістом воску бджолиного від 3 до 5 %;

4) речовини в рідкому стані (наприклад, гліцерин), густі екстракти, розчини густих екстрактів - супозиторна основа з вмістом воску бджолиного від 4 до 5 %.

Джерела інформації:

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". -1-е вид. - Х.: PIPEГ, 2001. - С. 496, 502.

2. Тихонов А.И., Ярних Т.Г. Технология лекарств: Учеб. для фармац. вузов и фак.: Пер. с укр. / Под ред. А.И. Тихонова. - Х.: Изд-во НФАУ; Золотые страницы, 2002. - С. 409-413.

3. European Pharmacopoeia, 4th ed., Strasbourg, Council of Europe, 2002.

4. USP Pharmacists' Pharmacopoeia, The United State Pharmacopoeial, Inc., Rockville, 2008.

5. Ярних Т.Г., Толочко Е.В., Чушенко В.Н. Изучение ассортимента суппозиторных основ (обзор) / Химико-фармацевтический журнал, Т. 44, № 10, 2010. - С. 21-26.

6. Ярних Т.Г., Левачкова Ю.В., Буряк М.В., Кубрина Н.В. Основы технологии суппозиторияв - экстемпоральное приготовление // Фармация, 2010. - № 2. - С. 54-56.

7. Ярних Т.Г., Тихонов О.І., Гризодуб О.І., Чушенко В.М., Левачкова Ю.В. Технологія ректальних супозиторіїв та песаріїв "ex tempore" - доповнення до загальної статті ДФУ 5.N.1 "Екстемпоральні лікарські засоби" // Фармаком.-2010. -№.1 - С. 64-78.

5

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Основа для супозиторіїв, що містить масло какао, яка **відрізняється** тим, що додатково містить віск бджолиний при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

масло какао 95,0-99,0

віск бджолиний до 100,0.

10

2. Основа для супозиторіїв за п. 1, яка **відрізняється** тим, що додатково містить лецитин при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

масло какао 95,0-99,0

лецитин 0,5-4,0

віск бджолиний до 100,0.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601