



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **78457**

(13) **U**

(51) МПК

A61K 9/02 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

A61P 13/08 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2012 08270**

(22) Дата подання заявки: **06.07.2012**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **25.03.2013**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.03.2013, Бюл.№ 6**

(72) Винахідник(и):

**Гриценко Віта Іванівна (UA),
Рубан Олена Анатоліївна (UA),
Зайченко Ганна Володимирівна (UA),
Тімченко Микола Михайлович (UA),
Солдатова Єлизавета Олександрівна
(UA)**

(73) Власник(и):

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)**

(54) ЗАСІБ У ФОРМІ СУПОЗИТОРІЇВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ ТА ПРОСТАТИТІВ

(57) Реферат:

Засіб для лікування гіперплазії передміхурової залози та простатитів містить тамсулозину гідрохлорид у формі супозиторіїв, емульгатор та супозиторну основу.

**U
78457
UA**

Корисна модель належить до фармації та медицини, а саме до фармацевтичних засобів у формі супозиторіїв, що призначені насамперед для лікування гіперплазії передміхурової залози та простатитів.

Серед значної кількості лікарських засобів для терапії захворювань передміхурової залози чинне місце посідають α -адреноблокатори - препарати першого ряду лікування, які впливають на α -рецептори, зменшують або повністю ліквідують м'язовий тонус простатичної частини уретри та шийки сечового міхура [2, 3].

На фармацевтичному ринку повністю відсутні лікарські препарати з α -адреноблокаторами у вигляді супозиторіїв, тому їх розробка є досить актуальним і перспективним напрямком сучасної фармацевтичної науки.

Відомий засіб у формі капсул Омікс [1], які містять у своєму складі: тамсулозину гідрохлорид 0,0004 г; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, полікоат МАЕ 30 ДП, гіпромелоза, пропіленгліколь, тальк, магнію стеарат, натрію лаурилсульфат. Фармакологічна дія препарату визначається активним компонентом, що входить до його складу. Тамсулозин вибірково блокує постсинаптичні α_{1A} -адренорецептори, що знаходяться у гладких м'язах передміхурової залози, шийці сечового міхура і простатичної частини уретри, покращує відтік сечі.

Недоліком відомого засобу можна вважати виконання його у формі капсул. Діюча речовина з такої лікарської форми при пероральному застосуванні може руйнуватися під впливом травного секрету, частково метаболізуватися під час першого проходження через печінку, тому до простати потрапляє дещо менша її кількість. Швидкість всмоктування лікарських речовин з капсул повільніша, ніж з супозиторіїв.

У клінічній практиці використовують відомий засіб Омнік Окас у формі таблеток, вкритих оболонкою, які містять у своєму складі тамсулозину гідрохлорид 0,0004 г; допоміжні речовини: макрогол 8000, макрогол 7 000000, магнію стеарат. Склад оболонки: Opadry жовтий 03F22733, гіпромелоза, макрогол 8000 [1]. На тлі лікування цим препаратом відзначається позитивна динаміка, яка проявляється зменшенням функціональних дизурічних симптомів, що виникають при гіперплазії передміхурової залози: скороченням об'єму залишкової сечі, полегшенням сечовивільнення, послабленням симптомів обструкцій і подразнення.

До недоліків зазначеного препарату можна віднести його випуск у такій лікарській формі як таблетки. Швидкість всмоктування лікарських речовин з таблеток значно нижча, ніж з супозиторіїв. Препарати у формі супозиторіїв мають більшу біодоступність, їх анатомічна близькість до органу-мішені забезпечує терапевтичну дію безпосередньо у простаті.

Задача корисної моделі полягає у створенні засобу з вмістом тамсулозину гідрохлориду у формі супозиторіїв з оптимальним вибором допоміжної речовини і супозиторної основи, що забезпечує підвищення ефективності засобу за рахунок підвищення біодоступності активної діючої речовини та адресної спрямованості лікувальної дії.

Поставлена задача вирішується таким чином, що засіб для лікування гіперплазії передміхурової залози та простатитів, що містить тамсулозину гідрохлорид, на відміну від аналога виконаний у формі супозиторіїв і додатково містить емульгатор та супозиторну основу, при наступному вмісті компонентів на одну дозовану форму, (г):

тамсулозину гідрохлорид	0,0004-0,0006
емульгатор	0,08-0,1
супозиторна основа	решта.

Заявлений засіб переважно містить, як емульгатор Lanette SX, а як супозиторну основу - твердий жир. Згідно з корисною моделлю, оптимальним варіантом заявленого засобу є супозиторії масою 1,6 г з наступним складом (г на 1 супозиторій):

тамсулозину гідрохлорид	0,0004
Lanette SX	0,08
твердий жир	1,5196.

Активним діючим компонентом заявленого засобу з умовною назвою "Тамсулопрост" у формі ректальних супозиторіїв є тамсулозину гідрохлорид вибіркового і конкурентного блокує постсинаптичних α_{1A} -адренорецепторів, що знаходяться у гладких м'язах передміхурової залози, шийці сечового міхура і простатичної частини уретри. На даний час підтверджено існування трьох видів α_1 -адренорецепторів - А, В і D, причому в передміхуровій залозі рецептори підтипу А складають 70 % від загальної кількості. Селективність тамсулозину до α_{1A} -адренорецепторів, що розташовані у сечовому міхурі, у 20 разів перевищує його здатність взаємодіяти з α_{1B} -адренорецепторами, які знаходяться у гладких м'язах судин [1].

Завдяки високій селективності, тамсулозин не впливає на артеріальний тиск пацієнтів. Біодоступність тамсулозину складає біля 100 %. Як правило, терапевтичний ефект тамсулозину спостерігається через 2 тижні після початку лікування. Висока фармакологічна селективність дії

тамсулозину визначає його клінічну безпеку, а застосування його у формі супозиторіїв є зручним і більш ефективним.

У заявлених супозиторіях "Тамсулопрост" кількість тамсулозину гідрохлориду складає 0,0004-0,0006 г на 1 супозиторій. При зменшенні наведеної дози спостерігатиметься зменшення простатопротекторної активності супозиторіїв. Збільшення дози тамсулозину недоцільно, оскільки це суттєвим чином не впливає на підвищення фармакологічної активності.

Для покращення технологічних властивостей основи та вивільнення діючої речовини до складу супозиторіїв введено емульгатор Lanette SX, суміш натрієвих солей сірчаноокислих ефірів високомолекулярних спиртів (кашалотового жиру або синтетичних жирів з кількістю атомів вуглецю 16-18) і вільних вищих спиртів (цетилового, октадецилового) у співвідношенні 3:7. Введення до складу основи такого емульгатора сприяє покращенню технологічних властивостей основи: не відбувається розтріскування супозиторіїв і седиментації лікарської субстанції, спостерігається рівномірне розподілення лікарської речовини і підвищення її біодоступності при вивільненні з основи.

Для вибору складу основи були досліджені зразки супозиторіїв на гідрофільній і ліпофільній основах. Як гідрофільну основу використовували сплав поліетиленоксидів з молекулярною масою 1500 і 400 у співвідношенні 9:1. Ліпофільна основа складалась з твердого жиру - суміші тригліцеридів природних високомолекулярних жирних кислот C_{12} - C_{18} з невеликою кількістю моно- і дигліцеридів тих самих кислот. На підставі біофармацевтичних досліджень встановлено, що з супозиторіїв на ліпофільній основі вивільнення діючої речовини проходить більш повно і рівномірно. Виготовлення заявленої композиції на жировій основі підвищує біодоступність активної субстанції - тамсулозину гідрохлориду.

Компоненти, які входять до складу заявленого засобу "Тамсулопрост" відомі у фармації, проте їх кількісне і якісне сполучення нове, не відоме з джерел інформації. Експериментальними дослідженнями доведено, що компоненти засобу "Тамсулопрост" не мають негативної взаємодії, навпаки, при цьому спостерігається ефект взаємного посилення фармакологічної активності.

Заявлений лікувальний засіб "Тамсулопрост" може бути одержаний у промислових умовах способом виливання з використанням стандартного обладнання за наступною технологічною схемою: твердий жир розтоплюють у реакторі при температурі 50 °C і охолоджують до температури 38 °C. В окремому реакторі готують концентрат шляхом змішування тамсулозину гідрохлориду і емульгатора з частиною розтопленого твердого жиру у співвідношенні 1:2. Отриманий концентрат ретельно змішують з розтопленим жиром у реакторі для приготування супозиторної маси і гомогенізують. Супозиторну масу розливають у чарунки з полівінілхлоридної плівки при температурі 35 °C. Контурні стрічки із заповненими супозиторною масою чарунками охолоджують у холодильній камері автомату при температурі 10-16 °C 10-15 хвилин.

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1.

Для приготування 1000 супозиторіїв "Тамсулопрост" 1519,6 г твердого жиру розтопили у реакторі при температурі 50 °C і охолодили до температури 38 °C. Паралельно розтопили 80 г емульгатора Lanette SX. Відважили 0,4 г тамсулозину гідрохлориду. Вміст всіх компонентів наведено без збільшення на технологічні втрати. В окремому реакторі приготували концентрат шляхом змішування тамсулозину гідрохлориду і розтопленого емульгатора Lanette SX з частиною розтопленого твердого жиру у співвідношенні 1:2. Отриманий концентрат ретельно змішували з розтопленим твердим жиром у реакторі для приготування супозиторної маси і гомогенізували. Супозиторну масу розлили у чарунки з полівінілхлоридної плівки при температурі 35 °C. Контурні стрічки із заповненими супозиторною масою чарунками охолодили у холодильній камері автомату при температурі 10-16 °C 10-15 хвилин.

Одержали 1000 супозиторіїв наступного складу (г на 1 супозиторій):

тамсулозину гідрохлорид	0,0004
емульгатор Lanette SX	0,08
основа твердий жир	1,5196.

Супозиторії зазначеного складу є оптимальними за фармакологічними та технологічними властивостями.

Приклад 2

Вивчення простатопротекторної дії супозиторіїв проводили на білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях на моделі гіперплазії передміхурової залози, викликаній введенням сульпириду. Як препарат порівняння використовували Омікс (Технолог, м. Умань, Черкаська обл.) у вигляді капсул.

Після тривалого введення сульпириду у дозі 40 мг/кг у щурів виникала вогнищева гіперплазія простатичного епітелію, яка нагадувала залозисту (аденоматозну) доброякісну гіперплазію передміхурової залози (ДГПЗ) у людини [4, 5].

Дослідних тварин було поділено на 5 груп: 1 - інтактний контроль (здорові тварини), 2 - контрольна патологія (не ліковані після введення сульпириду тварини), 3 - тварини, що одержували заявлений засіб у формі супозиторіїв на гідрофільній основі, 4 - тварини, ліковані заявленим засобом на ліпофільній (твердий жир) основі, 5 - тварини, ліковані препаратом порівняння Омікс у капсулах.

Простатопротекторну дію заявленого засобу, виконаного для порівняння на ліпофільній (твердий жир) та гідрофільній основах, у співставленні з референс-препаратом Омікс, інтактним контролем та контрольною патологією оцінювали у балах за рівнем андрогенної насиченості організму щурів різних груп за типом кристалізації секрету передміхурової залози. Результати досліджень наведені в таблиці.

Проведені морфологічні дослідження свідчать про те, що введення тамсулозину гідрохлориду у формі супозиторіїв протягом 10-ти днів сприяло зниженню ознак підвищеного тонуусу кільцевого шару стінки простатичного відділу сечовипускного каналу у щурів з модельованою ДГПЗ. За виразністю дії заявлений засіб у формі супозиторіїв не поступається препарату порівняння Омікс.

За рівнем андрогенної насиченості організму щурів заявлений засіб у формі супозиторіїв на основі твердого жиру перевищує дію супозиторіїв на гідрофільній основі.

Таблиця

Рівень андрогенної насиченості організму щурів різних груп за типом кристалізації секрету передміхурової залози (бали), Ме (LQ; UQ)

Показник	Експериментальні групи				
	Інтактний контроль	Контрольна патологія (сульпірид)	Тамсулозину гідрохлорид супозиторії на гідрофільній (поліетиленоксидній основі)	Тамсулозину гідрохлорид супозиторії на ліпофільній основі (твердий жир)	Тамсулозину гідрохлорид капсули
Рівень андрогенізації	3,4 (3,3;4,0)	2,4* (2,2;2,7)	2,3 [†] (2,0;3,0)	2,4 [†] (2,0;2,5)	2,3 [†] (2,0;2,7)

Примітка:

* - вірогідно щодо показника тварин групи інтактного контролю

[†] - тенденція відносно до показника тварин групи контрольної патології

Заявлений засіб оптимально поєднує у собі фармакологічні та технологічні властивості, одержується за простою технологією у промислових умовах, відповідає всім сучасним вимогам до лікарських засобів та може стати предметом імпортозаміщення у даній терапевтичній групі ліків.

Джерела інформації:

1. Компендиум 2007 - лекарственные препараты в двух томах // Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: Морион, 2007. - т. II С. Л - 1047-1048.

2. Тиктинский О.Л., Калинина С.Н., Михайличенко В.В. Андрология. - М.: ООО "Медицинское информационное агентство", 2010. - С. 504-520.

3. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Локшин К.Л., Спивак Л.Г. Выбор метода лечения больных гиперплазией предстательной железы: Монография. - Кострома: ОАО "Кострома", 2005. - С. 142-158.

4. Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники. М., Медицина, Ленингр. отд-ние, 1969. - С. 212-227.

5. Вартапетов Б.А., Демченко А.Н. Предстательная железа и возрастные нарушения половой деятельности. - К.: Здоров'я, 1975. - С. 54-68.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Засіб для лікування гіперплазії передміхурової залози та простатитів, що містить тамсулозину гідрохлорид, який **відрізняється** тим, що виконаний у формі супозиторіїв і додатково містить

емульгатор та супозиторну основу, при наступному вмісті компонентів на одну дозовану форму (г):

тамсулозину гідрохлорид 0,0004-0,0006

емульгатор 0,08-0,1

супозиторна основа решта.

2. Засіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як емульгатор містить Lanette SX, а як супозиторну основу - твердий жир.

5 3. Засіб за п. 1, п. 2, який **відрізняється** тим, що виконаний у формі супозиторіїв масою 1,6 г наступного складу (г на 1 супозиторій):

тамсулозину гідрохлорид 0,0004

Lanette SX 0,08

твердий жир 1,5196.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

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