

Приклад 1. В диспергатор завантажують подрібнений поліетиленоксид-1500 і плавлять при 50-55°C, після

чого вводять поліетиленоксид-400 і перемішують масу до одержання однорідної основи. В окремій ємкості у димексиді розчиняють есцин, потім рутин. Одержаний розчин змішують з частиною розплавленої основи, потім порціями при перемішуванні вводять цей концентрат у залишок основи. Одержану масу охолоджують і формують у супозиторії.

Заявляємий засіб має таке співвідношення компонентів, мас. %:

| | |
|----------------------|-------|
| есцин | 0,10 |
| рутин | 1,00 |
| димексид | 2,50 |
| поліетиленоксид-400 | 4,80 |
| поліетиленоксид-1500 | 91,60 |

Приклад 2. В диспергатор завантажують подрібнений поліетиленоксид-1500 і плавлять при 50-55°C, після чого вводять поліетиленоксид-400 і перемішують масу до одержання однорідної основи. В окремій ємкості у димексиді розчиняють есцин, потім рутин. Одержаний розчин змішують з частиною розплавленої основи, потім порціями при перемішуванні вводять цей концентрат у залишок основи. Одержану масу охолоджують і формують у супозиторії.

Заявляємий засіб має таке співвідношення компонентів, мас. %:

| | |
|----------------------|-------|
| есцин | 0,25 |
| рутин | 5,00 |
| димексид | 4,50 |
| поліетиленоксид-400 | 1,80 |
| поліетиленоксид-1500 | 88,45 |

Приклад 3. В диспергатор завантажують подрібнений поліетиленоксид-1500 і плавлять при 50-55°C, після чого в окремій ємкості у димексиді розчиняють есцин, потім рутин. Одержаний розчин змішують з частиною розплавленої основи, потім порціями при перемішуванні вводять цей концентрат у залишок основи. Одержану масу охолоджують і формують у супозиторії.

Заявляємий засіб має таке співвідношення компонентів, мас. %:

| | |
|----------------------|-------|
| есцин | 1,00 |
| рутин | 15,00 |
| димексид | 7,50 |
| поліетиленоксид-400 | --- |
| поліетиленоксид-1500 | 76,50 |

Якісний та кількісний склад заявляемого засобу повністю вирішує поставлене у винаході завдання по створенню вискоєфективного засобу для лікування і профілактики захворювань, пов'язаних з венозною недостатністю прямої кишки та нижніх кінцівок.

У таблиці 1 наводиться кількісний вміст компонентів заявляемого засобу в грамах (г) та процентах (%).

Таблиця 1

Кількісний вміст компонентів заявляемого засобу (г, %)

| Компоненти | Приклад 1 | | Приклад 2 | | Приклад 3 | |
|----------------------|-----------|-------|-----------|--------|-----------|--------|
| Есцин | 0,002г | 0,10% | 0,005г | 0,25% | 0,02г | 1,00% |
| Рутин | 0,020г | 1,00% | 0,100г | 5,00% | 0,30г | 15,00% |
| Димексид | 0,050г | 2,50% | 0,090г | 4,50% | 0,15г | 7,50% |
| Поліетиленоксид-400 | 0,096г | 4,80% | 0,036г | 1,80% | ---- | ---- |
| Поліетиленоксид-1500 | 1,832г | 91,6% | 1,769г | 88,45% | 1,53г | 76,50% |
| Вага супозиторію | 2,0г | 100% | 2,0г | 100% | 2,0г | 100% |

Есцин - одна з активних речовин заявляемого засобу, відноситься до тритерпенових глікозидів (сапонінів), який одержують з плодів каштану кінського. Есцин має протизапальну, протинабрякову, капіляррозміцнювальну, венотонізуючу дію. Такий спектр специфічної активності обумовлений мембраностабілізуючим впливом есцину на судинну стінку, при якому знижується її підвищена проникність, ламкість та запалення. Есцин добре всмоктується шкірою та проникає углиб тканин. Кількісні значення есцину у заявляемому складі є необхідними і достатніми для досягнення заданого рівня і спектра специфічної активності. При кількості есцину менше заявляємих значень не досягається необхідний лікувальний ефект. Застосування есцину у кількості, більше заявляємих значень, недоцільно, бо не спостерігається значного підвищення специфічного ефекту. Окрім того, великі дози есцину викликають місцеве подразнення з розвитком грануляційної тканини.

Рутин є одним з представників класу флавоноїдних глікозидів - флаванолів, що мають Р-вітамінну активність. Застосовують такі препарати при захворюваннях, які супроводжуються порушенням проникності судин, ураженням капілярів, капіляротоксикозами, при гіпертонічній хворобі та ін.

Рутин виявляє протизапальні, антигістамінні та антиоксидантні властивості, приймаючи участь у окислювально-відновних процесах, позитивно впливаючи на тканинний обмін, знижуючи запальні прояви. При кількості рутину менше заявляємих значень не досягається необхідний рівень та спектр специфічної активності. Застосування рутину у кількості більше заявляємих значень недоцільно. Окрім того, внаслідок низького рівня розчинності рутину застосування більшої його кількості призведе до порушення структурно-механічних та реологічних властивостей супозиторної форми. Антиоксидантні властивості рутину сприяють забезпеченню хімічної стабільності лікарської форми і дозволяють не вводити до заявляемого складу допоміжні речовини з відповідними властивостями.

Димексид (диметилсульфоксид) у складі заявляемого засобу виконує декілька функцій. Як активна

речовина він забезпечує протизапальну, анальгетичну та помірну антисептичну дію засобу. Окрім того, він є розчинником есцину і рутину, а його здатність проникати через біологічні мембрани, тобто виконувати функцію пенетратора, значно підвищує їх біодоступність. Комбінація димексиду з поліетиленоксидами у заявляемому складі гарантує можливість проникнення усередину клітин без їх ушкодження. Кількісний вміст димексиду у заявляемому складі забезпечує виконання всіх цих функцій. Підвищення вмісту гіперосмолярного димексиду більше заявляємих значень може призвести до зневоднення здорових тканин, пригнічення росту грануляцій, а також до проявів токсичності есцину.

В заявляемому складі як супозиторну основу використовують суміш поліетиленоксиду-1500 (ПЕО-1500) і поліетиленоксиду-400 (ПЕО-400) у співвідношеннях, які забезпечують ефективність створеного засобу: високий рівень біодоступності активних речовин, необхідні терміни пролонгації їх дії, стабільність лікарської форми в процесі створення, зберігання та застосування. Такі властивості поліетиленоксидів, як дегідратуючий ефект, здатність створювати комплексні сполуки з активними речовинами і транспортувати їх углиб тканин до місця локалізації мікробів, здатність підвищувати рівень дисперсності активних речовин при розчиненні з одночасним підвищенням їх терапевтичної активності, - все це обумовлює роль поліетиленоксидів не як пасивних носіїв та наповнювачів лікарської форми, а як активних компонентів, що забезпечують загальний лікувальний ефект.

Кількісний вміст ПЕО-1500 менше заявляємих значень не дозволяє йому виконати функцію формоутворювача. Застосування ПЕО-1500 у кількості більше заявляємих значень призводить до підвищення твердості супозиторіїв, внаслідок чого уповільнюється всмоктуваність активних речовин, знижується їх біодоступність, тим самим зменшується рівень їх специфічної активності. Такі ж явища спостерігаються при застосуванні ПЕО-400 у кількості менше заявляємих значень. Кількісний вміст ПЕО-400 більше заявляємих значень призводить до утворення супозиторної маси мазеподібної консистенції, яка не формується у супозиторії з необхідними структурно-механічними та реологічними характеристиками.

Експериментальне обґрунтування складу заявляемого засобу проводили на основі досліджень по вивченню його впливу на деякі показники периферичної гемодинаміки (по даним реовазографії) та серцевої діяльності (по даним ЕКГ та артеріальному тиску) кроликів. Були проведені порівняльні дослідження заявляемого складу і зразків супозиторіїв, з яких послідовно вилучали одну з активних речовин. У таблиці 2 наведені результати цих дослідів.

Наведені дані свідчать, що зразки супозиторіїв, які містять тільки есцин або тільки рутин, виявляють у 2 рази менший ефект, ніж заявляемий засіб, який, згідно з цими даними, викликає активацію об'ємної швидкості кровотока в артеріальній ланці мікросудин, підвищує їх еластичність і тонус, проявляючи при цьому взаємне потенціювання дії.

У найбільшій мірі високий рівень та широта спектра специфічної активності заявляемого засобу проявилась в умовах експериментального проктиту тварин. На цій та інших моделях дослідів проявився синергізм дії компонентів заявляемого засобу, що підтверджує раціональність його складу.

Клінічні дослідження заявляемого засобу "Рутес" у формі супозиторіїв проводились відносно захворювань гострою та хронічною венозною недостатністю прямої кишки та нижніх кінцівок при ректальному застосуванні засобу.

Дослідження протизапальної дії заявляемого засобу при лікуванні геморою показало, що його застосування забезпечує скорочення термінів лікування хворих в середньому на 5 днів.

При дослідженні протизапальної та протинабрякової дії заявляемого засобу у хворих з гострими тромбофлебитами підшкірних вен нижніх кінцівок та хронічною венозною недостатністю терапевтичний ефект спостерігався на 2-3 дні раніше, ніж у контрольній групі. Такі ж терміни спостерігались і при повному купіруванні гострого тромбофлебиту.

У хворих з посттромбофлебітичною хворобою терапевтичний ефект наставав на 4-5 днів раніше, ніж у контрольній групі.

Алергічні та інші негативні побічні ефекти при застосуванні заявляемого засобу не спостерігались.

Результати, одержані в процесі проведення клінічних досліджень заявляемого засобу, дозволяють зробити висновок про його високу терапевтичну ефективність.

Таким чином, заявляемий засіб "Рутес" у формі ректальних супозиторіїв нормалізує підвищену судинно-тканинну проникність, має протизапальну, протинабрякову та помірну анальгетичну дію, покращує венозну гемодинаміку, ліквідує гемороїдальні вузли, зменшує відчуття втоми, важкості та напруженості у ногах. У порівнянні з іншими методами лікування заявляемим засобом є більш ефективним за рахунок скорочення термінів одужання хворих та відсутності негативних побічних явищ.

Література

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков. Торсинг, 1997, Т.1, -С. 211.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков. Торсинг, 1997, Т.1, -С.211.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков. Торсинг, 1997, Т.1, -С. 451.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков. Торсинг, 1997, Т.1, -С. 452.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков. Торсинг, 1997, Т.1, -С. 452.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков. Торсинг, 1997, Т.2, -С. 111.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков. Торсинг, 1997, Т.1, -С. 450.
8. L'informatore farmaceutico, 1982, 42 edizione, vol. 1, A-634 (прототип).

Таблиця 2

Вплив супозиторіїв "Рутес" та засобів порівняння на деякі показники периферичної гемодинаміки кроликів

| Засоби | Період спостереження, хв | Реограма | | | Частота серцевих скорочень, хв | АД, мм рт.ст. |
|--------|--------------------------|--------------------------|----------|------------|--------------------------------|---------------|
| | | (a-a ₁), сек | (As), мм | (Q-a), сек | | |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---------------------------|-----------------|----------------------|---------------------|----------------------|---------------------|--------------------|
| Контроль, неліковані | Вихідний рівень | 1,14±0,17 | 13,4±0,7 | 0,09±0,01 | 296,0±9,5 | 82,5±4,3 |
| | 30 | 1,28±0,19 (12,3) | 13,7±1,1 (2,2) | 0,09±0,02 (0) | 299,3±4,4 (0,4) | 83,3±3,1 (1,0) |
| | 60 | 1,43±0,11 (25,4) | 14,5±1,2 (8,2) | 0,09±0,03 (0) | 287,3±8,0 (3,6) | 88,3±3,3 (7,0) |
| | 90 | 1,52±0,12 (33,3) | 14,5±1,3 (8,2) | 0,09±0,01 (0) | 286,0±9,0 (4,0) | 92,5±4,0 (12,1) |
| "Рутес" повний склад | Вихідний рівень | 0,85±0,20 | 23,3±2,5 | 0,17±0,02 | 316,7±12,6 | 75,8±3,0 |
| | 30 | 1,20±0,20 (46,2) | 30,2±3,6 (29,6) | 0,19±0,01 (11,8) | 316,7±7,90 (0) | 68,3±2,8 (10) |
| | 60 | 1,46±0,2 (82,5) | 36,8±3,4* (57,9) | 0,20±0,01* (17,6) | 315,0±12,3 (0,5) | 66,7±2,5 (12,0) |
| | 90 | 1,72±0,24 (115,0) | 39,7±3,4* (70,4) | 0,21±0,01* (23,5) | 313,3±11,7 (1,2) | 68,3±2,9 (10) |
| Супозиторії без рутину | Вихідний рівень | 1,05±0,22 | 17,7±1,9 | 0,15±0,02 | 322,0±9,8 | 73,3±4,3 |
| | 30 | 1,12±0,20 (6,7) | 19,0±2,8 (7,3) | 0,16±0,02 (10,3) | 323,0±9,1 (0,3) | 70,8±4,9 (3,4) |
| | 60 | 1,37±0,20 (30,5) | 23,0±2,3* (30,0) | 0,16±0,02* (10,3) | 323,0±2,4 (0,3) | 70,8±4,9 (3,4) |
| | 90 | 1,72±0,20 (63,8) | 25,5±2,1* (44,1) | 0,16±0,02* (10,3) | 323,0±9,2 (0,3) | 71,6±4,8 (2,3) |
| Супозиторії без есцину | Вихідний рівень | 0,74±0,12 | 15,2±2,0 | 0,16±0,02 | 315,8±8,5 | 83,3±7,9 |
| | 30 | 1,02±0,12 (37,6) | 18,3±2,0 (20,4) | 0,17±0,02 (6,4) | 315,0±8,5 (0) | 87,5±5,1 (5,0) |
| | 60 | 1,17±0,13 (58,1) | 20,6±2,3* (35,5) | 0,18±0,02* (12,5) | 315,0±8,5 (0) | 89,2±4,9 (7,2) |
| | 90 | 1,20±0,12 (62,1) | 23,6±2,8* (55,3) | 0,18±0,01* (12,5) | 315,3±8,5 (12,5) | 93,3±6,1 (12,0) |

Примітки: У дужках - ефект засобу в % по відношенню до вихідного рівня;

* - $P \leq 0,05$ відносно вихідного рівня. Кількість тварин у кожній групі - 6.

Позначення: а-а₁ - протяжність пульсової хвилі; Аs - амплітуда основної пульсової хвилі (реографічний систолічний індекс); Q-а - термін поширення пульсової хвилі на ділянці "серце - активний електрод".