



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 139 043** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **A 61 K 9/02**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 98121258/14, 25.11.1998

(24) Дата начала действия патента: 25.11.1998

(46) Дата публикации: 10.10.1999

(56) Ссылки: Плательес Х.Х. Будницкая П.З.
Пирогенал. - М.: Медицина, 1965, с.3 и
далее. RU 2089211 C1, 10.09.97. US 4873987
A, 14.10.92. EP 0111137 A2, 20.06.84.

(98) Адрес для переписки:
123098, Москва, ул.Гамалеи 18, НИИЭМ
им.Н.Ф.Гамалеи РАМН, патентный отдел

(71) Заявитель:

Предприятие по производству бакпрепаратов
научно-исследовательского института
эпидемиологии и микробиологии
им.Н.Ф.Гамалеи РАМН

(72) Изобретатель: Малофеева Т.П.,
Колесникова В.А.

(73) Патентообладатель:

Предприятие по производству бакпрепаратов
научно-исследовательского института
эпидемиологии и микробиологии
им.Н.Ф.Гамалеи РАМН

(54) **РЕКТАЛЬНЫЕ СВЕЧИ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицинской,
фармацевтической промышленности, в
частности к созданию новой лекарственной
формы препарата пирогенал. Изобретение
заключается в том, что свечи для ректального
использования содержат пирогенал,
наполнитель, масло какао, или кондитерский
жир твердого типа С. Изобретение

обеспечивает удобство в применении
лекарственной формой с мягким и
длительным пирогенным эффектом, а также
хорошим клиническим действием.
Применение пирогенала в свечах позволяет
избежать осложнений, связанных с
парентеральным введением и облегчает
переносимость лечения пациентами.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 139 043** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **A 61 K 9/02**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 98121258/14, 25.11.1998

(24) Effective date for property rights: 25.11.1998

(46) Date of publication: 10.10.1999

(98) Mail address:
123098, Moskva, ul.Gamalei 18, NIIeHM
im.N.F.Gamalei RAMN, patentnyj otdel

(71) Applicant:

Predpriyatie po proizvodstvu bakpreparatov
nauchno-issledovatel'skogo instituta
ehpidemiologii i mikrobiologii
im.N.F.Gamalei RAMN

(72) Inventor: Malofeeva T.P.,
Kolesnikova V.A.

(73) Proprietor:

Predpriyatie po proizvodstvu bakpreparatov
nauchno-issledovatel'skogo instituta
ehpidemiologii i mikrobiologii
im.N.F.Gamalei RAMN

(54) **RECTAL SUPPOSITORIUM**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceutical industry.
SUBSTANCE: invention relates to the
development of the new medicinal form of the
preparation pyrogenal. Suppositorium for
rectal use has pyrogenal, vehicle,
butyrum-cacao or confectionery fat of solid

type C. Invention provides soft and
prolonged pyrogenic effect and good clinical
effect. The use of pyrogenal ensures to
avoid complications associated with
parenteral administration and alleviates the
tolerance of treatment by patients. EFFECT:
comfort in the use of the medicinal form. 2 ex

Изобретение относится к медицинской, фармацевтической промышленности и может быть использовано для лечения различных заболеваний, при которых эффективен пирогенал: при травматических повреждениях центральной и периферической нервной системы, при туберкулезных поражениях в фазе рассасывания, при хронических заболеваниях печени, хронических простатитах и уретритах, герпесвирусной инфекции глаз, вирусных кератитах и конъюнктивитах, воспалительных процессах придатков матки, бесплодии, спаечной болезни брюшной полости, при псориазе и других хронических заболеваниях кожи.

Пирогенал, активизируя ферментативную, гормональную и иммунную системы, способствует предупреждению появления и рассасывания патологических рубцов и спаек при операционных вмешательствах и воспалительных процессах различной этиологии.

Известно, что для клинических целей выпускается инъекционный пирогенал (ЛПС - липополисахарид, выделенный из *Salmonella typhi* 4446 Ty₂) в концентрации: 10, 25, 50, 100 мкг/мл для внутримышечного введения. Препарат применяют внутримышечно один раз в день. Начальная разовая доза - от 2,5 до 5 мкг, максимальная разовая доза - 100 мкг, полный курс лечения от 10 до 30 инъекций (1,2).

При введении пирогенала у части больных повышается температура до 37,5 °С, сопровождается слабым ознобом и легким ознобом и легким недомоганием. Такое состояние может длиться от 3 до 8 часов.

Однако в некоторых случаях может наблюдаться сильный озноб, повышение температуры до 39,5 °С, головная боль, боль в пояснице. Эти побочные явления обычно продолжаются от 6 до 8 часов, после чего исчезают. Кроме того, могут возникнуть осложнения, связанные с парентеральным введением.

Предлагаемые ректальные свечи дают возможность сохранить активность пирогенала и его лечебных свойств при уменьшении побочного действия.

Сущность изобретения состоит в том, что свечи для ректального введения содержат пирогенал, наполнитель и ланолин при следующих соотношениях компонентов:

Пирогенал - 25 - 250 мкг

Наполнитель (масло какао или кондитерский жир твердого типа С) - 1,0±1,6 г

Ланолин - 0,08 - 0,12 г

Изготовление свечей производят традиционным способом (3, 4).

Существенными признаками, характеризующими изобретение, является подбор количественных значений ингредиентов, входящих в состав свечи, дающих возможность только в таком интервале получить новый результат - снижение побочного действия препарата и сохранение его активности.

Проведенные исследования, показывают, что при значениях конструкций пирогенала в свече от 25 до 250 мкг наблюдается наилучший лечебный эффект, без явно выраженных побочных явлений, сокращение курса лечения пирогеналом с 10 - 30 инъекций до 10 - 15 свечей. Для изучения эффективности заявленных свечей

проведены исследования активности и специфичности препарата на кроликах и мышах.

В процессе отработки технологии изготовления свечей было установлено, что пирогенал можно вводить в состав свечей как в виде сухого вещества, так и в виде водного раствора. Введение водного раствора способствует более легкому всасыванию и ускоренному лечебному эффекту.

В клинической практике доказана эффективность использования заявленных свечей при лечении хронических неспецифических воспалительных заболеваний мочевого пузыря и мочеиспускательного канала в возрасте от 23 до 74 лет, спаечной болезни и послеоперационных инфильтратов брюшной полости у детей от 3 до 14 лет, по поводу серорезистентности, развившейся после лечения ранних форм сифилиса в возрасте от 19 до 50 лет.

Пример 1. При лечении 17 больных, страдающих хроническими неспецифическими воспалительными заболеваниями мочевого пузыря и мочеиспускательного канала в возрасте от 23 до 74 лет, в качестве группы сравнения взяты 17 больных с аналогичными заболеваниями, в лечении которых используется внутримышечное введение препарата пирогенал.

Введение свечей проводится по той же схеме, что и инъекционный препарат - через день, с постепенным увеличением концентрации пирогенала в препарате. Эффект от использования свечей оценивается как по субъективным (пирогенная реакция, наличие симптомов обострения хронического воспаления), так и по объективным (изменение содержания лейкоцитов в периферической крови) признакам. Кроме того, оценивается время, необходимое для исчезновения симптомов активного воспаления, улучшения анализа мочи, количества использованных антибактериальных препаратов.

Пирогенная реакция при использовании свечей выражена в меньшей степени, чем при внутримышечном введении препарата и проявляется через 8 - 10 часов с момента введения в виде легкого познабливания и незначительного повышения температуры. После введения пирогенала (через 45 - 90 мин) развивается лейкопения, которая постепенно сменяется лейкоцитозом, обычно удерживающимся до 2-х суток. Затем процесс восстанавливается.

Больная М., 58 лет, лечение по поводу хронического цистита. Продолжительность лечения 24 дня, пирогенная реакция до 37,5 °С, изменения содержания лейкоцитов в периферической крови через 2, 4, 8 часов, после введения препарата. Выписана в удовлетворительном состоянии.

Пример 2. При лечении детей от 3-х до 14 лет со спаечной болезнью и с послеоперационными инфильтратами брюшной полости у 8 детей, получивших пирогенал в свечах, наблюдается ускоренное рассасывание спаечных сращений, о чем судят по данным клинических и ультразвуковых исследований. Препарат назначают по 3 свечи в день в течение 3 - 5 дней. Доза колеблется от 25 мкг до 250 мкг в

зависимости от возраста больных. В качестве контроля за действием препарата используют изменение экссудата в асептической воспалительной реакции (ABP) в "кожном окне" по Ребуку. Наблюдают активацию макрофагов, улучшение хемотаксиса нейтрофилов в I фазу ABP и лимфоцитов во II фазу ABP. Побочных явлений и осложнений при применении препарата не отмечают.

Пример 3. При лечении 17 больных по поводу серорезистентности, развившейся при лечении разных форм сифилиса (при лечении сифилиса оценки переносимости препарата, пирогенной реакции и эффективности лечения производится на основании динамики серологических реакций - КСР) клинический эффект выразился в негитивации КСР у 4-х больных, существенное снижение позитивности КСР - у 10 больных, не отмечалось динамики серореакций у 3-х больных.

Первичные диагнозы: вторичный сифилис - у 5 больных, скрытый ранний сифилис - у 7 больных, вторичный свежий сифилис - у 2-х больных, сифилис скрытый неуточненный - у 1 больного, первичный сифилис у 2-х больных.

У больных, получивших пирогенал в свечах, температурная реакция была выражена мягче (максимальный подъем температуры 37,6°C, но более продолжительный - 18-24 часа), в то время, как после внутримышечного введения реакции значительно вариабельнее по высоте и короче по продолжительности.

Больная К., 21 год, в декабре 1994 г. лечение по поводу скрытого раннего сифилиса. Серорезистентность: КСР 25.03.96 г. 4+4+4+, титр 1:10. Дополнительное лечение - бициллин-3 в сочетании с пирогеналом в свечах с 18.04.96 г. по 30.05.96 г. Пирогенная реакция не превышала 37,2 при длительности 18 - 24 часа. КСР по окончании лечения: 03.06.96 г. - 3+3+2+, 03.10.96 г. - 2+2+2+, 07.04.97 г. - отрицательная. Результат лечения - негитивация КСР.

Клинический эффект свечевой формы пирогенала сравнивался с контрольной группой больных, получивших инъекционный препарат. Контрольная группа представлена 16 больными: 9 мужчинами и 6 женщинами в возрасте от 23 до 47 лет. Первичные диагнозы: сифилис первичный серорезистентный - у 1 больного, вторичный

рецидивный у 5, скрытый ранний - у 6, скрытый неуточненный - у 3 больных.

Внутримышечные инъекции пирогенала сопровождаются повышением температуры тела в диапазоне от полного его отсутствия (у 4 больных), до высоких показателей (39,7 °C). Субфебрильная температура (до 37,35°C) отмечена у 7 больных, средне-высокая (37,6 ° - 37,5°C) у 3 больных и высокая (39,7 °C) у 1 больного. Повышение температуры сопровождается ознобом (у 7 больных), болями в мышцах, чувством разбитости, усталости. Клинический эффект выражается в негитивации КСР - у 3-х больных, снижение позитивности КСР - у 5 больных, не отмечается динамики серореакций - у 7 пациентов.

Во всех случаях использования (около 100 больных с различными заболеваниями) заявляемых свечей не отмечают выраженных побочных явлений.

Таким образом, представленные данные показывают, что заявленные свечи, содержащие пирогенал в концентрациях 25 - 250 мкг обладают высокой активностью и дают возможность получить хороший клинический эффект при лечении заболеваний разной этиологии и возможность избежать побочных реакций, связанных с парентеральным введением.

Использование пирогенала в свечах при ректальном введении удобно, особенно при тяжелых состояниях у детей, легко применимо в амбулаторных условиях и доступно практически всем учреждениям.

Список литературы

1. Планельес Х.Х., Будницкая П.З. Пирогенал. М.: Медицина, 1965.
2. Эрнст Теодор Ритшел, Хельмут Браде. Бактериальные эндотоксины, журн. "В мире науки", сентябрь, октябрь 1992 г., с. 92.
3. Файтельберг. Всасывание в желудочно-кишечном тракте, М.: Медицина, 1976.
4. Д. Н.Синев, И.Я.Гуревич. Технология и анализ лекарств. М.: Медицина, 1989.

Формула изобретения:

Ректальные свечи, содержащие пирогенал, наполнитель и ланолин при следующих соотношениях компонентов:

Пирогенал - 25 - 250 мкг

Наполнитель (масса какао или кондитерский жир твердого типа С) - 1,0 - 1,6 г
Ланолин - 0,08 - 0,12 г