



УКРАЇНА

(19) UA (11) 96658 (13) C2

(51) МПК

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 36/185 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ГОМЕОПАТИЧНИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ АЛЕРГІЧНОГО РИНІТУ

1

2

(21) а201003361

(22) 23.03.2010

(24) 25.11.2011

(46) 25.11.2011, Бюл.№ 22, 2011 р.

(72) ТИХОНОВ ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ, ОЛІЙНИК
СВІТЛАНА ВАЛЕНТИНІВНА, ЯКОВЛЄВА ЛАРИСА
ВАСИЛІВНА, ЛЕНИЦЬКА ОЛЕНА БОРИСІВНА,
КОЛОС ОЛЕКСАНДР МИКОЛАЙОВИЧ(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-
ВЕРСИТЕТ

(56) UA 14863 A, 30.06.1997.

UA 14366 U, 15.05.2006.

UA 74811 C2, 15.02.2006.

RU 2125457 C1, 27.01.1999.

RU 2136305 C1, 10.09.1999.

RU 2143916 C1, 10.01.2009.

О.І.Тихонов, С.В.Олійник, В.М.Чушенко, Дослі-
дження амінокислотного складу гомеопатичної
матричної настойки під умовною назвою "Цикла-мен", Харків, Вісник фармації, 2 (58) 2009 стор. 46-
51.Компендіум. Лекарственные препараты 2004 / Под
ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. - Киев, "Мо-
рион". - С. Л-882 - Л-883.Лікарські рослини : Енциклопедичний довідник /
Відп. ред. А. М. Гродзінський. - К.: Голов. ред. УРЕ,
1990. - с.451-452.(57) Гомеопатичний засіб для лікування та профі-
лактики алергічного риніту, виконаний у формі
гранул з вмістом лікарської рослини на основі
Cyclamen europaeum (цикламен європейський),
який відрізняється тим, що містить матричну на-
стойку з соку надземної частини та бульб рослини
у розведенні X1 та крупку цукрову при наступному
співвідношенні компонентів (г):

Cyclamen europaeum X1	0,15
крупка цукрова	15,0.

Винахід належить до фармації та медицини, а саме до гомеопатичних засобів у формі гранул з вмістом рослинного компоненту, призначених для лікування алергічного риніту, і може бути використаний у комплексній терапії алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів.

Алергічний риніт представляє серйозну проблему у зв'язку з широким розповсюдженням, щорічним глобальним ростом захворюваності, частими ускладненнями, а також різким зниженням працездатності та якості життя хворих.

Згідно з прийнятою в усьому світі класифікацією, алергічний риніт - це захворювання слизової оболонки носа, яке характеризується Ig-E опосередкованим запаленням слизової оболонки носової порожнини.

Основними клінічними проявами алергічного риніту є закладеність носу (підсилюється вночі), чхання, ринорея (водянисті рясні виділення з носу), свербіння у носі (посилюється вдень), набряк слизової оболонки носа (що призводить до порушення носового дихання), нерідко супроводжується наявністю не назальних симптомів (свербіння піднебіння, очей, слюзотеча).

Багаторічні епідеміологічні дослідження свідчать про прогресуюче зростання числа людей, які страждають на алергічний риніт. Так за даними статистики у світі на вказане захворювання страждають 10-25 % населення. У США кількість хворих на алергію перевищує 40 млн. людей, з них 25-30 млн. страждають на алергічний риніт. В Англії розповсюдженість цього захворювання складає 16 %, у Данії - 19 %, у Німеччині - від 13 до 17 %. Результати епідеміологічних досліджень, проведених у різних регіонах Російської Федерації, показують, що на вище вказану патологію страждають від 4 до 30 % населення [1, 2, 3].

Схожість будови та функціонування слизової оболонки верхніх та нижніх дихальних шляхів пояснює той факт, що при несвоєчасному лікуванні різних форм риніту може розвиватися бронхіальна астма. Добре відомо, що у 20-40 % хворих на алергічний риніт розвивається астма, у той час як у 60-80 % хворих на астму спостерігаються симптоми риніту.

Існують різні підходи до терапії алергічного риніту.

(13) C2

(11) 96658

(19) UA

У випадку лікування легкого ступеня тяжкості алергічного риніту застосовують сучасні протиалергічні (антигістамінні) лікарські засоби, наприклад кларитин, еріус, телфаст [4] або інтраназальні глюкокортикоїди, зокрема фліксоназе [4]. При риніті середнього і тяжкого ступеня тяжкості інтраназальні глюкокортикоїди складають основу лікування, при необхідності у поєднанні з антигістамінними препаратами та/або антихолінергічними препаратами, наприклад сингуляр, монтелукаст [4]. Використання судиннозвужуючих засобів (деконгестантів) доцільно при вираженій закладеності носу. Лікування повинно бути курсовим та довготривалим.

Проте всі зазначені засоби мають синтетичне походження і викликають негативні побічні ефекти: втому, головний біль, сонливість, сухість у роті, нудоту, гастрит, алергічний сип (кларитин, еріус, телфаст); носові кровотечі, сухість і подразнення слизової оболонки носової порожнини і горла (фліксоназе); головний біль та біль у животі (сингуляр). При сумісному використанні цих засобів тривалим часом їх побічна дія підсумовується, що небажано для хворого.

Цих недоліків у значній мірі позбавлені лікарські засоби рослинного походження.

Відомий препарат синуфорте [5] у формі ліофілізованого порошку для інтраназального застосування для лікування гострих і хронічних синуситів, який містить порошок ліофілізований з соку та водного екстракту свіжих бульб цикламену європейського (*Susclamen euoraeum*).

Проте даний препарат має протипоказання до застосування, серед яких алергічна риносинусопатія, гострі алергічні реакції з проявами з боку слизової оболонки порожнини носу та шкіри обличчя, гіпертонічна хвороба II-III стадії, період вагітності та годування груддю. При застосуванні синуфорте можливі різні побічні ефекти: короткочасне відчуття слабко або помірно вираженої печії у носоглотці, рефлекторна слинотеча, рідше - короткочасна слезотеча та гіперемія шкіри обличчя тощо.

Альтернативою класичним схемам лікування алергічного риніту є гомеопатичне лікування.

До переваг гомеопатичного лікування можна віднести наступне: відсутність побічних ефектів (використовуються дуже малі дози лікарських речовин, які позбавлені токсичного та алергічного впливу на організм), більшість лікарських препаратів є продуктами природного походження, неінвазивність введення, суворо індивідуальний підбір гомеопатичних ліків, а також можливість поєднувати лікування гомеопатичними та іншими нетрадиційними методами. Природні компоненти, які входять до складу гомеопатичних препаратів, завдяки широті фармакологічної дії та низькій токсичності виявляють м'яку комплексну дію і рідше викликають побічні реакції, ніж синтетичні засоби, що дозволяє проводити тривале лікування при хронічних захворюваннях [6]. Переваги гомеопатії також обумовлені тим, що препарати на основі природної сировини містять комплекси біологічно активних речовин (БАР) у певних співвідношеннях, які сформувались у процесі еволюції і забезпечують високу біодоступність фітопрепаратів. Крім

того, природні компоненти мають споріднені з організмом людини властивості, легко вступають у метаболічні процеси та знешкоджують токсичні продукти розпаду. Таким чином, препарати рослинного та тваринного походження проявляють лікувальний ефект завдяки корегуючому впливу комплексу БАР на функції тканин та органів.

Близьким до заявленого засобу за призначенням та результатом при використанні є гомеопатичний лікарський засіб у формі таблеток Ринітал [5], який містить *Luffa operculata* D4, *Thryallis glauca* (*Galphimia glauca*) D3, *Cardiospermum* (*Cardiospermum halicacabum*) D3. Він використовується для лікування алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів: сінного риніту (полінозу); цілорічного алергічного риніту (у комплексній терапії).

Проте, компоненти, які входять до складу зазначеного лікарського засобу, орієнтовані в основному на симптоматичну терапію алергічних розладів, переважно ринітів і кон'юнктивітів при полінозах, до того ж це комплексний препарат, для одержання якого необхідно декілька компонентів, що не лише ускладнює технологічний процес, але й підвищує вартість препарату.

В основу винаходу поставлена задача створення нового гомеопатичного лікарського засобу для лікування та профілактики алергічного риніту, в якому, завдяки використанню матричної настойки безпосередньо з соку надземної та підземної частин лікарської рослини цикламену європейського (*Susclamen euoraeum*) у зазначеному розведенні забезпечується ефективне покращення стану слизової оболонки носової порожнини без побічних ефектів та протипоказань.

Представлена задача вирішується таким чином, що гомеопатичний засіб для лікування та профілактики алергічного риніту у формі гранул з вмістом лікарської речовини на основі *Susclamen euoraeum* (цикламену європейського) у відповідності з винаходом містить матричну настойку з соку надземної частини і бульб рослини у розведенні X1 та крупку цукрову при наступному співвідношенні компонентів (г):

<i>Susclamen euoraeum</i> X1	0,15
крупка цукрова	15,0.

На відміну від існуючих гомеопатичних та алопатичних засобів, які містять лікарські речовини з суміші соку та водних екстрактів лише з бульб цикламену європейського, авторами вперше було використано сумарний сік з надземної частини та бульб цикламену європейського для одержання гомеопатичної матричної настойки і доведено відповідність останньої всім характеристикам матричної настойки з цикламену європейського, одержаної згідно з керівництвом д-ра В. Швабе [7] та Німецькою Гомеопатичною Фармакопеею [8].

Гомеопатичну матричну настойку з *Susclamen euoraeum*, яка у розведенні X1 є діючою речовиною заявленого засобу, одержують наступним чином. До соку, отриманого з листя, пагонів, квітів та бульб лікарської рослини цикламену європейського додають рівну кількість спирту етилового 90 %. Суміш відстоюють при 16-17 °C 5 діб. Після цього одержаний продукт фільтрують. Одержання такої

матричної настойки передбачає використання безпосередньо вичавленого соку з усіх частин (листя, пагони, квіти, бульби) цикламену європейського, що дозволяє отримати промислово доцільну кількість соку для переробки, раціонально використовувати рослину, мінімізувати кількість відходів, скоротити тривалість процесу одержання матричної настойки, як активного діючого компонента нового ефективного гомеопатичного засобу для лікування та профілактики алергічного риніту.

На відміну від відомого препарату синуфорте [5], коли використання ліофілізованого соку та водного екстракту бульб цикламену європейського викликає алергічну реакцію, внаслідок чого препарат не може бути застосований для лікування алергічного риніту, заявлений засіб позбавлений таких недоліків, бо містить нову матричну настойку з соку всіх частин рослини у мінімальній гомеопатичній дозі. Ступінь розведення X1 нової матричної настойки цикламену європейського визначений експериментальним шляхом і є оптимальним для досягнення ефективною фармакологічної дії заявленого засобу. Новий засіб знімає прояви алергічного риніту, такі як набряк та гіперемію слизової оболонки носа, ринорею, свербіння в носі. Засіб має природне походження, нетоксичний, без побічних ефектів, придатний до тривалого вживання.

Новий засіб створений з урахуванням основних принципів гомеопатії: подоби, малих доз, динамізації (потенціювання). Також при створенні заявленого гомеопатичного лікарського засобу враховувалося те, що у гомеопатії один і той же засіб впливає на різноманітні захворювання шляхом безпосередньої дії або через змінену реактивність організму.

Рослинний компонент, введений до заявленого засобу, використовується у традиційній алопатії, фітотерапії та гомеопатії, але застосовують лише підземну частину цикламену європейського (бульби). З метою розширення вмісту біологічно активних сполук, ефективних у лікуванні алергічного риніту, а також з метою зменшення відходів при виробництві нової матричної настойки і зменшення витрат для одержання препарату згідно з винаходом використовують всю лікарську рослину, а саме підземні (бульби) та надземні (квітки, пагони, листя) частини цикламену європейського.

Цикламен європейський, що входить до складу заявленого засобу, використовується у гомеопатичній фармації, проте саме використання нової матричної настойки з соку всієї рослини у розведенні X1 дозволяє одержати монокомпонентний гомеопатичний лікарський засіб, ефективний при лікуванні та профілактиці алергічного риніту.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1. Заявлений гомеопатичний засіб у формі гранул одержували наступним чином. Отримали матричну настойку наступним чином. До соку, вичавленого з листя, пагонів, квітів та бульб лікарської рослини цикламен європейський, додали рівну кількість спирту етилового 90 %. Суміш настоювали при 16-17 °C 5 діб у темному місці. Після цього одержаний продукт профільтрували. Одержали матричну настойку з цикламену європейського.

2,0 г даної матричної настойки змішали з 8,0 г спирту етилового 45 %, струсили 10 разів зверху вниз згідно гомеопатичної технології. Отримали матричну настойку у розведенні X1. Отримане таким чином розведення, використали для одержання гомеопатичних гранул за відомою технологією [7]. Готову цукрову крупку близько 100,0 г просочили 1,0 г матричної настойки у зазначеному розведенні, струшували 10 хв. і висушили на повітрі.

Приклад 2. Вивчення специфічної фармакологічної активності гомеопатичних гранул заявленого засобу проводили на моделі алергічного риніту. Дана модель вибрана з урахуванням її високої відтворюваності і відповідності до характеру патології та клінічної картини захворювання у людини. Досліди проводили на мурчаках масою 300-400 г. Тварини були розподілені на 3 групи по 8 тварин в кожній. Перша група - інтактний контроль (ІК), друга - позитивний контроль (ПК), тварини третьої групи внутрішньошлунково отримували заявлений засіб у формі гомеопатичних гранул у дозі 37 мг/кг.

Алергічне запалення слизової оболонки носу викликали нормальною конячою сироваткою (НКС). Тварин другої та третьої груп сенсibilізували по 0,5 мл 0,1 НКС за наступною схемою: перша ін'єкція - підшкірно, друга та третя - внутрішньом'язово. Тваринам дослідних груп досліджуваний препарат вводили внутрішньошлунково в лікувально-профілактичному режимі протягом 21-го дня, починаючи з першого дня сенсibilізації.

Через 21 день (період сенсibilізації) від початку першої сенсibilізуючої ін'єкції проводили провокаційний тест: тваринам одноразово закапували розв'язувальну дозу антигену (НКС) по 3 краплі у кожную ніздрю. Інтенсивність реакції оцінювали візуально (за вираженістю запальної реакції слизової оболонки носу) за п'ятибальною шкалою: 0 балів - ознаки відсутні; 1 бал - слабка ерітема та набряк; 2 бали - чітка ерітема та помірний набряк; 3 бали - чітка ерітема та помірний набряк з затвердінням; 4 бали - різка ерітема з явищами геморагії та вираженої інфільтрації; 5 балів - серозно-геморагічна кірка з виразками.

Лікувальну ефективність препарату оцінювали за результатами клінічного та імунологічного аналізу крові. Клінічна картина крові дозволяє оцінити ступінь вираженості запальної реакції.

Серед неспецифічних імунологічних показників визначали титр гетерофільних аглютининів (ГА), який характеризує вплив препарату на гуморальну ланку імунітету, оскільки ГА відносяться до нормальних антитіл і є одним з факторів захисту організму.

Симптоми алергії в значній мірі визначаються викидом гістаміну та інших фармакологічно активних речовин із гладких клітин під дією комплексів антиген-антитіло. Ці процеси посідають центральне місце у розвитку таких форм алергії, як анафілактичний шок, астма, алергічні риніти, кропив'янка та atopічні дерматити.

Оскільки дегрануляція цих клітин відбувається під дією імунних комплексів, на даній моделі визначали вплив заявленого засобу на рівень цирку-

люючих імунних комплексів (ЦІК) різних розмірів у сироватці крові в період розвитку патології. Особливого значення набувають ЦІК малого та середнього розміру, оскільки саме вони відповідають за розвиток алергічних реакцій в організмі.

Антиалергічну та десенсибілізуючу дію заявленого засобу підтверджували в тесті *in vitro* по методу Л. М. Ішимової за здатністю стабілізувати мембрани гладких клітин. Результати дослідження наведені у таблиці.

За даними таблиці, лікувально-профілактичне введення заявленого засобу викликало достовірне

відносно позитивного контролю зниження клінічних проявів алергічного риніту.

Наведені результати свідчать, що антиалергічна дія заявленого засобу пов'язана з його здатністю попереджати накопичення антитіл, про що свідчить достовірне зниження титру антитіл у сироватці крові відносно інтактного та позитивного контролів.

Також підтвердженням антиалергічної дії заявленого засобу у формі гомеопатичних гранул є достовірне зниження відносно позитивного контролю кількості дегранульованих клітин до рівня інтактного контролю.

Таблиця

Вивчення антиалергічної дії гомеопатичних гранул заявленого засобу на моделі алергічного запалення носової порожнини у мурчаків, n=8

Показники		Інтактний контроль	Позитивний контроль	Гранули гомеопатичні
Провокаційний тест: інтенсивність запальної реакції носу, бали		-	3 (3÷3)	1 (0÷2)**
Кількість лейкоцитів, $10^9/\text{г}^*\text{л}$		5,35±0,65	9,45±0,76*	9,55±0,55*
Титри ГА, Log_2		13 (12÷16)	23,5 (23÷24)*	9 (8÷10)*/**
Рівень ЦІК, ум. од.	Середнього розміру	0,018±0,002	0,032±0,006*	0,025±0,004
	малого розміру	0,110±0,003	0,187±0,033*	0,126±0,019
Кількість дегранульованих клітин, %		9,20±0,86	16,14±2,65*	9,00±1,29**

Примітки: n - кількість тварин у групі;

* - відхилення достовірне по відношенню до показника інтактного контролю ($p \leq 0,05$);

** - відхилення достовірне по відношенню до показника позитивного контролю ($p \leq 0,05$).

Дослідження довели ефективність заявленого засобу при лікуванні алергічного риніту.

Таким чином, заявлений новий гомеопатичний засіб у формі гранул, ефективний при лікуванні та профілактиці алергічного риніту, який не має побічних ефектів, нетоксичний і придатний до тривалого вживання.

Джерела інформації:

1. Адо А. Д. Частная аллергология. М.: Медицина, 1976. - 512 с

2. Ильина Н. И. Аллергопатология в различных регионах России по результатам клинко-эпидемиологических исследований: Автореф. докт. дис. М., 1996. - 24 с

3. Ильина Н. И., Польшнер С. А. Круглогодичный аллергический ринит // Consilium medicum. - 2001. - Т. 3. - №8. - С. 384-393.

4. Компендіум. Лекарственные препараты 2008 / Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. -

Киев, "Морион", 2008. - Т.І. - С. Л-663; Т.П. - С. Л-1379 - Л-1380; С. Л-1730 - Л-1731; Л-1529; С-162.

5. Компендіум. Лекарственные препараты 2004 / Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. - Киев, "Морион". - С. Л-882 - Л-883; С. Л-840.

6. Основы гомеопатической фармации: Учеб. Для студ. фармац. специальностей вузов / А. И. Тихонов, С. А. Тихонова, Т. Г. Ярних, В. А. Соболева и др.; Под ред. А. И. Тихонова. - Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2002. - С. 10-27.

7. Швабе В. Гомеопатические лекарственные средства. Руководство по описанию и приготовлению: пер. с нем. / Под ред. В. И. Рыбака. - М.: Московское научное общество врачей-гомеопатов, 1967. - 373 с.

8. German Homoeopathic Pharmacopoeia (GHP). Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, 1993. - P. 1371-1372.