



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **100709** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61P 1/00
A61K 36/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2015 00536	(72) Винахідник(и): Рубан Олена Анатоліївна (UA), Мурад Аль-Товайти (YE), Малиновська Світлана Анатоліївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 23.01.2015	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.08.2015	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.08.2015, Бюл.№ 15	

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

(57) Реферат:

Фармацевтична композиція для лікування запальних захворювань шлунково-кишкового тракту з вмістом біологічно активних речовин рослинного походження та допоміжних формоутворюючих речовин. Яка додатково містить сухий екстракт шишок хмелю звичайного у ефективній дозі.

UA 100709 U

Корисна модель належить до фармації та медицини, зокрема до засобів рослинного походження у формі твердих желатинових капсул, і може бути використана у гастроентерології.

Захворювання шлунково-кишкового тракту широко розповсюджені та уражають людей будь-якого віку та соціального статусу. Порушення функції хоча б одного відділу травного тракту призводить до порушення діяльності всієї системи, оскільки всі її відділи тісно пов'язані між собою.

Сучасна концепція лікування захворювань ШКТ включає активну терапевтичну тактику, яка складається з багатокомпонентних лікарських схем і тривалого прийому медикаментів (в тому числі антибіотиків) [1, 2].

При лікуванні захворювань шлунково-кишкового тракту особливе місце займає фітотерапія. Її перевагою є те, що комплекси речовин, які містяться в рослинах, діють полівалентно, стимулюючи різні системи організму чи компенсуючи їх недостатню функцію. Ця дія не викликає алергічних захворювань та ускладнень. Також важливими є простота та дешевизна способів отримання ліків з рослин, доступність лікарської рослинної сировини тощо.

Відомий фітопрепарат Ромазулан [2] з протизапальною, протимікробною та спазмолітичною дією в формі розчину, який застосовується в комплексній терапії гастриту, дуоденіту, коліту, метеоризму. До недоліків відомого засобу можна віднести обмеженість прийому (у зв'язку з наявністю у складі спирту) та незручність застосування даної лікарської форми.

З джерел інформації відома рослина хміль звичайний, який широко застосовується в офіційній і народній медицині, а також в гомеопатії [1,3-8]. Традиційно препарати з хмелю застосовуються в терапії безсоння та нервових розладів, в деяких випадках - при захворюваннях різних відділів ШКТ.

В основу корисної моделі поставлена задача розширення асортименту засобів для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту, які б мали виражену протизапальну та репаративну активність, були б нетоксичними та гіпоалергенними і могли б застосовуватися у доповненні до інших препаратів, які використовуються у гастроентерології.

Поставлена задача вирішується тим, що у фармацевтичній композиції для лікування запальних захворювань шлунково-кишкового тракту з вмістом біологічно активних речовин рослинного походження та допоміжних формоутворюючих речовин, згідно з корисною моделлю, міститься сухий екстракт шишок хмелю звичайного у ефективній дозі, до складу допоміжних формоутворюючих речовин входить лактози моногідрат, аеросил та Precirol, фармацевтична композиція має форму капсули, яка містить компоненти при наступному співвідношенні, мас. %:

сухий екстракт шишок хмелю 45,0

допоміжні формоутворюючі речовини решта.

Оптимальний якісний та кількісний склад допоміжних речовин заявленої фармацевтичної композиції визначений експериментально і дозволяє одержати капсули з високими технологічними якостями.

Технічний результат досягається за рахунок створення нової фармацевтичної композиції у формі капсул, в якій міститься діюча речовина (сухий екстракт шишок хмелю) та комплекс допоміжних речовин, які при мінімальному вмісті забезпечують необхідні технологічні параметри розроблюваної лікарської форми, а також сприяють ефективному вивільненню комплексу біологічно активних речовин. Як відомо, кількість і вид допоміжних речовин у лікарській формі мають бути доцільними та науково обґрунтованими, особливо коли йдеться про гастроентерологічні препарати.

Як активна діюча речовина заявленої композиції вибраний сухий екстракт з шишок хмелю звичайного, одержаний відомим способом [8]. Наведена кількість вмісту екстракту 0,12 г на капсулу із загальною масою вмісту 0,27 г забезпечує необхідну терапевтичну дію засобу. Зменшення вмісту екстракту в композиції призводить до зниження активності засобу, а його збільшення не є доцільним, бо при цьому активність засобу практично не зростає.

Допоміжні речовини можуть бути вибрані з будь-якого переліку дозволених до використання у фармації речовин, які забезпечують необхідні якості капсул: здатність розпадатися у визначений нормативною документацією термін і таким чином вивільняючи біологічно активні речовини тощо. Як варіант, допоміжні речовини заявленого засобу можуть складатися з лактози моногідрату, аеросилу та Precirol, взятих у заявленій кількості. Такий вибір допоміжних речовин забезпечує необхідну якість капсули, при цьому не підвищує суттєво вартість готового засобу.

У заявленій композиції лактози моногідрат відіграє роль наповнювача, який поліпшує плинність маси, надає їй мінімальної пористості та задовільної здатності до компактного формування під тиском; аеросил використовують як вологорегуляторну речовину, що має

бактерицидні властивості; Precirol є ефективним лубрикантом і наповнювачем у виробництві капсул.

Компоненти заявленої композиції є відомим та дозволеними до використання у фармації та медицині, проте їх якісна та кількісна сукупність є новою, не відомою з джерел інформації.

5 Заявлену композицію у формі твердих желатинових капсул одержують наступним чином.

На вагах, відповідно до рецептури, відважують компоненти лікарської форми та просіюють їх через сито: сухий екстракт шишок хмелю, лактозу моногідрат - через сито № 0,5 мм із розміром отворів (0,5±0,05) мм; аеросил та Precirol - через сито № 32 із розміром отворів (0,2±0,03) мм. Порошкоподібна маса перемішується протягом 7-10 хвилин. Оболонки твердих желатинових капсул наповнюють порошкоподібною сумішшю із точністю дозування 2-5 %. Корисна модель ілюструється прикладами.

10 Приклад 1. Для приготування заявленого засобу у формі капсул відважують 120 г сухого екстракту шишок хмелю звичайного, 120 г лактози моногідрату, 24 г аеросилу, 2,6 г Precirol та просіюють (сухий екстракт шишок хмелю, лактози моногідрат - № 0,5 мм з розміром отворів (0,5±0,05) мм; аеросил та Precirol - через сито № 32 з розміром отворів (0,2±0,03) мм. Отриману порошкоподібну масу перемішують впродовж 7-10 хвилин. Отриману сумішшю наповнюють оболонки твердих желатинових капсул.

Одержують 1000 капсул з масою вмісту 0,27 г наступного складу (г):

сухий екстракт шишок хмелю	0,12
лактози моногідрат	0,12
аеросил	0,024
Precirol	0,0026.

20 Даний склад заявленого засобу є оптимальним і відповідає всім вимогам з точки зору фармакологічної дії, технологічних та споживчих якостей.

Приклад 2. Протизапальну активність заявленої фармацевтичної композиції вивчали у дослідках на щурах на моделі гострого ексудативного карагенінового запалення. Як препарати порівняння використовували диклофенак натрію та рослинний препарат альтан. Дані експерименту наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Антиексудативна активність на моделі карагенінового набряку лапи щурів ($M \pm m$, $n=5$)

Умови досліджу		Результати
Контрольна патологія	ΔV ,	37,6±0,9
Екстракт, 15 мг/кг	ΔV ,	24,4±0,73*
	ПА, %	36,2 %
Диклофенак натрію, 8 мг/кг	ΔV ,	19,8±0,64*
	ПА, %	47,3 %
Альтан, 1 мг/кг	ΔV ,	26,4±0,82*
	ПА, %	29,8 %

Примітка: * - відхилення достовірно відносно контролю, $P \leq 0,05$.

ПА - протизапальна активність у порівнянні з контролем.

ΔV - різниця між набряклою та ненабряклою лапкою.

30 Аналіз даних таблиці 1 свідчить, що заявлений засіб проявляє протизапальну активність та пригнічує розвиток набряку на 36,2 %. Порівняльний аналіз з референт-препаратами синтетиком диклофенаком натрію та рослинним препаратом альтаном надає дані щодо того, що протизапальний ефект екстракту в дозі 15 мг/кг (36,2 %) дещо поступається такому у диклофенаку натрію, але перевищує протизапальну активність альтану в 1,2 рази.

Таким чином дослідним шляхом доведено виражену протизапальну активність заявленого засобу.

35 Приклад 3. Біль є одним з найскладніших компонентів запальної реакції. Тому для дослідження периферичних механізмів анальгезуючої дії екстракту ми використовували модель периферичного болю, в основі якого полягає хімічне больове подразнення, яке викликано внутрішньочеревним введенням 0,75 % розчину оцтової кислоти щурам, яка викликає "корчі". Анальгезуючу активність оцінювали по здатності препарату зменшувати кількість "корчів" у дослідній групі у порівнянні з контрольною. Результати проведеного експерименту наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Анальгезуюча активність екстракту хмелю на моделі оцтовокислих корчів ($M \pm m$, $n=5$)

Характер досліджу	Доза, мг/кг	Кількість корчів за 30 хв	Аналгетична активність, %
Контроль	-	63,7 \pm 0,91	-
Анальгін	55	31,01 \pm 0,61	51,3 %
Альтан	1	40,2 \pm 0,34	36,9 %
Екстракт хмелю	15	33,6 \pm 0,53	47,3 %

Примітка: 1. * $P < 0,05$ у порівнянні з контролем; 2. ** $P < 0,05$ у порівнянні з анальгіном.

Дані експерименту свідчать про здатність препаратів анальгину, альтану та капсул з екстрактом в досліджуваних дозах достовірно по відношенню до контролю знижувати кількість "корчів" у щурів. Більш того, екстракт в дозі 15 мг/кг в 1,3 рази перевищує рослинний препарат порівняння альтан та не поступається за анальгезуючою активністю синтетику анальгину.

Приклад 4. Безпечність нових препаратів - одна з головних характеристик, поряд з високою фармакологічною активністю. Тому був вивчений вплив екстракту на рухову активність ШКТ у здорових тварин.

Експеримент проводили по методу Sticknay J.S. з співавторами. Після 20-22 годин голодної дієти без обмеження у воді тваринам вводили досліджуваний препарат, далі всім тваринам вводили контрастну масу. Як інтегральний показник, який характеризує силу перистальтики кишечника, використовували процент довжини кишечника, по якому пройшла контрастна маса, по відношенню до абсолютної довжини кишечника. Результати експерименту представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

Вплив екстракту на рухову активність ШКТ у здорових тварин

Умови досліджу	Дпк, см	Дк, см	Дпк/Дк \times 100 %,
Контроль	32,8 \pm 2,6	61,0 \pm 3,0	53,48 \pm 1,74
Екстракт	30,4 \pm 1,8	61,4 \pm 2,8	49,54 \pm 2,32

Примітка: Дпк - абсолютна довжина кишечника, см;

Дк - шлях, який пройшла контрастна маса по кишечнику за 40 хв, см.

Дані експерименту підтверджують відсутність впливу екстракту на моторику ШКТ у здорових тварин. Достовірних відмінностей в показнику, який характеризує силу перистальтики кишечника, нема.

Приклад 5. Для вивчення противиразкової активності екстракту використовували модель пошкодження слизової оболонки шлунку сумішшю спирту з преднізолоном. Як препарат порівняння використовували препарат "Альтан". Екстракт і препарат порівняння вводили за 1 годину до моделювання виразкового ураження шлунка.

Результати експерименту наведені в таблиці 4.

Таблиця 4

Визначення противиразкової активності екстракту хмелю

Умови досліджу	Стан слизової оболонки шлунка		
	$S_{я}, S_{x} \pm S_{я}$	$Ж_{я}$	ЯИ
Контрольна група (патологія)	15,4 \pm 3,0	100 %	15,4
Екстракт	4,6 \pm 1,2*/**	69 %	3,85

Умови досліджу	Стан слизової оболонки шлунка		
	$S_{\text{я}}, S_{\text{х}} \pm S_{\text{я}}$	$J_{\text{я}}$	ЯИ
Альтан	7,6±0,8*	75 %	5,7

Примітка:

* - відхилення достовірно по відношенню до групи контрольної патології

** - відхилення достовірно по відношенню до препарату порівняння

Результати експерименту показали виражену противиразкову активність капсул з сухим екстрактом хмелю.

5 Таким чином, заявлено нову фармацевтичну композицію у формі твердих желатинових капсул, яка має протизапальну, противиразкову та анальгетичну фармакологічну дію, а також не впливає на моторику кишечника, завдяки чому може бути ефективно використана при лікуванні запальних захворювань шлунково-кишкового тракту.

10 Заявлений засіб є практично нетоксичним, економічним і може бути одержаний за простою технологією на стандартному обладнанні хіміко-фармацевтичних підприємств.

Джерела інформації:

1. Експериментальне вивчення протизапальних властивостей екстрактів з листя та шишок хмелю звичайного / В.А. Уланова, О.М. Гладченко, С.І. Берестова, Е.А. Єфременко // Вісник фармації. - 2008. - № 1 (53). - С. 72-75.

15 2. Ковальов, В.М. Фармакогнозія з основами біохімії рослин / В.М. Ковальов, О.І. Павлій, Т.І. Ісакова. - Х.: "Прапор", вид. НФаУ, 2000-703 с.

3. Мазурець, С.І. Фармакогностичне дослідження хмелю звичайного (*Humulus lupulus* L.): дисс. на здобуття наук. ступ. канд. фармац. наук: 15.00.02 / Мазурець Світлана Ігорівна. - Х., 2011. - 206 с.

20 4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: "Новая волна", 2006. - 1206 с: ил.

5. Пат. 85926 Україна, МПК А61К 36/18, А61К 36/185, А61К 127/00. Спосіб одержання комплексу біологічно активних речовин з протизапальною та антиоксидантною активністю / Ковальов С.В., Ковальов В.М., Берестова С.І., Малоштан Л.М., Гладченко О.М., Уланова В.А., Єфременко Е.А.; Національний фармацевтичний університет. - № а 2007 06252; заявл. 06.06.2007; опубл. 10.03.2009, бюл. № 5.

6. Солодовниченко, Н.М. Лікарська рослинна сировина та фітопрепарати / Н.М. Солодовниченко, М.С. Журавльов, В.М. Ковальов. - Х.: Вид-во НФаУ: "Золоті сторінки", 2001. - 408 с.

30 7. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств. В двух томах. Т. 2 / И.М. Перцев, И.А. Зупанец, Л.Д. Шевченко и др. // Под ред. И.М. Перцева, И.А. Зупанца. - Х.: Изд-во НФаУ, 1999. - 448 с.

8. Alaniya M.D. Flavonolglycoside from *Humulus lupulus* / M.D. Alaniya, N. Sh. Kavtaradze // Chemistry of Natural Compounds. - 2010. - Vol. 46, № 4. - P. 641-645.

35 9. Effect of *humulus lupulus* on gastric secretion in a rat pylorus-ligated model / T. Kurasawa, Y. Chikaraishi, A. Naitoetal. // BiolPharmBull. - 2005. - Vol. 28, № 2. - P. 353-357.

10. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / Ed. By James Swarbrick. - NewYork / London: Informa Healthcare, 2007. - 4128 p.

11. <http://compendium.com.ua/>

40 12. Langezaal C.A. A pharmacognostical study of *Humulus lupulus* L. / C.R. Langezaal // Pharmacy world and science. - 2007. - Vol. 15, № 4. - P. 178-179.

13. Langezaal C.A. Antimicrobial screening of essential oil sand extracts of some *Humulus lupulus* L. cultivars / C.R. Langezaal, A. Chandra, J.J. Scheffer // PharmWeekblSci. - 1992. - Vol. 14, № 6. - P. 353-356.

45 14. Selective inhibition of COX-2 by a standardized CO₂ extract of *Humulus lupulus* in vitro and its activity in a mouse model of zymosan-induced arthritis / S. Hougee, J. Faber, A. Sandersetal. // PlantaMed. - 2006. - Vol. 72, № 3. - P. 228-233.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Фармацевтична композиція для лікування запальних захворювань шлунково-кишкового тракту з вмістом біологічно активних речовин рослинного походження та допоміжних формуючих речовин, яка **відрізняється** тим, що містить сухий екстракт шишок хмелю звичайного у ефективній дозі.
2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що до складу допоміжних формуючих речовин входить лактози моногідрат, аеросил та Precirol.
3. Фармацевтична композиція за п. 1, п. 2, яка **відрізняється** тим, що має форму капсули.
- 10 4. Фармацевтична композиція у формі капсул за п. 3, яка **відрізняється** тим, що містить компоненти при наступному співвідношенні, мас. %:

сухий екстракт шишок хмелю

45,0

допоміжні формуючі речовини

решта.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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

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