



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 85306

(13) U

(51) МПК

A61P 1/16 (2006.01)

A61K 9/46 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 07940	(72) Винахідник(и): Шахмаєв Антон Євгенович (UA), Краснопольський Юрій Михайлович (UA), Конахович Наталія Філімоновна (UA), Григор'єва Ганна Савівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 21.06.2013	(73) Власник(и): Шахмаєв Антон Євгенович, вул. Матюшенко, 7, кв. 55, м. Харків, 61013 (UA), Краснопольський Юрій Михайлович, вул. Чайковського, 12, кв. 22, м. Харків, 61024 (UA), Конахович Наталія Філімоновна, вул. Ю. Комунарів, 12, кв. 1, м. Васильків, Київська обл., 08600 (UA), Григор'єва Ганна Савівна, вул. А. Барбюса, 5-б, кв. 77, м. Київ, 03150 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 11.11.2013	(74) Представник: Іванцова Юлія Валеріївна, реєстр. №406
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.11.2013, Бюл.№ 21	

(54) ГЕПАТОПРОТЕКТОРНИЙ ЗАСІБ НА ОСНОВІ ПРИРОДНИХ ФОСФОЛІПІДІВ**(57) Реферат:**

Гепатопротекторний (мембранопротекторний) засіб на основі природних фосфоліпідів. Засіб містить фосфатидилхолін, кверцетин, хлорофіліпт, куркумін та токоферол.

UA 85306 U

Корисна модель належить до медицини, а саме: до гепатопротекторного засобу на основі природних фосфоліпідів, і може використовуватися для лікування захворювань печінки різної етіології.

5 Як відомо, при всіх захворюваннях печінки пошкоджуються мембранні структури. Фосфоліпіди - основа біологічних мембран. Відновлення клітинних мембран є визначальною частиною лікування гепатоцитів і цирозів печінки незалежно від етіології.

Застосування фосфоліпідних препаратів як джерел структурних елементів мембран патогенетично обґрунтовано і підтверджено численними дослідженнями. Гепатопротекторна (мембранопротекторна) і регенераційна дії фосфоліпідів досягаються шляхом безпосереднього вбудовування їхніх молекул у фосфоліпідну структуру ушкоджених гепатоцитів.

Відомо ряд препаратів гепатопротекторної дії на основі фосфоліпідів. Так, наприклад, препарат "Енерлів" в капсульованій формі виробництва Berlin-Chemie (реєстраційний номер в Україні UA/5631/01/01) містить фосфоліпіди з сої, моно- і дигліцериди жирних кислот, альфа-токоферол, желатин, гліцерин [1].

15 Недоліками цього засобу є: нестабільність фізико-хімічних властивостей засобу в процесі зберігання та токсичність у зв'язку із високим вмістом продуктів окислювання ліпідів; низька антиоксиданта активність.

Найбільш близьким до засобу, що заявляється, є гепатопротекторний засіб "Ессенціале форте Н" в капсульованій формі виробництва Sanofi-aventis, (реєстраційний номер в Україні UA /0576/01/01), що містить фосфоліпіди сої, желатин, соєву олію, касторову олію, тверді жири, спирт етиловий [2].

Даний засіб має ряд недоліків: низький гепатопротекторний і антиоксидантний ефекти, нестабільність фізико-хімічних властивостей в процесі зберігання (високий індекс окислювання, високий вміст лізопродуктів), відсутність у складі протимікробних компонентів, що призводить до присутності у препараті значного мікробного обсіменіння, низький відсоток у складі фосфоліпідів фосфатидилхоліну (приблизно 70-80 %), при цьому залишок складають фосфоліпіди, що не мають антиоксидантної дії.

В основу корисної моделі поставлена задача створення такого гепатопротекторного засобу на основі природних фосфоліпідів, в якому шляхом використання певних природних компонентів, взятих в певному співвідношенні, забезпечується високий мембранопротекторний, антиоксидантний ефект та стабільні фізико-хімічні властивості засобу в процесі зберігання.

Поставлена задача вирішується тим, що гепатопротекторний засіб на основі природних фосфоліпідів, згідно з корисною моделлю, містить фосфатидилхолін, кверцетин, куркумін, хлорофіліпт та токоферолу ацетат за таким співвідношенням інгредієнтів, мас. %:

Фосфатидилхолін	50-78
Кверцетин	10-25
Куркумін	10-20
Хлорофіліпт	1,0-2,5
токоферолу ацетат	1,0-2,5ю

35 Крім того, як фосфоліпіди використовуються фосфатидилхолін рослинного або тваринного походження.

При цьому фосфатидилхолін містить 90-95 мас. % основної речовини.

Крім того, засіб виконано у вигляді капсул.

40 Як відомо, фосфатидилхолін - ефіри холіну та дигліцеридфосфатних кислот, одна з основних фракцій фосфоліпідів. Молекули фосфатидилхолінів утворені залишками гліцеролу, жирних кислот (головним чином стеаринової, пальмітинової, олеїнової та лінолевої) і холіну. Поряд з негативно зарядженою фосфатною групою у фосфатидилхоліні знаходиться позитивно заряджений атом нітрогену. За рахунок врівноваження зарядів їх молекули в цілому нейтральні. Фосфатидилхоліни - гігроскопічні воскоподібні поверхнево - активні речовини, добре розчинні у спиртах, діетиловому та петролейному етерах, нерозчинні в ацетоні. Широко представлені в організмах тварин (у всіх органах і тканинах) і рослин (найбільше у насінні сої та соняшника).

45 Фосфатидилхоліни в організмі приймають участь в утворенні біологічних мембран. Фосфатидилхоліни використовуються в складі фармацевтичних засобів для запобігання розвитку захворювань печінки, серцево-судинної системи, нервової тканини. Вони мають мембранопротекторні властивості.

50 Кверцетин - біофлавоноїд з капіляростабілізуючими властивостями, є гідрофобною сполукою. Кверцетин має властивості модулятора активності різних ферментів, які беруть участь в деградації фосфоліпідів (фосфоліпаз, фосфогеназ, циклооксигеназ), які впливають на процеси вільнорадикального окислювання і відповідають за біосинтез в клітині оксиду азоту, протеїназ та ін. Квертецин виявляє також антиоксидантні та імуномодулюючі властивості,

знижує синтез цитотоксичного супероксид аніона, нормалізує активацію субпопуляційного складу у лімфоцитів і знижує рівень їх активації.

Куркумін - біофлавоноїд, одержаний з кореню рослини куркума, є гідрофобною сполукою. За останні роки показана висока фармакологічна активність куркуми. Наприклад, лікарські засоби на основі куркуміну мають антиоксидантну та мембранопротекторну активність (наприклад на моделі інсульту у щурів препарат значно зменшує наслідки паралічу та покращує рух). Застосування куркуміну при прийомі *per os* гальмує агрегацію тромбоцитів, здійснює спазмолітичну та седативну дію, знижує нудоту та підвищує травлення. Куркумін проявляє також, протипухлинні та протизапальні ефекти.

Хлорофіліпт - це суміш хлорофілів А та Б з листя евкаліпта кулястого, є також гідрофобною сполукою. Листя дерева містить ефірну олію (до 3 %), основною складовою якої є цинеольноциклічний терпен - 1,8-цинеол (евкаліптол). Фармакологічна дія хлорофіліпту зумовлена антимікробними властивостями. Крім того, хлорофіліпту притаманні також антисептичні та протизапальні властивості. Використання хлорофіліпту забезпечує стабільні фізико-хімічні властивості засобу в процесі зберігання.

Токоферолу ацетат - альфа-активний антиоксидант, який гальмує продукти перекисного окислювання, які активуються при багатьох захворюваннях, попереджує пошкодження клітинних структур вільними радикалами, гідрофобна сполука. Приймає активну участь в процесах тканинного дихання, біосинтезу гема та білків, обміну жирів і вуглеводів, проліферації клітин та інших метаболічних процесах. При дефіциті токоферолу розвиваються дегенеративні зміни в м'язах, гепатоцитах та нервовій тканині.

Таким чином, до складу гепатопротекторного (мембранопротекторного) засобу входять природні фосфоліпіди та інші активні природні компоненти, які забезпечують високий мембранопротекторний, антиоксидантний ефект та стабільні фізико-хімічні властивості засобу в процесі зберігання.

Корисна модель здійснюється наступним чином.

Розрахункову кількість 50-78 % фосфатидилхоліну, що містить 90-95 мас. % основної речовини, рослинного або тваринного походження, розчиняють в етанолі. До одержаного розчину додають 10-25 % кверцетину, 10-20 % куркуміну, 1,0-2,5 % хлорофіліпту та 1,0-2,5 % токоферолу ацетату. Суміш перемішують до повного розчинення. Розчин фільтрують та концентрують у вакуумі при певній температурі до повного випарювання етанолу. Одержану масу подальше можуть використовувати для одержання різних лікарських форм, наприклад у вигляді капсул, емульсій, таблеток, мазей тощо.

Приклад 1

500 г (50,0 %) фосфатидилхоліну з яєчного жовтка розчиняють в 3 л етанолу. До одержаного розчину додають 250 г (25 %) кверцетину, 200 г (20 %) куркуміну, 25 г (2,5 %) хлорофіліпту та 25 г (2,5 %) токоферолу ацетату. Суміш перемішують до повного розчинення. Розчин фільтрують в умовах асептики через фільтри з розміром пор 0,2 мкм та концентрують у вакуумі при температурі не вище 45 °С до повного випарювання етанолу. Одержану масу розфасовують в тверді желатинові капсули.

Приклад 2

500 г (50,0 %) фосфатидилхоліну з сої розчиняють в 3 л етанолу. До одержаного розчину додають 250 г (25 %) кверцетину, 200 г (20 %) куркуміну, 25 г (2,5 %) хлорофіліпту та 25 г (2,5 %) токоферолу ацетату. Суміш перемішують до повного розчинення. Розчин фільтрують в умовах асептики через фільтри з розміром пор 0,2 мкм та концентрують у вакуумі при температурі не вище 45 °С до повного випарювання етанолу. Одержану масу розфасовують в тверді желатинові капсули.

Приклад 3

640 г (64,0 %) фосфатидилхоліну з яєчного жовтка розчиняють в 3 л етанолу. До одержаного розчину додають 170 г (17 %) кверцетину, 150 г (15 %) куркуміну, 20 г (2,0 %) хлорофіліпту та 20 г (2,0 %) токоферолу ацетату. Суміш перемішують до повного розчинення. Розчин фільтрують в умовах асептики через фільтри з розміром пор 0,2 мкм та концентрують у вакуумі при температурі не вище 45 °С до повного випарювання етанолу. Одержану масу розфасовують в тверді желатинові капсули.

Приклад 4

640 г (64,0 %) фосфатидилхоліну з сої розчиняють в 3 л етанолу. До одержаного розчину додають 170 г (17 %) кверцетину, 150 г (15 %) куркуміну, 20 г (2,0 %) хлорофіліпту та 20 г (2,0 %) токоферолу ацетату. Суміш перемішують до повного розчинення. Розчин фільтрують в умовах асептики через фільтри з розміром пор 0,2 мкм та концентрують у вакуумі при температурі не

вище 45 °С до повного випарювання етанолу. Одержану масу розфасовують в тверді желатинові капсули.

Приклад 5

780 г (78,0 %) фосфатидилхоліну з яєчного жовтка розчиняють в 3 л етанолу. До одержаного розчину додають 100 г (10 %) кверцетину, 100 г (10 %) куркуміну, 10 г (1,0 %) хлорофіліпту та 10 г (1,0 %) токоферолу ацетату. Суміш перемішують до повного розчинення. Розчин фільтрують в умовах асептики через фільтри з розміром пор 0,2 мкм та концентрують у вакуумі при температурі не вище 45 °С до повного випарювання етанолу. Одержану масу розфасовують в тверді желатинові капсули.

Приклад 6

780 г (78,0 %) фосфатидилхоліну з сої розчиняють в 3 л етанолу. До одержаного розчину додають 100 г (10 %) кверцетину, 100 г (10 %) куркуміну, 10 г (1,0 %) хлорофіліпту та 10 г (1,0 %) токоферолу ацетату. Суміш перемішують до повного розчинення. Розчин фільтрують в умовах асептики через фільтри з розміром пор 0,2 мкм та концентрують у вакуумі при температурі не вище 45 °С до повного випарювання етанолу. Одержану масу розфасовують в тверді желатинові капсули.

Усі інгредієнти, що використовують для одержання гепатопротекторного засобу, дозволені до застосування в Україні:

- фосфатидилхолін – АНД к РУ UA № /3768/01/01 (соєвий);
- фосфатидилхолін- АНД к РУ № 96/03-300200000 (яєчний);
- кверцетин - АНД к РУ UA № /0119/ 01/01;
- куркумін - АНД к РУ UA № /9948/ 01/01;
- хлорофіліпт – АНД к РУ UA №/1556/05/01;
- токоферолу ацетат - АНД к РУ UA № /6656/01/01.

Ефективність використання гепатопротекторного засобу, що заявляється, досліджувалась у порівнянні з найближчим аналогом в умовах картини токсичного ураження печінки для розвитку токсичного гепатиту при введенні тваринам: тетрахлорметану (ТХМ); тетрацикліну (ТЦ); парацетамолу (ПЦ); етанолу (Е) згідно з Методичними рекомендаціями (Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації. /Під ред. О. В. Стефанова. - Київ. 2001.-527).

Для відтворення картини токсичного ураження печінки тваринам (білим щурам) однократно внутрішньошлунково вводили тетрахлорметан в дозі 5 мг/кг у вигляді 50 % розчину у соняшниковій олії. Через 24 години після введення токсичного агента у тварин контрольної групи виявлялися і зберігалися протягом наступних днів виражені зміни функціонального стану печінки (гіперферментемія амінотрансфераз, лужної фосфатази, молочної кислоти, збільшення тривалості гексеналового сну). Лікування тварин розпочинали через добу після отруєння тетрахлорметаном на фоні розвитку токсичного гепатиту. Добова доза для тварин становила 45 мг/кг за фосфоліпідом, яку вводили в два прийоми у вигляді суспензії у воді. Курс лікування становив 7 діб. Гепатопротекторну дію препаратів оцінювали за здатністю підвищувати виживання тварин, за активністю трансаміназ сироватки крові та тривалістю гексеналового сну.

Тетрациклін вводили тваринам (білі щури) внутрішньошлунково в дозі 500 мг/кг протягом 5 діб. Препарати вводили через 6 годин після антибіотику в дозі 45 мг/кг за фосфоліпідом.

Парацетамол вводили тваринам (білі щури) внутрішньо - шлунково в дозі 500 мг/кг протягом 5 діб. Препарати вводили через 5 діб після парацетамолу в дозі 45 мг/кг за фосфоліпідом в два прийоми.

Етанол вводили тваринам (білі щури) внутрішньошлунково в дозі 7 мл/кг протягом 7 діб у вигляді 40 % розчину. Препарати вводили в дозі 45 мг/кг за фосфоліпідом протягом 7 діб.

Широкий спектр фармакологічної активності складових препаратів став приводом для проведення вивчення дії на слизову оболонку в умовах відтворення виразок.

Ефективність засобу, що заявляється, досліджувалась в умовах картини токсичного ураження слизової оболонки шлунка при введенні тваринам: ульцерогенного чинника (натрію диклофенак, 25 мг/кг у вигляді 2,5 %-го розчину). Лікування розпочинали через 60 хв. і проводили впродовж 3 діб згідно з Методичними рекомендаціями (Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації. /Під ред. О. В. Стефанова. - Київ. 2001.-527).

Евтаназію щурів проводили методом декапітації.

Для оцінки гепатопротекторного ефекту досліджуваного засобу визначали активність у сироватці крові аланінамінотрансферази (АлАТ) і аспартатамінотрансферази (АсАТ).

Антиоксидантний ефект засобу, що заявляється, і найближчого аналога оцінювали у щурів за зміною стану процесів вільнорадикального окислювання ліпідів гепатоцитів, вимірюючи вміст малонового діальдегіду (МДА) в сироватці крові по реакції з тіобарбітуровою кислотою.

Проведено дослідження стабільності фізико-хімічних властивостей засобу, що заявляється, в процесі зберігання.

На підставі проведених досліджень визначені і обґрунтовані оптимальні значення характеристик, що забезпечують досягнення технічного результату (табл. 1-5).

- 5 Залежність гепатопротекторного ефекту (виживання тварин в залежності від отруєння тетрахлорметаном (ТХМ) та від співвідношення фосфатидилхолін: кверцетин в засобі, що заявляється, наведено в Таблиці 1.

Таблиця 1

Найменування показників	Значення показників				
Співвідношення фосфатидилхолін:кверцетин, мас. %	95:5	88:12	70:30	55:45	45:55
Виживання тварин після отруєння ТХМ, %	80	90	90	90	70
Гомогенність суміші	гом.	гом.	гом.	гом.	негом.

10

З даних, наведених у табл. 1, можна побачити, що оптимальним є співвідношення фосфатидилхолін:кверцетин в засобі (мас. %) (55,0-88,0): (12,0-45,0), при якому досягається максимальне виживання тварин.

- 15 Застосування співвідношень фосфатидилхолін:кверцетин в засобі більших, ніж (88:12), приводить до зниження гепатопротекторного ефекту. Застосування співвідношень менших, ніж (55:45), приводить до зниження гепатопротекторного ефекту та зниження гомогенності суміші й випадінню у суміші кверцетину.

- 20 Залежність гепатопротекторного ефекту (при отруєнні тварин токсичними агентами - ТХМ, ТЦ, ПЦ, Е) від співвідношення фосфатидилхолін:кверцетин в засобі, що заявляється, наведено в Таблиці 2.

Таблиця 2

Найменування показників	Значення показників				
Співвідношення фосфатидилхолін:кверцетин, мас. %	95:5	88: 12	70:30	55:45	45:55
Гомогенність суміші	гом.	гом.	гом.	гом.	негом.
Отруєння тварин ТХМ					
АлАТ, мкмоль/мл	0,87	0,78	0,74	0,70	0,9
	Інтактні тварини -0,52±0,04		ТХМ-1,18±0,09		
АсАТ, мкмоль/мл	1,31	1,026	1,025	1,02	1,044
	Інтактні тварини -0,91±0,07		ТХМ- 1,96±0,17		
Тривалість гексенового сну, хв	41,2	32,7	31,6	30,0	36,0
	Інтактні тварини - 18,7±1,72		ТХМ - 54,2±4,5		
Отруєння тварин тетрацикліном (ТЦ)					
АлАТ, мкмоль/мл	0,82	0,70	0,72	0,72	0,85
	Інтактні тварини -0,50±0,04		ТЦ - 0,9±0,08)		
АсАТ, мкмоль/мл	1,46	1,43	1,37	1,21	1,63
	Інтактні тварини -0,99±0,03		ТЦ-1,65±0,2		
Лужна фосфатаза, мкмоль/мл	3,8	3,36	3,26	3,16	4,23
	Інтактні тварини - 2,11±1,8		ТЦ - 4,27±0,29		
Молочна кислота, мкмоль/л	3,5	3,2	2,9	2,67	3,7
	Інтактні тварини - 2,4±0,4		ТЦ - 3,9±0,3		
Тривалість сну, хв...	38	32,4	9,2	26,6	36
	Інтактні тварини - 26,2±2,3		ТЦ - 40,2±3,8		
Отруєння тварин парацетомолом (ПЦ)					
АлА Г, мкмоль/мл	1,1	0,9	(,86	0,85
	Інтактні тварини -0,57±0,07		ПЦ-1,3±0,12		
АсАТ, мкмоль/мл	2,1	1,73		1,6	1,38
	Інтактні тварини -1,1±0,09		ПЦ-2,4±0,21		
Отруєння тварин етанолом (Е)					
АлАТ, мкмоль/мл	0,88	0,78	1	,70	0,64
	Інтактні тварини -0,5±0,07		Е - 1,02±0,15		
АсАТ, мкмоль/мл	1,41	1,2		,03	0,9
	Інтактні тварини -0,9±0,09		Е - 1,6±0,03		

З даних, наведених у табл. 2, можна побачити, що оптимальним є співвідношення фосфатидилхолін:кверцетин в засобі (мас. %) (55,0-88,0): (12,0-45,0), при якому досягається гепатопротекторний ефект; спостерігається запобігання підвищення активності індикаторних печінкових ферментів, що мають монолокалізацію (цитоплазматична АлАТ) і біолокалізацію (цитоплазма-мітохондріальна АсАТ) у клітині при 4 моделях дослідів. Також гепатопротекторний ефект виявлявся у скороченні тривалості сну у тварин.

Застосування співвідношень фосфатидилхолін:кверцетин в засобі більших, ніж (88:12), приводить до зниження гепатопротекторного ефекту засобу. Використання співвідношень менших, ніж (55:45), приводить до зниження гепатопротекторного ефекту та зниження гомогенності суміші й випадання у суміші кверцетину. Крім того, використання співвідношень відмінних від зазначених супроводжується високими значеннями молочної кислоти та лужної фосфатази, що свідчить про руйнування гепатоцитів.

Залежність противиразкового ефекту від співвідношення (фосфатидилхолін+кверцетин): куркумін в засобі, що заявляється, наведено в Таблиці 3.

Таблиця 3

Найменування показників	Значення показників					
Співвідношення (фосфатидилхолін+кверцетин):куркумін, мас. %	Негативний контроль, ДН*	95:5	90: 10	85: 15	80:20	75:25
Гомогенність суміші	-	гом.	гом.	гом.	гом.	негом.
1. Тварини з виразками, %	100	60	40	30	30	50
1.1 Ступінь ураження	2,15±0,12	1,85±0,14	1,25±0,1	1,15±0,11	1,15±0,12	1,41±0,10
1.2 Індекс Паулса	2,15	1,07	0,59	0,48	0,51	0,48
2. Тварини з ерозіями, %	80	60	40	40	40	40
2.1 Ступінь ураження	6,45±0,12	3,85±0,1	2,25±0,08	2,2±0,1	2,05±0,14	2,41±0,13
3. Тварини з петехіями, %	100	60	50	40	40	60
3.1 Ступінь ураження	11,4±1=1,12	9,85±0,11	5,75±0,1	5,2±0,6	5,05±0,14	6,0±0,11

Негативний контроль, *ДН - тварини, які отримували тільки диклофенак натрію.

Контроль суміші фосфатидилхолін+кверцетин: тварини з виразками - 60 %; тварини з ерозіями - 60 %; тварини з петехіями - 70 %.

З даних, наведених у табл. 3, можна побачити, що оптимальним є співвідношення (фосфатидилхолін+кверцетин):куркумін в засобі (мас. %) (80,0-90,0): (10,0-20,0), при якому досягається противиразковий ефект - забезпечується зниження тварин з виразками, ерозіями та петехіями при лікуванні тварин практично у два рази. Застосування препарату запобігає появі органічних вражень слизової шлунка, за рахунок репаративних властивостей та сприятливої дії його компонентів.

Застосування співвідношень (фосфатидилхолін+кверцетин):куркумін в засобі більших, ніж (90:10), призводить до зниження ефективності репаративних властивостей куркуміну. Використання у засобі співвідношень менших, ніж (80:20), приводить до зниження ефекту та зниження гомогенності суміші та випадання у суміші гідрофобних компонентів.

Залежність антиоксидантного та антимікробного ефекту від співвідношення фосфатидилхолін: кверцетин: куркумін:токоферол:хлорофіліп в засобі, що заявляється, наведено в Таблиці 4.

Таблиця 4

Найменування показників	Значення показників				
Співвідношення фосфатидилхолін:кверцетин:куркумін:токоферол:хлорофіліпт, мас. %	86:6,3:6,3:0,7:0,7	78:10:10:1:1	64:17:15:2:2	50:25:20:2,5:2,5	40:28:25:3,5:3,5
Гомогенність суміші	гом.	гом.	гом.	гом.	негом.
Гідроперекис ліпідів (Вміст МДА в крові), мкмоль/мл	1,67	1,56	1,56	1,43	1,72
Кількість мікробів у 1 грамі суміші	36	30	18	10	13

З даних, наведених у табл. 4, видно, що оптимальним є співвідношення фосфатидилхолін:кверцетин:куркумін:токоферол:хлорофіліпт в засобі (мас. %)-(50,0-78,0):(10,0-25,0):(10,0-20,0):(1,0-2,5):(1,0-2,5), при якому досягається мембранопротекторний ефект — забезпечується зниження малонового діальдегіду (МДА) при лікуванні тварин практично до величини інтактного контролю і приводить до інгібування процесів вільно-радикального окислювання ліпідів гепатоцитів, що розглядається як один з провідних патогенних механізмів розвитку уражень печінки. Крім того, це співвідношення забезпечує антимікробний ефект - забезпечує зниження кількості мікробів, що пов'язано з відомою антимікробною активністю хлорофіліпту.

Застосування співвідношень фосфатидилхолін:кверцетин:куркумін:токоферол:хлорофіліпт в засобі більших, ніж (78:10:10:1:1), призводить до зниження ефективності антиоксидантних властивостей токоферолу та зниження антимікробного ефекту. Використання співвідношень менших, ніж (50:25:20:2,5:2,5), приводить до зниження гепатопротекторного ефекту та зниження гомогенності суміші й випадання у суміші кверцетину та куркуміну.

Залежність стабільності фізико-хімічних властивостей від співвідношення фосфатидилхолін:кверцетин:куркумін:токоферол:хлорофіліпт в засобі, що заявляється, наведено в Таблиці 5.

Таблиця 5

Найменування показників	Значення показників				
Гомогенність суміші	гом.	гом.	гом.	гом.	негом.
Співвідношення фосфатидилхолін:кверцетин:куркумін:токоферол:хлорофіліпт, мас. %	86:6,3:6,3:0,7:0,7	78:10:10:1:1	64:17:15:2:2	50:25:20:2,5:2,5	40:28:25:3,5:3,5
Індекс окислювання A233/A215 (через рік)	0,44	0,38	0,28	0,26	0,24
Індекс окислювання в засобі в момент виготовлення	0,19-0,24				
Вміст лізопродуктів, % (через рік)	1,67	1,25	1,1	1,1	0,89
Вміст лізопродуктів в засобі в момент виготовлення	0,5-0,7				

З даних, наведених у табл. 5, можна побачити, що оптимальним є співвідношення фосфатидилхолін:кверцетин:куркумін:токоферол:хлорофіліпт в засобі (мас. %) - (50,0-78,0):(10,0-25,0):(10,0-20,0):(1,0-2,5):(1,0-2,5).

Застосування співвідношень фосфатидилхолін:кверцетин:куркумін:токоферол:хлорофіліпт в засобі більших, ніж (78:10:10:1:1), не забезпечує антиоксидантну активність кверцетину, куркуміну і токоферолу та призводить до збільшення продуктів окислення ліпідів, що підтверджується збільшенням індексу окислювання та збільшенням вмісту лізопродуктів. Застосування співвідношень менших, ніж (50:25:20:2,5:2,5), приводить до зниження гомогенності суміші й випадання у суміші гідрофобних компонентів.

Характеристики якісних показників засобу, що заявляється, в порівнянні з найближчим аналогом, наведені в таблиці 6.

Таблиця 6

Найменування показників	Засіб, що заявляється	Найближчий аналог
ГЕПАТОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ ЗАСОБУ		
1. Отруєння тварин тетрахлорметаном (ТХМ)		
Вживання тварин, %	90	80
АлАТ, мкмоль/мл	0,74±0,04	0,77±0,04
	Інтактні тварини - 0,52±0,04; ТХМ - 1,18±0,09	
АсАТ, мкмоль/мл	1,02±0,06	1,11±0,07
	Інтактні тварини - 0,91±0,07; ТХМ - 1,96±0,17	
Тривалість гексенового сну, хв...	30,5±2,2	36,0±2,1
	Інтактні тварини - 18,7±1,72; ТХМ - 54,2±4,5	
2. Отруєння тварин тетрацикліном (ТЦ)		
АлАТ, мкмоль/мл	0,70±0,1	0,74±0,09
	Інтактні тварини - 0,50±0,04; ТЦ - 0,9±0,08	
АсАТ, мкмоль/мл	1,32±0,11	1,4±0,2
	0,99±0,03; ТЦ - 1,65±0,2	
Лужна фосфатаза, мкмоль/мл	3,16±0,2	3,8±0,23
	Інтактні тварини - 2,11±1,8; ТЦ - 4,27±0,29	
Молочна кислота, мкмоль/л	2,9±0,3	3,2±0,3
	Інтактні тварини - 2,4±0,4; ТЦ - 3,9±0,3	
Тривалість сну, хв...	29,5±2,9	30,0±2,7
	Інтактні тварини - 26,2±2,3; ТЦ - 40,2±3,8	
3. Отруєння тварин парацетомолом (ПЦ)		
АлАТ, мкмоль/мл	0,86±0,11	0,94±0,09
	Інтактні тварини - 0,57±0,07; ПЦ - 1,3±0,12	
АсАТ, мкмоль/мл	1,55±0,17	1,62±0,2
	Інтактні тварини - 1,1±0,09; ПЦ - 2,4±0,21	
4. Отруєння тварин етанолом (Е)		
АлАТ, мкмоль/мл	0,70±0,08	0,78±0,07
	Інтактні тварини - 0,5±0,07; Е - 1,02±0,15	
АсАТ, мкмоль/мл	1,03±0,17	1,14±0,1
	Інтактні тварини - 0,9±0,09; Е - 1,6±0,03	
5. Отруєння тварин диклофенаком натрію		
Тварини з виразками, %	30-40	70-80
	Група негативного контролю - 100 %	
Тварини з ерозіями, %	40	60-70
	Група негативного контролю - 80 %	
Тварини з петехіями, %	40-50	60-70
	Група негативного контролю - 100 %	
АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ ЗАСОБУ		
Гідроперекис ліпідів (Вміст МДА в крові), мкмоль/мл	1,43-1,56	1,75-1,98
АНТИМІКРОБНІ ВЛАСТИВОСТІ ЗАСОБУ		
Кількість мікробів в 1 г засобу	10-30	40-90
ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ЗАСОБУ		
Індекс окислювання (A233/A215)	0,3±0,21	0,94±0,25
Вміст лізопродуктів, %	0,7±0,11	1,8±0,23

З даних, наведених у табл. 6, видно, що ефективність використання гепатопротекторного засобу, що заявляється, вища, ніж найближчого аналога. Це підтверджується зниженням показників гепатопротекторного (АлАТ, АсАТ, лужна фосфатаза, молочна кислота, тривалість сну) та антиоксидантного (МДА) ефектів в крові тварин. Кількість тварин які вижили, була значно вище при використанні засобу, що заявляється. Необхідно відмітити, що були використані різноманітні моделі отруєння тварин.

Крім того, вивчення стабільності фізико-хімічних властивостей в процесі зберігання засобу, що заявляється, в порівнянні з найближчим аналогом, виявляється в зниженні індексу окислювання, а також у зменшенні вмісту лізопродуктів. Засіб, що запропоновано, відрізняється високою стабільністю, що обумовлено значно меншим вмістом мікроорганізмів у порівнянні з прототипом.

Таким чином, запропонований гепатопротекторний засіб на основі природних фосфоліпідів, дозволяє підвищити гепатопротекторний, антиоксидантний, антимікробний ефекти та забезпечити стабільні фізико-хімічні властивості в процесі зберігання.

ДЖЕРЕЛА ІНФОРМАЦІЇ:

- 5 1. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради В.П.Черних.-К.: "Моріон",2005.-848 с
2. Компендиум "Лекарственные препараты", Киев. Из-во "Моріон", т. 2. 2012.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 10 1. Гепатопротекторний (мембранопротекторний) засіб на основі природних фосфоліпідів, який **відрізняється** тим, що засіб містить фосфатидилхолін, кверцетин, хлорофіліпт, куркумін та токоферол при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

фосфатидилхолін	50-78
кверцетин	10-25
куркумін	10-20
хлорофіліпт	1,0-2,5
токоферолу ацетат	1,0-2,5.
2. Гепатопротекторний засіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що містить фосфатидилхолін рослинного або тваринного походження.
- 15 3. Гепатопротекторний засіб за пп. 1, 2, який **відрізняється** тим, що фосфатидилхолін містить 90-95 мас. % основної речовини.
4. Гепатопротекторний засіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що засіб виконаний у вигляді капсул.

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

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