



УКРАЇНА

(19) **UA**
(51) МПК

(11) **104904**

(13) **C2**

A61K 36/28 (2006.01)
A61K 36/484 (2006.01)
A61K 36/84 (2006.01)
A61K 36/49 (2006.01)
A61K 36/738 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2012 03319**
(22) Дата подання заявки: **20.03.2012**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.03.2014**
(41) Публікація відомостей про заявку: **25.09.2013, Бюл.№ 18**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.03.2014, Бюл.№ 6**

(72) Винахідник(и):
Спиридонов Сергій Володимирович (UA),
Яковлєва Лариса Василівна (UA),
Гладкова Людмила Валеріанівна (UA),
Геруш Олег Васильович (UA),
Дмитрієвський Дмитро Іванович (UA)
(73) Власник(и):
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
RU 2087154 C1; 20.08.1997
RU 2206331 C2; 20.06.2003
RU 2097054 C1; 27.11.1997
RU 2203677 C1; 10.05.2003

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ І ЖОВЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ

(57) Реферат:

Винахід належить до галузі медицини та фармацевтики, а саме до фармацевтичних композицій на основі нативних порошків рослинних компонентів, і може бути використаний для лікування та профілактики захворювань печінки і жовчовивідних шляхів. Фармацевтична композиція містить квітки нагідок, листя кропиви, та плоди шипшини, додатково містить коріння солодки, коріння та кореневища валеріани, квітки ромашки, насіння гіркокаштану та висівки пшеничні.

UA 104904 C2

Винахід належить до медицини та фармації, а саме до фармацевтичних композицій на основі нативних порошків рослинних компонентів, і може бути використаний для лікування та профілактики захворювань печінки і жовчовивідних шляхів.

Проблема захворювань гепатобіліарної системи є однією з актуальних у сучасній медицині.

5 Кількість хворих, які страждають на захворювання печінки і жовчовивідних шляхів, в усьому світі продовжує збільшуватися. Такі захворювання займають значне місце у загальній структурі захворювань і госпіталізації населення і складають до 20 % від усього дорослого населення. Близько 80 % населення знаходиться на етапі початкових, безсимптомних фаз розвитку хвороби і 20 % хворі гострими і хронічними фазами хвороби. З огляду на вищенаведені дані, розробка патогенетичної обґрунтованої лікарської терапії захворювань печінки і жовчовивідних шляхів є актуальною проблемою сучасної фармації.

Найбільший інтерес представляють фармацевтичні засоби рослинного походження, які мають м'яку лікувальну дію без негативних побічних ефектів і придатні до тривалого вживання.

15 Традиційно відомі лікарські засоби у формі таблеток на основі екстрактів та флавоноїдних сполук (силібініну і силімарину) виділених з плодів розторопші плямистої: "Силібор", "Карсил", "Гепабене" [1]. Відомий препарат "Гіпоглісил" у формі гранул, що містять нативний порошок - муку з плодів розторопші плямистої [1]. Відомі також препарати на основі екстрактів артишоку: "Гепабель" (таблетки), "Артишоку екстракт" (капсули), "Цинарікс" (рідкий екстракт) [1].

20 Недоліками таких препаратів можна вважати однокомпонентність їх складу, що призводить до звуження спектру фармакологічної дії.

Існують багатокомпонентні засоби рослинного походження для лікування захворювань печінки та жовчовивідних шляхів, представлені здебільшого лікарськими зборами.

Відомий засіб "Фітогепатол" (жовчогінний збір № 3) [1], який містить квітки ромашки, листя м'яти перцевої, квітки нагідків, траву деревію, квітки пижма звичайного.

25 Відомий засіб "Салват" - збір, який містить траву реп'яшку звичайного, кору крушини, квітки ромашки, траву м'яти перцевої, траву і корінь кульбаби, траву шандри звичайної, листя болдо [1].

Найближчим до заявленої фармацевтичної композиції за фармакологічною дією та складом компонентів є засіб "Гепатофіт" у формі збору, який містить квітки цмину піщого, трави галеги лікарської, квітки нагідок, листя кропиви, коріння кульбаби, плоди розторопші плямистої, кукурудзяні рильця, стулки плодів квасолі звичайної, плоди шипшини [1].

35 Спільним недоліком засобів у формі лікарських зборів є необхідність приготування з них настоїв або відварів, в які екстрагується обмежений комплекс водорозчинних біологічно активних речовин. Решта корисних речовин відкидається. До того ж під впливом високої температури під час приготування настоїв і особливо відварів руйнується частина термолабільних речовин. Крім того при таких методах приготування неможливо досягти максимального вилучення біологічно активних речовин з сировини, що знижує фармакологічну активність одержаних настоїв і відварів.

40 Задачею винаходу є створення фармацевтичної композиції та її варіантів для лікування і профілактики захворювань печінки і жовчовивідних шляхів, в яких шляхом використання суміші нативних порошків квіток календули, коріння солодки, коріння і кореневищ валеріани, квіток ромашки, насіння гіркого каштану, листя кропиви, плодів шипшини і пшеничних висівок, у заданих співвідношеннях, досягається максимальне використання всього комплексу біологічно активних речовин компонентів і розширення спектру фармакологічної активності заявлених засобів, в результаті чого одержують ефективні, нетоксичні засоби на основі рослинних компонентів без побічної дії за простою безвідходною та екологічно чистою технологією, що обумовлює високий терапевтичний ефект композиції та позитивно впливає на її вартість.

50 Поставлена задача вирішується таким чином, що фармацевтична композиція для лікування та профілактики захворювань печінки і жовчовивідних шляхів, що містить квітки нагідок, листя кропиви, та плоди шипшини, згідно з винаходом на відміну від прототипу додатково містить коріння солодки, коріння та кореневища валеріани, квітки ромашки, насіння гіркого каштану та висівки пшеничні, причому всі компоненти представлені у формі нативних порошків, взятих у наступному співвідношенні (мас. %):

нативний порошок квіток	0,29-2,86
нагідок	
нативний порошок коріння	0,29-2,86
солодки	
нативний порошок коріння та	0,29-2,86
кореневищ валеріани	
нативний порошок квіток	0,11-1,14

ромашки			
нативний порошок насіння	гіркого	каштану	0,06-0,57
нативний порошок	листя	кропиви	2,86
нативний порошок	плодів	шипшини	1,14
висівки пшеничні			85,71-94,96.

У відповідності з винаходом фармацевтична композиція виконана у формі гранул.

Винаходом передбачено, що для оптимального варіанту фармацевтичної композиції як лікувального засобу доза на прийом становить 3,5 г при наступному вмісті компонентів (в г):

нативний порошок	квіток	нагідок	0,1
нативний порошок	коріння	солодки	0,1
нативний порошок	коріння та	кореневищ валеріани	0,1
нативний порошок	квіток	ромашки	0,04
нативний порошок	насіння	гіркого	0,02
нативний порошок	листя	кропиви	0,1
нативний порошок	плодів	шипшини	0,04
висівки пшеничні			3,00.

- 5 Винаходом передбачений також варіант виконання фармацевтичної композиції для використання як харчова добавка у дозі на прийом 3,5 г при наступному співвідношенні компонентів (г).

нативний порошок	квіток	нагідок	0,01
нативний порошок	коріння	солодки	0,01
нативний порошок	коріння та	кореневищ валеріани	0,01
нативний порошок	квіток	ромашки	0,004
нативний порошок	насіння	гіркого	0,002
нативний порошок	листя	кропиви	0,1
нативний порошок	плодів	шипшини	0,04
висівки пшеничні			3,324.

- 10 Лікування та профілактика захворювань печінки і жовчовивідних шляхів загальнозміцнюючими і симптоматичними групами препаратів стає недостатньо ефективним без метаболічних субстанцій, що нормалізують обмін речовин і яких недостатньо в харчуванні людини. До таких субстанцій відноситься група харчових рослинних волокон - ентеросорбентів і біокаталізаторів. За середньостатистичними даними організм людини їх недоотримає з їжею більш, ніж 50 %, що призводить до порушення обміну речовин і розвитку широкого спектру захворювань, у тому числі захворювань печінки.

- 15 Заявлена фармацевтична композиція поєднує три групи рослин:
- харчова метаболічна група рослин, яка представлена висівками пшеничними;
 - загальнозміцнююча група, яка представлена м'якодіючими лікарськими рослинами - шипшиною та кропивою;
 - симптоматична група сильнодіючих лікарських рослин, яка представлена календулою, солодкою, валеріаною, ромашкою і гіркокаштаном.

- 20 Разом вони забезпечують гармонічніший фізіологічний і терапевтичний ефекти, сприяючи швидкому одужанню.

Залежно від фази розвитку хвороби кількість лікарських рослин, без урахування висівків пшеничних, на одну дозу може бути різна. Так на підгострій фазі розвитку хвороби, що супроводжується вираженими симптомами, кількість лікарських рослин в одній дозі заявленого засобу досягає 0,5 г на прийом. В той же час на безсимптомній фазі, що характеризується нездужаннями або зрідка виникаючими слабкими симптомами, вміст лікарських рослин в одній дозі заявленого засобу може бути у декілька разів менше - до 0,176 г і такий засіб відповідає рівню харчової добавки.

Оптимальний варіант заявленої фармацевтичної композиції у вигляді лікувального засобу під умовною назвою "Гепатропін" при вмісті пшеничних висівків (метаболічного компонента) на одну дозу 3,0г, містить загальнозміцнюючих рослин - 0,14 г, а симптоматичних - 0,36 г. Загальна вага однієї дози складає 3,5г.

Оптимальний варіант заявленої фармацевтичної композиції у вигляді харчової добавки під умовною назвою "Гепосан" при вмісті метаболічних висівків 3,324 г, містить загальнозміцнюючих рослин таку ж кількість, як і "Гепатропін" - 0,14 г, а симптоматичних в 10 разів менше - 0,036 г. Загальна маса однієї дози заповнюється висівками до 3,5 г.

Кількісний і якісний склад заявленої композиції і її варіантів визначені експериментальним шляхом.

Заявлена фармацевтична композиція та її варіанти не відомі з джерел інформації.

Заявлена фармацевтична композиція одержується шляхом змішування подрібнених компонентів в заданому співвідношенні. При необхідності отриману суміш гранулюють.

Лікувальний засіб "Гепатропін" і харчову добавку "Гепосан" отримують методом грануляції при зволоженні суміші компонентів з подальшим змішуванням, протиранням через сітку, витримкою отриманих гранул 90 хв., до набухання спорової мікрофлори, висушуванням і деконтамінацією в сушильній шафі.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1. Для отримання лікувального засобу "Гепатропін" подрібнили на молотковому млині вибрані лікарські трави і висівки пшеничні і просіяли їх крізь сито з розміром отворів 0,5 мм.

Відважили отримані нативні порошки квіток нагідок, коріння солодки, коріння і кореневищ валеріани, листя кропиви по 1,0 кг, квіток ромашки і плодів шипшини - по 0,4 кг, насіння каштану - 0,2 кг і висівки пшеничних - 30,0 кг (кількісний вміст компонентів наведений без збільшення на технологічні втрати). Отримані 35,0 кг суміші порошоків завантажили в лопатекий змішувач і перемішували протягом 10 хвилин. Потім суміш зволожили 20,0 л гарячої (90-95 °С) води очищеної і перемішали до отримання однорідної маси. Цю масу протерли у грануляторі крізь сітку з розмірами отворів 3 мм. Вологі гранули спочатку інкубували протягом 90 хв. при 30 °С для набрякання спорової мікрофлори, а потім піддали сушці і деконтамінації у сушильній шафі при температурі 100 °С протягом 150 хв. Одержали 10000 доз засобу по 3,5 г наступного складу (г):

нативний порошок квіток нагідок	0,1
нативний порошок коріння солодки	0,1
нативний порошок коріння та кореневищ валеріани	0,1
нативний порошок квіток ромашки	0,04
нативний порошок насіння гіркокаштану	0,02
нативний порошок листя кропиви	0,1
нативний порошок плодів шипшини	0,04
висівки пшеничні	3,00.

Отримані гранули мають необхідну мікробну чистоту, міцність, плинність, розпад та інші технологічні властивості. Вихід 95 %.

Приклад 2. Для отримання харчової добавки "Гепосан" подрібнили на молотковому млині розраховані кількості вибраних лікарських трав і висівки пшеничних і просіяли отримані нативні порошки крізь сито з розміром отворів 0,5 мм. Потім відважили: квіток нагідок, коріння солодки, коріння і кореневищ валеріани по 0,1 кг, листя кропиви 1,0 кг, квіток ромашки 0,04 кг, плодів шипшини 0,4 кг, насіння каштану - 0,02 кг і висівки пшеничних -33,24 кг. Отримані 35,0 кг суміші

порошків завантажили в лопатекий змішувач і перемішали протягом 10 хвилин. Потім суміш зволожили 20,0 л гарячої (90-95 °С) води очищеної і перемішали до отримання однорідної маси. Цю масу протерли в грануляторі крізь сітку з розмірами отворів 3 мм. Вологі гранули спочатку інкубували протягом 90 хв. при 30 °С для набрякання спорової мікрофлори, а потім піддали сушці і деконтамінації у сушильній шафі при початковій температурі 100 °С протягом 150 хв.

5

Одержали 10000 доз по 3,5 г наступного складу (г):

нативний порошок квіток	0,01
нагідок	
нативний порошок коріння	0,01
солодки	
нативний порошок коріння та	0,01
кореневищ валеріани	
нативний порошок квіток	0,004
ромашки	
нативний порошок насіння	0,002
гіркокаштану	
нативний порошок листя	0,1
кропиви	
нативний порошок плодів	0,04
шипшини	
висівки пшеничні	3,324.

Отримані гранули мають необхідну мікробну чистоту, міцність, плинність, розпад та інші технологічні властивості. Вихід 95 %.

Приклад 3. Гепатопротекторну дію лікувального засобу "Гепатропін" вивчали при ураженні печінки на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту у щурів, який вважають еталоном ураження печінки з проявами дисфункції органу.

10

Дослідження виконано згідно методичним рекомендаціям. Гострий тетрахлорметановий гепатит у щурів самців масою 180-220 г викликали шляхом внутрішньошлункового введення 1 раз на добу 50 % масляного розчину тетрахлорметану в дозі 0,4 мл/100 г маси тіла протягом 4-х днів через 1 годину після введення досліджуваних препаратів: "Гепатропін", та "Силібор".

Препаратом порівняння обрано таблетки "Силібор 35", виробництва ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я". Тварини були поділені на 6 груп по 8 голів у кожній: 1 - негативний контроль; 2 - позитивний контроль (контрольна патологія - нелікований гепатит). Тварини 3, 4 та 5 груп на тлі введення гепатотоксину внутрішньошлунково отримували висівки пшеничні (ВП), реферативний зразок (РЗ) та гранули "Гепатотропін" у дозах, ефективних за мембраностабілізуючою дією: 800, 130 та 900 мг/кг маси тіла щурів відповідно. Тварини шостої групи отримували препарат порівняння таблетки "Силібор" у дозі 35 мг/кг (добова доза рекомендована для людини, перерахована за допомогою коефіцієнту видової стійкості Риболовлева Ю.Р.). Досліджені препарати вводили внутрішньошлунково 1 раз на добу протягом одного місяця.

15

20

25

Результати дослідження гепатозахисних властивостей капсул "Гепатропін" на зазначеній моделі наведені у табл. 1.

Таблиця 1

Вплив гранул "Гепатропіну" на функціонально-біохімічні показники печінки щурів в умовах гострого токсичного гепатиту

Група	Негативний контроль	Позитивний контроль	«Гепатропін»	«Силібор»
n	8	8	8	8
МКП, %	3,33 (2,63÷3,61)	4,47* (4÷5,12)	3,11** (4÷2,56)	3,30** (2,62÷3,9)
Сироватка крові				
АлАТ ммоль/ч.л.	0,56±0,03	1,27±0,07*	0,60±0,03**	0,56±0,03**
АсАТ, ммоль/ч.л.	0,23±0,01	0,50±0,05*	0,25±0,01**	0,27±0,006**
ЛФ, мк/мольсек.л	1,05±0,07	2,90±0,32*	1,20±0,14**	1,99±0,138*/**/***
Гомогенат печінки				
ДК, мкмоль/г	5,48±0,45	16,05±0,49*	5,54±0,37**	5,60±0,34**

Продовження таблиці 1

ТБК- активні речовини, ммоль/г	56,25±1,87	78,85±4,54*	29,98±1,45*/**	37,66±2,70*/**
ВГ, умов. од.	19,24±0,74	11,80±2,24*	38,93±2,24**	29,62±1,12*/**/**
Жовч				
Швидкість секреції жовчі, мг/хвил./100	6,07±0,27	2,91±0,27*	6,46±0,59**	4,66±0,24**/**
Жовчні кислоти, мг%	803,27±38,61	509,58±11,11 *	825,08±44,32**	722,05±50,40**
Холестерин жовчі, %	31,35±0,77	21,185±0,92*	30,34±1,34**	26,52±1,47**

Примітки:

1. * - відхилення показника вірогідне стосовно групи інтактного контролю, $p \leq 0,05$;2. ** - відхилення показника вірогідне стосовно групи контрольної патології, $p \leq 0,05$;3. *** - відхилення показника вірогідне стосовно силібору, $p \leq 0,05$;

4. МКП - масовий коефіцієнт печінки, АлАТ - аланінамінотрансфераза, АсАТ - аспартатамінотрансфераза, ЛФ - лужна фосфатаза, ДК - дієнові кон'югати, ТБК-активні речовини - активні речовини тіобарбітурової кислоти, ВГ - відновлений глутатіон.

5 Гостре отруєння тетрахлорметаном викликало у тварин групи контрольної патології значні зміни біохімічних показників, характерні для даної патології. На тлі 100 % виживання тварин токсична дія вказаного ксенобіотика проявилась активацією процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), а саме - вірогідним накопиченням ТБК-активних речовин та ДК у порівнянні з негативним контролем у тканині печінки і розвитком цитолізу гепатоцитів (вірогідне підвищенням в ферментів АлАТ та АсАТ в сироватці крові).

10 Вираженість патологічного процесу в печінці підтвердилась і включенням захисних механізмів антиоксидантної системи (АОС) організму експериментальних тварин, які перешкоджають ініціації вільнорадикального ПОЛ. На це вказувало вірогідне виснаження системи глутатіону (ВГ) у гомогенаті печінки тварин контрольної патології в порівнянні з негативним контролем.

15 Ураження печінки тетрахлорметаном супроводжувалось вірогідним підвищенням МКП, що є результатом зростаючого з розвитком патології набряку печінкової тканини і вказує на порушення гемодинаміки. Підтвердженням запального процесу в печінці було також вірогідне зростання активності ЛФ в сироватці крові тварин групи контрольної патології. Крім того, високий вміст цього ферменту на фоні порушення жовчовиділення вказує на холестази в печінці.

20 Наслідком розвитку деструктивних змін в гепатоцитах під дією вільнорадикальних метаболітів тетрахлорметану стало порушення функціонального стану органу, а саме найбільш чутливої його функції - жовчоутворення (табл. 1). Вірогідно знижувалась швидкість секреції жовчі, вміст жовчних кислот та холестерину у тварин групи контрольної патології відносно групи негативного контролю.

25 Введення тваринам на тлі патології "Гепатропіну" та "Силібору" сприяло відновленню функціонально-біохімічних показників печінки. Препарати виявили позитивний вплив на загальнотрофічні процеси в органі, що підтверджується вірогідним зниженням МКП; поліпшенні показників АОС, а саме: у гомогенаті печінки рівень глутатіону став навіть вищим, ніж у тварин негативного контролю.

30 Введення "Гепатропіну" на фоні гепатотоксину сприяло зниженню гіперліпопероксидації. Так, препарат вірогідно знижував накопичення ДК в гомогенаті печінки до рівня негативного контролю. Виражено "Гепатропін" впливав на накопичення - ТБК-активних речовин. Препарат вірогідно знижував цей показник у 2,6 разів в порівнянні з контрольною патологією, та в 1,3 разів - з референс-препаратом. "Гепатропін" і препарат порівняння "Силібор" приблизно на одному рівні знижували активність маркерів цитолізу - ферментів АлАТ та АсАТ. Ефективне усунування 35 "Гепатропіном" гіперліпопероксидації, викликаной токсичною дією тетрахлорметану, сприяло відновленню функціонального стану органу, а саме жовчовиділення й жовчоутворення. На це вказують вірогідна відносно контрольної патології нормалізація швидкості секреції жовчі та значне підвищення вмісту жовчних кислот та холестерину жовчі, а також значне зниження активності ЛФ. Одночасне покращення цих показників дозволяє стверджувати, що "Гепатропін" 40 є істинним холеретиком. "Силібор" за даних умов вірогідно гірше за впливав на жовчовиділення, що співпадає з даними авторів про його помірну жовчогінну дію. Позитивний вплив

"Гепатропіну" на відновлення холато- і холестериногенезу та нормалізацію активності ЛФ свідчать про підсилення препаратом синтетичних процесів у печінці.

Таким чином, в умовах гострого токсичного гепатиту, який викликано тетрахлорметаном, у "Гепатропіну" встановлена виражена гепатозахисна активність, про що свідчать інгібування ПОЛ, позитивний вплив на всі ланки жовчоутворення з перевагами перед препаратом порівняння "Силібор".

Приклад 4. Гепатопротекторну дію лікарського засобу "Гепатропін" вивчали при ураженні печінки на моделі хронічного експериментального гепатиту у щурів, викликаному тетрахлорметаном і етанолом. Сумісне введення цих гепатотоксинів потенціює дію один одного і викликає глибоке порушення морфологічного і функціонального стану печінки.

Експеримент проведено на 32-х білих безпородних щурах масою 180-200 г по 8 тварин у групі. Тварини були розподілені на 4 групи: 1-а - негативний контроль, 2-а - позитивний контроль, 3-я група тварин, яким вводили капсули "Гепатропін", 4-а - тварини, яким вводили препарат порівняння таблетки "Силібор". Хронічний гепатит викликали у щурів групи позитивного контролю та дослідних груп шляхом внутрішньошлункового введення 20 % масляного розчину тетрахлорметану в дозі 0,2 мл/100 г маси тіла 3 рази на тиждень протягом 45 днів. Паралельно з введенням тетрахлорметану тваринам щодня вводили 5 % розчин етанолу в дозі 0,13 мл/кг. Гепатозахисну дію капсул "Гепатропін" вивчали в дозі 900 мг/кг та препарат порівняння таблетки "Силібор" в дозі 35 мг/кг. Препарати вводили тваринам дослідних груп внутрішньошлунково щодня. У дні комбінованого застосування гепатотоксинів "Гепатропін" та таблетки "Силібор" вводили через 1 годину після введення тетрахлорметану та етанолу.

Результати вивчення впливу капсул "Гепатропін" на біохімічні і функціональні показники печінки щурів за умов хронічного гепатиту, викликаного комбінованим введенням тетрахлорметану та етанолу, наведені в табл. 2.

Як видно з таблиці, комбіноване введення тетрахлорметану і етанолу тваринам групи контрольної патології привело до розвитку цитолізу гепатоцитів (вірогідне підвищення активності АЛАТ та АСАТ) і інтенсифікації процесів ПОЛ (вірогідне накопичення ТБК-активних речовин та ДК в гомогенаті печінки). Мала місце вірогідне зниження рівня показника стану АОС - ВГ. Вірогідне підвищення коефіцієнту маси печінки (МКП) у групі контрольної патології вказує на розвиток альтеративних процесів та набряку органу в результаті прооксидантної дії тетрахлорметану.

Вірогідно знижувалась швидкість секреції жовчі. Зміни з боку холатоутворення: вірогідно знижувалась концентрація жовчних кислот та холестерину. Всі наведені зміни функціонально-біохімічних показників являються свідомством формування у тварин хронічного алкогольного гепатиту.

Під впливом гранул "Гепатропіну" очевидне запобігання розвитку вільнорадикальної патології, викликаній метаболітами тетрахлорметану і етанолу (таблиця 2). Наслідком пригнічення процесів ПОЛ стало зниження проявів цитолізу. При введенні гранул "Гепатропіну" на тлі дії гепатотоксинів значно проявилася глутатіонзберігаюча дія (рівень ВГ вірогідно підвищився в 2,3 рази в порівнянні з контрольною патологією), яка сприяє посиленню антиоксидантного захисту.

У зв'язку зі стабілізацією мембран гепатоцитів поліпшувався обмін речовин і функціональний стан печінки. Зокрема, вірогідно збільшувалися в порівнянні з контрольною патологією вміст жовчних кислот і холестерину в жовчі, а також швидкість секреції жовчі.

Таким чином, на моделі хронічного ураження печінки тетрахлорметаном і етанолом гранули "Гепатропіну" виявляють гепатозахисну дію, яка характеризується пригніченням активності ПОЛ, нормалізацією антиоксидантного захисту, відновленням жовчовиділення, жовчоутворення і нормалізацією енергетичних і синтетичних процесів. "Гепатропін" краще за "Силібор" відновлював жовчовиділення і екскреторну функцію печінки.

Таблиця 2

Результати вивчення гепатопротекторної дії гранул "Гепатропін"
в умовах хронічного гепатиту у щурів, викликаному тетрахлорметаном і етанолом

Група	Негативний контроль	Позитивний контроль	«Гепатропін»	«Силібор»
n	8	8	8	8
МКП, %	3,43 (2,77÷4,27)	4,41 (3,82÷5,24)	3,55 (3,24÷4,00)	3,51 (3,10÷3,70)
Сироватка крові				
АлАТ ммоль/ч.л.	0,65±0,03	1,23±0,03	0,87±0,10	0,70±0,03
АсАТ, ммоль/ч.л.	0,78±0,02	1,02±0,02	0,86±0,20	0,80±0,03 ²
ЛФ, мк/мольсек.л	0,77±0,04	2,19±0,29'	1,7±0,06	1,46±0,051
Гомогенат печінки				
ДК, мкмоль/г	4,35±0,22	14,35±0,56*	6,19±0,51**	5,17±0,23**
ТБК-активні речовини, ммоль/г	58,63±2,30	101,68±4,69*	55,95±1,94**	59,94±1,90**
ВГ, умов. од.	57,72±2,86	15,72±2,36*	59,49±1,52 ^{2/3/4}	59,34±1,77'
Жовч				
Швидкість секреції жовчі, мг/хвил./100	5,93±0,35	3,02±0,14*	6,80±0,42**	4,30±0,35**/***
Жовчні кислоти, г%	887,92±16,33	502,31±29,36*	882,36±9,90**	755,82±21,91 **/***
Холестерин, г%	31,67±1,81	17,00±1,35*	29,77±1,13**	23,37±0,82**/***

Примітки:

- * - відхилення показника вірогідне стосовно групи інтактного контролю, $p < 0,05$;
- ** - відхилення показника вірогідне стосовно групи контрольної патології, $p < 0,05$;
- *** - відхилення показника вірогідне стосовно силібору, $p < 0,05$.

Приклад 5. Дослідження мембраностабілізуючої активності гранул лікувального засобу "Гепатропін" проводили на моделі спонтанного гемолізу еритроцитів за методом F.C. Jager в порівнянні з таблетками "Силібор". Цей метод дозволяє оцінити вплив речовини на процеси перекисного окиснення ліпідів у біологічних мембранах, зокрема у мембранах еритроцитів периферичної крові.

Експеримент проведено на білих безпородних щурах масою 180-200 г по 6 тварин у групі. Препарати вводили внутрішньошлунково протягом 30 днів "Гепатропін" в дозі 900 мг/кг, препарат порівняння таблетки "Силібор" у дозі 35 мг/кг.

Одержані результати представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

Результати вивчення мембраностабілізуючої активності гранул "Гепатропін"

Умови досліджу	Ступінь гемолізу еритроцитів, %	Мембраностабілізуюча активність, %
Негативний контроль	24,38±1,37	-
Гранули "Гепатропін" в дозі 900 мг/кг	8,58±0,49**	65
Таблетки "Силібор" в дозі 35 мг/кг	11,70±0,60*	52

Примітка:

- * - відхилення показника достовірне по відношенню до негативного контролю, $p < 0,001$.
- ** - відхилення показника вірогідне стосовно силібору, $p < 0,05$

За даними, що наведені в таблиці встановлена виражена мембраностабілізуюча активність гранул "Гепатропін", що вірогідно перевищує активність препарату порівняння "Силібор".

Мембраностабілізуючу активність досліджених гранул "Гепатропін" забезпечують поліфенольні сполуки (флавоноїди, дубильні речовини). Поліфеноли виявляють мембраностабілізуючу активність, яка обумовлена їх здатністю вбудовуватися в гідрофільну фазу мембрани, оказувати антиоксидантну активність, і внаслідок цього стабілізувати фосфоліпідну матрицю мембран. Крім того, поліфенольні сполуки рослинних зборів можливо утворюють комплекси з мембранними білками, що також призводить до стабілізації клітинних мембран зі збереженням їхньої структури.

Таким чином, в результаті проведеного експерименту гранули "Гепатропін" виявляють виражену мембраностабілізуючу активність.

Приклад 6. Гепатопротекторну дію харчової добавки "Гепосан" вивчали при ураженні печінки парацетамолом. Гостре ураження печінки моделювали за допомогою розповсюдженого лікарського препарату парацетамолу, відомого своєю гепатотоксичністю. Експеримент проведено на 18-ти білих безпородних щурах масою 180-220 г по 6 тварин у групі. Тварини були розподілені на 3 групи: 1-а - негативний контроль, 2-а - позитивний контроль (гепатит), 3-я група - тварини, яким на тлі гепатиту вводили спеціальний харчовий продукт "Гепосан". Щурам групи позитивного контролю та дослідних груп внутрішньошлунково вводили гепатотоксин в дозі 2,5 г/кг у 2 % крохмальному клейстері протягом 2-х днів. Досліджуваний тест-зразок - спеціальний харчовий продукт "Гепосан", в дозі 900 мг/кг вводили внутрішньошлунково в лікувально-профілактичному режимі: 2 тижні щодня до введення та 2 тижні після гепатотоксину. В день введення парацетамолу "Гепосан" вводили за 1 годину до його введення.

Інтоксикація тварин парацетамолом супроводжувалась порушенням обміну речовин і функціонального стану печінки. Результати експерименту наведені в табл. 4. У тварин групи контрольної патології спостерігали вірогідне підвищення МКП, активності маркерів цитолізу - амінотрансфераз у сироватці крові, накопичення ТБК-активних речовин в гомогенаті печінки, зниження рівня компоненту АОС - ВГ, що свідчить про розвиток запального процесу в печінці. Парацетамол вірогідно викликав сповільнення швидкості жовчовиділення, а також зниження вмісту жовчних кислот та холестерину жовчі. Це дозволяє стверджувати про розвиток холестатичних змін в печінці.

Аналіз результатів проведеного дослідження показав, що "Гепосан" виражено перешкоджав розвитку характерних для парацетамолового гепатиту деструктивних та метаболічних порушень. В зазначеній дозі "Гепосан" вірогідно знижував активність АлАТ та АсАТ у сироватці крові і МКП, що свідчить про зниження цитолітичної та запальної реакції, а також про поліпшення загальнотрофічних процесів у печінці. Мембраностабілізуюча дія "Гепосану" корелює з проявом антиоксидантних властивостей препарату. Так, досліджуваний препарат пригнічував процеси ПОЛ на ранніх етапах їх інтенсифікації, що підтвердилось достовірним зниженням рівня ТБК-активних речовин в гомогенаті печінки. Антиоксидантна дія "Гепосану" реалізовувалась і через підвищення антиоксидантного захисту клітин, що підтверджує вірогідна нормалізація рівня ВГ.

З боку жовчоутворення відзначалася нормалізація всіх ланок цього процесу, причому показники вмісту жовчних кислот і холестерину в жовчі досягали значень тварин групи негативного контролю, що свідчить про відновлення в печінці синтетичних процесів.

Таблиця 4

Результати вивчення гепатопротекторної дії
гранул "Гепосан" в умовах гострого токсичного гепатиту у щурів (n=6)

Показники	Умови досліджу		
	Негативний контроль	Позитивний контроль	«Гепосан»
n	6	6	6
МКП, %	3,86 (3,50-4,45)	4,87* (5,37+4,61)	4,17** (4,5+3,96)
Сироватка крові			
АлАТ, ммоль/чл	0,49±0,02	1,00±0,06*	0,63±0,07*/**
АсАТ, ммоль/чл	0,60±0,01	0,72±0,03*	0,66±0,07
Тканина печінки			
ТБК-активні речовини, мкмоль/г	42,27±2,22	77,56±3,32*	38,25±2,80*/**
ВГ, ум.од.	46,68±1,54	25,16±0,78*	58,16±1,11*/**
	Жовч		
Швидкість жовчовиділення, мг/хв/100	6,44±0,41	5,13±0,23*	6,90±0,40**

Продовження таблиці 4

Жовчні кислоти, мг%	792,73±28,84	520,22±14,09*	769,70±17,71**
Холестерин жовчі, мг%	33,28±1,67	22,54±1,46*	30,50±1,58**

Примітки:

1. * - відхилення показника вірогідне стосовно групи негативного контролю, $p < 0,05$;
2. ** - відхилення показника вірогідне стосовно контрольної патології, $p < 0,05$;
3. n - кількість тварин у групі.

Таким чином, результати проведеного дослідження, підтвердили ефект спеціального харчового продукту "Гепосан" і показали гепатозахисну активність на моделі гострого парацетамолового гепатиту. Це підтвердило можливість застосування "Гепосану" в терапії гострих гепатитів і стало обґрунтуванням рекомендації до застосування профілактики лікарських гепатитів.

Таким чином, заявлено фармацевтичну композицію, яка проявляє широкий спектр фармакологічної дії в лікуванні захворювань печінки та жовчовивідних шляхів. Харчова добавка, як варіант композиції, має ефективну профілактичну дію для застосування при захворюваннях печінки та профілактики лікарських гепатитів.

Всі компоненти заявленої композиції мають рослинну природу і використані у вигляді нативних порошків. Нова фармацевтична композиція не викликає негативної побічної дії, придатна для тривалого використання, одержується за простою економічною технологією.

Джерела інформації:

1. Компендиум. Лекарственные препараты 2008, Под. ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. В двух томах. Киев, "Морион", 2008. Т. I С. Л-639, С. Л-331, С. Л-350, С. Л-117-Л-118, С. Л-333 Т. II С. Л-1279, С. Л-1625, С. Л-1521, С. Л-1246.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція для лікування та профілактики захворювань печінки і жовчовивідних шляхів, що містить квітки нагідок, листя кропиви та плоди шипшини, яка відрізняється тим, що додатково містить коріння солодки, коріння та кореневища валеріани, квітки ромашки, насіння гіркокаштану та висівки пшеничні, причому всі компоненти представлені у формі нативних порошків, взятих у наступному співвідношенні (мас. %):

нативний порошок квіток нагідок	0,29-2,86
нативний порошок коріння солодки	0,29-2,86
нативний порошок коріння та кореневищ валеріани	0,29-2,86
нативний порошок квіток ромашки	0,11-1,14
нативний порошок насіння гіркокаштану	0,06-0,57
нативний порошок листя кропиви	2,86
нативний порошок плодів шипшини	1,14
висівки пшеничні	85,71-94,96.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що виконана у формі гранул.

3. Фармацевтична композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що доза на прийом становить 3,5 г при наступному вмісті компонентів (г):

нативний порошок квіток нагідок	0,1
нативний порошок коріння солодки	0,1
нативний порошок коріння та кореневищ валеріани	0,1
нативний порошок квіток ромашки	0,04
нативний порошок насіння гіркокаштану	0,02
нативний порошок листя кропиви	0,1
нативний порошок плодів шипшини	0,04
висівки пшеничні	3,00.

4. Фармацевтична композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що призначена для використання як харчова добавка у дозі на прийом 3,5 г при наступному співвідношенні компонентів (г):

нативний порошок квіток нагідок	0,01
нативний порошок коріння солодки	0,01

нативний порошок коріння та кореневищ валеріани	0,01
нативний порошок квіток ромашки	0,004
нативний порошок насіння гіркокаштану	0,002
нативний порошок листя кропиви	0,1
нативний порошок плодів шипшини	0,04
висівки пшеничні	3,324.

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

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