

Винахід відноситься до фармації та медицини, зокрема до гепатопротекторних лікарських засобів рослинного походження.

Відомі лікарські засоби "Силібор", "Карсил", "Силібінін", що містять в якості діючих речовин суму флавоноїдних сполук, виділених із насіння розторопші плямистої [1].

До недоліків цих засобів можна віднести невисокі антиоксидантні властивості та складні й багатостадійні технології їх виробництва, які передбачають застосування на стадії екстрагування рослинної сировини вибухонебезпечних, дорогих та/або токсичних розчинників (етилацетату, ацетонітрилу, етанолу).

Відоме використання олії розторопші як харчової добавки у формі капсул. До недоліків цього засобу можна віднести невисоку хімічну стабільність та можливість мікробіологічного забруднення [2].

У медичній практиці використовують олію з насіння розторопші плямистої (далі за текстом - олія розторопші) як ранозагоювальний, протиопіковий та гепатозахисний засіб [3].

Однак в даному випадку не передбачається застосування олії розторопші у вигляді дозованої лікарської форми, що веде до незручності у застосуванні та можливості небажаної побічної дії при передозуванні.

Завданням винаходу є створення нового гепатопротекторного засобу та його варіантів, які мають більш високу фармакологічну активність у порівнянні з існуючими засобами, одержуються за простою, доступною технологією та характеризуються належною мікробіологічною чистотою.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що гепатопротекторний засіб, який містить олію розторопші, додатково вміщує кверцетин при співвідношенні 1:9-1:11, причому суміш компонентів у вигляді суспензії одержують з використанням ультразвукового диспергування. Варіантом заявленого засобу є композиція олії розторопші з кверцетином та з допоміжними речовинами при такому співвідношенні компонентів (мас. %):

олія розторопші плямистої	- 75,5-86,5;
кверцетин	- 7,50-8,65;
консервант	- 0,1-0,4;
емульгатор	- решта.

Винаходом передбачено використання ніпагіну або ніпазолу або саліцилової кислоти, як консерванту, та спену-65 або жирозукрів або моногліцерид-дистеарату як емульгатора.

Заявлений засіб у відповідності з варіантами одержують за допомогою ультразвукового або механічного диспергування субстанції кверцетину в олії розторопші, додавання при необхідності консервантів та емульгаторів з подальшим дозуванням одержаної суспензії у м'які чи тверді желатинові капсули.

Олія з насіння розторопші, одержана холодним пресуванням (ТУ У 15.4-3143-7750-001-2002), містить незамінні амінокислоти, ненасичені жирні кислоти, фітостерини, вітаміни А, Е в біодоступній формі.

Гепатопротекторна активність комбінації олії розторопші з кверцетином обумовлена взаємним потенціюванням гепатозахисної дії олії розторопші та антиокислювального ефекту кверцетину. Це призводить до зменшення цито-деструктивних процесів, зменшує ліпоперекисне пошкодження клітин, поліпшує функціонування печінки [4].

Крім того, використання олії розторопші, яка є побічним продуктом у виробництві "Силібору", "Карсилу" або інших препаратів-аналогів, дозволяє здійснювати комплексну переробку сировини.

При одержанні заявленого засобу за допомогою ультразвукового диспергування досягається:

- високий ступінь подрібнення дисперсної фази і, як наслідок, стабільна форма суспензії, яка не потребує додавання емульгаторів;

- висока мікробіологічна чистота засобу, що дозволяє уникнути використання консервантів.

Зазначений варіант заявленого засобу містить олію розторопші та кверцетин у співвідношенні 1:9-1:11. Зменшення вмісту кверцетину призводить до зниження фармакологічної активності засобу, а його збільшення викликає значне погіршення плинності суспензії, що утруднює її дозування у капсули.

Більшість фармацевтичних підприємств обладнані механічними пристроями для диспергування. При одержанні заявленого засобу за допомогою даних апаратів виникає необхідність застосування емульгаторів для одержання стабільної суспензії та консервантів з метою зниження мікробного забруднення.

Вибір емульгаторів було здійснено експериментальним шляхом, виходячи з вимог стабільності одержаної суспензії та величини гідрофільно-ліпофільного балансу емульгаторів.

Критерієм вибору консервантів у досліджах була їх антимікробна активність.

Кількісне та якісне співвідношення компонентів заявленого засобу та його варіантів є новим, невідомим з джерел інформації.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1.

В реактор з ультразвуковим випромінювачем завантажують 3,0кг олії розторопші, 0,3кг кверцетину та диспергують суміш протягом 3 хвилин при частоті ультразвукових коливань 45кГц та інтенсивності 5Вт/см<sup>2</sup>. Одержану суспензію дозують в м'які желатинові капсули крапельним або матричним методом. Отримують 10000 капсул.

Приклад 2.

В реактор із турбінною, дисковою або іншою придатною мішалкою зі швидкістю обертання 2000-8000об/хв завантажують 3,0кг олії розторопші, 0,3кг кверцетину, додають як емульгатор спен-65 в кількості 0,4кг, як консервант - ніпагін в кількості 0,007кг та диспергують суміш протягом 60 хвилин. Одержану масу дозують в м'які желатинові капсули крапельним або матричним методом. Отримують 10000 капсул.

Приклад 3.

Фармакологічну активність заявленого засобу досліджували на моделі парацетамолового гепатиту в щурів у порівнянні з прототипом - препаратом "Силібор". Гепатопротекторна дія засобу обумовлена антиоксидантними та мембраностабілізуючими властивостями кверцетину та олії розторопші.

Експериментальний гепатит моделювали шляхом перорального введення парацетамолу в дозі 2,5г/кг на протязі 2 діб. Досліджуваний засіб вводили перорально на протязі 3 діб паралельно з парацетамолом.

Препарат порівняння - "Силібор" вводили перорально в аналогічному режимі. Після завершення терміну моделювання патології тварин забивали в умовах, зазначених у методиках [5-7].

Результати досліджень гепатопротекторної дії заявленого засобу в умовах гострого токсичного гепатиту в пацюків, викликаного парацетамолом, представлені в таблиці 1

Як видно з таблиці 1, поразка печінки парацетамолом супроводжувалося значним порушенням її функціонального стану. Так, підвищення активності ферменту аланінамінотрансферази (АлАТ) у 1,6 рази вказувало на розвиток цитолізу гепатоцитів. Поряд з цим відзначалося також підвищення активності лужної фосфатази (ЛФ) у сироватці крові в 1,9 рази, що обумовлено вивільненням ЛФ з ушкоджених гепатоцитів, а також з індуктивним її синтезом у жовчних канальцях. Парацетамол викликав пригнічення жовчоутворювальної функції: показники швидкості секреції жовчі й вміст жовчних кислот зменшилися в 1,7 і 1,5 рази відповідно. Зміни з боку холестериногенезу були менш виражені.

Дослідження вмісту продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) в гомогенатах печінки свідчать про збільшення рівня дієнових кон'югатів (ДК) у 2,2 рази і малонового діальдегіду (МДА) в 1,3 рази. При цьому істотно постраждала антиоксидантна система - вміст відновленого глутатіону (ВГ) зменшився в 1,4 рази, активність ендогенної супероксиддисмутази (СОД) зменшилася в 2,5 разів, а каталази - у 1,7 разів (табл.1).

Порушення функціонального стану печінки дозволяють вважати, що в результаті впливу парацетамолу розвилася важка гостра поразка печінки, яка проявилася у вигляді порушення біоенергетичних процесів. У результаті дії парацетамолу відбувалося порушення вуглеводного обміну, а саме, збіднення печінки тварин глікогеном у 2,4 рази в порівнянні з його вмістом у печінці інтактних тварин. Гостра поразка печінки також супроводжувалося пригніченням білково-синтетичної функції печінки. Вміст білка в сироватці крові достовірно знизився в 1,8 рази (табл.1).

Таблиця 1.

Гепатопротекторна дія комбінації олії розторопші та кверцетину (1:10) і „Силібору” при модельному ушкодженні печінки парацетамолом

Показник	Інтакт	Парацетамол	Парацетамол + заявлений засіб	Парацетамол + „Силібор”
АлАТ, ммоль/г л	0,60±0,07	0,97±0,11*	0,75±0,1**	0,89±0,12
АсАТ, ммоль/г л	0,66±0,04	0,99±0,05*	0,74±0,08	0,87± 0,05
Лужна фосфатаза, мкмоль/с/л	6,32±1,06	11,86±1,07*	8,54±1,3	8,75±1,08**
Загальний білок, г/л	68,20±3,70	51,40±2,50*	57,8±4,32	62,9±5,4**
Глікоген печінки, мг/г	38,4±4,77	16,37±2,80*	29,5±2,8**	35,2±4,83**
ДК печінки, мкмоль/г	8,3±0,9	14,5±1,3*	10,1±0,87**	12,2±1,3
МДА печінки, мкмоль/г	120,26±11,2	201,3±30,54*	158,7±28,3**	180,2± 19,8
СОД мккат/л	1,28±0,2	0,76±0,08	1,27±0,18	0,87±0,1
Каталаза, мккат/л	2,2±0,6	1,41±0,2	2,23±0,32	1,6±0,4
ВГ печінки, умов. од.	74,61±4,8	58,64±5,3	80,1±4,3	78,5± 8,6
Швидкість секреції жовчі, мг/хв.	5,29± 0,83	3,09±0,36*	4,38±0,8	5,18±0,38
Жовчні кислоти, мг %	931,8±12,53	637,5± 78,3*	751,1±21,5	811,3±55,89
Холестирин жовчі, мг %	30,80±3,67	22,90±2,85	26,1±2,45	29,8±2,8

\*  $p \leq 0,05$  по відношенню до інтактних тварин;

\*\* $p \leq 0,05$  по відношенню до нелікованих тварин.

Як видно з отриманих результатів, досліджуваний засіб і препарат порівняння "Силібор" позитивно впливали на розвиток експериментального гепатиту. Введення тваринам заявленого засобу й прототипу достовірно нормалізувало білково-синтетичну і глікогенотворюючу функції печінки, про що свідчить достовірне підвищення вмісту загального білка в сироватці крові та глікогену в тканині органа (табл.1).

При застосуванні обох препаратів з боку функції жовчоутворення відзначалася позитивна тенденція до відновлення процесів холато- і холестериногенезу, швидкості секреції жовчі, а також зниження активності ЛФ майже до рівня інтактних тварин.

На фоні застосування заявленого засобу і "Силібору" спостерігалася зниження інтенсивності процесів ВРО, про що свідчить зменшення рівня ДК під впливом досліджуваної комбінації в 1,4 рази, "Силібору" - у 1,2 рази (табл.1). Рівень МДА знизився під впливом заявленого препарату в 1,3 рази, "Силібору" - в 1,1 рази (табл.1). Паралельно з цим спостерігається поліпшення стану антиоксидантної системи гепатоцитів, про що свідчить підвищення вмісту ВГ, нормалізація показників активності ендогенної СОД і ката-лази під впливом обох препаратів (табл. 1).

Таким чином, проведені дослідження дозволяють зробити висновок, що використання заявленого засобу при лікарському гепатиті, викликаному парацетамолом, призводить до зменшення інтенсивності цитолітичних і вільнорадикальних процесів у печінці, підвищує активність антиоксидантної системи гепатоцитів і сприяє нормалізації вуглеводного, білкового, ліпідного обмінів і відновленню процесів жовчоутворення, причому зазначені ефекти більш виражені, ніж у прототипу.

Заявлено новий гепатопротекторний засіб у формі капсул на основі комбінації олії з насіння розторопші та кверцетину, який потенціє фармакологічну дію розторопші. Технологія одержання препарату проста, економічно доступна та потребує мінімальної кількості допоміжних речовин, дозволених до медичного

застосування. Засіб може бути рекомендований як для лікування, так і для профілактики захворювань, пов'язаних з порушеннями функції печінки токсичного генезу.

Джерела інформації:

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства: В2т. Т.2. - М.: ООО "Издательство Новая Волна", 2000. - С.91.
2. Pat. WO 0113930 Al France, IPC A61K35/78. Utilisation dietetique des huiles de cynara cardunculus et de silybum marianum / Jean Julia (France). - №9902046; Filed 26.08.99; Publ. 01.03.2001. - 11p.
3. Пат.2014840 Российской Федерации, МКИ A61K35/78. Средство, обладающее ракозаживляющим и гепатопротекторным действием /Лебедев А.А., Симерзина Л.В., Лебедев П.А. (Россия); Самароагробанк. - №5043755/14; Заявл. 30.03.92; Опубл. 30.06.94, Бюл. №12. - 4с.
4. Ковалев В.Б., Ковган В.В., Колчина Е.Ю. Механизмы лечебного действия биофлованоида кверцетина (обзор литературы) // Український медичний альманах. - 2000. - Т.2, №4. - С.176-183.
5. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / За ред.: член-кор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: Авіценна, 2001. - 528с.
6. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации высших жирных кислот // Современные методы в биохимии. - М.: Медицина, 1977. - С.63-64.
7. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. - М.: Медицина, 1977. - С.66-68.