



УКРАЇНА

(19) UA (11) 38675 (13) A

(51) 7 A61K35/78, 47/02, A61J3/02

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ВИГОТОВЛЕННЯ ФІТОКОМПОЗИЦІЙ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ З СОРБЦІЙНОЮ АКТИВНІСТЮ І ФІТОКОМПОЗИЦІЇ, ОДЕРЖАНІ ВИЩЕЗАЗНАЧЕНИМ СПОСОБОМ

(21) 2000084874

(22) 15.08.2000

(24) 15.05.2001

(33) UA

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) Бегма Анатолій Андрійович, Бегма Людмила Олексіївна, Земсков Володимир Сергійович, Уваров Вадим Юрійович, Цимбалюк Руслан Степанович

(73) Бегма Людмила Олексіївна

(57) 1. Спосіб виготовлення фітокомпозицій пролонгованої дії з сорбційною активністю шляхом рівномірного змішування витяжки лікарських рослин з вискодисперсним пірогенним кремнеземом, який має питому поверхню не менше 200 м²/г, який відрізняється тим, що використовують декілька фітопрепаратів за необхідним терапевтичним ефектом, які вводять почергово або у вигляді суміші, що готують заздалегідь або змішують при введенні в реактор, де знаходиться кремнезем у завислому вискодисперсному стані при постійній зміні зон взаємодії з фітопрепаратом.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що крім фітопрепаратів в активованій вискодисперсний кремнезем додатково вводять препарати нерослинного походження, наприклад, із групи лікарсь-

ких, дезінфікуючих або бактерицидних.

3. Спосіб за пп. 1, 2, який відрізняється тим, що після введення фітопрепаратів або фітопрепаратів з додатковими компонентами композиція диспергує в реакторі не менше 120 хвилин.

4. Спосіб за пп. 1, 2, 3, який відрізняється тим, що фітопрепарати або фітопрепарати з додатковими компонентами розподілені на носії в сумарному ваговому відношенні від 1:6 до 1:20.

5. Фітокомпозиція пролонгованої дії з сорбційною активністю, яка містить витяжку лікарських рослин і вискодисперсний кремнезем з питоюю поверхнею не менше 200 м²/г, яка відрізняється тим, що містить одночасно декілька фітопрепаратів за необхідним терапевтичним ефектом, які рівномірно розподілені в надлишковій кількості носія.

6. Фітокомпозиція за п. 5, яка відрізняється тим, що вона додатково включає препарати нерослинного походження, наприклад, із групи лікарських, дезінфікуючих або бактерицидних.

7. Фітокомпозиція за пп. 5, 6, яка відрізняється тим, що вагове відношення сумарної кількості фітопрепаратів чи фітопрепаратів з додатковими компонентами до носія знаходиться в межах від 1:6 до 1:20.

Винахід відноситься до фармацевтичних способів одержання лікарських засобів, а саме препаратів рослинного походження, які додатково включають носій мінерального походження в вигляді матриці в надлишковій кількості і виготовлені таким чином, що при їх внутрішньому використанні відбувається пролонговане (подовжене) виділення біологічно активних речовин з додатковою сорбційною дією. Це дозволяє значно зменшити дозу фітопрепаратів при досягненні необхідного терапевтичного ефекту. Одержані засоби рослинно-мінерального походження - "фітокомпозиції" можуть бути широко використані в медицині.

На даний час існує багато загальновідомих способів одержання фітопрепаратів для внутрішнього застосування - в формі відварів, настоїв, настоек, в формі інкапсульованих подрібнених в порошок зборів трав, в таблетованій чи гранульованій їх формі та ін. Суттєвим недоліком цих фіто-

препаратів є необхідність їх частого використання, інколи в високих дозах, що може викликати значні побічні ефекти.

Відомий спосіб фітомікросферування [1], основою якого є нанесення активних рослинних інгредієнтів на носії рослинного походження. Це дозволяє до деякої міри знизити дозу фітопрепарату та підвищити ефективність їх використання. Але все-таки пролонгуючий їх ефект незначний. Крім того, в цих препаратах відсутня сорбційна активність, яка необхідна для досягнення терапевтичного ефекту при профілактиці та лікуванні значної кількості захворювань - онкологічних, гінекологічних, токсикоінфекцій, отруєнь різного характеру, захворювань кишково-шлункового тракту (гепатити, холецистити, гострої речовинної коліти), раневих інфекцій та ін.

Найбільш близьким за технічною суттю до винаходу, що пропонується нами як прототип, є пре-

(13) A

(11) 38675

(19) UA

парат для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту тварин і спосіб його виготовлення [2]. Відомий спосіб заключається в тому, що фітопрепарат із ехінацеї пурпурової (*Echinacea purpurea* Moench) рівномірно змішують з високодисперсним кремнеземом, який має питому поверхню не менше $200 \text{ м}^2/\text{г}$ у ваговому відношенні 1:(2-20). Одержаний таким способом препарат дозволяє знизити дозу фітопрепарату і, до деякої міри, зберігає сорбційну активність носія (високодисперсного кремнезема).

Суттєвим недоліком відомого способу є те, що в ньому застосовується введення лише однієї лікарської рослини, а не декількох фітопрепаратів, необхідних для розширення терапевтичного ефекту. Крім того, сорбційна активність новоствореного препарату залишається незначною завдяки тому, що без спеціальної попередньої підготовки (активації) носія відомий спосіб не дає достатньої взаємодії з фітопрепаратами.

В основу винаходу поставлено задачу розробити спосіб виготовлення фітокомпозиції пролонгованої дії з підвищеною сорбційною активністю та розширеним терапевтичним ефектом за рахунок використання декількох фітопрепаратів, а інколи і додаткового введення препаратів іншої групи, наприклад, лікарських, дезинфікуючих чи бактерицидних, а також одержання таких фітокомпозицій вищезазначеним способом.

Поставлена задача вирішується тим, що декілька фітопрепаратів, підібраних для досягнення терапевтичного ефекту рівномірно змішуються з високодисперсним пірогенним кремнеземом, який має питому поверхню не менше $200 \text{ м}^2/\text{г}$. Згідно з винаходом, кремнезем перед змішуванням повинен бути спеціально підготовлений - знаходитись в реакторі у завислому високодисперсному стані, а фітопрепарати, інколи фітопрепарати з лікарськими чи дезинфікуючими, чи бактерицидними препаратами вводяться при постійній зміні зон взаємодії з носієм за спеціальною схемою для кожної композиції - або по чергово, або в суміші, що готується перед введенням або в момент введення в сумарному ваговому відношенні від 1:6 до 1:20. Після введення фітопрепаратів суміш змішується в реакторі не менш 120 хвилин.

На відміну від відомої технології винахід дає можливість одержати фітокомпозицію з принципово новим терапевтичним ефектом завдяки тому, що при такій підготовці носія та тривалості реакції відбувається більш активна іммобілізація біологічно активних речовин фітопрепаратів. Іммобілізовані препарати, як відомо, характеризуються пролонгованою дією та надзвичайною стабільністю до умов навколишнього середовища, наприклад, до умов шлунково-кишкового тракту - кислотності шлункового соку, дії ферментів, температурних факторів при запальних процесах тощо. Іммобілізація фітопрепаратів дозволяє суттєво знизити їх дозу при досягненні необхідного терапевтичного ефекту. Крім того, надлишок високодисперсного кремнезему в фітокомпозиції проявляє активну сорбуючу дію. Все це разом і створює новий терапевтичний ефект, необхідний для лікування цілого ряду хвороб - гастроентеритів, холециститів, панкреатитів, онкозахворювань, алергій різного походження, опіків, виразок тощо.

Суттєвою перевагою створених фітокомпозицій є також значне збільшення терміну їх зберігання.

Наступні приклади служать лише ілюстрацією, і їх не слід розглядати як обмежувальні. Діапазон використання способу виготовлення фітокомпозицій, їх терапевтичний ефект може бути значно розширений.

Приклад 1. Терапевтичний ефект:

- жовчогінний;

- детоксикація організму (зв'язування і виведення токсинів, ядів, радіонуклідів, білокзв'язаних токсинів крові, білірубину жовчних кислот, холестерину, алергенів);

Для виготовлення фітокомпозиції були використані такі фітопрепарати:

1. Фітопрепарат приймочок кукурудзи - 5 частин.

2. Фітопрепарат плодів шипшини - 5 частин.

3. Фітопрепарат ехінацеї пурпурової - 3 частини.

4. Фітопрепарат звіробою звичайного - 2 частини.

Фітопрепарати ретельно змішували і потім вводили в попередньо підготовлений високодисперсний кремнезем у таких співвідношеннях:

Фітокомпозиція №1 - 1:4

Фітокомпозиція №2 - 1:6

Фітокомпозиція №3 - 1:10

Фітокомпозиція №4 - 1:16

Фітокомпозиція №5 - 1:20

Кожну із фітокомпозицій змішували в реакторі 120 хвилин.

Прототипом був відомий спосіб [2] одержання препарату ехінацеї пурпурової, при якому його змішували з високодисперсним кремнеземом у співвідношенні 1:5.

Крім того, був використаний загальновідомий (базовий) спосіб, при якому застосовували в терапевтичних дозах окремо вищезазначені фітопрепарати і високодисперсний кремнезем (сілард), дозволений для застосування в медицині.

Сорбційну активність одержаних фітокомпозицій (№1 - 5) прототипу і чистого високодисперсного кремнезему (сіларду) вивчали відносно до білка - яєчного альбуміну. Адсорбцію проводили із вихідних концентрацій білка - 0,5 - 3 мг/мл, приготування на фізіологічному розчині шляхом змішування кожного із препаратів (10 мг препарату + 3 мл розчину білка) при кімнатній температурі протягом 1 години. Сорбент із зв'язаним білком відділяли на центрифугі (3000 об/хв), а в надосадковій рідині визначали залишкову кількість білка фотокolorиметричним методом за допомогою біуретової реакції. За різницею між початковою і залишковою концентрацією білка і розраховували сорбційну активність.

Результати сорбції яєчного альбуміну представлені в таблиці 1.

Одержані дані свідчать про те, що найвищу сорбційну активність має чистий високодисперсний кремнезем. Один грам його може зв'язувати більше 400 мг білка. Сорбційну активність проявляють композиції, виготовлені у співвідношеннях від 1:6 до 1:20. Прототип (1:5) та фітокомпозиція, виготовлена в концентрації 1:4, зв'язують лише слідову кількість білка.

Терапевтичний ефект оцінювали за жовчогінною дією.

Дослідження, проведені в Центрі хірургії печінки та підшлункової залози Київської лікарні №10 на післяопераційних хворих з зовнішнім дрениванням холедоха (виведення назовні загального жовчного протоку). Жовч збирали в мірну посудину протягом доби. Для визначення жовчогінного ефекту фітокомпозиції (№1-5), прототип та окремо сілард у тій же дозі, що і фітокомпозиції, з фітопрепаратами (загальною добовою дозою - 15,0) застосовували перорально у вигляді 1 - 3% водної суспензії (по 1 столовій ложці препарату в 0,5 склянки охолодженої кип'яченої води) тричі на день за годину до їди. Контролем була добова норма жовчі, що виділялась до введення препаратів.

Жовчогінний ефект оцінювали за збільшенням кількості жовчі, що виділялась, порівняно з контролем. Результати представлені в таблиці 2.

Дані таблиці 2 свідчать про те, що з використанням жовчогінних фітопрепаратів в сумарній добовій дозі 15,0 жовчогінний ефект становив 1,45, тобто добова кількість жовчі збільшувалась на 45%. Такий же ефект може бути одержаний при використанні фітокомпозиції №5, де добова кількість фітопрепаратів була всього 0,3 г, що в 50 разів менше, порівняно з базовим варіантом. При збільшенні концентрації фітопрепаратів у складі фітокомпозиції жовчогінний ефект посилювався. У варіанті №1 і №2 він був максимальним - жовчі виділялось у 2 рази більше, порівняно з контролем.

Проте у фітокомпозиції №1 відсутня сорбційна активність (табл. 1), а для досягнення терапевтичного ефекту жовчні кислоти, білірубін, токсини повинні бути адсорбовані і виведені із організму, що може бути досягнуто при використанні фітокомпозицій №2 - 5. Використання прототипу практично не мало достатнього жовчогінного ефекту - виділення жовчі збільшувалось всього на 16%, а різниця ця була статистично не достовірна ($p > 0,1$). Крім того, прототип, виготовлений у ваговому відношенні 1:5 (в межах відомого способу від 1:2 до 1:20) не мав також і достатньої сорбційної активності.

Отже, одержані дані переконливо доказують, що фітокомпозиції, виготовлені за запропонованим способом у ваговому відношенні сумарної кількості фітопрепаратів до носія від 1:6 до 1:20 набувають нового терапевтичного ефекту, порівняно з прототипом; а порівняно із застосуванням фітопрепаратів і носія в окремому вигляді збільшують терапевтичний (жовчогінний) ефект у 2 рази при зменшенні дози у 15 разів або досягають такого ж ефекту при зменшенні дози у 50 разів.

Приклад 2.

Терапевтичний ефект: профілактичні курси очищення та лікування при захворюваннях гепатопанкреатодуоденальної зони.

Для одержання фітокомпозиції використовували фітопрепарати таких лікарських рослин: приймочок кукурудзяних - 3 ч., звіробою звичайного - 2 ч., омани високого - 2 ч., плодів шипшини собачої - 2 ч., аїру тростинового - 1 ч., нагідок лікарських - 1 ч., шавлії лікарської - 1 ч., синюхи голубої - 1 ч., софори японської - 1 ч., перстачу прямостоячого - 1 ч., деревію звичайного - 1 ч. Фітопрепарати змішували під час введення в попередньо підготов-

лений високодисперсний кремнезем і виготовляли фітокомпозицію за запропонованим способом.

Клінічне вивчення ефективності використання створеної композиції проводили на базі Центру хірургії печінки та підшлункової залози МКЛ №10 при таких захворюваннях:

- хронічний активований гепатит - на 12 добровольцях з ознаками: болі в правому підреб'ї, відсутність апетиту, нудота, слабкість. Загальний білірубін на рівні 30 ммоль/л, АЛТ - 1,5; АСТ - 0,7, тимолова проба 6 ОД;

- хронічний персистуючий гепатит - на 9 добровольцях з ознаками: болі в правому підреб'ї, нудота, гіркота в роті, слабкість. Рівень загального білірубину 20 - 25 ммоль/л, АЛТ - 1,0; АСТ - 0,52;

- жировий гепатоз - на 15 добровольцях з ознаками, підтвердженими УЗД: печінка збільшена з однорідною структурою та явищем жирового гепатозу;

- хронічний холецистит - на 12 добровольцях з клінічними ознаками, підтвердженими УЗД;

- хронічний рецидивуючий панкреатит - на 15 добровольцях з ознаками: болі в лівому підреб'ї, що ірадіюють в спину, болі в епігастральному відділі, нудота, рвота. Діастаза сечі - до 64 ОД;

- алергія медикаментозна - 8 чоловік з характерними ознаками - сверблячі висипання на шкірі, зміни в печінці, підтверджені УЗД.

Використання фітокомпозицій сприяло прискоренню нормалізації клінічних ознак вищезазначених захворювань та біохімічних показників і скорочувало термін основного лікування у 2 - 3 рази. Так, уже через 3 - 4 дні покращувався загальний стан хворих, загальний білірубін знизився до 18 - 20 ммоль/л, АЛТ - до 0,8 - 1. В контролі (проведення лише основної терапії) аналогічні результати були одержані лише через 8 - 10 днів лікування.

На базі шкірного відділення Київського обласного шкірно-венерологічного диспансеру була підтверджена ефективність препарату при лікуванні різних форм алергій, псоріазу, екземи, дерматитів, порфіринової хвороби тощо. Шкірні прояви алергії зникали на 2 - 3 день замість 4 - 6 днів при проведенні контрольної терапії, при псоріазі - на 7 - 10 день раніше настував регрес висипів, покращувався загальний стан хворих.

Приклад 3.

Для одержання фітокомпозиції протипухлинної дії з сорбуючим ефектом за запропонованим способом одержали фітокомпозицію із таких фітопрепаратів:

- фітопрепарат чистотілу звичайного - 5 частин;

- фітопрепарат березового грибу чаги - 5 частин;

- фітопрепарат звіробою звичайного - 2 частини;

- фітопрепарат нагідок лікарських - 3 частини;

- фітопрепарат омани високого - 2 частини;

- фітопрепарат деревію звичайного - 2 частини;

- фітопрепарат шипшини собачої - 1 частина.

Випробування одержаної фітокомпозиції при онкологічних захворюваннях, які супроводжувались механічною жовтухою і енцефалопатією, сприяло покращенню загального стану хворих, зменшенню білірубину, АЛТ та сечовини на 20-25%

(дослідження проведені в Центрі хірургії печінки та підшлункової залози МКЛ № 10).

Приклад 4.

Для лікування опіків, раневої інфекції, виразок за запропонованим способом одержували фітокомпозицію із препаратів лікарських трав за таким співвідношенням:

- фітопрепарат звіробою звичайного - 3 частини;
- фітопрепарат нагідок лікарських - 2 частини;
- фітопрепарат софори японської - 2 частини;
- фітопрепарат шавлії лікарської - 2 частини;
- фітопрепарат ехінацеї пурпурової - 1 частина;
- фітопрепарат перстачу прямостоячого - 1 частина;
- фітопрепарат айру тростинового - 1 частина.

Фітопрепарати вводили в активований високодисперсний кремнезем у співвідношенні 1:10 і додатково вводили фурацилін у співвідношенні до носія як 1:50000.

Випробування фітокомпозиції проводили в госпіталі Служби безпеки України (відділення еферентної і квантової інтенсивної терапії). Фітокомпозицію використовували у вигляді присипкової та гелевої форми як засіб боротьби з раневою інфекцією. Дія фітокомпозиції зменшувала прояви больового шоку та кількість посттравматичних ускладнень, призупиняла створення колоїдних

рубців, скорочувала строки лікування хворих на 40 - 50% у відношенні до вже існуючих методів лікування.

Таким чином, запропонований спосіб одержання фітокомпозицій, згідно з приведеними прикладами, має такі переваги, порівняно з прототипом:

- дозволяє використовувати не один, а декілька (5 - 11 і більше) фітопрепаратів;
- додатково включати біологічно активні речовини нерослинного походження, наприклад, із групи лікарських, дезинфікуючих чи бактерицидних препаратів, що значно розширює терапевтичний ефект фітокомпозицій;
- фітокомпозиції зберігають високу сорбційну активність, що дає додатковий ефект при лікуванні багатьох захворювань;
- фітокомпозиції зберігають терапевтичний ефект використаних фітопрепаратів при значному зниженні їх дози (у 15 - 50 разів).

На даний час деякі фітокомпозиції пройшли клінічні випробування, матеріали з апробації подані в МОЗ України для впровадження.

Список використаних джерел:

1. Патент США №5733551, кл А61К35/78, виданий 31.03.1998.
2. Патент України №7177, кл. А 61К35/78, А61К47/02, публ. 12.11.1999, бюл. №7.

Таблиця 1

Білок	Фітокомпозиції					Прототип	Сілард
	1	2	3	4	5		
	1:4	1:6	1:10	1:16	1:20		
Яєчний альбумін	сліди	105±37	222±12	281±34	392±27	сліди	407±32

Таблиця 2

	Конт-роль	Сілард + фітопрепарати (окремо)	Прото-тип	Фітокомпозиції				
				1	2	3	4	5
				1:4	1:6	1:10	1:16	1:20
Сумарна кількість фітопрепаратів в добовій дозі, г	-	1,2	15,0	1,56	1,02	0,6	0,37	0,3
кількість жовчі, мл	587±29	854±87	680±57	1200±107	1125±95	978±65	930±91	895±68
Жовчогінний ефект	1	1,16	1,45	2,04	1,92	1,67	1,58	1,52

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60х84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22