



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 58880

(13) A

(51) 7 A61K35/78

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ГЕРІАТРИЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ "ГІНОГРАН"

1

2

(21) 2002119103

(22) 15 11 2002

(24) 15 08 2003

(46) 15 08 2003, Бюл. № 8, 2003 р.

(72) Широ́ва Юлі́я Ві́кторівна, Дем'я́ненко Ві́ктор
Гри́горович, Деримедв́ідь Лю́дмила Ві́талі́вна,
Дрого́воз Сві́тлана Ме́фоді́вна(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ(57) Геріатричний лікарський засіб рослинної при-
роди на основі гінкго дволопатевого, який
відрізняється тим, що виконаний у формі гранул
з подрібненого листа гінкго дволопатевого з вико-
ристанням фармацевтично прийнятої зв'язуючої
речовини, наприклад крохмалю картопляного

Винахід відноситься до фармації та медицини,
зокрема до геріатричних засобів для лікування
порушень кровообігу мозку та кінцівок

В усьому світі визнані геронтологічні власти-
вості листа гінкго дволопатевого [1,2,3]. Лікарські
засоби на його основі, представлені на ринку фа-
рмацевтичних препаратів, виготовляються в осно-
вному на основі стандартизованого екстракту з
листа гінкго EGb 716 [2,3]. Умови та засоби вироб-
ництва EGb 716 конкретно визначені, проте, в
усьому світі існує лише декілька лабораторій, які
мають можливості і знання "ноу-хау" для виробни-
цтва цього екстракту. Технологія одержання екст-
ракту складається з багатьох технологічних опе-
рацій з використанням дорогого обладнання та
розчинників, причому після переробки сировини у
шроті залишається значна кількість цінних біологі-
чно активних речовин (БАР). Цим обумовлена ви-
сока вартість препаратів на основі EGb 716.

Відомий засіб у формі капсул Білобіл (Bilobil)
виробництва фірми KRKA (Словенія), які містять
40мг EGb 716 [4]. Препарат призначен для ліку-
вання порушень кровообігу мозку, які супрово-
джуються розладами уваги та пам'яті, а також по-
рушеннях кровообігу нижніх кінцівок у похилих
хворих.

До недоліків відомого засобу можна віднести
його досить високу вартість, що небажано для
препарату, призначеного для осіб похилого віку.

Завданням винаходу є створення нового гері-
атричного лікарського засобу, в якому шляхом
безпосереднього використання подрібненого ли-
ста гінкго дволопатевого у формі гранул забезпе-
чується дія на організм людини всього комплексу
БАР, що містить лікарська рослина, причому одер-
жано дешевий препарат за простою доступною
технологією.

Завдання вирішується таким чином, що у гері-
атричному лікарському засобі рослинної природи
на основі листа гінкго дволопатевого під назвою
"Гіногран" передбачене його виконання у формі
гранул з подрібненого листа гінкго дволопатевого
з використанням фармацевтично прийнятої зв'я-
зуючої речовини, наприклад крохмалю картопля-
ного.

Використання у заявленому засобі безпосере-
дньо листа гінкго дволопатевого запобігає втратам
БАР, неминучим при одержанні різного роду екст-
рактів з рослинної сировини. На організм діє весь
комплекс речовин, який містить листя гінкго дво-
лопатевого, що значно посилює терапевтичний
ефект. При цьому засіб одержується за простою
доступною технологією.

Використання у якості активного компонента
листа гінкго дволопатевого обумовлює виражену
антисклеротичну дію заявленого геріатричного
засобу, пов'язану з його антиоксидантною та
мембраностабілізуючою активністю.

З літературних джерел невідомо існування
аналогічного засобу з листа гінкго дволопатевого.

Заявлений засіб одержують способом вологої
грануляції подрібненої сировини з використанням
зв'язуючої речовини.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1. Оптимальним є такий склад заяв-
леного засобу.

Порошок листа гінкго дволопатевого - від 0,95
до 1,05г

Крохмаль картопляний - від 0,04 до 0,06г

Висушене листя гінкго дволопатевого у кілько-
сті 1,00кг подрібнювали до порошку з середнім
розміром часток $0,8 \pm 0,1$ мм. Грануляцію проводили
на вертикальному грануляторі через пробивне
сито №40 з діаметром отворів 3мм. Як зв'язуючий

(13) A

(11) 58880

(19) UA

розчин використовували 5% крохмальний клейстер у кількості 1,00кг. Отриманий гранулят висушували при температурі $55 \pm 5^\circ\text{C}$ протягом 5 годин до залишкової вологості $6 \pm 1\%$. Після сушки продукт знов протирався через сито з розміром отворів 3мм та просіювався крізь сито №05. Готові гранули фасувались у ододозові пакетики по 0,5г. Було отримано 1995шт пакетиків.

Приклад 2. Було вивчено антисклеротичні властивості геріатричного препарату на основі листя пнко дволопатевого під назвою "Пногран" шляхом визначення впливу на стан едогенної ан-

тиокислювальної системи крові, інтенсивність процесів вільнорадикального окислення (ВРО) та вміст ліпідів і ліпопротеїдів у сироватці крові при модельному холестеринозі у кролей, який викликали шляхом перорального введення піддослідним тваринам холестерину (ХС) [5,6]. Препарат порівняння - капсули "Білобіл", який містить 0,4г ЕGb 716.

Відбір проб для оцінки фармакологічної дії гранул і Білобіл проводили у динаміці на початку дослідів, через 1,5 і 3 місяця [5,7,8]. Результати дослідів наведені у таблицях 1,2,3.

Таблиця 1

Інтенсивність процесів ВРО при експериментальному холестеринозі під впливом препаратів "Пногран" і "Білобіл"

термін спостереження	Вивчаєм показники, мккат/л	Групи тварин			
		Інтактні тварини	Контрольні тварини з ХС	ХС+"Пногран"	ХС+"Білобіл"
Першопочатковий рівень	МДА ДК	3,6 \pm 0,56 103,2 \pm 8,2	3,78 \pm 0,83 108,5 \pm 5,3	3,91 \pm 0,61 103,7 \pm 3,7	4,1 \pm 0,68 102,51 \pm 4,32
1,5міс	МДА ДК	3,2 \pm 0,5 98,1 \pm 3,2	5,24 \pm 0,58*/А 123,1 \pm 3,62*/А	4,26 \pm 0,42 99,3113,6**/А	4,36 \pm 0,74 108,1 \pm 4,72
3міс	МДА ДК	3,31 \pm 0,22 82,3 \pm 5,4	10,3 \pm 0,72*/А 183,7 \pm 6,73*/А	4,8410,4**/А 94,817,3**	5,71 \pm 0,34**/А 99,6 \pm 5,37**

* $p \leq 0,05$ вірогідно у порівнянні з інтактними тваринами

** $p \leq 0,05$ вірогідно у порівнянні з контрольними тваринами

$\Delta p \leq 0,055$ вірогідно у порівнянні з першопочатковим рівнем групи

Аналіз табл. 1 показав, що через 1,5 місяця від початку введення холестерину рівень малонового діальдегіду (МДА) збільшився у 1,6 разів ($p \leq 0,05$). Аналогічні зміни спостерігались і з боку дієнових кон'югантів (ДК), рівень яких через 3

місяці з моменту застосування холестерину збільшився у 2,2 рази. На фоні використання гранул «Пногран» рівень МДА у тварин з експериментальним холестеринозом зменшився у 1,23 рази (через 1,5 міс.) і 2,1 разів (через 3 міс.), а рівень ДК зменшився у 1,24 і 1,94 рази відповідно. Застосування препарату "Білобіл" зменшило рівень МДА у 1,2 рази (через 1,5 міс.) і у 1,8 рази (через 3 міс.), а рівень ДК відповідно зменшився у 1,14 і 1,8 рази.

Таблиця 2

Вплив гранул "Пногран" на рівень ліпідів і ліпопротеїдів у крові кролей при експериментальній перліпідемії

Термін спостереження	Вивчаєм показники, ммоль/л	Інтактні тварини	Контроль (неліковані тварини з ГЛ)	Білобіл+ХС	"Пногран"+ХС
Першопочатковий фон	ТГ	0,931 \pm 0,073	0,871 \pm 0,064	0,928 \pm 0,040	0,946 \pm 0,090
	Загал ХС	1,794 \pm 0,099	1,976 \pm 0,115	1,947 \pm 0,114	2,062 \pm 0,124
	ЛПНГ	0,785 \pm 0,065	0,962 \pm 0,044	0,977 \pm 0,278	0,927 \pm 0,293
	ЛПДНГ	0,457 \pm 0,039	0,383 \pm 0,063	0,470 \pm 0,0313	0,500 \pm 0,063
	ЛПВГ	0,546 \pm 0,050	0,603 \pm 0,045	0,645 \pm 0,036	0,675 \pm 0,034
1міс дослідів	ТГ	0,945 \pm 0,128	1,182 \pm 0,240	0,95 \pm 0,120	1,078 \pm 0,100
	Загал ХС	1,950 \pm 0,176	3,388 \pm 0,641	2,054 \pm 0,225	1,998 \pm 0,76
	ЛПНГ	0,858 \pm 0,037	2,236 \pm 0,025*	0,943 \pm 0,047**	0,926 \pm 0,097**
	ЛПДНГ	0,533 \pm 0,069	0,528 \pm 0,132	0,547 \pm 0,121	0,442 \pm 0,107
	ЛПВГ	0,548 \pm 0,044	0,618 \pm 0,040	0,671 \pm 0,031	0,655 \pm 0,049
2міс дослідів	ТГ	1,006 \pm 0,050	1,477 \pm 0,08*	1,325 \pm 0,112	1,340 \pm 0,122
	Загал ХС	1,540 \pm 0,113	4,732 \pm 0,180*	2,717 \pm 0,121**	2,929 \pm 0,171**
	ЛПНГ	0,669 \pm 0,239	3,154 \pm 0,163*	2,085 \pm 0,131**	2,825 \pm 0,189**
	ЛПДНГ	0,533 \pm 0,044	0,793 \pm 0,126*	0,64 \pm 0,032	0,553 \pm 0,034
	ЛПВГ	0,468 \pm 0,066	0,359 \pm 0,031	0,571 \pm 0,038	0,534 \pm 0,089

- $P \leq 0,05$ у порівнянні з першопочатковим фоном

** - $P \leq 0,05$ у порівнянні з контролем (неліковані тварини з ГЛ)

Аналіз таблиці 2 показав, що при введенні гранул «Пногран» на кінець першого місяця досліджень було помічено тенденцію до зниження рівня загальною холестерину і ліпопротеїнів низької гус-

тини (ЛПНГ). На 2-й місяць дослідження на фоні вживання гранул «Пногран» спостерігалось зменшення рівня ЛПНГ у 4,7 рази, ліпопротеїнів дуже низької густини (ЛПДНГ) - у 1,7 рази, у той час, як рівень ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ) відповідав рівню інтактних тварин

Таблиця 3

Вплив препаратів «Пногран» і "Білобіл" на стан антиокислювальної системи сироватки крові при експериментальному холестеринозі

Термін спостереження	Вивчаємі показники	Група тварин			
		Інтактні тварини	Контрольні (неліковані) тварини	ХС+«Пногран»	ХО+Білобіл
Нершопочатковий рівень	СОД ммоль/л	0,75±0,14	0,77±0,1	0,72±0,12	0,78±0,15
	Глутатіон-редуктаза, ммоль/л	3,21±0,3	3,26±0,41	3,33±0,28	3,26±0,40
	Каталаза мккат/л	1,01±0,12	0,9±0,18	0,88±0,1	0,92±1,16
Через 3 міс	СОД ммоль/л	0,72±0,09	0,22±0,03*	0,74±0,08**	0,62±0,05**
	Глутіон-редуктаза, ммоль/л	0,94±0,07	0,46±0,03*	0,89±0,07**	0,92±0,08**
	Каталаза, мккат/л	1,4±0,6	2,9±0,11*	3,22±0,38**	2,94±0,35**

* $p \leq 0,05$ вірогідно у порівнянні з інтактними тваринами

** $p \leq 0,05$ вірогідно у порівнянні з контрольними тваринами

Аналіз таблиці 3 показав, що на 3 місяць дослідження активність супероксид дісмутази (СОД) зменшилась у 3,3 рази, каталази у 2,4 рази, глутатіон-редуктази у 2 рази. На фоні введення «Пногран» к 3 міс дослідження активність СОД збільшилась у 3,36 рази, каталази у 2,3 рази, глутатіон-редуктази у 1,97 рази. При застосуванні "Білобіл" активність СОД збільшилась у 2,8 рази, каталази - у 2,1 рази, глутатіон-редуктази - у 2,0 рази ($p \leq 0,05$)

Таким чином, проведене дослідження довело, що гранули «Пногран» проявляють помірно ліполіємичну дію та нормалізують порушення метаболізму ліпопротеїнів, індуційоване введенням холестерину. За своєю ліполіємичною і антиоксидантною активністю «Пногран» перевищує препарат порівняння - "Білобіл".

Резюме. Заявлено новий геріатричний засіб на основі листя пінкго дволопатевого, який завдяки запропонованій лікарській формі дозволяє

підсилити лікувальний ефект. Гранули на основі листя пінкго дволопатевого можна вживати як безпосередньо перорально, так і у вигляді рідких лікарських форм. Значно зростає точність дозування у порівнянні зі звичайними зборами та фіточаями. Технологія виготовлення гранул проста та дешева та потребує мінімальної кількості допоміжних речовин. Засіб може бути рекомендований як для лікування, так і для профілактики захворю-

вань, пов'язаних з порушеннями кровообігу мозку та кінцівок.

ДЖЕРЕЛА ІНФОРМАЦІЇ

1 Rigney U, Kimber S, Hindmarch I. The effects of acute doses of standardized Ginkgo biloba extract on memory and psychomotor performance in volunteers // Phytother Res - 1999 - Vol 13, №5 - P 408-415

2 Glisson J, Crawford R, Street S. The clinical applications of Ginkgo biloba, St John's wort, saw palmetto, and soy // Nurse Pract - 1999 - Vol 24, №6 - P 28-31

3 Ginkgo biloba extract (EGb 761) prevents mitochondrial by protecting against oxidative stress / Sastre J, Millan A, Oargia de la Asuncion J, Pina R, Juan G, Paliardjo, O'Connor E, Martin JA, Droy-Lefaix MT, Vina J. A // Free Radic Biol Med - 1998 - Vol 24, №2 - P 298-304

4 Лекарственные препараты в России. Справочник М. АстраФармСервис - 1999 - С 6-74

5 Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації / За ред. член-кор АМН України О.В. Стефанова - К. Авіценна, 2001 - 528с

6 Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз - Санкт-Петербург Питер, 1995 - 297 с

7 Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации высших жирных кислот // Современные методы в биохимии - М. Медицина, 1977 - С 63-64

8 Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тио-

