



УКРАЇНА

(19) UA (11) 44938 (13) U  
(51) МПК  
A61K 31/36 (2009.01)  
A61K 36/31 (2009.01)  
A61P 1/04 (2009.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

### (54) КОМБІНОВАНИЙ ПРОТИВИРАЗКОВИЙ ЗАСІБ

1	2
(21) u200903225 (22) 06.04.2009 (24) 26.10.2009 (46) 26.10.2009, Бюл.№ 20, 2009 р. (72) ЩУКІНА НАТАЛІЯ МИКОЛАЇВНА, ГЛАДЧЕНКО ОЛЕГ МИХАЙЛОВИЧ, ВЛАДИМИРОВА ІННА МИКОЛАЇВНА, КИСЛИЧЕНКО ВІКТОРІЯ СЕРГІЇВНА (73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ (57) 1. Комбінований противиразковий засіб, що містить фамотидин та фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, виконаний у формі таблеток, вкритих оболонкою, який відрізняється тим, що додатково містить сухий екстракт трави броколі при наступному співвідношенні компонентів (мас.%): фамотидин 2,3-2,5 сухий екстракт трави броколі 27,0-28,0	фармацевтично прийнятні допоміжні речовини до100,0. 2. Засіб за п.1, який відрізняється тим, що містить компоненти при наступному співвідношенні (г на одну таблетку): ядро таблетки: фамотидин 0,0024 сухий екстракт трави броколі 0,0276 крохмаль кукурудзяний 0,032 лактоза фармацевтична 0,017 магнію стеарат 0,001, оболонка: цукор 0,0116 вода 0,0049 полівінілпіролідон 0,00015 аеросил 0,0002 магнію карбонат основний 0,0027 титану двоокис 0,00045.

Корисна модель відноситься до фармації та медицини, зокрема до комбінованих лікарських засобів з вмістом компонентів синтетичного та рослинного походження з противиразковою дією.

Проблема кислотозалежної патології органів травлення залишається однією з найбільш актуальних у сучасній гастроентерології. Так, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) слушно вважається «хворобою XXI століття». Залишається високою частота ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони, асоційованих як з *Helicobacter pylori* (Hр), так і з застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Зростає кількість ускладнень, насамперед кровотеч у рамках НПЗП-гастропатій.

Противиразкові препарати, які застосовуються сьогодні, можна класифікувати за наступними групами: засоби, що пригнічують вивільнення травних ферментів та їх активність;

засоби, що пригнічують секрецію шлункового соку;

засоби, що стимулюють репарацію та захист тканин слизистої мембрани тощо.

Проте ці препарати або мають однобічну дію, або є засобами синтетичного походження, кожен з яких має побічні дії та обмеження при застосуванні. Тому з міркувань безпеки для профілактики та попередження рецидивів ці традиційні противиразкові засоби призначати регулярно небажано.

Постає завдання мінімізації небажаної побічної дії синтетичних противиразкових препаратів. Одним з можливих шляхів розв'язання цього питання є створення комбінованих лікарських засобів, в яких шляхом використання інших компонентів, здебільшого рослинного або природного походження, досягається зниження побічних ефектів при збереженні високої терапевтичної активності засобу.

Відомим засобом базисної терапії для пригнічення кислотності шлункового соку є фамотидин [1] - антисекреторний засіб, блокатор H<sub>2</sub>-рецепторів. Фамотидин пригнічує продукцію соля-

(13) U

(11) 44938

(19) UA

ної кислоти, як базальну, так і стимульовану гістаміном, гастрином і ацетилхоліном. Одночасно зі зниженням продукції соляної кислоти і підвищенням рН знижується активність пепсину. Фамотидин призначають у терапії пептичної виразки шлунку та дванадцятипалої кишки, симптоматичної виразки слизової оболонки травних шляхів, рефлюксі-езофагіті, синдромі Золлінгера-Еллісона тощо. Здебільшого фамотидин випускають у формі таблеток, вкритих оболонкою, з вмістом діючої речовини від 10 до 40мг.

До недоліків фамотидину можна віднести досить широкий перелік побічних ефектів: можливі лихоманка, головний біль, підвищена втома, діарея, алергічні реакції, аритмія, холестатична жовтуха, анорексія, нудота, блювота, метеоризм, рідко - лейкопенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, міальгія, артралгія, бронхоспазм, алопеція, акне тощо.

У структурі сучасного фармацевтичного ринку неуклінно зростає доля лікарських препаратів на основі лікарської рослинної сировини. Широкий спектр їх дії пояснюється багатокомпонентністю складу біологічно активних речовин (БАР), одночасною присутністю сполук різних груп. М'яка терапевтична дія, практично відсутність токсичності, низький ризик виникнення побічних дій та протипоказань, економічна доступність - це основні переваги рослинних засобів. При лікуванні захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) широко застосовуються засоби з антимікробною, протизапальною, репаративною дією.

Відомий засіб рослинного походження з антимікробною, протизапальною та мембраностабілізуючою дією у формі сухого екстракту трави капусти брокколі, одержаного екстракцією сухої сировини 50% спиртом етиловим у співвідношенні сировини до екстрагенту 1:5-6 протягом 10-12 годин з подальшим упарюванням та сушкою [2]. Трава капусти брокколі представлена широким спектром БАР, що включає полісахариди, флавоноїди, органічні та гідроксикоричні кислоти, фітонциди, вітаміни, специфічними речовинами є група глюкозинолатів (основна діюча речовина - сульфорафан) та індольні сполуки. Крім того, брокколі містить чималу кількість макро- та мікроелементів (марганець, мідь, нікель, залізо, кремній, кобальт, цинк тощо), що особливо важливо, тому що при виразковій хворобі ШКТ спостерігаються комплексні порушення мінерального обміну. Сухий екстракт трави брокколі проявляє комплексну фармакологічну дію, доречну при лікуванні виразкових хвороб ШКТ. При цьому даний засіб є нетоксичним та придатним для тривалого застосування.

Завдання корисної моделі полягає у створенні нового комбінованого засобу у формі таблеток, вкритих оболонкою, який завдяки поєднанню у заданому співвідношенні діючих активних компонентів синтетичного та рослинного походження, а саме фамотидину та сухого екстракту трави капусти брокколі, дозволяє зменшити дозу фамотидину в середньому у 10 разів і відповідно зменшити побічну дію засобу в цілому, при цьому терапевтична дія заявленого засобу зберігається на високо-

му рівні, а засіб стає придатним для тривалого застосування.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що комбінований противиразковий засіб з вмістом фамотидину та фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, виконаний у формі таблеток, вкритих оболонкою, згідно з корисною моделлю додатково містить сухий екстракт трави капусти брокколі при наступному співвідношенні компонентів (мас %):

фамотидин	2,3-2,5
сухий екстракт трави брокколі	27,0-28,0
фармацевтично прийнятні допоміжні речовини	до100,0.

Корисною моделлю передбачено, що як варіант, заявлений засіб містить компоненти при наступному співвідношенні (г на одну таблетку):

Ядро таблетки:	
фамотидин	0,0024
сухий екстракт трави брокколі	0,0276
крохмаль кукурудзяний	0,032
лактоза фармацевтична	0,017
магнію стеарат	0,001.
Оболонка:	
цукор	0,0116
вода	0,0049
полівінілпіролідон	0,00015
аеросил	0,0002
магнію карбонат основний	0,0027
титану двоокис	0,00045.

Якісний та кількісний вміст компонентів заявленого засобу визначений експериментальним шляхом, їх сукупність є новою, не відомою з джерел інформації.

При сумісному використанні в одній лікарській формі двох активно діючих речовин різної природи: синтетичного засобу фамотидину та рослинного засобу сухого екстракту трави брокколі - спостерігається неочевидний ефект взаємного потенціювання дії цих компонентів, що дозволяє знизити ефективну дозу фамотидину до 2,4мг (на одну таблетку масою 0,1г) на відміну від існуючих препаратів фамотидину, в яких ця доза варіюється від 10 до 40мг (найчастіше - 20мг). Зниження вмісту фамотидину обумовлює суттєве зменшення побічних ефектів, звужує коло протипоказань до застосування засобу, надає можливість його тривалого застосування. При цьому, незважаючи на зменшення дози фамотидину в середньому в 10 разів, при додаванні рослинного сухого екстракту трави брокколі у ефективній дозі 27,6мг заявлений засіб проявляє виражену противиразкову дію, що свідчить про синергізм дії обох компонентів.

Ефективний інтервал кількісного вмісту фамотидину в заявленому засобі становить 2,3-2,5мас.%. При кількості меншій за 2,5мас.% спостерігається зниження фармакологічної активності засобу. Збільшення вмісту понад 2,5мас.% може призвести до зростання побічних ефектів.

Оптимальний вміст фамотидину у заявленому засобі - 2,4мас.%.

Вміст сухого екстракту трави брокколі, одержаного за відомим способом [2], становить у заявленому засобі 27,0-28,0мас.%. Така кількість є необхідною і достатньою для виникнення ефекту

взаємного потенціювання діючих речовин і забезпечення ефективності противиразкової дії засобу. Оптиміальний вміст сухого екстракту брокколі - 27,6мас. %.

Допоміжні формоутворюючі речовини ядра таблетки заявленого засобу вибирають з наповнювачів, регуляторів міцності, ковзних речовин. Вони визначають технологічні властивості маси для таблетування та фізико-хімічні властивості готових ядер-таблеток. Як варіант ними можуть бути відповідно крохмаль кукурудзяний, лактоза фармацевтична, магнію стеарат. Співвідношення цих компонентів визначені експериментальним шляхом.

Згідно з технологічними вимогами, маса ядра таблетки дорівнює 80мас. %, а маса оболонки відповідно - 20мас. %.

Доцільність покриття ядра таблетки оболонкою обумовлена призначенням засобу для лікування виразкових уражень ШКТ. Здатність оболонки розчинятися у тому чи іншому середовищі забезпечує розпадання таблетки у потрібній зоні ШКТ і відповідно спрямовану дію лікарського засобу.

Як варіант, оболонка може бути виконана шлунковорозчинною і містити такі допоміжні речовини як цукор, воду, полівінілпіролідон, аеросил, магнію карбонат основний, титану двоокис у вибраному співвідношенні.

Заявлений засіб одержують наступним чином.

Просіюють та зважують всі компоненти. З загальної кількості крохмалю кукурудзяного беруть 10% та додають воду очищену у половинній кількості від кількості крохмалю, зволожують крохмаль, ретельно перемішують та просівають крізь сито. У змішувачі перемішують фамотидин, сухий екстракт трави брокколі, решту крохмалю кукурудзяного, лактозу фармацевтичну, магнію стеарат, додають зволожений крохмаль. Все ретельно перемішують. Отриману масу гранулюють, сушать до залишкової вологості не більше 5% при температурі 40°C. Додають магнію стеарат. Одержану масу пресують на таблеточному пресі. Отримані таблетки-ядра масою знепилюють та передають на стадію дражирування. Таблетки-ядра вміщують у дражирувальний котел та наносять на них оболонку до одержання необхідної маси таблетки.

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1.

Просіювали та зважували всі компоненти: фамотидин 2,4г, сухий екстракт трави брокколі 27,6г, крохмаль кукурудзяний 32,0г, лактоза фармацевтична 17,0г, магнію стеарат 1,0г. Тут і далі збільшення вмісту компонентів на технологічні втрати не наведено. З загальної кількості крохмалю кукурудзяного взяли 3,2г та додали 1,6г води очищеної, зволожували крохмаль, ретельно перемішували та просівали крізь сито. У змішувачі перемішували 2,4г фамотидину, 27,6г сухого екстракту трави брокколі, 28,8г крохмалю кукурудзяного, 17,0г лактози фармацевтичної, додавали попередньо зволожений крохмаль. Все ретельно перемішували. Отриману масу піддавали гранулюванню і висушили до залишкової вологості не більше 5% при температурі 40°C. Додали 1,0г маг-

нію стеарату та опудрили отриманий гранулят, який пресували на таблеточному пресі (діаметр пуансонів 12мм). Отримували таблетки-ядра масою 0,08г. Знепилювали та передавали на стадію дражирування для нанесення оболонки.

У зв'язку з особливостями технологічного процесу нанесення оболонки на таблетки-ядра всі компоненти оболонки взято зі 100-кратним збільшенням при збереженні співвідношення між компонентами.

Приготували цукрову суспензію: у 440,0г води очищеної розчиняли 960,0г цукру, додавали поступово та суспендували 15,0г полівінілпіролідону, 20,0г аеросилу та 270,0г магнію карбонату основного.

Таблетки-ядра вміщували в дражирувальний котел у кількості 25-30% від об'єму котла. На таблетці при обертанні розбризкували за допомогою форсунки 2-2,5% цукрової суспензії. Таблеткам-ядрам давали «розкататися» 4-5хв. Кут нахилу котла до горизонталі складав 45%, швидкість обертання -20-25об/хв. Після цього таблетки сушили теплим повітрям 40-45°C протягом 3-4хв.

Операції подання суспензії, обкатки та сушки повторювали до отримання маси таблетки-ядра 0,95 г.

Приготували забарвлений сироп: 50,0г води, 200,0г цукру та 45,0г титану двоокису ретельно змішували до утворення однорідної маси. Отриманий сироп охолоджували та нанесли на таблетки до одержання ними маси 0,1г. Одержали 1000шт. таблеток, вкритих оболонкою, наступного складу (г на одну таблетку):

Таблетка-ядро:	
фамотидин	0,0024
сухий екстракт трави брокколі	0,0276
крохмаль кукурудзяний	0,032
лактоза фармацевтична	0,017
магнію стеарат	0,001.
Оболонка:	
цукор	0,0116
вода	0,0049
полівінілпіролідон	0,00015
аеросил	0,0002
магнію карбонат основний	0,0027
титану двоокис	0,00045.

Приклад 2.

Противиразкову активність заявленого засобу вивчали на моделі гострих стресових шлунково-кишкових виразок.

При подразненні різних відділів центральної та периферичної нервової системи розвиваються системні ураження травного тракту з виразками. У результаті стресу слизова оболонка стає доступною до впливу травних ферментів і соляної кислоти, внаслідок чого на ній утворюються ерозії з подальшим некрозом і некробіозом епітеліальних клітин.

Дослідження проводили на білих безпородних щурах масою 175-200г. Утворення виразок викликали іммобілізацією у розпластаному стані на верстаті. За 1 годину до іммобілізації тварини однієї групи отримували заявлений засіб у дозі 30мг/кг, а тварини іншої групи - препарат порівняння плантаглюцид у дозі 500мг/кг. Тварини контрольної групи

досліджуваних засобів не отримували. Через добу тварин декапітували та підраховували кількість утворених виразок, відсоток тварин з виразками та

виразковий індекс, який визначали за відомою формулою.

Результати експерименту представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

Оцінка противиразкової дії заявленого засобу у порівнянні з плантаглюцидом та контролем на моделі гострої стресової виразки шлунку у щурів, (n=6)

Групи тварин	Кількість виразок	Тварини з виразками, %	Виразковий індекс
Контроль	30,0±2,2	100	30,0
Заявлений засіб, 30 мг/кг	4,0±0,28*	50	2,0
Плантаглюцид, 500 мг/кг	6,0±0,35*	50	3,0

Примітка: \* - p<0,01 у порівнянні з контролем

Дані табл. 1 свідчать, що під дією заявленого засобу кількість виразок шлунку у дослідних тварин зменшилася у 7,5 разів в порівнянні з контролем, а при введенні плантаглюциду - у 5 разів. Заявлений засіб у наведеному досліді виявив противиразкову активність вищу за активність препарату порівняння, у дозі в 16,7 разів меншій за дозу препарату порівняння.

Приклад 3.

Противиразкову дію заявленого засобу вивчали на моделі ураження слизової оболонки шлунку щурів сумішшю етилового спирту із преднізолоном. Під впливом кортикостероїда відбувається інгібування біосинтезу простагландинів у слизовій шлунку, внаслідок чого знижується вироблення мукоцитами слизу, який захищає внутрішню поверхню шлунку від агресивного впливу травних ферментів і соляної кислоти. Внаслідок цього порушується трофіка слизової шлунку, знижується енергетичне та пластичне забезпечення тканин і підсилюється вплив агресивних факторів шлункового соку. Під впливом преднізолону підсилюється шлункова секреція та процеси перекисного окислювання ліпідів. Етанол у концентрації 80% призводить до денатурації білків слизової оболонки шлунка, що призводить до некрозу.

Дослідження проводили на білих безпородних щурах масою 175-200г. Заявлений засіб у дозі 30мг/кг вводили тваринам однієї дослідної групи внутрішньошлунково. Тваринам контрольної групи вводили фізіологічний розчин. Тварини іншої дослідної групи одержували препарат порівняння альтан у дозі 1мг/кг. Через 24 години експериментальних тварин декапітували. Візуально оцінювали стан слизової оболонки шлунку. Визначали площу виразок у балах, відсоток тварин з виразками. Інтегральний показник противиразкової активності - виразковий індекс (BI) визначали за формулою:

$$BI = \frac{S \cdot T}{100},$$

де

S - середня площа виразкових ділянок у всіх тварин, мм;

T - кількість тварин з виразковими поразками, в %.

Виразковий індекс та значення противиразкової активності (%) розраховували за відомими стандартними формулами.

Результати проведених досліджень представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Оцінка противиразкової активності заявленого засобу у порівнянні з альтаном та контролем на моделі гострої спирто-преднізолонової виразки шлунку у щурів (n=6)

Групи тварин	Середня площа виразок, мм	Тварини з виразками, %	Виразковий індекс	Противиразкова активність, %
Контроль	6,64±1,93	100	6,64	-
Заявлений засіб, 30 мг/кг	1,39±0,32*	50	0,70	91
Альтан, 1 мг/кг	0,95±0,27*	52	0,55	88

Примітка: \* - p ≤ 0,05 в порівнянні з контролем.

Заявлений засіб виявив виражену противиразкову активність, яка перевищує дію альтану, що дорівнює 91 % при середній площі виразок 1,39±0,32 та виразковому індексі 0,70. Противиразкова активність препарату порівняння альтану на

цій моделі складала 88 % при середній площі виразок 0,95±0,27 та виразковому індексі 0,55.

Таким чином, заявлено новий комбінований противиразковий засіб з вмістом засобу синтетичного походження - фамотидину та рослинним за-

собом - сухим екстрактом трави брокколі, що дозволяє суттєво зменшити ефективну дозу фамотидину, мінімізувати небажану побічну дію, знизити коло протипоказань при збереженні вираженої противиразкової дії засобу.

Заявлений засіб придатний до тривалого вживання. Засіб може бути одержаний в умовах хіміко-фармацевтичного підприємства з використан-

ням стандартного обладнання за відомою технологією.

Джерела інформації:

1. Компендиум Лекарственные препараты 2007. Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. «Морион», Киев, 2007, т.ІІ, с.С-239, Л-1500.

2. Патент на корисну модель 31447, Україна, МПК (2006) А61К36/00, А61К 31/00, заявл. 29.11.2007, опубл. 10.04.2008, Бюл. №7, 2008.