



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 59821

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 9/16

A61K 31/01

A61K 36/489 (2006.01)

A61P 1/00

A61P 17/00

A61P 23/00

A61P 29/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ, ПРОТИВИРАЗКОВИЙ, РАНОЗАГОЮВАЛЬНИЙ І АНТИМІКРОБНИЙ
ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

1

(21) 20021210378

(22) 20.12.2002

(24) 15.06.2006

(46) 15.06.2006, Бюл. № 6, 2006 р.

(72) Зиков Микола Георгійович, Макаревич Іван Хомич, Котов Андрій Георгійович, Алістренко Алла Іванівна, Губін Юрій Іванович, Георгієвський Віктор Петрович, Комісаренко Микола Федотович, Золотко Зоя Сергіївна, Улесов Олексій Васильович, Крючкова Ольга Миколаївна

(73) Державний науковий центр лікарських засобів

(56) Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т.1. - Харьков: Торсинг, 1997. - С.308.

RU C1 2141817 27.11.1999

JP A 2000044481 15.02.2000

(57) 1. Лікарський засіб, що містить екстракт лікарських рослин, який відрізняється тим, що як екстракт лікарських рослин використовують 25-35 %

2

спиртовий екстракт суміші квіток ромашки аптечної і плодів софори японської при їх співвідношенні (3,5-4,5):(0,9-1,1).

2. Засіб за п.1, який відрізняється тим, що додатково містить крохмаль при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

спиртовий екстракт суміші квіток ромашки аптечної і плодів софори японської
крохмаль23,00-25,00
решта.

3. Засіб за п. 1, який відрізняється тим, що його використовують у формі рідини внутрішньо і місцево.

4. Засіб за п. 2, який відрізняється тим, що його використовують у формі гранул, капсул, таблеток.

5. Засіб за будь-яким з пп. 1-4, який відрізняється тим, що виявляє протизапальну, противиразкову, ранозагоювальну і антимікробну дію.

Винахід відноситься до медицини та хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до створення, виробництва та застосування лікарських засобів, що мають протизапальну, противиразкову, ранозагоюючу і антимікробну дію.

Відомий протизапальний та ранозагоюючий лікарський засіб "Рекутан" у формі водно-спиртового екстракту квітів ромашки. Засіб "Рекутан" застосовують для лікування кольпітів, цервіцитів та інших запальних захворювань [1].

Відомий протизапальний лікарський засіб "Ромазулон" у вигляді рідини, що містить екстракт ромашки (96мл), ефірну олію ромашки (0,3мл) з 6% азулену і твін-80 (4г). Застосовують "Ромазулон" внутрішньо для лікування гастритів, колітів, місцево для полоскання і компресів при запальних

захворюваннях порожнини рота (гінгівітах, стоматитах) та зовнішнього вуха, а також для лікування вагінітів, уретритів, циститів, запальних дерматозів, трофічних виразок [2].

Відомий лікарський засіб у вигляді водних настоїв або відвару квітів ромашки, що має протизапальну, антиалергічну, потогінну, антисептичну і спазмолітичну дію, який застосовують внутрішньо, а також місцево у вигляді полоскання, примочок і ванн [3].

Відомий комбінований лікарський засіб "Алором" у формі лініменту, що містить рідкий екстракт ромашки - 20 частин, сік алое - 47,8 частини, рідкий екстракт нагідок - 10 частин, рицинову олію і емульгатор - по 11 частин, ментол і евкалиптову олію - по 0,1 частини. Засіб "Алором" застосову-

(13) C2

(11) 59821

(19) UA

ють місцево як протизапальний і болезаспокійливий засіб при артриті, плекситі, радикуліті та інших захворюваннях [4].

Відомий лікарський засіб, який отримують з плодів софори японської шляхом виділення соку з подальшою його обробкою до одержання камеді. Застосовують засіб у формі 0,5-5,0% водних і водно-спиртових розчинів або мазей для лікування захворювань шкіри і слизових [5].

Найбільш близьким до заявляемого є лікарський засіб "Ротокан" у вигляді суміші рідких екстрактів ромашки, нагідків і деревію при співвідношенні компонентів 2:1:1. "Ротокан" застосовують як протизапальний та гемостатичний засіб, що сприяє регенерації пошкодженої слизової оболонки [6].

До причин, що перешкоджають у прототипі одержанню технічного результату, якого досягають у заявляемому винаході, слід віднести недостатньо високий рівень і широкий спектр специфічної активності, а саме, слабку ефективність при лікуванні виразок шлунка, дванадцятипалої кишки, гастритів і колітів та неможливість застосування засобу у широкому спектрі лікарських форм.

В основу винаходу поставлено завдання створення комбінованого лікарського засобу, який, за рахунок якісного і кількісного складу компонентів, має більш високий рівень і широкий спектр специфічної активності (антисептична, противиразкова, протизапальна, болезаспокійлива, спазмолітична, протиалергічна, антимікробна) при лікуванні виразок шлунка, дванадцятипалої кишки, гастритів, коліту та ін. і може застосовуватися у декількох лікарських формах.

Поставлена задача вирішується тим, що в протизапальному, противиразковому, ранозагоюючому і антимікробному лікарському засобі, що містить екстракти лікарських рослин, згідно з винаходом як екстракт лікарських рослин використовують 25-35% спиртовий екстракт суміші квітів ромашки аптечної і плодів софори японської при їх співвідношенні (3,5-4,5):(0,9-1,1).

Поставлена задача вирішується тим, що протизапальний, противиразковий, ранозагоючий і антимікробний лікарський засіб, що містить екстракти лікарських рослин, згідно з винаходом, додатково містить крохмаль, а як екстракт лікарських рослин використовують густий спиртовий екстракт суміші квітів ромашки аптечної і плодів софори японської у співвідношенні (3,5-4,5):(0,9-1,1) при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

густиий спиртовий екстракт суміші квітів ромашки аптечної і плодів софори японської	23,00-25,00
крохмаль	решта

Поставлена задача вирішується також тим, що засіб, згідно з винаходом, використовують у формі рідини внутрішньо і місцево.

Поставлена задача вирішується також тим, що засіб, згідно з винаходом, використовують у формі гранул, капсул, таблеток.

Технічний результат, якого досягають при здійсненні винаходу, полягає у створенні комбінованого лікарського засобу, який, за рахунок якісного і кількісного складу компонентів, має більш високий рівень і широкий спектр специфічної активності (антисептична, противиразкова, проти-

запальна, болезаспокійлива, спазмолітична, протиалергічна, антимікробна) при лікуванні виразок шлунка, дванадцятипалої кишки, гастритів, коліту і може застосовуватися у декількох лікарських формах.

Захворювання шлунково-кишкового тракту є дуже поширеною патологією зі складним патогенетичним механізмом. Лікування її утруднене, бо лікар вимушений призначати декілька фармакологічних препаратів, що впливають на різні ланки патогенезу. Тому особливо актуальним є завдання розробки препаратів, які б впливали одночасно на декілька патогенетичних ланок і не були токсичними. Заявляємий засіб, що містить екстракт суміші квітів ромашки і плодів софори і мінімальну кількість допоміжних речовин, по своїм фармакологічним властивостям (антисептичний, противиразковий, протизапальний, болезаспокійливий, спазмолітичний, протиалергічний) відповідає вимогам, які пред'являються до препаратів, що застосовуються для профілактики і лікування шлунково-кишкових захворювань різного патогенезу.

Квіти ромашки у формі екстрактів, настоек та інших лікарських формах широко застосовуються у медичній практиці як протизапальні, антисептичні, спазмолітичні, пом'якшувальні засоби. Ромашка має також антибактерійну, антиалергічну, стимулюючу секрецію шлунково-кишкового соку і жовчі дію. Застосовують препарати ромашки, головним чином, при шлунково-кишкових захворюваннях (гастрити, виразкова хвороба, коліт, холецистопатії і ін.), а також при запальних захворюваннях (простудних і інфекційних) верхніх дихальних шляхів. Окрім того, біологічно активні речовини ромашки діють на центральну нервову систему, стимулюючи життєво важливі центри. Внаслідок цього застосування ромашки призводить також до посилення серцевої діяльності, поліпшення дихання та ін.

Плоди софори японської містять значну кількість рутину, а також кемпферол-3-софорозид, кверцетин-3-рутинозид, геністеїн-4-софорабіозид та інші флавоноїди. Ці біологічно активні речовини обумовлюють здатність препаратів до профілактики та лікування гіпо- і авітамінозу Р, уражень капілярів, а також внутрішніх кровотеч різного походження, захворювань шлунку та дванадцятипалої кишки, виразкового коліту, гемоїду та ін.

Заявляємий лікарський засіб у рідкій формі готують на основі екстракту, який одержують шляхом екстракції суміші рослинної сировини до вичерпного здобування біологічно активних речовин з неї. Як екстрагент використовують водний спирт етиловий 25-35%, як рослину сировину - квіти ромашки аптечної і плоди софори японської при їх співвідношенні (3,5-4,5):(0,9-1,1). Очищення екстракту здійснюють шляхом його відстоювання у збірнику-відстійнику при температурі 7-9°C протягом 48 год з подальшим фільтруванням. Одержаний продукт фасують у флакони.

Для обґрунтування складу рідкої лікарської форми заявляемого засобу були приготовлені 5 складів (№№1-5), які відрізнялися кількісним вмістом компонентів (таблиця 1).

Таблиця 1

Склади заявляемого засобу у рідкій лікарській формі

Вміст компонентів	Склади компонентів				
	№1	№2	№3	№4	№5
Співвідношення квітів ромашки та плодів софори у суміші рослинної сировини	3,0:1,1	3,5:1,1	4,0:1,0	4,5:0,9	5,0:0,9
Концентрація спирту етилового у рідкій лікарській формі, %	20	25	30	35	40
Сухий залишок у рідкій лікарській формі, %	13	12	11	10	9
Сума речовин ліпофільної природи, в т.ч. ефірної олії (хамазулену), %	1,01 (0,05)	1,18 (0,08)	1,28 (0,15)	1,31 (0,15)	1,36 (0,2)
Полісахариди, %	4,25	3,94	3,76	3,48	3,07
Речовини, що окислюються, %	5,22	4,85	4,57	4,07	3,43
Флавоноїди, %	0,76	0,75	0,76	0,78	0,77

Наводимо конкретні приклади одержання заявляемого засобу у рідкій лікарській формі.

Приклад 1 (склад №2). Заявляемый засіб у рідкій лікарській формі отримують шляхом екстракції суміші квітів ромашки і плодів софори (при їх співвідношенні 3,5:1,1) 25% спиртом етиловим. Очищення екстракту проводять шляхом його відстоювання у збірнику-відстійнику при температурі 7°C протягом 48 годин з подальшою фільтрацією. Одержаний 25% водно-спиртовий екстракт суміші квітів ромашки та плодів софори фасують у флакони.

Приклад 2 (склад №3). Заявляемый засіб у рідкій лікарській формі отримують шляхом екстракції суміші квітів ромашки і плодів софори (при їх співвідношенні 4,0:1,0) 30% спиртом етиловим. Очищення екстракту проводять шляхом його відстоювання у збірнику-відстійнику при температурі 7°C протягом 48 годин з подальшою фільтрацією. Одержаний 30% водно-спиртовий екстракт суміші квітів ромашки та плодів софори фасують у флакони.

Приклад 3 (склад №4). Заявляемый засіб у

рідкій лікарській формі отримують екстракцією суміші квітів ромашки і плодів софори (при їх співвідношенні 4,5:0,9) 35% спиртом етиловим. Очищення екстракту проводять шляхом його відстоювання у збірнику-відстійнику при температурі 7°C протягом 48 годин з подальшою фільтрацією. Одержаний 35% водно-спиртовий екстракт суміші квітів ромашки та плодів софори фасують у флакони.

Тверду лікарську форму заявляемого засобу (гранули, капсули, таблетки) готують, використовуючи густий екстракт з раніше одержаного 25-35% водно-спиртового екстракту суміші квітів ромашки та плодів софори з додаванням гранулюючого агента крохмалю (75-77%). Одержану суміш гранулюють відомим способом, висушують, фасують у пакети або флакони, або капсули. Для одержання таблеток гранульовану масу таблетують відомим способом.

Для обґрунтування складу твердої лікарської форми заявляемого засобу були приготовлені 5 складів (№№6-10), які відрізнялися кількісним вмістом компонентів (таблиця 2).

Таблиця 2

Склади заявляемого засобу у твердій лікарській формі – гранулах

Вміст компонентів	Склади компонентів				
	№6	№7	№8	№9	№10
Густий екстракт суміші квітів ромашки і плодів софори, %	27,0	25,0	24,0	23,0	22,0
Крохмаль	решта	решта	решта	решта	решта

Наводимо конкретні приклади одержання заявляемого лікарського засобу у формі гранул.

Приклад 4 (склад №7). До 150,0г густого екстракту, отриманого з суміші квітів ромашки і плодів софори (при їх співвідношенні 3,5:1,1), додають біля 100мл 80% спирту етилового, одержану суміш ретельно перемішують, після чого змішують з 450г крохмалю картопляного. Суміш перемішують до однорідної маси, гранулюють відомим способом, одержані гранули висушують при температурі 55°C і фасують у пакети або флакони.

Приклад 5 (склад №8). До 150,0г густого екстракту, отриманого з суміші квітів ромашки і плодів софори (при їх співвідношенні 4,0:1,0), додають біля 100мл 80 % спирту етилового, одержану суміш ретельно перемішують, після чого змішують

з 475г крохмалю картопляного. Суміш перемішують до однорідної маси, гранулюють відомим способом, одержані гранули висушують при температурі 60°C і фасують у пакети або флакони.

Приклад 6 (склад №9). До 150,0г густого екстракту, отриманого з суміші квітів ромашки і плодів софори (при їх співвідношенні 4,5:0,9), додають біля 100мл 80% спирту етилового, одержану суміш ретельно перемішують, після чого змішують з 502г крохмалю картопляного. Суміш перемішують до однорідної маси, гранулюють відомим способом, одержані гранули висушують при температурі 65°C і фасують у пакети або флакони.

Всі склади заявляемого засобу у рідкій і твердій лікарських формах створені з урахуванням

необхідних вимог до лікарських препаратів, таких, як біологічна активність, лікувальні властивості, вивільнення діючих речовин, стабільність при зберіганні і вживанні та інші показники.

При виборі складу рідкої лікарської форми вивчався хімічний склад досліджуваних екстрактів суміші квітів ромашки і плодів софори, які відрізнялися один від одного співвідношенням рослинної сировини (3,0-5,0):(0,9:1,1), концентрацією екстрагенту - 20, 25, 30, 35 і 40% спирту етилового.

Порівняння вмісту біологічно активних груп речовин (суми речовин ліпофільної природи, полісахаридів, речовин, що окислюються, флавоноїдів та ін.), кожна з яких робить певний внесок у фармакотерапевтичну здатність заявляемого засобу, дозволило визначити переваги екстрактів складів №№2, 3, 4 (таблиця 1). Так, при однаковому вмісті флавоноїдів в усіх екстрактах, в екстракті № 5 значно знижується кількість полісахаридів і речовин, що окислюються, а в екстракті № 1 значно знижується вміст суми речовин ліпофільної природи (№1 і №5 - за межами заявлених значень). Необхідний баланс вищезазначених речовин найбільш оптимально зберігається в екстрактах №№2, 3, 4 (у межах заявляємих значень).

Окрім того, при приготуванні рідкої лікарської форми з концентрацією спирту етилового 20% (менше заявляємих значень), отримують нестабільні при зберіганні розчини (спостерігається розвиток мікрофлори). Екстракти, що мають концентрацію спирту етилового 40% (більше заявляємих значень), протипоказані хворим з виразками шлунково-кишкового тракту, алкогольною залежністю та ін. Отже, недотримання заявляємих значень вмісту компонентів у досліджуваному засобі не дозволяють отримати препарат, що відповідає нормам необхідних лікувальних і технологічних показників.

Склад заявляемого засобу у твердій лікарській формі (наприклад, гранул) також підібраний експериментальним шляхом. При приготуванні гранул як допоміжну речовину використовують крохмаль. При застосуванні крохмалю у кількості мен-

менше заявляємих значень (склад №6, таблиця 2) утворюється недостатньо густа маса, що не гранулюється. Застосування крохмалю у кількості більше заявляємих значень (склад №10, таблиця 2) призводить до утворення дуже "крутої" маси, яка при проходженні через гранулятор погано розподіляється на гранули. Отже, недотримання заявляємих кількісних значень крохмалю не дозволяє отримати лікарську форму, що за структурно-механічними, фізико-хімічними та іншими характеристиками відповідає фармакопейним вимогам до форми "Гранули".

Експериментальне була підібрана концентрація спирту етилового як зволожувача грануляційної маси. При використанні його у концентрації більше 80% одержані гранули не відповідали показникам міцності, розпадаючись до порошку. При концентрації спирту етилового менше 80% одержували занадто тверді гранули, що не відповідали показникам розпаду.

В усіх випадках недотримання заявляємих кількісних значень складу одержаний гранулят не підлягав подальшому таблетуванню і капсулюванню.

Для обґрунтування складів заявляемого лікарського засобу були проведені дослідження основних напрямків його специфічної активності, які мають важливе значення для здійснення патогенетичної терапії. В процесі досліджень було доведено, що заявляемий засіб нормалізує секреторну і кислотоутворюючу функції шлунка, особливо у хворих з гіперсекреторним синдромом, нормалізує у 1/3 хворих функцію вегетативної нервової системи, викликає ерадикацію пілоричного хелікобактера у хворих з неряшним обсіменінням цим мікробом слизистої гастродуоденальної зони.

Під час проведення експериментальних досліджень була визначена чутливість 5 видів мікробів до заявляемого засобу (на 17 посівах). Результати дослідження порівнювали з дією ряду антибіотиків на ті ж мікроби. Аналіз дії препаратів порівняння наведено у таблиці 3.

Таблиця 3

Результати визначення чутливості бактерій до заявляемого засобу

Види мікробів	Кількість посівів	Заявляемий засіб		Гентаміцин		Стрептоміцин		Левоміцетин		Рифампіцин		Ампіцилін		Фузидин		Іміпенем	
		Чутливість	Стійкість	Чутливість	Стійкість	Чутливість	Стійкість	Чутливість	Стійкість	Чутливість	Стійкість	Чутливість	Стійкість	Чутливість	Стійкість	Чутливість	Стійкість
1. Escherichia coli	8	1	7	3	5	2	6	2	6	3	5	1	7	-	8	5	3
2. Proteus Vulgaris	4	1	3	-	4	-	4	-	4	-	4	-	4	-	4	3	1
3. Proteus mirabilis	1	-	1	-	1	-	1	1	-	-	1	-	1	-	1	1	-
4. St. Saprophyticus	1	-	1	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-
5. St. Aureus	3	3	-	3	-	3	-	-	3	3	-	2	1	3	-	3	-
Усього	17	5	12	7	10	6	11	4	13	7	10	4	13	4	13	13	4

Як видно з таблиці 3, з 17 посівів мікроби були чутливі до засобу, що заявляється у 5 посівах (мікроби видів 1, 2, 5). Аналіз антимікробної дії препаратів порівняння свідчить, що засіб, який заявляється проявляє більш визначену дію, ніж

левоміцетин, ампіцилін і фузидин, але менш визначену антимікробну дію, ніж гентаміцин, рифампіцин, іміпенем.

Заявляемий засіб пройшов клінічне випробування в клініці внутрішніх хвороб гастроентероло-

гічного профілю на 90 хворих з різними патологіями шлунково-кишкового тракту. При цьому більшість хворих отримували тільки заявляємий засіб. Позитивні результати лікування відмічені у 92,1% хворих.

Таким чином, заявляємий засіб у порівнянні з прототипом та аналогами має більш високу специфічну активність і широкий спектр терапевтичної дії при використанні в моно- і комплексній терапії захворювань шлунково-кишкового тракту (виразкова хвороба, гастродуоденіти, гастрити, коліти, рефлюксна хвороба стравоходу, дисбактеріоз кишечнику та ін.), а також при місцевому застосуванні для лікуванні фурункулів, трофічних виразок, геморою та ін. Препарат не токсичний і не дає побічних ефектів.

Література:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - Т.1. - Харьков: Торсинг, 1997. - С.308.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - Т.1. - Харьков: Торсинг, 1997. - С.309.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - Т.1. - Харьков: Торсинг, 1997. - С.308.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - Т.1. - Харьков: Торсинг, 1997. - С.308.
5. Авторское свидетельство СССР №211739, кл. А61К35/78. Оpubл. бюл. "Изобретения, промышленные образцы, товарные знаки", 1968, №8.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т.1. - Харьков: Торсинг, 1997. - С.308 (прототип).