



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **66694** (13) **U**
(51) МПК (2011.01)
A61K 8/97 (2006.01)
A61K 36/00
A61K 38/56 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ЗНЕБОЛЮВАЛЬНОЇ, ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТА ЖАРОЗНИЖУЮЧОЇ ДІЇ

1

(21) u201108541

(22) 07.07.2011

(24) 10.01.2012

(46) 10.01.2012, Бюл.№ 1, 2012 р.

(72) КУРТ-АМЕТОВА ГАННА СЕРГІЇВНА, СМІР-
НОВА ВАЛЕНТИНА ІВАНІВНА, УМАНСЬКИЙ РУС-
ЛАН ВІКТОРОВИЧ, МАМЧУР ВІТАЛІЙ ЙОСИПО-
ВИЧ, ЗЛЕНКО ОЛЕНА ТИМОФІЇВНА, НЕФЬОДОВ
ОЛЕКСАНДР ОЛЕКСАНДРОВИЧ, ОПРИШКО ВА-
ЛЕНТИНА ІВАНІВНА

2

(73) КУРТ-АМЕТОВА ГАННА СЕРГІЇВНА, СМІР-
НОВА ВАЛЕНТИНА ІВАНІВНА, УМАНСЬКИЙ РУС-
ЛАН ВІКТОРОВИЧ

(57) Лікарський засіб знеболювальної, протизапальної та жарознижуючої дії на основі екстрактів лікарських рослин, який **відрізняється** тим, що як екстракт лікарських рослин використовують 20 % пропіленгліколеві екстракти звіробою звичайного, м'яти перцевої, ромашки лікарської, нагідок лікарських та шишок хмелю, взятих у рівному співвідношенні.

Корисна модель належить до медицини і фармації, зокрема до лікарських засобів, що містять матеріали рослинного походження, їхні складові або екстракти та можуть бути використані як засоби протирецидивної терапії болю помірної сили та різного ґенезу.

Боротьба з болем залишається важливою і актуальною проблемою. Велика кількість болезаспокійливих засобів, викликає разом з анальгетичним ефектом цілий ряд небажаних побічних явищ. Потужні анальгетики наркотичного ряду забезпечують ефективний антиноцицептивний ефект, проте їх застосування обмежується такими важкими ускладненнями як наркоманія, депресія, пригнічення дихання, обстипація, висока токсичність препаратів [1].

Ненаркотичні анальгетики, не маючи здатності викликати пристрасть, призводять у цілому ряді випадків до таких небажаних ефектів як виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, агранулоцитоз, гепато- і нефротоксичність. Введення синтетичних препаратів часто супроводжується імуногенними і алергічними проявами, тому виникає необхідність в дослідженні досить ефективних і безпечних як відносно внутрішніх органів так і ЦНС болезаспокійливих засобів [2]. Таким ефективними джерелами можна вважати рослинні засоби і їх препарати.

Відомий лікарський препарат на основі супліддя вільхи - "Альтан" має ранозагоювальну, антимікробну, протизапальну (тобто зменшує відчуття болю) дію [3].

Недоліками цього препарату є пригнічення перистальтики з виникненням обстипаційного синдрому.

Як найближчий аналог вибраний рослинний препарат "Фітон СД", до складу якого входять рідкі водно-спиртові екстракти 17 лікарських рослин - ромашки аптечної, м'яти перцевої, череди трироздільної, нагідків лікарських, деревію звичайного, звіробою звичайного, анісу звичайного, подорожника великого, фенхеля звичайного, солодки голої, оману високого, липи серцелистої, кропиви дводомної, шипшини коричневої, алтею лікарського, кульбаби лікарської, материнки звичайної [3].

Недоліками цієї фітокомпозиції є наявність у складі 96 % спирту етилового, тому препарат не може використовуватися перед роботою, пов'язаною з діяльністю, що потребує уваги, дітям усіх вікових груп, вагітним та в період лактації, особам які хворіють на алкоголізм.

В основу корисної моделі поставлена задача створення лікарського засобу, в якому за рахунок оптимального підбору компонентів - пропіленгліколевих екстрактів лікарських рослин, досягається отримання достатнього знеболювального, протизапального та жарознижуючого ефекту при відповідності засобу вимогам не токсичності, легкості застосування, можливості використання у різному віковому діапазоні та наявності широкого спектра дії.

Поставлена задача вирішується тим, що в лікарському засобі знеболювальної, протизапальної та жарознижуючої дії на основі екстрактів лікарських

(13) **U**
(11) **66694**
(19) **UA**

ких рослин, згідно з корисною моделлю, як екстракт лікарських рослин використовують 20 % пропіленгліколеві екстракти звіробою звичайного, м'яги перцевої, ромашки лікарської, нагідок лікарських та шишок хмелю, взятих у рівному співвідношенні.

Запропонована композиція лікарських рослин дозволяє отримати достатній знеболювальний, протизапальний та жарознижувачий ефекти та можливість призначення нового засобу для різних категорій хворих як помірного анальгетика та засобу для лікування захворювань, які супроводжуються помірним болем та запаленням різного ґенезу.

Від відомих зборів наведена композиція лікарських рослин відрізняється тим, що як екстрагент використовується пропіленгліколь, нетоксична речовина.

Літературні дані свідчать, що звіробій звичайний та нагідки лікарські мають протизапальні та спазмолітичні властивості; ромашка лікарська - протизапальну, спазмолітичну, знеболюючу та репаративну дію; м'ята перцева та шишки хмелю - спазмолітичну та знеболюючу активність [4].

Технічний результат, що досягається при використанні корисної моделі, визначається потенціюванням ефектів пропіленгліколевих екстрактів лікарських рослин, що складають композицію.

Лікарський засіб знеболювальної, протизапальної та жарознижувачої дії, що пропонується, готують наступним чином:

Беруть 20 % пропіленгліколеві екстракти звіробою звичайного, м'яги перцевої, ромашки лікар-

ської, нагідок лікарських та шишок хмелю у рівних частинах та змішують. Наведені вище пропіленгліколеві екстракти лікарських рослин випускаються фармацевтичними підприємствами.

Сукупність суттєвих ознак корисної моделі дозволяє отримати очікуваний технічний результат.

Проведені доклінічні дослідження на експериментальних тваринах підтверджують досягненням вищевказаного технічного результату.

Досліджувалась дія аналога, найближчого аналога і запропонованого лікарського засобу: торговельні назви "Альтан", "Фітон СД" і "Фіталгін" відповідно (далі препарати).

Гостру токсичність препаратів вивчали на білих нелінійних щурах обох статей масою 180-200 г, що утримуються на стандартному раціоні віварію, згідно з методичними рекомендаціями [5], розділених методом рандомізації на експериментальні та контрольні групи (по 10 тварин у кожній) після попереднього 10-добового карантину. Лікарські засоби вводили в лімітуючій дозі. Реєстрація вказаних показників проводилася в початковому стані, на 7-й та 14-й день, після внутрішньошлункового введення препаратів, що вивчаються.

Згідно з отриманими результатами вивчення гострої токсичності препарати "Фіталгін", "Фітон СД", "Альтан" належать до V класу токсичності (практично нетоксичні речовини). Експериментально встановлено, що динаміка зміни маси тварин, при використанні "Фіталгіну" дещо перевищує препарати "Фітон СД", "Альтан". Результати наведено в таблицях 1, 2.

Таблиця 1

Оцінка гострої токсичності при внутрішньошлунковому введенні "Фіталгін", "Фітон СД", "Альтан" у щурів (n=10)

Препарат	Кількість загинув тварин	Летальність, %
«Фіталгін»	0	0
«Фітон СД»	1	10
«Альтан»	3	30
n - кількість тварин		

Таблиця 2

Динаміка приросту маси тіла щурів після одноразового внутрішнього шлункового введення препаратів "Фіталгін", "Фітон СД", "Альтан" (n=10)

Препарат	Кількість тварин в групі	Вихідний стан, M±m	7 доба, M±m	14 доба, M±m
Інтактні тварини	10	186,60±6,60	204,80±6,20	216,20±6,40
«Фіталгін»	10	178,40±7,20	206,40±5,20	236,20±5,40
«Фітон СД»	10	182,40±7,40	214,60±5,60	224,80±5,80
«Альтан»	10	189,80±7,40	206,60±5,80	225,20±4,80

n - кількість тварин

Для перевірки наявності знеболювальної дії лікарського засобу був поставлений експеримент з порівняльного вивчення антиноцицептивної активності препаратів "Фіталгін", "Фітон СД", "Альтан" на двох моделях болю - "оцтовокислі корчі" та "гаряча пластина" у мишей.

Анальгетичну активність комбінації вивчали на білих мишах масою 20-26 г на моделі - "Оцтовокислі корчі". Корчі викликали 0,6 % розчином оцтової кислоти з розрахунку 0,1 мл на 10 г маси мишей, який вводили внутрішньоочеревинно через 60 хв. після внутрішньошлункового введення досліджу-

ваних препаратів. За тваринами спостерігали протягом 20 хв. і підраховували кількість корчів. "Фіталгін" та препарати порівняння - "Фітон СД", "Альтан" вводили внутрішньошлунково за допомогою металевого зонда в дозі 12,5 мл/кг [5].

Спостереження показали, що запропонований препарат "Фіталгін", має більш виражений антино-

цецептивний ефект, котрий становив 59,2 % ($P<0,05$) у порівнянні з препаратами порівняння, які проявили менш виражену болезаспокійливу активність, що становила для "Фітон СД" - 32,3 % ($P<0,05$), "Альтан" - 33,2 % ($P<0,05$).

Результати наведено в таблиці 3.

Таблиця 3

Показники анальгетичної активності при введенні препаратів "Фіталгін", "Фітон СД", "Альтан" на моделі "оцтовокислі корчі" ($n=6$)

Препарат	Доза, в/ш	Кількість корчів, $M\pm m$	Анальгетична активність, %
Фізіологічний р-н (контроль)	0,1 мл/10 г	37,16 \pm 0,94	-
«Фіталгін»	25 мл/кг	15,60 \pm 0,94*	59,2
«Фітон СД»	25 мл/кг	24,83 \pm 0,66*	32,3
«Альтан»	25 мл/кг	32,29 \pm 0,60*	33,2

Примітки: * - різниці вірогідні ($P<0,05$) у порівнянні з контролем;
n - кількість тварин.

Аналогічні результати були отримані в експерименті по вивченню больового порогу за методом "гарячої пластини" у мишей («hot plate»).

Досліди виконували на дорослих білих нелінійних мишах обох статей. Визначали початковий поріг больової чутливості у всіх тварин під впливом відповідного ноцицептивного подразника: при вивченні досліджуваних речовин на моделі "гаряча пластина" як подразник використовувалася укріплена в ультратермостаті металева пластина з

$t=54,6^{\circ}\text{C}$ і обчислювався час відповідної реакції в секундах (облизування лапок, підплигування, писк). Введення досліджуваних препаратів експериментальним тваринам проводили внутрішньошлунково, контрольним - фізіологічного розчину. Реєстрували динаміку порогу больової чутливості протягом 2 годин через кожні 30 хв. у дослідних і контрольних групах тварин [5].

Результати наведено в таблиці 4.

Таблиця 4

Динаміка зміни порогу больової чутливості мишей (термічне подразнення - "hot plate") при введенні препаратів "Фіталгін", "Фітон СД", "Альтан" ($n=6$)

Препарат	Доза, в/ш	Больовий поріг, с				
		ПФ $M\pm m$ %	30 хв $M\pm m$ %	60 хв $M\pm m$ %	90 хв $M\pm m$ %	120 хв $M\pm m$ %
Фізіол. р-н (контроль)	0,1 мл/ 100 г	11,66 \pm 0,66	12,16 \pm 0,47	12,83 \pm 0,70	12,33 \pm 0,76	11,33 \pm 0,49
«Фіталгін»	12,5мл/кг	10,66 \pm 0,66	13,33 \pm 0,49* +25,04	15,50 \pm 0,76* +45,40	14,50 \pm 1,17* +36,02	13,50 \pm 0,76* +26,64
«Фітон СД»	12,5 мл/кг	10,33 \pm 1,22	23,83 \pm 2,86+4,3	20,00 \pm 0,81* +18,2	21,16 \pm 0,98*+14,2	19,60 \pm 0,91*+8,1
«Альтан»	12,5 мл/кг	9,66 \pm 1,35	30,5 \pm 1,40+16,6	15,53 \pm 1,40* +31,81	26,3 \pm 0,98+13,33	23,83 \pm 2,86+4,3

Примітки: * - різниці вірогідні ($P<0,05$) у порівнянні з початковим фоном (ПФ),
n - кількість тварин в групі.

Як свідчать дані експерименту препарат "Фіталгін" значно зменшував больову чутливість. Дослідження показали, що максимум ефекту препаратів "Фіталгін", "Фітон СД" та "Альтан" проявлявся на 60 хвилині експерименту і становив 45,4 % ($P<0,05$) для "Фіталгін", 18,2 % ($P<0,05$) та 31,8 % ($P<0,05$) для препаратів порівняння - прототипу та аналога відповідно.

Отримані дані свідчать про чіткий прояв субординаційної анальгезії на соматичні подразники

при введенні різних препаратів і більш виражену активність заявленого лікарського засобу.

Літературними даними встановлено, що в основі дії ненаркотичних анальгетиків переважають периферичні компоненти, пов'язані з вираженою протизапальною реакцією [2]. Тому автори вважали за необхідне з'ясувати флоголітичну активність заявленої композиції. Вивчалася дія лікарських засобів, що порівнювались, на вираженість проліферативної фази запального процесу.

Антипроліферативну активність (здатність речовин зменшувати утворення фіброзно-грануляційної тканини) досліджуваних об'єктів вивчали на моделі "ватної гранульоми" у щурів вагою 180-200 г. Стерильну ватну кульку масою 20 мг в асептичних умовах підшивали під шкіру спини наркотизованим щурам. Досліджувані препарати вводили протягом 7 днів внутрішньошлунково в дозі 12,5 мл/кг. На 8-ий день експерименту ватну кульку та утворену гранульому видаляли, зважували, поміщали в сушильну шафу, де висушували при $t=55^{\circ}\text{C}$ до постійної ваги. Як інтегральний показник використовували масу грануляційної тканини. Антипроліферативну активність виражали у

відсотках та визначали здатність знижувати масу фіброзно-грануляційної тканини в дослідних групах тварин у порівнянні з контрольними [5].

Отримані дані свідчать, що запропонований препарат "Фіталгін" чинить виражену протизапальну дію (редукція проліферативного компонента запалення). Як і в випадку вивчення ноцицептивної реакції, протизапальний ефект препарату "Фіталгін" значно вищий у порівнянні з препаратами "Фітон СД" та "Альтан" і становив 46,3 % ($P<0,05$) для "Фіталгіну", 26,4 % ($P<0,05$) та 28,3 % ($P<0,05$) для препаратів порівняння - найближчого аналога та аналога відповідно.

Результати наведено в таблиці 5.

Таблиця 5

Антипроліферативна дія препаратів "Фіталгін", "Фітон СД", "Альтан" на моделі ватної гранульоми у щурів ($n=6$)

Препарат	Доза	Кількість грануляційної тканини, мг $M\pm m$	Активність відносно до контролю, %
Контроль	-	70,16 \pm 2,13	-
«Фіталгін»	12,5 мл/кг	37,66 \pm 3,46*	46,32
«Фітон СД»	12,5 мл/кг	50,33 \pm 2,29*	26,36
«Альтан»	12,5 мл/кг	51,66 \pm 2,36*	28,26

Примітки: * - різниці вірогідні ($P<0,05$) у порівнянні з контролем, n - кількість тварин в групі.

Важливим компонентом запального процесу є гіпертермічна реакція, тому для одержання більш глибокого уявлення про флоголітичну дію "Фіталгіну" було проведене дослідження протилихоманкового ефекту.

Жарознижувальну активність засобу за його здатністю виявляти гіпотермічну дію у щурів на фоні "молочної" лихоманки. Як білковий піроген використовували прокип'ячене коров'яче молоко, підігріте до 37-40 $^{\circ}\text{C}$, яке вводили внутрішньом'язово із розрахунку 0,5 мл на 100 г маси тварини [5].

Препарати "Фіталгін", "Фітон СД", "Альтан" вводили перорально на тлі максимального підви-

щення температури через 4 години після введення пірогену. Реєстрацію ректальної температури проводили в динаміці електротермометром ТПЕМ-1 протягом трьох годин після введення препарату та через добу.

Достовірне зниження температури у щурів при введенні препарату "Фіталгін" відбувалося вже через 1 годину - 37,9 $^{\circ}\text{C}$ ($P<0,05$) і повністю нормалізувалося через 3 години - 37,35 $^{\circ}\text{C}$ ($P<0,05$). Що стосується препаратів "Фітон СД" та "Альтан" температура тільки починала знижуватися через 3 години після введення препаратів та становила 37,76 $^{\circ}\text{C}$ ($P<0,05$) та 37,7 $^{\circ}\text{C}$ ($P<0,05$) відповідно.

Дані наведено в таблиці 6.

Таблиця 6

Жарознижувача активність препаратів "Фіталгін", "Фітон СД" та "Альтан" в умовах "Молочної" Лихоманки ($n=6$)

Показник, що вивчається	Контроль $M\pm m$	«Фіталгін № 1» 250мг/кг $M\pm m$	«Фітон СД» 12,5 мл/кг $M\pm m$	«Альтан» 12,5 мл/кг $M\pm m$
Вихідна температура	37,2 \pm 0,13	37,28 \pm 0,19	37,23 \pm 0,08	37,11 \pm 0,09
Температура через 1 годину	39,05 \pm 0,07*	39,25 \pm 0,13*	39,03 \pm 0,14*	39,11 \pm 0,16*
Температура через 1 годину після препарату	38,75 \pm 0,09*	37,9 \pm 0,14*	38,66 \pm 0,21*	38,95 \pm 0,14*
Температура через 2 години після препарату	38,51 \pm 0,29*	37,6 \pm 0,06*	38,45 \pm 0,22*	38,35 \pm 0,13*
Температура через 3 години після препарату	37,9 \pm 0,13*	37,35 \pm 0,07*	37,76 \pm 0,13*	37,7 \pm 0,11*
Температура через 24 години після препарату (кінцева температура)	37,1 \pm 0,10	36,9 \pm 0,10	37,4 \pm 0,10	37,4 \pm 0,10

Примітки: * - різниці вірогідні ($P<0,05$) у порівнянні з контролем; n - кількість тварин в групі.

Отримані результати, аналіз ефективності лікарського засобу та препаратів порівняння (найближчого аналога та аналога) свідчать, що запропонований лікарський засіб має більш виражену та більш тривалу знеболювальну, протизапальну та жарознижуючу дію та виявляє себе безпечною фітокомпозицією.

Джерела інформації

1. Филатова Е.Г. Фармакология боли / Е.Г. Филатова, А.М. Вейн // Русский медицинский журнал.-1999. - № 9. - С. 410-418.

2. Воспаление: Руководство для врачей / Под ред. В.В. Серова. - М.: Медицина, 1995.-640 с.

3. Компендиум 2006. Лекарственные препараты / Под ред. Коваленко В.Н., Викторова А.П. - К.: Морион, 2006.-1573 с.

4. Лица растений. Растительный мир глазами врача / Под ред. С. В. Корепанова. - Барнаул: Алтайский полиграфический комбинат, 2001. - 341 с.

5. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред. Стефанова О.В. - К.: Авіцена, 2002. - 567 с.