



УКРАЇНА

(19) UA (11) 76017 (13) C2  
(51) МПК (2006)  
A61K 38/43  
A61K 9/20  
A61K 9/48  
A61P 1/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОМБІНОВАНИЙ ЗАСІБ НА ОСНОВІ ФЕРМЕНТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ

1

(21) 20040706336  
(22) 29.07.2004  
(24) 15.06.2006  
(46) 15.06.2006, Бюл. №6, 2006р.  
(72) Георгієвський Віктор Петрович, Діхтярьов Сергій Іванович, Маслова Наталія Федорівна, Казарінов Микола Олександрович, Крамаренко Олена Олексіївна, Бомко Тетяна Василівна, Толмачева Неоніла Вікторівна, Павлова Ганна Пилипівна  
(73) ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО "ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ"  
(56) Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1993, ч 2, с. 66-71  
UA 31960  
UA 24865  
RU 98110570

2

US 6057139  
(57) 1. Комбінований засіб на основі ферментів для лікування і профілактики захворювань органів травлення, що містить як активну речовину ферментний комплекс ораза та допоміжні речовини, який **відрізняється** тим, що додатково містить ферментний комплекс  $\beta$ -галактозидаза при такому співвідношенні компонентів, мас. %:  

$\beta$ -галактозидаза	16,28-30,23
ораза	23,25-46,51
допоміжні речовини	решта.

  
2. Комбінований засіб згідно з п. 1, який **відрізняється** тим, що його використовують у формі таблеток, капсул.

Винахід відноситься до медицини та хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до створення, виробництва та використання ферментних препаратів для лікування і профілактики захворювань органів травлення.

Відома кормова добавка для тварин, що містить ендо-галактаназу, лактазу, фітазу, глюканазу і ксиланазу. Використовується для поліпшення поглинання енергії з раціону тварин [1].

Відомий лікарський засіб у формі таблеток, що містить суміш мікрокристалічної целюлози і лактази, яку отримують з *Aspergillus oryzae*. Препарат застосовують для замісної терапії при дефіциті лактази [2].

Відомий комплексний препарат на основі харчових волокон пшеничних висівок, солізму, поліпсину "М" та  $\alpha$ -амілази - орази [3].

Відомий лікарський засіб "Орнізим-Д", що містить ферментні речовини нігедазу та оразу, які мають ліполітичну та аміполітичну активність. Застосовують для замісної терапії при ферментній недостатності у дорослих і дітей [4].

Найбільш близьким до заявляемого є лікарський засіб "Ораза", який отримують з культури гриба *Aspergillus oryzae*, у формі гранул. Ораза містить комплекс ферментів амілази, мальтази, протеази. Засіб застосовують для лікування розладів травлення, що протікають із пригніченням функції травних залоз [5].

До причин, що перешкоджають у прототипі та аналогах одержанню технічного результату, якого досягають у заявляемому засобі, слід віднести те, що якісний і кількісний склад їх компонентів не дозволяє у достатній мірі підвищити рівень та розширити спектр їх специфічної активності, забезпечити необхідний рівень біодоступності, зробити можливою комплексну корекцію ферментної недостатності шлунково-кишкового тракту різної етіології.

В основу винаходу поставлено завдання створення комбінованого засобу на основі ферментів для лікування і профілактики захворювань органів травлення з таким якісним і кількісним складом компонентів, який би забезпечив підвищення рівня

(13) C2

(11) 76017

(19) UA

та розширення спектра специфічної активності, виявляв високу біодоступність, внаслідок чого досягається комплексна корекція ферментної недостатності шлунково-кишкового тракту різної етіології.

Поставлене завдання вирішується тим, що комбінований засіб на основі ферментів для лікування і профілактики захворювань органів травлення, що містить як активну речовину ферментний комплекс ораза та допоміжні речовини, згідно з винаходом, додатково містить ферментний комплекс  $\beta$ -галактозидазу при такому співвідношенні компонентів, мас. %

$\beta$ -галактозидаза	16,28-30,23
ораза	23,25-46,51
допоміжні речовини	решта

Поставлене завдання вирішується також тим, що комбінований засіб, згідно з винаходом, використовують у формі таблеток, капсул.

Технічний результат, якого досягають при здійсненні винаходу, полягає у створенні комбінованого засобу на основі ферментів для лікування і профілактики захворювань органів травлення, який би забезпечив підвищення рівня та розширення спектра специфічної активності, виявляв високу біодоступність, внаслідок чого досягається комплексна корекція ферментної недостатності шлунково-кишкового тракту різної етіології. Наводимо конкретні приклади здійснення винаходу.

Приклад 1. До змішувача завантажують відважені та просіяні компоненти: ферментний комплекс ораза, ферментний комплекс  $\beta$ -галактозидазу, крохмаль картопляний, лактозу, кальцію стеарат і ретельно перемішують протягом 5-7 хвилин. Одержану суміш піддають сухому гранулюванню. Гранулят таблетують пуансоном з діаметром 12мм середньою вагою 0,43г. На таблетки наносять методом поливу плівкову оболонку.

Засіб, який заявляється має таке співвідношення компонентів, мас. %:

$\beta$ -галактозидаза	16,28
ораза	23,25
крохмаль картопляний	30,00
лактоза	25,40
кальцію стеарат	0,63
плівкова оболонка	решта

Приклад 2. До змішувача завантажують відважені та просіяні компоненти: ферментний комплекс ораза, ферментний комплекс  $\beta$ -галактозидазу, крохмаль картопляний, лактозу, кальцію стеарат і ретельно перемішують протягом 5-7 хвилин. Одержану суміш піддають сухому гранулюванню. Гранулят таблетують пуансоном з діаметром 12мм середньою вагою 0,43г. На таблетки наносять методом поливу плівкову оболонку. Заявляється засіб має таке співвідношення компонентів, мас. %:

$\beta$ -галактозидаза	22,22
ораза	33,33
крохмаль картопляний	21,72
лактоза	17,33
кальцію стеарат	0,96
плівкова оболонка	решта

Приклад 3. До змішувача завантажують відважені та просіяні компоненти: ферментний ком-

плекс ораза, ферментний комплекс  $\beta$ -галактозидазу, крохмаль картопляний, лактозу, кальцію стеарат і ретельно перемішують протягом 5-7 хвилин. Одержану суміш піддають сухому гранулюванню. Гранулят таблетують пуансоном з діаметром 12мм середньою вагою 0,43г. На таблетки наносять методом поливу плівкову оболонку.

Заявлений засіб має таке співвідношення компонентів, мас. %:

$\beta$ -галактозидаза	30,23
ораза	46,51
крохмаль картопляний	10,00
лактоза	7,82
кальцію стеарат	1,00
плівкова оболонка	решта

Приклад 4. До змішувача завантажують відважені та просіяні компоненти: ферментний комплекс ораза, ферментний комплекс  $\beta$ -галактозидазу, крохмаль картопляний, лактозу і ретельно перемішують. Одержану суміш зволожують 5 % крохмальним клейстером, гранулюють і сушать. Висушену масу піддають сухому гранулюванню. Одержаний гранулят опудрюють сумішшю кальцію стеарата і знову ретельно перемішують до рівномірного розподілу компонентів гранульованої маси, після чого капсулюють і знепилюють.

Заявляється засіб має таке співвідношення компонентів мас. %:

$\beta$ -галактозидаза	22,22
ораза	33,33
крохмаль картопляний	18,45
лактоза	25,00
кальцію стеарат	решта

Повищення захворювань органів травлення за останні 10 років в Україні у середньому збільшилася на 42,2%. Більшість таких захворювань супроводжується недостатністю травних ферментів шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

Серед ферментних ензимопатій значне місце займає дисахаридазна недостатність, у тому числі дефіцит  $\beta$ -галактозидази (лактази) у слизовій оболонці тонкого кишечника, який викликає непереносимість лактози та вміщуючих її молочних продуктів.

Особливо велику небезпеку лактазна недостатність представляє для дітей грудного віку тому, що молоко у їх житті є основним продуктом харчування і практично є незамінним. Недостатність лактази може привести до гіпотрофії дітей, зниження реактивності і навіть становити загрозу для життя.

У ряді випадків дисахаридазна недостатність виступає першопричиною змін у системі травлення, призводить до зниження активності панкреатичних ферментів.

Сполучення препаратів з лактазою активністю з іншими дисахаридазними, амілолітичними, протеолітичними, ліполітичними ферментами підсилює їх лікувальні ефекти.

Наявні у даний час ферментні препарати, що поліпшують процеси травлення, так звані «традиційні» (панкреатинвміщуючі), компенсують ліполітичну, амілолітичну і частково протеолітичну активності, тобто ці препарати замінюють травні гідролази порожнинного травлення. Треба мати на

увазі, що вибір препаратів, які компенсують недостатність дисахаридаз (мальтази, інвертази і лактази), досить обмежений. Зазначене свідчить про важливість пошуку і створення препаратів, які поповнюють дефіцит кишкових дисахаридаз, у тому числі і ферменту лактази.

Якісний та кількісний склад засобу, який заявляється повністю вирішує поставлене у винаході завдання по створенню високоефективного ферментного засобу для поліпшення процесів порожнинного та мембранного травлення.

До складу засобу, який заявляється входять ферментні комплекси орази,  $\beta$ -галактозидаза та допоміжні речовини, зокрема, такі, як крохмаль картопляний, лактоза, кальцію стеарат або їх речовини-еквіваленти.

Заявляемий засіб, який містить ферментний комплекс орази, яка має поряд з амілолітичною ще й дисахаридазну активність, та ферментний комплекс  $\beta$ -галактозидази, що виявляє виражену лактазну дію, дозволяє поповнити дефіцит не тільки амілаз, а також таких дисахаридаз, як мальтаза та інвертаза.

Кількісний вміст ферментних комплексів орази та  $\beta$ -галактозидази в заявляемому засобі обумовлений необхідним рівнем їх специфічної активності. При кількості діючих речовин менше заявляємим значень цей рівень не є достатнім. Застосування ферментних комплексів орази та  $\beta$ -галактозидази більше заявляємим значень не призводить до значного підвищення рівня специфічної активності, може викликати негативні побічні ефекти, які характерні при передозуванні ензимами, наприклад, алергічні реакції.

При створенні препарату на основі ферментних комплексів орази та  $\beta$ -галактозидази враховували фізико-хімічні та технологічні властивості цих речовин. Проведені дослідження показали, що у технології одержання суміші для таблеток і капсул необхідно використовувати метод сухого гранулювання, а як допоміжні речовини застосовувати крохмаль картопляний, лактозу, кальцію стеарат або їх речовини-еквіваленти.

При приготуванні таблеткової маси з кількістю наповнювачів меншою, ніж було встановлено експериментально, таблетки з такою маси одержують неміцними, внаслідок чого вони не відповідають вимогам нормативно-технічної документації по міцності до стирання. При наявності наповнювачів у кількості більшій, ніж визначено експериментально, таблетки одержують занадто міцними, і вони не відповідають вимогам нормативно-технічної документації по розпаданню.

Наявність змащувального агенту у заявляемій кількості сприяє створенню пластичної граничної змащуючої плівки на поверхні прес-інструменту. Більша за визначену кількість змащувального агенту внаслідок його гідрофобних властивостей сприяє погіршенню розпадання та зменшенню міцності таблеток. Менша за визначену кількість змащувального агенту збільшує тертя, підвищуючи силу виштовхування таблеток з матриці, що призводить до погіршення якості одержаних таблеток.

Виявлене збереження ферментативної активності заявляемого препарату в діапазоні фізіологічних значень pH шлунково-кишкового тракту людини визначило можливість його застосування у формі таблеток без кишковорозчинного покриття. У результаті зазначеного спрощення складу препарату зменшується надходження в організм хворого допоміжних речовин, які у ряді випадків можуть викликати індивідуальну нестерпність. Це дозволяє також знизити ціну готової лікарської форми і, таким чином, зробити ліки доступними для більшої кількості їх споживачів.

Раціональний підбір діючих та допоміжних речовин заявляемого препарату і експериментальне знайдені оптимальні співвідношення між ними у зазначених межах забезпечують комплексну корекцію ферментної недостатності шлунково-кишкового тракту різної етіології і високий терапевтичний ефект, що перевершує за дією препарат порівняння (прототип).

В процесі доклінічних дослідженнях заявляемого засобу "Ордіаза" було проведено вивчення специфічної фармакологічної активності, гострої та хронічної токсичності, алергізуючої дії та його впливу на систему імунітету. Як препарати порівняння були використані гранули "Орази", панкреатинмішуючі імпортовані лікарські засоби: Панкреатин (ICN Галеніка, Югославія), Фестал (Hoechst, Німеччина), а також вітчизняні ферментні препарати - Панкреазим, Панкреатин-ЗТ, Дарвістал.

Далі наводимо результати деяких досліджень, що свідчать про переваги заявляемого засобу "Ордіаза" перед засобами порівняння.

У дослідях *in vitro* встановлено, що таблетки "Ордіаза" мають амілолітичну, інвертазну, мальтазну активності, порівняними з Оразою. Лактазна активність заявляемого засобу у 2,8 разів перевищує зазначену активність Орази. Встановлено, що субстанції орази та галактозидази (з урахуванням їх вмісту у лікарській формі) у складі лікарської форми заявляемого препарату не піддається інгібуючому впливу з боку інших компонентів препарату (Таблиця 1).

Таблиця 1

Порівняльна оцінка амілолітичної та дисахаридазних активностей  
Ордіази з оразою,  $\beta$ -галактозидазою та панкреатинвміщуючими  
препаратами у дослідях in vitro ( $M \pm m$ ,  $n=5-6$ )

Найменування препаратів	Дисахаридазні активності, мкмоль глю/мг преп., год			Амілолітична актив- ність г/(год*л)
	Інвертазна	Мальтазна	Лактазна	
Субстанція орази	12,86 $\pm$ 0,72	5,22 $\pm$ 0,18	1,54 $\pm$ 0,14	113,9 $\pm$ 3,88
Субстанція $\beta$ -галактозидази	-	-	12,83 $\pm$ 1,11	-
Ордіаза	4,38 $\pm$ 0,38	1,82 $\pm$ 0,14	4,25 $\pm$ 0,25	105,2 $\pm$ 2,33
Фестал, Німеччина	-	-	-	67,85 $\pm$ 4,95*
Панкреазим	-	-	-	149,3 $\pm$ 2,3*
Панкреатин-ЗТ	-	-	-	110,4 $\pm$ 3,71
Дарвістал	-	-	-	66,99 $\pm$ 2,59*
Панкреатин, Югославія	-	-	-	76,19 $\pm$ 3,81*

\*- різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) у порівнянні із Ордіазою.

Також виявлено, що заявляємий засіб "Ордіаза" за амілолітичною активністю знаходиться на рівні активності Панкреатину-ЗТ і поступається Панкреазиму у 1,4 рази, але перевищує за активністю Фестал, Панкреатин (Югославія) і Дарвістал у 1,38-1,55 рази. Наявність трьох видів дисахаридазних активностей - інвертазної, мальтазної та лактазної, вигідно відрізняє таблетки Ордіази від зазначених панкреатинвміщуючих препаратів.

На моделі медикаментозної патології травної функції кишечника, викликаній тривалим (9 днів) введенням високих доз стрептоміцину встановлені виражені ензимкомпенсуючі властивості засобу "Ордіаза" стосовно різних вуглеводів: крохмалю і дисахаридів. Порівняльне вивчення таблеток Ордіази і гранул Ораза показало, що ефективність у прояві ензимкомпенсуючої дії препаратів при навантаженнях сахарозою і мальтозою виявляється в однаковій мірі. Активність лактази у препараті порівняння гранули "Ораза" у 4-4,5 рази слабкіше, ніж у препараті "Ордіаза".

Таким чином, дослідження специфічної фармакологічної активності заявляемого засобу "Ордіаза" дозволяють зробити висновок про те, що препарат компенсує недостатність активності ферментів, що беруть участь у гідролізі вуглеводів, на рівні як порожнинного, так і мембранного травлення.

Встановлено, що при експериментальному хронічному панкреатиті застосування Ордіази у добовій дозі 150мг/кг протягом 20 діб на фоні введення Панкреазиму (174мг/кг) у щурів відновлювало лактазну активність практично до рівня норми (88,7%). У той час, як замісна терапія Панкреазимом та Панкреатином-ЗТ не викликає статистичне значимого підвищення активності кишкової лактази у тварин.

Поєднане застосування панкреатинвміщуючого препарату Панкреазим і Ордіази також нормалізує процеси порожнинного та мембранного травлення у щурів при віковій зовнішньосекреторній недостатності підшлункової залози.

Таким чином, тільки спільне застосування панкреатинвміщуючого препарату Панкреазиму і

Ордіази сприяє купіюванню синдрому мальабсорбції, яке часто спостерігається при вторинних ензимопатіях різного генезу.

Вивчення біодоступності лікарської форми - таблеток "Ордіаза", проведено у порівнянні із субстанціями орази і  $\beta$ -галактозидази за результатами динаміки приросту продуктів гідролізу в крові тварин після харчових навантажень (крохмалем і лактозою).

Аналіз фармакокінетичних параметрів при навантаженні крохмалем свідчить, що відносна біодоступність таблеток "Ордіаза" у 2,2 рази перевищує біодоступність субстанції орази (Таблиця 2). Отже, засіб "Ордіаза" проявляє більш тривалу і більш інтенсивну дію, що, можливо, пов'язано з поступовим вивільненням ферментів з лікарської форми препарату.

Таблиця 2

Біодоступність таблеток Ордіази, розрахована за фармакологічним ефектом - приростом глюкози крові в умовах навантаження крохмалем у собак

Фармакокінетичні параметри	Контроль	Субстанція Орази	Таблетки Ордіаза
AUC, ммоль/л	3095	4238	5631
T <sub>max</sub> ,мін	30,0	30,0	60,0
C <sub>max</sub> , ммоль/л	4,64	4,42	4,52
F, %		36,9	75,2

Примітки: AUC - площа під кривою;

T<sub>max</sub> - час максимального ефекту;

C<sub>max</sub> - максимальна концентрація глюкози в крові;

F - відносна біодоступність.

Оцінюючи біодоступність при навантаженні лактозою слід зазначити, що відносна біодоступність засобу "Ордіаза" у 1,9 рази перевищує біодоступність субстанції  $\beta$ -галактозидази (Таблиця 3).

Таблиця 3

Біодоступність засобу "Ордіаза", розрахована за фармакологічним ефектом - приростом глюкози крові в умовах навантаження лактозою у собак

Фармакокінетичні параметри	Контроль	Субстанція β-галактозидази	Таблетки "Ордіаза"
AUC, ммоль/л	3587	5109	6392
T <sub>max</sub> , мін	45	30	60
C <sub>max</sub> , ммоль/л	6,46	8,10	6,14
F, %		42,4	79,9

Примітки: AUC - площа під кривою;

T<sub>max</sub> - час максимального ефекту;

C<sub>max</sub> - максимальна концентрація глюкози в крові;

F - відносна біодоступність.

Таким чином, засіб "Ордіаза" характеризується високими показниками біодоступності (близько 80%), що засвідчує раціональність вибору складу допоміжних речовин у лікарській формі препарату.

Встановлено, що субстанції ферментів у складі Ордіази не піддаються інактивації у кислому середовищі. Це створює передумови для ефективного гідролізу вуглеводів в умовах патології, коли можливі різні відхилення кислотності шлунка і кишечника у бік їхнього зниження або збільшення.

Дані токсикологічного дослідження заявляемого засобу показали, що при одноразовому і тривалому (протягом 6-ти місяців) застосуванні Ордіази не виявлено його негативного впливу на

стан життєво важливих органів і систем організму. По класифікації К.К.Сидорова таблетки Ордіази можна віднести до IV групи малотоксичних речовин.

Створення заявляемого засобу дозволяє розширити арсенал ферментних препаратів, що компенсують недостатню активність амілолітичних ферментів, а також за рахунок кількісної і якісної зміни складу, крім зазначеної дії, компенсують дисахаридазну активність.

Таким чином, доклінічні дослідження підтвердили, що заявляемий лікарський засіб має широкий спектр і високий рівень специфічної фармакологічної активності, характеризується високими показниками біодоступності, внаслідок чого досягається комплексна корекція ензимної недостатності, що цілком підтверджує виконання поставленого у винаході завдання - створення високоефективного комбінованого ферментного засобу для лікування і профілактики захворювань органів травлення.

Джерела інформації

1. Заявка Российской Федерации №98110570, кл. A23K1/165. Опубл. офиц. бюл. "Изобретения" от 27.04.2000.

2. Патент США №6057139, кл. C12N9/96, C12N11/12. Опубл. офиц. бюл. "Official Gazette", 02.05.2000.

3. Патент України №24865 А, кл. А61К9/20. Опубл. 25.12.1998, бюл. "Промислова власність", 1998, №6.

4. Патент України №31960, кл. А61К38/48. Опубл. 17.12.2001, бюл. "Промислова власність", 2001, №11.

5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т. 2. - Харьков: Торсинг, 1997. - с.121(прототип).