



УКРАЇНА

(19) UA (11) 77246 (13) C2

(51) МПК

A61K 38/57 (2006.01)

A61K 36/48 (2006.01)

A61P 1/18 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЛІКУВАЛЬНИЙ ЗАСІБ, ЩО МІСТИТЬ ПАНКРЕАТИН ТА ЕКСТРАКТ ТРАВИ ГОРОХУ ПОСІВНОГО

1

2

(21) 20040706045

(22) 21.07.2004

(24) 15.11.2006

(46) 15.11.2006, Бюл. № 11, 2006 р.

(72) Янченко Павло Сергійович, Ковальова Алла Михайлівна, Комісаренко Андрій Миколайович, Ковальов Володимир Миколайович, Комісаренко Сергій Миколайович

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(56) UA, C2, 30879, 15.12.2000

UA, A, 63357, 15.01.2004

(57) 1. Лікувальний засіб, що складається з ядра та кишковорозчинної оболонки, причому ядро містить панкреатин та фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, який **відрізняється** тим, що ядро додатково містить сухий екстракт трави гороху посівного при співвідношенні панкреатин : сухий екстракт трави гороху посівного 1:1,5-1:3.2. Засіб за п.1, який **відрізняється** тим, що ядро додатково містить кислоту аскорбінову.3. Засіб за п.1, який **відрізняється** тим, що ядро як допоміжні речовини містить лактозу, крохмаль, мікрокристалічну целюлозу та магнію стеарат або їх фармацевтично прийнятні аналоги або замінни-

ки, а оболонка складається з еудрагіту, тальку, двоокису титану, поліетиленоксиду 4000 та кислотного червоного (барвник).

4. Засіб за п.3, який **відрізняється** тим, що містить ядро і кишковорозчинну оболонку при наступному співвідношенні компонентів:

в ядрі (г):

панкреатин 0,04-0,08

сухий екстракт трави

гороху посівного 0,124-0,126

лактоза 0,14-0,16

крохмаль 0,07-0,09

мікрокристалічна це-

люлоза 0,07-0,09

магнію стеарат 0,004-0,006,

в оболонці (г):

еудрагіт 0,01812-0,01813

тальк 0,00208-0,00209

титану двоокис 0,00237-0,00238

поліетиленоксид 4000 0,00235-0,00245

кислотний червоний 0,000013-0,000015.

5. Засіб за п.2 або 3, який **відрізняється** тим, що ядро додатково містить 0,024-0,026г кислоти аскорбінової.

Винахід відноситься до фармації та медицини, а саме до лікувальних засобів природного походження, зокрема до ферментативних засобів для терапії абсолютної та відносної ферментної недостатності підшлункової залози при супутній патології гепатобіліарної системи.

В останній час в Україні спостерігається значне (в середньому в 2,7 рази) зростання захворюваності на різноманітні патології підшлункової залози [1], що обумовлено перш за все погіршенням рівня життя середнього українця, шкідливими наслідками аварії на ЧАЕС та погіршенням екологічного становища в цілому, при цьому більш ніж у 40% пацієнтів спостерігається ензимна недостатність підшлункової залози, що потребує призначення ферментних препаратів. Слід зазначити, що показником для призначення ферментних препаратів є не тільки абсолютна ензимна недостат-

ність, а й відносна недостатність, яка може бути наслідком аліментарного перевантаження, вживання недоброякісної їжі, різкої зміни раціону та ін. В свою чергу стани, що потребують призначення замісної терапії ферментними препаратами, досить часто зустрічаються вкупі з патологією гепатобіліарної системи, яка потребує призначення гепатопротекторних препаратів. Однією з найбільших груп препаратів гепатопротекторної дії є рослинні екстрактивні препарати, що містять суми фенольних сполук - флаволігнанів, флавоноїдів, фенолокислот тощо. Ці препарати мають високий рівень безпеки, низьку хронічну токсичність, незначний ризик розвитку побічної дії, невелику кількість протипоказань.

Відомий препарат панкреатин, що містить суму травних ферментів, основними з яких є панкреатична ліпаза та амілаза, протеази - трипсин й хе-

(13) C2

(11) 77246

(19) UA

мотрипсін, та отримується з підшлункової залози ссавців [2]; панкреатин є найбільш поширеним та широко застосовуваним препаратом для терапії абсолютної та відносної ензимної недостатності на даний момент. Цей засіб природного походження характеризується високим рівнем безпеки, відносною простотою виробництва з широкою сировинною базою.

Проте можна виділити й певні недоліки цього засобу - це моноспрямованість дії, недостатня активність ферментів, зокрема ліпази, яка в даному випадку є „стандартом фермента“, бо власно ліпаза обумовлює основний фармакологічний ефект панкреатину. Також слід відзначити високу лабільність панкреатину, що призводить до втрати активності в процесі виробництва готової лікарської форми, зокрема таблеток.

Також відомий сухий екстракт з трави гороху посівного, що має гепатопротекторну дію, одержаний шляхом екстракції сировини етанолом з наступним очищенням хлористим метанолом та висушуванням [3]. Даний екстракт виявляє високу гепатопротекторну активність (на рівні силібору), виготовляється з доступної сировини, має практично необмежену вітчизняну сировинну базу, виготовляється за економічною технологією на стандартному обладнанні, що робить препарати на його основі доступними широким верствам населення.

Недоліком даного екстракту є відсутність власної ферментативної активності, яка необхідна для терапії патологій гепатобіліарної системи вкупі з ензимною недостатністю підшлункової залози.

Завданням винаходу є створення нового лікувального засобу у формі таблеток, вкритих оболонкою, в якому завдяки використанню в якості активних діючих речовин панкреатину та сухого екстракту з трави гороху посівного у поєднанні з фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами, досягається суттєве потенціювання дії панкреатину та розширення фармакологічної активності засобу, який може бути застосований при лікуванні абсолютної та відносної ферментної недостатності підшлункової залози при супутній патології гепатобіліарної системи, при цьому засіб складається з компонентів природного походження, має високий рівень безпеки та зручний у використанні.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що у лікувальному засобі, що складається з ядра, що містить панкреатин та фармацевтично прийнятні речовини, та кишковорозчинної оболонки, винаходом передбачено введення до складу ядра сухого екстракту з трави гороху посівного при співвідношенні панкреатин : сухий екстракт з трави гороху посівного 1:1,5 - 1:3 (за масою).

Згідно з винаходом засіб, що заявляється, може містити кислоту аскорбінову.

В якості допоміжних речовин, як варіант, засіб може містити лактозу, крохмаль, мікрокристалічну целюлозу та магнію стеарат, а оболонка складається з еудрагіту, тальку, титану двоокису, поліетиленоксиду 4000 та кислотного червоного (барвник), при наступному співвідношенні компонентів:

в ядрі (г):	
панкреатин	0,04-0,08

сухий екстракт трави гороху посівного	0,124-0,126
лактоза	0,14-0,16
крохмаль	0,07-0,09
мікрокристалічна целюлоза	0,07-0,09
магнію стеарат	0,004-0,006
в оболонці (г):	
еудрагіт	0,01812-0,01813
тальк	0,00208-0,00209
титану двоокис	0,00237-0,00238
поліетиленоксид 4000	0,00235-0,00245
кислотний червоний	0,000013-0,000015

У відповідності з винаходом, лікувальний засіб вищенаведеного складу може додатково містити у складі ядра кислоту аскорбінову в кількості 0,024-0,025г.

Якісний та кількісний склад лікувального засобу, що заявляється, визначено дослідним шляхом. В якості активних речовин засіб містить панкреатин та сухий екстракт з трави гороху посівного, що одержують згідно з [3], шляхом екстракції методом перколяції подрібненої до 2,5-3,0мм сухої трави гороху посівного 10-кратною кількістю 49-51% етанолу протягом 10-12 годин, з наступним упарюванням одержаного екстракту під вакуумом при температурі 60-70°C до водного залишку, який очищують від речовин ліпофільної природи (знежирюють) хлористим метанолом при співвідношенні залишок : хлористий метанол 3:4 з подальшим висушуванням до сухого залишку.

До складу ядра, виходячи з існуючих тенденцій, доцільно вводити масу панкреатину, яка відповідає не менш ніж 2500Л.О.ЄП (ліпазних одиниць Європейської фармакопеї) для отримання лікувального засобу з вираженим терапевтичним ефектом. Мінімальна регламентована ліполітична активність панкреатину (панкреатичного порошку) згідно з Європейською фармакопеею є 15000Л.О./г, проте активність більшості субстанцій панкреатину складає 30000-60000Л.О./г. Виходячи з даних припущень доцільною масою панкреатину на одну одиницю лікарської форми є 0,04-0,08г, в залежності від активності. Введення меншої маси панкреатину, як правило, призводить до зменшення ферментативної активності нижче бажаного рівня, в той час як кількість панкреатину вища ніж 0,08 не дозволяє отримати масу для таблетування та таблетку з належними фармако-технологічними властивостями.

Дослідним шляхом встановлено оптимальну дозу сухого екстракту з трави гороху посівного, яка складає 0,124-0,126г на одну таблетку. Зменшення дози екстракту приводить до зменшення гепатопротекторної дії, в той час як збільшення кількості екстракту перешкоджає отриманню маси для таблетування та таблеток з належними фармако-технологічними властивостями.

Експериментальним шляхом встановлено, що сухий екстракт з трави гороху посівного має дозозалежний потенціюючий ефект відносно ліполітичних ферментів панкреатину при співвідношенні панкреатин : сухий екстракт з трави гороху посівного 1:1,5-1:3. При співвідношенні 1:2 спостерігається збільшення швидкості ліполізу майже на 200%. Таким чином оптимальним співвідношенням панкреатин : сухий екстракт з трави гороху посів-

ного на одиницю лікарської форми є від 1:1,5 до 1:3. Зменшення даної пропорції призводить до зменшення оптимальної кількості сухого екстракту з трави гороху посівного, що призводить до недостатньої гепатопротекторної дії препарату, підвищення цього співвідношення недоцільне, тому що погіршуються технологічні умови отримання таблеток, проте подальше потенціювання ліполітичного ефекту не носить лінійного характеру.

Експериментальним шляхом встановлено, що додавання до складу ядра аскорбінової кислоти в кількості 0,024-0,0026г сприяє стабілізації панкреатину в процесі виробництва та також дещо підвищує його ліполітичну активність. Введення аскорбінової кислоти у мінімальній терапевтичній дозі також доцільно з точки зору потреби хворих з патологією печінки на антиоксиданти, одним з яких є аскорбінова кислота.

Згідно з винаходом запропоновано два варіанта лікувального засобу (з вмістом та без кислоти аскорбінової). Доцільність отримання лікувального засобу без кислоти аскорбінової полягає в тому, що при майже однакових гепатопротекторних та ферментативних властивостях, цей препарат може застосовуватися при станах, коли вживання аскорбінової кислоти протипоказане.

Запропонований склад допоміжних речовин лікувального засобу, що заявляється, визначено дослідним шляхом, виходячи з умов одержання таблетованого препарату з належною терапевтичною активністю (оптимальною гепатопротекторною активністю та відносно високою ліполітичною активністю) та належними фармако-технологічними властивостями.

Вибір лактози, крохмалю, мікрокристалічної целюлози та магнію стеарату як допоміжних речовин у заявлених межах було здійснено дослідним шляхом. Маса для таблетування, що містить вказані речовини, є технологічною та дозволяє отримувати таблетоване ядро належної міцності. В процесі таблетування вона не прилипає до прес-інструменту, має належну плинність, що дозволяє їй рівномірно надходити до матриць пресу, утворює ядра таблетки з рівною поверхнею та цілісними краями без пощерблених місць.

Дослідним шляхом встановлено, що підібраний склад допоміжних речовин не впливає на активність ферментів, що входять до складу панкреатину.

З метою захисту панкреатину від інактивації кислим шлунковим середовищем та забезпечення розпадання таблетки у дуоденальному відділі шлунково-кишкового тракту таблетки лікувального засобу вкриті кишковорозчинною оболонкою. Однією з вимог до оболонки є індиферентність панкреатину до її складових. Склад оболонки підібрано виходячи з зазначених вимог та умов фармацевтичного виробництва. Кількісне співвідношення компонентів було підібрано дослідним шляхом.

Технологія отримання таблеток лікувального засобу, що заявляється, є наступною.

Сухий екстракт з трави гороху посівного подрібнюють та змішують з порошком панкреатину у вказаній пропорції (з додаванням або без додавання аскорбінової кислоти). Суміш готують без

зволоження. Окремо подрібнюють, просівають та змішують лактозу, крохмаль, мікрокристалічну целюлозу (або інші фармацевтично прийнятні інгредієнти), зволожують та гранулюють. Далі суміш екстракту з трави гороху посівного та панкреатину (з додаванням або без додавання аскорбінової кислоти) змішують з гранулятом та опудрюють магнію стеаратом чи іншим фармацевтично прийнятним опудрюючим агентом. Отриману в такий спосіб суміш таблетують. Таким чином отримують таблетки ядра з гладкою поверхнею, без пощербленого краю з міцністю достатньою для подальшого нанесення оболонки.

Для нанесення оболонки готують спирто-водний розчин-суспензію необхідних інгредієнтів. Нанесення оболонки проводять на стандартному обладнанні при обдуві теплим повітрям для випаровування спирто-водної фази. При нанесенні оболонки запобігають перегріву таблеток.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1.

Одержання лікувального засобу без додавання кислоти аскорбінової з умовною назвою "Піфлензим" складу:

ядро (г):	
панкреатин (акт. 53000Л.О. ЄФ)	0,06
сухий екстракт з трави гороху посівного	0,125
лактоза	0,150
крохмаль кукурудзяний	0,08
мікрокристалічна целюлоза	0,08
магнію стеарат	0,005
маса ядра:	0,5

6,0г панкреатина з активністю 53000Л.О. ЄФ змішали з 12,5г заздалегідь подрібненого та просіяного сухого екстракту з трави гороху посівного. Окремо змішали заздалегідь просіяні та подрібнені компоненти - лактозу (15,0г), крохмаль кукурудзяний (8,0г), мікрокристалічну целюлозу (8,0г), суміш зволожили достатньою кількістю крохмального клейстеру та погранували через сітку 1,5мм, гранулянт висушили при температурі 40°C та знов протерли через сітку 1,5мм.

Суміш панкреатину з сухим екстрактом гороху посівного змішали з отриманим гранулятом допоміжних речовин протягом 3 хвилин, опудрили 0,5г магнію стеарату та знов змішували протягом 3 хвилин. Отримали однорідний гранулянт.

Після таблетування отримали таблетки-ядра двоопуклої форми з рівною поверхнею та неушкодженими краями. Середня маса таблеток-ядер

0,5г оболонка:	
еудрагіт (марки L 100)	0,018125
тальк	0,002083
титану двоокис	0,002376
поліетиленоксид 4000	0,002400
кислотний червоний	0,000015
маса оболонки:	0,025

Еудрагіт розчинили в необхідній для отримання розчину з масовою часткою 10 кількості спирту при постійному перемішуванні. Окремо приготували спиртову суспензію тальку, водну суспензію титану двоокису, водний розчин поліетиленгліколю 4000 та водний розчин кислотного червоного. У порядку приготування проводили змішування розчинів при постійному перемішуванні до отримання

однорідного розчину - суспензії.

Для покриття таблеток-ядер оболонкою в дражировальний котел помістили таблетки-ядра, над рухомою масою яких розпилювали розчин-суспензію при обдуві теплим повітрям, запобігаючи перегріву ядер.

Отримали світло-рожеві таблетки середньої маси 0,525г та з ліполітичною активністю 4935Л.О. ЄФ.

Приклад 2.

Одержання лікувального засобу з додаванням кислоти аскорбінової з умовною назвою "Піфлензим+" складу:

ядро (г):

панкреатин (акт. 53000Л.О. ЄФ)	0,06
сухий екстракт з трави гороху посівного	0,125
аскорбінова кислота	0,025
лактоза	0,150
крохмаль кукурудзяний	0,08
мікрокристалічна целюлоза	0,08
магнію стеарат	0,005
маса ядра:	0,525

6,0г панкреатину з активністю 53000Л.О. ЄФ змішали з 12,5г заздалегідь подрібненого та просіяного сухого екстракту з трави гороху посівного та 2,5г аскорбінової кислоти. Окремо змішали заздалегідь просіяні та подрібнені компоненти - лактозу (15,0г), крохмаль кукурудзяний (8,0г), мікрокристалічну целюлозу (8,0г), суміш зволожили достатньою кількістю крохмального клейстеру та погранували через сітку 1,5мм, гранулят висушили при температурі 40°C та знов протерли через сітку 1,5мм.

Суміш панкреатину з сухим екстрактом гороху посівного змішали з отриманим гранулятом допоміжних речовин протягом 3 хвилин, опудрили 0,5г магнію стеарату та знов змішували протягом 3 хвилин. Отримали однорідний гранулят.

Після таблетування отримали таблетки-ядра двоопуклої форми з рівною поверхнею та неушкодженими краями. Середня маса таблеток ядер 0,525г.

оболонка:

еудрагіт (марки L 100)	0,018125
тальк	0,002083
титану двоокис	0,002376
поліетиленоксид 4000	0,002400
кислотний червоний	0,000015
маса оболонки:	0,025

Еудрагіт розчинили в необхідній для отримання розчину з масовою часткою 10 кількості спирту при постійному перемішуванні. Окремо приготували спиртову суспензію тальку, водну суспензію титану двоокису, водний розчин поліетиленгліколю 4000 та водний розчин кислотного червоного. У порядку приготування проводили змішування розчинів при постійному перемішуванні до отримання однорідного розчину - суспензії.

Для покриття таблеток-ядер оболонкою в дражировальний котел помістили таблетки-ядра, над рухомою масою яких розпилювали розчин-суспензію при обдуві теплим повітрям, запобігаючи перегріву ядер.

Отримали світло-рожеві таблетки середньої маси 0,550г та з ліполітичною активністю 5100Л.О. ЄФ.

Приклад 3.

Для таблеток "Піфлензим" та "Піфлензим+", що були отримані в описаний вище спосіб, визначали ліполітичну активність на всіх стадіях технологічного процесу у порівнянні з панкреатином, що був використаний для отримання лікувального засобу (контроль), та з контрольною сумішшю, що складалася з панкреатину та допоміжних речовин, що входять до складу заявленого лікувального засобу, без додавання сухого екстракту з трави гороху посівного. Визначення ліполітичної активності проводили методом рН-статкування, який полягає в підтриманні певного значення рН (9,0) при проходженні ліполітичної реакції за допомогою титрованого розчину лугу протягом певного часу, швидкість витрати титранту пропорційна ліполітичній активності панкреатину [4]. Ліполітичну активність панкреатину визначали в порівнянні з активністю контрольного дослідю. Результати досліджень наведено в таблиці.

Таблиця

Різниця активностей ліпази (в Л.О. ЄФ) на всіх стадіях технологічного процесу

	Активність (Л.О. ЄФ)	Контроль (панкреатин)	Контрольна суміш (панкреатин з допоміжними речовинами)	Гранулят (панкреатин з допоміжними речовинами та сухим екстрактом з трави гороху посівного)	Таблетки-ядра (панкреатин з допоміжними речовинами та сухим екстрактом з трави гороху посівного)	Таблетки вкриті кишковорозчинною оболонкою "Піфлензим"
Контроль (панкреатин)	3180	-				
Контрольна суміш (панкреатин з допоміжними речовинами)	3230	+1,7%	-			
Гранулят (панкреатин з допоміжними речовинами та сухим екстрактом з трави гороху посівного)	9060	+184,9%	+180,2%	-		
Таблетки-ядра (панкреатин з допоміжними речовинами та сухим екстрактом з трави гороху посівного)	7200	+126,4%	+122,7%	-20,5%	-	
Таблетки вкриті кишковорозчинною оболонкою "Піфлензим"	4940	+55,2%	+52,7%	-45,5%	-31,4%	-
Таблетки вкриті кишковорозчинною оболонкою "Піфлензим+"	5100	+60,2%	+57,5%	-	-	+3,2%

Примітка. Наведені результати достовірно відрізняються при (4, 4, 99%)

На перехресті строк та стовпців таблиці наведено різницю ліполітичної активності (швидкості ліполізу) об'єкту, вказаного у строчці відносно об'єкту, вказаного в стовпці. З даних таблиці видно, що різниця між активностями панкреатину та панкреатину в суміші з допоміжними речовинами дуже мала. Ліполітична активність грануляту, в який крім панкреатину та допоміжних речовин додано сухий екстракт з трави гороху посівного, який не має власної ліполітичної активності, зростає відносно контролю на 185%, що свідчить про виражену потенціюючу активність сухого екстракту з трави гороху посівного стосовно ліполітичної активності панкреатину. Далі в процесі отримання таблеток, вкритих оболонкою спостерігається, зменшення активності та зменшення ступеню потенціювання, що зумовлено деактивацією панкреатину під впливом механічних та температурних чинників, при цьому ліполітична активність лікувального засобу є достовірно більша ніж активність аналогічної кількості панкреатину. Для варіанту з аскорбіною кислотою спостерігається дещо менша втрата активності.

Результати вивчення ліполітичної активності отриманого лікувального засобу показали значне зростання швидкості ліполізу при визначенні *in vitro*. Таким чином при створенні комбінованого лікувального засобу на основі ферментного препарату панкреатину та сухого екстракту з трави гороху посівного, що має гепатопротекторну дію, було отримано комбінацію з більш високою ліполітичною активністю ніж активність аналогічної кількості панкреатину. Цей ефект не є очевидним з існуючих даних.

Таким чином заявляється ефективний лікувальний засіб у формі таблеток, вкритих кишковоро-

зчинною оболонкою, на основі природних компонентів: панкреатину та сухого екстракту з трави гороху посівного для терапії абсолютної та відносної ензимної недостатності в сукупності з захворюваннями гепатобіліарної системи, який проявляє ліполітичну та гепатопротекторну активність, причому ліполітична активність даного препарату вища ніж у аналогічної кількості панкреатину. Заявленому лікувальному засобу притаманні такі переваги, як низька токсичність, м'яка та виражена фармакологічна активність, широкий спектр застосування, практична відсутність протипоказань. Лікувальний засіб отримується за нескладною технологією, на стандартному обладнанні, з сировини, що має практично необмежену вітчизняну сировинну базу.

Джерела інформації:

1. Голубчикова М.В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби органів травлення // Сучасна гастроентерологія та гепатологія. -2000. -№1- С 19-20.

2. Компендиум 2003 - Лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.Л.Викторова. -К.: МОРИОН, 2003. - С. С-169.

3. Пат. України 30879 МПК7 А61К35/78, А61К9/20, А61Р1/16. Спосіб одержання комплексу біологічно активних речовин, що має гепатопротекторну дію, і засіб для лікування захворювань печінки "Піфламін" / Ковальова А.М., Комісаренко А.М., Яковлева Л.В. та ін.; УкрФА, ТОВ „Bera" - №98063104; Заявл. 16.06.1998; Опубл. 16.06.2003. Бюл. №6, 2003р.

4. Янченко П.С., Ковальов В.М., Комісаренко А.М. Метод визначення ліполітичної активності панкреатину // Клін. фармація. - 2002. - Т.6, №2. - С.70-72.