



УКРАЇНА

(19) UA (11) 31960 (13) C2

(51) 7 A61K38/48, A61K35/70,
A61K35/78, A61P1/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ШЛУНКОВО-КИШКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ "ОРНІЗИМ-Д"

(21) 98116266

(22) 26.11.1998

(24) 17.12.2001

(46) 17.12.2001, Бюл. № 11, 2001 р.

(72) Маслоva Наталія Федорівна, Спиридонов Володимир Миколайович, Діхтярьов Сергій Іванович, Вева Лідія Петрівна, Бомко Тетяна Василівна, Воробйов Микола Єгорович, Любецька Жанна Андріанівна, Крамаренко Олена Олексіївна, Корчагіна Людмила Миколаївна

(73) ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

(56) Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков, Торсинг, 1997, т.2, с.119-121.

(57) Засіб для лікування шлунково-кишкових захворювань, який містить ферментні речовини, що мають ліполітичну та амілолітичну активність, та допоміжні речовини, який відрізняється тим, що як ферментні речовини містить нігедазу та оразу, а як допоміжні речовини - натрію альгінат, сорбінову кислоту та цукор при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

| | |
|-------------------|-----------|
| Ораза | 13,0-15,0 |
| Нігедаза | 13,0-15,0 |
| Натрію альгінат | 1,6-4,0 |
| Сорбінова кислота | 0,3-0,6 |
| Цукор | Решта. |

Винахід відноситься до медицини та хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до створення та виробництва лікарських засобів, які використовуються для замісної терапії при ферментній недостатності травного каналу різної етіології.

Відомий лікарський засіб "Пепсин", що містить пепсин – один з основних протеолітичних ферментів травного тракту, який гідролізує пептидні зв'язки та розщеплює всі природні білки, відіграючи важливу роль у процесі травлення. Застосовують звичайно разом з кислотою хлористоводнею розбавленою при розладах травлення: ахілії, гіпо- та анацидних гастритах, диспепсії та інше (Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков, Торсинг, 1997, т.2, с.119).

Відомий лікарський засіб "Таблетки ацидин-пепсину", що містять 1 частину пепсину та 4 частини ацидину (бетаїну гідрохлорид), який при введенні в шлунок легко гідролізується і виділяє вільну кислоту хлористоводневу. Застосовують при гіпо- та анацидних гастритах, ахілії та диспепсії (Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков, Торсинг, 1997, т.2, с.120).

Відомий лікарський засіб "Абомін", який отримують зі слизової оболонки шлунку телят та ягнят молочного віку. Містить суму протеолітичних ферментів. Застосовують для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту, які супроводжуються порушенням травної здатності та зниженням кислотності шлункового соку, що призводить

до гастритів, гастроентеритів, ентероколітів (Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков, Торсинг, 1997, т.2, с.120).

Відомий лікарський засіб "Панкреатин", який одержують з підшлункових залоз худоби, містить, головним чином, трипсин та амілазу. Трипсин розщеплює білки, а амілаза гідролізує крохмаль. Застосовують при ахілії, хронічних панкреатитах з недостатньою функцією підшлункової залози, при розладах травлення, що пов'язані з захворюваннями печінки та підшлункової залози, анацидному та гепацидному гастритах, хронічних ентероколітах (Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков, Торсинг, 1997, т.2, с.121).

Найбільш близьким до заявляемого засобу є "Сомілаза" - комбінований препарат, який містить солізм та α -амілазу. Застосовують у вигляді кишковорозчинних таблеток, що містять 0,0286 г солізму та 0,1363 г α -амілази. Ці ферменти гідролізують рослинні та тваринні жири, розщеплюють полісахариди. "Сомілазу" застосовують при хронічних панкреатитах зі зниженою ліполітичною активністю, при хронічних захворюваннях шлунково-кишкового тракту, а також після операцій на підшлунковій залозі, шлунку, печінці та при функціональних розладах, що пов'язані з порушенням дієти (Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков, Торсинг, 1997, т.2, с.121).

До недоліків прототипу слід віднести:

- відсутність дисахаридазної активності, внаслідок чого засіб не розщеплює дисахариди, які містяться в їжі дитини: сахарозу, лактозу молока, мальтозу та інше;

- "Сомілаза," значно поступається заявляемому засобу по виразності ліполітичної дії;

- неможливість застосування "Сомілази" у педіатричній практиці, що обумовлено неприйнятністю її лікарської форми та дозуванням активних речовин. При необхідності застосування "Сомілази" для дитини рекомендують її подрібнювати, внаслідок чого порушується кислотостійка оболонка, під дією шлункового соку відбувається інактивація ферментів, що призводить до втрати активності препарату, його роздозування.

Таким чином, до причин, що заважають у протитипі отриманню технічного результату, який досягається у заявляемому винаході, слід віднести те, що якісний та кількісний склад його компонентів не дозволяє забезпечити більш високий рівень та широкий спектр терапевтичної дії, який дозволив би використати його для комплексного лікування шлунково-кишкових захворювань різної етіології з одночасним забезпеченням норм мікробної чистоти в процесі виробництва, застосування та зберігання препаратів.

В основу винаходу поставлена задача створення лікарського засобу для лікування шлунково-кишкових захворювань шляхом такого підбору компонентів, який внаслідок комплексного впливу на шлунково-кишковий тракт дозволив би досягнути високого рівня багатоспрямованої специфічної активності з одночасним зниженням або виключенням негативних побічних ефектів та забезпеченням норм мікробної чистоти.

Поставлена задача вирішується тим, що засіб для лікування шлунково-кишкових захворювань, який містить ферментні речовини, що мають ліполітичну та амілолітичну активність, та допоміжні речовини, відповідно до винаходу, як ферментні речовини містять нігедазу та оразу, а як допоміжні речовини - натрію альгінат, сорбінову кислоту та цукор при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

| | |
|-------------------|-------------|
| Ораза | 13,0 - 15,0 |
| Нігедаза | 13,0 - 15,0 |
| Натрію альгінат | 1,6 - 4,0 |
| Сорбінова кислота | 0,3 - 0,6 |
| Цукор | Решта |

Технічний результат, який отримують при здійсненні винаходу, полягає у досягненні високого рівня та широкого спектру специфічної активності з одночасним зниженням або виключенням негативних побічних ефектів та забезпеченням норм мікробної чистоти.

Наводимо конкретні приклади здійснення винаходу.

Приклад 1. Для отримання заявляемого лікарського засобу заздалегідь подрібнені та просіяні оразу, нігедазу, натрію альгінат, сорбінову кислоту та цукор завантажують в змішувач та перемішують сухі порошки на протязі 3-5 хвилин, після чого проводять зволоження розчином етилового спирту при перемішуванні до рівномірного розподілу вологи. Потім здійснюють вологе гранулювання та висушування гранул. Сухі гранули просіюють

та фасують по 0,7 г в однодозові пакети. Гранули "Орнізиму-Д для дітей" застосовують у вигляді суспензії (на воді або молоці) після змішування одної разової упаковки (або декількох, в залежності від віку та важкості захворювання) у відповідності з кількістю зазначеної рідини.

Заявляемий лікарський засіб має таке співвідношення компонентів, мас. %:

| | |
|-------------------|-------|
| Ораза | 13,0 |
| Нігедаза | 13,0 |
| Натрію альгінат | 1,6 |
| Сорбінова кислота | 0,3 |
| Цукор | Решта |

Приклад 2. Заявляемий лікарський засіб отримують аналогічно прикладу 1 при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

| | |
|-------------------|-------|
| Ораза | 14,0 |
| Нігедаза | 14,0 |
| Натрію альгінат | 3,0 |
| Сорбінова кислота | 0,5 |
| Цукор | Решта |

Приклад 3. Заявляемий лікарський засіб отримують аналогічно прикладу 1 при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

| | |
|-------------------|-------|
| Ораза | 15,0 |
| Нігедаза | 15,0 |
| Натрію альгінат | 4,0 |
| Сорбінова кислота | 0,6 |
| Цукор | Решта |

У якості основних діючих речовин заявляемий засіб містить ферменти оразу та нігедазу. Ораза складається з комплексу амілолітичних та протеолітичних ферментів, які отримують з культури гриба *Aspergillus oryzae*: амілази, мальтази, протеази та ліпази, що сприяють перетравленню основних харчових речовин. Нігедаза містить фермент ліполітичної дії, який одержують із насіння чорнушки дамаської, гідролізує рослинні та тваринні жири. Як допоміжні сполуки до складу заявляемого засобу включені натрій альгінат - загусник суспензії, сорбінова кислота - для зберігання гранулами необхідної мікробної чистоти протягом тривалого терміну зберігання, цукор - для корекції смаку та як консервант.

При виготовленні лікарського засобу з вміщенням загуснику натрію альгіанату менш заявляемих значень утворюється нестабільна суспензія, яка через недостатню ресуспендуємість частинок призводить до їх осідання на стінках посуду, що утруднює точність дозування ферментів. При виготовленні лікарського засобу з вміщенням загуснику більше заявляемих значень утворюється дуже в'язка маса, що призводить до ускладнень процесу вологої грануляції.

Вміст консерванту сорбінової кислоти менш заявляемих значень не забезпечує мікробну чистоту заявляемого лікарського засобу у відповідності з вимогами ГФ 11. Вміст консерванту у кількості більш заявляемих значень призводить до небажаних побічних ефектів препарату.

Таким чином, використання кількостей компонентів за межами заявляемих значень призводить до отримання лікарської форми, яка не відповідає необхідним фармако-терапевтичним та структурно-механічним характеристикам, що негативно впливає на якість препарату та точність його дозування.

Патологія гастродуоденальної системи по частоті випадків займає одне з перших місць у структурі дитячого захворювання. Одним з розповсюджених проявів патології органів цієї системи є порушення травлення через недостатність або відсутність ферментів травлення, що можна компенсувати ферментними препаратами. Цей клас сполук відрізняється великою специфічністю у відношенні субстратів їжі, що дозволяє вже у процесі одноразового застосування компенсувати недовліки гідролітичних ферментів. Окрім замісної терапії ферментні препарати проявляють і лікарську дію, запобігаючи запальним змінам слизової внаслідок неперетравлення харчових інгредієнтів.

Створення ферментного препарату у формі гранул у разовій упаковці обумовлено відсутністю

вітчизняних ферментних препаратів у лікарській формі, яка є зручною для застосування у педіатрії, та великою розповсюдженістю захворювань органів гастродуоденальної системи, що проявляється у порушеннях травлення внаслідок недостатності гідролаз у дітей.

Проведено експериментальне обґрунтування вибору ферментних субстанцій для включення до складу заявляемого засобу.

Якісний та кількісний склад заявляемого засобу повністю відповідає поставленому завданню створення комплексного лікарського засобу для компенсації недостатності травної функції у дітей.

Результати порівняльної оцінки ферментативної активності субстанцій у складі заявляемого засобу та окремо для кожної з них у дослідях *in vitro* наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Ферментативні активності прототипу, заявляемого засобу та субстанцій, що входять до його складу в дослідях *in vitro*

| Вид активності, одиниці | Заявляємий засіб | Ораза-субстанція | Нігедаза-субстанція | Сомілаза |
|-------------------------------|------------------|------------------|---------------------|------------|
| Амілолітична активність, год | 18,60±1,80 | 17,10±0,90 | - | 21,20±1,70 |
| Інвертазна активність, год | 4,34±0,38 | 3,68±0,20 | - | - |
| Мальтазна активність, год | 1,99±0,09 | 1,49±0,05 | - | - |
| Лактазна активність, год | 1,07±0,06* | 0,44±0,04 | - | - |
| Ліполітична активність, год | 7,28±0,16 | - | 7,60±0,09 | 1,41±0,06 |
| Протеолітична активність, год | 0,48±0,04 | 0,55±0,02 | - | - |

Примітка: * - достовірність різниці відносно активності субстанції.

Ораза та нігедаза, які входять до складу заявляемого засобу, не поступаються своїми активностями субстанціям цих ферментів, тобто активні та допоміжні речовини не виявляють взаємної пригнічуючої дії. По лактазній та мальтазній активностям спостерігається достовірне посилення дії орази у складі лікарської форми препарату відносно активності субстанції.

Порівняння ферментативних активностей заявляемого засобу з препаратом-прототипом дозволяє зробити висновок щодо їх рівноцінної амілолітичної дії та про перевагу заявляемого засобу по ліполітичній активності. Заявляємий засіб на відміну від "Сомілази" додатково володіє інвертазною, мальтазною, лактазною та протеолітичною активністю, внаслідок чого забезпечує гідроліз дисахаридів та білків, що входять до складу їжі дитини. Вивчення гідролітичної дії заявляемого засобу по відношенню до дитячої молочної суміші ("Малиш" або "Детоліакт") свідчить, що разова терапевтична доза (700 мг) заявляемого засобу забезпечує 100% гідроліз крохмалю та дисахаридів і 30% гідроліз жирів, які входять до складу дитячої молочної суміші.

Ферментні речовини, що входять до складу заявляемого засобу, характеризуються більшою стійкістю до кислого середовища шлунку, ніж відомі субстанції, що використовуються у вітчизня-

них та імпортованих препаратах, у тому числі і в "Сомілазі", які в педіатричній практиці розділяють з метою дозування, чим порушують їх кислотостійке покриття. При цьому ферменти після перебування в шлунковому соку, рН якого 3 і менше, не відновлюють свою активність під час переходу з кислого середовища в лужне, що робить необхідним введення для таких ферментів кислотостійкого покриття. Між тим ораза, яка входить до складу заявляемого засобу, активна у більш широкому діапазоні рН (рН 3 і більше). При більш низьких значеннях рН активність орази знижується. Нігедаза також втрачає свою активність при рН<3, однак при збільшенні рН (як це відбувається при надходженні їжі зі шлунку у дванадцятипалу кишку) активність ферменту відновлюється. Це дозволило ввести оразу та нігедазу у склад дуже зручної для дітей лікарської форми - гранули без кислотостійкого покриття, з умовою прийняття препарату з їжею або після їжі.

Найбільш адекватну інформацію про ефективність ферментних препаратів дають досліді *in vivo*, оскільки у дослідях *in vitro* неможливо врахувати всі фактори, які впливають на ензиматичну активність в живому організмі.

В експерименті на моделі холодового панкреатиту у щурів встановлені оптимальні концентрації діючих речовин в заявляемому засобі.

Дані досліджень наведені у таблиці 2.

Вибір оптимальної дози діючих субстанцій у заявляемому засобі

| Умови досліджу | Амілолітична активність | | Ліполітична активність | |
|--|-------------------------|-------------|------------------------|-------------|
| | г крох./ мл. год | % від норми | мМ/мл.год | % від норми |
| Контроль | 3,63 ± 0,18 | 100 | 2,47 ± 0,08 | 100 |
| Панкреатит | 2,16 ± 0,15 | 59 | 1,24 ± 0,12 | 50 |
| Панкреатит + ораза і нігедаза у дозах: | | | | |
| 6 мг/кг | 3,33 ± 0,16 | 92 | 1,90 ± 0,09 | 77 |
| 10 мг/кг | 4,02 ± 0,19 | 110 | 2,25 ± 0,12 | 91 |
| 40 мг/кг | 4,95 ± 0,09 | 136 | 2,41 ± 0,09 | 98 |
| 70 мг/кг | 5,37 ± 0,12 | 148 | 2,80 ± 0,10 | 113 |
| Панкреатит + орнізім-Д у дозі: | | | | |
| 70 мг/кг | 4,42 ± 0,21 | 122 | 2,36 ± 0,15 | 96 |
| Панкреатит + сомілаза, у дозі: | | | | |
| 7 мг/кг (1/4 табл.) | 3,27 ± 0,18 | 90 | 2,01 ± 0,18 | 81 |

Концентрації діючих субстанцій були визначені у фармакологічних дослідженнях (див. таблицю 2), в результаті яких було встановлено, що дози орази та нігедази по 6 мг/кг маси тіла не призводять до повної компенсації знижених в результаті експериментальної патології амілолітичної та ліполітичної активностей у відрізу тонкого кишечника щурів. Доза 10 мг/кг є достатньою для нормалізації вказаних активностей, а підвищення дози до 40 мг/кг не є доцільним у зв'язку з можливим пригніченням вироблення в організмі власних травних ферментів.

Як походить з даних, приведених в таблиці 2, для відновлення ферментативних активностей кишечника до рівня нормальних значень вимагаються дози орази та нігедази по 10 мг/кг маси тіла тварини, що у перерахунку на дитину вагою 10 кг складає по 100 мг субстанцій у складі лікарської форми (1/7 частина від ваги одноразової дози лікарської форми заявляемого засобу). Вказані концентрації субстанцій були введені до складу разової дози заявляемого засобу, оскільки більш низькі концентрації є слабо ефективними і не призводять до повної компенсації зниженої ферментативної активності кишечника, а підвищення дози не є доцільним у зв'язку з тим, що надмірно висока активність препаратів ензимкомпенсуючої дії призводить до пригнічення продукування підшлунковою залозою власних гідролітичних ферментів.

Застосування "Сомілази" виявило її рівноцінний із заявляемим засобом ефект по амілолітичній активності і більш слабку її ліполітичну дію.

Крім того, заявляемий лікарський засіб проявляє протеолітичну активність, яка не відрізняється по своєму рівню від "Орази" і якої не має "Сомілаза".

На моделі медикаментозного (викликаного тривалим введенням високих доз антибіотика стрептоміцина) пригнічення пристінкового травлення у щурів встановлена перевага заявляемого засобу

відносно до препарату-прототипу, яка полягає у компенсації заявляемим засобом знижених в умовах патології трьох видів дисахаридазних активностей: інвертазної, мальтазної та лактазної, в той час як "Сомілаза" вказаною дією не володіє.

Проведені експерименти на щуцентах, яким вводили навантажуючі тести оливковою олією, показали високу ензиматичну активність заявляемого засобу і виявили його перевагу відносно до препарату-прототипу та препаратів-аналогів. Заявляемий засіб забезпечує більш швидкий та інтенсивний гідроліз жиру, ніж таблетки "Сомілази", що виявляється у більш ранньому і більшому по значенням надходженню у кров продуктів його гідролізу - жирних кислот. Це підтверджують дані дослідів *in vitro* про більш високі ліполітичні активності заявляемого засобу, а також свідчить про його більшу біодоступність, що зв'язано з гранульованою лікарською формою.

Перевага заявляемого засобу відносно кишковорозчинних таблеток "Нігедази" також полягає в його більшій біодоступності. Надходження продуктів гідролізу жирового навантаження при введенні щуцентам заявляемого засобу спостерігалось у більш ранні терміни, ніж при введенні таблеток "Нігедази".

При введенні щурам навантажних тестів оливковою олією та крохмалем встановлена перевага заявляемого засобу по відношенню до гранул "Орази". Заявляемий засіб підсилював гідроліз обох навантажень, в той час як "Ораза", яка не має ліполітичної активності, не викликала посилення гідролізу жиру.

Позитивною особливістю заявляемого засобу є те, що тривале його застосування, на відміну від "Сомілази", не пригнічує продукування панкреатичних ферментів організму.

Узагальнюючи результати експериментального вивчення токсичної дії заявляемого засобу можна зробити висновок про те, що він відноситься до малотоксичних препаратів, не виявляє негативного впливу на життєво важливі органи тварин. Про це свідчать показники біоелектричної активності серцевого м'яза, гемограми крові, функціонального стану печінки та нирок, центральної нервової системи.

Виходячи з даних дослідження морфоструктури внутрішніх органів тварин, що підлягали дії заявляемого засобу, на основі проведеного світлооптичного аналізу можна зробити висновок про те, що "Орнізим-Д" у вивчених дозах не чинить ушкоджуючої дії на гістоструктуру внутрішніх органів щурів, кроликів та молодих собак, не порушує функціональну активність нейронів та клітин глії, секретуютьовуючу функцію шлунково-кишкового каналу, кісткомозгового кровотворення.

Результати дослідження мутагенності заявляемого засобу показують, що препарат не викликає зростання частоти рецесивних (генних) мутацій у дрозодфілі.

Дослідження, що характеризують алергізуючу дію заявляемого засобу, свідчать про те, що "Орнізим-Д" при випробовуваних схемах та дозах застосування не викликає в організмі морських свинок та мишей розвиток алергічних процесів.

Дані досліджень, що характеризують дію заявляемого засобу на імунну систему заявляемого засобу дозволяють зробити висновок, що повторне внутрішньошлункове введення його у дозах 200 і 1000 мг/кг не викликає зміни функціональної активності як клітинної, так і гуморальної ланок імунітету у експериментальних тварин.

Внаслідок клінічних випробувань заявляемого засобу на дітях з різноманітними патологіями шлунково-кишкового тракту підтвердили його виражений лікувальний ефект при порушеннях гідролізу вуглеводів та жирів. Препарат позитивно впливає на функції шлунково-кишкового тракту, виявляє чітку ензімокомпенсуючу дію, що характеризується достатньою переносимістю та відсутністю побічних дій. Лікарська форма зручна для застосування у дітей, у тому числі і молодших вікових груп.

Тираж 50 екз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»
Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101
(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03
