



УКРАЇНА

(19) UA (11) 35027 (13) C2

(51) 7 A61K35/78, A61K31/51, A61K31/445,
A61K31/355, A61P1/16МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ГЕПАТОЗАХИСНИЙ ЗАСІБ "ЛІПОФЕН"

1

2

(21) 99074408

(22) 30.07.1999

(24) 15.01.2004

(46) 15.01.2004, Бюл. № 1, 2004 р.

(72) Улесов Олексій Васильович, Мокроуз
Маріанна Василівна, Макаревич Іван Хомич, Лев-
ченко Віталій Васильович, Георгієвський Віктор
Петрович, Рибаченко Анатолій Іванович, Нікітюк
Валерій Григорович, Шемет Наталія Олек-
сандрівна, Золотко Зоя Сергіївна, Алістренко
Алла Іванівна(73) Закрите акціонерне товариство "Фармацев-
тична фірма "Дарниця", Державний науковий
центр лікарських засобів(56) Машковский М.Д. Лекарственные средства. -
Пособие для врачей. Т.1 - Харьков, 1997 - С.517
Компендіум 2000/2001 - лікарські засоби.-К.-

Моріон 2000 - С.932

(57) Гепатозахисний засіб, що містить фос-
фоліпіди сої, сіль тіаміну (вітамін В₁), піридоксину
гідрохлорид (вітамін В₆) та α-токоферолу ацетат
(вітамін Е), який відрізняється тим, що він додат-
ково містить флакумін та олію соєву, а як сіль
тіаміну використовують тіаміну бромід при такому
співвідношенні компонентів, мас. %:

Фосфоліпіди сої	60,0-80,0
Флакумін	6,3-7,9
Тіаміну бромід (вітамін В ₁)	1,24-1,52
Піридоксину гідрохлорид (вітамін В ₆)	1,24-1,52
α-Токоферолу ацетат (вітамін Е)	1,24-1,52
Олія соєва	Решта

Винахід відноситься до медицини та хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до створення, виробництва та застосування гепатозахисних лікарських засобів.

Відомий гепатозахисний засіб "Прополіс", що містить як активну речовину екстракт прополісу сухий, як допоміжні речовини -лактозу, глюкозу, цукрову пудру та стеарат кальцію у захисній оболонці [1].

Відомий гепатозахисний засіб, який містить спиртовий екстракт приймочок шафрану посівного, кореневищ з коренями омани високого, кореней тирличу жовтого, трави чебрецю, звичайного, коренів астрагалу шерстистокаптового і плодів шипшини та плоду [2].

Відомий гепатозахисний засіб на основі рослинних поліфенолів, які одержують з подрібненої деревини маакі амурської шляхом екстракції сировини спиртом етиловим з подальшим упарюванням та очисткою одержаного екстракту. Засіб перешкоджає розвитку некрозів печінкової паренхіми та зниженню мікросомальної РНК, усуває ожиріння печінки, нормалізує вміст цитохромів Р-450 і В5 [3].

Відомий гепатозахисний засіб "ЛІВ-52", виготовлений з соків та відварів ряду рослин. Таблетки вміщують з розрахунку на суху речовину 16мг деревину, 65мг цикорію, 16мг касії східної, 32мг чорного пасльону, 65мг рослини *Sarraps spinosa*, 32мг *Terminalia*

la arguta, 16мг *Tamarix tallica*, 33мг *Mandur bhasma*. Засіб застосовують для поліпшення функцій печінки, при інфекційних та токсичних гепатитах, хронічному гепатиті та інших захворюваннях печінки [4].

Відомий засіб, що має жовчогінну та гепатопротекторну дію і вміщує сухий екстракт коренів шавлію київського, густий екстракт плодів горобини звичайної, сухий екстракт трави мачку жовтого і наповнювач сахарозу [5].

Відомий гепатозахисний засіб, що містить звіробій звичайний, пижмо звичайне, деревій звичайний, ромашку аптечну, лопух справжній, шипшину коричню, шавлію лікарську, оман високий, споріс звичайний та череду трироздільну [6].

Відомі засоби "Карсил", "Легалон", "Лепротек", "Флавобюн", "Соматрон" та інші у формі капсул або драже, що містять діючі речовини плодів розторопши плямистої: флавоноїдні сполуки, які виявляють гепатотропну дію і об'єднані в групу під загальною назвою сілімарин [7].

Відомий лікарський засіб на основі суми поліоксифенілхроманів, який одержують шляхом екстракції плодів розторопши плямистої етиловим спиртом з подальшим упарюванням та очисткою екстракту, концентруванням його до сухого залишку, який подрібнюють і таблетують. Засіб застосовують при захворюваннях печінки і жовчних шляхів [8].

(13) C2

(11) 35027

(19) UA

Відомий лікарський засіб "Фламін", який одержують шляхом екстракції судів безсмертника пищаного етанолом, упарювання екстракту, відстоювання та фільтрації водного концентрату з подальшим здобуванням цільового продукту з упареного концентрату сумішшю етилацетату з етанолом, відокремлення органічної фази, її упарювання та висушування. Засіб застосовують для лікування холециститів та гепатитів [9].

Найбільш близьким до заявляемого є гепатозахисний засіб "Есенціале форте" (капсули), який містить субстанцію - "есенційні" фосфоліпіди EPL - 300мг, вітамін В₁ (тіаміну нітриг) - 6мг, вітамін В₂ (рибофлавін) - 6мг, вітамін В₆ (піридоксину гідрохлорид) - 6мг, вітамін В₁₂ (ціанкобаламін) - 6мг, нікотинамід - (вітамін РР) - 39мг, вітамін Е (α-токоферолу ацетат) - 6мг. "Есенціале форте" в капсулах рекомендують при гострому та хронічному гепатитах, цирозі печінки, інтоксикації, профілактиці рецидивів жовчнокам'яної хвороби, жировій дистрофії печінки різного генезу та ін. [10].

До недоліків аналогів та прототипів слід віднести надмірну багатоконпонентність засобів, що ускладнює здійснення технологічних процесів у промисловому виробництві, недостатньо широкий спектр та високий рівень специфічної активності, негарантованість відсутності негативних побічних ефектів та протипоказань.

В основу винаходу поставлено завдання створення гепатозахисного засобу шляхом такого якісного та кількісного підбору компонентів, який би забезпечив комплексний вплив на уражені органи, внаслідок чого досягається широкий спектр та високий рівень специфічної активності одночасно з гарантованою відсутністю негативних побічних ефектів та протипоказань.

Поставлене завдання вирішується тим, що гепатозахисний засіб, що містить фосфоліпіди сої, сіль тіаміну (вітамін В₁), піридоксину гідрохлорид (вітамін В₆) та α-токоферолу ацетат (вітамін Е), у відповідності з винаходом додатково містить флакумін та олію соєву, а як сіль тіаміну використовують тіаміну бромід при такому співвідношенні компонентів, мас %:

Фосфоліпіди сої	50,0-80,0
Флакумін	6,3-7,7
Тіаміну бромід (вітамін В ₁)*	1,24-1,52
Піридоксину гідрохлорид (вітамін В ₆)*	1,24-1,52
α-Токоферолу ацетат (вітамін Е)*	1,24-1,52
Олія соєва	Решта

* - Далі вітамін В₁, вітамін В₆, вітамін Е

Технічний результат, якого досягають при здійсненні винаходу, полягає у розширенні спектра та підвищенні рівня специфічної активності, гарантованій відсутності негативних побічних ефектів та протипоказань.

Заявляемий гепатозахисний засіб "Ліпофен" рекомендовано для використання у комплексній терапії хворих гострим гепатитом в період рековалесценції, хронічним гепатитом інфекційної та токсичної етіології, при ураженнях печінки внаслідок діабету, алкоголізму та інших захворювань. Засіб може застосовуватися при радіаційному синдромі, при токсемії під час вагітності, в гериатричній терапії для профілактики передчасного старіння.

Наводимо конкретні приклади здійснення винаходу.

Приклад 1. До реактора завантажують спирт етиловий, фосфоліпіди сої, вітамін В₁, вітамін В₆, вітамін Е та флакумін. Одержану суміш нагрівають і перемішують до повної гомогенізації, після чого вводять олію соєву і знову перемішують. Одержаний гомогенат упарюють під вакуумом до вилучення розчинника і утворення густого в'язкого розчину, яким заповнюють желатинові капсули.

Заявляемий засіб має таке співвідношення компонентів мас %:

Фосфоліпіди сої (ВФС 42У-1/37-908-98)	60,0
Флакумін (ФС 42-2858-92)	7,7
Вітамін В ₁ (ФС 42-2413-85)	1,24
Вітамін В ₆ (ГФ Х, с 566)	1,24
Вітамін Е (ФС 42-2495-87)	1,24
Олія соєва (ГОСТ 7825-76)	Решта

Приклад 2. До реактора завантажують спирт етиловий, фосфоліпіди сої, вітамін В₁, вітамін В₆, вітамін Е та флакумін. Одержану суміш нагрівають і перемішують до повної гомогенізації, після чого вводять олію соєву і знову перемішують. Одержаний гомогенат упарюють під вакуумом до вилучення розчинника і утворення густого в'язкого розчину, яким заповнюють желатинові капсули.

Заявляемий засіб має таке співвідношення компонентів мас %:

Фосфоліпіди сої	69,0
Флакумін	7,0
Вітамін В ₁	1,38
Вітамін В ₆	1,38
Вітамін Е	1,33
Олія соєва	Решта

Приклад 3. До реактора завантажують спирт етиловий, фосфоліпіди сої, вітамін В₁, вітамін В₆, вітамін Е та флакумін. Одержану суміш нагрівають і перемішують до повної гомогенізації, після чого вводять олію соєву і знову перемішують. Одержаний гомогенат упарюють під вакуумом до вилучення розчинника і утворення густого в'язкого розчину, яким заповнюють желатинові капсули.

Заявляемий засіб має таке співвідношення компонентів мас %:

Фосфоліпіди сої	80,0
Флакумін	6,3
Вітамін В ₁	1,52
Вітамін В ₆	1,52
Вітамін Е	1,52
Олія соєва	Решта

Якісний та кількісний склад заявляемого засобу "Ліпофен" повністю вирішує поставлене у винаході завдання по створенню високоефективного гепатозахисного засобу, який має замінити імпортований препарат "Есенціале форте" в капсулах.

Основна діюча речовина заявляемого засобу - фосфоліпіди сої (так звані "есенційні фосфоліпіди"), відіграють важливу фізіологічну роль в живому організмі: формують упорядковані структури в водному середовищі організму, з них сформовані плазматичні мембрани клітин та органел, вони входять у склад багатьох мембранних ферментів, всіх ліппротеїдів, є одним з основних компонентів жовчі, сприяють емульгуванню харчових жирів, являються одним з основних джерел деяких клітин в анаеробних умовах,

виконують гормональні, регуляторні, стабілізаційні, транспортні та інші функції.

Такі властивості фосфоліпідів обумовили їх місце у створенні препаратів для лікування захворювань печінки. Засіб "Есенцале" ("Natemann", Німеччина), створений у 1966 році на основі фосфоліпідів сої в комбінації з вітамінами, фактично став одним з основних терапевтичних засобів у лікуванні захворювань печінки.

Автори винаходу розробили оригінальну технологію одержання "есенційних" фосфоліпідів сої, які стали одним з основних компонентів заявляемого засобу "Ліпофен". Кількісний вміст фосфоліпідів в цьому засобі в межах заявляемих значень (60-80%) забезпечує необхідний терапевтичний ефект.

До складу заявляемого засобу введено як активну речовину препарат "Флакумін" на основі флавоноїдів скумпії, який застосовують як жовчогінний засіб. Флакумін має антиоксидантні властивості, виявляє гепатозахисну та протизапальну дію. Авторами були проведені дослідження по застосуванню різних речовин флавоноїдної природи, але Е експерименті саме флакумін показав найкращі результати. Причому його гепатозахисний ефект у складі заявляемого засобу є не сумарним, а синергічним.

Відомо, що велика група речовин флавоноїдної природи, в тому числі і флавоноїди скумпії (флакумін), практично нерозчинні в водному середовищі і солевих розчинах, схильні до деструктивних процесів, наприклад, до автоокислення під впливом кисню в лужних, спиртових та водноспиртових розчинах. Внаслідок цього значно зменшується їх біодоступність, особливо при пероральному застосуванні за рахунок біодеструкції фенольної частини бактеріями та комплексоутворення з іншими речовинами, присутніми в шлунково-кишковому тракті.

В заявляемому засобі присутність поверхнево-активних фосфоліпідів з їх виключною спорідненістю до біомембран різко підвищила біодоступність флавоноїдів. З свого боку, флакумін сприяє кращому збереженню поліненасичених кислот засобу. Таким чином, в заявляемому засобі спостерігається ефект синергизму за рахунок взаємного посилення дії компонентів, підвищення стабілізації засобу. Кількісний вміст флакуміну в заявляемому засобі визначений експериментально і є необхідними і достатнім для виконання функції компоненту.

До складу заявляемого засобу, як і в прототипі, введено вітамін В₁, вітамін В₆ та вітамін Е. Кожен з цих компонентів відіграє неабияку роль у досягненні необхідного рівня і спектра специфічної активності заявляемого засобу.

Вітамін Е (α -токоферолу ацетат) як сильний антиоксидант, приймає активну участь у регулюванні білкового, ліпідного та енергетичного обміну. Підчас досліджень були одержані дані, що спільне застосу-

вання флакуміну та вітаміну Е більш ефективно при токсичному ураженні печінки щурів, ніж при застосуванні кожного з цих компонентів окремо.

Вітамін В₁ та вітамін В₆ застосовують при лікуванні гострих і хронічних гепатитів, вони приймають участь у регулюванні білкового та жирового обміну, поліпшують ліпідний обмін при атеросклерозі. Кількісний вміст вітамінів у складі заявляемого засобу не відрізняється від прототипу і сприяє досягненню необхідного результату. Вітамін В₁ у вигляді бромістої солі таміну, який використовують в заявляемому засобі, по дії є еквівалентним таміну нітриту, який використовують в прототипі. Для виконання функції вітаміну В₁ можливе також використання таміну хлориду (Машковський М.Д.).

Необхідно мати на увазі, що вітаміни В₁, В₆ та Е відносяться до речовин, які в окремих випадках викликають алергічні реакції, мають ряд протипоказань. Окрім того, їх не рекомендують застосовувати сумісно, наприклад, В₁, В₆ та В₁₂, як в прототипі (Маяковский М.Д.). В основному це відноситься до парентерального способу введення препаратів, але і при пероральному прийомі спостерігаються аналогічні явища.

Дослідження заявляемого засобу в цьому аспекті показали, що його якісний та кількісний вміст завдяки взаємодії компонентів гарантує повну відсутність негативних побічних ефектів та протипоказань. Треба прийняти до уваги і те, що до складу засобу введено мінімальну кількість компонентів, які ці явища викликають, без зниження рівня та звуження спектра специфічної активності.

До складу заявляемого засобу як розчинник введено соєву олію, яка регулює текучість субстанції (фосфоліпідів) і, завдяки спорідненості з нею, є додатковим джерелом поліненасичених кислот.

Проведені фармакологічні дослідження свідчать, що по терапевтичним властивостям заявляемий засіб "Ліпофен" не поступається прототипу "Есенцале форте" в капсулах, а по деяким показникам перевищує його.

Відомо, що в основі патогенезу токсичного гепатиту лежить різка активація процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), ушкодження гепатоцитів і мітосомальних мембран детоксируючої функції печінки, порушення біоенергетики та тканинного дихання, ушкодження сполучної тканини печінки зі змінами її метаболізму циротичного характеру. Фармакологічні властивості та спрямованість фармакотерапевтичних ефектів "Есенцале" і "Ліпофену" є підставою для їх застосування при вищевказаних показаннях. Це підтверджується результатами досліджень антиоксидантних властивостей та гідролітичної активності компонентів "Ліпофену" у рівних комбінаціях на моделі ураження мітосом чотирьохлористим вуглецем.

Таблиця

Вплив засобів порівняння на перекисне окислення ліпідів мікросом

Препарати	LD ₅₀ мг/мл
Есенціале форте в капсулах	5,4
Субстанція фосфоліпідів сої	9,2
Вітамін В ₁	2,6
Вітамін В ₆	11,5
Вітамін Е	1,5
Флакумін	0,05
Ліпофен	0,03

LD₅₀ - концентрація препаратів в мг/мл, яка інгібує процеси перекисного окислення ліпідів мікросом на 50%.

Результати досліджень, наведені в таблиці, свідчать, що кожен з засобів порівняння виявляє більш низький антиоксидантний ефект, ніж заявляемый засіб, який перевищує всі об'єкти порівняння по рівню інгібування процесів перекисного окислення ліпідів.

При дослідженні якості заявляемого засобу "Ліпофену" і засобу - прототипу "Есенціале" в процесі зберігання були одержані такі результати. При дослідженні показника терміну розпадаємості капсул обох засобів було виявлено, що після повного руйнування капсул розчинення оболонки вміст капсул "Ліпофену" плавав у вигляді невеликих грудочок, в той час як вміст капсул "Есенціале" залишався у вигляді суцільного циліндра, що негативно впливало на рівень біодоступності активної речовини. Таким чином, якість заявляемого засобу після 1 року зберігання перевищує якість засобу - прототипу.

Клінічні дослідження гепатозахисного засобу "Ліпофен" були проведені у ряді медичних установ України. В Інституті геронтології АМН України досліджували гіпохолестеринемічну дію "Ліпофену" при застосуванні його хворими на коронарний атеросклероз із стабільною стенокардією ІІ-ІІІ функціонального класу, зі значним порушенням холестеринового обміну. Вік хворих перевищував 50 років. Результати досліджень свідчили про значне поліпшення клінічного статусу хворих, що виявилось у зменшенні частоти, інтенсивності та тривалості нападів стенокардії у 60% хворих (частота нападів зменшилась у 2 і більше рази). Відповідно зменшилась у 2,2 рази кількість нітрогліцерину, який приймали хворі. Таким чином, результати проведених клінічних досліджень підтвердили наявність поліліпідемічної дії "Ліпофену" і можливість його застосування у комплексній терапії хворих ХІХС з порушенням обміном ліпідів.

В Українському науково-дослідному інституті гастроентерології АМН України були проведені дослідження по застосуванню "Ліпофену" хворими на хронічний активний гепатит (ХАТ) та хронічний персистуючий гепатит (ХПГ) з тривалістю захворювання від 2 до 20 років. Після лікування "Ліпофеном" поліпшилось самопочуття у 88,9%; хворих на ХАТ та у 92,9% хворих на ХПГ; зникли або значно зменшились слабкість, нудота, біль у правому підребер'ї,

носова кровотеча, печія, нормалізувалось випорожнення та ін. Результати досліджень свідчать про можливість застосування "Ліпофену" у комплексній терапії хворими на ХАТ та ХПГ і доцільність заміни ним імпортного засобу "Есенціале" в капсулах.

В Інституті терапії АМН України проведені дослідження застосування "Ліпофену" 53 хворими на хронічні захворювання печінки: хронічний алкогольний гепатит та хронічний реактивний гепатит на фоні запальних захворювань жовчного міхура та жовчно-відвідних шляхів, цукрового діабету. Після лікування "Ліпофеном" зникли або значно зменшились скарги на різку загальну слабкість, швидку стомлюваність, зниження працездатності, диспепсичний синдром, нудота та ін. В результаті проведених досліджень було зроблено висновок про можливість широкого застосування "Ліпофену" при лікуванні хворих на хронічні захворювання печінки.

Таким чином, у винаході виконується завдання по створенню високоефективного гепатозахисного засобу на основі Фосфоліпідів сої, який має замінити імпортний препарат "Есенціале" в капсулах.

Література:

1. Патент України №13347, кл. А61К35/64. Оpubл. Бюл "Промислова власність", №1, 1997.
2. Патент Российской Федерации №2032419, кл. А61К35/78. Офиц. бюл. №10, 1995.
3. Патент Российской Федерации №1510147, кл. А51К35/78. Офиц. бюл. №22, 1994.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей. Т.1. - Харьков: Торсинг, 1997. - С.517.
5. Авторское свидетельство СССР №1803120, кл. А61К35/78. Офиц. бюл. №11, 1993.
6. Соколов С.Я., Замотаев И.П. Справочник по лекарственным растениям. М.: Медицина, 1985. - С.445-446.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей. Т.1. - Харьков: Торсинг, 1997. - С.514-515.
8. Патент України №4634, кл. А61К35/78. Оpubл. Бюл. "Промислова власність", №7-1, 1994.
9. Патент України №10984, кл. А61К35/73. Оpubл. Бюл. "Промислова власність", №4, 1996.
10. Rote Liste. Verzeichnis von Fertigarzneimitteln der Mitglieder des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. Editio Cantor. Aulendorf/Wurt. 1990. N 56024 (прототип).

Комп'ютерна верстка С. Волобуєв

Підписне

Тираж 39 прим

Міністерство освіти і науки України

Державний департамент інтелектуальної власності, Львівська площа 8, м. Київ, МСП, 04655, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119

