



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 87298

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 9/08

A61K 36/24 (2009.01)

A61K 36/28 (2009.01)

A61K 36/31 (2009.01)

A61K 36/38 (2009.01)

A61K 36/53 (2009.01)

A61K 36/66 (2009.01)

A61K 36/882 (2009.01)

A61P 15/02 (2009.01)

A61P 31/04 (2009.01)

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

(54) ФІТОТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

1	2
(21) a200610550	квітки ромашки 2,2-2,6
(22) 05.10.2006	трава барвінку малого 1,8-2,2
(24) 10.07.2009	трава чистотілу 1,8-2,2
(46) 10.07.2009, Бюл.№ 13, 2009 р.	трава звіробою 1,8-2,2
(72) ПІСКОВАЦЬКИЙ ЮРІЙ ГЕОРГІЙОВИЧ, ВИШ- НЕВСЬКА ЛІЛІЯ ІВАНІВНА, ГЕОРГІЯНЦ ВІКТОРІЯ АКОПІВНА, ЧИСТЯКОВ ОЛЕКСІЙ ГЕННАДІЙОВИЧ	трава деревію 2,2-2,6
(73) ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДА- ЛЬНІСТЮ НАУКОВО-ВИРОБНИЧА ФАРМАЦЕВ- ТИЧНА КОМПАНІЯ "ЕЙМ"	трава грициків 2,2-2,6
(56) UA A 36815 16.04.2001	трава материнки 2,0-2,4
UA A 67264 15.06.2004	квітки нагідків 2,2-2,6
UA A 5553 15.03.2005	водно-спиртова суміш до 100мл.
(57) 1. Фітотерапевтичний засіб для лікування гіне- кологічних захворювань, що містить складну на- стойку композиції лікарських рослин, у тому числі квіток ромашки, який <b>відрізняється</b> тим, що до складу композиції додатково входять кореневища аїру, трава барвінку малого, трава звіробою, трава чистотілу, трава деревію, трава грициків, трава материнки, квітки нагідків при наступному співвід- ношенні компонентів (г на 100мл засобу):	2. Фітотерапевтичний засіб за п. 1, який <b>відрізня- ється</b> тим, що містить компоненти при наступному співвідношенні (г на 100мл засобу):
кореневища аїру 2,0-2,4	кореневища аїру 2,2
	квітки ромашки 2,4
	трава барвінку малого 2,0
	трава чистотілу 2,0
	трава звіробою 2,0
	трава деревію 2,4
	трава грициків 2,4
	трава материнки 2,2
	квітки нагідків 2,4
	водно-спиртова суміш до 100мл.

Винахід відноситься до медицини та фармації, а саме до лікарських засобів рослинного походження, призначених для лікування гінекологічних захворювань, зокрема у комплексній терапії кольпітів, вульвовагінітів, вульвітів, ерозій шийки матки, ендометріозів, цервіцитів, сальпінгоофоритів і гіперполіменореї та може бути використаний у

комплексній терапії у клімактеричному періоді для стабілізації загального стану організму.

В структурі гінекологічних патологій перше місце займають запальні процеси, які зустрічаються у 60-65% гінекологічних хворих. Запальні гінекологічні патології у більшості випадків носять хронічний характер і вимагають тривалого лікування. Як правило, лікування цих захворювань проводиться

(19) UA (11) 87298 (13) C2

за допомогою синтетичних лікарських засобів, а саме антибіотиків, сульфаніламідних препаратів та ін.. Але при використанні препаратів вказаних груп, поряд з лікувальними властивостями, досить часто спостерігаються прояви токсичних реакцій на різні важливі функції організму, що призводить до зниження імунітету та послаблення роботи важливих органів (печінки, серця, нирок та ін.). Це спонукає до створення таких лікарських препаратів, які поряд з проявом лікувальних властивостей були б джерелом постачання корисних для організму речовин, тим самим зміцнювали імунну систему та підтримували роботу всіх функцій ослабленого хворою організму.

На сьогоднішній день таким вимогам відповідає фітотерапія. Використання лікарських рослин при лікуванні гінекологічних захворювань - важливе доповнення до лікарської терапії, оскільки збори лікарських рослин виявляють багатосторонню дію, розширюючи тим самим терапевтичні можливості лікування.

Відомий цілий ряд зборів лікарських рослин, які використовують у фітотерапії запальних захворювань жіночих статевих органів. Відомий, наприклад, збір, який містить по одній частині трави шавлії, листя лагохилусу, квіток нагідків, трави кропиви, трави звіробою та дві частини трави деревію [1]. Збір поліпшує кровообіг у малому тазі, зміцнює судинну стінку і має антисептичні та десенсибілізуючі властивості. Водний настій збору приймають всередину по 100мл тричі на день протягом двох місяців.

Відомий також збір, рекомендований при вагітності, вульвіті та ендочервіциті, який містить траву споришу, траву кістянка кам'янистого - по 5 частин, листя берези, траву перстачу гусячого, квітки ромашки - по 4 частини, траву звіробою, траву чорноголівки - по 3 частини, траву герані сибірської, траву материнки, траву череди - по 2 частини [2]. Водний настій збору призначений для зовнішнього використання.

В якості спільного недоліку наведених зборів, які застосовуються у формі водних настоїв, можна зазначити їх помірну терапевтичну дію внаслідок низького ступеню екстрагування водою з лікарських рослин біологічно активних речовин (БАР) на відміну від спиртових екстрактів - настоек, які є більш концентрованою лікарською формою.

Відомий лікарський засіб Рекутан [3], який складається з водно-спиртового екстракту ромашки і має антисептичну, протизапальну, ранозагоювальну та дезодоруючу дію. Засіб показаний для використання при запальних захворюваннях порожнини рота, верхніх дихальних шляхів, травного тракту та у акушерсько-гінекологічній практиці при лікуванні кольпітів, церевітів, ендочервітів, ерозій шийки матки та ін.

Недоліком відомого засобу можна вважати звужений спектр терапевтичної дії внаслідок використання БАР лише однієї лікарської рослини - ромашки.

Завданням винаходу є створення нового фітотерапевтичного засобу «Гінекофит» для лікування гінекологічних захворювань, виконаного у формі складної настійки з оригінальної композиції лікар-

ських рослин, завдяки чому новий засіб набуває широкого спектру фармакологічної дії, забезпечуючи вплив на всі ланки патогенезу, насамперед запальних захворювань жіночих статевих органів.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що у фітотерапевтичному засобі для лікування гінекологічних захворювань, що містить складну настійку композиції лікарських рослин, у тому числі квіток ромашки, винаходом передбачено, що до складу зазначеної композиції додатково входять кореневища айру, трава барвінку малого, трава звіробою, трава чистотілу, трава деревію, трава грициків, трава материнки, квітки нагідків при наступному співвідношенні компонентів (г на 100мл готового засобу):

кореневища айру	2,0-2,4
квітки ромашки	2,2-2,6
трава барвінку малого	1,8-2,2
трава чистотілу	1,8-2,2
трава звіробою	1,8-2,2
трава деревію	2,2-2,6
трава грициків	2,2-2,6
трава материнки	2,0-2,4
квітки нагідків	2,2-2,6
водно-спиртова суміш	до 100мл.

Згідно з винаходом, оптимальний варіант заявленого засобу містить складну настійку з композиції лікарських рослин наступного складу (г на 100мл засобу):

кореневища айру	2,2
квітки ромашки	2,4
трава барвінку малого	2,0
трава чистотілу	2,0
трава звіробою	2,0
трава деревію	2,4
трава грициків	2,4
трава материнки	2,2
квітки нагідків	2,4
водно-спиртова суміш	до 100мл.

Якісний склад компонентів заявленого засобу визначений експериментальним шляхом.

Кількісний вміст компонентів вибраної композиції лікарських рослин визначено експериментальним шляхом, виходячи з наступних критеріїв: досягнення необхідного рівня терапевтичної активності заявленого засобу, забезпечення його мінімальної токсичності, дотримання вимог технологічності одержання засобу у промислових умовах. У ході експериментів були визначені інтервали кількісних значень кожного з рослинних компонентів, які відповідають наведеним вище критеріям. Використання позаінтервальних значень кількісного вмісту компонентів призводить до порушення тих чи інших вимог. Зменшення вмісту компонентів у засобі викликає зниження його загальної фармакологічної активності. Збільшення значень компонентів понад заявлені інтервали суттєво не впливає на підвищення рівня фармакологічної активності і є економічно недоцільним, до того ж у цьому випадку виникає можливість ризику підвищення токсичності засобу, зокрема, це стосується збільшення вмісту чистотілу. З іншого боку, кількісне збільшення вихідних компонентів порушує економічність технології одержання заявленого

засобу внаслідок надмірного поглинання екстрагенту великою кількістю рослинної сировини.

Авторами визначено оптимальний склад заявленого засобу, який знаходиться на стадії завершення клінічних випробувань.

Заявлений засіб виконаний у формі спиртової настойки з композиції лікарських рослин. У ході досліджень авторами було визначено, що саме така лікарська форма найбільше відповідає поставленим вимогам до забезпечення необхідної фармакологічної активності, оптимізації технології, достатнього рівня стерильності та терміну зберігання.

Експериментальним шляхом в якості оптимального екстрагенту з ряду органічних розчинників був вибраний спирт етиловий.

Авторами був досліджений процес одержання заявленого засобу «Гінекофіт» з використанням у якості екстрагента спирту етилового різної концентрації: 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90%. Оптимальним варіантом екстрагента можна вважати спирт етиловий 70%. Він забезпечує вичерпну екстракцію комплексу біологічно активних речовин з вибраної лікарської сировини, який має необхідну фармакологічну дію і обумовлює достатній термін зберігання одержаного засобу.

Лікарські рослини, спиртові екстракти яких входять до складу нового засобу «Гінекофіт», дозволені до використання у фармацевтичному виробництві і можуть бути компонентами інших лікарських засобів, проте саме заявлений їх якісний та кількісний склад дозволяє одержати новий засіб для лікування гінекологічних захворювань. Склад заявленого засобу є новим, невідомим з джерел інформації.

Заявлений засіб одержують наступним чином. Відважують необхідну кількість кожного з рослинних компонентів, всі компоненти подрібнюють, змішують, завантажують у екстрактор і заливають розрахованою кількістю екстрагента. Сировину залишають для намоочування і настоювання. Засіб готують, декілька разів повертаючи одержаний спиртовий витяг (екстракт) на сировину, тобто в умовах циркуляції.

Одержаний засіб є складною настоякою у вигляді прозорої рідини бурого кольору зі специфічним запахом.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1.

Для одержання 1л засобу «Гінекофіт» подрібнену рослинну сировину відважують зі збільшенням на технологічні витрати (у прикладі не наведені): 22,0г кореневищ айру, 24,0г квіток ромашки, 20,0г трави барвінку малого, 20,0г трави звіробою, 20,0г трави чистотілу, 24,0г трави деревію, 24,0г трави грициків, 22,0г трави материнки, 24,0г квіток нагідків. Всі компоненти перемішують, завантажують у екстрактор, заливають 1,2л 70% спирту етилового і залишають для намоочування і настоювання протягом 15 годин. Після цього одержаний екстракт зливають і повертають на сировину. Операцію зливу і повернення екстракту на сировину (циркуляцію) по мірі заповнення нижньої частини екстрактора повторюють протягом 20 годин. Оде-

ржаний кінцевий екстракт при необхідності доводять спиртом етиловим 70% до 1л.

Приклад 2.

Противапальну активність заявленого засобу «Гінекофіт» оцінювали за його антипроліферативною та антиексудативною дією на двох моделях запалення: «ватної гранульоми» (антипроліферативна дія) та «ультрафіолетової еритеми» (антиексудативна дія).

Вивчення антипроліферативної дії.

Експерименти проводили на щурах-самцях масою 180-200г, яким під шкіру спини імплантували стерильний рулончик фільтрувального паперу, насиченого 1%-ним розчином карагеніну. Маса кожного сухого рулончика складала 45-50мг.

Було сформовано 5 груп дослідних тварин: 1 група - тварини, які одержували засіб «Гінекофіт» у дозі 1мл/кг (n=7); 2 група - «Гінекофіт» у дозі 0,5мл/кг (n=7); 3 група - засіб «Гінекофіт» у дозі 0,1мл/кг (n=7); 4 група - препарат порівняння Рекутан у дозі 1мл/кг (n=6); 5 група - спиртовий (негативний) контроль, тварини отримували спирт в адекватній дозі (n=6); 6 група - позитивний контроль (n=6); де n - кількість тварин у групі. Досліджувані засоби вводили внутрішньошлунково профілактично протягом 7 діб і за годину до імплантації рулончика та щоденно двічі на добу протягом наступних 7 діб після операції. Рулончики та оточуючу грануляційну тканину вилучали через 7 днів після імплантації.

Визначали вагу вологої та висушеної до постійної маси гранульоми протягом 130год.

Результати дослідів наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Антипроліферативна дія  
заявленого засобу «Гінекофіт» на  
моделі ватної гранульоми у щурів (M±m)

Дослідна група	Маса гранульоми, мг	
	вологої	сухої
«Гінекофіт», 1мл/кг	346,7±14,91	40,0±4,04* **
«Гінекофіт», 0,5мл/кг	433,6±17,02	56,9±4,14*, **
«Гінекофіт», 0,1мл/кг	514,3±27,00	95,7±8,12*, **
Рекутан, 1мл/кг	369,7±18,69	46,8±2,61*, **
Спиртовий контроль	641,2±25,81	89,7±7,26
Позитивний контроль	599,0±47,28	97,0±9,31

Примітка:

\*p≤0,05 у порівнянні з групою позитивного контролю

\*\*p≤0,05 у порівнянні з групою спиртового контролю

Було встановлено, що засіб «Гінекофіт» у дозі 0,5мл/кг та 1мл/кг достовірно пригнічує розвиток фіброзно-грануляційної тканини навколо чужорідного тіла у порівнянні з позитивним контролем (таблиця 1) на 41,3% і 58,7%, відповідно; у дозі 0,1мл/кг не призводить до суттєвого зменшення гранульоми - вага сухої гранульоми практично не

відрізняється від ваги гранульоми у позитивному контролі і різниця складає 1,3%.

Препарат Рекутан у дозі 1мл/кг за антипроліферативними властивостями дещо поступається заявленому засобу у аналогічній дозі. Маса сухої гранульоми після застосування Рекутану на 51,7% менша, ніж у групи позитивного контролю, і на 7,0% більша, ніж у засобу «Гінекофіт».

Таким чином, було встановлено, що заявлений засіб достовірно пригнічує розвиток фіброзно-грануляційної тканини навколо чужорідного тіла і не поступається ступенем пригнічення референтному препарату, тобто має виражену антипроліферативну дію.

Вивчення антиексудативної дії.

Вплив заявленого засобу «Гінекофіт» на запальний процес (антиексудативна дія) вивчали на моделі експериментальної еритеми, викликаній ультрафіолетовим опроміненням «УФ-еритема».

УФ-еритему відтворювали за методом Winter. Дослідження проводили на мурчаках масою 350-550г. Усі мурчаки були розділені на 4 групи, по 4 тварини в кожній (n=4). Тварини 1 та 2 груп отримували заявлений засіб «Гінекофіт» та препарат

порівняння Рекутан у дозі 1мл/кг відповідно, препарати давали після розведення до отримання концентрації спирту 7%; 3 група - тварини, що отримували 7% спирт в аналогічній дозі (спиртовий контроль); 4 група - контроль на патологію (позитивний контроль).

Препарати профілактично вводили тваринам перорально протягом 3-х діб відразу після опромінення, крім перорального введення здійснювали місцеве нанесення препаратів на опромінені ділянки шкіри, процедуру повторювали через 1 та 2 год.

Вираженість еритеми оцінювали за бальною шкалою через 2, 4 та 24 год.

Результати дослідів наведені в таблиці 2.

Аналіз даних таблиці 2 свідчить, що заявлений засіб «Гінекофіт» проявляє виражену антиексудативну дію, за якою перевершує препарат порівняння.

Таким чином, наявність вираженої антипроліферативної та антиексудативної дії заявленого засобу переконливо свідчить про достовірну протизапальну активність «Гінекофіту».

Таблиця 2

Антиексудативна дія заявленого засобу «Гінекофіт» на моделі УФ-еритеми у мурчаків

Варіанти експерименту	Вираженість еритеми і у різні інтервали часу після опромінення					
	2 год.		4 год.		24 год.	
	Бали, n=4	Середній бал	Бали, n=4	Середній бал	Бали, n=4	Середній бал
Гінекофіт, 1мл/кг	2 1,5 1 2		1,5 0 1,5 1,5		1,5 0 1,5 0	
		1,6±0,24*		1,1±0,38		0,8±0,43
Рекутан, 1мл/кг	2 1,5 3 1,5		1,5 1,5 1,5 1,5		0 1 1,5 1,5	
		2,0±0,35*		1,5±0,00*		1,0±0,35
Спиртовий контроль, 1мл/кг	1,5 2 3 3		1,5 2 3 3		1,5 1,5 3 3	
		2,4±0,38*		2,4±0,38*		2,3±0,43*
Позитивний контроль	1,5 3 3 3		1,5 3 3 3		1,5 3 3 3	
		2,6±0,38*		2,6±0,38*		2,6±0,38*

Примітка: \* - статистично достовірні відмінності у порівнянні з позитивним контролем при  $p \leq 0,05$ .

Приклад 3.

Вивчення репаративної активності.

Репаративну активність «Гінекофіту» вивчали на моделі лінійних шкірних ран у щурів. Досліди проводили на статевозрілих щурах-самках масою 180-200 г, які були розділені на 4 групи: 1 та 2 групи - тваринам на рани відразу після операції і потім щодня двічі на добу протягом 7 днів наносили «Гінекофіт» та референтний препарат Рекутан

відповідно, тварини цих груп також одержували внутрішньошлунково зазначені засоби у дозі 1мл/кг профілактично протягом 7 днів до нанесення ран і потім 1 раз на добу протягом усього періоду спостереження; 3 група - спиртовий контроль (контроль на вплив розчину спирту етилового при зовнішньому застосуванні та введенні внутрішньошлунково у дозі 1мл/кг; 70% етиловий спирт розводили водою у співвідношенні 1:10); 4 група -

позитивний контроль. Репаративну активність досліджуваних засобів оцінювали за різницею міцно-

сті раневого рубця у тварин дослідних та контрольних груп.

Результати дослідів наведені у таблиці 3.

Таблиця 3

Оцінка репаративної активності «Гінекофіту» у порівнянні з Рекутаном за ступенем міцності раневого рубця

Експериментальні групи	n	Міцність рубця, г/см	Збільшення міцності, % до контролю
«Гінекофіт»	10	299±8,4*	31
Рекутан	10	285±9,1*	25
Позитивний контроль	8	228±9,6	-
Спиртовий контроль	8	239±12,3	-

Примітка: \* - статистично достовірні відмінності у порівнянні з контрольними значеннями при  $p \leq 0,05$ .

Наведені дані свідчать про те, що «Гінекофіт» виявляє виражену репаративну активність, збільшуючи міцність раневого рубця, в результаті чого максимальне навантаження для його розриву збільшилось у середньому в 1,31 рази у порівнянні з позитивним контролем. За репаративною активністю «Гінекофіт» не поступається препарату Рекутан, який обумовлює збільшення максимального навантаження розриву раневого рубця у середньому в 1,25 рази. Етиловий спирт не виявив істотного впливу на загоювання ран.

Таким чином, в результаті проведених досліджень було встановлено, що препарат «Гінекофіт» при комбінованому застосуванні (всередину та місцево) має виражену репаративну активність, не поступаючись референтному препарату Рекутан.

Приклад 4.

Вивчення гемостатичної активності.

Гемостатичну активність заявленого засобу «Гінекофіт» вивчали за стандартною методикою

на моделі паренхіматозної кровотечі. Досліди проводили на половозрілих щурах-самках масою 230-250г. Тварини були поділені на 5 груп: 1 та 2 групи - тварини отримували «Гінекофіт» внутрішньо-шлунково у дозах 0,5 та 1,0мл/кг профілактично протягом 3-х днів, а в день проведення експерименту - за 30хв. до нанесення різаних ран печінки; 3 група - препарат порівняння Рекутан у дозі 1мл/кг; 4 група - спиртовий контроль (тварини отримували всередину адекватну кількість спирту етилового 70%, розведеного водою у співвідношенні 1:10); 5 група - позитивний контроль. Для кожної дослідної групи  $n=6$ .

Гемостатичну активність препаратів оцінювали за часом зупинки кровотечі, а також за масою крові, яка виділилась (шляхом зважування серветок до нанесення на рану та після) у порівнянні з інтактним контролем.

Результати дослідів надані у таблиці 4.

Таблиця 4

Вивчення гемостатичної активності заявленого засобу «Гінекофіт» у порівнянні з препаратом Рекутан

Експериментальна група	Кількість крові, що виділилась, мг	Час кровотечі, с
«Гінекофіт», 1мл/кг	342,5±70,42*	465,8±32,36*,**
«Гінекофіт», 0,5мл/кг	399,6±61,74*	771,7±63,56
Рекутан, 1мл/кг	430,8±132,91	943,3±142,53
Спиртовий контроль	450,8±35,03*	947,5±120,57
Інтактний контроль	135,8±28,62	865,8±44,93

Примітка: \* $p \leq 0,05$  у порівнянні з групою інтактного контролю

\*\* $p \leq 0,05$  у порівнянні з групою спиртового контролю

Результати дослідів в умовах паренхіматозної кровотечі, надані в табл.4 свідчать про те, що у тварин інтактного контролю тривалість кровотечі складала в середньому 865,8±44,93 с, при цьому виділилось 135,8±28,62мл крові. У групі спиртового контролю відмічалось значне збільшення часу кровотечі і кількості крові, що виділилась (на 9,4% та 231,9% відповідно у порівнянні з інтактним контролем). «Гінекофіт» у дозі 1мл/кг проявив вира-

жену гемостатичну дію, скорочуючи на 50,8% час кровотечі у порівнянні зі спиртовим контролем і на 46,19% - у порівнянні з інтактним контролем. При цьому в 1,24 рази зменшилась маса крові, що виділилась у порівнянні з групою спиртового контролю. За гемостатичною активністю «Гінекофіт» перевершив препарат порівняння Рекутан. Дослідним шляхом наведено, що «Гінекофіт» про-

являє виражену гемостатичну дію в умовах паренхіматозної кровотечі.

Таким чином, заявлено новий засіб «Гінекофіт» у формі складної настойки з лікарських рослин для лікування гінекологічних захворювань. Препарат має широкий спектр фармакологічної активності, практично нетоксичний, придатний для тривалого використання без побічних явищ і негативних ефектів. Препарат може бути виготовлений в умовах стандартного хіміко-фармацевтичного підприємства з використанням стандартного обладнання.

«Гінекофіт» може бути рекомендований для лікування гінекологічних захворювань, зокрема у комплексній терапії кольпітів, вульвовагінітів, вульвітів, ерозій шийки матки та ендоцервіцитів, це-

рвіцитів, сальпингоофоритів і гіперполіменореї та може бути використаний у комплексній терапії у клімактеричному періоді для стабілізації загального стану організму.

Джерела інформації:

1. Е.Т.Михайленко, В.Е.Радзинский, К.А.Захаров. Лекарственные растения в акушерстве и гинекологии. Киев, «Здоров'я», 1987. - С.171.

2. Б.А.Самура, В.Ф.Черных, И.П.Банний, М.М.Литвиненко, Б.Б.Самура, И.В.Киреев, И.А.Довженко. Фитотерапия в клинике внутренних болезней. Харьков, Изд-во НФаУ, «Золотые страницы», 2003. - С.176-177.

3. Компендиум Лекарственные препараты 2001/2002. Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова, Киев, «Морион», 2001. - С. Л-672.