



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **113135** (13) **C2**
(51) МПК (2016.01)
A61K 36/23 (2006.01)
A61P 17/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2016 00375	(72) Винахідник(и): Паламарчук Олена Павлівна (UA), Бітаєв Віктор Анатолійович (UA), Янішевська Нінель Олексіївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 18.01.2016	
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 12.12.2016	
(41) Публікація відомостей про заявку: 11.07.2016, Бюл.№ 13	(73) Власник(и): Паламарчук Олена Павлівна, пров. Жуковського, 13/16, кв. 62, м. Київ, 03022 (UA), Бітаєв Віктор Анатолійович, вул. Суворова, 13, кв. 84, м. Київ, 01010 (UA), Янішевська Нінель Олексіївна, просп. 40-річчя Жовтня, 89, кв. 87, м. Київ, 03127 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.12.2016, Бюл.№ 23	(74) Представник: Невинний Микола Якович, реєстр. №127
	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: RU 2 311 188 C, 27.11.2007 UA 54833 A, 17.03.2003 CN 102755408 A, 31.10.2012 CN 103341079 A, 09.10.2013 US 4 994 263 A, 19.02.1991 JP 2003137745 A, 14.05.2003 CN 105168615 A, 23.12.2015

(54) ФОТОСЕНСИБІЛІЗУЮЧА ЕКСТРАКТИВНА ФІТОКОМПОЗИЦІЯ

(57) Реферат:

Винахід належить до медицини, а саме до композиції з плодів пастернаку (*Pastinaca sativa* L.), яка містить комплекс сумарних фурукумаринів і супутніх летких і ліпідних компонентів, де ксантотоксин і бергаптен складають більше 55 мас. % лікарського засобу, ізопімпінелін 10-20 мас. %; імператорин 5-10 мас. %; остхол 10-15 мас. %, а супутні ефірні олії 2,0-3,0 мас. %. і ліпідні речовини 2,5-3,5 мас. %.

UA 113135 C2

Винахід належить до медицини, а саме до створення лікарських засобів, одержуваних з рослинної сировини і рекомендованих для лікування хронічних захворювань шкіри різної етіології. Пропоноване технічне рішення забезпечує розширення арсеналу рослинних лікарських засобів для лікування псоріазу, вітиліго, гніздової плішивості та ін. за рахунок розширення джерела сировини, більш спрощеного, раціонального технологічного процесу з підвищеним процентом виходу і розширеним комплексом активних інгредієнтів цільового продукту.

З рівня техніки відомий лікарський засіб "Бероксан" і спосіб його одержання (1, 2, 3), активні компоненти якого (фурукумарини) виділені з плодів Пастернака посівного (*Pastinaca sativa* L.) сорту "Гернсейський" - дворічної трав'янистої рослини родини селерових, Зонтичних (*Umbelliferae* L., *Ariaceae* L.). Препарат Бероксан (суміш двох чистих фурукумаринів - бергаптену та ксантотоксину) фотосенсибілізує дію в поєднанні з дозованим ультрафіолетовим (УФ) опроміненням призначений для використання в медичній практиці. Його застосування засноване на властивості фурукумаринів сенсibiliзувати шкіру до дії світла і стимулювати утворення меланоцитами ендогенного пігменту шкіри (похідного триптофану) - меланіну та сприяти виділенню в кров факторів росту, які посилюють проліферацію меланоцитів та інших клітин (кератиноцитів, фібробластів), що веде до відновлення пігментації шкіри при вітиліго, лікуванню гніздової алопеції та інших шкірних захворювань. Зазначена дія фурукумаринів обумовлена їх здатністю взаємодіяти з нуклеїновими кислотами і викликати внаслідок цього не тільки підвищення чутливості шкіри до УФ-променів, але і нормалізацію процесів проліферації клітинних елементів, що властиво й іншим препаратам, які містять кумаринові сполуки (індивідуальні препарати ксантотоксину): Пувален, Метоксален, Оксорален, Ламадін (випускаються за кордоном) і інші. Лікувальну дію фурукумаринів пояснюють їх взаємодією з тиміновими основами ДНК при УФ-опроміненні, в результаті чого послаблюється процес реплікації ДНК і знижується частота мітозів в клітинах епідермісу. Отримують Бероксан та інші препарати стандартним промисловим способом вилучення кумаринів шляхом екстракції органічними розчинниками (етанол, метанол, хлороформ, петролейний ефір, бензол та ін.) з плодів пастернаку з подальшим тривалим трудомістким хроматографуванням, елююванням і кристалізацією цільового продукту (одиночних кумаринів).

Однак, Бероксан (як і інші подібні препарати) обмежений у використанні через наявність ряду побічних явищ: порушення сну, підвищена збудливість, блювання, запаморочення, головний біль, тахікардія, диспепсія та ін. Внаслідок жорсткого впливу індивідуальних речовин бергаптену і ксантотоксину на організм, Бероксан, зокрема, протипоказаний при гіперчутливості, виразкової хвороби шлунка і 12-палої кишки, гастриті, гепатиті, цукровому діабеті, виражених ендокринопатіях, туберкульозі, артеріальній гіпертензії, катаракті, кахексії; неприпустимість застосування при вагітності, в період лактації, при ХСН, захворюваннях крові, печінки, нирок і ЦНС, системному червоному вовчаку, злоякісних і доброякісних новоутвореннях. Не рекомендується застосовувати препарат дітям молодше 5 років і особам старше 50 років. Лікування повинне проводитися під ретельним лікарським контролем.

Виробництво Бероксану медичною промисловістю вкрай обмежене також через нестачу сировинної бази (пастернаку посівного сорту "Гернсейський") в Україні і ускладненою, трудомісткою і дорогою технологією його одержання.

Відомий також лікарський засіб (4) з рослинної сировини - плоди Жгун-кореня Монье (*Cnidium monnieri* (L. Cusson) - однорічної трав'янистої рослини родини Зонтичних, який отримують екстрагуванням кумаринів (екстракт сумарних кумаринів (більш як 85 мас. %), в якому основний фотосенсибілізуючий ефект належить остхолу (osthol) - до 90 %. Як випливає з патенту, отримана композиція має фотосенсибілізуючу дію і рекомендована для лікування псоріазу. Певний терапевтичний ефект - покращений клінічний симптом пацієнта з псоріазом (ступінь виліковності - 60 %, 96,7 % загальної ефективності) досягається за рахунок фізіологічних властивостей фурукумаринів і відповідних лікарських форм. Жгун-корінь Монье виростає на Далекому Сході, у Східному Сибіру, Японії, Монголії, Кореї; найбільш широко поширений в Китаї, де вважається лікарською рослиною і використовується в традиційній медицині.

До недоліків даного винаходу слід віднести наявність ряду побічних ефектів та відсутність сировинної бази для промислового виробництва лікарського засобу на території України, Західної Європи.

Як видно, препарати, які застосовувались до теперішнього часу, цільову фотосенсибілізуючу дію проявляють за рахунок виділених чистих фотодинамічно активних фурукумаринів (Бероксан: бергаптен, ксантотоксин) і характеризуються, при цьому, недостатньо високою активністю, однак досить високою токсичністю (руйнівною є дія на клітини

печінки). Зважаючи на рівень їх високої токсичності, вони мають досить обмежене застосування. Відомо, що поєднання фурукумаринів: 5-метоксипсорален (5-МОП, бергаптен), 8-метоксипсорален (8-МОП, ксантотоксин, метоксален), 4',5',8-триметилпсорален (ТМП), а також ізоімпіпінелін (5,8-диметоксипсорален, 5,8-ди-МОП), які часто використовуються в сучасній

лікарській практиці за рахунок вираженої фотосенсибілізуючої дії, обумовлює здатність інтеркалювати і утворювати міжспіральні зшивання з ДНК, причому, фізіологічний ефект досягається при наявності не одиначно активних речовин, а їх суми. Фотоактивні комплекси кумаринів здатні доставляти активну речовину (ліганд) до біологічної клітини і вивільняти її при опроміненні. У комплексі з іншими біоактивними речовинами змінюється їх редокс-потенціал на

напрямок окисно-відновних реакцій, відповідальних за протекторні властивості фурукумаринів в живих організмах (2, 3).

Задачею, поставленою в основу даного винаходу, є розширення асортименту фурукумаринових засобів рослинного походження шляхом створення більш ефективного засобу, який містить композицію з ряду активних інгредієнтів, зі збільшеним виходом цільового біологічно активного продукту (на 5-10 %) за рахунок розширення джерела сировини і пропонуваного раціонального спрощеного та більш економічного способу отримання фармакологічної композиції, що, у свою чергу, посилюючи спрямований терапевтичний вплив, зводить до мінімуму його побічний ефект.

Вирішення поставленої задачі досягається тим, що фотосенсибілізуючий лікарський засіб, який містить екстракт сумарних фурукумаринів, виділених з рослин родини селерових, згідно з даним технічним рішенням екстракт сумарних фурукумаринів виділений з плодів пастернаку посівного (*Pastinaca sativa* L.), і містить також ефірні олії і ліпідні компоненти. Лікарський засіб містить основні сумарні фурукумарини в наступному співвідношенні компонентів, мас. %: ксантотоксин 30-45 мас. %; бергаптен 25-40 мас. %; ізоімпіпінелін 10-20 мас. %; імператорин 5-10 мас. %; остхол 10-15 мас. %; додатково містить фурукумарини: сфондин, ізобергаптен, ксантотоксол - до 2 мас. %, а також ефірні масла (леткі ароматичні речовини) - 2,0-3,0 мас. % та ліпідні компоненти 2,5-3,5 мас. %.

Технічний результат лікарського засобу, що заявляється, полягає у тому, що в порівнянні з іншими фотосенсибілізуючими препаратами, даний препарат характеризується більш спрощеним способом отримання з підвищеним виходом цільового продукту і відрізняється високою фізіологічною активністю з м'якою біологічною дією та низькою токсичністю, що пов'язано з хімічним складом його біологічно активних речовин. Використання у складі пропонуваного засобу сумарних кумаринів виявляє комплексний багатофакторний позитивний вплив на організм, а присутність компонентів летких речовин (ефірних олій) і ліпідних компонентів пом'якшує цей вплив. Фармакологічний ефект фітопрепарату досягається не за рахунок однієї діючої речовини (або декількох, однорідних по складу), а завдяки комплексу речовин, що входять до складу рослини. Супутні речовини тією чи іншою мірою здатні міняти дію основних фізіологічно активних сполук. Потрапляючи в організм людини, багато з них виступають у ролі коферментів, підсилюють обмінні процеси. В даному випадку, супутні речовини, будучи присутніми в мінімальних кількостях, підсилюють терапевтичний ефект основних діючих фурукумаринових сполук. Так, ефірні олії активізують окислювально-відновні процеси, беруть участь у фотохімічних реакціях, є, або вихідними продуктами утворення багатьох біологічно активних речовин, або проміжними продуктами на шляху їх біосинтезу. Вони входять до складу ферментних систем, стероїдних гормонів, вітамінів D, E, K, антиокислювачів, жовчних кислот та ін. Дія основних і другорядних компонентів ефірних масел визначається в підсумовуванні або потенціюванні лікувального ефекту. Ефірні олії та їх компоненти легко проходять через епітелії капілярів, вільно долають плаценту - найнадійніший біологічний бар'єр і за допомогою транспортних молекул-носіїв, що знаходяться в біологічних мембранах, молекули ароматичних речовин проникають через клітинні мембрани і взаємодіють з рецепторами внутрішньоклітинних біологічних комплексів: ДНК, РНК, генів. Взаємодіючи з ферментною, ендокринною, імунною та іншими системами, леткі речовини мають жовчогінну, спазмолітичну, протизапальну, антимікробну, та ін. дії. Спирти у складі ефірних олій (октанол (10-15 %), гексанол (5 %) та ін.) заявлюваної субстанції, не тільки привносять своєрідність її запаху, але і сприяють прояву антисептичної дії в боротьбі з бактеріальною та вірусною інфекціями, надають знеболюючу, анестезуючу, а також діуретичну (сечогінну) і тонізуючу дію, сприяють стимуляції імунної системи, регулюють гормональну діяльність. Ліпіди - біологічно активні речовини, необхідні для регуляції жирового обміну, легко проникають в епідерміс і стають основними структурними компонентами клітинних мембран, виступають розчинниками вітамінів A, D, E. Жири (ліпідні комплекси) виконують важливі структурні функції у складі мембранних утворень клітини, в субклітинних органелах; функціонують як агенти, що

запобігають окисленню жирів в живій клітині киснем. Разом з вуглеводами - це концентрований енергетичний і будівельний резерв життєдіяльності організму. Поряд з високою енергетичною цінністю, вони мають біологічну нешкідливість, здатні змінювати функціональний стан різних органів і систем, попереджати розвиток цілого ряду захворювань, сприяти загальному оздоровленню організму (2, 3). Завдяки наявності супутніх речовин, основні біологічно активні речовини (фотосенсибілізатори - фурукумарини) в даній заявленій композиції надають м'який вплив на хворий організм, виробляють щадне лікування. Терапевтичний ефект, який при цьому розвивається, більш стійкий, малотоксичний і відносно безпечний.

Отримують даний лікарський засіб таким чином.

Сировиною для одержання композиції (субстанції) служать плоди (як кондиційні, так і некондиційні відходи) пастернаку посівного *Pastinaca sativa* L., переважно сорту "Ранній круглий" ("Круглий") родини селерових. Рослину широко культивують як овочеву, пряно-ароматичну та лікарську в Україні та країнах Європи. Технологічний процес одержання композиції включає основні стадії:

1. Багаторазова рідинна екстракція рослинної сировини (етанолом).
2. Регенерація екстрагента з відпрацьованої сировини і отримання тотального витягання.
3. Отримання кубового екстракту (концентрована суміш водорозчинних і водонерозчинних фракцій) шляхом видалення екстрагента.
4. Обробка концентрату органічним розчинником.
5. Отримання цільового продукту (густа масляниста лікарська субстанція, що кристалізується).

Приклад отримання:

Екстрагують сировину (10 кг насіння) 80-96 % етанолом (до повного виснаження), витрата етанолу 26-28 л (28-30 кг). Після відстоювання і фільтрації отримують спиртове вилучення. Вихід вилучення - 33-35 л (26-28 кг).

У подальшому здійснюють згущення спиртового вилучення для отримання водорозчинної і водонерозчинної фракцій (кубовий залишок), вихід якого складає 1-1,2 кг. Далі здійснюють обробку кубового залишку органічним розчинником (3 рази по 3 кг при $t^{\circ} = 20-25^{\circ}\text{C}$). Вихід готового продукту (густа масляниста композиція буро-зеленого кольору) - 1,3-1,5 кг (сумарна кількість фурукумаринів - 5 % від кількості взятого насіння).

Експериментальне дослідження дії лікарського засобу, що містить сумарні кумарини.

1. В експериментальних дослідженнях було показано, що фурукумарини пастернаку підвищують чутливість шкіри до ультрафіолетових променів, що сприяє депігментації знебарвлених ділянок шкіри.

При вивченні специфічної (фотосенсибілізуючої) дії на щурах (масою 200-250 г) зазначено, що в групі контрольних тварин опромінення призводило до розвитку ледь помітної еритеми (табл. 1).

Таблиця 1

Фотосенсибілізуюча дія лікарської субстанції (на білих щурах) (бали)

№ п/п	Контроль	У шлунок		Нашкірна аплікація	
		субстанція	Водний шар	субстанція	Водний шар
1	2	3	2	3	4
2	1	2	3	3	4
3	2	3	4	2	3
4	2	3	3	4	4
5	2	4	3	2	3
6	2	3	4	3	3
7	1	2	3	3	4
8	1	2	3	3	4

У дослідних групах був відзначений добре виражений фотосенсибілізуючий ефект. Субстанція і водний шар при введенні в шлунок щурів і при нашкірній аплікації сенсибілізує шкіру щурів до УФ виражено при нашкірному застосуванні цього фармакологічного засобу.

2. В експерименті, при вивченні гострої токсичності, встановлено, що субстанція відноситься до групи малотоксичних сполук, LD_{50} його при введенні в шлунок складає для щурів (масою 180-200 г) - 3260 мг/кг, для морських свинок (масою 250-500 г) - 4100 ск/кг. Введення лікувальної дози (163 мг/кг) - 5 % LD_{50} щодня протягом 60 днів не викликало загибелі експериментальних

тварин. Тривале введення лікарського засобу тим же шляхом не викликало будь-яких токсичних явищ. З боку інших органів - серця, нирок, наднирників, щитовидної залози, сім'яників структурних змін не виявлено.

3. Про антитоксичну функцію печінки судили на підставі даних гексаналового сну у інтактних тварин, тривалість якого знижувалася від 51 ± 2 до $25,2 \pm 1,7$, тобто на 50,6 % відносно контрольних тварин. Збільшення тривалості гексаналового сну при введенні препарату свідчить про зниження антитоксичної функції печінки.

4. Досліди з вивчення протизапальної дії досліджуваного засобу проводили на моделі гострого запального набряку у щурів. Дослідження показали (табл. 2),

Таблиця 2

Вплив препарату на жовчовидільну функцію печінки щурів

Вивчені показники	Інтактні тварини	Після введення препарату оперованим тваринам	
		1 г	4 г
Інтенсивність секреції жовчі,	$2,43 \pm 0,42$	$1,65 \pm 0,28$ $P > 0,05$ -32,1	$1,9 \pm 0,41$ $P > 0,05$ -21,8
Вміст жовчних кислот,	$61,12 \pm 10,76$	$105,6 \pm 18,25$ $P < 0,01$ +72,8	$97,7 \pm 12,34$ $P < 0,05$ +59,85
Вміст холестерину жовчі, мг%	$10,87 \pm 1,91$	$44,1 \pm 6,87$ $P < 0,01$ +305,7	$36,7 \pm 4,81$ $P < 0,01$ +237,6

що субстанція володіє певною протизапальною активністю, яка полягає у здатності гальмування формалінового набряку (на четвертій годині відсоток інгібіції набряку становив $21,4 \pm 2,2$; на п'ятій - $24 \pm 2,6$, а через 24 години - $26,3 \pm 3,1$). При застосуванні в дозі $1/10$ ЛД₅₀ через 1 годину сприяє зниженню жовчовидільної функції печінки, а на 4-й годині відзначається тенденція до відновлення жовчовиділення.

5. Вивчалися також алергізуючі властивості лікарського засобу. Експеримент проводили на 12-ти морських свинках масою 258-350 г, яким 3-кратно наносили 10 % розчин лікарського засобу в хлороформі. Як показали дослідження, субстанція не викликала сенсibilізації шкірних покривів і не проявляла алергізуючої дії на місці нанесення, гіперемія і набряклість відсутні.

Лікарський засіб малотоксичний і може бути використаний не тільки у дорослому, але і в дитячому віці для лікування шкірних захворювань. У порівнянні з іншими фотосенсibilізуючими препаратами композиція відрізняється м'якістю біологічної дії, нешкідливістю, і мінімумом побічних ефектів, що пов'язано з хімічним складом його біоактивних речовин. Присутні в ній супутні компоненти летких і ліпідних сполук, в комплексі з діючими фурукумаринами, роблять позитивний вплив на функцію гепатобіліарної системи. Лікарський фотосенсibilізуючий засіб, отриманий з плодів пастернаку підготовлено для застосування в дерматологічній практиці при комплексному терапевтичному хронічних захворювань шкіри різної етіології. В порівнянні з існуючими аналогами даний, фітозасіб має ряд суттєвих переваг:

- належить до групи малотоксичних сполук;
- не має алергізуючих властивостей;
- має певну протизапальну дію;
- позитивно впливає на функції гепатобіліарної системи;
- має виражену специфічну (фотосенсibilізуючу) дію.

Дерматотропний фотосенсibilізуючий лікарський засіб реалізує принципово новий вплив на шкіру завдяки своїй здатності відновлювати фізіологічну рівновагу вільних радикалів в епідермальних клітинах (меланоцитах і кератиноцитах), сприяти відновленню втраченої пігментації при вітиліго, стимулювати ріст волосся при алопеції, пригнічувати надмірну проліферацію клітин в епідермісі при псоріазі. Пропонується для лікування вітиліго, алопеції (облисіння), псоріазі, грибовидному мікозі.

Джерела інформації:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства / Пособие для врачей. Изд. 13-е, новое. Харьков "Торсинг". - т. 2, 1997 г. - С. 223.

2. Соколов С.Я., Замотаев И.П. Справочник по лекарственным растениям (Фитотерапия). Москва "Медицина", 1985. - С. 249-251.

3. АС СССР № 226099, кл. А61К 27/14, публ. 05.09.1968 г.

4. Патент Российской Федерации № 2311188; кл. А61К 36/234, публ. 27.11.2007 г.; патенты-аналоги: EP 1486213 (АП; EP 1486213 (A4); EP1486213 (B1); US2012115940 (A1) (прототип).

5

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

10

1. Фотосенсибілізуєча екстрактивна фітокомпозиція, що містить екстракт сумарних фурукумаринів, отриманих з рослин родини селерових, яка **відрізняється** тим, що екстракт сумарних фурукумаринів виділений з плодів пастернаку посівного (*Pastinaca sativa* L.), і містить також ефірні олії і ліпідні компоненти.

2. Фотосенсибілізуєчий лікарський засіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що містить сумарні фурукумарини в наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

ксантотоксин	30-45
бергаптен	25-40
ізоімпініелін	10-20
імператорин	5-10
остхол	10-15.

3. Фотосенсибілізуєча екстрактивна фітокомпозиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що екстракт додатково містить фурукумарини: сфондин, ізобергаптен, ксантотоксол - до 2 мас. %.

15

4. Фотосенсибілізуєча екстрактивна фітокомпозиція за пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що вміст ефірних олій в екстракті - 2,0-3,0 мас. %.

5. Фотосенсибілізуєча екстрактивна фітокомпозиція за пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що вміст ліпідних компонентів в екстракті - 2,5-3,5 мас. %.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601