

Винахід відноситься до медицини та фармації, а саме до фармацевтичних композицій на основі насіння гіркокаштану звичайного для лікування та профілактики венозних патологій.

Проблема венозних захворювань є однією з актуальних у сучасній медицині. Кількість хворих, які страждають на венозні захворювання, в усьому світі продовжує збільшуватися.

Аналізуючи дані МОЗ України, слід зазначити, що саму багаточисельну групу в структурі поширеності захворювань серед дорослого населення складають хвороби системи кровообігу. В Україні на долю хвороб системи кровообігу припадає більше половини усіх випадків смерті (55%); 32% інвалідності; в структурі загальної захворюваності даний клас судинних захворювань займає 27,9%.

З огляду на вищенаведені дані, розробка патогенетичне обґрунтованої лікарської терапії венозних патологій є актуальною проблемою сучасної фармації. На сучасному фармацевтичному ринку України препарати для лікування венозних патологій представлені лише закордонними фірмами виробниками. Розробка та впровадження вітчизняного препарату даної групи є проблемою, клінічна і соціальна значущість якої не потребує доказів.

Відомі лікарські препарати у формі таблеток "Аесцин" та "Есхузан" [1], які містять 20мг есцину — суміші тритерпенових сапонінів з насіння гіркокаштану звичайного *Aesculus hippocastanum* L., і мають протизапальну, антиексудативну дію з капіляророзміцнюючим та венопротекторним ефектом.

Діюча речовина зазначених препаратів є очищеним екстрактом насіння гіркокаштану звичайного. При одержанні екстракту втрачаються цінні супутні біологічно активні речовини, а введення до технологічного процесу операції екстрагування підвищує вартість препарату.

Найближчим до заявлених фармацевтичних композицій є препарат веноплант у формі таблеток [2], який містить сухий екстракт з насіння гіркокаштану звичайного з загальним вмістом 20% безводного есцину в якості активної речовини, інші інгредієнти: кальція гідрофосфат, ванілін, кросповідон, емульсія діметикону, високодисперсний діоксид кремнію, макрогол 4000, магнія стеарат, метилгідроксипропілцелюлоза, поліетилакрилат, метилметакрилат, триметиламонію етилметакрилата хлорид, полісорбат 80, повідон, сахарин натрію, тальк, триетилцитрат, барвники Е 171 та Е 172.

Препарат призначений для лікування нижніх кінцівок, але при його прийомі можливі сверблячка, нудота, диспептичні явища.

Завданням винаходу є створення фармацевтичної композиції та її варіантів для лікування і профілактики венозних патологій, в яких шляхом використання суміші нативного порошку насіння гіркокаштану звичайного і пшеничних висівок досягається повне використання всього вмісту біологічно активних сполук порошку насіння гіркокаштану звичайного і розширення спектру фармакологічної активності заявлених засобів, в результаті чого одержують ефективні, нетоксичні засоби на основі рослинних компонентів без побічної дії за простою безвідходною технологією, що позитивно впливає на їх вартість.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що у фармацевтичній композиції для лікування і профілактики венозних патологій на основі насіння гіркокаштану звичайного передбачено використання нативного порошку насіння гіркокаштану звичайного і додатково - пшеничних висівок та цукрової пудри при співвідношенні компонентів (мас %):

|  |           |
|--|-----------|
| нативний порошок насіння гіркокаштану звичайного   | 0,5-15,0  |
| пшеничні висівки   | 35,0-80,0 |
| цукрова пудра  | решта     |
| Варіантом заявленої композиції є засіб "Венотропін" у формі гранул наступного складу (мас%): |           |
| нативний порошок насіння гіркокаштану звичайного   | 12,0-13,0 |
| пшеничні висівки   | 37,0-38,0 |
| цукрова пудра  | решта     |

Варіантом заявленої композиції є також засіб "Каштан", призначений для використання у якості харчової добавки наступного складу (мас %):

|  |           |
|--|-----------|
| нативний порошок насіння гіркокаштану звичайного | 1,0-1,5   |
| пшеничні висівки                                 | 74,0-76,0 |
| цукрова пудра                                    | решта     |

Кількісний та якісний склад заявленої фармацевтичної композиції та її варіантів визначений експериментальним шляхом.

Використання нативного порошку насіння гіркокаштану звичайного замість екстракту якоїсь певної групи речовин дозволяє представити у заявленій композиції весь багатий спектр біологічно активних речовин рослинної сировини і обумовлює високий терапевтичний ефект композиції.

Вміст нативного порошку насіння гіркокаштану звичайного у композиції, менший за 0,5% знижує фармакологічну активність композиції. Збільшення його вмісту понад 15% небажане внаслідок можливості передозування засобу і виникнення побічних ефектів.

При введенні до складу заявленої композиції пшеничних висівок спостерігається ефект підсилення фармакологічної дії як нативного порошку насіння гіркокаштану звичайного, так і композиції в цілому.

Граничні значення заявленого інтервалу вмісту пшеничних висівок у композиції визначені експериментальним шляхом. При зменшенні їх вмісту не проявляється виражена підсилююча дія, а збільшення передбачає мінімізацію долі активного компоненту — нативного порошку насіння гіркокаштану звичайного — і, як наслідок, зниження загальної фармакологічної дії композиції.

Цукрова пудра у заявленій композиції відіграє роль коректора смаку.

Засіб "Венотропін", як варіант заявленої композиції, має оптимальний кількісний склад компонентів для використання у якості препарату для лікування та профілактики венозних патологій. При цьому найзручнішою для вживання лікарською формою є гранули.

Варіант композиції "Каштан" містить дозу нативного порошку насіння гіркокаштану звичайного у 10 разів

меншу, ніж "Венотропін", що дозволяє віднести засіб "Каштан" до біологічно активних добавок (БАД). "Каштан" відноситься до парафармацевтиків, тобто це БАД, що може застосовуватися для регуляції у фізіологічних границях функціональної активності органів і систем при профілактичному введенні. Завдяки збільшеному вмісту пшеничних висівок "Каштан" не лише сприяє профілактики венозних патологій, але й має розширений спектр фармакологічної активності, поліпшує процес травлення, при цьому засіб нетоксичний, що важливо при тривалому вживанні.

Заявлена композиція та її варіанти не відомі з джерел інформації.

Заявлена фармацевтична композиція одержується шляхом змішування подрібнених компонентів у заданому співвідношенні. При необхідності одержану суміш гранулюють.

Засіб "Венотропін" отримують методом вологої грануляції при зволоженні суміші компонентів з наступним переметуванням, протиранням через сітку, витримуванням обержаних гранул до набрякання спорової мікрофлори та сушінням і деконтамінації у сушильній шафі.

Засіб "Каштан" може бути одержаний як у формі суміші компонентів так і у формі гранул. Останні отримують за вищенаведеним способом.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1.

Для одержання засобу "Венотропін" подрібнюють на молотковому млині насіння гіркокаштану звичайного та пшеничні висівки і просівають їх через сито з розміром отворів 0,5 мм.

Порошок насіння гіркокаштану звичайного у кількості 1,250кг та 3,750кг порошку висівок пшеничних, а також 5,000кг цукрової пудри завантажують у змішувач. Перемішують на протязі 10хв, зволожують 2л води очищеної і знову перемішують до одержання однорідної маси. Цю масу протирають у грануляторі через сітку з розмірами отворів 3мм. Вологі гранули спочатку інкубують на протязі 90хв при температурі 30°C для набрякання спорової мікрофлори, а потім піддають сушінню і деконтамінації у сушильній шафі при температурі 100°C на протязі 150хв.

Отримані гранули мають необхідну мікробну чистоту, міцність, сипкість, розпадаємість та інші споживчі властивості. Вихід 95%.

Приклад 2.

Для одержання засобу "Каштан" подрібнюють на молотковому млині насіння гіркокаштану звичайного та пшеничні висівки і просівають їх через сито з розміром отворів 0,5мм.

Порошок насіння гіркокаштану звичайного у кількості 0,125кг та 7,500кг порошку висівок пшеничних, а також 2,375кг цукрової пудри завантажують у змішувач. Перемішують на протязі 10хв. При необхідності одержання засобу "Каштан" у формі гранул суміш зволожують 2л води очищеної і знову перемішують до одержання однорідної маси. Цю масу протирають у грануляторі через сітку з розмірами отворів 3мм. Вологі гранули спочатку інкубують на протязі 90хв при температурі 30°C для набрякання спорової мікрофлори, а потім піддають сушінню і деконтамінації у сушильній шафі при температурі 100°C на протязі 150хв.

Отримані гранули мають необхідну мікробну чистоту, міцність, сипкість, розпадаємість та інші споживчі властивості. Вихід 95%.

Приклад 3.

Вивчення протизапальної активності "Венотропіну" проводили на моделі карагенінового набряку у щурів. В якості препаратів порівняння використовували аесцин, ескузан, ортофен.

Гранули "Венотропіну" вводили одноразово внутрішньошлунково у дозі 340мг/кг (1,7мг/кг за есцином). Препаратом порівняння служив ортофен у дозі 8мг/кг, як стандартний протизапальний препарат. Аесцин та ескузан вводили у дозі 1,7 мг/кг за діючою речовиною есцином. Компоненти "Венотропіну" вводили у дозах еквівалентних їх вмісту у композиції: порошок насіння гіркокаштану вводили у дозі 1,7мг/кг за есцином, пшеничні висівки у дозі 135мг/кг.

Протизапальну активність оцінювали за антиексудативною дією препаратів. Про розвиток набряку судили по збільшенню обсягу лапи, що вимірювали в динаміці. Результати експерименту представлені в таблиці 1.

Отримані результати показали, що максимум протизапального ефекту "Венотропіну" і препаратів на основі гіркокаштану приходить на 1-2-3 години розвитку запалення.

Аналіз результатів таблиці 1 свідчить, що протизапальна активність "Венотропіну" знаходиться на рівні ортофену і вірогідно перевищує дану активність у препаратів порівняння аесцину та ескузану.

За результатами проведених фармакологічних досліджень можна зробити висновок, що протизапальна активність "Венотропіну" вірогідно вище даного показника препаратів порівняння аесцину та ескузану, що можна пояснити тим, що до складу "Венотропіну" введено нативний порошок насіння гіркокаштану, що містить крім есцину (основної діючої речовини даних препаратів) інші БАП:

поліфеноли, дубільні речовини, амінокислоти та ін. Цей висновок підтверджується експериментальними даними, де ясно видно, що протизапальна активність нативного порошку насіння гіркокаштану вище, ніж у аесцину та ескузану.

Таблиця 1

Протизапальна активність "Венотропіну"

| № п/п | Умови досліджу | Доза мг/кг                | Динаміка протизапальної активності |             |             |             |             |              |
|-------|----------------|---------------------------|------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
|       |                |                           | Через 1год.                        | Через 2год. | Через 3год. | Через 4год. | Через 6год. | Через 24год. |
| 1     | Венотропін     | 340 (1,7мг/кг за есцином) | 53                                 | 55          | 42          | 17          | 23          | 65           |

|   |                                       |                           |    |    |    |    |    |    |
|---|---------------------------------------|---------------------------|----|----|----|----|----|----|
| 2 | Нативний порошок насіння гіркокаштану | 1,7 (1,7мг/кг за есцином) | 49 | 53 | 39 | 15 | 16 | 55 |
| 3 | Пшеничні висівки                      | 135                       | 13 | 8  | 0  | 0  | 6  | 29 |
| 4 | Ортофен                               | 8                         | 60 | 62 | 55 | 57 | 61 | 85 |
| 5 | Аесцин                                | 1,7 (1,7мг/кг за есцином) | 40 | 40 | 31 | 8  | 9  | 52 |
| 6 | Ескузан                               | 1,7 (1,7мг/кг за есцином) | 34 | 36 | 32 | 10 | 13 | 48 |

#### Приклад 4.

Вивчення капіляророзміцнюючої активності "Венотропіну" проводили досліджуючи вплив препарату на судинно-тканинну проникність шкіри щурів за методом Голікова

Гранули "Венотропіну" вводили у дозі 340мг/кг (1,7мг/кг за есцином), протягом 14 днів до проведення досліді. Препарати порівняння — аесцин, ескузан та порошок плодів гіркокаштану вводили у дозі 1,7мг/кг за есцином, пшеничні висівки — у дозі 135мг/кг.

Відповідно до методики, щурів фіксували на операційному столі животом нагору. На правій задній кінцівці оголювали стегнову вену й у неї вводили 1% розчин трипанового синього з розрахунку 2мг/кг. Барвник готували на фізіологічному розчині за кілька днів до досліді. Через 10хв послу внутрішньовенного введення трипанового синього, в область живота, внутрішньошкірно вводили флогенні речовини: нерозведений яєчний білок 0,02мл, формалін 3% — 0,02мл, ксилол — 0,02мл. Враховували час появи і забарвлення папули, викликані введенням флогенних агентів. Дані експерименту представлені в таблиці 2

Таблиця 2

Вивчення капіляророзміцнюючої дії "Венотропіну" та препаратів порівняння

| Група  | Час забарвлення папули у секундах |                               |                             |
|--|-----------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
|  | Білок                             | Формалін                      | Ксилол                      |
| Контрольна патологія                                   | 236,67 ± 10,06                    | 413,83 ± 6,31                 | 299,50 ± 5,58               |
| Венотропін, доза 1,7мг/кг за есцином                   | 437,50 ± 9,05 <sup>*/**</sup>     | 733,67 ± 7,43 <sup>*/**</sup> | 376,67 ± 5,67 <sup>*</sup>  |
| Порошок насіння гіркокаштану, доза 1,7мг/кг за есцином | 372,17 ± 14,33 <sup>*</sup>       | 708,67 ± 8,39 <sup>*</sup>    | 357,83 ± 12,03 <sup>*</sup> |
| Пшеничні висівки, доза 135мг/кг                        | 281,00 ± 7,09                     | 444,83 ± 15,57                | 315,50 ± 8,65               |
| Аесцин, доза 1,7мг/кг за есцином                       | 370,67 ± 15,90 <sup>*</sup>       | 586,00 ± 31,44 <sup>*</sup>   | 362,17 ± 13,67 <sup>*</sup> |
| Ескузан, доза 1,7мг/кг за есцином                      | 312,00 ± 21,89 <sup>*</sup>       | 594,67 ± 25,60 <sup>о о</sup> | 347,67 ± 10,83 <sup>*</sup> |

Примітка:

\*розходження достовірне стосовно контролю, P < 0,001

\*\*розходження достовірне стосовно препаратів аналогів P < 0,001

Гранули "Венотропіну", порошок насіння гіркокаштану, аесцин та ескузан у дозі 1,7мг/кг за есцином, виявляють достовірний капіляророзміцнюючий ефект, що виявляється в уповільненні забарвлення папул. Це пов'язано зі зменшенням судино - тканинної проникності — ефекту, притаманного для всіх есцинотримуючих препаратів.

Вірогідне збільшення капіляророзміцнюючого ефекту "Венотропіну" у порівнянні з аесцином та есцузаном можна пояснити введенням до складу "Венотропіну" нативного порошку насіння гіркокаштану, БАР якого потенціюють дію есцину, що підтверджують результати досліді.

На підставі проведеного експерименту можна зробити висновок, що "Венотропін" виявляє капіляророзміцнюючу дію, яка вірогідно перевищує дію препаратів порівняння аесцину та есцузану.

#### Приклад 5.

Дослідження антикоагуляційної активності "Венотропіну" проводили на кролях. Тривалість експерименту склала 2 тижня. Препаратом порівняння був ескузан. Препарати вводили у дозі 1,6мг/кг за есцином. Вимірювання проводили на електрокоагулографі Н 334. Кров у тварин брали з краєвої вени вуха.

При вивченні коагулограми враховували такі показники: початок згортання крові — T<sub>1</sub>; кінець згортання крові — T<sub>2</sub>; загальна тривалість процесу згортання — T; швидкість згортання за першу хвилину — V<sub>C1</sub>; швидкість згортання за другу хвилину — V<sub>C2</sub>; швидкість згортання за третю хвилину — V<sub>C3</sub>; мінімальна амплітуда коагулограми — A<sub>0</sub>; максимальна амплітуда коагулограми — A<sub>м</sub>.

Результати досліджень наведені у таблиці 3.

За результатами досліджень встановлено, що "Венотропін" проявляє виражений антикоагуляційний ефект, який до 14 дня вірогідно зростає і перевищує дану активність у препараті порівняння есцузану. За даними коагулографії видно, що гранули "Венотропіну" мають достовірний вплив на початкові фази згортання крові (вірогідно збільшується час початку згортання (T<sub>1</sub>), час кінця згортання крові (T<sub>2</sub>), вірогідно збільшується загальна тривалість згортання крові (T).

Таблиця 3

## Антикоагуляційний ефект "Венотропіну"

| №п/п       | Показник        | Вихідні дані | 1 год. після введення | 1 день введення | 7 днів введення | 14 днів введення |
|------------|-----------------|--------------|-----------------------|-----------------|-----------------|------------------|
| ВЕНОТРОПІН |                 |              |                       |                 |                 |                  |
| 1.         | T <sub>1</sub>  | 113,33±16,41 | 215,00±34,03*         | 206,67±50,19    | 178,33±51,83    | 241,67±10,23*    |
| 2.         | T <sub>2</sub>  | 350,00±33,29 | 498,33±47,46*         | 583,33±59,61*   | 491,67±41,47    | 678,33±128,20*   |
| 3.         | T               | 250,00±30,55 | 286,67±75,33          | 396,67±88,38    | 313,33±46,67    | 436,67±125,52*   |
| 4.         | V <sub>C1</sub> | 0,63±0,20    | 0,20±0,05             | 0,20±0,09       | 0,00±0,0*       | 0,13±0,05        |
| 5.         | V <sub>C2</sub> | 0,50±0,21    | 0,17±0,07             | 0,33±0,12       | 0,33±0,18       | 0,40±0,10        |
| 6.         | V <sub>C3</sub> | 0,40±0,15    | 0,43±0,13             | 0,17±0,09       | 0,10±0,03       | 0,10±0,03        |
| 7.         | A <sub>0</sub>  | 0,13±0,03    | 0,13±0,03             | 0,20±0,06       | 0,10±0,0        | 0,27±0,07        |
| 8.         | A <sub>M</sub>  | 2,07±0,12    | 1,93±0,23             | 2,03±0,20       | 1,83±0,07       | 1,80±0,12        |
| ЕСКУЗАН    |                 |              |                       |                 |                 |                  |
| 1.         | T <sub>1</sub>  | 150,00±20,00 | 218,33±24,55          | 195,00±40,00    | 206,67±10,14*   | 120,00±20,82     |
| 2.         | T <sub>2</sub>  | 393,33±73,11 | 501,67±13,02          | 508,33±3,33     | 430,00±37,75    | 376,67±40,55     |
| 3.         | T <sub>3</sub>  | 255,33±31,80 | 303,33±35,28          | 316,67±38,44    | 256,67±24,04    | 256,67±51,75     |
| 4.         | V <sub>C1</sub> | 0,23±0,09    | 0,10±0,04             | 0,23±0,09       | 0,13±0,03       | 0,20±0,09        |
| 5.         | V <sub>C2</sub> | 0,30±0,14    | 0,27±0,07             | 0,23±0,13       | 0,17±0,03       | 0,57±0,15        |
| 6.         | V <sub>C3</sub> | 0,47±0,20    | 0,33±0,09             | 0,27±0,12       | 0,30±0,10       | 0,43±0,18        |
| 7.         | A <sub>0</sub>  | 0,10±0,0     | 0,23±0,09             | 0,13±0,03       | 0,10±0,0        | 0,13±0,03        |
| 8.         | A <sub>M</sub>  | 1,93±0,03    | 1,70±0,15             | 1,83±0,13       | 1,73±0,03       | 1,73±0,13        |

Примітка:

\* - отклонение достоверно по отношению к контролю,  $P \leq 0,005$ \*\* - отклонение достоверно по отношению к ескузану,  $P \leq 0,005$ 

Таким чином, встановлені виражені антикоагуляційні властивості "Венотропіну".

Приклад 6.

Вивчення венотропекторної активності "Венотропіну" проводили на моделі венозного застою хвостової вени у щурів. В якості препаратів порівняння використовували аесцин, ескузан.

Гранули "Венотропіну" вводили одноразово внутрішньошлунково у дозі 340мг/кг (1,7мг/кг за есцином). Аесцин, ескузан та нативний порошок насіння кіркокаштану вводили у дозі 1,7мг/кг за есцином. Пшеничні висівки вводили в дозі 135мг/кг.

Веностаз з подальшим розвитком набряку здійснювали наступним методом. У щурів, які голодували на протязі 6 годин, масою 180-220г, вимірювали вихідний об'єм хвосту у його основанні на онкомірі. На основанні хвосту намотували липку ленту (оклюзійну лігатуру) з зусиллям 200 г. При цьому зберігається прохідність артеріальних судин, але гальмується венозний відтік, в наслідок чого крововідтік у хвості знижується на 2/3.

Венотропекторну активність оцінювали за антиексудативною дією препаратів. Про розвиток застою судили по збільшенню обсягу хвосту, що вимірювали в динаміці. Результати експерименту наведені у таблиці 4.

Найбільш виражена активність досліджуваних препаратів спостерігалась у перші 3 години розвитку набряку. Венотропекторна активність обумовлена дією есцину за рахунок стимуляції синтезу і виділення простагландину F<sub>2α</sub>, біогенної речовини, яка має вазоконстрикторну дію.

Венотропекторна активність "Венотропіну" вірогідно перевищує цей показник у препаратів порівняння аесцину та ескузану. Це пояснюється тим, що крім есцину до складу "Венотропіну" введені такі БАР як: кумарини, дубільні речовини, амінокислоти, оксікоричні кислоти та ін. БАР нативного порошку насіння кіркокаштану які потенціюють активність есцину у "Венотропіні".

Таблиця 4

## Венотропекторна активність "Венотропіну"

| Група                                | Венопротекторна активність в %              |                       |                       |                       |                       |  |                       |                       |                       |
|--------------------------------------|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|                                      | Фаза розвитку острого венозного застою, час |                       |                       |                       |                       | Фаза інволюції отека, после снятия лигатуры, час |                       |                       |                       |
|                                      | 1   | 2                     | 3                     | 4                     | 6                     | 1  | 2                     | 17                    | 24                    |
| Венотропін,<br>(1,7мг/кг за есцином) | 63,39 <sup>*/**</sup>                       | 54,74 <sup>*/**</sup> | 41,08 <sup>*/**</sup> | 33,30 <sup>*/**</sup> | 30,31 <sup>*/**</sup> | 55,69 <sup>*/**</sup>                            | 80,33 <sup>*/**</sup> | 93,80 <sup>*/**</sup> | 93,20 <sup>*/**</sup> |
| Аесцин,<br>(1,7мг/кг за есцином)     | 21,96 <sup>*</sup>                          | 26,61 <sup>*</sup>    | 16,43                 | 16,07                 | 12,77                 | 47,13 <sup>*</sup>                               | 73,74 <sup>*</sup>    | 56,09 <sup>*</sup>    | 80,00 <sup>*</sup>    |
| Ескузан,1,7<br>(1,7мг/кг за есцином) | 27,23 <sup>*</sup>                          | 26,61 <sup>*</sup>    | 12,32                 | 12,97                 | 9,28                  | 50,04 <sup>*</sup>                               | 69,52 <sup>*</sup>    | 83,48 <sup>*</sup>    | 86,80 <sup>*</sup>    |

|  |        |        |        |        |        |        |        |        |        |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Порошок каштана, (1,7мг/кг за есцином) | 38,94* | 31,30* | 20,54* | 19,77* | 16,26* | 54,32* | 75,42* | 84,43* | 86,80* |
| Пшеничні висівки 135мг/                | 19,47* | 14,    | 11,01  | 12,37  | 4,60   | 17,13  | 13,17  | 9,38   | 46,80* |

Примечание:

\* различие достоверно по отношению к контролю,  $P > 0,001$

\*\* различие достоверно по отношению к препаратам сравнения аэсцину и эскузана,  $P < 0,001$

#### Приклад 7.

При дослідженні венопротекторної активності "Каштану", його вводили протягом 2-х і 4-х тижнів до проведення досліджу, зважаючи на те, що фармакологічний ефект лікарсько-профілактичних засобів та БАД нарастає і вірогідно виявляється з другого тижня застосування.

Проведене порівняння "Каштану", призначеного для профілактики венозних патологій при тривалому введенні, з лікарським препаратом аесцином, який відноситься до групи венопротекторних засобів.

"Каштан" вводили в дозі 0,17мг/кг за есцином протягом двох і чотирьох тижнів до проведення досліджу. Аесцин вводили одноразово у дозі 1,7мг/кг за есцином, за 1 годину до проведення експерименту. Ефект "Каштану" і препарату порівняння оцінювали за їх здатністю зменшувати ступінь набряку, прискорювати процес його інволюції у порівнянні з контрольними тваринами.

Веностаз, з наступним розвитком набряку здійснювали методом наведеним у прикладі 6. Дані експерименту наведені у таблиці 5.

Як видно з таблиці 5 шестигодинне оклюзійне лігування вен хвосту викликає його застійний набряк, що протягом 24 годин після видалення лігатури піддається поступовій, але не повній для контролю, інволюції.

Аесцин, при однократному введенні протягом перших 3 годин виявляє виражену венопротекторну дію, яка перевищує ефект БАД "Каштан". На 4-6 годині експерименту венопротекторна дія "Каштану" дорівнює аналогічній дії аесцину.

"Каштан" у дозі 0,17мг/кг за есцином викликає достовірне прискорення процесу інволюції набряку в порівнянні з групою контрольної патології. Має місце тенденція більш повної інволюції набряку при введенні добавки "Каштан" у профілактичній дозі в чотиритижневий період.

#### Приклад 8.

Важливим фактором при профілактики венозних патологій є відновлення нормальної прохідності судин, проникності судинної стінки, реканалізація вени; усе це чи прямо чи опосередковано зв'язано зі здатністю профілактично-лікарського засобу до сорбційної дії. Вплив "Каштану" на сорбційну здатність 14 еритроцитів (ССЕ), вивчали на шляхом введення "Каштану" в умовнопрофілактичній за есцином дозі 0,17мг/кг. Досліди поставлені на білих щурах масою 200-240г.

ССЕ вивчали при однократному, а також при тривалому (2 та 4 тижня) введенні "Каштану" на фоні 48 годинної голодної дієти. Результати експерименту надані в таблиці 6.

Таблиця 6

#### Вивчення сорбційної дії "Каштану"

| Група                         | Кількість поглиненого еритроцитами барвника в % |
|-------------------------------|---|
| Контроль                      | 84,23±6,56                                      |
| "Каштан", однократне введення | 65,13±6,52*                                     |
| "Каштан", введення 2 тижня    | 63,30±2,84*                                     |
| "Каштан", введення 4 тижня    | 57,13±0,31*                                     |

Примітка: \* розходження достовірне стосовно контролю,  $P > 0,050$

БАД "Каштан" при введенні у дозі 0,17мг/кг за есцином вірогідно зменшує сорбційну здатність еритроцитів до 65,13±6,52% при одноразовому і до 57,13±0,31% при тривалому (4-х тижневому) введенні, тобто під впливом "Каштану" істотно змінюється здатність еритроцитів до сорбції вітального барвника. Це можна пояснити комплексним впливом добавки: безпосередньо сорбційною дією рослинних волокон висівок, які сорбують барвник, і стабілізацією мембрани еритроцита біологічно активними речовинами нативного порошку насіння гіркокаштану, яка стає менш проникною для барвника.

Таким чином, "Каштан", при однократному і/чи тривалому введенні в профілактичній дозі має вірогідний сорбційний ефект.

Таблиця 5

#### Венопротекторна активність "Каштану"

| Група    | Фаза розвитку острого венозного застою, час |           |            |            |            | Фаза інволюції отека, після сняття лігатури, час |           |           |           |
|----------|---|-----------|------------|------------|------------|--|-----------|-----------|-----------|
|          | 1   | 2         | 3          | 4          | 6          | 1  | 2         | 17        | 24        |
| Контроль | 5,50±1,14                                   | 9,17±1,27 | 10,83±1,13 | 11,83±0,84 | 13,67±0,94 | 9,67±0,74  | 8,83±0,67 | 4,83±1,09 | 2,33±0,69 |

|                           |           |           |            |            |             |            |            |            |            |
|---------------------------|-----------|-----------|------------|------------|-------------|------------|------------|------------|------------|
| "Каштан" введення 2 тижні | 7,33±2,13 | 9,83±2,47 | 10,83±2,28 | 11,00±1,97 | 11,16±1,94  | 7,16±2,28  | 2,83±1,24* | 2,17±0,88  | 0,66±0,20* |
| Активність в%             | 0         | 0         | 0          | 7          | 18          | 26         | 68         | 55         | 71         |
| "Каштан" введення 4 тижні | 6,00±1,47 | 9,83±1,39 | 11,16±1,45 | 13,67±1,46 | 10,50±0,48* | 5,16±1,36  | 4,16±1,13* | 1,33±0,55* | 0,66±0,21* |
| Активність в%             | 0         | 0         | 0          | 0          | 23          | 46         | 52         | 72         | 71         |
| Азсцин                    | 5,33±1,02 | 7,83±0,60 | 10,17±0,48 | 11,33±0,42 | 12,50±0,43  | 6,17±0,40* | 2,67±0,33* | 1,17±0,48* | 0,33±0,11* |
| Активність в%             | 3         | 14        | 6          | 4          | 8           | 36         | 70         | 76         | 86         |

Примечание: \* различие достоверно по отношению к контролю,  $P < 0,005$ .

#### Приклад 9.

Вивчення мембранозміцнюючої дії "Каштану" проведено на моделі спонтанного гемолізу еритроцитів за Ягером. З огляду на уніфікованість будівлі мембран усіх тваринних клітин, еритроцити є найбільш зручною моделлю, що використовується в експериментальній фармакології для дослідження мембранозміцнюючих властивостей фармакологічних препаратів.

Дослідження проводили на щурах масою 180-220г. Тваринам дослідних груп щодня вводили "Каштану" у дозі 0,17мг/кг за есцином перорально протягом 2-х і 4-х тижнів. Контрольні тварини одержували воду.

Результати проведеного експерименту представлені у таблиці 7. За результатами експерименту "Каштан" у дозі 0,17мг/кг за есцином володіє вираженою мембранозміцнюючою дією. Під впливом "Каштану" відбувається достовірне зменшення ступеню гемолізу еритроцитів у дослідних тварин у порівнянні з контрольними.

Високу мембранозміцнюючу активність "Каштану" можна пояснити наступним: нативний порошок гіркокаштану, крім стандартизованої кількості есцину, містить поліфенольні з'єднання (флавоноїди, дубильні речовини).

Таблиця 7

#### Мембранозміцнююча дія БАД "Каштан"

| № п/п | Умови дослідження         | Ступінь гемоліза, в % | Мембранозміцнююча активність, % |
|-------|---------------------------|-----------------------|---------------------------------|
| 1     | Контроль                  | 19,07±2,71            | -                               |
| 2     | "Каштан" введення 2 тижні | 10,36±0,77*           | 46                              |
| 3     | "Каштан" введення 2 тижні | 11,86±0,72*           | 38                              |

Примітка: \* — відхилення показника вірогідно стосовно контролю,  $P(0,05)$ ;

У результаті проведеного експерименту встановлена виражена Мембранозміцнююча дія БАД "Каштан", яка зростає при збільшенні періоду введення.

#### Приклад 10.

Вивчення впливу БАД "Каштан" на рухову активність шлунково-кишкового тракту (ШКТ) проводили за методом Stickney J.S. та співавт. Білих мишей масою 20-22г протягом 24 годин витримували на голодній дієті без обмеження прийому води. Дослідним тваринам вводили перорально "Каштан" у дозі 0,17мг/кг за есцином. Контрольна група отримувала перорально еквівалентну їх масі кількість води. Через 1 годину усією твариною перорально вводили по 0,3 мл контрастної маси (10% суспензія активованого вугілля в 1% крохмальному клейстері). Через 40хв. у дослідних та контрольних тварин проводили вимір у см абсолютної довжини кишечника і шляху, пройденого контрастною масою по кишечнику. Як інтегральний показник, що характеризує силу перистальтики ШКТ, використовували % довжини кишечника, пройдений контрастною масою стосовно абсолютної довжини останнього (табл. 8).

Таблиця 8

| Вивчення впливу БАД "Каштан" на рухову активність ШКТ білих мишей |               |                     |            |            |             |
|---|---------------|---------------------|------------|------------|-------------|
| № п/п   | Условия опыта | Число жив. в группе | Дк         | Дпк        | Дпк/Дк 100% |
| 1.  | Контроль      | 6                   | 61,17±2,23 | 39,67±3,77 | 65,00±4,91  |
| 2.  | "Каштан"      | 6                   | 60,00±1,21 | 45,17±1,30 | 75,17±1,42* |

Примітки: \* розходження достовірне стосовно контролю,  $P < 0,005$

1. Дпк/Дк 100%, де Дк — абсолютна довжина кишечника, см;

Дпк — шлях, пройдений контрастною масою по кишечнику за 40хв, див.

Результати дослідження показали, що "Каштан" вірогідно збільшує рухову активність ШКТ. Посилення перистальтики кишечника пов'язано зі змістом великої кількості рослинних волокон, що складають основу пшеничних висівків, уведених до складу БАД "Каштан".

Таким чином, заявлено фармацевтичну композицію з варіантами, яка проявляє виражений широкий спектр фармакологічної дії. Засіб "Венотропін", як один з варіантів композиції, достовірно перевищує дію існуючих препаратів для лікування венозних патологій. Засіб "Каштан", як варіант композиції, має ефективну профілактичну дію для застосування при венозних захворюваннях, у поєднанні з сорбційними властивостями та стимуляцією ШКТ — ефектами притаманим біологічно активним добавкам.

Джерела інформації

1. Компендиум 2000/2001 — лекарственные препараты/ Под. Ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: МОРИОН, 2000. С.Л-89,с.Л-931.
2. Компендиум 2000/2001 — лекарственные препараты/ Под. Ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: МОРИОН, 2000. С.Л-128.