



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **77384** (13) **U**  
(51) МПК  
**A61K 36/68** (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2012 09664</b>	(72) Винахідник(и): <b>Середа Петро Іванович (UA), Максютіна Ніна Павлівна (UA), Маційчук Олександра Петрівна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>10.08.2012</b>	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>11.02.2013</b>	(73) Власник(и): <b>НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)</b>
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>11.02.2013, Бюл.№ 3</b>	

## (54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЗАСОБУ, ЩО ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРОБ КИШКОВО-ШЛУНКОВОГО ТРАКТУ

### (57) Реферат:

Спосіб одержання засобу, що застосовується для лікування хвороб кишково-шлункового тракту, шляхом віджиму. Перед віджимом соку листки подорожника великого та подорожника ланцетелистого витримують у холодильнику при температурі від +5° до +8 °С. Подрібнюють до 3-5 мм та витримують в термостаті протягом 24 годин при 37 °С, пресують, отримують густий сік подорожника, потім екстрагують насіння і корені очищеною водою в співвідношенні сировина-екстрагент 1:25, протягом 3 годин. Одержують продукт у формі соку і стабілізують пектином яблучним протягом 3 годин.

UA 77384 U



Корисна модель належить до хіміко-фармацевтичної промисловості, а саме до способів отримання комплексів біологічно активних речовин з рослинної сировини, зокрема з листя, насіння, коренів подорожника великого та ланцетолистого, з противиразковою дією, які можуть бути використані у терапії виразкової хвороби шлунка.

Проблема створення препаратів вищезазначених видів дії достатньо гостро стоїть перед вітчизняною охороною здоров'я, в зв'язку з чим пошук нових джерел біологічно активних речовин є актуальним завданням.

Виразкова хвороба шлунка - гетерогенне, хронічне, з різною періодичністю рецидивуюче захворювання, з різними варіантами перебігу та прогресування, у частини хворих призводить до серйозних ускладнень. У більшості випадків є ускладнення нелікованого хронічного гастриту. Діагностують виразкову хворобу шлунка майже у 10 % населення Європи та у 15 % населення Америки. В Україні поширеність виразкової хвороби шлунка складає 8-10 %. [1].

Порушення рівноваги між агресивними і захисними факторами, які впливають на слизову оболонку шлунка або дванадцятипалої кишки, призводять до розвитку виразки. До агресивних факторів відносять соляну кислоту, яка утворюється в шлунку, жовчні кислоти, які утворюються в печінці і надходять в дванадцятипалу кишку, рефлюкс вмісту дванадцятипалої кишки в шлунок. До захисних факторів належить слиз, який утворюється клітинами слизової, нормальний кровообіг, своєчасне відновлення клітин слизової оболонки.

Пріоритетним напрямком є вивчення і створення для лікування гастроентерологічних захворювань препаратів рослинного походження, які б позитивно впливали на захисні фактори та попереджали негативну дію агресивних. Актуальність розробки препаратів рослинного походження зумовлена їхніми численними перевагами перед синтетичними препаратами: низькою токсичністю, низькою частотою або відсутністю побічних явищ, можливістю довгострокового застосування, тощо [2].

Подорожник великий (*Plantago major* L.) - одна з найбільш популярних лікарських рослин, яка давно використовується при різноманітних захворюваннях, особливо як ранозагоювальна. Літературні дані свідчать, що витяжки з подорожника пригнічують виразкоутворення на 37-40 %, збільшують хемотактильну активність нейтрофілів, інгібують синтез простагландинів, проявляють анальгетичну дію на моделі оцтових корчів, проявляють антиоксидантну дію [3].

Відомо застосування соку подорожника великого та блошного (співвідношення 1:1) для лікування анацидних гастритів та хронічних колітів (як гіркоти) [8].

Описаний препарат подорожника має низьку противиразкову активність, так як під час виробництва соку подорожника втрачаються полісахариди листків подорожника великого.

Відомий спосіб отримання соку подорожника зі свіжого листя подорожника великого та трави подорожника блошного (в співвідношенні 1:1) шляхом віджиму і додавання консервантів [8].

Однак даний спосіб має наступні недоліки: під час виробництва соку втрачається полісахаридний комплекс з листків подорожника великого та стабілізація етиловим спиртом 90 %.

Задача корисної моделі, що заявляється, полягає в розробці способу одержання комплексного засобу впливу на секрецію шлункового соку та на стан слизової оболонки шлунка в нормі та при патології.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі шляхом віджиму, згідно з корисною моделлю, перед віджимом соку листки подорожника великого та подорожника ланцетолистого витримують у холодильнику при температурі від +5° до +8° С, подрібнюють до 3-5 мм та витримують в термостаті протягом 24 годин при 37 °С, пресують, отримують густий сік подорожника, потім екстрагують насіння і корені очищеною водою в співвідношенні сировина - екстрагент 1:25, протягом 3 годин, - одержують продукт у формі соку і стабілізують пектином яблучним протягом 3 годин зі зворотнім холодильником.

Обґрунтування вибраних параметрів.

Зниження температури екстракції призводить до зменшення виходу екстрактивних речовин з насіння та коренів, а збільшення вище 100 °С не можливе в звичайних умовах.

При віджимі соку одразу зі свіжого листя без витримування в холодильнику температурі від +5° до +8° С, та витримування у термостаті протягом 24 годин призводить до зменшення виходу екстрактивних речовин [9]. Стабілізація препаратів спиртом етиловим має ряд протипоказань до вживання. Стабілізація пектином яблучним безпечна і не має особливих протипоказань.

Заявлений спосіб здійснюють наступним чином.

Листя подорожника великого та подорожника ланцетолистого подрібнюють до розміру часток 3-5 мм та пресують, отримуючи густий сік листків подорожника. Вихід готового продукту за заявленим способом складає понад 50-60 %. Екстрагують насіння подорожника великого та

подорожника ланцетолистного 1:25 з водою очищеною. Одержують готовий продукт у формі соку листків подорожника великого та подорожника ланцетолистного з водною витяжкою насіння подорожника великого та подорожника ланцетолистного. Назва продукту № 2 - сік подорожника № 2 (СП2).

5 Спосіб ілюструється прикладами.

#### Приклад 1

300 г подрібненого до 3-5 мм листя подорожника великого пресують, отримуючи густий сік 150-180 мл. Завантажують у екстрактор 5 г насіння та 5 г коренів подорожника великого, подрібнених до 2-3 мм та заливають водою очищеною 250 мл, та екстрагують протягом 3 годин при температурі 100 °С. Водну витяжку фільтрують. Упарюють до 150-180 мл. Об'єднують сік подорожника великого та водну витяжку насіння та коренів подорожника великого. Отримують 300-360 мл препарату. Додають стабілізатор пектин яблучний від 3 до 3,6 г (1 % від виходу готового продукту). Отримують сік подорожника великого – СП1.

15 300 г подрібненого до 3-5 мм листя подорожника великого та листя подорожника ланцетолистного - 1:1, пресують отримуючи густий сік 150-180 мл. Завантажують у екстрактор 5 г насіння подорожника великого та 5 г насіння подорожника ланцетолистного подрібнених до 2-3 мм та заливають водою очищеною 250 мл та екстрагують протягом 3 годин при температурі 100 °С. Водну витяжку фільтрують. Упарюють до 150-180 мл. Об'єднують сік подорожника великого та водну витяжку насіння подорожника великого та подорожника ланцетолистного. 20 Отримують 300-360 мл препарату. Додають стабілізатор пектин яблучний від 3 до 3,6 г (1 % від виходу готового продукту). Отримують сік подорожника великого - СП2.

В результаті отримано два зразки нового засобу СП1 - сік подорожника великого та СП2 - сік подорожника великого та подорожника ланцетолистного.

#### Приклад 2

25 Вивчення впливу соку подорожника на секреторну функцію шлунка і на стан слизової оболонки шлунка (СОШ) проводили за методом Андрєєвої Н.І. і Шарової С.Д. [4]. Експеримент проводили на 42-х білих щурах самицях масою 180-200 г по 6 щурів у групі. Тварин витримували 48 годин на голоді з вільним доступом до води, після чого дослідним щурам внутрішньошлунково вводили СП 1, СП 2 і препарат порівняння "Подорожника сік", виробництва 30 Лубнифарм, у дозах 2,7 мг/кг і 4 мг/кг, щурам негативного контролю вводили еквівалентну кількість води. Умовно терапевтичну дозу препарату порівняння для щурів розраховували з використанням коефіцієнтів видової стійкості за Ю.П. Риболовлевим, виходячи з середньодобової дози для людини [5]. Через 1 годину тварин наркотизували тіопенталом натрію в дозі 40 мг/кг, робили лапаротомію і накладали лігатуру на пілоричний сфінктер шлунка. 35 Через 4 години накладали лігатуру на кардіальний сфінктер, виймали шлунок і вимірювали об'єм шлункового соку. Інтенсивність секреції шлункового соку розраховували відносно маси тіла тварини (на 100 г). Загальну і вільну кислотність визначали шляхом титрування шлункового соку 0,1 N розчином їдкого натру в присутності індикаторів фенолфталеїну і бромтимолового синього. Загальну і вільну кислотність виражали кількістю мл 0,1 N розчину NaOH, необхідного 40 для нейтралізації 100 мл шлункового соку. Зв'язану кислотність визначали за різницею між загальною і вільною кислотністю. У вилучених шлунках за допомогою лупи проводили обстеження СОШ. Оцінювали стан виразкової поверхні у балах в залежності від сумарної площі виразкових дефектів: відсутність видимих ушкоджень - 0 балів; наявність набряку чи крововиливів, 1-3 невеликих крапкових виразок - 1 бал, кілька (більше ніж 3) невеликих виразок чи 1 виразка значного розміру - 2 бали, виразка значних розмірів (діаметр до 4 мм) - 3 бали; 45 кілька великих виразок - 4 бали; проривна виразка - 5 балів.

В клінічній і амбулаторній практиці препарат плантаглюцид та подорожника сік використовується для лікування виразкової хвороби шлунка і гастритів, що перебігають з нормальною або зниженою секреторною функцією шлунка [2].

50 За літературними даними можна зробити висновок, що препарати подорожника можуть по-різному впливати на секреторну активність шлунка. З роботи Дем'яненко В.Г., Оболенцевої Г.В. витікає, що гранули "Плантаглюцид" збільшують об'єм шлункового соку, але не статистично значуще. Також без вірогідних змін залишається зменшення у соці пепсину та соляної кислоти. В роботі Гольдберг Е.Д. і Грибель Н.В. на моделі гострої виразкової хвороби, відтвореної 55 перев'язуванням пілоричного сфінктера шлунка протягом 24-х годин, спостерігали зменшення шлункового соку і концентрації соляної кислоти під впливом препаратів подорожника [6].

Результати даного експерименту свідчать про незначне підвищення утворення шлункового соку і соляної кислоти під впливом СП 1 в дозі 2,7 мг/кг. При введенні щурам СП 1 і СП 2 в дозі 4 мг/кг також дещо підвищувалась кількість шлункового соку, але кислотність його знижувалась

в порівнянні з групою тварин, що не отримували препарати (негативний контроль - НК). Результати дослідження наведені в таблиці 1.

Препарат порівняння "Подорожника сік" також не впливав вірогідно на секрецію шлункового соку. При введенні ПП в дозі 4 мл/кг кількість шлункового соку дещо знижувалася, а кислотність при цьому зростала. При введенні дослідних зразків дещо збільшилась кількість ерозивних дефектів СОШ, але ці дані не носили вірогідного характеру. З даного дослідження можна зробити висновок про відсутність суттєвого впливу дослідних та референтного зразків, на секреторну активність шлунка. Вони також не чинять статистично значущої ушкоджуючої дії на СОШ.

Таблиця 1

Вплив соку подорожника на секреторну функцію шлунка та на стан слизової оболонки шлунка у здорових щурів, n=6, Me (LQ; UQ)

Групи тварин	Об'єм шлункового соку, мл/100г маси тварини	Загальна кислотність, мл 0,1 N NaOH/100 мл шлункового соку	Вільна кислотність, мл 0,1 N NaOH/100 мл шлункового соку	Зв'язана кислотність, мл 0,1 N NaOH/100 мл шлункового соку	Ерозивні дефекти, бали
НК	0,8 (0,7; 1,3)	105,0 (80,0; 131,4)	98,3 (76,7; 128,6)	5,6 (1,9; 6,7)	0,5 (0; 1,0)
СП 1, 2,7 мл/кг	1,0 (0,7; 2,5)	119,9 (110,4; 145,8)	118,9 (104,2; 125,0)	4,6 (3,6; 6,5)	2,0 (1,0; 3,0)
СП 1, 4 мл/кг	1,0 (0,5; 1,4)	102,8 (75,0; 107,1)	96,7 (71,4; 103,6)	6,7 (2,1; 11,1)	1,0 (1,0; 2,0)
СП 2, 2,7 мл/кг	0,7 (0,5; 1,2)	87,9 (70,0; 127,8)	81,9 (66,7; 116,7)	4,4 (3,4; 5,0)	1,0 (0,5; 1,0)
СП 2, 4 мл/кг	1,1 (0,8; 1,3)	87,8 (83,3; 93,1)	82,2 (79,2; 89,7)	5,1 (2,9; 5,6)	1,0 (0; 2,0)
ПП, 2,7 мл/кг	0,9 (0,6; 1,2)	91,3 (72,7; 123,5)	87,6 (68,2; 120,6)	7,5 (4,3; 10,0)	2,0 ) (1,0; 2,0)
ПП, 4 мл/кг	0,5 (0,3; 1,2)	110,9 (90,0; 120,0)	100,0 (80,0; 110,9)	5,1 (3,3; 6,7)	0,75 (0,5; 2,0)

### Приклад 3

Вивчення противиразкової дії засобу, одержаного за заявленим способом, проводили на моделі етанол преднізолонової виразки шлунка у щурів, викликаній введенням суміші преднізолону в дозі 20 мг/кг і 80 % етилового спирту з розрахунку 0,8 мл на 100 г маси внутрішньошлунково за допомогою металевго зонду, після утримання тварин протягом 12 годин на голоді з вільним доступом до води [7]. Дослідним групам вводили досліджувані препарати у лікувально-профілактичному режимі.

Використання зазначеної комбінації обґрунтовано тим, що під впливом кортикостероїду відбувається інгібування біосинтезу простагландинів у слизовій оболонці шлунка, які є ульцеропротекторами. Внаслідок цього порушується трофіка СОШ, знижується енергетичне і пластичне забезпечення тканин та підсилюється вплив агресивних факторів шлункового соку. Крім того, введення кортикостероїдів супроводжується порушенням їх співвідношення, з адренкортикотропним гормоном, посиленням шлункової секреції, циркуляторної ішемії ворсин СОШ, порушенням процесів переокиснення ліпідів і виділенням вільних радикалів, а також порушенням слизоутворення. На цьому тлі збільшуються гастродеструктивні ефекти 80 % етанолу, який викликає дегідратацію і коагуляційний некроз СОШ. Таким чином, преднізолон підсилює ульцерогенну дію етилового спирту [7].

У досліді використовували 48 білих безпородних щурів самців з масою тіла 240-260 г. Дослідним групам вводили досліджувані препарати: СП 1, СП 2 і препарат порівняння у дозах 1,35, 2,7 мг/кг і 4 мг/кг протягом тижня до відтворення патології та через 1 годину після введення етанол преднізолонової суміші, групі тварин позитивного контролю (ПК) вводили еквівалентну кількість води.

Через 24 години тварин усіх груп виводили з експерименту передозуванням ефірного наркозу. У тварин виймали шлунок, промивали фізіологічним розчином і візуально оцінювали стан СОШ. При цьому враховували площу виразок у балах (S), як наведено вище, і відсоток

тварин з ерозивними пошкодженнями ( $T_B$ ), що дозволило розрахувати інтегральний показник противиразкової активності - виразковий індекс (ВІ).

(ВІ) розраховували за формулою 1.1:

$$(ВІ) = \frac{S \cdot T_B}{100}, \quad (1.1)$$

5

де

(S) - середня площа виразкових уражень у всіх тварин у групі;

( $T_B$ ) - кількість тварин з виразковими ураженнями в групі, %.

Противиразкову активність (ПВА) розраховували за формулою 1.2:

10

$$(ПВА) = \frac{ВІ_{\text{контр}}}{ВІ_{\text{досл}}}, \quad (1.2)$$

де

$ВІ_{\text{контр}}$  - виразковий індекс у контрольній групі;

$ВІ_{\text{досл}}$  - виразковий індекс у дослідній групі.

15

В результаті проведених досліджень на моделі етанол-преднізолонової виразки шлунка щурів у групі ПК в 100 % випадків спостерігали ураження СОШ у вигляді набряку та гіперемії, численних геморагічних ерозій та виразок. Під впливом СП 1 у всіх дослідних групах спостерігали невірогідне зниження ВІ на 28, 18 і 53 % з підвищенням дози та на 17 % в кожній групі зменшилася кількість тварин з ерозивними дефектами. Противиразкова активність відповідно була 1,38, 1,21 та 2,11. Під впливом СП 2 лише доза 4 мл/кг відзначилася невірогідним зменшенням кількості тварин з ерозивними дефектами, ВІ при цьому зменшився на 38 %, ПВА становила 1,6. Референтний зразок "Подорожника сік" виявив противиразкову активність на рівні СП 2 в дозі 4 мл/кг (табл. 2).

20

Таблиця 2

Вплив соку подорожника на стан СОШ щурів з експериментальним етанол-преднізолоновим ураженням шлунка, n=6, Ме (LQ; UQ)

Групи тварин	Кількість тварин з ерозивними дефектами, %	Середня площа ерозивних дефектів у групі, бали	ВІ	ПВА
ПК	100	4,0 (4,0; 4,0)	4	-
СП 1, 1,35 мл/кг	83	3,5 (3,0; 5,0)	2,9	1,38
СП 1, 2,7 мл/кг	83	4,0 (3,0; 5,0)	3,3	1,21
СП 1, 4,0 мл/кг	83	2,25 (2,0; 3,0)	1,9	2,11
СП 2, 1,35 мл/кг	100	4,0 (3,0; 4,0)	4	1,00
СП 2, 2,7 мл/кг	100	4,0 (3,0; 4,0)	4	1,00
СП 2, 4,0 мл/кг	83	3,0 (2,0; 4,0)	2,5	1,60
ПП, 2,7 мл/кг	83	3,0 (2,25; 4,0)	2,5	1,60

25

Отже, у результаті вивчення противиразкових властивостей соку подорожника в двох складах на моделі етанол преднізолонового ураження СОШ встановлено, що досліджувані препарати дещо знижують виникнення виразок, викликаних сумішшю етанолу з преднізолоном на рівні препарату порівняння "Подорожника сік".

30

Таким чином, у даному дослідженні встановлено, що дослідні зразки на рівні з препаратом порівняння "Подорожника сік" не чинять статистично значущого впливу на секреторну функцію шлунка та не чинять шкідливої дії на СОШ у здорових тварин. Противиразкова активність СП 1 у дозі 4,0 мл/кг переважала над іншими зразками. Виразковий індекс при застосуванні зразків соку подорожника статистично значуще не відрізнявся від нелікованих тварин, але майже у всіх груп, що отримували лікування кількість тварин з ерозивними дефектами зменшилась на 17 %. Противиразкова активність та вплив на секреторну функцію шлунка дослідних зразків цілком відповідає фармакологічним характеристикам препарату порівняння.

35

Таким чином, заявлений новий спосіб одержання засобу з помірною противиразковою дією, який є нетоксичним, придатний до тривалого застосування у лікувально-профілактичному режимі при гастроентерологічних захворюваннях.

Заявлений спосіб простий, економічний, передбачає використання доступної вітчизняної сировини та екологічно безпечних реактивів, може бути здійснений на будь-якому фармацевтичному підприємстві зі стандартним обладнанням. Комплекс БАР, одержаний заявленим способом, може бути використаний у якості лікарського засобу у формі соку.

Джерела інформації:

1. Клінічна настанова лікування диспепсій // ДЕЦ, Київ. - 2011. - 74 с  
2. Дем'яненко В.Г., Оболенцева Г.В., Дем'яненко Д.В., Єгоров І.А. Фармакологічні дослідження гранул "плантаглюцид", опромінених потоком прискорених електронів // Вісник фармації.-2003. - № 1. - С. 72-75.

3. Олейников Д.Н., Samuelsen A.B., Танхаева Л.М. Подорожник большой (Plantago major L.). Химический состав и применение // Химия растительного сырья.-2007. - № 2. - С. 37-50.

4. Андреева А.И., Шарова С.А. Определение влияния веществ на секрецию соляной кислоты в желудке // Фармакология и токсикология.-1978. - № 4. - С. 428-432.

5. Рыболовлев Ю.П., Сидяров Д.П., Афонин Н.И. Сб. Токсикол. Аспекты безопасности готовых лекарственных форм / М. 1981. - С. 9.

6. Пат. 2071343 Россия, МПК А61К35/78. Способ получения вещества, обладающего противоязвенной активностью и фармацевтическая композиция на его основе / Гольдберг Е.Д., Грибель Н.В., Дыгай А.М., Литвиненко В.И., Попова Т.П. Заявка № 93010288/14 Заяв. 1993.02.26. Оpubл. 1997.01.10.

7. Методичні рекомендації з експериментального вивчення нових противиразкових препаратів / Г.В. Оболенцева, Л.В. Яковлева, Л.П. Брюзгінова. - ФК МОЗ України, 1995. - С. 16.

8. Муравьев И.А. Технология лекарств / М. 1980, Том 1. - 704 с.

9. Бадалян З.В., Степанова Э.Ф., Темирбулатова А.М., Зилфикаров И.Н. Изучение возможности совершенствования технологии сока подорожника // Современные наукоемкие технологии.-2011. - № 1 - С. 32-33.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб одержання засобу, що застосовується для лікування хвороб кишково-шлункового тракту, шляхом віджиму, який **відрізняється** тим, що перед віджимом соку листки подорожника великого та подорожника ланцетолістого витримують у холодильнику при температурі від +5° до +8° С, подрібнюють до 3-5 мм та витримують в термостаті протягом 24 годин при 37 °С, пресують, отримують густий сік подорожника, потім екстрагують насіння і корені очищеною водою в співвідношенні сировина-екстрагент 1:25, протягом 3 годин, одержують продукт у формі соку і стабілізують пектином яблучним протягом 3 годин.

---

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

---

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

---

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