



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41740 (13) U  
(51) МПК  
A61P 1/16 (2009.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ

1

2

(21) u200813641

(22) 26.11.2008

(24) 10.06.2009

(46) 10.06.2009, Бюл.№ 11, 2009 р.

(72) НІКІТЕНКО ОЛЕКСІЙ МИКОЛАЙОВИЧ

(73) НІКІТЕНКО ОЛЕКСІЙ МИКОЛАЙОВИЧ

(57) 1. Фармацевтична композиція гепатопротекторної дії, що містить флавоноїди плодів розторопші, яка відрізняється тим, що додатково містить альфаліпоеву кислоту, селенметіонін і допоміжні речовини.

2. Композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що як флавоноїди плодів розторопші містить силімарин.

3. Композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що виконана у вигляді таблетки.

4. Композиція за п. 3, яка відрізняється тим, що допоміжні речовини являють собою допоміжні речовини ядра таблетки і допоміжні речовини оболонки таблетки.

5. Композиція за п. 4, яка відрізняється тим, що як допоміжні речовини ядро таблетки містить щонайменше одну речовину, вибрану з групи: коповідон, целюлоза мікрокристалічна, манітол, макрогол, натрію крохмалю гліколят, крохмаль картопляний, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид, тальк, магнезію стеарат.

6. Композиція за п. 4, яка відрізняється тим, що як допоміжні речовини оболонка таблетки містить щонайменше одну речовину, вибрану з групи: гіпромелоза, макрогол, титану діоксид, тальк і заліза оксид жовтий.

7. Композиція за пп. 1-6, яка відрізняється тим, що містить флавоноїди плодів розторопші, альфаліпоеву кислоту, селенметіонін і допоміжні речовини в наступній кількості, г:

флавоноїди плодів розторопші	0,2
альфаліпоева кислота	0,3
селенметіонін	0,000065
коповідон	0,015
целюлоза мікрокристалічна	0,03
манітол	0,02
макрогол	0,002
натрію крохмалю гліколят	0,04
крохмаль картопляний	0,054435
натрію кроскармелоза	0,07
кремнію діоксид	0,001
тальк	0,01
магнезію стеарат	0,0075
гіпромелоза	0,013
макрогол	0,0015
титану діоксид	0,0045
тальк	0,0005
заліза оксид жовтий	0,0005.

Корисна модель відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до фармацевтичних композицій гепатопротекторної дії.

Фармакотерапія хвороб печінки відноситься до числа найважливіших проблем медицини в силу життєвої важливості цього органа, численних етіологічних факторів і нозологічних форм патології печінки, високої захворюваності, статистика якої свідчить про її ріст. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, патологія печінки займає 3-тє місце після серцево-судинної й онкологічної патології.

Ріст захворюваності часто пов'язують з погіршенням екологічного стану навколишнього середовища, зниженням рівня життя людей, якості споживаних харчових продуктів, збільшенням спо-

живання алкоголю (у т.ч. недоброякісного), широким поширенням інфекційних і вірусних захворювань. Особливостями розвитку і перебігу захворювань печінки є різноманіття етіологічних факторів, високий рівень летальності в гострому періоді, значна частота хронізації процесу з розвитком інвалідності, погіршенням якості життя, скороченням тривалості життя. Одним з найбільш небезпечних захворювань печінки є гепатит - ураження печінки, обумовлене впливом інфекційних і хімічних токсичних факторів. Виділяють дві форми клінічного перебігу захворювання: гострий і хронічний гепатит. Гострі гепатити викликаються інфекційними факторами (вірусні, паразитарні), хімічними агентами (лікарські препарати, промислові отрути, алкоголь, грибні отрути й ін.), а також мо-

(19) UA (11) 41740 (13) U

жуть бути наслідком променевого (радіаційного) ураження, великих опіків, важких інфекційних захворювань, токсикозів вагітних. Хронічні гепатити – запально-дистрофічні ураження печінки (тривалістю більше 6 місяців) з помірно вираженим фіброзом і переважно збереженою часточковою структурою печінки. Клінічні ознаки хронічного гепатиту можуть бути відсутні, але при біохімічному дослідженні сироватки виявляється широкий спектр змін. Усе це обумовлює необхідність розробки різноманітного асортименту ефективних засобів для фармакотерапії захворювань печінки.

Для лікування захворювань печінки використовують етіотропну і патогенетичну терапію: при вірусній етіології захворювань – противірусні препарати, при хімічних ураженнях – гепатопротектори, дія яких спрямована на нормалізацію функціональної активності, підвищення стійкості до впливу патогенних факторів і стимуляцію репаративних процесів у печінці.

Препарати-гепатопротектори класифікують на кілька груп: препарати, що містять природні або напівсинтетичні флавоноїди розторопші плямистої (Сілібор, Гепабене, Легалон, Карсил); препарати, що містять природні або напівсинтетичні флавоноїди інших рослин (Катерген, Хофітол, ЛІВ-52); препарати, що містять есенційні фосфоліпіди (Есенціалє, Фосфоглів, Еслівер, Еплір); органопрепарати тваринного походження (Сирепар, Гепатосан, Ербісол); препарати різних груп (Кислота ліпоєва, Гептрал, Гепа-Мерц, нестероїдні анаболіки).

Основними фармакологічними ефектами гепатопротекторів є: антиоксидантний, мембранопротекторний, антитоксичний, помірний холеретичний. З огляду на те, що при всіх захворюваннях печінки відзначається ушкодження мембран гепатоцитів, обумовлене інтенсифікацією перекисного окислювання, і супроводжується цитолізом клітин, однією з найважливіших цілей гепатопротекторної терапії є вплив на основні ланки антиоксидантної захисної системи організму, а також метаболічний ефект, спрямований на відновлення функціональної активності клітин.

В даний час вважають, що при гепатопротекторній терапії доцільним є застосування комбінації препаратів з різнонаправленими механізмами гепатопротекторної дії, при цьому базисними повинні бути препарати з антиоксидантною активністю.

Одним з найбільш відомих і широко розповсюджених гепатопротекторних засобів є екстракти розторопші плямистої, активна речовина яких (силімарин) володіє доведеною лікувальною ефективністю при широкому колі токсичних уражень печінки в експерименті: при впливі  $\text{CCl}_4$ , аманітина грибів, конканаваліна, надлишковому навантаженню залізом, інтоксикації лантанідами,  $\gamma$ -опроміненні. У зв'язку з цим силімарин нерідко включають у комбіновані схеми гепатопротекторної терапії, наприклад «силімарин+вітамін Е+фосфоліпіди».

Найбільш близьким аналогом композиції, що заявляється, є фармацевтична композиція гепатопротекторної дії, описана в патенті РФ №2139722, що містить флавоноїди плодів розторопші, при цьому додатково містить екстракт рослин кореня солодцю, листів берези, трави меліси лікарської,

трави деревію звичайного, плодів коріандру посівного, квітів ромашки аптечної, квіток календули, листів кропиви дводомної, трави череди трироздільної, трави споришу в 40%-ному етиловому спирті.

Недоліком описаної композиції є те, що застосування даної композиції не забезпечує проведення ефективного і безпечного методу терапії захворювань печінки, оскільки сполука її компонентів не сприяє забезпеченню високої терапевтичної ефективності препарату.

В основу корисної моделі поставлена задача створення фармацевтичної композиції гепатопротекторної дії, що завдяки підбору і комплексній дії компонентів дозволить забезпечити проведення ефективного і безпечного методу терапії захворювань печінки, буде володіти високою терапевтичною ефективністю і створить препарат, альтернативний препаратам подібного призначення.

Поставлена задача вирішується тим, що розроблено фармацевтичну композицію гепатопротекторної дії, що містить флавоноїди плодів розторопші, при цьому вона додатково містить альфаліпоєву кислоту, селенометіонін і допоміжні речовини.

Доцільність застосування в композиції зазначених активних компонентів обумовлено їх властивостями.

Розторопша плямиста – рослина сімейства складноцвітих, екстракт плодів якого завдяки наявності флавоноїдів з 2 гідроксильними групами в орто- і параположеннях виявляє виражену антиоксидантну активність. Група флавоноїдів розторопші, позначена як силімарин, містить 4 ізомери полігідроксифенілхроманових сполук (флаволігнанів) – силібінін, ізосилібінін, силідіанін і силікристин. Силібінін є основним компонентом не тільки за змістом, але і за клінічним ефектом. Гепатопротекторна дія силімарина переконливо показана при інтоксикаціях Д-галактозаміном, чотирехлористим вуглецем, тіоцетамідом, етиловим спиртом, а також при важких ураженнях клітин печінки, викликаних фалотрином і  $\alpha$ -аманітином. Основними ефектами силімарина є антиоксидантний, мембранопротекторний і метаболічний. В експериментальних дослідженнях не виявлено будь-яких побічних ефектів силімарина. Його введення не змінює частоту подиху і серцевих скорочень, проникність очеревини, капілярну проникність і фізичну витривалість. Введення в композицію силімарина дозволяє забезпечити наступні основні клінічні ефекти: ослаблення виразності цитолітичного синдрому; позитивна динаміка суб'єктивних і клінічних симптомів – зникнення болю і почуття важкості в правому підребер'ї, симптомів астенизації, нормалізація випорожнень, зниження ступеня жовтяничного забарвлення шкірних покривів, виражене поліпшення або нормалізація показників білково-синтетичної функції печінки і цілісності мембран гепатоцитів; поліпшення або нормалізація функціональних показників печінки і імунотропна дія.

Альфаліпоєва кислота (тіоктова кислота) – есенціальний кофактор мультиферментних комплексів циклу трикарбонових кислот, що каталізують декарбоксилювання альфакетокислот, та-

ких як піруват і альфакетоглутарат. Як окислена, так і відновлена форми альфаліпоевої кислоти в умовах *in vitro* виявляють прямі антиоксидантні властивості, будучи пастками вільних радикалів ( $\text{RO}_2$ ,  $\text{HOCL}$ ,  $\text{OH}^\cdot$ ,  $\text{ONOOH}$ ); відновлюють окислений глутатіон у відновлений, дегідроаскорбат - в аскорбат; сприяють регенерації альфатокоферолу з токоферильного радикала. Завдяки цим властивостям альфаліпоева кислота зменшує окисний стрес, підвищує ендogenous антиоксидантний потенціал. Крім антиоксидантного, альфаліпоева кислота виявляє і ряд інших ефектів: детоксикуючий - інактивує солі важких металів, ефективна при інших отруєннях і інтоксикаціях; гіпоглікемічний - підвищує чутливість інсулінових рецепторів і активність транспортерів глюкози і внутрішньоклітинний транспорт глюкози; гіполіпідемічний - виявляє ліпотропну дію, полегшуючи перенос ацетату і жирних кислот з цитозолу в матрикс мітохондрій для наступного окислювання, зменшує утворення холестерину, придушує процеси ліполіза; імуно-тропний - сприяє нормалізації клітинного імунітету; нейропротекторний - сприяє збільшенню швидкості проведення нервового імпульсу. У цілому, перераховані властивості альфаліпоевої кислоти відіграють важливу роль у біоенергетиці клітин печінки, у регулюванні вуглеводного, білкового, ліпідного обмінів. Широкий спектр антиоксидантних властивостей альфаліпоевої кислоти, здатність регенерувати інші природні антиокислювачі, універсальні, багаторівневі особливості впливу на метаболічні процеси обумовили її застосування у якості активної речовини в композиції, що заявляється.

Селен - електронний і хімічний аналог сірки, є життєво необхідним фактором для нормального протікання процесів життєдіяльності. Основною біологічною роллю селену у людини і тварин є участь у синтезі й активності ферментів сімейства глутатіонпероксидаз, селензалежної пероксидази нейтрофілів, білків сімейств селенопротеїнів Р та ін.

Забезпечення оптимальної активності зазначених факторів відбувається при прийомі селену на рівні нижньої границі фізіологічного оптимуму споживання, що складає близько 70-100мкг у день для дорослої людини. У природних умовах селен надходить в організм людини і тварин головним чином у вигляді селеновміщуючих амінокислот - селенметіоніну і селеноцистеїну рослинного походження. Нестача надходження селену в організм людини і тварин викликає одну з різновидів гіпомікроелементозів - гіпоселеноз. Про важливу роль селенового статусу при хронічних гепатитах, у тому числі вірусної етіології, свідчить зниження його вмісту в крові при цих патологіях.

У цілому, аналіз приведених вище даних у контексті комбінованої гепатопротекторної терапії показує, що основні фармакологічні властивості флавоноїдів розторопші плямистої, альфаліпоевої кислоти і селену взаємозалежні і доповнюють один одного:

- флавоноїди розторопші плямистої - антиоксидант прямої дії, стабілізатор мембранних структур;

- альфаліпоева кислота - антиоксидант широкої дії, регенерант інших природних антиокисних систем організму, впливає на метаболізм;

- селен - входить до складу активного центра ферментів сімейства глутатіонпероксидаз, що є основними компонентами ферментативної антиокисної системи організму.

З огляду на те, що в патогенезі гепатитів одна з ведучих ролей приділяється вільнорадикальному ушкодженню мембран, представляється перспективним спільне застосування зазначених індивідуальних речовин при терапії гепатитів різної етіології. При цьому встановлено, що придушення запально-некротичної реакції в печінці, антиоксидантний ефект сприяють гальмуванню розвитку фіброзу і знижують ризик злоякісної трансформації гепатоцитів. Таким чином, композиція, що заявляється, дозволяє забезпечити проведення ефективного і безпечного методу терапії захворювань печінки, володіє високою терапевтичною ефективністю і розширює спектр подібних препаратів.

Переважає виконання композиції у вигляді таблетки. При цьому допоміжні речовини являють собою допоміжні речовини ядра таблетки і допоміжних речовин оболонки таблетки.

У якості допоміжних речовин ядра таблетки краще використання, щонайменше, однієї речовини, обраної з групи: коповідон, целюлоза мікрокристалічна, манітол, макрогол, натрію крохмалю гліколят, крохмаль картопляний, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид, тальк, магнію стеарат. Тобто, може бути використана як одна речовина з групи, так і декілька, або ж відразу всі. Як допоміжних речовин оболонки таблетки переважно використання, щонайменше, однієї речовини, обраної з групи: гіпромелоза, макрогол, титана діоксид, тальк і заліза оксид жовтий. Тобто, може бути використана як одна речовина з групи, так і декілька або відразу всі. Завдяки такому складу композиція має високу терапевтичну ефективність і дозволяє створити альтернативу подібним за призначенням препаратам.

Найбільш переважним є таке виконання фармацевтичної композиції, при якому композиція містить флавоноїди плодів розторопші, альфаліпоеву кислоту, селенметіонін і допоміжні речовини в наступній кількості, г:

Флавоноїди плодів розторопші	0,2
Альфаліпоева кислота	0,3
Селенметіонін	0,000065
Коповідон	0,015
Целюлоза мікрокристалічна	0,03
Манітол	0,02
Макрогол	0,002
Натрію крохмалю гліколят	0,04
Крохмаль картопляний	0,054435
Натрію кроскармелоза	0,07
Кремнію діоксид	0,001
Тальк	0,01
Магнію стеарат	0,0075
Гіпромелоза	0,013
Макрогол	0,0015
Титана діоксид	0,0045
Тальк	0,0005
Заліза оксид жовтий	0,0005.

Для препаратів флавоноїдів плодів розторопші в клінічній практиці рекомендуються наступні схеми призначення:

- Важкі ураження печінки - по 140 мг 3 рази/доб, потім по 140 мг 2 рази/доб.
- Помірно виражені ураження печінки і підтримуюча терапія - по 70 мг 3 рази/доб.
- Тривалість лікування - 1-2 міс. Курс лікування можна продовжити до 3-6 міс. або повторити (через 1-2 міс).

Для препаратів альфаліпоевої кислоти режим дозування, що рекомендується, при лікуванні захворювань печінки й інтоксикацій у дорослих - 600 мг на добу. Курс лікування - від 20 днів до 2 міс. При необхідності можливе проведення повторного курсу після перерви в 2-3 міс. Встановлено, що альфаліпоева кислота в діапазоні доз 50-600 мг добре засвоюється організмом. У той же час відомо, що науково обґрунтованим і адекватним, а також безпечним є використання його органічної кислоти у вигляді однократного застосування в дозі 600-900-1200 мг/доб як парентерально, так і перорально.

Добова потреба в селені для дорослих складає 55-70 мкг. У комплексній терапії його призначають у дозі до 200 мкг/доб. У якості джерела селену переважним є використання його органічної солі, оскільки токсичність неорганічного селену набагато вище і у цьому випадку існує небезпека передозування. З огляду на те, що селен є гарним джерелом для синтезу специфічних селенпротеїнів тільки тоді, коли організм нормально забезпечений сіркою у формі метіоніну, оптимальним є використання органічної солі селенметіоніну.

З огляду на викладене, найбільш оптимальним є зазначений вище склад фармацевтичної композиції гепатопротекторної дії.

Виходячи з вимог, пропонованих до спектра фармакологічних властивостей гепатопротекторів, специфічну фармакологічну активність композиції, що заявляється, досліджували на моделях гострого токсичного ураження печінки тетрахлорметаном (чотирихлористий вуглець,  $\text{CCl}_4$ ) відповідно до Методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру МЗ України «Експериментальне вивчення жовчогінної, холеспазматичної, холелітазної і гепатопротекторної активності нових лікарських засобів».

У якості препарату порівняння використовували Легалон 140, що містить у 1 капсулі 140 мг силімарину («Мадаус ГмбХ», Німеччина; серія В0601536, придатність – до 02.2009г), Берлітрон 300 ораль, що містить у 1 таблетці, покритою оболонкою, 300 мг альфаліпоевої («Berlin-Chemie», Німеччина; серія 62134, придатність - до 06.2008р.).

Фармакологічний ефект розраховували за формулою:  $(\Delta O / \Delta K) \times 100 \%$ , де  $\Delta O$  - різниця між середніми значеннями в лікованій препаратом групі і групою «контроль, патологія, неліковані»,  $\Delta K$  - різниця між середніми значеннями в групах «контроль, інтактні» і «контроль, патологія, неліковані».

Статистичну обробку результатів проводили за загальноприйнятими у фармакології методами, розраховуючи середні значення показників ( $\bar{x}$ ) і стандартну помилку ( $S_x$ ). Вірогідність розходжень

між середніми значеннями визначали за  $t$  - критерієм Ст'юдента. Імовірність отриманих результатів оцінювали на рівні значимості не менш ніж 95 % ( $P \leq 0,05$ ).

Методи дослідження

Досвіди проведені на 35 нелінійних пацюках-самцях з початковою масою 230-290г.

Композиція, що заявляється, і препарат порівняння Легалон вводили профілактично-шлунково у вигляді суспензії на дистильованій воді 1 раз у день протягом 8 днів. З 9-го дня препарати продовжували вводити в тих самих дозах 2 рази в день (за 1 г до введення  $\text{CCl}_4$  і через 2 г після нього) на тлі індукування  $\text{CCl}_4$ -гепатиту ще протягом 2 днів.

Використовували наступні дози за силімарином: композиція, що заявляється - 40 і 100 мг/кг; Легалон - 100 мг/кг. Доза 100 мг/кг. Доза 100 мг/кг обрана на підставі даних літератури про фармакологічно ефективні дози силімарину в експерименті при гострих гепатитах. Менша доза композиції, що заявляється, обрана так, щоб сумарна доза вхідних у його состав активних речовин була приблизно еквівалентна дозі 100 мг/кг, що дозволило б оцінити їх сумарну дію відносно монопрепарату силімарину - Легалона. Крім того, доза 40 мг/кг знаходиться в діапазоні максимальних добових терапевтичних доз для людини з урахуванням коефіцієнта перерахування для тварин.

Гострий  $\text{CCl}_4$ -гепатит індукували введенням  $\text{CCl}_4$  у дозі 2 мл/кг (у вигляді 50%-го розчину на маслиновій олії в об'ємі 0,4 мл/100 г) 1 раз у день протягом 2 днів. Обрана доза і режим введення гепатоксина є найбільш оптимальним при дослідженні гепатопротекторів.

Контролем служили 2 групи тварин: інтактні, що одержували 0,9% розчин натрію хлориду, і неліковані з патологією.

Фізіологічні показники

Протягом 2-денного періоду введення  $\text{CCl}_4$  реєстрували виживаність тварин у групах нелікованого контролю і дослідних, лікованих порівнюваними препаратами.

Наступного дня після закінчення курсу введення (для нелікованих -  $\text{CCl}_4$ , 2 дні; для лікованих - препарати+  $\text{CCl}_4$ , 10 днів) пацюків зважували, декапітували, витягали печінку і визначали її масу (для наступного розрахунку масового коефіцієнта печінки). Проводили огляд печінки і візуально оцінювали ступінь її ушкодження в балах за станом поверхні часток:

0 балів - нормальний стан;

1 бал - злегка зерниста макроструктура, блідуватий колір;

2 бали - помірно виражена зерниста макроструктура з блідими краями часток;

3 бали - чітко виражена зерниста макроструктура, печінка виражено бліда.

Результати

Фізіологічні показники

У контрольній нелікованій групі 2-денне введення  $\text{CCl}_4$  призводило до загибелі 45 % тварин (табл. 1). У пацюків, що залишилися жити, відносно інтактного контролю зареєстровано підвищення масового коефіцієнта печінки в 1,39 рази (табл. 2). При візуальному огляді печінки виявлені виражена

блідість і зернистість її поверхні при середньому балі макроскопічних ушкоджень – 2,2 (табл. 3).

Композиція, що заявляється, у дозі 40 мг/кг (за силімавроном) підвищувала виживаність пацюків у

1,51 рази (табл. 1) і зменшувала ступінь ураження печінки, що візуально реєструється (середній бал – 1,20, ефект – 45%) (табл. 3), але не перешкождала розвитку її запального набряку (табл. 2).

Таблиця 1

Вплив 10-денного внутрішньо шлункового введення композиції, що заявляється, на виживаність пацюків при гострому CCl<sub>4</sub>-гепатиті

Групи	Доза		Кількість тварин		Вживаність, %
	За силімавроном	мг/кг За альфаліпоевою кислотою	загальна	що, вижили	
Контроль, інтактні	-	-	8	8	100
Контроль, патологія, CCl <sub>4</sub> , неліковані	-	-	9	5	55
Композиція, що заявляється	40	85,6	6	5	83 (73)
	100	214	6	3	50 (-11)
Легалон	100	-	6	4	67 (27)

Примітка: 1. Реєстрація виживаності – під час 2-денного періоду введення CCl<sub>4</sub>

2. В дужках – фармакологічний ефект.

Таблиця 2

Вплив 10-денного внутрішньо шлункового введення композиції, що заявляється, на вагу печінки, її масовий коефіцієнт і макроскопічний стан печінки при гострому CCl<sub>4</sub>-гепатиті у пацюків

Групи	Доза, мг/кг		n	Маса печінки, г	Масовий коефіцієнт печінки, г/г, x10 <sup>-2</sup>	Виразність макроскопічного ушкодження печінки, бали
	За силімавроном	За альфаліпоевою кислотою				
Контроль, інтактні	-	-	8	8,48±0,31	2,95±0,10	0
Контроль, патологія, CCl <sub>4</sub> , неліковані	-	-	5	12,3±0,76 <sup>1</sup>	4,09±0,13 <sup>1</sup>	2,23,82±0,2
Композиція, що заявляється	40	85,6	5	10,15±0,89 <sup>1</sup>	3,97±0,10 <sup>1</sup> (11%)	1,2±0,20 <sup>1</sup> (45%)
	100	214	3	10,09±0,84 <sup>1</sup>	3,82±0,07 <sup>1</sup> (24%)	2,33±0,33 <sup>2,3</sup> (-6%)
Легалон	100	-	4	9,95±0,15 <sup>1</sup>	3,7±0,07 <sup>1</sup> (34%)	0,75±0,25 <sup>1</sup> (66%)

Примітка: 1.<sup>1</sup> – P<0,05 відносно групи «контроль, інтактні».

2.<sup>2</sup> – P<0,05 відносно групи «контроль, патологія, CCl<sub>4</sub>, неліковані».

3. В дужках – фармакологічний ефект.

4. n – Кількість тварин.

Композиція, що заявляється, у дозі 100 мг/кг не здійснювала позитивного впливу на виживаність пацюків і фізіологічні показники в порівнянні з нелікованим контролем (табл. 1-2).

Референтний препарат Легалон у дозі 100 мг/кг (за силімавроном) підвищував виживаність тварин у 1,22 рази (табл. 1), поліпшував макроструктуру печінки (ефект – 66 %) і зменшував ступінь її запального набряку (ефект – 34 %) (табл.2).

Таким чином, гострий CCl<sub>4</sub>-індукований гепатит характеризується частковою загибеллю тварин, в тих, хто залишився в живих – підвищується масовий коефіцієнт печінки і візуально реєструється ушкодження її макроструктури.

Лікування композицією, що заявляється, у дозі 40 мг/кг, що було почате до впливу CCl<sub>4</sub> і, що продовжувалося на тлі розвинутого гепатиту, істотно запобігало загибелі тварин і виражено поліпшувало її макрострою; у дозі 100 мг/кг лікувальний ефект препарату не виявлявся. Середній фармакологічний ефект композиції, що заявляється, у дозі 40 мг/кг, розрахований за трьома фізіологічними показниками (виживаність, ступінь запального набряку печінки і її макроскопічних ушкоджень), склав 43 % (табл. 3). Середній фармакологічний ефект референтного препарату склав 42,3 % (табл. 3).

Таблиця 3

Середній фармакологічний ефект 10-денного внутрішньо шлункового введення композиції, що заявляється, за фізіологічними показниками при CCl<sub>4</sub>-гепатиті у пацюків

Групи	Доза, мг/кг		Середній фармакологічний ефект, %
	За силімарином	За альфаліпоевою кислотою	
Композиція, що заявляється	40	85,6	43,0±17,43
	100	214	2,3±10,93
Легалон	100	-	42,3±12,0

Примітки: 1. Середній фармакологічний ефект розрахований по ефектах на виживаність, масовий коефіцієнт печінки, виразність макроскопічного ушкодження печінки.

#### Біохімічні показники

У контрольній групі нелікованих пацюків CCl<sub>4</sub>-гепатит супроводжувався збільшенням у крові вмісту АлАТ і АсАТ у 16,8 і 9,8 разів, відповідно, що призводить до вираженого зниження коефіцієнта де Ритиса в 2,2 рази (табл. 4). У цих же тварин вірогідно підвищився в крові рівень ГПЛ у 1,56 разів. Інші біохімічні показники, що характеризують стан вуглеводного і ліпідного обмінів, - вміст глюкози і загального холестерину - мали незначну тенденцію до порушення (табл. 5). Ці результати свідчать про розвиток гострого гепатиту з вираженим цитолізом клітин печінки і різанням активацією процесу ПОЛ і погоджуються з даними літератури.

Композиція, що заявляється, у дозі 40 мг/кг (за силімарином) істотно послабляла індуковане CCl<sub>4</sub> індуковане руйнування гепатоцитів, що виражалось в зниженні АлАТ і АсАТ у крові (ефекти

- 51 % і 24 % відповідно) (табл. 4). При цьому коефіцієнт де Ритиса, зниження якого корелює звичайно з тяжкістю ураження печінки, достовірно зростав відносно нелікованих пацюків (ефект - 45%) (табл.4), що свідчить про ослаблення токсичного ушкодження печінки і ступеня цитолізу гепатоцитів.

У тій же дозі композиція, що заявляється, виражено послабляла інтенсифікацію ПОЛ, знижуючи вміст у крові ГПЛ у 1,96 рази відносно нелікованого контролю (ефект - 72%) (табл. 4), не впливаючи на вміст у крові глюкози і загального холестерину (табл. 5). Середній фармакологічний ефект композиції, що заявляється, у дозі 40 мг/кг, розрахований за 4 біохімічними показниками, що відображають ступінь цитолізу гепатоцитів (АлАТ, АсАТ, коефіцієнт де Ритиса і ГПЛ), склав 48 % (табл. 6).

Таблиця 4

Вплив 10-денного внутрішньо шлункового введення композиції, що заявляється, на показники цитолізу гепатоцитів і вміст гідропероксидів ліпідів у крові пацюків при гострому CCl<sub>4</sub>-гепатиті

Групи	Доза, мг/кг		n	АлАТ, мккат/л	АсАТ, мккат/л	Коеф. де Ритиса (АсАТ/АлАТ)	ГПЛ, нмоль МДА/л
	За силімарином	За альфаліпоевою кислотою					
Контроль, інтактні	-	-	8	0,47±0,08	0,62±0,11	1,64±0,17	1,44±0,09
Контроль, патологія, CCl <sub>4</sub> , неліковані	-	-	5	7,94±0,41 <sup>1</sup>	6,07±0,32 <sup>1</sup>	0,76±0,01 <sup>1</sup>	2,25±0,08 <sup>1</sup>
Композиція, що заявляється	40	85.6	5	4,16±0,13 <sup>1,2,3,4</sup> (51 %)	4,77±0,09 <sup>1,2</sup> (24 %)	1,15±0,06 <sup>2,4</sup> (45 %)	1,66±0,05 <sup>2</sup> (72 %)
	100	214	3	7,56±0,24 <sup>1</sup> (5 %)	5,71±0,29 <sup>1</sup> (7 %)	0,75±0,02 <sup>1</sup> (0 %)	2,03±0,14 <sup>1,4</sup> (27 %)
Легалон	100	-	4	6,54±0,46 <sup>1,2</sup> (19 %)	5,26±0,15 <sup>1</sup> (15 %)	0,81±0,05 <sup>1</sup> (7 %)	1,77±0,12 <sup>1</sup> (59 %)

Примітки: 1.1 - P<0,05 щодо групи «контроль, інтактні».

2.2 - P<0,05 щодо групи «контроль, патологія, CCl<sub>4</sub>, неліковані».

3.3 - P<0,05 щодо групи «композиція, що заявляється, 100 мг/кг».

4.4 - P(0,05) щодо групи «Легалон».

5. У дужках - фармакологічний ефект.

6. n - Число тварин.

Таблиця 5

Вплив 10-денного внутрішньо шлункового введення композиції, що заявляється, на вміст глюкози і загального холестерину в крові пацюків при гострому CCl<sub>4</sub>-гепатиті

Групи	Доза, мг/кг		n	Маса печінки, г	Загальний холестерин, ммоль/л
	За силімарином	За альфаліпоевою кислотою			
Контроль, інтактні	-		8	2,945±0,152	2,285±0,130
Контроль, патологія, CCl <sub>4</sub> , неліковані			5	3,206±0,184	2,034±0,142
Композиція, що заявляється	40	85,6	5	2,977±0,138	2,004±0,180
	100	214	3	2,4±0,283 <sup>2</sup>	1,908±0,044
Легалон	100	-	4	3,031±0,147	2,650±0,287

Примітки: 1.1 - P<0,05 щодо групи «контроль, патологія, CCl<sub>4</sub>, неліковані».

2. У дужках - фармакологічний ефект.

3. n - Число тварин.

Композиція, що заявляється, у дозі 100 мг/кг практично не нормалізувала показники цитолізу, і робила менш виражену антиокисну дію (ефект 27 %) (табл. 4), при цьому препарат виражено знижував у крові вміст глюкози щодо групи «конт-

роль, патологія, CCl<sub>4</sub>, неліковані» (табл. 5). Середній фармакологічний ефект композиції, що заявляється, у дозі 100 мг/кг, розрахований по тим самим 4 біохімічним показникам, склав 9,75 % (табл.6).

Таблиця 6

Середній фармакологічний ефект 10-денного внутрішньо шлункового введення композиції, що заявляється, за біохімічними показниками в крові пацюків при CCl<sub>4</sub>-гепатиті

Групи	Доза, мг/кг		Середній фармакологічний ефект, %
	За силімарином	За альфаліпоевою кислотою	
Композиція, що заявляється	40	85,6	48,0±9,87
	100	214	9,75±5,94
Легалон	100	-	25,0±11,6

Примітки: 1. Середній фармакологічний ефект розрахований по ефектах на АлАТ, АсАТ, коефіцієнт де Ритиса, ГПЛ.

Препарат порівняння Легалон у дозі 100 мг/кг вірогідно знижував вміст у крові АлАТ з тенденцією до зниження рівня АсАТ, у результаті чого відзначалася тенденція до нормалізації коефіцієнта де Ритиса (табл. 4). Лікування Легалоном викликало істотне зниження вмісту ГПЛ у крові відносно нелікованих тварин (ефект – 59 %) (табл. 4). На вміст глюкози і загального холестерину Легалон не здійснював впливу (табл. 5). Середній фармакологічний ефект Легалона за 4 біохімічними показниками склав 25 % (табл. 6).

Аналіз приведених результатів показує, що композиція, що заявляється, при гострому CCl<sub>4</sub>-

гепатиті здійснює гепатозахисну дію, найбільш виражену при дозі 40 мг/кг, що складається в загальному антитоксичному, антиокислювальному і цитопротекторному ефектах, наслідком чого є нормалізація макроструктури печінки і підвищення виживаності тварин.

Середній фармакологічний гепатопротекторний ефект композиції, що заявляється, при гострому CCl<sub>4</sub>-гепатиті, розрахований за 7 фізіологічними і біохімічними показниками, складає для дози 40 мг/кг – 45 %, для дози 100 мг/кг - 6,57 % (табл. 7).

Таблиця 7

Середній фармакологічний гепатопротекторний ефект 10-денного внутрішньо шлункового введення композиції, що заявляється, на фізіологічні і біохімічні показники пацієнтів при гострому ССІ<sub>4</sub>-гепатиті

Групи	Доза, мг/кг		Середній фармакологічний ефект, %
	За силімарином	За альфаліпоевою кислотою	
Композиція, що заявляється	40	85,6	45,86±8,65
	100	214	6,57±5,42
Легалон	100	-	32,43±8,45

Примітки: 1. Середній фармакологічний ефект розрахований за ефектами на виживаність, масовий коефіцієнт печінки, виразність макроскопічного ушкодження печінки, АлАТ, АсАТ, коефіцієнт де Ритиса, ГПЛ.

#### Висновки

У цілому, як впливає з представлених результатів, фармацевтична композиція гепатопротекторної дії, що заявляється, при гострому ССІ<sub>4</sub>-індукованому гепатиті виявляє виражену гепатозахисну дію, обумовлену ефектами вхідних у його сполуку активних речовин - силімарину, альфаліпоевої кислоти і селенметіоніну.

Гепатопротекторні властивості композиції, що заявляється, обумовлені цитопротекторною, мембраностимулюючою, антиокисною, нормалізуючою білковий і ліпідний обмін дією. У результаті істотно послабляються або цілком купіруються основні біохімічні, морфологічні і функціональні порушення (цитоліз, холестаз і

печінково-клітинна недостатність) у патогенезі токсичного гепатиту. Сполучення дії активних речовин композиції, що заявляється, обумовлює посилення гепатопротекторних ефектів, унаслідок чого виражений гепатозахисний ефект препарату виявляється при меншій його дозі щодо доз монопрепаратів порівняння.

Таким чином, корисна модель, що заявляється, являє собою фармацевтичну композицію гепатопротекторної дії, що завдяки підбору і комплексній дії компонентів дозволяє забезпечити проведення ефективного і безпечного методу терапії захворювань печінки, має високу терапевтичну ефективність і являє собою препарат, альтернативний препаратам подібного призначення.