



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **123025** (13) **U**  
(51) МПК

**A61K 36/27** (2006.01)

**A61P 1/16** (2006.01)

**A61K 133/00** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<p>(21) Номер заявки: <b>u 2017 07215</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>10.07.2017</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>12.02.2018</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>12.02.2018, Бюл.№ 3</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Золотайкіна Маргарита Юріївна (UA), Гонтова Тетяна Миколаївна (UA), Калько Катерина Олександрівна (UA), Деримедвідь Людмила Віталіївна (UA)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)</b></p>
---	--

**(54) ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИЙ ЗАСІБ З ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЮ ДІЄЮ З КВІТОК ПИЖМА ЗВИЧАЙНОГО**

**(57) Реферат:**

Лікувально-профілактичний засіб з гепатопротекторною дією на основі рослинної сировини. Виконаний у формі сухого екстракту квіток пижма звичайного (*Tanacetum vulgare*).

**UA 123025 U**



Корисна модель належить до фармації та медицини, а саме до лікувально-профілактичних засобів рослинного походження з гепатопротекторною дією.

Захворювання гепатобіліарної системи на сьогодні переважно пов'язане з дією лікарських препаратів, органічних розчинників, солей важких металів [1, 2]. Також, спостерігається тенденція до росту захворювань печінки вірусної етіології [3]. Для них існує спільна ланка патогенезу - пошкодження бар'єрної функції мембран гепатоцитів, що в подальшому призводить до активації пероксидного окиснення ліпідів. Саме тому, провідну роль у лікуванні хронічних захворювань печінки відіграють препарати, які сприяють нормалізації метаболічних процесів та структурно-функціональній цілісності клітинних мембран гепатоцитів, знижують інтенсивність вільнорадикального окиснення [4]. Доцільним є використання фітопрепаратів, які відрізняються багатогранною фармакологічною активністю і, як правило, мають низьку токсичність. На сьогодні можна стверджувати про дефіцит номенклатури ефективних вітчизняних гепатопротекторів, що спонукає до створення нових препаратів рослинного походження у межах даної групи.

Широко застосовуваний гепатопротектор карсил у формі таблеток з екстракту плодів розторопші плямистої (*Silybum marianum* L., Asteraceae) [5], який застосовують при лікуванні гострого та хронічного гепатиту, дистрофії і жировій інфільтрації печінки; комплексному лікуванні захворювань печінки.

До недоліків засобу можна віднести підвищену чутливість до компонентів препарату. Карсил містить молочний цукор, що є небезпечним для осіб з недостатністю лактози, галактоземією або глюкозним/галактозним синдромом мальабсорбції; сахарозу, що є неприйнятним для осіб з уродженою непереносимістю фруктози, глюкозним/галактозним синдромом мальабсорбції або цукрово/ізомальтазним дефіцитом; глюкозу, що є небезпечним для осіб з уродженою непереносимістю фруктози; крохмаль пшеничний, що може бути небезпечним для осіб з целіакією (глютенною ентеропатією); гліцерин, який є токсичним у високих дозах та може спричинити головний біль, подразнення шлунка і пронос.

Також суттєвим недоліком є обмежена природна сировинна база розторопші плямистої, достатньо складна технологія очистки та переробки рослинної сировини [6], що в свою чергу призводить до здороження лікарського засобу.

Відомий лікувально-профілактичний засіб у формі фітозбору квітки пижма звичайного [7] з жовчогінною та антигельмінтною дією. Засіб застосовують у лікуванні захворювання печінки та жовчовивідних шляхів (гепатити, холецистити, ангіохоліти); шлунково-кишкових захворюваннях (гастрити, виразкова хвороба шлунка і дванадцяти палої кишки зі зниженою кислотністю, коліти, ентероколіти).

До недоліків засобу можна віднести складну технологію приготування (заварювання та настоювання на водяній бані з подальшим охолодженням), короткий термін зберігання настою, можливі алергічні реакції, вагітність, вікове обмеження (діти до 12 років). Крім того засіб не має гепатопротекторної дії.

Задачею корисної моделі є створення нового лікувально-профілактичного засобу рослинного походження з гепатопротекторною дією з використанням квіток пижма звичайного (*Tanacetum vulgare*) як сировини.

Поставлена задача вирішується таким чином, що лікувально-профілактичний засіб з гепатопротекторною дією на основі рослинної сировини, у відповідності з корисною моделлю, виконано у формі сухого екстракту квіток пижма звичайного.

Пижмо звичайне - багаторічна трав'яниста рослина родини айстрові (Asteraceae). Поширена майже по всій території України з суттєвими запасами сировини. Пижмо звичайне використовують як засіб, що покращує діяльність травного каналу, шляхом стимулювання жовчовиділення і посилення секреції шлунково-кишкового тракту [8].

Авторами вперше було виявлено гепатопротекторну дію сухого екстракту квіток пижма звичайного одержаного екстракцією 70 % розчином етилового спирту за відомим способом [9].

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1.

150 г висушених до повітряно-сухого стану та подрібнених квіток пижма звичайного заливали 800 мл 70 % розчином спирту етилового і екстрагували при кімнатній температурі та перемішували протягом 12 годин. Екстракцію повторювали двічі 500 мл екстрагенту протягом 1 години кожна. Одержані екстракти 500 мл, 400 мл, 700 мл об'єднували, відфільтровували та перекристалізували при температурі 4 °С, центрифугували та відфільтровували. Одержаний очищений витяг упарювали під вакуумом у вакуум-циркуляційному апараті до суха.

Вихід готового продукту становив 31,85 %.

Приклад 2.

Вивчення гепатопротекторної дії сухого екстракту квіток пижма звичайного проводили на моделі субхронічного токсичного ураження печінки тетрахлорметаном в комбінації з алкоголем [10], яку відтворювали однократним підшкірним введенням 50 % олійного розчину тетрахлорметану (ТХМ) в дозі 0,4 мл /100 г щура з послідуєчим внутрішньошлунковим введенням 40 % спирту етилового. Вищезазначений режим введення токсикантів повторювали протягом 4 днів.

Сухий екстракт квіток пижма звичайного (СЕКПЗ) використовували в обраних для скринінгу дозах: 25, 50, 75, 100, 150 мг/кг та вводили щурам за 7 днів до початку моделювання контрольної патології 1 раз в день (профілактичний режим). Під час постановки контрольної патології екстракти вводили за 1 год. до введення тетрахлорметану та 2 год. Після (лікувально-профілактичний). Після останнього введення токсину (на 4 день моделювання патології) СЕКПЗ вводили однократно 1 раз в день, останній раз за годину до декапітації. Препарат порівняння карсил вводили в дозі 100 мг/кг [11].

Лабораторних тварин (щури масою 190-230 г) розподілили на групи відповідно до препарату, що вони одержували, та його дози:

1. Інтактний контроль, n=8.
2. Модельна патологія (ТХМ) + алкоголь, n=8.
3. СЕКПЗ (25 мг/кг) + ТХМ + алкоголь, n=8.
4. СЕКПЗ (50 мг/кг) + ТХМ + алкоголь, n=8.
5. СЕКПЗ (75 мг/кг) + ТХМ + алкоголь, n=8.
6. СЕКПЗ (100 мг/кг) + ТХМ + алкоголь, n=8.
7. СЕКПЗ (150 мг/кг) + ТХМ + алкоголь, n=8.
8. Карсил (100 мг/кг) + ТХМ + алкоголь, n=8.

Через добу після останнього введення токсинів щурів декапітували під тіопенталовим наркозом. Гепатопротекторну дію препаратів оцінювали за активністю трансаміназ сироватки крові [10, 12].

Діагностування активності аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ) в сироватці крові проводилося спектрофотометричним методом, який оснований на тому, що кінцеві продукти трансамінування (глутамінова та піровиноградна кислоти) реагують з динітрофенілгідразиним у лужному середовищі з утворенням забарвленого комплексу. Інтенсивність утвореного забарвленого комплексу при 540 нм прямо пропорційна активності ферменту. Останню визначали за калібрувальним графіком [12].

Результати дослідження наведені в таблиці.

Таблиця

Дослідження гепатопротекторної активності сухого екстракту квіток пижма звичайного у тварин з комбінованою інтоксикацією тетрахлорметаном та алкоголем (n=8), (M±SEM)

Досліджувана група тварин	Досліджуваний показник	
	АлАТ, мкмоль/год. л	АсАТ, мкмоль/год. л
ІК	1,49±0,10	1,45±0,06
ТХМ+алкоголь	3,66±0,09*	3,43±0,23*
СЕКПЗ, 25 мг/кг	3,29±0,28	3,48±0,18
СЕКПЗ, 50 мг/кг	3,42±0,16	2,81±0,36
СЕКПЗ, 75 мг/кг	2,20±0,05**	2,75±0,35**
СЕКПЗ, 100 мг/кг	2,70±0,19**	2,79±0,31
СЕКПЗ, 150 мг/кг	2,70±0,11**	3,25±0,20
Карсил, 100 мг/кг	2,48±0,17**	2,29±0,14**

Примітки:

n - кількість тварин в одній експериментальній групі;

M - середнє значення у вибірці;

SEM - стандартна помилка середнього значення вибірки;

\* - відхилення показника достовірно значуще щодо показника інтактних тварин (p<0,05);

\*\* - відхилення показника достовірно значуще щодо показника в групі тварин з гепатитом (p<0,05).

Наведені в таблиці 1 дані свідчать, що у щурів, які одержували сухий екстракт квіток пижма звичайного в дозах 75, 100 та 150 мг/кг активність ферментів - маркерів цитолізу була

достовірно меншою, ніж у контрольних тварин, що говорить про його сприятливий вплив на стан печінки. За ступенем вираженості впливу на активність АлАТ та АсАТ досліджуваний екстракт в дозі 75 мг/кг переважав препарат порівняння. Застосування екстракту в дозі 25 та 50 мг/кг не характеризувалося позитивною динамікою змін активності маркерів цитолізу.

5 Механізм гепатопротекторної дії сухого екстракту квіток пижма звичайного може бути зумовлений зв'язуванням токсичних вільних радикалів та стабілізацією клітинних мембран фенольними сполуками, які входять до його складу.

Таким чином, заявлено новий лікувально-профілактичний засіб на основі сухого екстракту квіток пижма звичайного, який сприятливо впливає на перебіг субхронічного токсичного гепатиту, а отже чинить гепатопротекторну дію, яка доповнює його відому жовчогінну активність. Саме тому він може бути рекомендований для лікування захворювань, які супроводжуються ураженням печінки з холестатичним синдромом, що дозволяє розширити арсенал відомих гепатопротекторів та індивідуалізувати фармакотерапію. Для одержання заявленого засобу існує достатня вітчизняна сировинна база. Його одержують за простою технологією на стандартному обладнанні хіміко-фармацевтичного підприємства.

Джерела інформації:

1. Drug-induced hepatitis. Medline Plus. US National Library of Medicine and the National Institutes of Health website. [Електроний ресурс] -Режим доступу: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000226.htm>.

20 2. Гудзенко О.П. Дослідження асортименту гепатопротекторів, представлених на вітчизняному фармацевтичному ринку /О.П. Гудзенко, І.О. Левченко, К.І. Козицька //Український медичний альманах. - 2013. - Том 16. - № 2. - С. 114-116.

3. Гепатопротектори в лікуванні захворювань печінки: клініко-біохімічні механізми дії /Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, С.І. Чекман та ін. //Здоров'я України. - 2013. - тематичний номер - С. 28-29.

4. Hepatoprotective and Antioxidant Effects of Licorice Extract against CCl4-Induced Oxidative Damage in Rats /H.Z. Huo, B. Wang, Y.K. Liang et al. /Int. J. Mol. Sci. - 2011. - Vol. 12, № 10. - P. 6529-6543.

5. Карсил. Інструкція для медичного застосування препарату. [Електроний ресурс] - Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=2880#ixzz4gn4ISiY0>.

6. Шульпекова О.В. Флавоноїди розторопші плямистої при лікуванні захворювань печінки /О.В. Шульпекова //Російський Медичний Журнал - 2004. - Том 12., № 4. - С. 14-17.

7. Пижма квіти. Інструкція для медичного застосування препарату. [Електроний ресурс] - Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=7143>.

35 8. Tanacetum vulgare L. - Пижма обыкновенная /И.А. Губанов и др. //Иллюстрированный определитель растений Средней России. В 3 т. - М.: Т-во науч. изд. КМК, Ин-т технолог, иссл., 2004. - Т. 3. Покрытосеменные (двудольные: раздельнолепестные). - С. 493.

40 9. Пат. 113431, UA. МПК (2006) А61К 133/00, А61Р 33/10 (2006.01), А61Р 29/00, А61Р 1/16 (2006.01), А61К 36/28 (2006.01). Спосіб одержання сухого екстракту з квіток пижма звичайного. - З. № u201608022; Заявл. 19.07.2016; Опубл. 25.01.2017, бюл. № 2.

10. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) /За ред.: член-кор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: Видавничий дім "Авіцена", 2001. - 528 с.

11. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств /А.Н. Миронов [и др.]. - М.: Гриф и К, 2012. - 944 с.

45 12. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике /В.С. Камышников. - Минск: Беларусь, 2000. - Т. 1. - 495 с.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

50 Лікувально-профілактичний засіб з гепатопротекторною дією на основі рослинної сировини, який **відрізняється** тим, що виконаний у формі сухого екстракту квіток пижма звичайного (Tanacetum vulgare).

---

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

---

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

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