УКРАЇНА

(19) UA (11) 139206 (13) U

(51) МПК
A61K 36/45 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61P 11/14 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2019 06433**
(22) Дата подання заявки: **10.06.2019**
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **26.12.2019**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **26.12.2019, Бюл.№ 24**

(72) Винахідник(и):
Толмачова Карина Станіславівна (UA),
Кіреєв Ігор Володимирович (UA),
Кошовий Олег Миколайович (UA),
Упир Тарас Володимирович (UA)

(73) Власник(и):
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)

(54) НОВОГАЛЕНОВИЙ ФІТОКОМПЛЕКС З ПРОТИКАШЛЬОВОЮ ДІЄЮ

(57) Реферат:

Новогаленовий фітокомплекс з протикашльовою дією з рослинної сировини та екстрагенту. При цьому як рослинна сировина використовуються пагони Багна звичайного, а як екстрагент - спирт етиловий, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

пагони Багна звичайного	8-10
спирт етиловий 50 %	решта.

UA 139206 U

Корисна модель належить до медицини та фармації, а саме до засобів, які мають протикашльову активність, і може використовуватись як препарат для лікування кашлю.

Відомо, що кашель - захисний рефлекс у відповідь на подразнення дихальних шляхів запальним ексудатом або стороннім тілом [1]. Кашель є однією з найчастіших причин звернення до лікаря первинної допомоги [2]. За характером кашель може бути сухим (непродуктивним) - без виділення мокроти і вологим (продуктивним) - з виділенням мокроти [3]. В залежності від виду кашлю вибирається лікарський засіб.

Сьогодні на ринку представлений широкий асортимент лікарських препаратів синтетичного походження, які мають високу фармакологічну активність, однак здатні спричиняти ряд побічних ефектів. Наприклад, відомі протикашльові засоби на основі кодеїну фосфату мають ряд серйозних побічних дій на організм, таких як пригнічення дихання, брадикардія, дія на центральну нервову систему (ейфорія, сплутаність свідомості, тривога). Ще один відомий синтетичний протикашльовий засіб - дексометорфан, який за хімічною структурою нагадує кодеїн. За даними Medscape великі дози дексометорфану викликають психічну та фізичну залежність. До частих побічних дій, які проявляються при використанні терапевтичних доз, належать: галюцинації, сплутаність свідомості, збудливий стан, гіперрефлексія, тахікардія [4]. Отже, побічні ефекти цих препаратів різко обмежують їх використання для усунення кашлю. Саме тому, виникає необхідність у пошуку протикашльових препаратів рослинного походження. Рослинні засоби мають м'яку дію на організм, низьку токсичність та політерапевтичність.

Найбільш близьким до заявленого засобу є лікарський препарат на основі сухого екстракту листя плюща - Проспан. Препарат рослинного походження містить глікозидні сапоніни, що зумовлюють протикашльову, відхаркувальну, спазмолітичну та протимікробну дію. Знижує в'язкість мокротиння, полегшує його відходження. Недоліком відомого засобу є його здатність стимулювати гастро-пульмональний рефлекс, чим підвищується ризик виникнення побічної дії на організм у вигляді нудоти та блювоти.

В основу корисної моделі поставлена задача розширити арсенал лікарських засобів рослинного походження з протикашльовими властивостями для лікування сухого кашлю.

Поставлена задача вирішується шляхом створення новогаленового фітокомплексу з протикашльовою дією, в якому, згідно з корисною моделлю, як рослинна сировина використовуються пагони Багна звичайного, а як екстрагент - спирт етиловий, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

пагони Багна звичайного	8-10
спирт етиловий 50 %	решта.

Відомо, що Багно звичайне має широкий спектр фармакологічної дії. Пагони Багна звичайного з давніх давен приймають у народній медицині як протикашльовий засіб. До того ж, Багно звичайне має спазмолітичну, сечогінну, потогінну, дезінфікуючу, гіпотонічну, заспокійливу дію [5, 6]. Але незважаючи на широту застосування пагонів Багна звичайного у народній медицині, на ринку України відсутні галенові та новогаленові препарати з цієї сировини.

Приклад 1

500 г сировини, подрібненої до розміру часток 2-3 мм шляхом вальцювання, заливали 5000 мл 50 % етанолу з урахуванням коефіцієнта поглинання сировини та екстрагували при кімнатній температурі протягом доби після чого екстракт фільтрували. Екстракцію проводили чотири рази з новою порцією екстрагенту, після чого витяги об'єднували та упарювали у вакуум-циркуляційному апараті до одержання сухого екстракту. Вихід засобу з сировини склав 12,49 %.

Новогаленовий фітокомплекс з пагонів Багна являє собою субстанцію світло-коричневого кольору, яка містить у своєму складі: амінокислоти 0,31 % гідроксикоричні кислоти 1,78 % з найбільшим вмістом хлорогенової кислоти 8790,32 мг/кг, флавоноїди 12,34 % з найбільшим вмістом (+)-D-катехіну 30203,17; (-)-епікатехіну 34852,49 мг/кг та рутину 9613,77 мг/кг, поліфенольні сполуки 13,47 0,1 %, карбонові кислоти - 2,96 % з домінантними левуліновою 9624,89 мг/кг, яблучною 4478,13 мг/кг та лимонною 8461,96 мг/кг, терпенові сполуки - 1,33 % з домінантними ледолу 972,14 мг/кг, коримболону 617,92 мг/кг та п-цимену 404,42 мг/кг.

Приклад 2. Протикашльова дія новогаленового фітокомплексу з пагонів Багна звичайного.

Протикашльові властивості запропонованого засобу вивчали на 36 мурчаках обох статей масою 320-440 г у віварії ЦНДЛ НФаУ. Перед початком дослідження тварин (за 14-16 годин до дослідження) залишали без корму. Кашель моделювали інгаляцією через небулайзер аерозолю 17 % розчину лимонної кислоти протягом 5 хвилин. У наступні 30 хвилин підраховували кількість кашльових поштовхів. Тварини були розподілені на 6 груп: 1 - група - контроль, якій вводили воду дистильовану; 2 - група-референт, якій вводили Проспан; 3 - дослідна група, якій вводили запропонований засіб у дозі 25 мг/кг; 4 - дослідна група, якій вводили запропонований

засіб у дозі 50 мг/кг; 5 - дослідна група, якій вводили запропонований засіб у дозі 75 мг/кг; 6 - дослідна група, якій вводили запропонований засіб у дозі 100 мг/кг.

Дослідження складалось з двох етапів: на першому етапі тварин індивідуально протестували за інтенсивністю реакції на лимонну кислоту за день до введення дослідних речовин. У дослідження відібрали інтенсивно кашляючих мурчаків. На другому етапі (наступного дня) експериментально визначали протикашльові властивості досліджуваних засобів. Для цього тваринам за 30 хвилин до індукції кашлю ввели внутрішньошлунково заявлений засіб в потрібному діапазоні доз, препарат-референт та дистильовану воду. Після терапевтичного втручання, мурчаків інгалювали 17 % розчином лимонної кислоти протягом 5 хв. та підраховували кількість кашльових нападів протягом наступних 30 хв. [7].

Протикашльову активність розраховували за формулою:

$$X=[(C_к-C_д)/C_к]\times 100\ \%, \qquad [1]$$

де

X - протикашльова активність, %

$C_к$ - кількість кашльових поштовхів у контрольній групі,

$C_д$ - кількість кашльових поштовхів у дослідній групі.

Результати представлені в таблиці.

Таблиця

Протикашльова активність заявленого засобу (M±sd; n=6)

Групи тварин	Кількість кашльових поштовхів	Протикашльова активність
Контроль	8,33±2,80	
Референт-Проспан	0,83±0,41*	90 %
25 мг/кг	1±1,10*	88 %
50 мг/кг	0,67±0,52*	92 %
75 мг/кг	3,33±1,37*	60 %
100 мг/кг	1,5±1,05*	82 %

*- $p<0,05$ порівняно з контрольною групою.

За результатами дослідження запропонований засіб у дозі 25 мг/кг пригнічує кількість кашльових рухів на 88 %. При цьому при збільшенні дози до 50 мг/кг кількість кашльових рухів зменшується на 92 % в порівнянні з контрольною групою. Мурчакам, яким вводили новогаленовий фітокомплекс у дозі 75 мг/кг, кількість кашльових поштовхів зменшувалась на 60 %. Протикашльовий ефект на максимальній дозі - 100 мг/кг склад 82 %. Протикашльова активність у групи - референт, якій вводили лікарський препарат Проспан, склала 90 %, чим поступилася дії фітокомплексу з пагонів Багна у дозі 50 мг/кг.

Проведене дослідження протикашльової активності новогаленового засобу з пагонів Багна у діапазоні доз продемонстрували виражену протикашльову дію. Максимальний протикашльовий ефект зафіксовано у дозі 50 мг/кг.

Отже, новогаленовий фітокоплекс з пагонів Багна у дозі 50 мг/кг перспективний засіб для створення на його основі лікарського засобу для лікування захворювань дихальних шляхів, які супроводжуються сухим кашлем.

Джерела інформації:

1. Сыропятов Б.Я. Справочник врача и провизора / Б.Я. Сыропятов // ООО "Издательство Оникс". - 2005. - 240 с.

2. "Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Кашель" [Електронний ресурс]. - 2015. - Режим доступу до ресурсу: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2015_327_Kashel/2015_327AKN_kashel.pdf.

3. Зупанец И.А. Фармацевтическая опека / И.А. Зупанец, В.П. Черных, В.Ф. Москаленко // Золотые страницы. - 2002. - 262 с.

4. Spangler D.S. Dextromethorphan: a case study on addressing abuse of a safe and effective drug. [Електронний ресурс] / D.S. Spangler, C.M. Loyd, E.E. Skor. - 2018. - Режим доступу до ресурсу: https://www.medscape.com/pharmacists.

5. Пастушенков Л.В. Лекарственные растений: Использование в народной медицине и быту. / Л.В. Пастушенков./Л.: "Лениздат". - 1990. - 384 с.

6. Йорданов Д. Фитотерапия / Д. Йорданов: пер. с болг. Т.В. Матвеевой. - София: Кн. изд-во. - 1970. - 344 с.

7. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. - М.: Гриф и К. - 2012. - 944 с.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Новогаленовий фітокомплекс з протикашльовою дією з рослинної сировини та екстрагенту, який **відрізняється** тим, що як рослинна сировина використовуються пагони Багна звичайного, а як екстрагент - спирт етиловий, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

пагони Багна звичайного	8-10
спирт етиловий 50 %	решта.

Комп'ютерна верстка М. Шамоніна

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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