



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **123024**

(13) **U**

(51) МПК

A61K 36/23 (2006.01)

A61K 135/00 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2017 07213**

(22) Дата подання заявки: **10.07.2017**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **12.02.2018**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **12.02.2018, Бюл.№ 3**

(72) Винахідник(и):

**Золотайкіна Маргарита Юріївна (UA),
Гонтова Тетяна Миколаївна (UA),
Калько Катерина Олександрівна (UA),
Деримедвідь Людмила Віталіївна (UA)**

(73) Власник(и):

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)**

(54) ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИЙ ЗАСІБ З ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЮ ТА ХОЛЕКІНЕТИЧНОЮ ДІЄЮ З ТРАВИ ПИЖМА ЗВИЧАЙНОГО

(57) Реферат:

Лікувально-профілактичний засіб з гепатопротекторною та холекінетичною дією на основі рослинної сировини виконаний у формі рідкого екстракту трави пижма звичайного (*Tanacetum vulgare*).

UA 123024 U

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

Статистичні дані свідчать про широку розповсюдженість захворювань гепатобіліарної системи [1]. Серйозною проблемою є ураження печінки токсичного ґенезу, особливо лікарськими засобами [2]. Саме тому, препарати для лікування захворювань печінки та жовчовивідних шляхів належать до числа життєво необхідних [3]. Для лікування патології гепатобіліарної системи широко використовуються гепатопротектори, дія яких спрямована на нормалізацію функціональної активності, метаболізму, підвищення стійкості до впливу патогенних факторів та стимуляцію репаративно-регенеративних процесів в печінці [4]. Незважаючи на чималий асортимент зареєстрованих в Україні гепатопротекторних препаратів, проблема успішного лікування гепатитів різної етіології залишається невирешеною [5, 6]. Рациональним є використання фітопрепаратів, які відрізняються багатогранною фармакологічною активністю і, як правило є достатньо безпечними [7].

Відомий гепатопротекторний засіб карсил [8] на основі флавоноїдів розторопші плямистої, який застосовують при лікуванні гострого та хронічного гепатиту, дистрофії і жировій інфільтрації печінки; комплексному лікуванні захворювань печінки. Однак, відсутність виразної холекінетичної дії у карсилу обмежує профіль застосування цього препарату при захворюваннях гепатобіліарної системи коли доцільними є застосування

препарату комбінованого складу активностей: жовчогінної на ряду з виразною гепатопротекторною.

Відомий лікувально-профілактичний засіб у формі фітозбору квітки пижма звичайного [9] 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 (багатостадійну) 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 встановлена гепатопротекторної дії.

Задача корисної моделі полягає у створенні нового лікувально-профілактичного гепатопротектора рослинного походження з виразною холекінетичною активністю.

Поставлена задача вирішується таким чином, що лікувально-профілактичний засіб з гепатопротекторною та холекінетичною дією на основі рослинної сировини, у відповідності з корисною моделлю, виконано у формі рідкого екстракту трави пижма звичайного (*Tanacetum vulgare*).

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 [10].

Авторами вперше було виявлено гепатопротекторну та холекінетичну дію рідкого екстракту трави пижма звичайного.

Корисна модель ілюструється прикладом.

Приклад 1. Вивчення гепатопротекторної та холекінетичної дії рідкого екстракту трави пижма звичайного проводили на моделі субхронічного токсичного ураження печінки у щурів тетрахлорметаном (ТХМ) в комбінації з алкоголем [11]. Модель субхронічного гепатиту відтворювали однократним підшкірним введенням 50 % олійного розчину тетрахлорметану в дозі 0,4 мл / 100 г щура з подальшим внутрішньошлунковим введенням 40 % спирту етилового. Вищезазначений режим введення токсикантів повторювали протягом 4 днів.

Досліджуваний рідкий екстракт з трави пижма звичайного (РЕТПЗ) вводили щурам у лікувально-профілактичному режимі в дозах: 25, 50, 75, 100 та 150 мг/кг. За препарат порівняння обрано карсил, який застосовували в дозі 100 мг/кг щура [12].

Лабораторних тварин (щури-самки масою 170-200 г) розподілили на групи відповідно до препарату, який вони отримували:

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

8. Карсил (100 мг/кг) + ТХМ + алкоголь, n=8.

Через 72 години після останнього введення токсинів тварин декапітували з подальшим забором крові та отриманням з неї сироватки.

Гепатопротекторну дію препарату оцінювали за активністю аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ) сироватки крові, оскільки зростання активності даних ферментів в сироватці крові найбільш інформативний маркер перебігу цитолітичних процесів, а зменшення за умов застосування препарату - показник прояву препаратом гепатопротекторної активності [11].

Діагностування активності трансаміназ в сироватці крові проводили спектрофотометричним методом, який базується на тому, що кінцеві продукти трансамінування (глутамінова та піровиноградна кислоти) реагують з динітрофенілгідразином у лужному середовищі з утворенням забарвленого комплексу. Інтенсивність забарвлення при 540 нм прямо пропорційна активності ферменту. Останню визначали за калібрувальним графіком [13].

Результати дослідження наведені в таблиці.

Таблиця

Вплив РЕТПЗ на активність маркерів
цитолізу в умовах субхронічного гепатиту (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
КП	3,66±0,09*	3,43±0,23*
РЕТПЗ, 25 мг/кг	3,02±0,25	3,39±0,18
РЕТПЗ, 50 мг/кг	3,53±0,12	2,88±0,17
РЕТПЗ, 75 мг/кг	2,85±0,26**	2,52±0,15
РЕТПЗ, 100 мг/кг	3,20±0,13**	2,69±0,29
РЕТПЗ, 150 мг/кг	3,54±0,19	3,25±0,23
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).

Аналіз експериментальних даних, наведених у таблиці 1, показав, що в умовах моделювання патології спостерігалось достовірне зростання маркерних ферментів цитолізу: АлАТ - в 2,5 рази та АсАТ - в 2,4 разу, що підтверджує протікання вищевказаних цитодеструктивних процесів в гепатоцитах при моделюванні субхронічного гепатиту. Застосування

досліджуваного екстракту в окремих дозах, вибраних для їх скринінгу, сприяло зменшенню цитодеструктивних процесів в клітинах печінки.

Так, зокрема, введення РЕТПЗ в дозах 25 та 50 мг/кг не чинило позитивного впливу на перебіг патологічних змін в клітинах, що підтверджується практично незмінними величинами активності АлАТ та АсАТ при введенні витягів. Тоді як, застосування екстрактів в дозі - 75 мг/кг сприяли зменшенню активності маркерів цитолізу, а саме, реєструвалося достовірне зниження активності АлАТ і АсАТ в 1,3 разу. Подальше збільшення дози досліджуваного екстракту до 100 та 150 мг/кг також характеризувалося достовірним зменшенням активності маркерів цитолізу, але менш виразно в порівнянні з дозою 75 мг/кг. Однак, досліджуваний екстракт в обраних дозах, дещо поступався препарату порівняння карсилу, який сприяв достовірному зменшенню активності в 1,5 разу - АлАТ та АсАТ відповідно.

Таким чином, заявлено новий лікувально-профілактичний засіб на основі рідкого екстракту пижма звичайного сприятливо впливає на перебіг субхронічного токсичного гепатиту, а отже чинить гепатопротекторну та холекінетичну дію, яка доповнює його відому жовчогінну активність. А отже, він може бути рекомендований для лікування захворювань гепатобіліарної системи, коли потребується на ряду з гепатопротекторною жовчогінна активності та дозволить розширити арсенал відомих гепатопротекторів і 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. Mann D. A. Epigenetics in Liver Disease / D. A. Mann // *Hepatology*. -2014-Vol. 60, № 4. - P. 1418-1425.
2. Побочное действие лекарств: учебник-справочник /С.М.Дроговоз, А.П.Гудзенко, Я.О.Бутко и др. - Х.: "СИМ". - 2010-480 с.
3. 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>.
4. 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.
5. 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.
6. Куркин В.А. Актуальные аспекты создания импортозамещающих лекарственных растительных препаратов / В. А. Куркин, И.К.Петрухина // *Pharmaceutical sciences*. - 2014. - №11. - с. 366-371.
7. Антиоксидантная активность некоторых тонизирующих и гепатопротекторных фитопрепаратов, содержащих флавоноиды и фенилпропаноиды / В.А.Куркин, О.Л.Кулагин, Н.С.Додонов, А.А.Царева, Е.В.Авдеева, А.В.Куркина и др. // *Растительные ресурсы*. - 2008. -Т. 44, Вып. 1.-С. 122-129.
8. Карсил. Інструкція для медичного застосування препарату. [Електроний ресурс] - Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=2880#ixzz4gn41SiYO>.
9. Пижма квіти. Інструкція для медичного застосування препарату. [Електроний ресурс] - Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=7143>.
10. *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.
11. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред.: член-кор. АМН України О. В. Стефанова. - К.: "Видавничий дім "Авіцена", 2001. - 528 с
12. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А. Н. Миронов [и др.]. - М.: Гриф и К, 2012. - 944 с.
13. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / В. С. Камышников. - Минск: Беларусь, 2000. - Т. 1.-495 с.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

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

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

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