



(19) **UA** (11) **30 879** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 35/78, 9/20, A 61P 1/16**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 98063104, 16.06.1998

(24) Дата начала действия патента: 16.06.2003

(46) Дата публикации: 15.06.2003

(72) Изобретатель:

Ковалева Алла Михайловна, UA,
Комисаренко Андрей Николаевич, UA,
Яковлева Лариса Васильевна, UA,
Тимченко Николай Михайлович, UA,
Черных Валентин Петрович, UA,
Ковалев Владимир Николаевич, UA,
Герасимова Ольга Александровна, UA,
Походенко Михаил Петрович, UA,
Стримоухов Александр Александрович, UA,
Бунятян Наталья Дмитриевна, RU

(73) Патентовладелец:

Украинская фармацевтическая академия, UA ,
Общество с ограниченной ответственностью
"Bera", UA

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КОМПЛЕКСА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ С
ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫМ ДЕЙСТВИЕМ И СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ
"ПИФЛАМИН", СОДЕРЖАЩЕЕ ДАННЫЙ КОМПЛЕКС

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармации, в частности к способу получения комплекса биологически активных веществ из растительного сырья и лекарственного средства на его основе в форме таблеток. Комплекс биологически активных веществ с гепатопротекторным действием получают из травы гороха посевного путем экстракции этанолом, упаривания и очистки с дальнейшей сушкой. Лекарственная форма препарата для лечения заболеваний печени

состоит из сердцевин, содержащей экстракт травы гороха посевного, и оболочки, содержащей вспомогательные вещества.

Официальный бюлетьень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2003, N 6, 15.06.2003. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **30 879** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61K 35/78, 9/20, A 61P 1/16**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 98063104, 16.06.1998

(24) Effective date for property rights: 16.06.2003

(46) Publication date: 15.06.2003

(72) Inventor:

Kovaliova Alla Mykhailivna, UA,
Komisarenko Andrii Mykolaiovych, UA,
Yakovlieva Larysa Vasylivna, UA,
Tymchenko Mykola Mykhailovych, UA,
Chernykh Valentyn Petrovych, UA,
Kovaliov Volodymyr Mykolaiovych, UA,
Herasymova Olha Oleksandrivna, UA,
Pokhodenko Mykhailo Petrovych, UA,
Strimoukhov Oleksandr Oleksandrovych, UA,
Buniatian Natalia Dmytrivna, RU

(73) Proprietor:

Ukrainian Pharmaceutical Academy, UA,
Vega Limited Liability Company, UA

(54) METHOD FOR OBTAINING COMPLEX OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES OF PLANT ORIGIN
POSSESSING HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY AND DRUG COMPOSITION "PIFLAMIN" FOR TREATING
DISEASES OF LIVER

(57) Abstract:

The invention relates to the pharmacy, in particular to the method for obtaining the complex of the biologically active substances of the plant origin and manufacturing the corresponding tableted dosage form. The complex of the biologically active substances possessing hepatoprotective activity is originated from the herb of the pea upon ethanol extraction, the evaporation, the purification, and the drying.

The tableted dosage form consists of the core containing the extract of the herb of the pea and the coating with the excipients.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2003, N 6, 15.06.2003. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **30 879** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 35/78, 9/20, A 61P 1/16**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
98063104, 16.06.1998

(24) Дата набуття чинності: 16.06.2003

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(декларційного патенту): 15.06.2003

(72) Винахідник(и):

Ковальова Ала Михайлівна, UA,
Комісаренко Андрій Миколайович, UA,
Яковлева Лариса Василівна, UA,
Тимченко Микола Михайлович, UA,
Черних Валентин Петрович, UA,
Ковальов Володимир Миколайович, UA,
Герасимова Ольга Олександрівна, UA,
Походенко Михайло Петрович, UA,
Стрімоухов Олександр Олександрович, UA,
Бунятян Наталья Дмитрівна, RU

(73) Власник(и):

Українська фармацевтична академія, UA,
Товариство з обмеженою відповідальністю
"Bega", UA

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ КОМПЛЕКСУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН, ЩО МАЄ
ГЕПАТОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ, І ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ, ЯКИЙ ВМІЩУЄ ДАНИЙ
КОМПЛЕКС "ПІФЛАМІН"

(57) Реферат:

Винахід відноситься до фармації, зокрема до способу одержання комплексу біологічно активних речовин з рослинної сировини та засобу на його основі в формі таблеток. Комплекс біологічно активних речовин, що має гепатопротекторну дію, одержують з трави гороху посівного шляхом екстракції етанолом, упарюванням та очищенням з подальшим сушінням. Засіб для лікування захворювань печінки складається з ядра, яке містить екстракт трави гороху посівного, та оболонки, яка містить допоміжні речовини.

Опис винаходу

Винахід відноситься до фармації, зокрема до гепатозахисних лікарських засобів рослинного походження, і може бути застосований у медицині при лікуванні захворювань печінки.

В наш час захворювання печінки займають значне місце (понад 40%) серед нозологічних форм, які відносяться до патології травної системи. Це пов'язано у першу чергу з загостренням екологічного стану, ураженнями печінки при гострих отруєннях та медикаментозному впливу тощо. Прогнозується збільшення таких захворювань на 30%. В зв'язку з цим постає необхідність створення гепатозахисних препаратів, які б мали досить виражену лікувально-профілактичну дію і одночасно не справляли негативного впливу на функції життєвоважливих органів і систем при тривалому їх вживанні. З цих позицій представляють інтерес рослинні екстракти і комплексні сумарні фітопрепарати, які містять у концентрованому вигляді біологічно активні речовини, що забезпечують специфічну дію на печінку і організм в цілому.

Відомий спосіб одержання комплексу речовин, що мають гіпоглікемічну дію (А.С. № 1069224, МКВ А61К, 1983р.) з трави гороху посівного. Спосіб передбачає подрібнення сухої сировини, її екстракцію 40 - 50% етанолом при співвідношенні сировина: екстрагент 1 : 4 - 1 : 6, упарювання екстракту до 1/12 - 1/14 попереднього обсягу з подальшим відстоюванням екстракту протягом 10 годин у холодильнику. Надосадову рідину зливають і обробляють рівною кількістю 96% етанолу. Осадок, що випав після наступного 3-годинного відстоювання відділяють, а спиртово-водний розчин концентрують під вакуумом і обробляють 4-кратною кількістю хлористого метилена. Далі водний розчин відділяють і упарюють під вакуумом до одержання сухого продукту. Вихід готового продукту 7,8 - 8,35%.

Відомий спосіб обумовлює одержання екстракту трави гороху посівного з гіпоглікемічною дією.

Задача, що вирішується даним винаходом, полягає у створенні способу одержання з трави гороху посівного комплексу біологічно активних речовин, який має гепатопротекторну дію, шляхом екстракції сировини етанолом при певній сукупності операцій і технологічних параметрів, що дозволяє одержати сухий екстракт трави гороху посівного з вираженою гепатопротекторною дією, який може бути використаний при створенні нового засобу для лікування токсичних уражень печінки.

Поставлена задача вирішується таким чином, що у способі одержання комплексу біологічно активних речовин, який має гепатопротекторну дію, шляхом екстракції подрібненої трави гороху посівного етанолом, упарюванням, очищенням хлористим метанолом з подальшим сушінням, додатково передбачено, що екстракцію здійснюють 10-кратною кількістю 49 - 51% етанолу протягом 11 - 12 годин. Екстракт упарюють до водного залишку, який очищають хлористим метанолом при співвідношенні водний залишок хлористий метанол 3 : 4.

Параметри запропонованого способу визначені дослідник шляхом. Даний спосіб дозволяє за допомогою відомих операцій, але здійснених у заданій послідовності при заданих параметрах, одержати з тієї же сировини, як і у випадку прототипу, комплекс біологічно активних речовин, який має нову виражену гепатопротекторну дію.

Спосіб здійснюється таким чином. Подрібнену до розміру часток 2,5 - 3,0мм суху траву гороху посівного екстрагують методом перколяції 10-кратною кількістю 49 - 51% етанолу протягом 11 - 12 годин. Одержаний екстракт упарюють під вакуумом при температурі 60 - 70 °С до водного залишку, який очищають від речовин ліпофільної природи (знежирюють) при співвідношенні водний залишок : хлористий метанол 3 : 4 з подальшим сушінням до сухого залишку.

Вихід готового продукту 10 - 12%.

Одержаний сухий екстракт трави гороху посівного - гігроскопічний порошок від світло-коричневого до коричневого кольору. Колір препарату залежить від ступеня зрілості сировини.

Приклад 1. 50кг подрібненої шляхом вальцювання до розміру часток 2,5 - 3,0мм сухої трави гороху посівного екстрагують 500л 50% етанолу у перколяторі протягом 12 годин зі швидкістю збору екстракту 20л/год. Одержаний екстракт упарюють при $t^{\circ} = 65^{\circ}\text{C}$ під вакуумом у вакуум-циркуляційному апараті при розрідженні 550мм.рт.ст. до обсягу водного залишку 30л. Обробку водного залишку 40л хлористого метилена проводять в реакторі з мішалкою в 3 етапи, додаючи послідовно до очищеної водної фази відповідно 15л, 15л, 10л хлористого метилена з подальшим перемішуванням протягом 10 хвилин і відстоюванням протягом 4 годин на кожному етапі. Одержаний водний концентрат сушать у розпилювальній сушильці з температурою теплоносія на вході 160°C і на виході - 80°C до сухого екстракту трави гороху посівного.

Приклад 2. Гепатозахисні властивості сухого екстракту трави гороху посівного вивчалися на моделі гострого ураження печінки щурів f викликаного парацетамолом. Ураження печінки у щурів викликали введенням парацетамолу перорально у дозі 2,5г/кг протягом 2 днів. Сухий екстракт трави гороху посівного як лікувальну субстанцію вводили внутрішньошлунково через 1 годину після введення парацетамолу.

В сироватці крові, тканині печінки і в жовчі визначали біохімічні та функціональні показники.

Результати досліджень гепатопротекторної дії сухого екстракту трави гороху посівного представлені у таблиці 1. Аналіз даних свідчить, що в умовах патології достовірно підвищується активність аспартатамінотрансферази (АсАТ), рівень малонового діальдегіду (МДА.) в печінці, достовірно знижується інтенсивність жовчоутворення і вмісту жовчних кислот у жовчі щурів.

Результати досліджень показують, що сухий екстракт трави гороху посівного чинить гепатозахисний ефект в умовах токсичного ураження печінки щурів парацетамолом. Одержані дані можуть служити обґрунтуванням рекомендації використання сухого екстракту трави гороху посівного як засобу для лікування захворювань печінки.

Коло засобів з гепатозахисними властивостями досить велике, але у відповідності з сучасною класифікацією

лікарських засобів з їх числа виділяють відносно невелику групу гепатопротекторів, які здійснюють вибірково терапевтичну дію на печінку.

Відомі лікарські засоби рослинного походження, які впливають на функцію печінки: "фламін, конвафлавін, карсил, сілібор (Н.П. Елинов, Э.Г. Громова, Д.Н. Синев. Справочник по лекарственным: препаратам с рецептурой, С.-Петербург, Гиппократ, 1994, С. 358,361).

Фламін в якості активної речовини містить суму флавонів сухого концентрату безсмертника піщаного. Використовується при хронічних холециститах і гепатохолециститах.

Конвафлавін містить суму флавоноїдів трави конвалії далекохідної.

Обидва ці відомі, препарати мають переважно жовчогінну, а конвафлавін додатково спазмолітичну дію.

До недоліків цих препаратів можна віднести обмеженість їх фармакологічної дії, зокрема відсутність впливу на процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) в печінці.

Лікарський засіб карсил містить високоочищену суміш флавонолігнанів, виділену з розторопші плямистої, в якій активною речовиною є флавоноїдна субстанція сілімарин. Засіб має гепатопротекторну дію, впливає на процеси ПОЛ в печінці, нормалізує показники її функціонального стану.

Таблиця 1				
Вивчення гепатопротекторної дії сухого екстракту трави гороху посівного в умовах гострого токсичного гепатиту у щурів, викликаного парацетамолом				
Вивчені показники	Умови досліджу			
	Контроль	Патологія	Лікування патології сухим екстрактом трави гороху посівного	
			25мг/кг	100мг/кг
АсАТ, ммоль/год.л	2,17 ± 0,02	2,47 ± 0,07*	2,33 ± 0,06	2,28 ± 0,08
Відновлений глутатіон, умовн. од.	0,15 ± 0,05	0,20 ± 0,04	0,17 ± 0,08	0,19 ± 0,02
МДА, мкмоль/г	250 ± 12,2	300,6 ± 187,6*	192,3 ± 18,14	124,4 ± 5 0,0**
Інтенсивність жовчовиділення, мг.хв-100	4,9 ± 0,7	4,0 ± 0,5*	8,3 ± 0,9**	6,9 ± 0,5**
Жовчні кислоти, мг%	1227,6 ± 110,4	642,5 ± 27,4*	918,5 ± 73,8**	1205,5 ± 9 4,3**
Холестерин жовчі, мг%	27,5 ± 1,4	23,0 ± 6,1	18,0 ± 1,5	29,5 ± 0,8
Примітка: 1)* - відхилення вірогідне по відношенню до контролю (P < 0,05); 2)** - відхилення вірогідне по відношенню до патології (P < 0,05)				

В якості, препарату порівняння вибрано сілібор, аналогом якого є карсил, як стандартний рослинний - гепатопротекторний засіб вітчизняного виробництва. В таблетках сілібору активною речовиною є сума флавоноїдів з плодів розторопші плямистої. Засіб має гепатопротекторну дію і застосовується при лікуванні гепатитів і цирозу печінки, має виражену антиоксидантну активність.

Проте дефіцит номенклатури гепатопротекторів, а також збільшення кількості захворювань печінки різної етіології, потребують пошуку нових вітчизняних ефективних гепатопротекторів рослинного походження з рослин, які мають достатню вітчизняну сировинну базу.

Задача передбачуваного винаходу полягає в створенні нового засобу для лікування захворювань печінки "Піфламін", що досягається шляхом використання сухого екстракту трави гороху посівного як активної речовини і певної сукупності допоміжних речовин, які складають ядро таблетки і обумовлюють ефективну гепатопротекторну дію засобу. В результаті пропонується новий вітчизняний лікарський препарат рослинного походження у формі таблеток, вкритих оболонкою, з дешевої доступної вітчизняної сировини, який матиме низьку вартість і може бути використаний як гепатопротектор.

Вирішення поставленої задачі досягається тим, що в засобі для лікування захворювань печінки "Піфламін", що складається з ядра, яке містить активну речовину рослинного походження, та оболонки, передбачено, що як активну речовину ядро містить сухий екстракт трави гороху посівного, як допоміжні речовини - лактозу, карбоксиметилцелюлозу, кальцію стеарат, магнію стеарат, а оболонка складається з метилцелюлози, титану двоокису, тропеоліну О при співвідношенні компонентів (г):

в ядрі:	
сухий екстракт трави гороху посівного	0,124 - 0,126
лактоза	0,230 - 0,240
карбоксиметилцелюлоза	0,031 - 0,033
кальцію стеарат	0,0039 - 0,0041
магнію стеара	0,0039 - 0,0041
в оболонці:	
метилцелюлоза	0,0119 - 0,0121
титану двоокис	0,0029 - 0,0031
тропеолін О	0,00049 - 0,00051

Гепатопротекторна фармакологічна дія сухого екстракту трави гороху посівного як активної речовини (субстанції) таблетованого препарату "Піфламін" обумовлена вмістом в першу чергу комплексу флавоноїдів, а також амінокислот, пептидів, цукрів. Сумарний вміст цих речовин у препараті становить не менше 16%. Фізичні властивості сухого екстракту трави гороху посівного не дають змоги одержати таблетку пресуванням самої лише

активної речовини внаслідок її силучості. До того ж дослідним шляхом встановлено, що біологічно активна доза сухого екстракту трави, гороху посівного становить 0,125г на таблетку. Тому при створенні таблетованої лікарської форми засобу "Піфламін" використані наповнювачі і допоміжні речовини, які поліпшують технологічні властивості маси для таблетування. Проте допоміжні компоненти, які входять до складу лікарської форми і постійно контактують з активною речовиною не є індиферентними формотворювачами, а чинять складний багатогранний вплив на лікарський засіб і його терапевтичний ефект.

Оптимальний склад допоміжних речовин засобу "Піфламін" визначено дослідним шляхом, виходячи з умов одержання таблетованого препарату з максимальною терапевтичною активністю, мінімальною побічною дією та високими технологічними властивостями.

Вибір лактози, карбометилцелюлози, кальцію та магнію стеарату як допоміжних речовин у заявлених межах було здійснено дослідним шляхом. Маса для таблетування, що містить вибрані допоміжні речовини, є технологічною. В процесі таблетування вона не прилипає до прес-інструменту, рівномірно надходить до матриці пресу, утворює ядра-таблетки з рівною поверхнею та цільними краями без поцерблених місць.

Для визначення впливу допоміжних речовин на фармакологічну активність таблеток "Піфламін" була досліджена гепатопротекторна дія сухого екстракту трави гороху посівного (субстанції) і таблеток "Піфламін". В якості критерію гепатозахисного ефекту вибрана активність окислювального гідроксилування амідопіріну мікросом в умовах ураження печінки щурів CCl_4 (гострий гепатит). Дані наведені в таблиці 2.

Аналіз даних таблиці 2 свідчить, що, як субстанція, так і таблетки "Піфламін" вірогідно підвищують активність мікросом, тобто сприяють відновленню функціональної активності мікросом ураженої печінки, причому активність таблетки дещо перевищує активність субстанції. Таким чином, заявлена сукупність допоміжних речовин підсилює фармакологічну дію субстанції у складі таблетки.

З метою зберігання в таблетованій лікарській формі засобу "Піфламін" високої біологічної активності і забезпечення розпадання таблетки у певному відділі шлунково-кишкового тракту для досягнення оптимальної терапевтичної дії, таблетки "Піфламін" вкриті кислоторозчинною оболонкою, склад якої вибрано дослідним шляхом.

Таблиця 2	
Вплив сухого екстракту трави гороху посівного(субстанції) і таблеток "Піфламін" на активність окислювального гідроксилування амідопіріну мікросом в умовах ураження печінки щурів CCl_4	
Умови експерименту	$\frac{V_{амідоп.}}{V_{НАД \cdot F \cdot H_2}}$
Контроль	$2,0 \pm 0,075$
Нелікований гострий гепатит (патологія)	$1,12 \pm 0,021^*$
Лікування субстанцією, 100мг/кг	$1,60 \pm 0,07^{**}$
Лікування таблетками, 190мг/кг	$1,92 \pm 0,08^{**}$
Примітка: 1) * - відхилення вірогідне по відношенню до контролю ($P < 0,05$); 2) ** - відхилення вірогідне по відношенню до патології ($P < 0,05$) 3) $\frac{V_{амідоп.}}{V_{НАД \cdot F \cdot H_2}}$ - відношення швидкості поглинання кисню мікросомами при окисленні $НАД \cdot F \cdot H_2$ в присутності амідопіріну до швидкості поглинання кисню мікросомами при окисленні $НАД \cdot F \cdot H_2$.	

За винятком сухого екстракту трави гороху посівного гепатопротекторної дії, інгредієнти, що входять до складу ядра та оболонки таблеток нового засобу, відомі, але саме їх сукупність і кількісне співвідношення забезпечують одержання таблеток "Піфламін" з високими ¹ заданими фармакологічними та технологічними властивостями і не є відомими з доступних джерел інформації. Очевидним є ефект підсилення дії активної речовини (сухого екстракту трави гороху посівного) допоміжними речовинами, коли останні не лише зберігають активність субстанції, а й посилюють її, про що свідчать дані таблиці 2.

Таблетки одержують таким чином.

Сухий екстракт трави гороху посівного та допоміжні речовини - лактозу, карбоксиметилцелюлозу, кальцію стеарат, магнію стеарат - подрібнюють, просівають, змішують у заданому співвідношенні. Таблетування одержаної маси проводять на таблеточному пресі шляхом прямого пресування. В результаті одержують таблетки-ядра, з гладенькою поверхнею без поцербленого краю.

Для покриття ядер оболонкою готують спиртово-водну суспензію інгредієнтів оболонки. В процесі покриття спиртово-водна фаза випарюється. Оболонка таблетки має оранжевий колір.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 3. Оптимальний склад засобу "Піфламін" на одну таблетку:

Склад ядра (г):

сухий екстракт трави гороху посівного	0,125
лактоза	0,235
карбоксиметилцелюлоза	0,032
кальцію стеарат	0,004
магнію стеарат	0,004

Маса ядра	0,400
-----------	-------

Склад оболонки (г):

5

метилцелюлоза	0,012
титану двоокис	0,003
тропеолін О	0,0005
Маса оболонки	0,0155

10

Маса таблетки без оболонки 0,4г, маса таблетки, вкритої оболонкою, 0,4155г.

Таблетки з зазначеним складом технологічні у виготовленні, максимально зберігають біологічну активність субстанції, розпадаються у заданому відділі шлунково-кишкового тракту.

Приклад 4.

Склад ядра (г):

15

сухий екстракт трави гороху посівного	0,124
лактоза	0,235
карбоксиметилцелюлоза	0,033
кальцію стеарат	0,0039
магнію стеарат	0,0041
Маса ядра	0,400

20

Склад оболонки (г):

25

метилцелюлоза	0,012
титану двоокис	0,003
тропеолін О	0,0005
Маса оболонки	0,0155

30

Таблетки наведеного складу мають виражену терапевтичну активність, технологічні у виготовленні.

Приклад 5.

Склад ядра (г):

35

сухий екстракт трави гороху посівного	0,164
лактоза	0,233
карбоксиметилцелюлоза	0,033
кальцію стеарат	0,004
магнію стеарат	0,004
Маса ядра	0,400

40

Склад оболонки (г):

45

метилцелюлоза	0,012
титану двоокис	0,003
тропеолін О	0,0005
Маса оболонки	0,0155

Як і у попередньому прикладі таблетки мають високі фармакологічні та технологічні властивості. Вміст інгредієнтів зокрема активної речовини, лежить у межах заявлених інтервалів.

Приклад 6.

Склад ядра (г):

50

сухий екстракт трави гороху посівного	0,100
лактоза	0,230
карбоксиметилцелюлоза	0,031
кальцію стеарат	0,020
магнію стеарат	0,019
Маса ядра	0,400

55

Склад оболонки (г):

60

метилцелюлоза	0,0121
титану двоокис	0,0029
тропеолін О	0,0005
Маса оболонки	0,0155

65

Таблетки даного складу не мають ефективної терапевтичної дії внаслідок недостатньої дози активної

речовини, бо визначена оптимальна доза сухого екстракту трави гороху посівного становить 0,125г на одну таблетку. До того ж маса для таблетування у даному випадку має підвищену сипучість внаслідок підвищеного вмісту кальцію та магнію стеарату, що негативно впливає на міцність таблетки.

Приклад 7.

Склад ядра (г):

сухий екстракт трави гороху посівного	0,200
лактоза	0,161
карбоксиметилцелюлоза	0,031
кальцію стеарат	0,004
магнію стеарат	0,004
Маса ядра	0,400

Склад оболонки (г):

метилцелюлоза	0,0119
титану двоокис	0,0013
тролеолін О	0,0005
Маса оболонки	0,0155

Склад одержаної таблетки відзначається підвищеним вмістом сухого екстракту трави гороху посівного, але фармакологічна активність засобу при цьому суттєво не змінюється. Зниження вмісту лактози змінює вологосорбційні властивості маси таблетування, що негативно впливає на технологічні властивості таблетки.

Приклад 8. З метою визначення специфічної фармакологічної активності засобу "Піфламін" вивчали його гепатопротекторну активність в умовах гострого ураження печінки щурів CCl_4 у порівнянні з силібором.

Дослідних тварин було поділено на контрольну та дослідні групи. В досліді використовували безпородних щурів масою 200 - 220г. Гострий гепатит викликали шляхом внутрішньошлункового введення 50% масляного розчину CCl_4 в дозі 0,7мл/100г маси тіла протягом 2 днів. Засіб "Піфламін" вводили тваринам дослідної групи внутрішньошлунково в дозах 25, 50, 100мг/кг через 1 годину після введення CCl_4 . В якості препарату порівняння використовували силібор у дозі 25мг/кг. Через 24 години після останнього введення CCl_4 щурів забивали. В сироватці крові визначали активність АсАТ, рівень лужної фосфатази, глікоген печінки, МДА, відновлений глутатіон (ВГ), печінки, фібриноген, церулоплазмін, загальні ліпіди, холестерин сироватки, швидкість секреції жовчі, жовчні кислоти, холестерин жовчі. Дані дослідів наведені у таблиці 3.

Як свідчать дані таблиці 3, в умовах патології вірогідно підвищується рівень фібриногену і вірогідно знижується рівень загальних ліпідів та концентрація жовчних кислот в жовчі. "Піфламін" в дозі 100мг/кг на тлі патології сприяє підвищенню вмісту жовчних кислот і холестерину в жовчі. Сил і бор в меншій мірі ніж "Піфламін" підвищує вміст жовчних кислот в жовчі, але вірогідно знижує концентрацію холестерину в жовчі в порівнянні з патологією.

Таблиця 3

Вивчення впливу засобу "Піфламін" на функціонально-біохімічні показники печінки щурів в умовах гострого токсичного гепатиту, викликаного CCl_4						
Вивчені показники	Умови дослідів					
	Контроль	Патологія (гострий гепатит)	Лікування силібором в дозі 25мг/кг	Лікування засобом "Піфламін"		
				25мг/кг	50мг/кг	100мг/кг
АсАТ, ммоль/ год. л	0,59 ± 0,09	0,946 ± 0,06	1,16 ± 0,05	1,06 ± 0,08	1,08 ± 0,12	1,01 ± 0,052
Лужна фосфатаза, мкмоль/секл	6,06 ± 0,39	9,43 ± 1,16	6,75 ± 1,08	17,44 ± 3,71	10,9 ± 1,33	11,43 ± 2,23
Глікоген печінки, мг/г	37,8 ± 5,89	33,2 ± 3,32	45,2 ± 6,83	30,79 ± 4,45	38,68 ± 7,71	41,69 ± 5,69
МДА печінки, мкмоль/г	99,3 ± 5,04	92,3 ± 8,85	225,2 ± 19,77	108,6 ± 29,03	78,46 ± 15,68	230,36 ± 34,72**
ВГ, умовн.од.	71,6 ± 5,64	68,6 ± 6,35	78,5 ± 8,59	60,4 ± 17,2	78,55 ± 13,96	74,9 ± 22,54
Фібриноген, г/л	9,33 ± 0,52	17,0 ± 2,05*	14,0 ± 3,31	16,0 ± 0,01	14,0 ± 1,83	16,0 ± 0,04
Церулоплазмін, умовн.од.	13,0 ± 4,35	14,7 ± 1,70	32,3 ± 4,75**	18,13 ± 4,26	15,45 ± 2,78	25,78 ± 2,98**
Загальні ліпіди, г/л	2,38 ± 0,29	1,64 ± 0,18*	1,62 ± 0,22	1,62 ± 0,31	1,63 ± 0,12	1,95 ± 0,40
Холестерин сироватки, ммоль/л	1,52 ± 0,31	1,13 ± 0,13	1,2 ± 0,22	1,39 ± 0,24	1,45 ± 0,16	1,19 ± 0,13
Швидкість секреції жовчі, мг/хв/100	4,92 ± 0,52	3,72 ± 0,49	3,18 ± 0,38	3,45 ± 0,7	2,65 ± 0,2**	3,08 ± 0,55
Жовчні кислоти, мг/%	1138,9 ± 60,37	664,2 ± 82,44*	811,3 ± 55,89	819,20 ± 128,67	775,2 ± 72,14	836,36 ± 115,88
Холестерин жовчі, мг/%	28,8 ± 6,58	24,36 ± 2,12	10,87±9,08**	11,07±0,44	47,65 ± 2,58	29,85 ± 3,99

Таким чином, одержані дані свідчать про те, що в умовах патології "Піфламін" проявляє гепатопротекторний ефект на рівні препарату порівняння силібор.

Результати всебічного вивчення токсичного впливу субстанції і таблеток "Піфламін" на окремі органи, системи і організм в цілому на 3 видах тварин показали, що тривале введення препарату "Піфламін" в терапевтичній дозі 100мг/кг не чинить несприятливого впливу на функції життєвоважливих органів.

Таким чином, заявляється ефективний засіб рослинного походження для лікування захворювань печінки "Піфламін", який проявляє гепатопротекторну дію на рівні препарату порівняння силібору, виготовляється з доступної сировини, має необмежену-вітчизняну сировинну базу, виготовляється за економічною технологією на стандартному обладнанні, що зробить його доступним для широких верств населення.

Формула винаходу

1. Спосіб одержання комплексу біологічно активних речовин, що має гепатопротекторну дію, шляхом екстракції подрібненої трави гороху посівного етанолом, упарювання, очищення хлористим метанолом з подальшим сушінням, який відрізняється тим, що екстракцію здійснюють 10-кратною кількістю 49 – 51 % етанолу протягом 11 - 12 годин, екстракт упарюють до водного залишку, який очищують хлористим метанолом при співвідношенні водний залишок : хлористий метанол 3 : 4.

2. Засіб для лікування захворювань печінки, який вміщує даний комплекс що складається з ядра, яке містить активну речовину рослинного походження, та оболонки, який відрізняється тим, що в якості активної речовини ядро містить сухий екстракт трави гороху посівного, в якості допоміжних речовин-лактозу, карбоксиметилцелюлозу, кальцію стеарат, магнію стеарат, а оболонка складається з метилцелюлози, титану двоокису, тропеоліну О при співвідношенні компонентів (г):

В ядрі (г):

сухий екстракт трави гороху посівного	0,124 - 0,126
лактоза	0,230 - 0,240
карбоксиметилцелюлоза	0,031 - 0,033
кальцію стеарат	0,0039 - 0,0041
магнію стеарат	0,0039 - 0,0041

В оболонці (г):

метилцелюлоза	0,0119 - 0,0121
титану двоокис	0,0029 - 0,0031
тропеолін О	0,00049 - 0,00051

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2003, N 6, 15.06.2003. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.