



(19) **UA** (11) **54 169** (13) **A**
(51)МПК ⁷ **A 61K 35/64, 9/48**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ДЕКЛАРАЦИОННОМУ ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2002054389, 29.05.2002

(24) Дата начала действия патента: 17.02.2003

(46) Дата публикации: 15.02.2003

(72) Изобретатель:

Яковлева Лариса Васильевна, UA,
Тихонов Александр Иванович, UA,
Ярных Татьяна Григорьевна, UA,
Чикиткина Валентина Васильевна, UA,
Данькевич Оксана Степановна, UA

(73) Патентовладелец:

НАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
АКАДЕМИЯ УКРАИНЫ, UA

(54) ПРОТИВОЯЗВЕННОЕ СРЕДСТВО "ПРОПОЛТИН"

(57) Реферат:

Противоязвенное средство на основе прополиса в качестве активно действующего вещества содержит фенольный гидрофильный препарат прополиса, в качестве вспомогательных веществ – магния карбонат основной и аэросил.

Официальный бюллетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2003, N 2, 15.02.2003. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **54 169** (13) **A**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61K 35/64, 9/48**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

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

(21), (22) Application: 2002054389, 29.05.2002

(24) Effective date for property rights: 17.02.2003

(46) Publication date: 15.02.2003

(72) Inventor:

Yakovlieva Larysa Vasylivna, UA,
Tykhonov Oleksandr Ivanovych, UA,
Yarnykh Tetiana Hryhorivna, UA,
Chikitkina Valentyna Vasylivna, UA,
Dankevych Oksana Stepanivna, UA

(73) Proprietor:

NATIONAL PHARMACEUTICAL ACADEMY OF
UKRAINE, UA

(54) **PROPOLTIN – REMEDY AGAINST ULCER**

(57) Abstract:

The remedy against the ulcer contains the phenolic hydrophilic preparation of propolis as the active substance and the magnesium basic carbonate and aerosil as the excipients.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2003, N 2, 15.02.2003. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **54 169** (13) **A**
(51)МПК ⁷ **A 61K 35/64, 9/48**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2002054389, 29.05.2002

(24) Дата набуття чинності: 17.02.2003

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.02.2003

(72) Винахідник(и):

Яковлева Лариса Василівна, UA,
Тихонов Олександр Іванович, UA,
Ярних Тетяна Григорівна, UA,
Чікіткіна Валентина Василівна, UA,
Данькевич Оксана Степанівна, UA

(73) Власник(и):

НАЦІОНАЛЬНА ФАРМАЦЕВТИЧНА АКАДЕМІЯ
УКРАЇНИ, UA

(54) ПРОТИВІРАЗКОВИЙ ЗАСІБ "ПРОПОЛТИН"

(57) Реферат:

Противиразковий засіб на основі прополісу
містить як активно діючу речовину фенольний

гідрофільний препарат прополісу, а як допоміжні
речовини - магнію карбонат основний та аеросил.

Опис винаходу

Винахід відноситься до фармації та медицини, а саме до лікарських препаратів на основі продуктів бджільництва, і може бути використаний в гастроентерології для лікування виразкової хвороби шлунку і дванадцятипалої кишки.

Виразки гастродуоденальної області належать до тяжких патологій із тривалим протіканням, частими рецидивами і ускладненнями, з переважним ураженням осіб молодого і середнього, найбільш працездатного віку, що свідчить про високу соціальну значимість лікування даного захворювання.

За останнє десятиріччя значно розвинулись уявлення про патогенетичні механізми виразкової хвороби (ВХ). На сьогоднішній день поряд ацидопептичним одним з основних місцевих факторів патогенезу ВХ вважають інфекцію, викликану *Helicobacter pylori*, доведене важливе значення в розвитку патології імунологічних і метаболічних порушень. Серед останніх провідними є процеси вільнорадикального окиснювання.

Зазначені етіопатогенетичні механізми розвитку ВХ обумовлюють необхідність комплексної терапії захворювання.

Відомі комбіновані набори для перорального вживання Пілобакт (Кларитроміцин, Тинідазол, Омепразол), Гастростат (Тетрациклін, Метронідазол, Вісмуту дицитрат) [Компендиум Лекарственные препараты. 2001/2002, К., изд-во Морион, 2001, С.595, 172], призначені для лікування хронічного гастриту, пептичної виразки шлунку і дванадцятипалої кишки, асоційованих з *H. pylori*.

При лікуванні передбачено одночасне вживання різних лікарських засобів, що входять до набору. При цьому як побічні ефекти можливі нудота, блювання, почуття дискомфорту у шлунку, анорексія, метеоризм та ін. Зазначені набори є препаратами імпортного виробництва.

Сучасним вітчизняним препаратом для лікування ВХ є синтетичний препарат Ранітидин, який має виражену противиразкову дію [Лекарственные препараты Украины 1999 - 2000, Харьков, "Прапор", 1999, ТЛІ, С.389].

Препарат має побічні ефекти, аналогічні наведеним вище. Противиразковий ефект Ранітидину обумовлений його впливом на секреторну функцію шлунку. Препарат неактивний проти *H. pylori*.

Відомий також вітчизняний лікарський засіб "Прополін" у формі таблеток, який має гепатотропну дію [Пат. №13347, Україна, МПК 5 А61К 35 /64, 9/20, заявл. 28.02.97р., опубл. 28.02.97р. Бюл. №1]. Дослідженнями останніх років доведено, що цей препарат поряд з гепатотропним виявляє також противиразковий та радіопротекторний ефект [Лекарственные препараты Украины 1999-2000, Харьков, "Прапор", 1999, ТЛІ, С.368]. Основною діючою речовиною засобу є фенольний гідрофобний препарат прополісу, допоміжні речовини - лактоза, глюкоза, цукрова пудра, крохмаль, стеарат кальцію. Засіб має форму таблеток, вкритих оболонкою.

Проте зазначений засіб має помірну противиразкову дію, не виявлено також його активність по відношенню до *H. pylori*.

Задачею винаходу є створення нового противиразкового засобу на основі продуктів бджільництва, зокрема прополісу, "Прополтин" у формі капсул, в якому шляхом використання у якості діючої речовини, стандартизованого фенольного гідрофільного препарату прополісу у композиції з певними допоміжними речовинами досягають ефективну противиразкову дію засобу за рахунок максимального охоплення різноманітних механізмів патогенезу ВХ.

Задача вирішується таким чином, що противиразковий засіб на основі прополісу містить у якості активної діючої речовини фенольний гідрофільний препарат прополісу, а в якості допоміжних речовин - магнію карбонат основний та аеросил при співвідношенні (мас.%):

Фенольний гідрофільний препарат прополісу 8-97

Магнію карбонат основний 2-10

Аеросил 1-10

Заявлений противиразковий засіб "Прополтин" одержують таким чином. Подрібнені фенольний гідрофільний препарат прополісу та магнію карбонат основний змішують у змішувачі протягом 5 хвилин. Одержану суміш опудрюють аеросилом з наступним фасуванням у тверді желатинові капсули.

Одержують лікарський засіб з вираженим противиразковим ефектом, що досягається за рахунок антихелікобактерних (активних по відношенню до *H. pylori*), антиоксидантних, мембраностабілізуючих, імуномодуючих, репаративних, анальгетичних властивостей, тобто заявлений засіб охоплює різноманітні механізми патогенезу ВХ. Засіб не має побічної дії, практично нетоксичний. Єдине протипоказання до застосування - індивідуальна непереносимість продуктів бджільництва.

Кількісний і якісний склад заявленого противиразкового засобу "Прополтин" визначений експериментальним шляхом і забезпечує оптимальні фармакологічні та технологічні властивості препарату.

Активна діюча речовина - фенольний гідрофільний препарат прополісу - обумовлює широкий спектр фармакологічної дії засобу "Прополтин", який у сучасних умовах досягається шляхом комплексної терапії ВХ з застосуванням декількох лікарських засобів.

Допоміжні речовини забезпечують високі технологічні властивості лікарської форми: оптимальні сипучість, вологопоглинання, стабільність одержаної суміші, що дозволяє не лише легко фасувати її у тверді желатинові капсули, але й підвищує фармакологічну доступність засобу, потенціюючи дію активної речовини.

Компоненти, які входять до складу заявленого засобу відомі, проте їх композиція, що заявляється, нова, не відома з джерел інформації.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1. У ході експерименту вивчалися різні варіанти складу про-тиввиразкового засобу "Прополтин",

деякі з них наведені у таблиці 1.

5

10

Таблиця 1.			
Варіанти противиразкового засобу "Прополтин"			
Компоненти	Кількісний вміст компонентів (мас.%)		
	Варіант 1	Варіант 2	Варіант 3
Фенольний гідрофільний препарат прополісу	88	97	75
Магнію карбонат основний	7	2	24,5
Аеросил	5	1	0,5

Засіб за варіантом 1 є оптимальним за фармакологічною активністю та технологічними властивостями.

Засіб за варіантом 2 також відповідає зазначеним вище вимогам, вміст його компонентів лежить у межах заявлених інтервалів значень компонентів.

15

Варіант 3 не відповідає вимогам до заявленого засобу. Зменшення активної діючої речовини обумовлює зниження фармакологічної активності засобу; збільшення вмісту магнію карбонату основного порушує умови вологопоглинання, що не бажано при гідрофільній природі активної діючої речовини; зменшення вмісту аеросилу погіршує сипучість суміші і, як наслідок, погіршується процес фасування суміші в капсули.

20

Приклад 2. Експериментальне вивчення противиразкової дії капсул "Прополтин" виконано на моделях гострого та субхронічного ураження шлунку у щурів.

Як препарати порівняння були вибрані засоби з різними механізмами дії:

- за репаративною дією - метилурацил;
- за антиоксидантною дією - вітамін Е;
- антисекреторний засіб - ранітидин.

25

Дослідні тварини були поділені на 6 груп: інтактний контроль, контрольна патологія і групи, яких лікували відповідно "Прополтином" та препаратами порівняння.

На моделі гострого етанол-преднізолонowego ураження слизової оболонки шлунка капсули "Прополтин" в умовнотерапевтичній дозі 100мг/кг проявили виражену здатність стимулювати процеси репарації в області виразкового дефекту на рівні метилурацилу.

30

Подальше поглиблене вивчення противиразкової дії капсул "Прополтин" на моделі хронічної виразки шлунка у щурів, викликаній оцтовою кислотою, дозволило встановити, що в реалізації лікувальної дії приймає участь антиоксидантний ефект фенольного гідрофільного препарату прополісу, характерний для поліфенолів рослинного походження.

Отримані результати наведені в таблицях 2 і 3.

35

Таблиця 2

Вплив капсул "Прополтин" на стан слизової оболонки шлунка у щурів з експериментальним ураженням шлунка, викликаним оцтовою кислотою

40

Умови дослідів	Стан слизової оболонки шлунка		
	Площа виразок, мм ²	Виразковий індекс	Противиразкова активність, %
Контроль	32,42±8,72	32,42	-
Капсули "Прополтин" у дозі 100 мг/кг	5,01±2,06* /**	5,01	84,6
Вітамін Е у дозі 18мг/кг	5,34±2,31* /**	5,34	83,5
Метилурацил у дозі 126мг/кг	12,52±2,83*	12,52	61,4
Ранітидин у дозі 18мг/кг	4,38±0,92* /**	4,38	86,5

45

Примітки:

1. Кількість тварин з виразками - 100%;
2. * - відхилення вірогідне по відношенню до контролю, $P \leq 0,05$;
3. ** - відхилення вірогідне по відношенню до метилурацилу, $P \leq 0,05$.

50

Як свідчать дані таблиці 2 капсули "Прополтин" в умовнотерапевтичній дозі 100мг/кг вірогідно знижують площу виразкового дефекту в порівнянні з контролем, при цьому противиразкова активність препарату прополісу складає 84,6% і відповідає ефекту вітаміна Е та ранітидину.

55

З таблиці 3 видно, що внаслідок лікування капсулами "Прополтин" спостерігалися позитивні зміни показників перекисного окиснювання ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантної системи (АОС). Вміст малонового діальдегіду (МДА) і дієнових кон'югатів (ДК) в тканині шлунка знизився до рівня здорових тварин, майже нормалізувалася концентрація відновленого глутатіону.

60

Таблиця 3			
Показники ПОЛ і АОС у тканині шлунка щурів, яких лікували капсулами "Прополтин" протягом 10 днів (n=6)			
Групи тварин	Вивчені показники		
	МДА, мкмоль/г	ДК, мкмоль/л	G-SH, ум.од.
Інтактний контроль	37,61±3,73	8,98±1,02	17,69±2,32
Контрольна патологія	66,03±6,89*	19,73±2,49*	7,48±0,77*

65

Капсули "Про полтин" у дозі 100мг/кг	43,38±3,74**	11,40±0,70**	16,77±1,49**
Метилурацил у дозі 126мг/кг	48,51±3,30**	11,74±1,03**	10,94±1,85
Вітамін Е у дозі 18мг/кг	42,09±3,46**	10,83±1,22**	21,33±1,08**
Ранітидин у дозі 18мг/кг	54,08±4,37*	17,61±1,98	9,15±1,73

Примітки:

1. * - відхилення вірогідне по відношенню до інтактного контролю, $P \leq 0,05$;

2. ** - відхилення вірогідне по відношенню до контрольної патології, $P \leq 0,05$.

Аналогічні зміни рівня вивчених показників виявлені у тварин, яких лікували вітаміном Е. Препарати порівняння метилурацил і ранітидин не виявили вираженої антиоксидантної дії. Наведені дані свідчать, що у механізмі противиразкової дії капсул "Прополтин" присутній виражений антиоксидантний ефект.

Висновок: капсули "Прополтин" у дозі 100мг/кг мають противиразкову дію на рівні сучасного антисекреторного засобу ранітидину та антиоксиданту вітаміну Е і переважають препарат порівняння метилурацил. Фармакотерапія "Прополтином" дозволяє нормалізувати процеси ПОЛ і репаративної регенерації при виразковій хворобі.

Встановлено, що "Прополтин" активний до бактерій H. pylori, що в комплексі з антиоксидантною і імуномодулюючою дією може бути використано для лікування виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки.

За результатами вивчення гострої токсичності капсули "Прополтин" є відносно нешкідливим препаратом. Засіб не проявляє алергізуючих, ульцеро-генних, імунотоксичних властивостей. При тривалому введенні умовнотерапевтичної дози 100мг/кг і дози, яка перевищує її в 5 разів 500мг/кг, капсули "Прополтин" не проявляють токсичного ефекту на функції життєво важливих органів і систем експериментальних тварин. Отримані результати є експериментальним обґрунтуванням безпечного використання препарату протягом тривалого строку.

Таким чином, заявлений противиразковий засіб "Прополтин" має виражений противиразковий ефект внаслідок широкого спектру фармакологічної дії, що охоплює різні механізми патогенезу ВХ. Засіб практично нетоксичний, одержується за простою технологією, яка реалізується на стандартному промисловому обладнанні; існує достатня вітчизняна сировинна база для виробництва.

Завершено доклінічне вивчення заявленого противиразкового засобу "Прополтин". Комплект аналітично-наукової документації представлено до Державного фармакологічного центру України з метою одержання дозволу на проведення клінічних випробувань.

Формула винаходу

Противиразковий засіб на основі прополісу, який відрізняється тим, що як активно діючу речовину містить фенольний гідрофільний препарат прополісу, а як допоміжні речовини - магнію карбонат основний та аеросил при співвідношенні компонентів, мас. %:

Фенольний гідрофільний препарат прополісу 8-97

Магнію карбонат основний 2-10

Аеросил 1-10.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2003, N 2, 15.02.2003. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.