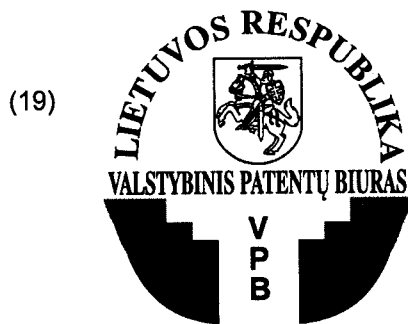




(10) **LT 2016 040 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

- (21) Paraiškos numeris: **2016 040** (51) Int. Cl. (2017.01): **A61K 36/00**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2016-03-14**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2017-09-25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —
- (30) Prioritetas: —
- (71) Pareiškėjas:
Solepharm, SIA, Alkšnu iela 4, LV-2166 Jaunmarupe, Marupes novads, LV
- (72) Išradėjas:
Juris OZOLS, LV
- (74) Patentinis patikėtinis/atstovas:
Ramunė GARŠVIENĖ, Dūkštų g. 28-20, LT-07171 Vilnius, LT

- (54) Pavadinimas:
Sirupo formos farmacinė kompozicija su daugialypiu hepatoprotektoriaus poveikiu

- (57) Referatas:

Šis išradimas priskiriamas sirupo formos farmacinėms kompozicijoms su daugialypiu hepatoprotektoriaus poveikiu. Sirupo formos farmacinės kompozicijos komponentų sudėtis, masės procentais: burokų šaknų sulčių 19,84 - 24,00; tikrojo margainio sėklų ekstrakto 10,37 - 12,55; artišoko lapų ekstrakto 7,67 - 9,27; L-ornitino hidrochlorido 1,35 - 1,64; cholino bitartrato 0,72 - 0,87; fruktozės 31,57 - 38,19; išvalyto vandens 13,76 - 16,64; pagalbinių medžiagų 4,92 - 5,97.

Sirupo formos farmacinė kompozicija su daugialypiu hepatoprotektoriaus poveikiu

Šis išradimas priskiriamas sirupo formos farmacinėms kompozicijoms su daugialypiu hepatoprotektoriaus poveikiu, apimančioms biologiškai aktyvias medžiagas (augalines medžiagas ir aminorūgštis). Sukurta farmacinė kompozicija atkuria pažeistą hepatocitų funkciją, detoksikuoja kepenis, todėl ji gali būti panaudota pagerinant kepenų funkciją, kepenų ligų profilaktikai ir gydymui tiek monoterapija, tiek kartu su kitais preparatais ir medikamentais, skirtais kepenims gydyti.

Kepenų uždegimas yra viena iš labiausiai paplitusių virškinamojo trakto ligų. Kepenų patologiją gali sukelti rūkymas, alkoholis, narkotikai, virusai ir kitos infekcijų ar medžiagų apykaitos susirgimai. Maždaug 10% atvejų hepatitas tampa lėtiniu hepatitu ir pacientams gali atsirasti kepenų fibrozė, cirozė ir net hepatoceliulinė karcinoma.

Augalų ekstraktai pasižymi hepatoprotektoriaus poveikiu, jie praktiškai veikia per visą kepenų patologijos eigą nuo užsikrėtimo momento iki pasveikimo. Kai kurios gamtinės medžiagos užblokuoja viruso gebėjimą įsiskverbti į kepenų ląsteles, augaliniai ekstraktai slopina viruso replikaciją ir slopina uždegimo žymenų lygį, sustabdo kancerogeninius procesus kepenyse, ir tt [Kuntz E., et al. *Hepatology Principles and Practice*. Berlin: Springer Verlag. 2002, p. 825. ISBN 3540-42161-0].

Yra pagrindo manyti, kad gamtinės medžiagos gali turėti didelį poveikį pacientų, sergančių hepatitu, sveikatai. Kai kurie augalai jau seniai naudojami liaudies medicinoje, taip pat kaip ir funkcinių maisto produktų ir biologiškai aktyvių maisto papildų gamyboje. Tačiau, sprendžiant iš mokslo leidinių, pavyzdžiui - JAV Nacionalinės medicinos bibliotekos bazės (*US National Library of Medicine, PubMed.gov*) ir situacijos ES rinkoje, augalinės kilmės biologiškai aktyvios medžiagos dažniau naudojamos kaip monopreparatai arba

mišiniuose, skirtuose tradicinei kinų medicinai, kurių efektyvumas ir saugumas nepakankamai ištirti.

In vivo tyrimai su gyvūnais parodė tikrojo margainio sėklų ekstrakto (*Silybum marianum*) - silimarino veikliųjų medžiagų, hepatoprotektoriaus poveikį esant kepenų toksiškumui [Kropacova *et al.*, Protective and therapeutic effect of silymarin on the development of latent liver damage, *Radiats Biol. Radioecol.* 38.3 (1998) p. 411-415].

Artišoko lapų ekstraktas (*Cynara scolymus*) skatina tulžies išsiskyrimą [Kirchhoff R., *et al.* Increase in choleresis by means of artichoke extract. *Phytomedicine.* 1994, Vol 1, p. 107–115], pasižymi diuretiniu ir skatinančiu kepenų veiklą poveikiu [Adzet T., *et al.* Action of an artichoke extract against CCl₄-induced hepatotoxicity in rats. *Aces Pharm Jugosl.* 1987, Vol 37, p. 183–187]. Atlikti keli *in vitro* ir *in vivo* tyrimai parodė, antioksidacines ir hepatoprotektoriaus artišoko lapų ekstrakto savybes, ir jo aktyvius komponentus, atsispiriančius kepenų ląstelių pažeidimui, kurį sukelia įvairūs hepatotoksinai, kaip CCl₄ ir alkoholis [Maros T., *et al.* Wirkungen der Cynara scolymus-extrakte auf die Regeneration der Rattenleber. *Arzneimittelforschung.* 1968, Vol 18, p. 884–886].

Burokų šaknų sultys (*Beta vulgaris*) sumažina tulžies klampumą, padidina tulžies srautą [Kane E. *Managing Menopause Naturally: Before, During and Forever.* United States, 2004. p. 101-103], burokų šaknų sultys pasižymi stipriomis antioksidacinėmis savybėmis, sumažina DNR pažeidimus ir mitochondrinius hepatocitų pažeidimus [Han J., *et al.* Betanin attenuates paraquat-induced liver toxicity through a mitochondrial pathway. *Food and Chemical Toxicology.* Aug 2014, Vol 70, p. 100-106].

Cholinas išsaugo ląstelių membranų struktūrinį vientisumą, sudaro sąlygas ląstelių membranų elementų sintezei, skatina signalinių molekulių sintezę ir sumažina mažo tankio lipoproteinų nusėdimą į hepatocitus [Kohlmeier M., *et al.* Genetic variation of folate-mediated one-carbon transfer pathway predicts susceptibility to choline deficiency in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A,* 2005, Vol 102(44), p. 16025-16030].

Ornitas užtikrina šlapalo ciklą, sukurdamas tiesioginę organizmo detoksikacijos funkciją, su šlapimu iš kūno pašalindamas azotą (amoniaką). [McGuire J.P., *et al.* Acute metabolic decompensation due to influenza in a mouse model of ornithine transcarbamylase deficiency. *Dis Model Mech.* Feb 2014; Vol 7(2), p. 205-213. doi:10.1241/dmm.013003]. Net nedideli amoniako kiekiai yra toksiški, todėl būtina palaikyti šlapalo ciklą normos ribose [Sidhu S.S. L-ornithine L-aspartate in Overt Hepatic Encephalopathy. Jan 2013; Rose C., *et*

al. L-Ornithine-L-aspartate lowers plasma and cerebrospinal fluid ammonia and prevents brain edema in rats with acute liver failure. 30 Gruodžio, 2003].

Žinoma sausa farmacinė kompozicija, skirta virškinamojo trakto gydymui (tablečių pavidalo) [WO200703090], apima sausą artišokų ekstraktą (*Cynara scolymus*), sausą kvapiojo čilmedžio ekstraktą (*Peumus Boldo*), sausą tikrojo margainio sėklų ekstraktą (*Silybum marianum*), magnio sulfatą, cholino bitartratą.

Tačiau žinoma farmacinė kompozicija nepasižymi veiksmingu hepatoprotektoriaus poveikiu, ji nėra patogi vartoti, kadangi kai kuriems pacientams yra sunku nuryti tabletes, jos poveikis neprasideda iš karto tabletes nurijus.

Farmacinė kompozicija pagal išradimą, apimanti artišoko lapų ekstraktą, cholino bitartratą, tikrojo margainio sėklų ekstraktą, yra sirupo formos ir papildomai apima burokų šaknų sulčių, L-ornitino hidrochlorido, išvalyto vandens, fruktozės, pagalbinių medžiagų, esant tokiems komponentų masės %:

burokų šaknų sulčių	19,84 – 24,00;
tikrojo margainio sėklų ekstrakto	10,37-12,55;
artišokų lapų ekstrakto	7,67-9,27;
L-ornitino hidrochlorido	1,35-1,64;
cholino bitartrato	0,72-0,87;
fruktozės	31,57-38,19;
išvalyto vandens	13,76 -16,64;
pagalbinių medžiagų	4,92 – 5,97.

Augalinės medžiagos atlieka organizmo detoksikaciją, bet daugiausia netiesiogiai - pagerinus šlapimo varymą ar stimuliuojant tulžies susidarymą ir srautą. Į farmacinę kompoziciją pridėtas ornitinas (L-ornitino hidrochloridas), yra amino rūgštis, kuri tiesiogiai atlieka organizmo detoksikaciją biochemiškai kepenų audinio viduje (pasinaudojant hepatocitų biocheminiais procesais). Pripiltos burokų sultys taip pat turi tiesioginį teigiamą poveikį kepenų audiniui. Cholino bitartratas pagerina hepatocitų membranų struktūrą ir sukuria atsinaujinimo funkciją. Eksperimentiniu būdu parinkta farmacinės kompozicijos sudėtis su aktyviais komponentais, pasižyminčiais įvairių rūšių poveikiu, sukuria kompozicijos daugialypį hepatoprotektoriaus poveikį.

Kaip pagalbinių medžiagų į farmacinę kompoziciją, galima pridėti citrinos rūgšties, tirštiklio– ksantano gumos, saldiklio – stevio glikozidų, konservantų –natrio benzoato ir kalio sorbato, esant tokiems komponentų masės % :

citrinos rūgšties	3,25-3,93;
ksantano gumos	1,35-1,64;
steviolio glikozidų	0,14 - 0,16;
natrio benzoato	0,09-0,11;
kalio sorbato	0,09-0,11.

Be to, veikliųjų medžiagų ir pagalbinių medžiagų derinys kompozicijoje yra pasirinktas eksperimentiškai taip, kad sirupas ilgą laiką išlaikytų mikrobiologinį stabilumą. Sirupas yra paprastas naudoti, jis veikia iš karto pavartojus (po kelių minučių).

Šio išradimo įgyvendinimo yra aprašytas pavyzdyje.

Farmacinė kompozicija su daugialypiu hepatoprotektoriaus poveikiu, apima komponentus, esant tokiems komponentų masės %:

burokų šaknų sulčių (<i>Beta vulgaris</i> L.)	22,00;
tikrojo margainio sėklų ekstrakto (<i>Silybum marianum</i>) (70% etilo spirite)	11,50;
artišokų lapų ekstrakto (<i>Cynara scolymus</i>) (70% etilo spirito)	8,50;
L-ornitino hidrochlorido,	1,50;
cholino bitartrato	0,80;
fruktozės	35,00;
išvalyto vandens	15,25;
citrinos rūgšties (rūgšties)	3,60;
ksantano gumos (tirštiklio)	1,50;
steviolio glikozidų (saldiklio)	0,15;
natrio benzoato (konservanto)	0,10;
kalio sorbato (konservanto)	0,10.

Siūlomą sirupo formos farmacinę kompoziciją ruošia taip.

Tikrojo margainio sėklų ir artišoko lapų ekstraktus gauna maceracijos būdu nerūdijančio plieno ekstraktoriuose, naudojant kaip tirpiklį vandens / etanolio mišinį, esant tūrių santykiui 30:70. Gauti ekstraktai filtruojami.

Reaktoriuje į išvalytą vandenį prideda citrinos rūgšties, ksantano gumos, fruktozės, steviolio glikozidų, natrio benzoato ir kalio sorbato pagal receptūrą ir pradeda kaitinti iki 78-83°C, nuolat maišant. Tirpalą šioje temperatūroje laiko 45-60 minučių, kol gauna viskozinį homogenišką skystį. Prideda burokų šaknų sulčių, pasterizuoja 10-15 minučių. Gautą mišinį atšaldo iki 25-30°C, prideda tikrojo margainio sėklų ir artišoko lapų ekstraktų pagal receptūrą. Kruopščiai išmaišo iki vientisos masės. Tada vieną po kito pagal receptūrą prideda L-ornitino hidrochlorido ir cholino bitartrato, maišant 10 minučių. Mišinį homogenizuoja 15 minučių. Produktą patalpina į fasavimo talpą, supila į butelius, užkemša, markiruoja ir fasuoja.

Buvo pagaminta sirupo bandomoji partija (25 kg svorio).

Iš reaktoriaus buvo paimti mėginiai mikrobiologiniams bandymams. Kokybės ir stabilumo bandymai buvo atlikti pakartotinai du kartus – pagaminus bandomąją partiją ir po dviejų mėnesių. Sirupo, aprašyto pavyzdyje, kokybės ir stabilumo bandymų rezultatai apibendrinti 1 Lentelėje. Kadangi rezultatai atitinka reglamento reikalavimus, daroma išvada, kad sukurtas technologinis procesas užtikrina sirupo mikrobiologinį stabilumą.

1 Lentelė

Pavyzdyje aprašyto sirupo kokybės ir stabilumo bandymų rezultatai

Organoleptinės charakteristikos	
Skonis	Saldžiarūgštis, su burokų sulčių ir esamų komponentų poskoniu
Išvaizda	Tamsiai raudonas, sirupo formos skystis
Kvapas	Charakteringas panaudotų burokų sulčių aromatas
Kietųjų dalelių buvimas	Homogeninis viskozinis skystis, be nuosėdų

Fizikiniai-cheminiai rodikliai		
Turinys BAV, %	3,4-3,6	
pH	4,4-4,7	
Tankis g/cm ³	1,15-1,20	
Etilo spirito tūrio dalis, %	~ 12,0-14,0	
Mikrobiologiniai rodikliai	Pradinis rezultatas	Po dviejų mėnesių
Bendras mikroorganizmų kiekis, KVV/1g*	< 1x10 ¹	< 1x10 ¹
Mielės ir pelėsiai, KVV/1g**	< 1x10 ¹	< 1x10 ¹

* Ph.Eu.2.6.12.p.

** ISO 21527-2:2008

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1 Farmacinė kompozicija su daugialypiu hepatoprotekoriaus poveikiu, apimanti artišoko lapų ekstraktą, cholino bitartratą ir tikrojo margainio sėklų ekstraktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad yra sirupo formos, papildomai apima burokų šaknų sulčių, L-ornitino hidrochlorido, išvalyto vandens, fruktozės, pagalbinių medžiagų. esant tokiems komponentų masės %:

burokų šaknų sulčių	19,84 - 24,00;
tikrojo margainio sėklų ekstrakto	10,37-12,55;
artišokų lapų ekstrakto,	7,67-9,27;
L-ornitino hidrochlorido	1,35-1,64;
cholino bitartrato	0,72-0,87;
fruktozės	31,57-38,19;
išvalyto vandens	13,76 -16,64;
pagalbinių medžiagų	4,92 – 5,97.

2. Farmacinė kompozicija pagal 1 p. b e s i s k i r i a n t i tuo, kad pagalbinės medžiagos apima citrinos rūgštį, tirštiklį – ksantano gumą, saldiklį – steviolio glikozidus, konservantus –natrio benzoatą ir kalio sorbatą, esant tokiems komponentų masės % :

citrinos rūgštis	3,25-3,93;
ksantano gumos	1,35-1,64;
steviolio glikozidų	0,14 - 0,16;
natrio benzoato	0,09-0,11;
kalio sorbato	0,09-0,11.