



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 106117

(13) C2

(51) МПК

A61K 36/50 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

- (21) Номер заявки: **а 2012 11072**  
(22) Дата подання заявки: **24.09.2012**  
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.07.2014**  
(41) Публікація відомостей про заявку: **25.03.2014, Бюл.№ 6**  
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.07.2014, Бюл.№ 14**

- (72) Винахідник(и):  
**Цивунін Вадим Володимирович (UA),  
Прокопенко Юлія Сергіївна (UA),  
Штриголь Сергій Юрійович (UA),  
Георгіянц Вікторія Акопівна (UA)**
- (73) Власник(и):  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ,  
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)**
- (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:  
Лавренова Г.В., Лавренов В.К,  
Энциклопедия лекарственных растений (в 2-х томах). Том 1. – Д.: Издательство «Донецчина», 1997. – С. 286  
Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - 1-е вид. - Харків: РІРЕГ, 2001. - Доповнення 1. -2004. - С. 271-275  
Компендиум 2000/2001 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - Киев: Морион, 2000. - С.Л-173-174  
UZ 1755 B1, 01.2009  
RU 2104733 C1, 20.02.1998  
UA 85892 C2, 10.03.2009

**(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО ЗАСОБУ ІЗ ПРОТИСУДОМНОЮ ДІЄЮ****(57) Реферат:**

Винахід належить до фармації та медицини і стосується способу одержання лікувально-профілактичного засобу із протисудомною дією на основі сухого екстракту рутки Шлейхера (*Fumaria schleicheri* Soy.-Willcm.).

UA 106117 C2



Винахід належить до фармації та медицини, а саме до засобів рослинного походження з протисудомною дією.

В умовах прогресуючого росту та розповсюдження неврологічних та психічних захворювань проблема підвищення якості лікування епілепсії є актуальною. За даними ВООЗ майже 0,68 % світової популяції страждає на цю хворобу, і цей показник невідмінно зростає. Як відомо, епілепсія носить хронічний характер та у випадку нераціонального лікування призводить до психічних, тяжких когнітивних та поведінкових порушень, розладу особистості тощо [1].

На сьогодні асортимент протисудомних лікарських засобів представлений похідними гідантоїну (фенітоїн), сукциніміду (етосуксимід), барбітурової кислоти (фенобарбітал), карбоксаміду (карбамазепін), бензодіазепіну (діазепам), сульфатзаміщених моноцукрів (топірамат), 1,2,4-триазину (ламотриджин), валеріанової (вальпроат натрію), циклогексаноцтової (габапентин) та гамма-аміномасляної (прегабалін) кислот тощо [2]. Проте майже всі наведені засоби мають ряд недоліків, як-от низька широта терапевтичної дії, значний ризик виникнення побічних ефектів (перш за все з боку центральної нервової системи), що може знижувати результативність терапії, а також доволі високу вартість.

Як відомо, лікування хронічних захворювань, до яких належить й епілепсія, є досить тривалим, нерідко довичним, процесом. Тому в цьому випадку доцільне використання фітопрепаратів, які зазвичай відрізняються високим ступенем безпечності навіть при тривалому застосуванні. Проте на вітчизняному та світовому фармацевтичних ринках відсутні антиконвульсивні препарати рослинного походження з доведеною протисудомною активністю, отже створення нових лікарських засобів в межах даної фармакотерапевтичної групи є актуальною проблемою.

Відомий препарат діазепам належить до групи протисудомних засобів синтетичного походження, має виразний антиконвульсивний, анксиолітичний та снодійний ефект, що пов'язано зі стимуляцією бензодіазепінових рецепторів, підвищення активності ГАМК та ГАМК-ергічних гальмівних процесів. Однак тривале застосування цього препарату навіть в терапевтичних дозах спричиняє розвиток фізичної та психічної залежності, синдрому відміни, а також інших небажаних побічних ефектів, зокрема з боку центральної нервової системи [3].

Рутка Шлейхера (*Fumaria schleicheri* Soy.-Willem.) - однорічна трав'яниста рослина родини руткові (*Fumariaceae*) - є перспективним об'єктом для фармакологічного вивчення завдяки своєму різноманітному фітохімічному складу. До того ж рослина широко розповсюджена на території України [4], що виключає проблему пошуку сировинної бази.

На сьогодні в літературі відсутні дані про наявність протисудомної активності в екстракційних препаратах рутки Шлейхера.

Задачею винаходу є створення нового засобу рослинного походження з достовірною протисудомною дією, з доступної сировини за простою технологією.

Поставлена задача вирішується таким чином, що лікувально-профілактичний засіб із протисудомною дією, у відповідності з винаходом, виконаний у формі сухого екстракту рутки Шлейхера (*Fumaria schleicheri* Soy.-Willem.) із використанням води як екстрагенту.

Заявлений засіб отримують методом бісмацерації [5].

Воду очищену як екстрагент, було вибрано експериментальним шляхом. Авторами доведено, що протисудомна активність заявленого засобу реалізується через комплекс біологічно активних речовин, які екстрагуються даним розчинником.

Крім того, одержаний екстракт у сухому вигляді якісно відрізняється за своїми технологічними параметрами: характеризується задовільними сипкими властивостями, а також меншою гігроскопічністю, що забезпечує стійкість засобу при зберіганні.

Заявлений засіб отримують простим, доступним способом.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1

Повітряно-суху лікарську рослинну сировину подрібнювали на порошок до розміру частинок, що проходять крізь сито з отворами розміром 0,5 мм. Подрібнену лікарську рослинну вміщували в екстрактор та додавали воду очищену при співвідношенні сировина-екстрагент 1:10. Екстракцію проводили при температурі 80 °С протягом 2 годин. Процес повторювали 3-4 рази до повного вилучення комплексу біологічно активних речовин з сировини. Отримані екстракти об'єднували, фільтрували і концентрували у вакуум-випарному апараті, при температурі 50-60 °С і тиску 80-87 кПа, до густої консистенції. Отриманий напівпродукт піддавали сушці у вакуум-сушильній шафі до залишкової вологості 5 %.

Отриманий кінцевий продукт - порошок коричневого кольору та однорідного складу, із слабким специфічним запахом.

Приклад 2

Вивчення протисудомної дії заявленого засобу проводили на моделі коразолових судом у мишей [6]. Для дослідження було відібрано 32 рандомбредні білі миші самців масою 15-22 г, яких розподілили на наступні групи відповідно до препарату, що вони його одержували:

1. Контрольна патологія (коразол), n=21.
2. Заявлений засіб (100 мг/кг) + коразол, n=5.
3. Діазепам (1 мг/кг) + коразол, n=6.

3 метою визначення протисудомної активності використано режим профілактичного введення заявленого засобу. Заявлений засіб у вигляді водного розчину сухого екстракту в дозі 100 мг/кг, а також препарат порівняння - діазепам у дозі 1 мг/кг - вводили внутрішньошлунково протягом 2 днів, востаннє за 30 хв до введення конвульсанту. Мишам групи контрольної патології у такому ж режимі вводили інтрагастрально воду очищену в аналогічному об'ємі (0,1 мл на 10 г маси тіла). Водний розчин пентилентетразолу (коразол, Sigma) у дозі 80 мг/кг вводили підшкірно.

Оцінку протисудомної дії проводили за такими показниками: латентний період клонічних або тонічних судом, кількість клоніко-тонічних пароксизмів на 1 мишу, кількість тварин із клонічними та тонічними нападами, тяжкість пароксизмів у балах, тривалість судомного періоду, час загибелі та летальність. Якщо судоми не наставали протягом 1 год., вважали, що латентний період дорівнює 60 хв. Тяжкість судом визначали в балах: 1 - здригання, 2 - манежний біг, 3 - клонічні напади, 4 - клоніко-тонічні судоми з боковим положенням, 5 - тонічна екстензія, 6 - тонічна екстензія, що призводить до загибелі тварин. Для оцінки статистичної значущості відмінності результатів використовували t-критерій Стюдента, а при обліку в альтернативній формі (виживання - загибель, % мишей з клонічними та тонічними судомами) кутове перетворення Фішера. Результати дослідження наведені в таблиці 1.

Таблиця

Вплив заявленого засобу та препарату порівняння на перебіг коразолових судом у мишей (M±m)

| Показники                                  | Контрольна патологія (коразол), n=21 | Заявлений засіб (100 мг/кг) + коразол, n=5 | Діазепам (1 мг/кг) + коразол, n=6      |
|--|--------------------------------------|--|--|
| Латентний період, хв                       | 6,07±0,58                            | 18,57±10,50*                               | 11,60±1,08*                            |
| Кількість клоніко-тонічних судом на 1 мишу | 3,57±0,37                            | 1,40±0,51*                                 | 2,5±0,48                               |
| % мишей із судомами: клонічними тонічними  | 100<br>80,95                         | 80 <sup>#</sup><br>40 <sup>#</sup>         | 66,7 <sup>#</sup><br>33,3 <sup>#</sup> |
| Тяжкість судом, бали                       | 4,76±0,28                            | 3,60±1,12                                  | 3,50±0,65                              |
| Тривалість судомного періоду, хв           | 11,79±1,84                           | 3,47±2,13*                                 | 6,80±0,89*                             |
| Час загибелі, хв                           | 17,49±2,03                           | 8,42±2,26                                  | 12,50                                  |
| Летальність, %                             | 47,62                                | 40   | 16,7                                   |

Примітка. Статистично значущі відмінності відносно контрольної патології (p<0,05): \* - за t-критерієм Стюдента; <sup>#</sup> - за кутовим перетворенням Фішера.

25

Аналіз даних таблиці 1 свідчить, що заявленому засобу притаманна протисудомна дія. За виразністю антиконвульсивного ефекту заявлений засіб в дозі 100 мг/кг не поступається препарату порівняння діазепаму в дозі 1 мг/кг, а за окремими показниками навіть перевищує останній. Діазепам в умовах дослідження виявив чітку тенденцію до подовження латентного періоду судом, зменшення % мишей з клонічними та тонічними конвульсіями, а також зниження тривалості судомного періоду, проте інші показники відрізнялись від аналогічних параметрів групи контрольної патології невірогідно. У той же час, на тлі застосування заявленого засобу в дозі 100 мг/кг відбувалося достовірне подовження латентного періоду конвульсій, зменшення кількості клоніко-тонічних пароксизмів на 1 мишу, % мишей з клонічними та тонічними нападами, а також зменшення тривалості судомного періоду.

35

Таким чином, заявлено лікувально-профілактичний засіб у формі сухого екстракту рутки Шлейхера з використанням води як екстрагенту, що характеризується вираженою протисудомною дією. Його застосування сприятиме індивідуалізації фармакотерапії та підвищенню її безпеки. Засіб є зручним у використанні. Засіб одержується з доступної сировини

за простим способом, який може бути здійснено в умовах хіміко-фармацевтичних виробництв за допомогою стандартного обладнання.

Джерела інформації:

1. Jane McCagh, John E. Fisk, Gus A. Baker. Epilepsy, psychosocial and cognitive functioning // Epilepsy Research.-2009. - Vol. 86. - № 1. - P. 1-14.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Новая волна, 2002. - В 2-х т. - Т. 1. - С. 36-43.
3. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск четвертий. - К., 2012. - С. 297-384.
4. Лавренова Г.В., Лавренов В.К. Энциклопедия лекарственных растений (в 2-х томах). Том 1. - Д.: Издательство "Донецчина", 1997. - С. 286.
5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. - Харків: РІРЕГ, 2001. - Доповнення 1. - 2004. - С. 271-273.
6. Головенко М.Я., Громов Л.О. Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних протисудомних препаратів: Метод, рекомендації. - К.: Авіцена, 2003. - 26 с.

#### ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

Спосіб одержання лікувально-профілактичного засобу із протисудомною дією на основі сухого екстракту рутки Шлейхера (*Fumaria schleicheri* Soy.-Willcm.), який полягає в тому, що повітряно-суху лікарську рослинну сировину подрібнюють на порошок до розміру частинок, що проходять крізь сито з отворами розміром 0,5 мм, подрібнену лікарську рослину вміщують в екстрактор та додають воду очищену при співвідношенні сировина-екстрагент 1:10, екстракцію проводять при температурі 80 °С протягом 2 годин, процес повторюють 3-4 рази, отримані екстракти об'єднують, фільтрують і концентрують у вакуум-випарному апараті при температурі 50-60 °С і тиску 80-87 кПа до густої консистенції, отриманий напівпродукт піддають сушінню у вакуум-сушильній шафі до залишкової вологості 5 %.

---

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

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