



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **122778** (13) **U**
(51) МПК (2017.01)
A61K 9/00
A61K 36/28 (2006.01)
A61P 7/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2017 07866	(72) Винахідник(и): Марчишин Світлана Михайлівна (UA), Гудзь Надія Анатоліївна (UA), Васенда Мар'яна Миколаївна (UA), Волощук Наталія Іванівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 27.07.2017	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.01.2018	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.01.2018, Бюл.№ 2	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД "ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ", вул. Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001 (UA)

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ СУБСТАНЦІЇ З ГІПОГЛІКЕМІЧНОЮ ДІЄЮ З КОРЕНЕВИХ БУЛЬБ ЯКОНА

(57) Реферат:

Спосіб одержання субстанції з гіпоглікемічною дією шляхом екстракції рослинної сировини гарячою водою з наступною фільтрацією, упарюванням та сушінням. Як рослинну сировину використовують кореневі бульби якона, екстракцію проводять при співвідношенні сировина:екстрагент 1:8.

UA 122778 U

Корисна модель належить до фармації та медицини, а саме до способів одержання біологічно активних речовин з рослинної сировини, зокрема субстанцій гіпоглікемічної дії з кореневих бульб якона, що впливають на вміст глюкози у крові при лікуванні захворювань, пов'язаних з порушенням вуглеводного обміну, таких як цукровий діабет.

До рослин, які є джерелом фенольних сполук, полісахаридів-фруктанів, в тому числі інуліну, належить якон (*Polymnia sonchifolia* Poepp. & Endl. - синонім *Smallanthus sonchifolia*) - багаторічна рослина з родини Asteraceae. Біологічно активні речовини якона мають здатність зменшувати рівень цукру в крові, покращувати обмінні процеси в організмі, впливати на функцію шлунково-кишкового тракту, мають антисклеротичну дію [1-3].

Відомий спосіб одержання комплексу біологічно активних сполук, який виявляє гіпоглікемічну активність шляхом екстракції трави квасолі золотистої 50 % етанолом, при співвідношенні сировина:екстрагент 1:8-1:10, настоювання при кімнатній температурі протягом 24 годин, з наступним перколюванням, упарюванням до водного залишку, відстоюванням, відокремленням осаду смолистих речовин, висадженням білків та полісахаридів подвійним об'ємом 96 % етанолу і упарюванням фільтрату до водного залишку. Водний залишок обробляють п'ятикратно рівними об'ємами хлористого метилену, а очищений водний екстракт випаровують до сухого залишку. Вихід кінцевого продукту 5,4 % від повітряно-сухої сировини [4].

До недоліків зазначеного способу можна віднести довготривалість, очистку екстракту хлорорганічним розчинником, низький вихід готового продукту та його гігроскопічність.

В основу корисної моделі поставлено задачу вдосконалити відомий спосіб, в якому шляхом зміни технологічного прийому, спрямованого на максимально повне вилучення з рослинної сировини екстрактивних та біологічно активних речовин, що дозволить отримати не лише якісно нову лікарську субстанцію з високим вмістом біологічно активних речовин, але й розширити асортимент лікарських засобів рослинного походження з гіпоглікемічною дією з кореневих бульб якона.

Поставлена задача вирішується таким чином, що у даному способі одержання комплексу біологічно активних речовин з лікарської рослинної сировини, який включає екстракцію гарячою водою очищеною, попередньо оброблену 96 % етанолом рослинну сировину, а також, подальше упарювання до густої витяжки приводить до отримання лікарської субстанції з високим вмістом біологічно активних речовин.

Вибір екстрагенту і параметрів способу визначено експериментальним шляхом, враховуючи ступінь біологічної активності отримання кінцевого продукту, його ефективності, доступності та безпечності при одержанні у промислових умовах.

Експериментально встановлено, що використання як екстрагенту гарячої води очищеної при заданих умовах забезпечує найбільш повне екстрагування біологічно активних речовин у кінцевому продукті. Варто зазначити, що попереднє змочування рослинної сировини у 96 % етанолі забезпечує звільнення витяжки від баластних речовин і надмірного вмісту слизу.

У ході проведеного нами комплексного фітохімічного дослідження кореневих бульб якона був встановлений якісний склад і кількісний вміст у досліджуваному об'єкті біологічно активних речовин: вуглеводів (зокрема інуліну), амінокислот, органічних кислот, макро- і мікроелементів, комплексу фенольних сполук (флавоноїдів, гідроксикоричних кислот). Перелічений комплекс біологічно активних речовин здійснює суттєвий вплив на вуглеводний обмін в організмі людини.

Виходячи з наведеного, поставлена задача вирішується таким чином, що у відомому способі отримання рослинної субстанції з гіпоглікемічною дією, що включає технологічний етап екстрагування, згідно з корисною моделлю, як рослинну сировину використовують кореневі бульби якона (*Polymnia sonchifolia* Poepp. & Endl), які екстрагують водою очищеною ($t - 80-90^{\circ}\text{C}$) у співвідношенні 1:8, причому подрібнену рослинну сировину попередньо обробляють 96 % етанолом, потім здійснюють фільтрування шроту без попереднього його охолодження, а одержану витяжку згущують до отримання густого екстракту (втрата в масі при висушуванні становила 13,77 %).

Приклад 1

100 г подрібнених до розміру частинок, які проходять крізь сито з діаметром отвору № 11200, повітряно-сухих кореневих бульб якона (*Polymnia sonchifolia* Poepp. & Endl) змочували 96 % етанолом і залишали на 15 хв. при кімнатній температурі для знежирення сировини. Потім оброблену сировину переносили в перколятор і заливали 800 мл гарячої води очищеної ($t - 80-90^{\circ}\text{C}$), настоювали протягом 24 год. при кімнатній температурі при періодичному перемішуванні. Одержану водну витяжку фільтрували крізь паперовий фільтр та згущували в роторному вакуумному випарнику при температурі $50-60^{\circ}\text{C}$ до одержання густої витяжки (втрата в масі при висушуванні становила 13,77 %).

Отриманий готовий продукт - густа маса світло-коричневого кольору з жовтим відтінком, із солодким смаком та приємним специфічним запахом, розчинна у холодній воді, малорозчинна у 96 % етанолі.

Приклад 2

Гіпоглікемічну активність густого екстракту з кореневих бульб якона вивчали на 35 нелілійних щурах самицях масою 250-295 г. Перша група тварин була контрольною (інтактний контроль - ІК). Інсулінорезистентність моделювали підшкірним введенням дексаметазону (KRKA, Словенія) у дозі 0,125 мг/кг 1 раз на добу (контрольна патологія - КП) протягом 14-ти днів - друга група тварин. Третю групу склали тварини, які отримували водний розчин густого екстракту кореневих бульб якона в дозі 250 мг/кг внутрішньошлунково 1 раз на добу на фоні КП; четверту та п'яту групи склали тварини, що на фоні КП отримували препарати порівняння: метформін у вигляді таблеток "Сіофор" БЕРЛІН-ХЕМІ АГ (МЕНАРІНІ ГРУП) та офіційний рослинний збір "Арфазетин" (ПрАТ "Віола", Україна) у дозах 100 мг/кг та 9 мл/кг відповідно, які вводили в аналогічних режимах. Рівень глікемії вимірювали глюкометром BIONIME серії Rightest GM 550 (Швейцарія). Усі тварини утримувались у стандартних умовах віварію (природне чергування світла і темряви, температура повітря 21 ± 2 °C, відносна вологість 55-70 %) і отримували повнораціонний гранульований корм для щурів 4 рази на добу та питну воду без обмежень (годування припиняли за 12 год. до забору крові для визначення глікемії).

Вміст глюкози в крові визначали на 1 добу (вихідний рівень, до введення дексаметазону), а також на 7-му та 14-ту добу експерименту.

Результати визначення глікемії щурів усіх груп та аналіз одержаних даних наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

Гіпоглікемічна активність густого екстракту кореневих бульб якона на моделі дексаметазонової гіперглікемії у щурів (M+m, n=7)

Група тварин	Динаміка середньої глікемії у щурів				
	Вихідний рівень, ммоль/л	На 7-му добу		На 14-ту добу	
		Глікемія ммоль/л	Різниця відносного вихідного рівня, %	Глікемія ммоль/л	Різниця відносного вихідного рівня, %
Інтактний контроль	5,03±0,08	5,00±0,10	-0,57	5,09±0,07	+1,4
Контрольна патологія	4,59±0,13	6,04±0,21	+31,78#	6,43±0,17	+40,19#
КП + екстракт якона, 250 мг/кг	4,91±0,25	5,73±0,25.	+ 16,57*	6,3±0,32.	+28,20*
КП+метформін, 100 мг/кг	5,07±0,14	5,83±0,18.	+ 14,93*	6,14±0,28.	+21,13*
КП+арфазетин, 9 мл/кг	4,46±0,20	5,70±0,22.	+28,88#	6,21±0,06.	+39,42#

Примітки:

1. • - статистично вірогідні відмінності ($p < 0,05$) відносно вихідного рівня в кожній групі
2. * статистично вірогідні відмінності ($p < 0,05$) відносно контрольної патології (дексаметазону без корекції)
3. # - статистично вірогідні відмінності ($p < 0,05$) відносно метформіну

Результати досліджень показали достовірне відносно контролю підвищення базального (після 12-ти годинного голодування) рівня глюкози крові щурів КП, на 7 добу ($6,04 \pm 0,21$ ммоль/л) та на 14 добу ($6,43 \pm 0,17$ ммоль/л) відносно нормального вихідного рівня ($4,59 \pm 0,13$ ммоль/л). У тварин ІК рівень глікемії був в межах норми відносно вихідних даних: $5,00 \pm 0,1$ ммоль/л на 7 добу і $5,09 \pm 0,07$ ммоль/л на 14 добу.

У щурів, які на фоні КП отримували водний розчин густого екстракту кореневих бульб якона у дозі 250 мг/кг перорально, рівень глікемії був нижчий від показників КП як на 7, так і на 14 добу. Так, на 7-му добу експерименту у тварин цієї групи середній рівень глікемії зріс на 16,57 % відносно вихідного і становив ($5,73 \pm 0,25$) ммоль/л, що на 15,21 % нижче, ніж динаміка зростання рівня глюкози крові в групі щурів КП, де рівень глюкози зріс на 31,78 % відносно вихідного. На

14-ту добу експерименту середнє значення глікемії у щурів, які отримували досліджуваний екстракт якона на фоні КП, становив $(6,30 \pm 0,32)$ ммоль/л, що на 11,99 % нижче від динаміки зростання рівня глюкози крові в групі щурів КП, де рівень глюкози зріс на 40,19 % відносно вихідного.

5 Відвар збору "Арфазетин" незначною мірою впливав на динаміку зростання рівня глюкози у крові щурів і різниця відносного вихідного рівня становила на 7 добу +28,88 %, на 14 добу - +39,42 %, що практично дорівнювала показникам КП (+31,78 % і +40,19 % відповідно).

Густий екстракт якона виявив виразну гіпоглікемічну активність, за ступенем якої він наближався до синтетичного гіпоглікемічного препарату метформіну, різниця відносного вихідного рівня якого на 7 добу експерименту становила +16,57 %, на 14 добу - +28,20 %. Зростання рівня глюкози крові відносно вихідного у щурів, яким вводили метформін, становила на 7 і 14 добу + 14,93 % і +21,13 % відповідно.

15 Отже, застосування водного розчину густого екстракту кореневих бульб якона сприяло достовірному підвищенню толерантності до глюкози в експерименті на щурах на моделі хронічної дексаметазонової гіперглікемії. Дана субстанція є перспективною для створення нового рослинного лікарського засобу з вираженою гіпоглікемічною дією.

Джерела інформації:

20 1. Фруктозаны и фенольные соединения растений якона / М.С. Гине, В.К. Гинс, П.Ф. Кононков [и др.] // Овощи России. - 2003. - № 3. - С. 118-122.

2. Мищенко Л.Т., Дунич А.А., Весельский С.П., Середа А.В. Сахаропонижающее действие экстрактов лекарственных растений и их сборов при аллоксан-индуцированном сахарном диабете. Вестник Луганского національного университета имени Тараса Шевченко. Биологические науки. 2012, 17(252): 109-115.

25 3. Baroni S. Suzuki-Kemmelmeier F., Caparroz-Assef S. M., Cuman R.K.N., Bersani-Amado C.A. Effect of crude extracts of leaves of *Smallanthus sonchifolius* (yacon) on glycemia in diabetic rats. Revista Brasileira de Ciencias Farmaceuticas, 2008, 44(3): 521-530.

30 4. Патент № 48031, Україна, А61К 36/48. Спосіб отримання засобів, які мають гіпоглікемічну активність / В.М. Ковальов, А.Б. Седова, В.І. Дихтярьов, О.Г. Ситнік. Заявник та патентоутримувач НФаУ. - № 4387530/SU, заявл. 03.03.1988; опубл. 15.08.2002, бюл. № 8.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

35 Спосіб одержання субстанції з гіпоглікемічною дією шляхом екстракції рослинної сировини гарячою водою з наступною фільтрацією, упарюванням та сушінням, який **відрізняється** тим, що як рослинну сировину використовують кореневі бульби якона, екстракцію проводять при співвідношенні сировина:екстрагент 1:8.