



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **122803** (13) **U**

(51) МПК (2017.01)

A61J 3/00

A61K 9/00

A61K 36/605 (2006.01)

A61P 7/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2017 08076**

(22) Дата подання заявки: **03.08.2017**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **25.01.2018**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.01.2018, Бюл.№ 2**

(72) Винахідник(и):

**Марчишин Світлана Михайлівна (UA),
Гудзь Надія Анатоліївна (UA),
Васенда Мар'яна Миколаївна (UA),
Волощук Наталія Іванівна (UA)**

(73) Власник(и):

**ДВНЗ "ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я.
ГОРБАЧЕВСЬКОГО",
вул. Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001
(UA)**

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ КОМБІНОВАНОЇ РОСЛИННОЇ СУБСТАНЦІЇ З ГІПОГЛІКЕМІЧНОЮ ДІЄЮ

(57) Реферат:

Спосіб одержання комбінованої рослинної субстанції з гіпоглікемічною дією включає технологічний етап екстрагування. Як рослинну сировину використовують листя стевії та кореневі бульби якона, які екстрагують гарячою водою очищеною ($t - 80-90^{\circ}\text{C}$) протягом доби з періодичним перемішуванням. Рослинну сировину попередньо обробляють 96 % етанолом. Одержану витяжку фільтрують та упарюють у вакуумному роторному випарнику до отримання густого екстракту.

UA 122803 U

Корисна модель належить до фармації і медицини, а саме до способів одержання біологічно активних субстанцій з природної сировини, зокрема до способів одержання субстанції з гіпоглікемічною активністю з листя стевії та кореневих бульб якона.

У науковій і народній медицині є численні дані про використання лікарських рослин для лікування цукрового діабету. Перевагою препаратів рослинного походження є те, що вони малотоксичні, діють м'яко, не кумулюються, можуть використовуватися тривалий час у комбінації з іншими рослинними препаратами і хіміотерапією, можна призначати хворим будь-якого віку. Результати багатьох експериментальних досліджень свідчать про можливість і доцільність використання фітопрепаратів у комплексній терапії цукрового діабету [1, 2].

Відомий спосіб отримання настойки шовковиці з гіпоглікемічною дією методом гідродинамічної кавітації [3]. Зазначений спосіб здійснюють шляхом екстракції листя шовковиці 70 % етанолом, який безпосередньо перед змішуванням обробляють у гідродинамічному кавітаторі при температурі 15-20 °С.

До недоліків зазначеного способу можна віднести необхідність використання кавітаційної установки з швидкістю обертання гвинта 7500 об./хв., що вимагає відповідної кваліфікації персоналу, дотримання загальних правил техніки безпеки.

Задачею корисної моделі є розробка технологічних прийомів одержання рослинної субстанції, які спрямовані на максимальне вилучення з листя стевії та з кореневих бульб якона комплексу біологічно активних речовин. Це дозволить отримати нову якісну рослинну субстанцію з високим вмістом діючих речовин, розширити асортимент лікарських фітозасобів з гіпоглікемічною дією.

Поставлена задача вирішується таким чином, що спосіб одержання субстанції з гіпоглікемічною дією включає послідовну екстракцію спочатку листя стевії гарячою водою очищеною, а потім кореневих бульб якона з періодичним перемішуванням та з подальшим упарюванням до густої маси. Сировину (листя стевії та кореневі бульби якона) попередньо обробили 96 % етанолом, що дозволило звільнити водні витяжки від баластних речовин та слизу. У свою чергу поетапне екстрагування зазначеної сировини дозволило отримати субстанцію з високим вмістом біологічно активних речовин.

Корисну модель здійснюють наступним чином.

Подрібнене повітряно-сухе листя стевії завантажують у перколятор, обробляють етанолом 96 % та залишають на 15 хв. при кімнатній температурі. Потім листя стевії заливають гарячою водою очищеною ($t = 80-90\text{ }^{\circ}\text{C}$) у співвідношенні 1:8, настоюють протягом 24 год. при кімнатній температурі, періодично перемішуючи. Водну витяжку зливають та подають на попередньо оброблені етанолом 96 % подрібнені кореневі бульби якона, настоюють протягом 24 год. Отриману водну витяжку зливають, фільтрують через паперовий фільтр та згущують на роторному вакуумному випарнику до отримання густої субстанції (втрата в масі при висушуванні становить 15,23 %). Одержують готовий продукт у вигляді густої маси темно-коричневого кольору з зеленуватим відтінком, із солодким смаком та приємним специфічним запахом, що добре розчинний у воді, малорозчинний у етанолі.

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1

У два перколятори завантажують по 100 г подрібненого листя стевії та кореневих бульб якона, змочують 96 % етанолом і залишають на 15 хв. при кімнатній температурі для знежирення сировини. Потім оброблену сировину (листя стевії) заливають 800 мл гарячої води очищеної ($t = 80-90\text{ }^{\circ}\text{C}$), настоюють протягом 24 год. при кімнатній температурі при періодичному перемішуванні. Одержану водну витяжку подають на оброблену сировину у другому перколяторі (кореневі бульби якона), настоюють протягом 24 год. при кімнатній температурі при періодичному перемішуванні. Після цього отриману водну витяжку з листя стевії та з кореневих бульб якона фільтрують крізь паперовий фільтр, згущують на роторному вакуумному випарнику до густої маси (втрата в масі при висушуванні становить 15,23 %).

Приклад 2

Для вибору оптимального екстрагенту процес екстракції здійснювали наступними розчинниками: 30 % етанолом та гарячою водою очищеною після попереднього знежирювання сировини (кореневі бульби якона та листя стевії) 96 % етанолом. Шляхом підбору нами було встановлено, що максимальне вилучення біологічно активних речовин забезпечує гаряча вода очищена з попередньою обробкою сировини 96 % етанолом. Співвідношення сировина: екстрагент становило 1:8, що задовольняє процес екстракції.

Приклад 3

Дослідження гіпоглікемічної дії комбінованого густого екстракту з листя стевії та з кореневих бульб якона (КГЕСЯ) проведений на моделі первинної інсулінорезистентності

(дексаметазонової гіперглікемії), яку викликали п/ш введенням дексаметазону (KRKA, Словенія), у дозі 0,125 мг/кг протягом 14 днів.

У досліді використано 35 щурів.

5 Фітокомпозицію вивчали в дозі 250 мг/кг, при внутрішньошлунковому введенні 1 раз на добу щодня, починаючи з 1 дня введення глюкокортикоїду.

Як препарати порівняння використовували метформін у вигляді таблеток "Сіофор" БЕРЛІН-ХЕМІ АГ (МЕНАРІНІ ГРУП) (100 мг/кг) та офіційний рослинний збір "Арфазетин" (ПрАТ "Віола", Україна) у дозі 9 мл/кг, які вводили в аналогічних режимах.

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

Після закінчення експерименту тварин виводили з досліді шляхом декапітації. В периферичній крові визначали біохімічні показники.

Проведені експерименти показали, що введення дексаметазону в дозі 0,125 мг/кг протягом 14 днів викликало зменшення маси тіла тварин (табл. 1).

15

Таблиця 1

Динаміка маси тіла щурів при проведенні дослідження гіпоглікемічної активності комбінованого екстракту з листя стевії та з кореневих бульб якона

Група тварин	Динаміка середньої маси щурів		
	Початкова маса, г	Маса на 14-ту добу	Різниця, %
Інтактний контроль (ІК)	218,57±6,34	243,57±8,07	+11,44
Контрольна патологія (КП)	263,57±7,13	235,71±9,03	-10,57
КП+КГЕСЯС, 250 мг/кг	260,0±6,07	244,29±8,76	-6,04
КП+метформін, 100 мг/кг	262,1±12,9	247,9±4,74	-5,45
КП+арфазетин, 9 мл/кг	262,14±11,85	235,71±9,54	-10,08

Примітки:

1. КГЕСЯ - комбінований густий екстракт листя стевії і кореневих бульб якона

20 Результати досліджень показали, що введення водного розчину КГЕСЯ на фоні дексаметазонової гіперглікемії сприяло зменшенню середньої втрати маси тіла тварин за 14 діб експерименту відносно групи контрольної патології. Так, маса щурів КП на 14-ту добу знизилась на 10,57 % відносно початкової (263,57±7,13) г і становила (235,71±9,03) г, а середня маса тварин, які на фоні введення дексаметазону отримували КГЕСЯС, зменшилась на 6,04 % відносно початкової маси (260,0±6,07) г і становила (244,29±8,76) г. Щури, які на фоні КП отримували метформін, за період експерименту мали найменшу втрату середньої маси, яка становила 5,45 %. Найменший ступінь зменшення катаболічного впливу дексаметазону при паралельному застосуванні показав відвар збору "Арфазетин".

25

Результати дослідження гіпоглікемічної дії КГЕСЯ та препаратів порівняння наведені у таблиці 2 та на кресленні.

Таблиця 2

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

Група тварин	Динаміка середньої глікемії у щурів				
	Вихідний	На 7-му добу		На 14-ту добу	
	рівень, ммоль/л	Глікемія ммоль/л	Різниця відносного вихідного рівня, %	Глікемія ммоль/л	Різниця відносного вихідного рівня, %
Інтактний контроль	5,03±0,08	5,00±0,1	-0,57	5,09±0,07	+1,14
Контрольна патологія	4,59±0,13	6,04±0,21	+31,78#	6,43±0,17	+40,19#
КП+КГЕСЯ, 250 мг/кг	4,27±0,14	5,00±0,17	+17,06*	5,14±0,13	+20,40*
КП+метформін, 100 мг/кг	5,07±0,14	5,83±0,18	+4,93*	6,14±0,28	+21,13*
КП+арфазетин, 9 мл/кг	4,46±0,20	5,70±0,22	+27,88#	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 дослідження показали, що введення дексаметазону (КП) викликає у щурів підвищення відносно контролю (ІК) базального (після 12 годинного голодування) рівня глюкози як на 7 (6,04±0,21 ммоль/л), так і на 14 добу (6,43±0,17 ммоль/л) відносно вихідного рівня, що становив 4,59±0,13 ммоль/л. Рівень глюкози у тварин ІК характеризувався на усіх етапах експерименту залишався без змін.

У тварин, що отримували КГЕСЯ у дозі 250 мг/кг, рівень глікемії на 7 добу експерименту зріс на +17,06 % і становив 5,00±0,17 ммоль/л. Даний показник на 14,72 % нижчий, ніж показник динаміки зростання рівня глюкози у щурів КП, у яких рівень глюкози зріс на 31,78 % відносно вихідного рівня.

На 14 добу рівень глікемії у щурів, яким вводили КГЕСЯ, зріс на 20,40 % і становив 5,14±0,13 ммоль/л, що на 19,79 % нижче рівня глюкози у щурів КП. У щурів КП рівень глюкози зріс на 40,19 % у порівнянні з вихідними даними. Різниця відносно вихідного рівня динаміки середньої глікемії у щурів, яким вводили КГЕСЯ і метформін на 14 добу була майже однакова і становила 20,40 % і 21,13 % відповідно.

Референтний "Арфазетин" на фоні дексаметазонової гіперглікемії практично не знижував рівня глюкози у досліджуваних тварин і динаміка середньої глікемії на 14 добу відносно вихідного рівня у тварин, лікованих "Арфазетином" і тварин КП була на одному рівні - 39,42 % і 40,19 % відповідно.

Отже, можна зробити висновок, що КГЕСЯ виявив виразну гіпоглікемічну дію, за ступенем якої він наближався до синтетичного гіпоглікемічного засобу метформіну, суттєво перевершуючи при цьому фітокомпозицію "Арфазетин".

Отримані результати свідчать про доцільність використання КГЕСЯ у комплексній терапії таких патологічних станів як предіабет, метаболічний синдром, первинна інсулінорезистентність та стероїдний діабет.

Джерела інформації:

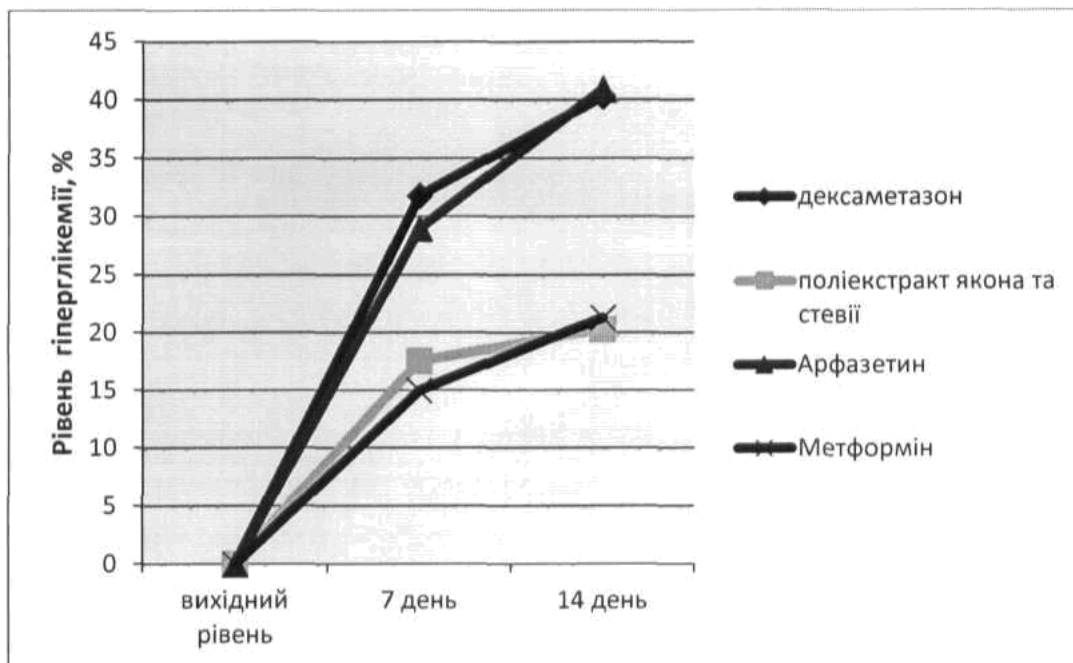
1. Исследование гипогликемического действия экстракта из листьев ARONIA MELANOCARPA. /Д.Л. Маслов, О.М. Ипатова, О.Ю. Абакумова и др. //Вопросы медицинской химии. - 2002. - Т.48, № 3. - С. 271-277.

2. Конечна Р.Т. Фітозасоби в лікуванні цукрового діабету /Р.Т. Конечна, В.П. Новіков //Вісн. Нац. ун-ту "Львів. Політехніка". - 2008. - № 622. - С. 64-69.

3. Пат. u201015238. Україна, МПК А61К9/08, А61К 35/00. Спосіб отримання настойки шовковиці методом гідродинамічної кавітації /Ю.Ю. Пласконіс, Л.В. Соколова, Л.С. Фіра та ін. - № 60250; заяв. 12. 2010; опубл. 10 06 2011, Бюл. № 11.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Спосіб одержання комбінованої рослинної субстанції з гіпоглікемічною дією, що включає технологічний етап екстрагування, який **відрізняється** тим, що як рослинну сировину використовують листя стевії та кореневі бульби якона, які екстрагують гарячою водою очищеною ($t - 80-90^{\circ}\text{C}$) протягом доби з періодичним перемішуванням, причому сировину попередньо обробляють 96 % етанолом, одержану витяжку фільтрують та упарюють у вакуумному роторному випарнику до отримання густого екстракту.



Результати дослідження гіпоглікемічною дії комбінованого густого екстракту листя стевії і корневих бульб якона та препаратів порівняння метформіну і "Арфазетину"