



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **91873** (13) **U**
(51) МПК

A61K 36/73 (2006.01)

A61P 19/06 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 08771	(72) Винахідник(и): Шаравара Микола Олексійович (UA), Товчига Ольга Володимирівна (UA), Самойлова Вікторія Анатоліївна (UA), Штриголь Сергій Юрійович (UA), Ковальов Володимир Миколайович (UA)
(22) Дата подання заявки: 12.07.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.07.2014	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.07.2014, Бюл.№ 14	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)

(54) ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИЙ ЗАСІБ ІЗ ГІПОУРИКЕМІЧНОЮ ДІЄЮ З ЛИСТЯ АРОНІЇ ЧОРНОПІДНОЇ

(57) Реферат:

Лікувально-профілактичний засіб з гіпоурикемічною дією на основі рослинної сировини виконаний у формі водного густого екстракту з листя аронії чорноплідної (*Aronia melanocarpa* (Michaux.) Elliot).

UA 91873 U

Корисна модель належить до фармації та медицини, а саме до засобів рослинного походження з гіпоурикемічною дією.

Гіпоурикемічна дія являє собою фармакологічний ефект у вигляді зменшення вмісту сечової кислоти в крові (урикемії). Ця дія є необхідною при подагрі, спадкових порушеннях пуринового обміну, сечокам'яній хворобі, а також метаболічному синдромі, артеріальній гіпертензії, хронічній хворобі нирок [1-4].

Єдиним синтетичним препаратом, що зменшує вміст сечової кислоти в крові на сучасному фармацевтичному ринку України є алопуринол [5, С. С-3]. На жаль, йому притаманні побічні ефекти, особливо виражені при курсовому застосуванні (яке є необхідним у переважній більшості випадків): пригнічення кровотворення, зміни показників крові (лейкопенія, лейкоцитоз, еозинофілія), реакції гіперчутливості, включаючи вкрай тяжкі (синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайєлла) та розповсюджені шкірні реакції (пурпура, висипання), порушення обміну глюкози та ліпідів, порушення з боку ЦНС (периферійний неврит, головний біль, сонливість, запаморочення, депресія, парестезії), негативний вплив на печінку різного ступеня вираженості (від безсимптомного підвищення лабораторних показників до розвитку гепатиту), загострення подагри на початку лікування. При цьому побічні реакції найчастіше виникають у пацієнтів із порушенням функції нирок. Ця патологія дуже часто поєднана з подагрою чи метаболічним синдромом [1-4]. Тому профіль безпечності алопуринолу не можна вважати задовільним.

Оскільки усі перераховані захворювання, пов'язані з гіперурикемією, характеризуються хронічним перебігом, доцільно використовувати препарати рослинного походження, більшість з яких безпечні навіть при тривалому застосуванні. В той же час, асортимент таких препаратів обмежений, практично відсутні препарати, що виявляють селективний вплив на виділення сечової кислоти.

Відомий засіб, який нормалізує обмін сечової кислоти, чинить гіпоурикемічну та урикозуричну дію, а саме сік черешні *Cerasus avium* (L.) Moench [6]. Однак для виявлення цієї дії необхідна висока добова доза соку - не менше 5 мл/кг. Окрім цукрів, що містяться в лікарській рослинній сировині плодів черешні, консервованій сік (який поряд із свіжим рекомендовано авторами даної корисної моделі) може містити додаткову кількість цукрів, що не дозволить вживати його хворим із метаболічним синдромом, патогенетично пов'язаним із гіперурикемією, та цукровим діабетом. Крім того, як можливий консервант для соку авторами запропоновано спирт етиловий. Цей консервант несприятливо впливає на пуриновий обмін [2, 3] та обмежує коло пацієнтів, які можуть вживати даний продукт [7]. Крім того, вживання великої кількості соку не завжди є зручним для хворих і зменшує прихильність до лікування.

Відомий лікувально-профілактичний засіб із урикозуричною дією з плодів аронії чорноплідної *Aronia melanocarpa* (Michaux) Elliot [8]. Цей засіб у дозі 1000 мг/кг збільшує ниркову екскрецію сечової кислоти в мишей. Проте ці дані отримані не на моделі гіперурикемії, а на інтактних тваринах і не підтверджують вплив засобу на системний обмін сечової кислоти, її вміст в крові.

Відома субстанція з плодів аронії чорноплідної, яка проявляє протизапальну та гепатозахисну активність, однак не впливає на пуриновий обмін [9].

Відомий екстракт із листя аронії, який отримують шляхом екстракції кріопорошку сировини 80 % спиртом етиловим з подальшою очисткою концентрованого екстракту петролейним ефіром та додаванням до одержаного водного екстракту етилацетатно-спиртової суміші, яку потім упарюють досуха. Недоліком цього засобу можна вважати використання таких реактивів, як спирт етиловий високої концентрації, петролейний ефір та етилацетат, а вихід екстракту становить лише 5 %. Екстракт містить олігомірні проантоціанідини (56 %), катехіни і лейкоантоціанідини (22 %) та флавонолові глікозиди кверцетинового ряду (12 %) і виявляє антиоксидантну активність (чинить антирадикальну дію *in vitro* та пригнічує пероксидне окиснення ліпідів, індуковане тетрахлорметаном у мишей), але не змінює процеси пуринового обміну [10].

Найбільш близьким до заявленого засобу за дією є відомий препарат урохолум (аналог урохолу), наявний на фармацевтичному ринку України та вибраний як прототип. Урохолум являє собою водно-спиртовий екстракт із суміші лікарської рослинної сировини [5, С. Л-1656]. Він зменшує вміст сечової кислоти в крові хворих на подагру [11]. Проте він здатний спричинити алергічні реакції, запаморочення, диспептичні явища (нудоту, блювання). Компоненти урохолуму здатні спричинити низку побічних ефектів, особливо вірогідних за курсового застосування при подагрі та нефролітіазі. Так, трава хвощу польового може спричинити подразнювальну дію на нирки, вона протипоказана при нефритах та нефрозах [12, С. 491]. Біологічно активні речовини трави звіробою характеризуються значним ризиком взаємодії з лікарськими препаратами різних груп у зв'язку зі впливом на систему цитохромів печінки, а

також можливістю фотосенсибілізації та диспепсії [13]. Стовпчики з приймочками кукурудзи чинять виражену жовчогінну дію, яка не завжди є бажаною (наприклад, при загостренні хронічних хвороб печінки) [12, С. 502]. Бруньки берези та листя м'яти перцевої містять ефірні олії, які можуть чинити подразнювальну дію, в т.ч. на нирки [12, С. 313]. Крім того, допоміжною речовиною в складі урохолуму є 40 % спирт етиловий, тому він, як і всі спиртвмісні засоби, має обмеження до використання: у дітей, вагітних і жінок, що годують; у водіїв та інших осіб, кому протипоказана пригнічувальна дія етанолу на ЦНС; в осіб, що відвикають від алкогольної залежності тощо [7]. Більш того, довготривале надходження спирту етилового до організму несприятливо впливає на пуриновий обмін і може призводити до гіперурикемії [3].

Задачею корисної моделі є створення нового лікувально-профілактичного засобу рослинного походження з гіпоурикемічною дією з використанням листя аронії чорноплідної *Aronia melanocarpa* (Michaux.) Elliot у якості сировини.

Поставлена задача вирішується таким чином, що лікувально-профілактичний засіб з гіпоурикемічною дією на основі рослинної сировини у відповідності з корисною моделлю виконаний у формі водного густого екстракту з листя аронії чорноплідної.

Заявлений засіб у формі водного густого екстракту є практично єдиним рослинним препаратом з подібною дією.

Аронія чорноплідна - *Aronia melanocarpa* (Michaux.) Elliot - широко відома лікарська рослина родини розові (Rosaceae), плоди якої застосовуються при атеросклерозі, артеріальній гіпертензії, гломерулонефритах, володіють сечогінною дією, нормалізують процеси обміну речовин [15, 16].

Перспективним видом сировини аронії чорноплідної є листя, оскільки воно містить значну кількість фенольних сполук (проантоціанідини, катехіни, лейкоантоціанідини, флавонолові глікозиди переважно кверцетинового ряду, фенолкарбонові кислоти та їх похідні) [16, 17].

Згідно з даними [18], екстракт листя аронії зменшує вміст глюкози в крові щурів. Цей екстракт також чинить антиоксидантну дію в тканинах головного мозку за стресування тварин [17]. Оскільки обмін сечової кислоти взаємопов'язаний з обміном вуглеводів та процесами пероксидного окиснення ліпідів, а листя аронії містить значну кількість фенольних сполук, які характеризуються широким спектром фармакологічної активності, в т.ч. здатністю до нормалізації пуринового обміну, можна очікувати сприятливий вплив препаратів листя аронії на метаболізм сечової кислоти. Однак характер впливу препаратів листя аронії чорноплідної на вміст сечової кислоти в крові не є відомим із джерел літератури. Авторами вперше було виявлено гіпоурикемічну дію водного густого екстракту листя аронії, одержаного екстракцією водою очищеною за відомою фармакопейною методикою.

Заявлений засіб одержують наступним чином: листя аронії чорноплідної подрібнюють до розміру часток 1-3 мм та тричі екстрагують водою очищеною шляхом мацерації. Одержані екстракти об'єднують, очищують та концентрують до значення втрати в масі при висушуванні не більше 25 %. Водний густий екстракт являє собою масу темно-бурого кольору.

Всі параметри заявленого способу отримання засобу з гіпоурикемічною дією визначені експериментальним шляхом.

Заявлений засіб одержують простим, доступним способом, який може бути здійснено в умовах хіміко-фармацевтичних підприємств за допомогою стандартного обладнання [14].

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1.

1,0 кг листя аронії чорноплідної, подрібненої до розміру часток 1-3 мм, завантажували в екстрактор і заливали 8 л води очищеної та екстрагували протягом 4 годин при температурі 80-90 °С. Зливали екстракт в приймач. Сировину екстрагували ще двічі за таких самих умов новими порціями екстрагенту по 5 л. Одержані екстракти об'єднували, сировину віджимали, одержані витяги додавали у приймач до екстракту. Сировину в екстракторі промивали 0,5 л екстрагенту для змиву екстракту. Екстракт охолоджували та відстоювали протягом 10-12 годин, потім відфільтровували від осаду та концентрували за допомогою ротаційного вакуум-випарного апарату та випарювали в вакуум-сушильній шафі до значення втрати в масі при висушуванні 24,1 %. Вихід кінцевого продукту становив 32,27 %.

Одержаний водний густий екстракт з листя аронії має гіпоурикемічну дію.

Приклад 2.

Дослідження впливу водного густого екстракту листя аронії на вміст сечової кислоти в крові та її ниркову екскрецію здійснено на моделі гіперурикемії, викликаній інгібуванням урикаси оксонатом калію [19].

Лабораторних тварин (інтактні щури-самці масою 200-250 г) розподіляли на 3 групи відповідно до препарату, що вони одержували, та його дози:

1. Оксонат калію (Aldrich, Німеччина), внутрішньочеревинно, 250 мг/кг (контроль, n=6).

2. Водний екстракт листя аронії, 500 мг/кг + оксонат калію, 250 мг/кг, (n=6).

3. Препарат порівняння - урохолум, 0,5 мл/кг + оксонат калію, 250 мг/кг, (n=5). Урохолум вибрано як прототип, оскільки він є препаратом рослинного походження, як і екстракт аронії, а його гіпоурикемічна дія верифікована в клініці [11]. Дозу урохолуму вибрано згідно з даними [20], які підтвердили його ефективність в експерименті - у щурів на моделі ураження нирок.

Для визначення гіпоурикемічної активності використано режим внутрішньошлункового профілактичного введення досліджуваних препаратів протягом 7 днів. Водний екстракт листя аронії та урохолум вводили у вигляді водних розчинів, тварини контрольної групи отримували еквівалентну кількість води. Гіперурикемію моделювали за допомогою оксонату калію через 1 год. після останнього введення досліджуваних препаратів [21]. Вміст сечової кислоти у крові визначали через 2 год. після введення оксонату калію, коли він набуває максимуму. Після цього встановлювали вплив досліджуваних препаратів на ниркову екскрецію сечової кислоти, що дозволяє визначити участь ниркових механізмів у впливі досліджуваних засобів на пуриновий обмін. Тваринам, завчасно адаптованим до умов експерименту, вводили внутрішньошлунково водне навантаження (3 % маси тіла) й збирали в обмінних клітках проби сечі за 2 год. Вимірювали вміст сечової кислоти та креатиніну в сечі та розраховували їх ниркову екскрецію. Вірогідність міжгрупових відмінностей показників визначали за критерієм W Вілкоксона.

Результати дослідження наведені у таблиці.

Таблиця

Вплив курсового введення водного екстракту листя аронії та урохолуму на обмін сечової кислоти в умовах гіперурикемії, спричиненої оксонатом калію в щурів ($M \pm m$)

№	Група тварин	Сечова кислота плазми крові, ммоль/л	Екскреція креатиніну, мкмоль/100 г за 2 год.	Екскреція сечової кислоти, мкмоль/100 г за 2 год.	Діурез, мл/100 г за 2 год.
1	Контроль (оксонат калію), n=6	0,404±0,037	3,94±0,42	10,2±1,22	1,48±0,16
2	Водний екстракт листя аронії, 500 мг/кг, n=6	0,332±0,036*	3,06±0,55	9,39±1,38	1,39±0,20
3	Урохолум, 0,5 мл/кг, n=5	0,354±0,039	4,24±0,35	9,92±1,18	2,04±0,17*

Примітка. * - статистично значущі відмінності з групою контролю, $p < 0,05$; n - кількість тварин у групі; M - середня арифметична, m - стандартна помилка середнього.

Аналіз даних таблиці свідчить, що урохолум не чинив вірогідної гіпоурикемічної дії, він виявляв лише тенденцію до зменшення вмісту сечової кислоти в крові. У той же час, водний екстракт листя аронії в дозі 500 мг/кг достовірно зменшував урикемію. Дані щодо ниркової екскреції сечової кислоти підтверджують відмінності в механізмах впливу екстракту аронії та урохолуму на пуриновий обмін. Урохолум достовірно збільшував діурез, виявляв чітку тенденцію до збільшення екскреції креатиніну що є очікуваним для даного фітопрепарату [5, С. Л-1656]. Тому нирковий механізм, ймовірно є провідним у механізмі впливу цього засобу на обмін сечової кислоти. На відміну від урохолуму, водний екстракт листя аронії не змінював діурез, екскрецію креатиніну та сечової кислоти. Відсутність різкого зростання ниркової екскреції сечової кислоти є сприятливою, оскільки не збільшує ризик утворення уратних конкрементів. Достовірне зменшення вмісту сечової кислоти в крові на тлі незмінної ниркової екскреції свідчить про позаниркові механізми гіпоурикемічної дії, подібні до таких алопуринолу.

Таким чином, заявлений засіб - водний густий екстракт листя аронії - характеризується наступними позитивними ознаками: це практично єдиний засіб рослинного походження з гіпоурикемічною дією, який може бути використаний як з метою лікування, так і з метою профілактики. Його застосування сприятиме індивідуалізації фармакотерапії та підвищенню її безпеки, оскільки засіб відзначається м'якою дією, низькою токсичністю, мінімальним ступенем вираженості побічних ефектів, відсутністю негативного впливу на серцево-судинну систему, функцію нирок та печінки, шлунково-кишкового тракту навіть при тривалому прийомі. Засіб

також характеризується економічною доцільністю, відносною простотою технологічного процесу одержання й зручністю у використанні.

Джерела інформації:

1. Kutzing M.K. Altered uric acid levels and disease states / M.K. Kutzing, B.L. Firestein // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 2008. - Vol. 324, № 1. - P. 1-7.
2. Pearson N.L. Hyperuricemia and gout / N.L. Pearson // Canad. Pharmac. J. - 2006. - Vol. 139, № 4. - P. 62-65.
3. Luk A.J. Epidemiology of hyperuricemia and gout / A.J. Luk, P.A. Simkin // Am. J. Manag. Care. - 2005. - Vol. 11, Suppl. 15. - P. S435-S442.
4. Насонова В.А. Современное учение о подагре / В.А. Насонова, В.Г. Барскова // Здоров'я України. - 2005. - № 20 (129). - С. 66.
5. Компендиум 2011 - лекарственных препараты / Под. ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2011. - С. С-3, Л-1656.
6. Патент № 98156, С2, Україна, з. а 201003365, МПК А61К 36/73 (2006.01), А61К 131/00 (2006.01). / Спосіб лікування та профілактики захворювань, пов'язаних з порушенням обміну сечової кислоти. О.М. Панова, С.Ю. Штриголь, С.І. Степанова. Заявл. 23.03.10; Надрук. 25.04.12, Бюл. № 8. - 3 с.
7. Фармацевтическая опека: атлас / И.А. Зупанец, В.П. Черных, В.Ф. Москаленко и др.; Под ред. И.А. Зупанца, В.П. Черных. - К.: Фармацевт Практик, 2004. - С. 487-521.
8. Патент № 98175, С2, Україна, з. а 201007339, МПК А61К 36/73 (2006.01), А61Р 13/02 (2006.01), А61Р 19/06 (2006.01). / Спосіб одержання лікувально-профілактичного засобу з урикозуричною дією. О.М. Панова, С.Ю. Штриголь, О.В. Криворучко, В.М. Ковальов. Заявл. 14.06.10; Надрук. 25.04.12, Бюл. № 8. - 3 с.
9. Патент на корисну модель № 43236, У, Україна, з. u200902081, МПК А61К 36/00. / Спосіб отримання фітосубстанції на основі аронії чорноплідної. О.М. Барна, Л.В. Соколова. Заявл. 10.03.2009; Надрук. 10.08.2009, Бюл. № 15. - 4 с.
10. Патент № 2171111, С1, Российская Федерация, з. 2000111125/14, МПК А61К35/78. / Экстракт листьев аронии, обладающий биологической активностью, и способ его получения. О.М. Ипатова, Н.Н. Прозоровская, В.Н. Прозоровский, В.А. Княжев, В.С. Баранова, А.Е. Груздева. Заявл. 05.05.2000; Опубл. 27.07.2001.
11. Пішак О.В. Досвід застосування урохолу в комплексній терапії хворих на подагру / О.В. Пішак, Г.І. Арич, К.О. Бобкович // Одеський медичний журнал. - 2011. - № 6 (128). - С. 47-49.
12. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Новая волна, 2002. - В2 Т.-Т.1 - С. 313, 491, 502.
13. Gardiner P. Биологически активные и диетические добавки - взаимодействие с лекарственными препаратами при хронических заболеваниях / P. Gardiner // Провизор. - 2008. - № 13. - С. 12-14.
14. Державна Фармакопея України / Державне підприємство. "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. - Харків: РІРЕГ, 2001. - 531 с.
15. Лікарські рослини: Енциклопед. довід. / Відп. ред. А.М. Гродзинський. К.: Голов. ред. УРЕ, 1990. - С. 123.
16. Криворучко О.В. Аронія чорноплідна // Фармацевтична енциклопедія / Гол. ред. ради та автор передмови В.П. Черних. - 2-ге вид., переробл. і доповн. - К.: "МОРИОН", 2010. - 1632 с. - С. 124.
17. Особенности проявления антиоксидантного действия экстракта листьев черноплодной рябины (Aronia melanocarpa) на головной мозг / И.Н. Суворова, В.В. Давыдов, В.Н. Прозоровский и др. // Биомедицинская химия. - 2005. - Т. 51, Вып. 1. - С. 66-71.
18. Исследование гипогликемического действия экстракта из листьев Aronia melanocarpa / О.Ю. Абакумова, Т.А. Цветкова, О.М. Ипатова и др. // Вопросы медицинской химии. - 2002. - № 3. - С. 211-211.
19. Hypouricemic effects of acacetin and 4,5-o-dicaffeoylquinic acid methyl ester on serum uric acid levels in potassium oxonate-pretreated rats / M.T. Nguyen, S. Awale, Y. Tezuka et al. // Biol. Pharm. Bull. - 2005. - Vol. 28, № 12. - P. 2231-2234.
20. Вишневська М.С. Дослідження специфічної активності складних крапель урохол / М.С. Вишневська // Клінічна фармація. - 2010. - Т. 14. - № 3. - С. 66-68.
21. Товчига О.В. Вивчення гіпоурикемічних, урикозуричних та протизапальних властивостей препаратів Aegoropodium podagraria L. / О.В. Товчига // Фармаком. - 2008. - № 2. - С. 77-82.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Лікувально-профілактичний засіб з гіпоурикемічною дією на основі рослинної сировини, який **відрізняється** тим, що виконаний у формі водного густого екстракту з листя аронії чорноплідної (*Aronia melanocarpa* (Michaux.) Elliot).

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

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