



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **98593** (13) **C2**  
(51) МПК (2012.01)**A61K 36/73** (2006.01)**A61P 1/16** (2006.01)**A61P 25/00****A61P 37/00**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД****(21)** Номер заявки: **а 2011 09288****(22)** Дата подання заявки: **25.07.2011****(24)** Дата, з якої є чинними  
права на винахід: **25.05.2012****(41)** Публікація відомостей  
про заявку: **26.12.2011, Бюл.№ 24****(46)** Публікація відомостей  
про видачу патенту: **25.05.2012, Бюл.№ 10****(72)** Винахідник(и):**Дмитрієвський Дмитро Іванович (UA),  
Савченкова Лариса Василівна (UA),  
Немятих Оксана Дмитрівна (UA),  
Рокотянська Вікторія Василівна (UA),  
Акімова Маргарита Сергіївна (UA)****(73)** Власник(и):**Дмитрієвський Дмитро Іванович,  
вул. 23 серпня, 55, кв. 71, м. Харків, 61103  
(UA),  
Савченкова Лариса Василівна,  
вул. Ватутіна, 75, кв. 9, м. Луганськ, 91034  
(UA),  
Немятих Оксана Дмитрівна,  
кв. Ленінського комсомолу, 8, кв. 50, м.  
Луганськ, 91006 (UA),  
Рокотянська Вікторія Василівна,  
вул. 3-я Донецька, 26/64, м. Луганськ, 91041  
(UA),  
Акімова Маргарита Сергіївна,  
пров. Дзержинського, 26, м. Кременна,  
Луганська обл., 92900 (UA)****(56)** Перелік документів, взятих до уваги  
експертизою:

RU 2124300 C1, 10.01.1999

UA 43236 U, 10.08.2009

RU 2171111 C1, 27.07.2001

US 2003/0161897 A1, 28.08.2003

**(54) ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ КРІОАКТИВОВАНОГО ПОРОШКУ ПЛОДІВ АРОНІЇ****(57)** Реферат:

Винахід належить до галузі медицини та хіміко-фармацевтичної промисловості і стосується лікарського засобу у формі таблеток, що як діючу речовину містить криогенно подрібнений порошок плодів аронії, а як фармацевтично прийнятні носії - МКЦ 112, натрію кроскармеллозу, сорбіт, аеросил, натрію стеарилфумарат у визначеному співвідношенні компонентів. Засіб за винаходом здатний корегувати імунний статус та проявляє стресопротекторну і гепатозахисну дію.

**UA 98593 C2**



Винахід належить до медицини та хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до створення, виробництва та впровадження в клінічну практику лікувально-профілактичних засобів на основі лікарської рослинної сировини, і стосується розробки препарату на основі відомої лікарської рослини *Aronia melanocarpa* для використання за новим призначенням як

лікарського засобу з імуностимулюючими, гепатозахисними та стресопротекторними властивостями.

Стрімке зростання числа факторів, що чинять патогенний вплив на організм, в т. ч. забруднення навколишнього середовища, техногенні аварії та катастрофи, підвищення напруженості життя, часті емоційні потрясіння, визначають питання фармакокорекції імунологічної реактивності, метаболічних зсувів в тканині печінки, а також стресу як одні з найбільш пріоритетних для сучасної медицини та фармації [10, 11].

На жаль, номенклатуру сучасних препаратів складають, перш за все, синтетичні засоби, на фоні застосування яких ймовірна різноспрямована побічна дія [7, 8].

В останні роки пильну увагу фармакологів, фітохіміків та педіатрів привертає аронія, все зростаючий інтерес до якої пов'язаний, перш за все, з високою та багатогранною активністю. Так, препарати на її основі мають гіпотензивну, капіляророзміщуючу, радіозахисну, протизапальну, протипухлинну, анаболічну та антимікробну дію, а розробка лікарських засобів на основі горобини чорноплідної є перспективним напрямком створення ліків багатовекторної дії [8].

Відомі плоди аронії (ТОВ "Аура-Фарм", Росія, ТОВ "Трави Башкирії", Росія), що позиціонуються на фармацевтичному ринку, перш за все, як полівітамінний засіб.

Існує тонізуючий засіб "Біоарон С" (АТ "Фітофарм Кленка", Польща), що застосовується при інфекціях верхніх дихальних шляхів, відсутності апетиту.

Як прототип використано таблетки "Аронія+С", що містять комбінацію вітаміну С та плодів аронії (ЗАТ "ВИФИТЕХ", Росія) та рекомендовані як лікарський засіб для підвищення імунного статусу, а також при артеріальній гіпертензії, авітамінозі, атеросклерозі, кровотечах різної етіології, цукровому діабеті, тиреотоксикозі.

До недоліків прототипу належить наступне:

1. Під час виробництва препарату відбувається втрата значної частини біологічно активних речовин аронії, в першу чергу, вмісту Р-вітамінного комплексу, аскорбінової кислоти, органічних кислот.

2. Остаточний рівень діючих речовин в таблетках порівняно з аналогічним показником в свіжій лікарській сировині не здатен забезпечити бажану ефективність препарату [2-4, 9].

Задача винаходу: розробити та експериментально довести багатовекторну фармакотерапевтичну ефективність та безпечність таблетованого лікарського засобу, що містить кріогенно подрібнений порошок плодів аронії, здатний корегувати імунний статус, проявляти стресопротекторну та гепатозахисну дію, для подальшого застосування в клінічній, в тому числі в педіатричній практиці.

Суть винаходу полягає в тому, що як активну речовину таблетований лікарський засіб містить кріогенно подрібнений порошок плодів аронії, а як фармацевтично прийнятні носії - МКЦ 112, натрію кроскармелозу, сорбіт, аеросил, натрію стеарилфумарат при такому співвідношенні компонентів в розрахунку на 1 таблетку, г:

кріопорошок аронії	0,250
МКЦ 112	0,130
натрію кроскармелоза	0,060
сорбіт	0,050
аеросил	0,005
натрію стеарилфумарат	0,005.

Застосування таблетованого лікарського засобу, що містить кріогенно подрібнений порошок плодів аронії, для фармакотерапії імунного статусу базується на введенні щуренят протягом двох тижнів внутрішньошлунково в дозі 3,0 г/кг розробленого препарату [1, 5, 6].

Дослідження впливу таблеток аронії на показники імунної системи щурів віком 1 місяць з нормальним імунним статусом свідчать про виражені імуностимулюючі властивості препарату. Найбільшу здатність стимулювати утворення антитіл таблетки аронії реалізують у дозі 3,0 та 4,0 г/кг, достовірно збільшуючи титри антитіл у сироватці імунізованих тварин (табл. 1).

Таблиця 1

Вплив таблеток аронії на гуморальний імунітет щуренят з нормальним імунним статусом

Групи тварин	Доза, г/кг	Титри ГА, Log <sub>2</sub> (Ме (LQ; UpQ))	АУК на селезінку
Інтактна	-	13 (13;13)	18022±1404
Референтна	1,0	13 (13;13)	15678±957*
	2,0	14 (13;17)**	24622±2193**
Дослідна	3,0	15 (14;17)**	29493±2359**
	4,0	15 (14;16)	29485±2341**

Примітки: \* - різниця, вірогідна порівняно з групою інтактних тварин;

\*\* - різниця, вірогідна порівняно з референтною групою.

5

Отримані у попередніх дослідженнях дані щодо імуностимулюючої дії таблеток аронії на тварин з нормальним імунним статусом послужили обґрунтуванням визначення ефективності засобів за умов імунодефіциту у щурів, який моделювали введенням гідрокортизону ацетату (табл. 2, 3).

10

Таблиця 2

Динаміка масових коефіцієнтів органів імуногенезу щуренят з імунодефіцитом

Групи тварин	Доза, г/кг	Масові коефіцієнти	
		селезінки	тимуса
1 серія			
Інтактна	-	0,70±0,09	0,26±0,01
Контрольна	-	0,35±0,05*	0,05±0,01*
Референтна	1,0	0,41±0,06*/**	0,07±0,01*
Дослідна	3,0	0,42±0,03*/**	0,07±0,01*
2 серія			
Інтактна	-	0,93±0,07	0,36±0,01
Контрольна	-	0,52±0,05	0,10±0,02*
Референта	1,0	0,67±0,12	0,18±0,04*/**
Дослідна	4,0	0,65±0,07	0,18±0,05*/**

Примітки: \* - різниця, вірогідна порівняно з групою інтактних тварин;

\*\* - різниця, вірогідна порівняно з контрольною групою.

Таблиця 3

Вплив таблеток аронії на титри ГА у сироватці крові щуренят з імунодефіцитом

Групи тварин	Доза, г/кг	Титри ГА, Log <sub>2</sub>
		(Ме (Q25-Q75))
1 серія		
Інтактна	-	8 (6; 9)
Контрольна	-	4 (3; 5)*
Референтна	1,0	6 (5; 7)*/**
Дослідна	3,0	6 (5; 8)*/**
2 серія		
Інтактна	-	10,5 (10; 11)
Контрольна	-	9 (9; 10)*
Референтна	1,0	13 (10; 13)*/**
Дослідна	4,0	14 (10; 14)*/**

Примітки: \* - різниця, вірогідна порівняно з групою інтактних тварин;

\*\* - різниця, вірогідна порівняно з контрольною групою.

15

Профілактичне ж введення таблеток аронії сприяє відновленню імунореактивності у тварин. Під впливом препарату у дозі 3,0 г/кг реєструється відновлення масових коефіцієнтів селезінки та тимуса на 10 та 20 %, відповідно. Вплив засобу на антитілогенез проявляється відновленням значень аналізованого показника до рівня інтактних щуренят.

Таким чином, аналіз отриманих даних дозволяє констатувати, що застосування таблеток аронії чорноплідної реалізується підсиленням імунної відповіді як у здорових тварин, так і у щуренят в умовах імунодефіциту.

Застосування таблетованого лікарського засобу, що містить кріогенно подрібнений порошок плодів аронії, як гепатопротекторного засобу базується на введенні щурам протягом 10 днів внутрішньошлунково в дозі 250 мг/кг (в перерахунку на діючу речовину) розробленого препарату у формі таблеток.

Було доведено, що застосування пропонованого лікарського засобу протягом 10 днів дозволяє відновити показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу тварин з тетрахлорметановим гепатитом у різні терміни спостереження (креслення та табл. 4) [5]. Показано, що препарат дозволяє відновити рівень компонентів систем антиоксидантного захисту - рівня сульфгідрильних груп та активності супероксиддисмутази та каталази та тлі пригнічення утворення та накопичення основних продуктів ліпідперекислення - ТБК-продуктів та дієнових кон'югатів.

Таблиця 4

Вплив таблеток аронії на стан компонентів антиоксидантної системи у щурів з токсичним гепатитом

Група тварин	Стат. показник	Строки дослідження		
		1	7	14
Сульфгідрильні групи (ммоль/г)				
Інтактна	M	4,52		
	±m	0,30		
Контроль	M	1,61*	1,48*	1,42*
	±m	0,24	0,18	0,09
Силібор	M	-	3,31*/**	3,72**
	±m		0,35	0,39
Аронія чорноплідна	M	-	3,93**	4,43**
	±m		0,27	0,29
СОД (Мкат/г)				
Інтактна	M	61,67		
	±m	3,27		
Контроль	M	30,83*	31,67*	44,17*
	±m	3,32	3,02	3,32
Референтна	M	-	48,33	55,00
	±m		5,31**	4,32
Дослідна	M	-	58,33**	60,83**
	±m		2,10	3,66
Каталаза (Мкат/г)				
Інтактна	M	94,07		
	±m	8,20		
Контроль	M	51,62*	53,28*	69,10*
	±m	7,73	7,55	7,95
Референтна	M	-	74,93**	81,59
	±m		4,83	7,63
Дослідна	M	-	83,25**	97,40
	±m		8,16	10,89

Примітки: \* - різниця, вірогідна порівняно з групою інтактних тварин;

\*\* - різниця, вірогідна порівняно з групою контролю.

Результати вивчення стану енергетичного гомеостазу при токсичному ураженні печінки на тлі курсового застосування препарату на основі кріопорошку з плодів аронії представлено в таблиці 5.

Таблиця 5

Вплив таблеток аронії на вміст аденілових нуклеотидів у щурів з токсичним ураженням печінки тетрахлорметаном

Група тварин	Стат. показник	Термін дослідження (доба)		
		1	7	14
АТФ				
Інтактна	M ±m	2022,10 147,83		
Контроль	M ±m	1012,88* 94,58	1218,19* 40,54	1222,76* 72,28
Силібор	M ±m	-	1587,75*/** 81,99	1679,00** 79,55
Аронія чорноплідна	M ±m	-	1907,13** 113,03	1843,23** 92,47
АДФ				
Інтактна	M ±m	1432,50 70,81		
Контроль	M ±m	890,63* 102,46	843,75* 54,46	1033,13* 49,80
Силібор	M ±m	-	1059,38** 69,80	1143,75* 68,73
Аронія чорноплідна	M ±m	-	1239,38** 77,82	1443,75**/** 71,85
АМФ				
Інтактна	M ±m	1116,28 69,98		
Контроль	M ±m	1901,81* 145,81	1920,10* 85,91	1837,50* 77,96
Силібор	M ±m	-	1534,31**/* 76,56	1451,63**/** 50,11
Аронія чорноплідна	M ±m	-	1295,44**/** 59,49	1130,66**/** 53,52

5

Примітки: \* - різниця, вірогідна порівняно з групою інтактних тварин;  
\*\* - різниця, вірогідна порівняно з групою контролю.

10 Доведено, що застосування лікарського засобу на основі кріопорошку аронії з лікувально-профілактичною метою істотно запобігає порушенням в системі АМФ-АДФ-АТФ в умовах токсичного ураження печінки, що можна розцінювати як одну із центральних, вперше встановлених, сторін фармакодинаміки аронії чорноплідної.

15 Застосування таблетованого лікарського препарату, що містить кріогенно подрібнений порошок плодів аронії, як стресопротекторного засобу базується на введенні щурам протягом 10 днів внутрішньошлунково в дозі 150 мг/кг (в перерахунку на діючу речовину) розробленого лікарського засобу у формі таблеток.

20 При дослідженні стресопротекторної дії оригінального препарату у тесті "відкрите поле" на попередньому етапі за оцінкою поведінкових реакцій усі тварини були розподілені на стресостійких та стресонестійких, враховуючи той факт, що поведінка тварин в нових умовах середовища є адекватним критерієм оцінки їх індивідуальної стресореактивності. Тестування тварин відбувалося у жорстко визначений час доби з 9:00 до 12:00 години [5].

Результати дослідження психоемоційного статусу тварин, що отримували на тлі формування стресу кріопорошок аронії чорноплідної, представлені в табл. 6.

Таблиця 6

Вплив таблеток аронії на показники психоемоційного статусу тварин при гіпокінетичному стресі

Група тварин	Стат. показ.	Терміни дослідження (доба)			
		1	5	10	15
Горизонтальна активність					
Стресостійкий тип реагування тварин					
Інтактна	M±m	78,16±6,04			
Контроль	M±m	10,08*±0,15	12,61*±0,78	17,58*±1,28	31,17*±5,19
Референтна	M±m	-	12,44*±0,66	17,67*±1,93	14,66**/**±1,17
Дослідна	M±m	-	30,72*/**/**±3,52	52,91*/**/**±9,66	75,66**/**±4,89
Стресонестійкий тип реагування тварин					
Інтактна	M±m	201,23±6,51			
Контроль	M±m	8,21*±0,40	8,06*±0,39	8,50*±0,60	11,33*±0,84
Фенібут	M±m	-	8,25*±0,38	9,16*±1,00	8,33*/**±0,84
Аронія чорноплідна	M±m	-	13,72*/**±1,72	17,33*/**/**±1,85	30,50*/**/**±4,05
Час латентного переходу з центрального квадрата					
Стресостійкий тип реагування тварин					
Інтактна	M±m	2,26±0,16			
Контроль	M±m	12,52*±0,47	5,61*±0,56	5,16*±0,99	5,16*±0,47
Фенібут	M±m	-	8,56*/**±0,58	9,25*/**±0,79	14,66*/**±1,17
Аронія чорноплідна	M±m	-	3,94*/**±0,56	2,17**/**±0,16	1,33*/**/**±0,33
Стресонестійкий тип реагування тварин					
Інтактна	M±m	6,05±0,5			
Контроль	M±m	13,85*±0,56	5,72±0,58	5,08±1,17	6,33±0,55
Фенібут	M±m	-	10,28*/**±1,18	27,91±1,27	12,83*/**±0,84
Аронія чорноплідна	M±m	-	3,78*/**/**±0,54	2,16*/**±0,38	1,50*/**/**±0,22

Примітки: \* - достовірно (p&lt;0,05) порівняно з інтактною групою;

\*\* - достовірно (p&lt;0,05) порівняно з контрольною групою;

\*\*\* - достовірно (p= 0,05) між досліджуваним препаратом та препаратом порівняння.

Було доведено, що застосування лікарського засобу з кріопорошком плодів аронії чорноплідної у вигляді таблеток протягом 10 днів повністю відновлює показники орієнтовно-дослідної поведінки тварин, про яку судили по показниках горизонтальної активності (кількість пересічених квадратів), часу латентного переходу з центрального квадрата, вертикальні стійки та «норковий» рефлекс, завдяки чому можна судити про високу мотиваційну складову характеристики поведінки тварин. Отримані дані переконливо свідчать про здатність аронії чорноплідної відновлювати орієнтовно-дослідницьку активність тварин з різним видом реагування на стрес.

Слід також звернути увагу на одну з найважливіших характеристик поведінки тварин у тесті "відкрите поле" - грумінг ("косметична" поведінка). На думку фахівців, що досліджували спектр поведінки тварин, грумінг тісно корелює з руховою активністю. При вивченні впливу аронії чорноплідної за умов стресу, відмічалось практично повне відновлення зазначеного показника, що свідчить про високу мотиваційну складову поведінки тварин.

Таким чином, проведені дослідження дозволили довести, що препарат, який містить кріоскопічний порошок аронії, приводить до відновлення орієнтовно-дослідницької та мотиваційної поведінки тварин за умов гіпокінетичного стресу, сприяючи зменшенню емоційності та тривожності тварин.

Переваги запропонованого засобу:

1. Низькотемпературна технологія переробки рослинної сировини, що основана на кріомеханічній активації БАР, дозволяє зберегти в нативній формі комплекс біологічно активних речовин плодів аронії та стабілізувати рівень сполук з Р-вітамінною активністю, а також аскорбінової кислоти, органічних кислот та ін.

2. Високий вміст діючих речовин та максимально прийнятий профіль біодоступності лікарського засобу забезпечують принципово більш високу ефективність лікарського засобу порівняно з прототипом та іншими аналогами природного походження.

Висновки:

1. Результати досліджень, проведених на статевонезрілих щурах з нормальним імунним статусом, дають підстави стверджувати про виражену імуностимулюючу дію таблеток аронії. Найбільшу активність препарат реалізує в дозі 3,0 г/кг. На моделі імунodefіциту у статевонезрілих щурів лікарський засіб виявляє виражені імунорегулюючі властивості.

2. Курсове застосування таблеток аронії протягом 10 днів в дозі 250 мг/кг (в перерахунку на діючу речовину) з лікувально-профілактичною метою обумовлює виражену протекторну дію щодо окисного та енергетичного гомеостазу тварин за умов тетрахлорметанового гепатиту, що реалізується нормалізацією рівня всіх параметрів енергообміну та окисно-антиоксидантного стану.

3. Пероральне застосування таблеток аронії чорноплідної тваринами в дозі 150 мг/кг (в перерахунку на діючу речовину) рег ос протягом 10 днів при формуванні гіпокінетичного стресу приводить до зменшення таких проявів стресу, як тривога та депресія. У стресостійких тварин нормалізація зазначених показників відбувається значно раніше та більш виражено, ніж у тварин стресонестійкого типу реагування.

4. Заявлюваний лікувально-профілактичний засіб в розроблених режимах застосування не викликає побічних явищ, характерних для високих доз етилового спирту та високотоксичних консервантів, внаслідок чого препарат є оптимальним для застосування в медицині, в т. ч. в педіатричній практиці, для профілактики та лікування імунodefіцитних станів, наслідків стресу та патології печінки, що цілком підтверджує виконання поставленої задачі.

Джерела інформації:

1. Денисова М. Ф., Нікітіна Н. С., Дзюба І. П., Оболенцева Г. В., Лар'яновська Ю. Б., Шадрін О.Г., Брюзгінова Л. П. До клінічне вивчення нешкідливості лікарських засобів, призначених для застосування в педіатрії. Методичні рекомендації. - Київ, 2002, - 27 с.

2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. - Х.: РІПЕГ, 2001. - 556 с.

3. Державна Фармакопея України. Допов. 2 / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. - Х.: РІПЕГ, 2001. - 620 с.

4. Державна Фармакопея України. Допов. 3 / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. - Х.: РІПЕГ, 2001. - 280 с.

5. Доклинические исследования лекарственных средств: [метод, рекоменд. / под ред. член-кор. АМН Украины А. В. Стефанова]. - К., 2002. - 567 с.

6. Маркова И. В., Русели В. А. Западнюк Н.И., Ускова И. В., Бельгова И. Н. и др. Фармакологическое изучение возрастных особенностей в действии лекарственных средств, предлагаемых для клинического изучения в педиатрической практике. Методические рекомендации. - М., 1988. - 77 с.

7. Петров Р. В. Иммунология. - М.: Медицина, 1983. - 368 с.

8. Чекман І. С. Клінічна фітотерапія. - К.: Видавництво А.С.К., 2003. С. 347-348.

9. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / Ed. by James Swarbrick. - New York / London: Informa Healthcare, 2007. - 4128 p.

10. Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population: European Medicine Agency. 27 July 2005.

11. The selection and use of essential medicines. Report of a WHO Expert Committee, 2002 (including the 12<sup>th</sup> Model list of essential medicines). - Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO Technical Report Series, № 914).

## ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

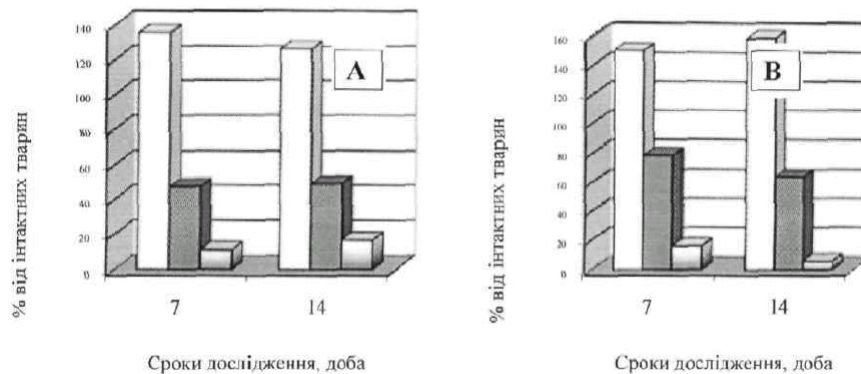
Лікарський засіб у формі таблеток на основі кріоактивованого порошку плодів аронії, який **відрізняється** тим, що як діючу речовину використовують кріогенно подрібнений порошок плодів аронії, а як фармацевтично прийнятні носії застосовують МКЦ 112, натрію кроскармелозу, сорбіт, аеросил, натрію стеарилфумарат при такому співвідношенні компонентів в розрахунку на 1 таблетку, г:

кріопорошок аронії	0,250
МКЦ 112	0,130
натрію кроскармелоза	0,060



сорбіт	0,050
аеросил	0,005
натрію стеарилфумарат	0,005.

Фіг. Вплив аронії чорноплідної на рівень продуктів ПОЛ в печінці щурів з токсичним гепатитом в динаміці (А – рівень діє нових кон'югатів; В – рівень ТБК продуктів).



Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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