



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **102678** (13) **C2**
(51) МПК**A61K 36/738** (2006.01)**A61K 38/39** (2006.01)**A61P 19/02** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД****(21)** Номер
заявки: **а 2010 09138****(22)** Дата
подання
заявки: **19.12.2008****(24)** Дата, з якої
є чинними
права на
винахід: **12.08.2013****(31)** Номер
попередньої
заявки
відповідно
до
Паризької
конвенції: **07123943.8****(32)** Дата
подання
попередньої
заявки
відповідно
до
Паризької
конвенції: **21.12.2007****(33)** Код
держави-
учасниці
Паризької
конвенції,
до якої
подано
попередню
заявку: **EP****(41)** Публікація
відомостей
про заявку: **25.10.2010, Бюл.№
20****(46)** Публікація
відомостей
про видачу
патенту: **12.08.2013, Бюл.№
15****(86)** Номер та
дата
подання
міжнародної
заявки,
поданої
відповідно
до Договору
РСТ **РСТ/EP2008/068081,
19.12.2008****(72)** Винахідник(и):
**Вальбрель Бернд (DE),
Файстель Б'єрн (DE),
Пішель Іво (DE)****(73)** Власник(и):
ФІНЦЕЛЬБЕРГ ГМБХ УНД КО. КГ,
Koblenzer Str. 48-56, 56626 Andernach, Germany (DE)**(74)** Представник:
Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115**(56)** Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
ANONYMOUS: "Joint Flex 1000 with Chondroitin & Rosehip"
INTERNET ARTICLE, [Online] 2007, XP002543526 Gefunden
im Internet:
URL: <http://www.auravita.com/products/aura/HEPE10452.asp>
[gefunden am 2009-08-27]
GAO X ET AL: "Evaluation of antioxidant activities of rosehip
ethanol extracts in different test systems" JOURNAL OF THE
SCIENCE OF FOOD AND AGRICULTURE, Bd. 80, Nr. 14, 1.
November 2000 (2000-11-01), Seiten 2021-2027,
XP003002393 WILEY & SONS, CHICHESTER, GB ISSN:
0022-5142
DATABASE CA CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE,
COLUMBUS, OHIO, US; 1949, NOVOTEL'NOV: "Enzymic
preparation of vitamin C concentrate enriched with vitamin P"
XP002490527 Database accession no. 44-5890
DELIORMAN ORHAN DIDEM ET AL: "In vivo anti-
inflammatory and antinociceptive activity of the crude extract
and fractions from Rosa canina L. fruits." JOURNAL OF
ETHNOPHARMACOLOGY, Bd. 112, Nr. 2, 13. Juni 2007
(2007-06-13), Seiten 394-400, XP002490522 ISSN: 0378-
8741
JP 2004113141 A, 15.04.2004**UA 102678 C2**

(54) КОМПОЗИЦІЯ З ЕКСТРАКТОМ З ПЛОДІВ ШИПШИНИ ТА СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЕКСТРАКТУ З ПЛОДІВ ШИПШИНИ

(57) Реферат:

Винахід належить композиції, що містить протизапальний рослинний екстракт з плодів шипшини разом з гідролізатом колагену та способу одержання сухого екстракту з плодів шипшини, який включає стадії екстракції оболонок плодів шипшини водою або сумішшю води і аж до 50 ваг. % етанолу для одержання простого екстракту, очищення одержаного екстракту і сушіння екстракту. Винахід належить також екстракту, одержаному за вище вказаним способом та застосуванню екстракту.

Даний винахід стосується композицій з екстрактами плодів шипшини і способу одержання екстрактів плодів шипшини.

Передумови винаходу

Все більше людей уражені артрозами (стирання суглоба, остеоартрит, артроз). Це захворювання належить до ревматичної сфери і відбувається в багатьох випадках, і передусім, в гострій фазі, з хворобливими запаленнями. Причиною болів є руйнування суглобового хряща. До пошкодження хряща можуть приводити різні чинники. Крім пошкоджень внаслідок травм, перевантажень або природжених недоліків суглобів до найважливіших причин належать порушення обміну речовин, гіподинамія, а також неправильне харчування.

Початковою точкою кожного артрозу є порушення в оболонці хряща, так зване "пошкодження хряща". Часто це пошкодження спочатку обмежене лише маленькою поверхнею в декілька квадратних сантиметрів. Крім того, воно поки ще поверхневе. Услід за цим в рентгенівському знімку з'являються перші ущільнення кістки. При цьому завжди мова йде про ділянки кістки, які знаходяться безпосередньо під хворим хрящем. Ці додаткові зміни в кістці є вирішальним симптомом ранньої стадії артрозу. Без цих змін кістки має місце тільки "пошкодження хряща", а не "артроз". Тому артроз завжди означає пошкодження хряща із змінами кістки.

Для уражених пацієнтів артроз означає хворобливе, хронічне захворювання, яке заподіює їм шкоду майже при всіх видах діяльності. Наслідком цього є болі, загострення запалення, ущільнення і деформації, а також нерухомості суглобів. Для кожного суглоба і кожної стадії масштаб і вияв цих процесів можуть дуже сильно розрізнятися. Свобода руху сильно ускладнена.

У пошуках полегшення багато які пацієнти вдаються до медикаментів, що є у вільному продажу або медикаментів, що відпускаються тільки по рецепту, піддають себе тривалій фізіотерапії або навіть оперуються. Однак все це лікування часто приносить їм тільки короткострокове полегшення болів. У більшості випадків пошкодження хряща нестримно розповсюджується, так що болі збільшуються, і обмеження руху загострюється.

Запалення (Inflammatio) є характерною відповіддю біологічної тканини на зовнішнє або внутрішньопогашене подразнення, з функцією усунути збудник пошкодження або виправити його дію. Запалення може існувати в обмеженій ділянці або як системна запальна реакція. У даному прикладі артрит представлений сильним больовим чинником артрозу. Всі п'ять симптомів запалення (почервоніння, гіпертермія, припухлість, біль і обмежені функції) можуть бути констатовані при артриті в більшості випадків протягом хронічної течії хвороби. Так, часто виникає почервоніння і гіпертермія, які також являють собою короткий попереджувальний сигнал загострення запалення, що почалося, до якого швидко підключається фаза болю. Припухлість при вже розширеному суглобі часто навряд чи відчувається. Обмеження функцій тоді розглядають як наслідок болів, в яскраво виражених формах як наслідок неправильного положення.

Таким чином, для пацієнтів є два шляхи боротися із зумовленими пошкодженням хряща запаленнями і для того, щоб поліпшити больову ситуацію і тугорухомість суглобів:

Перший шлях полягає в підтримуючому самовідновленні організму за допомогою захищаючих хрящ речовин. У торгівлі для цього є харчові добавки з гідролізатом колагену для здорових і працездатних суглобів, які збільшують суглобний колаген або сприяють його новоутворенню. У публікації *Orthopadische Praxis* (2005, 10, 41: 565-568) Dr. S. Oesser описує вплив фрагментів колагену на новий синтез і деградацію позаклітинних матриць хряща. Гідролізат колагену, що використовується в цій публікації і в прикладах цієї заявки, належить до колагену типу 1. Він стимулює діє на утворення колагену типу 2, а також на біосинтез періцелюлярного (оточуючого клітину) протеоглікану. Колаген типу 2 з часткою близько 70 % є в кількісному відношенні найважливішим елементом (хряща суглоба) і створює передумови для еластичності і міцності при розтягненні. Дослідження Dr. Roland W. Moskowitz в *Semin Arthritis Rheum* (2000, 30: 87-99) приводить до висновку, що денна доза в 10 г гідролізату колагену веде до істотного зменшення болів у пацієнтів, хворих на артрит.

Далі, в торгівлі є препарати з амісульфатом глюкози (денна доза 0,75 г - 1,5 г) і/або хондроїтинсульфатом (денна доза 0,4 г - 0,8 г), які також характеризуються захищаючою хрящ дією. Публікація Л.Л. Brief, *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* (2001, 9: 71-78) підтверджує відповідний результат.

Другий шлях полягає в придушенні запалення або скороченні медіаторів запалення. Ці медіатори, наприклад, цитокіни, є відповідальними за різку захисну реакцію.

Природною реакцією організму для придушення запалення є виділення кортикоїдів. Звідси виходить, що треба синтезувати похідні кортизолу і робити їх комерційно доступними як

протизапальні медикаменти. Преднізолон і дексаметазон сьогодні як сильно діючі ліки є останнім порятунком. Однак тривале лікування приводить до сильних побічних дій, як атрофічні смуги шкіри, атрофія м'язів, зміни в картині крові або цукровий діабет типу 2.

Засобами, вибраними для тривалого лікування, в цей час є нестероїдні антиревматичні засоби (НСАР) (NSAR) і інгібітори COX-2. Однак диклофенак, ібупрофен, індометацин і оксикам також володіють потенційною побічною дією, яка тягнеться від хвороб шлунково-кишкового тракту через виразку шлунка аж до ураження печінки або нирок.

У галузі лікування природними чинниками в багатьох культурах вже багато сотень років назад використовували лікарські рослини, які звичайно характеризуються хорошою сумісністю. До класичних визнаних фітотерапевтичних засобів належать, крім інших, кольник (*Phyteuma L.*). У той час як принцип дії, наприклад, кори верби може бути пояснений саліцином, інші рослини ще інтенсивно досліджують.

У цей час разючим чином плоди шипшини як класичної харчової рослини особливо відмічаються як сильний протизапальний засіб. Плоди шипшини є плодами, що збираються, які містять багато дрібних горішків. М'якуш плодів, зібраних пізньою осінню, утворюється з м'ясистого квітколожа, є кисло-солодким і багатим на вітаміни, особливо на вітамін С (аскорбінова кислота), а також на вітаміни А, В1 і В2. Традиційно плоди шипшини приймають для заміщення вітаміну С при простудних захворюваннях і грипозних інфекціях. Вітамін С також грає важливу роль при новоутворенні колагену в хрящі суглобів і є необхідним для збереження кісток і опорної тканини. У патенті США 6024960 описаний зв'язок високого вмісту вітаміну С з протизапальною дією композицій з плодів шипшини. У патенті США 6485752 В1 захищена комбінація концентрату плодів шипшини з риба'чим жиром, яка розрахована на високий вміст вітаміну С в екстракті і ненасичені жирні кислоти в риба'чому жирі.

Згідно з повідомленням, може бути досягнуте поліпшення рухливості і хороше самопочуття завдяки прийому порошку з плодів шипшини. Група дослідників під керівництвом проф. Dr. Kharazmi в університеті Копенгагена досліджувала 2004 ефекти порошку з плодів шипшини при артрозі суглобів і виділила шляхом "комплексного методу фракціонування" частку галактоліпіду. Галактоліпід «GOPO®» був запатентований в комплексі зі способом одержання порошку з плодів шипшини (європейський патент EP 1071439). Змогли довести in-vitro, що цей галактоліпід перешкоджає міграції поліморфно-ядерних лейкоцитів і in-vivo знижує концентрацію С-реактивного білка (CRP) в сироватці. У клінічному випробуванні значення CRP вже через 10 днів знижувалося в середньому до 39 %. Контрольоване плацебо перехресне дослідження проводили з 112 хворими артрозом пацієнтами, при цьому досліджували денну дозу 5 грамів порошку з плодів шипшини (LitoZin®). Дослідження показало істотне полегшення ранкової скрутості у 66 % учасників експерименту після тримісячного прийому порошку з плодів шипшини. Крім того, змогли скоротити приблизно на половину споживання анальгетиків як опіоїден, трамадол, парацетамол або НСАР (NSAR) при дієтотерапії за допомогою порошку з плодів шипшини. Порошок з плодів шипшини, що застосовується в продукті LitoZin®, стандартизований по речовині, що містить 175 мільйонних частин (pprt) (активної речовини), і при зовнішньому розгляді може бути описаний як неоднорідний. Він випресовується з непостійним розподілом частинок по розмірах в різних партіях (грубі частинки від 20 % між 0,5-0,7 мм до дрібних частинок від 40 % між 0,05-0,2 мм). Систематичний огляд S.Chrubasik et al, *Phytotherapy Research* (2006, 20: 1-3) об'єднує клінічні дані по порошках з плодів шипшини.

Порошки з плодів шипшини, що використовуються, є погано охарактеризованими або стандартизованими. Кількості, що застосовуються, аж до 10 г внаслідок малої концентрації біологічно активної речовини дуже великі. Тому є потреба в охарактеризованих і/або стандартизованих продуктах з плодів шипшини, які володіють високою активністю на одиницю ваги.

Задача даного винаходу складається в наданні добре сумісного, протизапального засобу, особливо для лікування суглобового нездужання і захворювань.

Задача вирішується за допомогою композиції, що містить протизапальний рослинний екстракт з плодів шипшини разом із захищаючою хрящ речовиною.

Докладний опис винаходу

Мета винаходу полягала в розробці екстракту з харчової рослини, що мав використовуватися для боротьби або попередження запальних реакцій. Переважно мова йде про композицію екстракту, яку під час або після процесу сушіння комбінують із захищаючою хрящ сухою допоміжною речовиною. Крім того, повинен бути розроблений екстракт, який ефективний без дуже термолабільних (як галактоліпіди), що володіють значною побічною дією (як саліцилати), чутливих до окислення (як аскорбінова кислота) або чисто ліпофільних (як тритерпенові кислоти) компонентів.

Принцип дії екстрактів плодів шипшини можна охарактеризувати таким чином. "Залучені" за допомогою цитокінів лейкоцити беруть участь в запальному процесі. Несподівано змогли встановити, що екстракт плодів шипшини згідно з винаходом скорочує виділення цитокінів, так що менше лейкоцитів мігрує в ділянку запалення і тим самим менше збитку наноситься хрящовій тканині.

Але хрящова тканина ушкоджується також через утворення вільних радикалів з процесу запалення. Несподівано було встановлено, що екстракт плодів шипшини згідно з винаходом, незалежно від природного вмісту в ньому аскорбінової кислоти, також скорочує це утворення вільних радикалів. Таким чином, екстракт плодів шипшини згідно з винаходом ослабляє запальні реакції в суглобах або зовсім придушує їх. Внаслідок цього пошкодження і руйнування хряща (при)зупиняється і пом'якшуються біль, а також поліпшується рухливість.

Винахід описує одержання і застосування екстракту з плодів шипшини, а також його комбінацію із захищаючими хрящ речовинами як гідролізат колагену, глюкозамін і/або хондроїтинсульфат для збереження здоров'я і/або скорочення симптомів при скаргах на ревматичні болі, окремо при хронічних запаленнях суглобів, як ревматоїдні артрити, а також схожих скаргах. Особливо переважна форма виконання складається в застосуванні захищаючої хрящ речовини як безпосередньої сухої допоміжної речовини для екстракту плодів шипшини.

В одній переважній формі виконання використовують екстракт з плодів шипшини, що виготовляється за допомогою способу одержання сухого екстракту з плодів шипшини за допомогою наступних стадій:

а) екстракція плодів шипшини (*Rosa canina*) водою або сумішшю води і аж до 50 ваг. % етанолу для одержання простого екстракту,

b) очищення одержаного простого екстракту за допомогою щонайменше однієї стадії як:

b1) ензиматична ферментація,

b2) фільтрування через мембранний фільтр,

с) сушіння екстракту.

Можуть бути використані оболонки плодів шипшини або оболонки і кісточки плодів шипшини.

Переважно як лікарська сировина використовують плоди дикої троянди *Cynosbatum DAB* або *Cynobastum sine semine*.

Несподівано вдалося розробити екстракт, який в одній формі виконання заздалегідь оброблений за допомогою ферменту. Збагачення активного початку в іншій формі виконання було, крім того, досягнуте способом селективного фільтрування через мембранний фільтр. Обробка ферментом і фільтрування через мембранний фільтр також можуть бути комбіновані.

Сушіння під вакуумом в діапазоні температур до 80 °C несподівано не впливало негативним чином на активність.

Для ферментативної обробки як активно діючі використали гідролітичні ферменти, особливо глікозидази. Іншими придатними ферментами є целюлази, як, наприклад, геміцелюлази, особливо ксиланази. Особливо ферментами, що переважно використовуються, є пектинази.

Фільтрування через мембранний фільтр є способом фільтрації, при якому фільтрують через мембрану, і також можуть бути відділені найдрібніші частинки. Переважно фільтрування через мембранний фільтр проводять як ультрафільтрацію, причому речовини можуть бути відділені завдяки розмірам їх молекул, і пермеат (розчин, що проходить через мембрану) використовують далі. Придатні пропускні розміри для мембран становлять 1 кДа - 500 кДа, більш переважно 10 кДа - 300 кДа, особливо - 100 кДа.

Синергічний ефект в зменшенні болів і тривалості вияву симптомів змогли спостерігати за допомогою підтримки сил самовідновлення регенерації хряща. Застосування знаходить екстракт з плодів шипшини з виду *Rosa canina*. Переважний екстракт не містить слідів галактоліпіду «GOPO®», що виявляються, а також характеризується тільки залишковим вмістом саліцилатів. Вміст ліпофільних пентациклічних тритерпенових кислот також мінімальний.

Доказ залежності від дози протизапальної дії приведений в дослідженні, в якому інгібування "висипання" медіаторів запалення, індуковане ліпополісахаридами (JinC)(LPS), вимірювали на моноцитах людини. Це були нарізно цитокіни інтерлейкін-1(3 (IL-1 β), інтерлейкін-6 (IL-6), простагландин E2 (PGE $_2$), а також фактор некрозу пухлини-альфа (TNF- α). PGE $_2$ є "головним простагландином", який спричиняє за собою запальний процес. Він підвищує проникність судин (опухання тканин), бере участь у виникненні почервоніння і посилює біль (який викликається іншими запальними речовинами як брадикінін або гистамін), оскільки він сенсibiliзує больові нервові закінчення.

У дослідженні приведений доказ, що водні екстракти згідно з винаходом, що не містять GPO®, у великій мірі вільні від саліцилатів і з мінімумом псевдосапоніну виявили дуже хорошу протизапальну дію.

5 Якщо за допомогою речовини, що використовується, яка захищає хрящ, як гідролізат колагену, глюкозамін або хондроїтинсульфат, сприяти новоутворенню колагену суглобів, то таким чином можна підтримувати самолікування пошкоджень хряща, а наслідки, такі як артрози, таким чином можуть бути скорочені.

10 В одній формі виконання змогли розробити чисто водний, але, проте, активний екстракт плодів шипшини, який за достовірними джерелами обходиться без чутливих до тепла і світла сполук групи галактоліпідів, практично не містить володіючих значною побічною дією саліцилатів, а також не містить сполук класу ліпофільних псевдосапонінів.

15 Ці протизапальні ефекти згідно з винаходом можуть бути комбіновані з тими, що захищають хрящ і сприяють регенерації компонентами гідролізату колагену, глюкозаміну або хондроїтинсульфату. Наступною переважною формою виконання є комбінація екстракту згідно з винаходом з ефективним для остеоартриту гідролізатом колагену, а також добавкою Са в формі пірувату кальцію.

20 Можливе застосування як харчової добавки і в збалансованих дієтах; цільовою групою є пацієнти з хронічними запаленнями суглобів, для скорочення кількостей, що використовуються НСАР (NSAR), а також рекордсмени великого спорту, для прискореної регенерації в реабілітаційній фазі після травми суглобів і перевантаження міжхребетних дисків.

25 Наступним об'єктом винаходу є композиція, що містить протизапально діючий рослинний екстракт разом із захищаючою хрящ речовиною. Придатними протизапальними рослинними екстрактами є екстракти таких рослин, як польовий хвощ, африканська слива, амарант (щириця), дудник, арніка, окопник, васильки, пливун, черемша, дзвоник, огіркова трава, кропива, ожина (малина), броколі, гречка, кульбаба (жовтець), стручковий перець, куркума, гарбузові, запашна фіалка, вероніка, вербена, тирлич, естрагон, евкаліпт, галгант, гвоздика, сніть, золотарник, бузина, імбир, ромашка, настурція, кардамон, вишня, коріандр, лакриця, лемонграсс, липовий цвіт, лавровий лист, мангустан, лабазник, майоран, расторопша плямиста, хрін, меліса, м'ята, піретрум дівочий (помилкові ромашки), маслина, перила, перець, календула, 30 розмарин, шавлія, деревій, іберійка, первоцвіт, селера, гірчиця, верба біла, чебрець, фіалка, зірочник середній, спориш, маренка, кора верби, полин гіркий, ісоп, кориця, ладанник, цибуля і їх суміші.

35 Відповідні екстракти придатні для лікарських, харчових засобів або харчових добавок для попередження або зменшення симптомів при хронічних запаленнях суглобів, ревматоїдному артриті, артрозі, захворюваннях в ревматичній ділянці, спондиліті, остеоартриті, фіброміалгії або для сприяння при реабілітації після травми суглоба або деформації міжхребетних дисків.

Приклади

40 Приклад 1: Вплив екстрагуючого засобу на протизапальний потенціал екстракту дикої троянди (Cynosbati)

45 1 кг оболонки плодів шипшини (Rosa canina) двічі піддавали екстракції, використовуючи по 6 літрів розчинника, при 50 °C тривалістю 6 годин. Витяги відстоювали протягом ночі, об'єднували і на наступний ранок фільтрували до прозорості. Потім для одержання густого екстракту відганяли розчинник на роторному випарнику і сушили під вакуумом при 50 °C з 50 % мальтодекстрину. Одержаним таким чином екстракти випробовували на їх потенційну активність відносно гальмування типових параметрів запалення як TNF-альфа або типових параметрів болю як PGE2 на моноцитах людини.

Екстрагуючий засіб	PGE2 IC50 [мкг/мл]	TNF-альфа IC20 [мкг/мл]
70 % EtOH об./об.	450	200
45 % EtOH об./об.	200	100
20 % EtOH об./об.	300	325
Вода	450	100
Вода ПЕГ 300	450	200
Вода-гліцерол	450	300
Порошок лікарської сировини	>>500	350

50 Порошок лікарської сировини дикої троянди Cynosbati характеризується неспецифічним, ледве вимірним інгібуванням PGE2. Навпаки, були екстракти, особливо водні або водно-

етанольні екстракти, у яких залежність від дози була вимірною. Середня 50 %-на доза інгібування (IC50) була вимірною вже від 200 мкг/мл (щонайменше, 5-кратна посилена дія).

Далі екстракти при інгібуванні параметра запалення TNF-альфа виявили виразно більш сильну, а також залежну від дози дію. Оскільки порошок лікарської сировини досягав

максимально 20 %-ного інгібування, для порівняння приводили значення IC20.

Приклад 2: Очищення за допомогою ферментативної обробки

1 кг оболонки плодів шипшини двічі піддавали екстракції, використовуючи по 6 літрів води при 50 °C. Витяги відстоювали протягом ночі, об'єднували і на наступний ранок фільтрували до прозорості. Після додавання 3 г Ultrazym® на 2 кг сухої речовини ферментували 2 дні при кімнатній температурі. Осад відділяли з розчину за допомогою фільтрації. Надосадову рідину потім відганяли на роторному випарнику до одержання густого екстракту (природний вихід екстракту 29 %) і сушили у вакуумі при 50 °C з 50 % мальтодекстрину.

	Водний екстракт	Водний екстракт після ферментації
PGE2-IC50 [мкг/мл]	450	400
TNF-альфа-IC20 [мкг/мл]	100	50

Ферментований екстракт характеризувався вмістом 10,5 % поліфенолів, навпаки, аскорбінова кислота практично не визначалася (<0,04 %). Вміст пентациклічних тритерпенових кислот був нижчим за межу визначення (<10 млн. ч., ррт), і також не змогли визначити ліноленову кислоту, ту, що виділяється за допомогою гідролізу (немає галактоліпід GoPo®; <10 млн. ч.). Протизапальний потенціал активності очищеного екстракту змогли підвищити для TNF-альфа до 50 %.

Приклад 3: Очищення за допомогою фільтрування на мембранному фільтрі

Водний густий екстракт з прикладу 1 розбавляли водою, опрісненою зворотним осмосом, до вмісту сухої речовини 20 % і розділяли на дві фракції ультрафільтрацією з пропускними отворами 100 кДа. Потім піддавали роторному випаровуванню до густого екстракту і сушили у вакуумі з 50 % мальтодекстрину при 50 °C.

	Початковий екстракт	Пермеат, розчин, що проходить через мембрану	Фракція, що залишається
PGE2-IC50 [мкг/мл]	450	350	>>500
TOT-альфа-IC20 [мкг/мл]	100	<50	300

За допомогою очищення ультрафільтрацією згідно з винаходом змогли підвищити протизапальний потенціал для TNF-альфа до більше за 50 %. Також активність PGE2 змогли підвищити до більше за 20 %. Екстракт не містив ліпофільних речовин (наприклад, галактоліпід GoPo® <10 млн. ч.). Діючий початок, що міститься в формі водорозчинних сполук, міг бути очищений далі за допомогою селективного розділення на певному мембранному фільтрі.

Приклад 4a: Приготування сухого екстракту за допомогою захищаючої хрящ сухої допоміжної речовини

Густий екстракт з оболонки плодів шипшини, одержаний при умовах екстракції з прикладу 1 з екстрагуючим засобом етанолом 30 % об./об., давав природний вихід екстракту 38 %. Після відділення розчинника під вакуумом водний розчин екстракту піддавали ферментативному очищенню згідно з прикладом 2. Спромоглися одержати природну кількість екстракту 31 %. Цей розчин екстракту розбавляли водою, опрісненою зворотним осмосом, до вмісту сухої речовини 20 % і гомогенізували при перемішуванні з 50 % гідролізату колагену типу 1 (Gelita Sol D), і сушили розпиленням. У результаті одержували червоно-бежевий сухий порошок. Екстракт не містив ліпофільних речовин (наприклад, галактоліпід GoPo® <10 млн. ч.), був повністю водорозчинним, і володів схожим на ягоди смаком.

Приклад 4b: Приготування сухого екстракту за допомогою захищаючої хрящ сухої допоміжної речовини

Густий екстракт з оболонки плодів шипшини, одержаний при умовах екстракції з прикладу 1 з водою як екстрагуючим засобом, давав природний вихід екстракту 45 %. Після відділення розчинника у вакуумі водний розчин екстракту піддавали ферментативному очищенню згідно з прикладом 2. Спромоглися одержати природну кількість екстракту 38 %. Цей розчин екстракту розбавляли водою, опрісненою зворотним осмосом, до вмісту сухої речовини 30 % і гомогенізували при перемішуванні з 30 % гідролізату колагену типу 1 (Gelita Sol LDA), і сушили під вакуумом. У результаті одержали червоно-бежевий сухий порошок. Сухий екстракт із 4,8 %

залишкової вологості не містив ліпофільних речовин (наприклад, галактоліпід GoPo® <10 млн. ч., загальні жири 0,08 %), був повністю водорозчинним, і володів схожим на ягоди смаком. Вміст аскорбінової кислоти становив 0,1 %. Загальний білок складав по аналізу харчових продуктів згідно ASU, \$64 LFGB, -31,8 % (з урахуванням 5,1 % азоту). Частка вуглеводів становила 57,7 г/100 г, що в результаті відповідає калорійній цінності 1525 кДж/100г.

Приклад 5: Екстракт чебрецю з гідролізатом колагену

1 кг висушеної і нарізаної зелені чебрецю (*Herba Thymii*) двічі вичерпно екстрагували, використовуючи по 8 літрів очищеної води, при 80 °C тривалістю 8 годин. Елюат відфільтровували через лікарську сировину, об'єднували і в кінці фільтрували до прозорості через пластинчатий фільтр. Потім випаровували під вакуумом до густого екстракту, що не містить розчинника, причому всіляко відділяли частку ефірних масел. Потім водний розчин екстракту піддавали фільтруванню через мембранний фільтр.

Цей розчин екстракту концентрували під вакуумом до вмісту сухої речовини близько 40 % і потім піддавали обробці хроматографією типу "рідина-рідина" з н-гептаном для відділення всіх ліпофільних речовин як віск, смоли або ефірні масла. Водна фаза, що залишилася, була звільнена від близько 10 % ліпофільних речовин. Одержаний таким чином густий екстракт характеризувався природним виходом екстракту 25 %.

Цей розчин екстракту доводили до кількості сухої речовини 32 %, змішували з 20 % гідролізату колагену (*Gelita Sol LDA*), гомогенізували при перемішуванні і сушили розпиленням.

У результаті одержували коричнево-бежевий сухий порошок. Екстракт не містив ефірних масел (наприклад, тимол <10 млн. ч.), близько 3 % поліфенолів (UV-VIS) і був повністю водорозчинним.

Приклад 6: Екстракт російського естрагону з гідролізатом колагену

1 кг висушеної і нарізаної зелені естрагону (*Herba Artemisia drancunculoid.es*) двічі екстрагували, використовуючи по 9 літрів очищеної води, при 80 °C тривалістю 6 годин. Витяги відфільтровували через лікарську сировину, об'єднували і в кінці фільтрували до прозорості через пластинчатий фільтр. Потім випаровували під вакуумом до густого екстракту, що не містить розчинника, причому повністю відділяли частку ефірних масел. Потім водний розчин екстракту піддавали фільтруванню через мембранний фільтр.

Одержаний таким чином густий екстракт характеризувався природним виходом екстракту 33 %.

Цей розчин екстракту концентрували під вакуумом до кількості сухої речовини 30 % і гомогенізували при перемішуванні з 30 % гідролізату колагену (*Gelita Sol LDA*), і сушили розпиленням.

У результаті одержували коричнево-бежевий сухий порошок. Екстракт не містив ефірних масел (наприклад, метилевгенол <10 млн. ч.), близько 1 % флавоноїдів за ВЕРХ і був повністю водорозчинним.

Приклад 7: Екстракт імбиру з гідролізатом колагену і глюкозаміном

1 кг висушеного і нарізаного коріння імбиру (*Rhizoma Zingiberis offwinalis*) двічі екстрагували, використовуючи по 12 літрів етанолу, при 45 °C тривалістю 4 години. Витяги відфільтровували через лікарську сировину, об'єднували і обережно відганяли під вакуумом до частки сухої речовини близько 20 %. Природний вихід екстракту становив 10 %.

Суміш 80 % полівінілпіролідону (*Kollidon 25*) і 20 % гідролізату колагену (*Gelita Sol LDA*) також розчиняли до 20 % частки сухої речовини в етанолі 50 %.

Потім зважували обидва розчини в масовому співвідношенні 1:4 і при постійному перемішуванні порційно гомогенізували один з одним. Одержаний таким чином ко-преципітат імбиру, поєднання термо- і кислоточутливої гострої речовини імбир в матриці з колідону і гідролізату колагену, звільняли під вакуумом від розчинника і сушили з утворенням композиції сухих екстрактів. 200 мг такої композиції змішували з 400 мг глюкозаміну і переробляли за допомогою примусового подрібнення через 0,5 мм сито до гомогенного, вільно поточного порошку.

Приклад 8: Екстракт гвінейського перця з гідролізатом колагену і хондроїтином

3 кг сухого гвінейського перця (*Aframomum melegueta*) двічі екстрагували, використовуючи по 10 літрів етанолу, при 50 °C тривалістю 8 годин. Витяги відфільтровували через лікарську сировину і пластинчатий фільтр, об'єднували і обережно відганяли під вакуумом до частки сухої речовини близько 20 %. Природний вихід екстракту становив 10 %.

Суміш 80 % полівінілпіролідону (*Kollidon 25*) і 20 % гідролізату колагену (*Gelita Sol LDA*) також розчиняли до 20 % частки сухої речовини в етанолі 50 %.

Потім зважували обидва розчини в масовому співвідношенні 1:3 і при постійному перемішуванні порційно гомогенізували один з одним. Одержаний таким чином ко-преципітат

перця звільняли під вакуумом від розчинника і сушили з утворенням композиції сухих екстрактів. 100 мг такої композиції змішували з 200 мг глюкозаміну і переробляли за допомогою примусового подрібнення через 0,5 мм сито до гомогенного, вільно поточного порошку.

Приклад 9: Екстракт листя шавлії з гідролізатом колагену

5 1 кг сухого і нарізаного листя шавлії (*Salvia officinalis*) тричі екстрагували, використовуючи по 5 літрів 70 % етанолу об./об., при 50 °C тривалістю 4 години. Витяги відфільтровували через лікарську сировину, об'єднували і в кінці фільтрували до прозорості через пластинчатий фільтр. Потім випаровували під вакуумом до густого екстракту, що не містить розчинника, причому спеціально вловлювали частку ефірних масел.

10 Потім водний розчин екстракту піддавали фільтрації через мембранний фільтр.

Одержаний після цього густий екстракт характеризувався природним виходом екстракту 31 %.

Цей розчин екстракту концентрували під вакуумом до вмісту сухої речовини 35 % і гомогенізували при перемішуванні з 40 % гідролізату колагену (Gelita Sol LDA).

15 У процесі гомогенізації також відділене раніше ефірне масло знову додавали. Сумарний розчин сушили розпиленням.

У результаті одержували коричнево-бежевий сухий порошок. Екстракт містив 0,2 % ефірних масел, близько 5 % поліфенолів (UV-VIS) і був повністю водорозчинним.

Приклад 10: Жувальні таблетки

20 Встановлена денна доза відповідає 5 г порошку лікарської сировини в день. Це відповідає згідно з DEV (Deutsches Einheitsverfahren) композицією екстракту за прикладом 4a 1:1 також дозуванню 5 г. Оскільки класична форма таблеток або капсул для ковтання при числі близько 6 штук в день враховує участь пацієнта в лікуванні, згоду і бажання виконувати призначення, віддають перевагу прийому декількох грамів. Одним з смакових переважних варіантів є ароматична жувальна таблетка. Згідно з подальшою рецептурою денна рекомендована доза становить 4 штуки.

1 жувальна таблетка (2 г) містить:

Композиція екстракту за прикладом 4a	1,5 г
Сорбіт	0,3 г
ПЕГ 4000 (PEG 4000)	0,15 г
Ароматизатор	0,03 г
Бегенат кальцію (Calciumbehenat)	0,02 г

Приклад 11: Жувальна гумка

30 100 г жувальної гумки подрібнювали в порошок, змішували з 250 г замінника цукру і нагрівали в посудині для випаровування до утворення м'якої маси. Потім її добре переробляли при доданні 66 г сухого екстракту дикої троянди (*Synosbati*) (згідно з прикладом 4b) і 33 г пірувату кальцію, наносили на посилену крохмалем пластину і змішували до однорідності. Додаткова ароматизація може бути здійснена на вищезазначеній стадії. На закінчення її (масу) розкочували в тонкі листи і ще теплою розрізали на тонкі смужки, в той час як за допомогою невеликої кількості порошку крохмалю запобігали прилипанню маси до пластини. Порції жувальної гумки повинні становити 2 г, і порція містить близько 300 мг екстракту дикої троянди.

35 Приклад 12: Гранульований шипучий засіб або шипучі таблетки Для одержання гранульованого шипучого засобу змішували 600 г лимонної кислоти з 300 г гідрокарбонату натрію, 100 г екстракту дикої троянди згідно з винаходом (за прикладом 4a) і 100 г моногідрату пірувату кальцію. У суміш додавали 50 г маніту, 25 г фруктового ароматизатора, 5 г сахарину і 20 г цикламату натрію. Після подальшої гомогенізації суміш можна гранулювати або безпосередньо пресувати з неї таблетки. Як разова доза рекомендований прийом 5 г грануляту або 5 г таблеток для шипучого напою 3-4 рази на день.

45 Приклад 13: Застосування готового до вживання напою Завдяки хорошій розчинності порошку екстракту також легко може бути представлена питна композиція в формі ампул з разовою дозою або рідини, або сиропу з дозувальною ложкою. Для подібних рідких сумішей встановлюється денна доза 1,5 г екстракту згідно з винаходом за прикладом 4b. Крім придатних смакових добавок, як комбіновані реагенти особливо придатні додаткові добавки Са або розчинний гідролізат колагену типу 1.

50 ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Композиція, що містить протизапальний рослинний екстракт з плодів шипшини разом з гідролізатом колагену.

2. Композиція за п. 1, причому рослинний екстракт з плодів шипшини одержаний за допомогою способу з наступними стадіями:
- а) екстракція оболонок плодів шипшини водою або сумішшю води і аж до 50 ваг. % етанолу для одержання простого екстракту,
- 5 б) очищення одержаного екстракту за допомогою щонайменше однієї стадії як:
- б1) ензиматична ферментація,
- б2) фільтрування через мембранний фільтр,
- с) сушіння екстракту.
3. Композиція за будь-яким з п. 1 або 2 в формі таблетки, жувальної таблетки, твердої желатинової капсули, м'якої желатинової капсули, пастилки, плити, пакетика або в рідкій лікарській формі типу ампули з разовою дозою, рідини і сиропу.
- 10 4. Композиція за п. 3, де композиція представлена у вигляді лікарського засобу.
5. Композиція за п. 3, де композиція представлена у вигляді харчової добавки.
6. Композиція за п. 3, де композиція представлена у вигляді збалансованої дієти.
- 15 7. Спосіб одержання сухого екстракту з плодів шипшини з наступними стадіями:
- а) екстракція оболонок плодів шипшини водою або сумішшю води і аж до 50 ваг. % етанолу для одержання простого екстракту,
- б) очищення одержаного екстракту за допомогою щонайменше однієї стадії як:
- б1) ензиматична ферментація з гідролітичним ферментом,
- 20 б2) фільтрування через мембранний фільтр,
- с) сушіння екстракту.
8. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що сушіння проводять разом з гідролізатом колагену.
9. Екстракт, одержаний за будь-яким з пп. 7 або 8.
10. Екстракт за п. 9 в формі таблетки, жувальної таблетки, твердої желатинової капсули, м'якої желатинової капсули, пастилки, стиксу, саше або в рідкій лікарській формі типу ампул з разовою дозою, рідини або сиропу.
- 25 11. Екстракт за п. 9, де композиція представлена у вигляді лікарського засобу.
12. Екстракт за п. 9, де композиція представлена у вигляді харчової добавки.
13. Екстракт за п. 9, де композиція представлена у вигляді збалансованої дієти.
- 30 14. Застосування екстракту за п. 9 або композиції щонайменше за одним з пп. 1 або 2 для одержання лікарського засобу або харчової добавки, або збалансованої дієти для попередження і для скорочення симптомів при скаргах на суглоби.
15. Застосування за п. 14 для попередження або скорочення симптомів при хронічних запаленнях суглобів, ревматоїдних артритів, захворюваннях ревматичної сфери, спондиліті (зокрема *Spondylitis ankylosans*), остеоартриті, артрозі, фіброміалгії або для сприяння реабілітації після травми суглобів з розтягненням або розривом зв'язок або деформації міжхребетних дисків.
- 35

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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