



УКРАЇНА

(19) UA (11) 18309 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 36/00
A61K 9/14

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) БЕЗВІДХОДНИЙ СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ КОМПЛЕКСІВ З ЛЯДВЕНЦЮ РОГАТОГО

1

(21) u200603306

(22) 27.03.2006

(24) 15.11.2006

(46) 15.11.2006, Бюл. № 11, 2006 р.

(72) Вороніна Лариса Миколаївна, Галузінська Любов Валеріївна, Кисличенко Вікторія Сергіївна, Ковальов Володимир Миколайович, Король Вікторія Вікторівна, Набока Ольга Іванівна

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(57) Безвідходний спосіб одержання біологічно активних комплексів лядвенцю рогатого, при якому проводять екстракцію подрібненої надземної час-

2

тини рослинної сировини 70 % спиртом етиловим при співвідношенні сировини до екстрагенту 1:10 з подальшим упарюванням одержаного екстракту до водного залишку, обробкою останнього десятикратною кількістю хлороформу, розділенням ліпофільної та водної фракцій, упарюванням ліпофільної фракції до видалення хлороформу з одержанням ліпофільного комплексу з ранозагоювальною дією, який **відрізняється** тим, що відокремлену водну фракцію піддають сушінню під вакуумом при температурі $35\pm 5^\circ\text{C}$ до одержання поліфенольного комплексу у формі сухого екстракту з протизапальною та капіляророзміцнюючою дією.

Корисна модель відноситься до фармації, а саме до безвідходних способів обробки рослинної сировини, зокрема лядвенцю рогатого, з одержанням ліпофільного та поліфенольного комплексів з різною фармакологічною дією.

У сучасній фармацевтичній практиці як хворі, так і лікарі віддають перевагу лікарським засобам природного походження. Такі засоби у своїй більшості нетоксичні, мають м'яку терапевтичну дію, придатні до тривалого вживання, не викликають алергічні реакції тощо.

Для фармацевтичного виробництва економічно вигідними є безвідходні способи переробки сировини, коли за одним технологічним процесом одержують ряд лікарських субстанцій з різним спектром фармакологічної дії.

Існує багато способів одержання біологічно активних комплексів з рослинної сировини. Так, відомий спосіб одержання протимікробного, кровоспинного та цитотоксичного засобу [1] з рослин роду вільха шляхом екстракції сировини 70% етанолом при співвідношенні 1:10-1:15 з попереднім видаленням ліпофільної фракції хлороформом.

До недоліків відомого способу можна віднести втрати при виробництві комплексів біологічно активних речовин, зокрема ліпофільного комплексу.

Відомий також спосіб отримання засобів, які мають гіпоглікемічну активність [2], що полягає у екстракції трави квасолі 50% етанолом при співвідношенні сировини до екстрагенту 1:8-1:10 з по-

дальшим упарюванням до водного залишку, який піддають послідовно обробці етиловим спиртом та хлористим метилом, при цьому виділену ліпофільну фракцію відкидають.

Як і у попередньому випадку, недоліком даного способу можна вважати технологічні втрати біологічно активних речовин.

Найближчим до заявленого способу є одержання ліпофільного екстракту лядвенцю рогатого, що має ранозагоювальну дію [3], який передбачає екстракцію подрібненої надземної частини трави лядвенцю рогатого 70% етанолом при співвідношенні сировина:екстрагент 1:10, упарюванням одержаного екстракту до водного залишку, обробку останнього хлороформом, з розділенням водної та ліпофільної фракцій та подальшим упарюванням ліпофільної фракції до видалення хлороформу.

Спосіб за прототипом передбачає відкидання водної фракції, одержаної після обробки хлороформом.

Авторами вперше було досліджено отриманий зі згаданої вище водної фракції екстракт і встановлено та вивчено його протизапальну та капіляророзміцнюючу дію.

Завданням винаходу є створення безвідходного способу переробки лядвенцю рогатого, в якому завдяки використанню одержаних при здійсненні способу біологічно активних ліпофільного та поліфенольного комплексів, максимально використо-

(13) U
(11) 18309
(19) UA

вуються біологічно активні речовини (БАР) лядвенцю рогатого, підвищується економічність способу, отримуються дві різні лікарські субстанції: одна з ранозагоювальною, а друга з протизапальною і капіляророзміцнюючою дією.

Поставлене завдання здійснюють таким чином, що у безвідходному способі одержання біологічно активних комплексів лядвенцю рогатого (*Lotus corniculatus*), який включає екстракцію подрібненої надземної частини рослинної сировини 70% спиртом етиловим при співвідношенні сировини до екстрагенту 1:10 з подальшим упарюванням одержаного екстракту до водного залишку, обробкою останнього десятикратною кількістю хлороформу, розділенням ліпофільної та водної фракцій упарюванням ліпофільної фракції до видалення хлороформу з одержанням ліпофільного комплексу з ранозагоювальною дією, згідно з корисною моделлю передбачено, що відокремлену водну фракцію піддають сушінню під вакуумом при температурі $35 \pm 5^\circ\text{C}$ до одержання поліфенольного комплексу у формі сухого екстракту з протизапальною та капіляророзміцнюючою дією.

Режим сушіння водної фракції до одержання сухого екстракту вибрано експериментальним шляхом. Використання температури в інтервалі $35 \pm 5^\circ\text{C}$ та вакуумної сушіння обумовлено вимогами до умов термолабільності БАР, які містяться у водній фракції.

Заявлений спосіб здійснюють наступним чином. Подрібнену до розміру часток 1-3мм траву лядвенцю рогатого екстрагують методом перколяції 70% етанолом при співвідношенні сировини : екстрагент 1:10. Одержаний екстракт упарюють до водного залишку, з якого екстрагують ліпофільний комплекс 10-кратною кількістю хлороформу з подальшим упарюванням до видалення хлороформу. Одержують ліпофільний комплекс з виходом 7,23%.

Відокремлену водну фракцію піддають сушінню під вакуумом при $t^\circ 35 \pm 5^\circ\text{C}$ до одержання поліфенольного комплексу у формі сухого екстракту з виходом 12,6%. Одержують екстракт у вигляді порошку темно-коричневого кольору, з характерним запахом, розчинний у воді, спирті тощо.

В результаті здійснення заявленого способу одержують два біологічно активні комплекси: ліпофільний та поліфенольний. Ранозагоювальна активність ліпофільного комплексу відома з джерел інформації [3]. Авторами вперше досліджено протизапальну та капіляророзміцнюючу активність

поліфенольного комплексу, одержаного за заявленим способом.

Корисну модель ілюструють прикладами.

Приклад 1

3,0кг повітряно-сухої трави лядвенцю рогатого, подрібненої до розміру часток 2-3мм, вміщували у перколятор, заливають 70% спиртом до утворення зверху дзеркальної поверхні і залишили на 12 годин. Потім перколювали 70% спиртом до отримання 30л екстракту.

Одержаний екстракт концентрували на ротативному випарювачі до одержання 3,0л кубового залишку.

3,0л кубового залишку екстрагували 30,0л хлороформу. Хлороформні витяги ліпофільних речовин відокремлювали від водної фракції та випарювали у вакуумному апараті при температурі $75 \pm 5^\circ\text{C}$ і розрідженні $550 \pm 5\text{мм рт.ст.}$ до густого залишку. Вихід 7,23%.

Водну фракцію піддавали сушінню під вакуумом при $35 \pm 5^\circ\text{C}$ де одержання сухого екстракту. Вихід 12,6%.

Приклад 2

Вивчення протизапальної активності поліфенольного комплексу під умовною назвою "Локорин", одержаного за заявленим способом, було проведено на моделі зимозанового набряку лап у щурів тому що саме на ній були отримані найбільш достовірні результати. Ця модель дозволяє визначити антиексудативні властивості "Локорину" і оцінити його вплив на метаболізм та визволення лейкотриєнів, які за даною моделлю є основними медіаторами запалення. Запалення викликали субплантарним введенням 0,1мл 2% суспензії зимозану. Дослідних тварин було поділено на 3 групи: контрольну та 2 дослідні. Тварини першої дослідної групи одержували "Локорин", тварини другої дослідної групи одержували препарат порівняння - кверцетин, який відноситься до поліфенольних сполук. Величину набряку розраховували за різницею між обсягами здорової та ураженої лапи Протизапальну активність "Локорину" та кверцетину у досліді визначали за ступенем зменшення набряку у дослідних тварин у порівнянні з контрольними за формулою:

$$A = (V_o - V_k / V_o) \cdot 100, \text{ де}$$

V_o - об'єм дослідної лапки

V_k - об'єм контрольної лапки

Результати дослідів наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Вивчення протизапальної активності "Локорину" у порівнянні з кверцетином на моделі зимозанового набряку

Група тварин	Кількість тварин	Величина набряку у.од.	Протизапальна активність, %
Контроль	7	30,62±3,9	-
Локорин	7	12,25±4,1*	59,9
Кверцетин	7	16,3±3,1*	46,7

*- вірогідність по відношенню до контролю

За даними таблиці 1 "Локорин" за протизапальною активністю перевищує препарат порівняння кверцетин. Ефективна доза "Локорину" становить 50мг/кг.

Введення „Локорину” сприяло зменшенню розміру набряку кінцівки у 2,5 рази, тоді як лікування кверцетином в 1,8 рази в порівнянні з контролем. Антиексудативна активність «Локорину» на цій моделі склала 59,9% а кверцетину 46,7%.

Приклад 3

Вивчення капіляророзміцнюючої дії поліфенольного комплексу "Локорин", одержаного за заявленим способом, проводили, використовуючи наступні флогени: зимозан, гістамін та білок. Щурів

було поділено на 3 групи: контрольну та 2 дослідні. Тварини першої дослідної групи одержували "Локорин", тварини другої дослідної групи одержували препарат порівняння - кверцетин. Після введення цих речовин тваринам під наркозом вводили в стегнову вену барвник - індикатор. Потім на поголеному череві тваринам робили внутрішньошкірні ін'єкції флогенів і вимірювали час, через який утворена папула забарвлюється. Висновки про капіляророзміцнюючу дію "Локорину" робили за його здатністю збільшувати швидкість забарвлення.

Результати дослідів наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Вивчення капіляророзміцнюючої дії "Локорину" у порівнянні з кверцетином

Група тварин	Кількість тварин	Швидкість забарвлення папули при введенні різних флогенів (сек.)		
		зимозан	гістамін	білок
Контроль	7	85,7±3,6	172,8±7,45	268,5±8,04
Локорин	7	174,3±7,6*	236,4±8,3*	325±8,45*
Кверцетин	7	157,4±6,1***	253,5±6,9*	323,5±7,16*

* - вірогідність по відношенню до контролю

** - вірогідність по відношенню до препарату порівняння

За даними таблиці 2 "Локорин" в ефективній дозі достовірно у порівнянні з контрольною групою збільшує швидкість забарвлення папули. Найбільшу активність екстракт „Локорин” проявив на моделі зимозанової папули, збільшуючи час забарвлення у 2 рази, тоді як на інших моделях швидкість забарвлення була у 1,25 рази повільніша у порівнянні з контролем. Ефект дії кверцетину найбільший на моделі гістамінової папули. Капіляророзміцнююча дія заявленого екстракту корелює з активністю препарату порівняння.

Таким чином, заявлено безвідходний спосіб одержання біологічно активних комплексів з лядвенцю рогатого, який дозволяє за одним технологічним процесом одержати дві лікарські субстанції: ліпофільний та поліфенольний комплекси з різним спектром фармакологічної дії, які

можуть бути використані при створенні різних лікарських засобів у різних лікарських формах. Заявлений спосіб є економічним і може бути здійсненим на стандартному обладнанні в умовах стандартного фармацевтичного виробництва, перевагою цього способу є екологічність та економія сировини.

Джерела інформації

1. Україна, деклараційний патент на корисна модель №56771 А, МПК 7 А61К35/78, заявл. 05.09.2002, опубл. 15.05. 2003, Бюл. №5.

2. Україна, патент на корисна модель №48031, МПК 5 А61К35/78, заявл. 03.03.2002, опубл. 15.08.2002, Бюл. №8.

3. Україна, деклараційний патент на корисна модель №46939 А, МПК 7 А61К35/78, заявл. 21.05.1999, опубл.; 17.06. 2003, Бюл. №6.