



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **27270** (13) **U**
(51) **МПК (2006)**
A61K 36/18
A61K 36/185
A61K 131/00 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ КОМПЛЕКСУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН З ПРОТИЗАПАЛЬНОЮ ТА РЕПАРАТИВНОЮ АКТИВНІСТЮ

1

(21) u200706253

(22) 06.06.2007

(24) 25.10.2007

(72) КОВАЛЬОВ СЕРГІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ, UA,
КОВАЛЬОВ ВОЛОДИМИР МИКОЛАЙОВИЧ, UA,
БЕРЕСТОВА СВІТЛАНА ІГОРІВНА, UA,
МАЛОШТАН ЛЮДМИЛА МИКОЛАЇВНА, UA,
ГЛАДЧЕНКО ОЛЕГ МИХАЙЛОВИЧ, UA, УЛАНОВА
ВІРА АНАТОЛІЇВНА, UA

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ, UA

(56)

2

(57) 1. Спосіб одержання комплексу біологічно активних речовин з протизапальною та репаративною активністю з шишок хмелю звичайного шляхом їх екстракції гарячою водою з наступною фільтрацією, який **відрізняється** тим, що екстракцію здійснюють десятикратною кількістю води при температурі не менше 70 °C принаймні у три етапи з подальшим об'єднанням одержаних екстрактів, упарюванням і сушінням.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що перший етап екстракції здійснюють принаймні протягом двох годин, а тривалість кожного наступного етапу дорівнює чверті цього періоду.

Корисна модель відноситься до фармації, а саме до способів одержання комплексів біологічно активних речовин рослинного походження з протизапальною та репаративною активністю, зокрема з шишок хмелю, що можуть бути використані в якості лікарських субстанцій для одержання засобів у різних лікарських формах.

У фітотерапії ряду захворювань часто використовують хміль як лікарську сировину.

Шишки хмелю входять до складу седативних лікарських засобів. Спиртовий екстракт шишок хмелю міститься у препараті уролесан. Ефірна олія хмелю входить до седативних препаратів валокордин та корвалдин [1].

Відомий спосіб одержання настою з шишок хмелю як засобу, що вгамовує біль при лікуванні радикуліту у період загострення [2]. Згідно з цим способом 25г шишок хмелю заливають 1 л води, кип'ятять на водяній бані протягом 15 хвилин, охолоджують 5 хвилин і проціджують. Одержаний водний настій вживають по 200мл тричі на день.

До недоліків відомого способу можна віднести одержання настою при кип'ятінні, що частково призводить до руйнування термолабільних речовин, до того ж водний настій є нестабільною лікарською формою з коротким терміном застосування.

Завданням корисної моделі є створення способу одержання комплексу біологічно активних речовин з протизапальною та репаративною активністю шляхом екстрагування шишок хмелю звичайного, що у сукупності з заявленими параметрами нового способу обумовлює одержання з високим виходом нетоксичного засобу з вираженою фармакологічною активністю, який може бути використаний в якості лікарської субстанції при створенні препаратів у різних лікарських формах.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що у способі одержання комплексу біологічно активних речовин з протизапальною та репаративною активністю з шишок хмелю звичайного шляхом їх екстракції гарячою водою з наступною фільтрацією, корисною моделлю передбачено, що екстракцію здійснюють десятикратною кількістю води при температурі не менше 70°C принаймні у три етапи з подальшим об'єднанням одержаних екстрактів, упарюванням і сушінням.

Згідно з корисною моделлю перший етап екстракції здійснюють принаймні протягом двох годин, а тривалість кожного наступного етапу дорівнює чверті цього періоду.

З джерел інформації хміль відомий як лікарська сировина з досить широким спектром

(19) **UA** (11) **27270** (13) **U**

фармакологічної дії: анальгетичної, протимікробної, проти-виразкової, седативної, снодійної, сокогонної, такої, що знижує проникливість капілярів [2]. Проте заявлений спосіб обумовлює одержання засобу з протизапальною та репаративною дією. Дослідження авторів розширюють загальновідомі дані про біологічно активні властивості хмелю, що дозволяє передбачити його використання у більш широкому колі лікувальних засобів.

Всі параметри заявленого способу визначені дослідним шляхом і не відомі з джерел інформації.

Експериментально встановлено, що при здійсненні заявленого способу використання в якості екстрагенту гарячої води при температурі не нижче 70°C забезпечує максимальне вилучення з сировини біологічно активних речовин.

Визначені дослідним шляхом такі ознаки, як екстрагування сировини десятикратною кількістю води, проведення екстракції принаймні у три етапи бажано тривалістю відповідно 2 години та по 0,5 години є необхідними і достатніми для здійснення заявленого способу і одержання кінцевого продукту з очікуваними видами активності. Кількість етапів екстракції може бути зменшена або збільшена, проте при цьому знижується економічна доцільність способу: у першому випадку збільшаться витрати та час здійснення способу. Проведення екстракції у 3 етапи є оптимальним варіантом.

Корисну модель здійснюють наступним чином. Подрібнені до розміру часток 2 мм сухі шишки хмелю звичайного завантажують у реактор, додають у десятикратній кількості гарячу воду, температура якої не менше 70°C. Екстракцію проводять переважно у 3 етапи з тривалістю першого етапу 2 години, решти - по 0,5 години, одержані екстракти об'єднують, фільтрують та упарюють під вакуумом до одержання сухого залишку.

Одержаний сухий екстракт з шишок хмелю звичайного являє собою порошок темно-коричневого кольору зі специфічним запахом.

Вихід готового продукту - 15-16%

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1.

0,5кг подрібненої сировини помістили у реактор з паровою рубашкою та мішалкою, залили водою 70°C у співвідношенні сировина : екстрагент 1:10 та екстрагували протягом 2 годин при періодичному перемішуванні, потім профільтрували. Другу та третю екстракції проводили за попередніх умов на протязі 0,5 години кожна. Одержані екстракти об'єднали і випарили у вакуумі при температурі 90-100°C до отримання сухого продукту. Одержали 80,02г готового продукту (16%).

Приклад 2.

Протизапальну активність комплексу біологічно активних речовин з шишок хмелю (далі - Екстракт), одержаних за заявленим способом, вивчали на моделі карагенінового запалення у дозах 5мг/кг, 10мг/кг, 20мг/кг.

В якості препарату порівняння було використано альтан.

Досліди проводили на щурах середньою масою 200г. Субплантарним введенням 1% розчину карагеніну у кількості 0,1мл викликали набряк однієї з лап у дослідних тварин. Тваринам дослідних груп за годину до ін'єкції карагеніну вводили внутрішньошлунково досліджуваний екстракт у різних дозах та альтан у ефективній дозі. Контрольні тварини одержували еквівалентну кількість води.

Ступінь набряку оцінювали за збільшенням об'єму лапи, який виміряли у динаміці через 1, 2, 3, 24 години за допомогою механічного онкометра. Протизапальну активність (ПА) досліджуваних засобів визначали за їх здатністю зменшувати набряки у дослідних тварин у порівнянні з контролем. Розрахунок здійснювали за формулою:

$$ПА = \frac{\Delta V_D - \Delta V_K}{\Delta V_K} \cdot 100, \text{ де}$$

ΔV_D , ΔV_K - різниця між об'ємом набряклої та ненабряклої лапи тварини у досліді та контролі відповідно.

Дані експерименту наведені у таблиці 1.

Таблиця 1.

Вивчення протизапальної активності комплексу біологічно активних речовин з шишок хмелю (Екстракту), одержаного за заявленим способом на моделі карагенінового запалення

Варіанти дослідів	Динаміка дослідів						
	1 година		2 години		3 години		24 години
	Об'єм	ПА, %	Об'єм	ПА, %	Об'єм	ПА, %	Об'єм
Екстракт, 5мг/кг	8,8±0,39*	40	9,4±0,22*	55	10,4±0,68	60	14,4±0,44*
Екстракт, 10мг/кг	9,0±0,27*	38	11,0±0,41*	47	11,8±0,51*	55	15,2±0,65*
Екстракт, 20мг/кг	9,4±0,27*	36	11,2±0,62*	46	12,9±0,53*	50	16,2±0,60*
Альтан, 1мг/кг	9,8±0,47*	33	13,4±0,27*	36	15,6±0,73*	40	16,0±0,89*
Контроль	14,6±0,49	-	20,8±0,47	-	26,0±0,57	-	32,0±0,93

* - достовірно по відношенню до контролю $p \leq 0,05$

Аналіз одержаних даних свідчить про виражену протизапальну активність Екстракту у всіх досліджених дозах, який достовірно знижував розвиток набряку у порівнянні з контрольною групою. Дані перших трьох годин досліджень доводять, що Екстракт за протизапальною активністю перевищує препарат порівняння.

Приклад 3.

З метою одержання об'єктивної оцінки протизапальну активність комплексу біологічно активних речовин з шишок хмелю (Екстракту), одержаного за заявленим способом, вивчали також на моделі зимозанового набряку.

Дослід проводили на щурах масою 200г. Набряк викликали субплантарним введенням в одну з лап тварин 2% суспензії зимозану у дозі 0,1мл. В якості препарату порівняння використовувати альтан. Тваринами дослідних груп за годину до ін'єкції зимозану вводили

внутрішньошлунково Екстракт у дозах 5мг/кг, 10мг/кг, 20мг/кг та альтан відповідно. Контрольні тварини одержували еквівалентну кількість води. Протизапальну активність досліджуваних засобів (ПА) визначали за критеріями та розрахунками, аналогічними тим, що наведені у прикладі 2. Дані дослідів представлені у таблиці 2.

Досліджували також показники білкового обміну як фактори, що визначають швидкість репаративної регенерації: вміст загального білка у сироватці крові за біуретовою реакцією та концентрацію РНК і ДНК у гомогенаті шкірної рани щурів за спектрофотометричним методом при реакції з хлорною кислотою.

Результати досліджень наведені у таблиці 3.

Таблиця 2

Вивчення протизапальної активності комплексу біологічно активних

речовин з шишок

хмелю (Екстракту), одержаного за заявленим способом, у моделі дослідів

зимозанового набряку

Варіанти дослідів	Динаміка дослідів						Контроль	474,16±21,77	-	72,88±2
							Екстракт, 5мг/кг	840,83±44,44*	77	87,53±3,
	0,5 години		1 година		2 години		Екстракт, 10мг/кг	766,67±44,95*	62	90,52±5,
	Об'єм	ПА, %	Об'єм	ПА, %	Об'єм	ПА, %	Об'єм	ПА, %		
							Альтан, 1мг/кг	661,66±55,0*	40	84,63±3,
* - достовірно по відношенню до контролю p≤0,05										
Екстракт, 5мг/кг	8,00±0,36*	56	8,93±0,33*	59	10,2±0,74	65	12,6±0,49*	61		
Екстракт, 10мг/кг	10,2±0,30*	44	10,6±0,42*	52	13,0±0,73*	55	15,0±0,57*	58	Аналіз даних табл. 3 свідчать про наявність вираженої репаративної активності Екстракту, одержаного за заявленим способом, що перевищує препарат порівняння.	
Екстракт, 20мг/кг	12,3±0,42*	32	13,2±0,60*	40	14,0±1,14*	52	13,8±0,60*	57	Таким чином, заявлено спосіб одержання біологічно активних речовин з протизапальною та репаративною активністю з шишок хмелю звичайного. Заявлений спосіб є новим.	
Альтан, 1мг/кг	12,2±0,79*	33	13,0±0,73*	41	15,8±0,54*	46	16,0±0,51*	50	Комплексу біологічно активних речовин з шишок хмелю звичайного та репаративною активністю з шишок хмелю звичайного.	
Контроль	18,2±0,54	-	22,0±0,51	-	29,0±0,93	-	32,2±0,81*	51	Заявлений спосіб є новим.	

* - достовірно по відношенню до контролю p≤0,05

За даними дослідів Екстракт у всіх дозах проявив виражену протизапальну активність, достовірно, знижуючи розвиток набряку у порівнянні з контролем у дозах 5мг/кг, 10мг/кг на 1 та 2 годину дослідів, а на 2-3 години дослідів - у всіх вивчених дозах Екстракт перевершує за протизапальною активністю препарат порівняння.

Приклад 4.

Вивчення репаративної активності комплексу біологічно активних речовин, (далі Екстракт), одержаних з шишок хмелю за заявленим способом, проводили на моделі лінійних різаних ран у щурів. Дослідним щурам у наркотичному стані наносили лінійні рани, на які накладали шви. Після виходу з наркозу тварини дослідних груп одержували перорально Екстракт у дозах 5мг/кг, 10мг/кг та препарат порівняння альтан у ефективній дозі. Лікування тривало 5 днів. Тварини дослідної групи залишались нелакованими. Після виведення тварин з дослідів було проведено дослідження міцності зростання країв рани на ранотензиометрії. Для цього зразок клаптику шкіри зі швом затискували з одного краю шва, а з іншого краю закріплювали ємність для води в якості навантаження. При рівномірному наливанні води відмічали її об'єм, при якому шов розривається. Міцність шва відповідає об'єму води, що обумовлює розрив шва.

Репаративну активність (РА) досліджуваних засобів розраховували за формулою:

$$PA = (\Delta V_d - 100\%) / \Delta V_k - 100, \text{ де}$$

ΔV_d , ΔV_k - об'єм води, при якому розривається шов відповідно на зразках з дослідної та контрольної групи.

простим у виконанні, економічним, екологічно чистим, має достатню вітчизняну сировинну базу і може бути здійснений як у лабораторних, так і у виробничих умовах на стандартному обладнанні, відзначається практичною нетоксичністю, має виражену протизапальну та репаративну активність і може бути використаний в якості лікарської субстанції у складі препаратів різних лікарських форм.

Джерела інформації

1. Е.И. Светличная, И.А. Толок. Этимологический словарь латинских ботанических названий лекарственных растений. Харьков. Издательство НФаУ, «Золотые страницы», 2003, С. 125

2. Б.А. Самура, В.Ф. Черных, И.П. Банный и др. Фитотерапия в клинике внутренних болезней. Харьков. Издательство НФаУ, «Золотые страницы», 2003, С.25, С.350