



УКРАЇНА

(19) UA (11) 95349 (13) C2  
(51) МПК  
A61K 36/18 (2006.01)  
A61P 1/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ПОЛІФЕНОЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ З СУЦВІТЬ ЛИПИ ЯК ПРОТИВИРАЗКОВОГО ЗАСОБУ

1

2

(21) а200910505

(22) 16.10.2009

(24) 25.07.2011

(46) 25.07.2011, Бюл.№ 14, 2011 р.

(72) ДРОГОВИЗ СВІТЛАНА МЕФОДІЇВНА, ДЕМ'ЯНЕНКО ВІКТОР ГРИГОРІЙОВИЧ, ПОЗДНЯКОВА АНАСТАСІЯ ЮРІЇВНА, КУЦЕНКО ТЕТЯНА ОЛЕКСАНДРІВНА, ДЕМ'ЯНЕНКО ДМИТРО ВІКТОРОВИЧ, БРУСОВА СВІТЛАНА ВІКТОРІВНА

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(56) Позднякова А.Ю., Куценко Т.О., Дем'яненко Д.В. Фармакологічне вивчення противиразкової активності екстрактів липи серцелистої // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2009. – № 6. – С. 28–31.

UA 36485 U, 27.10.2008

RU 2213570 C2, 10.10.2003

RU 2274467 C2, 20.04.2006

RU 2038093 C1, 27.06.1995

US 2971844, 14.02.1961

(57) Застосування поліфенольного комплексу з суцвіть липи як противиразкового засобу.

Винахід належить до фармації та медицини, зокрема до противиразкових засобів рослинного походження, і може бути використаний у терапії виразкових патологій у гастроентерології.

На сьогоднішній день проблема фармакологічної корекції виразкової хвороби та виразкових уражень шлунка і дванадцятипалої кишки залишається не до кінця вирішеною. Для лікування зазначених захворювань традиційно використовується велика кількість лікарських препаратів, серед яких: антацидні, антисекреторні, обволікаючі, адсорбуючі, гастропротекторні, антихелікобактерні засоби, такі, що впливають на нервову систему та ін. Проте різноманітність сучасних противиразкових засобів не вирішує проблему успішного лікування виразкової хвороби, висуваючи на перший план проблему рецидивів, частота яких протягом 1,5-2 років після відміни препаратів досягає практично 100 %. Поряд зі своєю високою ефективністю ці препарати мають цілу низку серйозних побічних ефектів, що знижує їх переносимість та зменшує результати лікування виразкової хвороби. Окрім того, призначення хворому великої кількості препаратів одночасно також призводить до погіршення переносимості терапії, хоча це є необхідним, тому що для впливу на багатофакторний патогенез виразкової хвороби потрібні препарати з різним механізмом дії. Саме тому увагу привертають лікарські засоби рослинного походження, які одночасно можуть нормалізувати апетит, поліпшити показники вмісту вітамінів, мікроелементів, міне-

ральних солей, проникності мембран, процесів секреції, всмоктування, а головне - впливати на декілька ланок патогенезу виразкової хвороби одночасно. Фітотерапевтичні препарати сприяють відновленню нормальної мікрофлори кишечника та ліквідують явища дисбіозу. Вони позитивно впливають на нервову та ендокринну системи хворого, поліпшують трофіку слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, що обумовлює фізіологічну корекцію процесу травлення.

Відоме використання препаратів-репаратів рослинного походження для комплексного лікування виразкової хвороби. До таких препаратів належить олія обліпихи, до складу якої входить суміш каротину та каротиноїдів, токоферолів, хлорофілових сполук та гліцеридів, олеїнової, лінолевої, пальмітинової, стеаринової кислот, які чинять противиразкову дію [Машковский М.Д. / Лекарственные средства.-15-е изд., перераб., испр. и доп. М.: РИА "Новая волна", 2008. - С. 648-649.].

Проте противиразкову активність олії обліпихи сьогодні можна вважати недостатньою, бо вона протипоказана при запальних процесах у жовчному міхурі, печінці, підшлунковій залозі, при жовчнокам'яній хворобі, які часто супроводжують виразкову хворобу шлунково-кишкового тракту. Цінною лікарською сировиною є суцвіття липи, які мають протизапальну, протимікробну, седативну, анальгетичну, потогінну, сечогінну, жовчогінну дію [Грига І.В. Лікарські рослини у фармакології: навчальний

(13) C2

(11) 95349

(19) UA

посібник з фітотерапії /І.В. Грига, В.І. Грига, Ф.Д. Гамор. - Ужгород: Закарпаття, 2001. с 107.].

Відомий поліфенольний комплекс з суцвіть липи, одержаний за наступним способом [Патент на корисну модель 36485, Україна, МПК А61К36/73 (2008.01), заявл. 21.05.08, опубл. 27.10.08, бюл. № 20]: знежирену сировину екстрагують аліфатичними спиртами  $C_1-C_4$ , переважно 20-90 % етанол, екстракцію здійснюють при співвідношенні шрот: екстрагент 1:10-1:20 протягом 2-24 годин.

Авторами вперше було досліджено невідому з джерел інформації та неочевидну противиразкову дію поліфенольного комплексу з суцвіть липи.

Задачею даного винаходу є виявлення нового противиразкового засобу рослинного походження, який може бути використаний з лікувальною та профілактичною метою у гастроентерології.

Поставлена задача вирішується шляхом застосування поліфенольного комплексу з суцвіть липи як противиразкового засобу.

Заявлений засіб має форму сухого екстракту жовто-коричневого кольору, має характерний запах суцвіть липи, солодкуватий на смак, є розчинним у гідрофільних розчинниках, спиртах.

Вивчення противиразкової активності поліфенольного комплексу з суцвіть липи проводили на моделі виразкового ураження шлунка дослідних тварин.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1.

Поліфенольний комплекс з суцвіть липи одержували за наступних вихідних умов: вологість сировини – 7 %, ступінь подрібненості – 1,0 мм, концентрація етанолу при виділенні поліфенольного комплексу з суцвіть липи на першому та другому етапах екстракції – 40 %, співвідношення знежирена сировина: екстрагент – 1:15, тривалість першого та другого етапу екстракції – по 12 годин.

У проточний екстрактор завантажували 107,5 г подрібнених суцвіть липи. З сировини видалили ліпофільну фракцію шляхом перколяції дифторхлорметаном. Знежирену сировину екстрагували 1584 мл 40 % етанолу протягом 12 годин, витяги зливали, після чого екстрагували ще 12 годин аналогічною кількістю 40 % етанолу. Витяги фільтрували, випарювали насухо, після чого об'єднували. В результаті одержали 13,9 г поліфенольного комплексу з суцвіть липи.

Приклад 2.

Вивчення противиразкової дії поліфенольного комплексу з суцвіть липи на моделі гострого ураження шлунка у щурів, викликаного преднізолоном та етиловим спиртом.

"Спирто-преднізолонову" виразку у дослідів викликали у безпородних білих щурів-самців масою 200-250 г. Протягом 24 годин тварин утримували на голоді з вільним доступом до води. По закінченні зазначеного терміну щурам внутрішньошлунково вводили преднізолон із розрахунку 20 мг/кг та 80 % етиловий спирт у дозі 0,6 мл/100 г маси тіла тварини. Перед тим як ввести преднізолон, його розчиняли в етанолі.

Як препарат порівняння використовували олію обліпихи, тому що даний лікарський засіб, як і поліфенольний комплекс з суцвіть липи, є рослинним репаратом, має противиразкову активність та з успіхом застосовується при лікуванні виразкової хвороби.

Досліджувані препарати вводили внутрішньошлунково у лікувально-профілактичному режимі: одноразово 1 раз на день, починаючи за 3 дні до моделювання патології, і закінчували в день відтворення виразки (через 1 годину після введення спирто-преднізолонової суміші), у дозах поліфенольний комплекс з суцвіть липи – 25 мг/кг, олія обліпихи – 500 мг/кг.

Дослідні тварини були поділені на групи: інтактний контроль, контрольна патологія (неліковані тварини з патологією), тварини з модельною патологією + поліфенольний комплекс з суцвіть липи, тварини з модельною патологією + масло обліпихи. У кожну групу брали по 6 тварин.

Як критерій оцінки ефективності противиразкових препаратів використовували величину противиразкової активності (ПВА) у відсотках, яку розраховували на основі наступних даних: відсоток тварин з виразками у групі ( $T_B$ ), середня площа виразок у групі ( $S_{Bcp}$ ) у міліметрах квадратних, виразковий індекс ( $BI$ ).

Виразковий індекс та противиразкову активність розраховували за формулами:

$$BI = (S_{Bcp} \times T_B) / 100;$$

$$ПВА, \% = 100 \% - ((BI_{лик} \times 100 \%) / BI_k),$$

де  $BI_{лик}$  –  $BI$  у групі тварин з модельною патологією, яких лікували;

$BI_k$  –  $BI$  у групі тварин з контрольною патологією (неліковані).

Результати дослідів наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Вивчення противиразкової активності поліфенольного комплексу з суцвіть липи та олії обліпихи на моделі гострого ураження шлунка у щурів, викликаного преднізолоном та етиловим спиртом

Варіанти дослідів	Показники		
	$S_{Bcp}, \text{мм}^2$	$BI$	ПВА, %
Інтактний контроль	-	-	-
Контрольна патологія	22,50±3,55	22,50	-
Поліфенольний комплекс з суцвіть липи	5,50±0,97*/**	5,50	75,50
Олія обліпихи	14,00±2,10*	14,00	37,80

Примітка: \* – достовірно по відношенню до групи контрольної патології ( $P \leq 0,05$ );

\*\* – достовірно у порівнянні з референс-препаратом олією обліпихи ( $P \leq 0,05$ ).

При макроскопічному розгляді шлунків тварин групи контрольної патології відмічено, що введення спирто-преднізолонової суміші призвело до утворення множинних глибоких уражень, появи набряку, значної гіперемії, крововиливу в слизову оболонку шлунка (СОШ), порушенню її складчастості, появи ділянок некрозу. У чотирьох тварин спостерігалось здуття усього шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Наявність виразкових дефектів, як крапкових, так і масивних, відзначалася у всіх тварин даної групи, тому кількість тварин з виразками у цій групі склала 100 % при середній площі виразок  $22,50 \pm 3,55 \text{ мм}^2$ , а виразковий індекс – 22,50.

Щури з модельною патологією, яких лікували поліфенольним комплексом з суцвіть липи, за зовнішнім виглядом та поведінкою не відрізнялися від тварин з групи інтактного контролю. У цій групі щурів здуття ШКТ не спостерігалось, а також відмічалася значно менша кількість звизначувань; крововиливів було небагато, до того ж вони були крапковими; зміни кольору та складчастості СОШ у 50 % тварин з групи не знайдено, а у решти – спостерігалися зміни у вигляді помірної гіперемії або блідості СОШ з порушенням складчастості. Середня площа виразок дорівнювала  $5,50 \pm 0,97 \text{ мм}^2$ . Виразковий індекс склав 5,50, а противиразкова активність – 75,5 %.

Введення препарату порівняння - олії обліпихи - позитивно вплинуло на тварин, але зовнішній вигляд останніх все ж таки дещо відрізнявся (за меншою рухливістю) від такого в групі інтактного контролю, хоча був кращим порівняно з групою контрольної патології. Макроскопічне вивчення шлунків щурів показало, що СОШ у всіх тварин не була у нормі: у більшості тварин спостерігалася гіперемія з набряком та порушенням складчастос-

ті, а у решти - блідість з ділянками некрозу, хоча треба відмітити, що здуття шлунка зустрічалось рідко у даній групі щурів. Про менш виражену ефективність порівняно з поліфенольним комплексом з суцвіть липи свідчить більш виражене звизначування СОШ, глибокі крововиливи, значення виразкового індексу (14,00) та противиразкової активності, яка склала 37,80 % при тому, що виразки середньою площею  $14,00 \pm 2,10 \text{ мм}^2$  були знайдені у 100 % щурів.

Наведений приклад є доказом об'єктивності твердження про наявність противиразкової активності у поліфенольного комплексу з суцвіть липи.

На користь використання поліфенольного комплексу з суцвіть липи як противиразкового засобу свідчить те, що ефект поліфенольного комплексу з суцвіть липи більш ніж на 37 % перевищує лікувальний ефект олії обліпихи на моделі гострого ураження шлунка у щурів, викликаного преднізолоном та етиловим спиртом при тому, що поліфенольний комплекс з суцвіть липи вводять у дозі меншій, ніж доза олії обліпихи у 20 разів, що беззаперечно свідчить про більш сильну противиразкову активність поліфенольного комплексу з суцвіть липи у порівнянні з олією обліпихи. Крім того, сировинна база даної лікарської рослини – велика, біологічно активні речовини, що входять до її складу, не токсичні.

Заявлений засіб у формі сухого екстракту може бути використаний для лікування та профілактики виразкової хвороби шлунково-кишкового тракту як безпосередньо у формі водного розчину, так і у складі лікарських засобів, виготовлених у різних лікарських формах: таблетках, капсулах, драже, сиропі, супозиторіях і т. і.