



УКРАЇНА

(19) UA (11) 51241 (13) U  
(51) МПК (2009)  
A61K 36/73 (2006.01)  
A61K 127/00 (2006.01)  
A61P 29/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

### (54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЗАСОБУ З ГЕМОСТАТИЧНОЮ ТА ЖАРОЗНИЖУЮЧОЮ ДІЄЮ

1

2

(21) u200913847

(22) 29.12.2009

(24) 12.07.2010

(46) 12.07.2010, Бюл.№ 13, 2010 р.

(72) МАМЕДОВА СВІТЛАНА ОЛЕКСАНДРІВНА,  
ПАВЛІЙ ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ, ЖУРАВЕЛЬ  
ІРИНА ОЛЕКСАНДРІВНА, ЖЕГУНОВА ГАЛИНА  
ПЕТРІВНА

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-  
ВЕРСИТЕТ

(57) 1. Спосіб одержання засобу з гемостатичною  
та жарознижуючою дією, що включає водну екст-

ракцію рослинної сировини та фільтрацію одержаного екстракту, який **відрізняється** тим, що екстракції піддають листя малини звичайної *Rubus idaeus* L. при співвідношенні сировини до екстрагенту 1:8-1:9 при температурі 90-100 °С протягом 3-4 годин, причому одну порцію сировини екстрагують тричі, отримані екстракти об'єднують, після фільтрації упарюють до 1/15-1/16 від попереднього об'єму та сушать до повітряно сухого стану.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як сировину використовують листя малини звичайної, зібрані після періоду плодоношення.

Корисна модель відноситься до фармації та медицини, зокрема до способів одержання комплексів біологічно активних речовин рослинного походження з гемостатичною та жарознижуючою активністю з листя малини звичайної.

Створення ефективних і нешкідливих препаратів з комплексною фармакологічною активністю, зокрема гемостатичною та жарознижуючою, є актуальним.

У медичній практиці широко використовують біологічно активні засоби рослинного походження, які здебільшого не мають побічних ефектів, відрізняються низькою алергенністю і токсичністю та можливістю тривалого застосування. Розширення арсеналу таких засобів сприятиме здійсненню індивідуального підходу до лікування хворих.

Відомий спосіб одержання гемостатичного, протимікробного та цитотоксичного засобу [1], який полягає в екстракції знежиреного хлороформом шроту з кори рослин роду вільха 70% етанолом методом дрібної мацерації при загальному співвідношенні сировини до екстрагенту 1:10-1:15 з наступною фільтрацією та упарюванням одержаного сумарного екстракту.

Недоліками відомого способу можна вважати використання відносно дорогих (спирт 70%) та шкідливих (хлороформ) реактивів у досить великих об'ємах, що ускладнює технологічний процес та підвищує його вартість.

Найближчим за сукупністю технологічних при-

йомів до заявленого способу є спосіб одержання лікарського засобу з капіляррозміцнюючою, мембраностабілізуючою та кровоспинною дією [2] шляхом одержання водного настою з пагонів оживи сизої у співвідношенні сировини до екстрагенту 1:10. Настій виготовляють при нагріванні на водяній бані протягом 15 хвилин з наступним охолодженням протягом 40 хвилин.

Цей спосіб простий у виконанні, проте не забезпечує вичерпну екстракцію БАР. Одержаний водний настій не підлягає тривалому зберіганню, його потрібно готувати безпосередньо перед вживанням. Лікарський засіб у формі водного настою не піддається точному дозуванню діючих речовин.

Завданням корисної моделі є створення способу одержання засобу біологічно активних речовин з переважно гемостатичною та жарознижуючою дією, який шляхом використання нетрадиційної рослинної сировини - листя малини - при сукупності заявлених ознак дозволяє одержати зручний у використанні та зберіганні засіб у формі сухого екстракту з вираженою фармакологічною активністю та промислово доцільним виходом готового продукту.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що у способі одержання засобу з переважно гемостатичною та жарознижуючою дією, що включає водну екстракцію рослинної сировини та фільтрацію одержаного екстракту, винаходом передбачено, що екстракції піддають листя малини

(13) U  
(11) 51241  
(19) UA

звичайної *Rubus idaeus* L. при співвідношенні сировини до екстрагенту 1:8-1:9 при температурі 90-100°C протягом 3-4 годин, причому одну порцію сировини екстрагують тричі, після чого екстракти об'єднують, одержаний фільтрат упарюють до 1/15-1/16 від попереднього об'єму з наступною сушкою до повітряно сухого стану.

Згідно з корисною моделлю при здійсненні заявленого способу може бути використане листя малини звичайної, зібране як до, так і після періоду плодоношення, проте останній варіант є більш доцільним з економічної точки зору. Авторами досліджено і доведено, що листя малини звичайної, зібране після періоду плодоношення, містить комплекс біологічно активних речовин, що забезпечує гемостатичну та жарознижуючу активність засобу, одержаного за заявленим способом.

До списку офіційних рослинних лікарських засобів входять лише плоди малини звичайної. Її листя використовують лише у народній медицині у вигляді настоїв для лікування застудних захворювань, ентероколітів, при шлункових кровотечах і геморої, проти атеросклерозу та ревматизму [3].

Всі параметри заявленого способу визначені експериментальним шляхом і відповідають оптимальним умовам здійснення способу.

Згідно з корисною моделлю співвідношення сировини до екстрагенту є оптимальним у межах 1:8-1:9. При цьому, якщо співвідношення менше 1:8, то не забезпечується достатня екстракція біологічно активних речовин (БАР), що призводить до зниження фармакологічної активності та виходу цільового продукту. Співвідношення більше за 1:9 веде до подовження технологічного процесу, час упарювання та пов'язані з цим енерговитрати значно зростають. Співвідношення 1:8-1:9 забезпечує достатню екстракцію БАР при мінімальному часі фільтрації та упарювання.

Згідно з заявленим способом екстракцію проводять при температурі 90-100°C протягом 3-4 годин; одну порцію сировини екстрагують 3 рази. Температура 90-100°C є оптимальною, тому що забезпечує максимальну екстракцію водорозчинних сполук. Трикратна екстракція однієї порції сировини дозволяє отримати максимальне вилучення діючих речовин; подальша екстракція не призводить до збільшення виходу готового продукту.

Упарювання проводять до 1/15-1/16 від попереднього об'єму екстракту. При подальшому упарюванні залишок має більшу в'язкість, зменшується його плинність, що ускладнює роботу з екстрактом та збільшує його втрати у процесі виробництва. При менш тривалому упарюванні значно подовжується процес сушіння та збільшуються енерговитрати.

Заявлений спосіб забезпечує отримання засобу у формі сухого екстракту листя малини у вигляді дрібного порошку, зручного у подальшому використанні у виробництві та зберіганні.

Заявлений спосіб здійснюють шляхом трикратної екстракції однієї порції подрібненого листя малини звичайної гарячою водою при співвідношенні сировини до екстрагента як 1:8-1:9, при температурі 90-100°C протягом 3-4 годин, після чого

отримані екстракти об'єднують і фільтрують. Одержаний на цій стадії фільтрат являє собою прозору рідину темно-коричневого кольору з приємним запахом. Далі зазначену рідину упарюють до 1/15-1/16 від попереднього об'єму з наступною сушкою бажано під вакуумом до повітряно сухого стану.

В результаті здійснення заявленого способу отримують засіб з гемостатичною та жарознижуючою активністю у формі сухого екстракту зі специфічним солодкуватим запахом з наступними параметрами: вологість - 4,67%, сухий залишок - 18,06%, кількісний вміст діючих речовин: не менше ніж 10% полісахаридів, 5% поліфенольних сполук у перерахунку на галову кислоту, 2,5% флавоноїдів у перерахунку на рутин, 5% гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту. Готовий продукт легко розчинний у воді, етанолі, практично не розчинний у діетиловому ефірі, хлороформі.

Корисна модель ілюструється прикладами.

#### Приклад 1

1000г подрібненого до 1-3мм листя малини звичайної (*Rubus idaeus* L.), заливали 9 літрами гарячої води (90°C) у співвідношенні сировини:екстрагент 1:9, екстрагували протягом 4 годин при температурі 90°C при перемішуванні. При проведенні першої екстракції вміст екстрагенту було збільшено з урахуванням коефіцієнту поглинання на 4л, тобто на таку кількість, яка поглинається повітряно-сухою сировиною при намочуванні. Процес було повторено 3 рази. Отримані витяжки об'єднали та настоювали протягом 0,5 години без нагрівання, сировину відфільтровували. Рідкий витяг упарювали під вакуумом при розрядженні 10-2мм рт. ст. до 1/15 від попереднього об'єму, після чого сушили у вакуум-сушильний шафі при 102мм рт. ст. Отримали 180,6г порошку. Вихід готового продукту складає 18,06% по відношенню до вихідної сировини.

Отриманий за заявленим способом засіб являє собою аморфний сипкий порошок світло-коричневого кольору зі специфічним солодкуватим запахом.

Екстракт містить 12,47% полісахаридів, 7,26% поліфенольних сполук у перерахунку на галову кислоту, 4,086% флавоноїдів у перерахунку на рутин, 6,24% гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту.

#### Приклад 2

Гемостатичну активність засобу з листя малини звичайної, одержаного за заявленим способом, вивчали *in vitro*.

Висновок про наявність гемостатичного ефекту робили за часом зсідання крові у порівнянні з контролем - фізіологічним розчином та препаратом порівняння - амінокапроною кислотою. Досліди проводились за методом Альтгаузена, який базується на визначенні часу появи перших ниток фібрину. Для цього на підігріте до температури 37°C предметне скло наносили каплю крові, яку брали з хвоста щура, та краплю дослідного розчину. Через кожні 30 сек. скарифікатором проводили по краплі крові, фіксуючи появу першої нитки фібрину [4].

Дію засобу, одержаного за заявленим спосо-

бом, вивчали у дозах 25 та 50мг/кг у порівнянні з дією препарату порівняння - 5% розчином кислоти амінокапронової.

Результати експерименту, оброблені методом варіаційної статистики, представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Вивчення гемостатичної активності засобу, одержаного за заявленим способом

Досліджені засоби	Доза, мг/кг	Час зсідання крові, сек.
Контроль (фізіологічний розчин)	-	193,2±3,41
Засіб, одержаний за заявленим способом	25	106±1,65*
	50	76,3±1,99*
Амінокапронова кислота	50	83,7±2,44*

Примітка:

\* - розбіжність статистично достовірна відносно контролю (p<0,001)

Аналіз даних таблиці 1 свідчить про те, що засіб, одержаний за заявленим способом, викликає активізацію процесу зсідання крові, зменшуючи тромбіновий час. Найефективнішою дозою за гемостатичною активністю нового засобу є 50мг/кг. У цій дозі засіб, одержаний за заявленим способом, перевищує дію препарату порівняння - амінокапронову кислоту на 8,84%.

Даний екстракт може бути рекомендований до використання у медичній практиці для лікування кровотеч.

Приклад 3

Вивчення жарознижуючої активності засобу, одержаного за заявленим способом, проводили у дослідках на білих безпорідних щурах масою 180-200г. Жарознижувальні властивості оцінювали за здатністю речовин, що вводили, проявляти гіпотермічний ефект у тварин з лихоманкою, що викликана підшкірним введенням знежиреного молока з розрахунку 0,5мл на 100г маси тварини. Засіб, одержаний за заявленим способом, а також пре-

парат порівняння вводили внутрішньошлунково за 15 хвилин до початку експерименту, при цьому реєстрували початкову температуру. Динаміку зміни температури реєстрували відносно показників контрольних тварин кожну годину протягом 4-х годин [5].

Дію засобу, одержаного за заявленим способом, вивчали в дозах 25 та 50мг/кг. В якості препарату порівняння використовували аспірин в дозі 30мг/кг.

Розрахунок жарознижуючої активності робили за наступною формулою:

$$A = \frac{C - C_{\text{к}}}{B} \times 100$$

де

A - жарознижуюча активність, %;

B - зміна температури у групі контролю, °C;

C - зміна температури у дослідній групі, °C.

Результати експерименту, оброблені методом варіаційної статистики, представлені у таблиці 2.

Таблиця 2

Вивчення жарознижувальної активності засобу, одержаного за заявленим способом

Варіанти дослідів	Доза, мг/кг	Динаміка дослідів							
		1 година		2 година		3 година		4 година	
		t, °C	A, %	t, °C	A, %	t, °C	A, %	t, °C	A, %
Аспірин	30	38,48 ±0,18	23,16	38,78 ±0,15	42,13	38,33 ±0,15	66,86*	37,98 ±0,1	90,53*
Засіб, одержаний за заявленим способом	25	38,04 ±0,08	36,84	38,2±0,1	57,3*	37,94 ±0,1	71,43*	37,58 ±0,1	94,24*
	50	38,5 ±0,18	28,42	39±0,16	33,71	38,54 ±0,1	58,86*	38,02 ±0,08	91,77*
Контроль	-	38,5±0,2	-	39,33 ±0,15	-	39,3 ±0,13	-	38,98 ±0,2	-

Примітка:

\* - розбіжність статистично достовірна відносно контролю (p<0,05)

Дані таблиці 2 свідчать про те, що засіб, отриманий за заявленим способом, має виражену жарознижуючу активність. У дозі 25мг/кг він перевищує дію препарату порівняння аспірину протягом всього часу дослідження.

Таким чином заявлений новий спосіб одер-

жання засобу з листя малини звичайної з переважно кровоспинною та жарознижуючою дією.

Засіб, одержаний за заявленим способом, є нетоксичним, без побічних дій, придатним до тривалого застосування, насамперед, при профілактиці та лікуванні кровотеч різного ґенезу та як жа-

рознижуючий засіб.

Заявлений спосіб може бути здійснений в умовах стандартного фармацевтичного підприємства, з використанням стандартного обладнання та екологічно безпечних реактивів. Спосіб передбачає використання доступної вітчизняної рослинної сировини.

Джерела інформації

1. Деклараційний патент на винахід 56771А, МПК<sup>7</sup> А61к 35/78, заявл. 05.09.2002., опубл. 15.05.2003., Бюл. № 5.

2. Деклараційний патент на винахід 58820 А, МПК<sup>7</sup> А61К 35/78, заявл. 05.11.2002., опубл. 15.08.2003, Бюл. № 8.

3. Лікарські рослини. Енциклопедичний довідник. / За редакцією академіка АН УРСР А.М. Гродзинського. - Київ: видавництво "Українська радянська енциклопедія ім. М.П. Бажана", 1991. - с. 263-264.

4. Руководство к практическим занятиям по физиологии // Под ред. проф. Г.И. Касицкого и проф. В.А. Полянцева. - М.: Медицина, 1998. - с. 142-143.

5. Доклінічні дослідження лікарських засобів (метод. рекомендації). За ред. чл.-кор. НАН України О.В. Стефанова. - К.: Авіцена, 2001. - с. 302-303.