



УКРАЇНА

(19) UA (11) 57573 (13) U
(51) МПК

A61K 36/73 (2006.01)

A61K 131/00 (2006.01)

A61P 13/02 (2006.01)

A61P 19/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО ЗАСОБУ З УРИКОЗУРИЧНОЮ ДІЄЮ

1

2

(21) u201007400

(22) 14.06.2010

(24) 10.03.2011

(46) 10.03.2011, Бюл.№ 5, 2011 р.

(72) ПАНОВА ОЛЕНА МИКОЛАЇВНА, ШТРИГОЛЬ
СЕРГІЙ ЮРІЙОВИЧ, КРИВОРУЧКО ОЛЕНА ВІК-
ТОРІВНА, КОВАЛЬОВ ВОЛОДИМИР МИКОЛАЙО-
ВИЧ(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-
ВЕРСИТЕТ(57) Спосіб одержання лікувально-профілак-
тичного засобу з урикозуричною дією шляхом не-

одноразової водної екстракції рослинної сировини з подальшим відокремленням, об'єднанням та упарюванням одержаних витяжок, який **відрізняється** тим, що екстракції піддають плоди аронії чорноплідної (*Aronia melanocarpa* (Michaux) Elliot) протягом 4 годин при температурі 24-26 °С, процес здійснюють принаймні тричі відповідно п'ятикратною кількістю екстрагенту першого разу та трикратною - кожного наступного разу, об'єднані витяжки відстоюють протягом 10-12 годин, додатково фільтрують та упарюють до залишкової вологості 20,0-25,0 %.

Корисна модель відноситься до фармації та медицини, а саме до засобів рослинного походження з урикозуричною дією.

Урикозуричні засоби, тобто засоби, які сприяють підвищенню екскреції сечової кислоти, застосовуються в медичній практиці для лікування захворювань, що викликані порушенням пуринового обміну (гіперурикемії, подагри) та сечокам'яної хвороби. Ці захворювання характеризуються хронічним перебігом, тому особливо доцільним є використання фітопрепаратів, що відзначаються високим ступенем безпечності навіть при тривалому застосуванні. Сучасний асортимент препаратів даної групи є досить обмеженим, практично відсутні засоби рослинного походження, що виявляють селективний вплив на виведення сечової кислоти. Важливість підвищення ефективності терапії станів, асоційованих з підвищенням рівня сечової кислоти, обумовлює актуальність створення фітопрепаратів з урикозуричною активністю.

Відомий спосіб одержання засобу з урикозуричною дією з яглиці звичайної (*Aegorodium podagraria* L.) [1] шляхом двократної екстракції сировини 70 % спиртом етиловим при загальному співвідношенні сировини до екстрагенту 1:5. Згідно

з даним способом подрібнену сировину заливають двома третинами спирту, настоюють при кімнатній температурі протягом 5 діб при періодичному перемішуванні з подальшою фільтрацією під вакуумом. Процес настоювання повторюють з рештою екстрагенту. Витяги об'єднують, відстоюють протягом 2 діб при температурі 4 °С та фільтрують.

Одержують засіб у формі настоянки яглиці звичайної на 70% спирті етиловому.

Недоліком відомого способу можна вважати його довготривалість, використання в якості екстрагенту спирту етилового високої концентрації та одержання кінцевого продукту у формі спиртової настоянки, яка протипоказана певним категоріям хворих.

Відомий також спосіб одержання лікувально-профілактичного засобу з нефропротекторною дією з яглиці звичайної [2]. Такий спосіб здійснюють наступним чином. Подрібнену сировину двічі екстрагують водою при загальному співвідношенні сировини до екстрагенту 1:10-1:12 при нагріванні до 90 °С протягом 1 години з наступним об'єднанням відфільтрованих екстрактів та сушкою під вакуумом до залишкової вологості 5 мас.%. Одер-

(19) UA (11) 57573 (13) U

жують сухий екстракт у вигляді порошку з виходом $24,5 \pm 2,7\%$ від повітряно сухої сировини.

До недоліків відомого способу можна віднести здійснення процесу при температурі 90°C , що призводить до руйнування термолабільних речовин та пов'язано з додатковими витратами енергоносіїв. Крім того, одержаний за даним способом кінцевий продукт не має специфічної урикозуричної дії.

Завданням корисної моделі є створення економічно доцільного способу одержання лікувально-профілактичного засобу з урикозуричною дією, який шляхом використання в якості сировини плодів аронії чорноплідної та здійснення водної екстракції при заданих параметрах процесу, забезпечує одержання з високим виходом ефективного рослинного засобу з вираженою урикозуричною дією.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що спосіб одержання лікувально-профілактичного засобу з урикозуричною дією, який включає неодноразову водну екстракцію рослинної сировини з подальшою фільтрацією, об'єднанням та упарюванням одержаних витягів, у відповідності з корисною моделлю передбачає використання в якості рослинної сировини плодів аронії чорноплідної (*Aronia melanocarpa*) проведення екстракції при температурі $24-26^\circ\text{C}$ протягом 4 годин, причому процес здійснюють принаймні тричі відповідно п'ятикратною кількістю екстрагенту першого разу та потрійною - кожного наступного разу, об'єднані витяги відстоюють протягом 10-12 годин, додатково фільтрують та упарюють до залишкової вологості 20,0-25,0 %.

Всі параметри заявленого способу визначені експериментальним шляхом.

Аронія чорноплідна (*Aronia melanocarpa* (Michaux) Elliot) походить з Північної Америки. В Україні її широко культивують як плодову, лікарську та декоративну рослину. Плоди аронії чорноплідної є офіційною сировиною. Їх основними діючими речовинами є фенольні сполуки, терпеноїди та вуглеводи. Плоди аронії чорноплідної мають гіпотензивні, спазмолітичні, протизапальні, антимікробні, капілярно-зміцнювальні, сечогінні та жовчогінні властивості, виявляють помітний активізуючий вплив на систему гемостазу [3]. Вплив аронії на обмін сечової кислоти залишається невідомим.

Авторами вперше було виявлено та досліджено неочевидну урикозуричну дію густого екстракту з плодів аронії чорноплідної, одержаного за заявленим способом.

Вибір води в якості екстрагенту для одержання екстракту з плодів аронії чорноплідної було здійснено за результатами експериментів у порівнянні зі спиртом етиловим різної концентрації. Вибір здійснювали за показниками кількісного вилучення з сировини комплексу біологічно активних речовин (БАР) з урикозуричною дією, економічності доцільності заявленого способу, екологічності, безпечності тощо.

Аналогічним чином було визначено тривалість та температуру здійснення екстракції. Оптимальною для заявленого способу є екстракція тривалістю 4 години при постійній температурі $24-26^\circ\text{C}$.

Такі параметри забезпечують ефективне вилучення комплексу БАР з урикозуричною дією з сировини, запобігають руйнуванню термолабільних речовин і є економічно доцільними при промисловому здійсненні заявленого способу.

Для вичерпного вилучення з сировини комплексу БАР з урикозуричною дією передбачено принаймні трикратну екстракцію однієї порції сировини. Збільшення кратності екстракції понад 3 рази дозволяє дещо збільшити вихід екстрактивних речовин, проте цей показник є незначним, при цьому збільшується тривалість способу, розріджується одержаний об'єднаний витяг та збільшується час і енерговитрати на упарювання. Оптимальною для заявленого способу є трикратна екстракція сировини.

Експериментальним шляхом було також визначено співвідношення сировини та екстрагенту на кожному етапі екстракції. З урахуванням ефективності вилучення екстрактивних речовин з сировини, концентрації одержаних витягів, прийнятного і технологічно доцільного часу проведення екстракції, витрат екстрагенту, було визначено, що оптимальною кількістю екстрагенту по відношенню до сировини є п'ятикратна (з урахуванням коефіцієнта поглинання сировини) кількість екстрагенту на першому етапі екстракції та трикратна - на двох наступних етапах.

Передбачене відстоювання протягом 10-12 годин відфільтрованого об'єданого витягу забезпечує його очищення внаслідок осідання механічних домішок та баластних речовин. Цей час є необхідним і достатнім для досягнення такої мети.

Введення додаткової фільтрації після стадії відстоювання забезпечує підвищення ступеню чистоти водного витягу.

Після упарювання останнього до залишкової вологості 20,0-25,0 % одержують готовий продукт у вигляді густого екстракту з плодів аронії чорноплідної, який має виражену урикозуричну дію.

Урикозурична дія екстракту з плодів аронії чорноплідної, вперше визначена авторами, є неочевидною та невідомою з джерел інформації.

Окремі ознаки заявленого способу є відомими і дозволеними до використання у хіміко-фармацевтичному виробництві. Проте сукупність ознак заявленого способу є новою, не відомою з джерел інформації.

Заявлений спосіб здійснюють наступним чином.

Сухі подрібнені плоди аронії чорноплідної заливають п'ятикратною кількістю води очищеної і піддають мацерації у закритому екстракторі протягом 4 годин при температурі $24-26^\circ\text{C}$. Відокремлений витяг зливають у приймач. Процес повторюють ще двічі з використанням трикратної кількості води в аналогічних умовах. Об'єдані витяги відстоюють протягом 10-12 годин, додатково фільтрують та упарюють бажано під вакуумом до залишкової вологості 20,0-25,0 %.

Вихід готового продукту складає 37,0-38,0 %.

Одержаний за заявленим способом густий екстракт з плодів аронії чорноплідної є червоно-фіолетовою в'язкою масою із слабким специфічним запахом. Продукт добре розчинний в гарячій

воді, розчинний у воді, нерозчинний у хлороформі, 96 % спирті етиловому та ацетоні.

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1.

1,0 кг плодів аронії, подрібнених до розміру часток 3-5 мм, завантажували в екстрактор. Заливали 5 л води очищеної та екстрагували протягом 4 годин при температурі 25 °С. Зливали екстракт в приймач. Сировину екстрагували ще двічі в тих же умовах новими порціями екстрагенту по 3 л. Одержані екстракти об'єднували і відстоювали протягом 10-12 годин для видалення дрібних часток сировини та високомолекулярних сполук. Потім екстракт відфільтровували від осаду, концентрували за допомогою ротаційного вакуум-випарного апарату та упарювали в вакуум-сушильній шафі до значення вологості 22,54 %. Вихід кінцевого продукту становив 37,61 %.

Приклад 2.

Урикозуричну дію засобу, одержаного за заявленим способом (далі: густий екстракт плодів аронії), вивчали у дослідках на інтактних мишах-самцях масою 20-25 г в умовах водного навантаження і оцінювали за нирковою екскрецією сечової кислоти (СК) у порівнянні з вихідним станом [4, 5].

В якості препарату порівняння було обрано оліметин - комплексний фітопрепарат, в 1 г якого міститься олії м'яти перцевої 0,017 г, олії терпен-

тинної очищеної 0,0341 г, олії лепехи 0,025 г, олії оливкової 0,9205 г, сірки очищеної 0,0034г [6].

Лабораторних тварин розподілили на 4 групи відповідно до фітопрепарату, що вони одержували, та його дози:

1. Густий екстракт плодів аронії, 200 мг/кг внутрішньошлунково (n=7).

2. Густий екстракт плодів аронії, 1000 мг/кг внутрішньошлунково (n=7)

3. Оліметин, 1 мл/кг внутрішньошлунково (n=9).

4. Контроль, вода очищена внутрішньошлунково (n =7).

Визначали вихідні показники та показники видільної функції нирок після першого введення фітопрепарату, після чого протягом 7 днів внутрішньошлунково один раз на добу вводили досліджувані засоби у вищенаведених дозах після розведення густого екстракту плодів аронії очищеною водою та оліметину оливковою олією. Повторювали дослідження видільної функції нирок: мишей на 2 години поміщали до обмінних кліток, вводили водне навантаження, вимірювали діурез, вміст креатиніну та сечової кислоти у пробах сечі. Розраховували екскрецію сечової кислоти, зміна якої була критерієм активності досліджуваних препаратів, препаратів. Вірогідність відмінностей оцінювали за критерієм Т Вілкоксона. Результати дослідів наведені у таблицях 1, 2.

Таблиця 1

Вплив густого екстракту плодів аронії чорноплідної та препарату порівняння оліметину на екскрецію сечової кислоти у мишей

Група, доза	Екскреція сечової кислоти мкмоль/10,0 за 2 год		
	вихідний стан	після першого введення	після курсового введення
Інтактний контроль	0,12 ±0,01	0,14 ±0,011 +16%	0,15 ±0,01 +25%
Густий екстракт плодів аронії, 200 мг/кг	0,14 ±0,02	0,27 ± 0,05* +92%	0,17 ±0,02 +21%
Густий екстракт плодів аронії, 1000 мг/кг	0,14 ±0,01	0,17 ±0,02 +21%	0,21 ± 0,02* +50%
Оліметин, 1 мл/кг	0,23 ± 0,03	0,31 ±0,08* +35%	0,26 ± 0,05 +13%

* - статистично значущі відмінності (p<0,05) з вихідними показниками, аналіз проведено за парним критерієм Т Вілкоксона

Таблиця 2

Вплив введення густого екстракту плодів аронії чорноплідної та препарату порівняння оліметину на видільну функцію нирок у мишей

Група, доза	Діурез, мл/10,0 за 2 год			Екскреція креатиніну мкмоль/10,0 за 2 год		
	вихідний стан	після першого введення	після курсового введення	вихідний стан	після першого введення	після курсового введення
Інтактний контроль	0,56 ± 0,04	0,59 ± 0,05	0,53 ± 0,04	0,62 ± 0,11	0,50 ± 0,05	0,52 ± 0,05
Густий екстракт плодів аронії, 200 мг/кг	0,61 ± 0,05	0,69 ± 0,03	0,51 ± 0,03*	0,51 ± 0,08	0,52 ± 0,05	0,53 ± 0,08
Густий екстракт плодів аронії, 1000 мг/кг	0,61 ± 0,02	0,52 ± 0,05	0,53 ± 0,04	0,41 ± 0,03	0,40 ± 0,05	0,51 ± 0,06*
Оліметин, 1 мл/кг	0,53 ± 0,05	0,53 ± 0,06	0,64 ± 0,05*	0,44 ± 0,05	0,64 ± 0,21*	0,50 ± 0,07

* - статистично значущі відмінності ($p < 0,05$) з вихідними показниками, аналіз проведено за парним критерієм Т Вілкоксона

Аналіз даних таблиці 1 свідчить, що дія оліметину у дозі 1 мл/кг виявляє незначну урикозуричну активність. Проте вона не є стабільною: спостерігається збільшення виведення сечової кислоти на 35 % лише при першому введенні та повернення до вихідного рівня при курсовому введенні. Густий екстракт плодів аронії вже у дозі 200 мг/кг при одноразовому введенні призводить до збільшення виведення сечової кислоти на 92 %. У дозі 1000 мг/кг густий екстракт плодів аронії характеризувався стабільною урикозуричною дією, виявляючи тенденцію до посилення екскреції сечової кислоти (на 21 %) при одноразовому введенні та достовірно збільшення виведення сечової кислоти (зростання на 50 %) при курсовому введенні.

Аналіз даних таблиці 2 свідчить, що густий екстракт плодів аронії чорноплідної не виявив за умов проведеного дослідження сечогінних властивостей на відміну від оліметину, який збільшував сечовиведення при курсовому введенні на 21 %, що добре узгоджується з його відомими видами активності.

Дані дослідження свідчать про наявність вираженої дозозалежної урикозуричної дії засобу, одержаного за заявленим способом. Густий екстракт плодів аронії чорноплідної може бути безпосередньо застосований при розведенні водою в якості лікувально-профілактичного засобу з урикозуричною дією або використаний в якості активної лікарської субстанції при створенні препаратів у різних лікарських формах.

Заявлений спосіб одержання лікувально-профілактичного засобу з урикозуричною дією є простим, економічно доцільним, здійснюється з використанням стандартного обладнання хіміко-фармацевтичного виробництва, забезпечує одержання з високим виходом ефективного нетоксичного засобу рослинного походження з вираженою урикозуричною дією. Для здійснення заявленого способу існує достатня вітчизняна сировинна база.

Джерела інформації

1. Патент на винахід 76891, Україна, МПК А61К36/23 (2009.01), А61Р13/02 (2006.01), А61Р19/06 (2006.01), заявл. 04.01.2005, опубл. 15.09.2006, Бюл. № 9.

2. Патент на винахід 85892, Україна, МПК А61К36/23 (2006.01), А61К135/00 (2008.04), заявл. 14.02.2007, опубл. 10.03.2009, Бюл. № 5.

3. Фармацевтична енциклопедія / Голова редакції та автор передмови В.П. Черних. - К.: «МОПІОН», 2005. - С. 91.

4. Штриголь С.Ю., Степанова С.І., Товчига О.В. та співавт. Миші як об'єкт досліджень видільної функції нирок // Клінічна фармація. - 2008. - №3. - С.56-60.

5. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. - Барнаул, 1972. - 199 с.

6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей. - 14-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО «Новая волна»: Издатель С.Б. Дидов, 2002. - Т.1. - С 498.