



УКРАЇНА

(19) UA (11) 49162 (13) U
(51) МПК (2009)
A61K 36/00
A61K 9/08
A61P 1/00
A61P 25/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ АДАПТОГЕННОГО ЗАСОБУ

1

2

(21) u200909405

(22) 14.09.2009

(24) 26.04.2010

(46) 26.04.2010, Бюл.№ 8, 2010 р.

(72) КОТОВ АНДРІЙ ГЕОРГІЙОВИЧ, ГУДЗЕНКО
ОЛЕКСАНДР ПАВЛОВИЧ

(73) КОТОВ АНДРІЙ ГЕОРГІЙОВИЧ

(57) 1. Спосіб одержання адаптогенного засобу з рослинної сировини, що включає екстракцію рослинної сировини водно-спиртовим розчином методом перколяції та мацерації, фільтрацію, який **відрізняється** тим, що як рослинну сировину використовують різновікові мітелки колосків і стебла *Avena sativa*, що зібрані у стадії від молочної до молочно-воскової стиглості, екстракцію проводять

при співвідношенні рослинної сировини до екстрагенту як 1-5:7, як екстрагент використовують 60-70% етиловий спирт, отримуючи у готовому продукті співвідношення діючих речовин, мас. %:

флавоноїди 0,02-0,04

екстрактивні сполуки *Avena sativa* 1,30-2,00.

2. Спосіб за п.1, який **відрізняється** тим, що водно-спиртовий розчин екстрактивних сполук *Avena sativa* згущують до густого екстракту або згущують та сушать до сухого екстракту.

3. Спосіб за пп. 1, 2, який **відрізняється** тим, що одержаний засіб застосовують у формі рідкого екстракту або густого екстракту, або сухого екстракту, або таблеток, або капсул, або гранул, або суспензії, або сиропу, або місцево.

Корисна модель відноситься до медицини та хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до розробки та застосування способів одержання адаптогенних лікарських засобів з рослинної сировини.

Проблема підвищення ефективності фармако-терапії втомленості, неврастенії, астеничних станів та інших захворювань, які спричиняють виснаження організму, особливо актуальна в умовах особливостей життя сучасної людини: стреси, гіподинамія, кліматичні, екологічні умови, харчування тощо. Центральне місце у лікуванні цих захворювань займають адаптогени рослинного походження. Серед засобів патогенетичної терапії астено-невротичних станів значне місце належить моно- та комплексним препаратам на основі вівса.

Підвищення розумової та фізичної працездатності під впливом рослинних адаптогенів принципово відрізняється від такого при прийомі стимуляторів фенамінового ряду. Воно значно менше по амплітуді, але не супроводжується виснаженням функціонального і біохімічного резерву. Навпаки, за рахунок оптимізації енергетичного обміну і підвищення його коефіцієнта корисної дії рослинні адаптогени, зокрема препарати вівса, роблять

біохімічні процеси економнішими. Це виражається в поступовому збільшенні об'єму і якості виконуваної роботи, зниженні стомлюваності, прискоренні відновлення після великих навантажень з більш вираженим феноменом суперкомпенсації при навантаженнях в тренуючому режимі.

Трава вівса містить багатий набір флавоноїдов (зокрема, похідних апігеніну, лютеоліну і тріцину), вітексин, полісахариди (авенарін, авенін, авеналін), вітаміни (кислоти нікотинова, аскорбінова і т.д.), органічні кислоти (яблучна, лимонна, щавлева і ін.), стігмастерін, сапоніни, хинон, холін і цілий ряд інших біологічно активних сполук.

Тритерпенові сапоніни, що входять до складу вівса посівного, мають здатність підвищувати неспецифічну резистентність організму до широкого круга несприятливих, зокрема, екстремальних явищ: гіпоксії, стресовим ситуаціям, акліматизації, різноманітним токсичним агентам, інфікуванню і т. п., за рахунок оптимізації енергетичних процесів.

Основний клітинний механізм дії препаратів вівса посівного полягає у поліпшенні енергетики не тільки м'язової, але й інших тканин, а також таких клітин, як лімфоцити, макрофаги, сперматозоїди та ін., і нейронів мозку.

(19) UA (11) 49162 (13) U

Слід зазначити здатність біологічно активних речовин, що входять до складу різних частин вівса, стимулювати імунітет. Це має великий практичний інтерес при інфекційних захворюваннях, а також при прояві інших імунодепресивних станів.

Препарати вівса за рахунок вітаміну Р, що входить до їх складу, усувають і попереджають підвищену крихкість капілярів і проникність стінки не тільки при вітамінній недостатності, але і при запальних процесах, капіляротоксикозах різного генезу, алергіях.

Препаратам вівса властива також седативна дія, що має причинно-наслідковий зв'язок із стабілізацією артеріального тиску і з зменшенням стресогенних впливів на судинноруховий центр.

Згідно наявним у науковій літературі відомостям настоянка вівса, окрім загальнозміцнюючої активності, має також противірусний, протимікробний, протизапальний і десенсибілізуючий ефекти, виявляє жовчо - і сечогінну дію, підвищує апетит і тонізує нервову систему.

Препарати на основі вівса мають різний кількісний і якісний склад здобутих речовин, різноманітні фармакологічні властивості, що обумовлено не тільки використанням різних частин рослини, але й відмінностями технологій їхнього промислового виготовлення.

Відомий спосіб одержання модифікатору біологічних реакцій у організмі ссавця, який здійснюється таким чином. До екстрактора завантажують 100кг суміші подрібненої рослинної сировини: трави чистотілу великого 12-18%, листя і гілок омели білої 12-18%, квітів нагідок лікарських 12-18%, плодів софори японської 8-12%, плодів розторопші плямистої 12-18%, трави вівса посівного 12-18%, коріння півонії незвичайної нахильної 12-18%, заливають 1000л 40% спирту (співвідношення сировина:екстрагент 1:10), екстрагують при перемішуванні протягом 30год. Одержаний екстракт зливають у ємкість і витримують при температурі 5-10°C протягом двох діб, після чого фільтрують і фасують у темні скляні флакони.

Патент України № 20054и, кл. А61К36/00. Оpubл. 15.01.2007, бюл. "Промислова власність", 2007, № 1.

Відомий спосіб одержання лікувально-профілактичного засобу з листя липи *Folia Tilia*. Спосіб включає подрібнення свіжезібраного або висушеного листя липи *Folia Tilia*, яке заготовлено у фазу від початку розпускання бруньок до листопада. Екстракцію здійснюють послідовно водою очищеною та 15-96% спиртом етиловим при температурі 40-90°C методом дрібної мацерації або перколяції при кімнатній температурі протягом 1-168 годин при співвідношенні сировина-екстрагент 1:(5-100). Одержаний водний екстракт фільтрують, згущують і об'єднують з відфільтрованим спиртним екстрактом. Об'єднані водний і спиртний екстракт відстоюють при температурі 5-15°C протягом 24-120 годин в темноті. Виділення суми екстрактних речовин з об'єданого водного і спиртного екстрактів здійснюють його концентрацією до 5-30% повітряно-сухих речовин і сушкою концентрату до отримання сухого екстракту.

Патент Российской Федерации № 2213570, кл. А61К35/78, А61Р1/16, А61Р1/04. Оpubл. офиц. бюл. "Изобретения. Полезные модели" от 10.10.2003.

Відомий спосіб одержання засобу для збільшення захисних і імунних функцій організму з Ехінацеї пурпурової. Спосіб включає екстракцію сировини 35-45%- ним етиловим спиртом в співвідношенні 1:5 відповідно. В процесі екстрагування здійснюють періодично неодноразову дію ультразвуком частотою 22кГц, потужністю 0,4-4кВт, яку чергують з настоюванням. При цьому вміст діючих речовин в цільовому продукті складає: оксикоричневі кислоти в перерахунку на цикорієву кислоту 0,2-0,4%, екстрактивні сполуки 1,5-3,0%.

Патент Российской Федерации № 2261103, кл. А61К35/78. Оpubл. офиц. бюл. "Изобретения. Полезные модели" от 27.09.2005.

Відомий спосіб одержання імуномодуючого засобу з Ехінацеї пурпурової. Спосіб включає триразову екстракцію сировини 40%- ним етиловим спиртом методом мацерації в трьох екстракторах при співвідношенні сировина:екстрагент, яке дорівнює 1:8, причому першу екстракцію здійснюють при кімнатній температурі і дві подальші при нагріванні до 70-80°C протягом 30 хвилин.

Патент Российской Федерации № 2134584, кл. А61К35/78, А61К9/08. Оpubл. офиц. бюл. "Изобретения" от 20.08.1999.

Відомий спосіб одержання настойки Ехінацеї пурпурової, який здійснюється таким чином. - Проводять екстрагування трави Ехінацеї пурпурової 20-70%-ним спиртом етиловим при кімнатній температурі методом багатократної перколяції, одержані екстракти кожного з етапів змішують і одержану суміш екстрактів відстоюють, при цьому перед екстрагуванням траву Ехінацеї пурпурової подрібнюють і прогрівають при температурі 35-40°C протягом 0,5-3,0 годин. При цьому екстрагування здійснюють переважно 40%-ним водним розчином етилового спирту методом п'ятикратної перколяції при загальному співвідношенні сировина:екстрагент 1:5 і при співвідношенні сировина:екстрагент на кожному з етапів перколяції 1:1.

Патент Российской Федерации № 2163138, кл. А61К35/78. Оpubл. офиц. бюл. "Изобретения. Полезные модели" от 20.02.2001.

Відомий спосіб одержання біологічно активного комплексу загальнозміцнюючої дії. Спосіб включає екстракцію висушеного вівса молочної стиглості водним етанолом 35-70% при співвідношенні овес:екстрагент 1:(35-60).

Патент Российской Федерации № 2120800, кл. А61К35/78, А61К9/08. Оpubл. офиц. бюл. "Изобретения" от 27.10.1998.

Відомий спосіб одержання фармацевтичної композиції імуномодуючої та адаптогенної дії. Спосіб включає обробку маткового молочка 1-3мл 70% спиртом, фільтрацію, введення у фільтрат 20-30мл екстракту елеутерококу і настоянки вівса молочно-воскової стиглості до 100мл, перемішування.

Патент Российской Федерации № 2275928, кл. А61К35/64, А61К36/254, А61К36/899, А61Р 43/00.

Опубл. офиц. бюл. "Изобретения. Полезные модели" от 10.05.2006.

Відомий спосіб одержання засобу для підвищення захисних властивостей організму при фізичній і розумовій перевтомі, порушенні функції нирок і печінки, хронічних уповільнених процесах в шлунково-кишковому тракті, змінах в суглобах, цукровому діабеті, недокрів'ї, безсонні, імпотенції, фригідності, фарінгітах, тонзилітах, який здійснюють таким чином. Свіжоскошені або висушені мітелки колосків листя і стебел *Avena sativa* Z. молочної стиглості завдовжки до 20см подрібнюють на дробарці, екстрагують методом перколяції або мацерації 25-75%-ним етиловим спиртом протягом 1-168 годин, екстракт відстоюють при температурі 5-15°C протягом 24-120 годин в темноті. Можливо згущування екстракту до концентрації 5-30% сухих речовин і висушування.

Патент Российской Федерации № 2125462, кл. А61К35/78. Опубл. офиц. бюл. "Изобретения" от 27.01.1999.

Відомий спосіб одержання загальнозміцнюючого засобу. Спосіб включає екстракцію свіжескошених або висушених мітелок колосків і стебел *Avena sativa* Z молочно-воскової стиглості з довжиною стебел до 25см і вологістю 14% 40%-ним етиловим спиртом методом перколяції або мацерації, після додавання етилового спирту настоюють 2,5 годин, екстракт відстоюють в темноті протягом 2 діб при температурі 18°C, потім фільтрують.

Патент Российской Федерации № 2282459, кл. А61К36/899, А61Р43/00. Опубл. офиц. бюл. "Изобретения. Полезные модели" от 27.08.2006.

Відомий спосіб отримання поліфенолів з лузги вівса або подрібненої соломи вівса шляхом додавання води до сировини, нагрівання суміші протягом певного часу, відділення відвару від сировини, випарювання відвару з отриманням сухої маси. Засіб застосовують з метою корекції біохімічних порушень у тварин після експериментального стресу.

Патент України № 9808u, кл. А61К31/05. Опубл. 17.10.2005, бюл. "Промислова власність", 2005, № 10.

Відомий спосіб одержання адаптогенного засобу, який здійснюють таким чином. Екстрагують різновікове листя женьшеню, яке зібране в стадії від цвітіння до відмирання надземних погонів, методом перколяції або мацерації 25-75% спиртом етиловим або дрібною мацерацією водою при температурі 90-95°C. Екстракцію здійснюють протягом 1,5-240 годин при співвідношенні сировини:екстрагент 1:(5-60), з подальшим відстоюванням водно-спиртового розчину різної концентрації або водного розчину екстрактних речовин при температурі 5-10°C протягом 24-72 годин і фільтруванням. Водно-спиртовий розчин різної концентрації або водний розчин екстрактних речовин листя женьшеню згущують до концентрації 5-30% повітряно-сухих речовин або концентрат екстракту висушують до отримання сухого екстракту.

Патент Российской Федерации № 2195950, кл. А61К35/78. Опубл. офиц. бюл. "Изобретения. Полезные модели" от 10.01.2003.

Відомий спосіб одержання адаптогенного засобу шляхом приготування настоянки женьшеню на 70% етиловому спирті при співвідношенні сировина:екстрагент 1:10.

Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т. 1. - Харьков: Торсинг, 1997.- С. 131.

Найбільш близьким до заявляемого є спосіб одержання флавоноїдів, який полягає у тому, що солому вівса або неподрібнену лузгу вівса подрібнюють, заливають у лабораторній ємності 10%-96% розчином спирту у співвідношенні сировина: спирт - 1:30-1:100, нагрівають суміш до 40°C-98°C протягом 1-3 годин, відділяють за допомогою преса настоянку від сировини, настоянку випарюють до 1/2-1/5 початкового об'єму, центрифугують при 1000-10000об/хв. протягом 2-30 хвилин або фільтрують через скловату.

Патент України № 10365u, кл. А61К31/05. Опубл. 15.11.2005, бюл. "Промислова власність", 2005, №11.

До причин, що перешкоджають у аналогах одержанню технічного результату, якого досягають у заявляемому способі, слід віднести складність, тривалість, значну трудомісткість технологічного процесу, наявність термічної обробки напівпродуктів на стадіях упарювання екстрактів, що призводить до розкладання біологічно-активних речовин. Окрім того, якісний та кількісний склад діючих речовин у готовому продукті не дозволяє у достатній мірі підвищити рівень та розширити спектр його специфічної активності.

В основу корисної моделі поставлено завдання створення способу одержання адаптогенного засобу з рослинної сировини шляхом використання необхідних технологічних стадій та операцій у такій послідовності та взаємозв'язку і з такими режимами та параметрами, які б забезпечили спрощення та скорочення технологічного процесу, зменшення його трудомісткості, а також отримання адаптогену, який має тонізуючу дію на ЦНС, активізує обмін речовин, підвищує розумову і фізичну працездатність.

Поставлене завдання вирішується тим, що у способі одержання адаптогенного засобу з рослинної сировини, що включає екстракцію рослинної сировини водно-спиртовим розчином методом перколяції та мацерації, фільтрацію, згідно з корисною моделлю, як рослинну сировину використовують різновікові мітелки колосків і стебла *Avena sativa*, що зібрані у стадії від молочної до молочно-воскової стиглості, екстракцію проводять при співвідношенні рослинної сировини до екстрагенту як 1-5:7, як екстрагент використовують 60-70% етиловий спирт, отримуючи у готовому продукті співвідношення діючих речовин, мас. %:

флавоноїди	0,02-0,04
Екстрактивні сполуки <i>Avena sativa</i>	1,30-2,00

Поставлене завдання вирішується також тим, що у способі, згідно з корисною моделлю, водно-спиртовий розчин екстрактивних сполук *Avena sativa* згущують до густого екстракту або згущують та сушать до сухого екстракту.

Поставлене завдання вирішується також тим, що у способі, згідно з корисною моделлю, одержаний засіб застосовують у формі рідкого екстракту або густого екстракту, або сухого екстракту, або таблеток, або капсул, або гранул, або суспензії, або сиропу, або місцево.

Технічний результат, якого досягають при здійсненні корисної моделі, полягає у створенні способу одержання адаптогенного засобу з рослинної сировини шляхом використання необхідних технологічних стадій та операцій у такій послідовності та взаємозв'язку і з такими режимами та параметрами, які б забезпечили спрощення та скорочення технологічного процесу, зменшення його трудомісткості, а також отримання адаптогенного засобу, який має тонізуючу дію на ЦНС, активізує обмін речовин, підвищує розумову і фізичну працездатність.

Наводимо конкретні приклади здійснення корисної моделі.

Приклад 1.

До екстрактора завантажують відважений і подрібнений овес молочної та молочно-воскової стиглості до розміру частинок 3мм (1кг). Подають на рослину сировину 70% етиловий спирт у кількості (4±0,1)л. Вміст екстрактора залишають настоюватися на 12 годин. Після закінчення часу настоювання відкривають низаний зливний кран екстрактора і збирають витяг у збірник у кількості (2±0,01)л. Аналогічно вищеописаному екстракцію проводять ще 2 рази по 1,5л екстрагенту, настоюванні протягом 12 і 8 годин. Витяг збирають у збірник у кількості (5±0,1)л і передають на стадію відстоювання і фільтрації. Витяг відстоюють на протязі 2 діб при температурі 8°C, після чого фільтрують. Отриманий препарат розфасовують і упаковують. Одержаний по заявляемому способу засіб має наступне співвідношення компонентів, мас. %:

флавоноїди	0,020
екстрактивні сполуки Avena sativa	1,300
70% етиловий спирт	решта

Приклад 2.

Заявляємий спосіб здійснюють аналогічно прикладу 1, отримуючи засіб із таким співвідношенням компонентів, мас. %:

флавоноїди	0,030
екстрактивні сполуки Avena sativa	1,650
70% етиловий спирт	решта

Приклад 3.

Заявляємий спосіб здійснюють аналогічно прикладу 1, отримуючи засіб із таким співвідношенням компонентів, мас. %:

флавоноїди	0,040
екстрактивні сполуки Avena sativa	2,000
70% етиловий спирт	решта

Приклад 4.

Заявляємий спосіб здійснюють аналогічно прикладу 1 при використанні у якості екстрагенту 60% етилового спирту, отримуючи засіб із таким співвідношенням компонентів, мас. %:

флавоноїди	0,028
екстрактивні сполуки Avena sativa	1,620
60% етиловий спирт	решта

Був досліджений вміст екстрактивних сполук у витягу в залежності від концентрації водно-спиртової суміші та терміну екстракції (таблиця 1).

Таблиця 1

Вміст екстрактивних сполуку
витагу в залежності від концентрації
водно-спиртової суміші та часу екстракції

Екстрагент (етиловий спирт)	Термін екстракції, год	Екстрактивні сполуки у витягу, %
40%	24	1,34
	36	1,354
	48	1,358
50%	24	1,49
	36	1,51
	48	1,53
60%	24	1,63
	36	1,65
	48	1,67
70%	24	1,65
	36	1,68
	48	1,72

Аналізуючи одержані дані можна зробити висновки, що оптимальним терміном проведення екстракції є 24-32 години, оптимальним екстрагентом є 60-70% спирт.

Проведено фітохімічне дослідження одержаних зразків (таблиця 2). Об'єктами такого дослідження були: екстрактивні сполуки, флавоноїди, тритерпенові глікозиди (якісно). Дані групи речовин прямо або опосередковано відповідають за біологічну дію препарату.

Ідентифікацію флавоноїдів та тритерпенових глікозидів проводили методом тонкошарової хроматографії наступним чином.

Розчин порівняння: 0,005г рутину Р і 0,005г гіперозиду Р розчиняють у 20мл 96% спирту Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25,0мл.

На лінію старту двох хроматографічних пластинок "Сорбфіл" ПТСХ-АФ-А-УФ або «Silica gel 60» F₂₅₄ (Merck) розміром 6×10см наносять у вигляді смуги розміром 10×3мм по 5мкл препарату і 10мкл розчину порівняння. Пластинку висушують на повітрі протягом 10хв., поміщають у камеру із сумішшю розчинників хлороформ Р - кислота оцтова льодяна Р - метанол Р- вода Р (60:32:12:8) і хроматографують висхідним способом.

Коли фронт розчинників пройде близько 8см від лінії старту, пластинки виймають з камери, висушують у сушильній шафі при температурі від 100°C до 105°C протягом 2хв.

Першу пластинку обприскують реактивом алюмінію хлориду Р, нагрівають при температурі від 100°C до 105°C протягом 5хв. і переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365nm.

На хроматограмі розчину порівняння у нижній половині пластинки мають виявлятися у порядку збільшення значення R_f дві зони жовто-блакитного кольору (рутин, гіперозид).

На хроматограмі препарату мають виявлятися: зона жовто-блакитного кольору нижче зони рутину, зона жовто-блакитного кольору на рівні або декілька нижче зони гіперозиду, на хроматограмі розчину порівняння (флавоноїди).

Допускається наявність інших зон різної величини і забарвлення.

Другу пластинку обприскують розчином анісового альдегіду Р і нагрівають під спостереженням, протягом 5-10 хвилин при температурі від 100 до 105°C.

На хроматограмі розчину порівняння у нижній половині пластинки мають виявлятися у порядку збільшення значення R_f дві зони світло-коричневого кольору (рутин, гіперозид).

На хроматограмі препарату повинні виявлятися дві синьо-зелені зони нижче зони на хроматограмі розчину порівняння рутину (Тритерпенові глікозиди.).

Допускається наявність інших зон різноманітного розміру і кольору.

Кількісне визначення флавоноїдів проводили методом абсорбційної спектрофотометрії таким чином.

Приготування вихідного, розчину: 5,0мл препарату поміщають у мірну колбу місткістю 50мл, доводять об'єм розчину спиртом (60% об/об) Р до позначки і перемішують.

Випробовуваний розчин: 5,0мл вихідного розчину поміщають у круглодонну колбу та випарюють до сухого залишку під зниженим тиском. Одержаний залишок за допомогою 8мл суміші метанол Р - кислота оцтова льодяна Р (10:100) кількісно переносять у мірну колбу місткістю 25мл. Обполіскують круглодонну колбу 3мл суміші мета-

нол Р - кислота оцтова льодяна Р (10:100) і промивні води поміщають у ту саму мірну колбу місткістю 25мл. До одержаного розчину додають 10,0мл розчину, що містить 25,0г/л кислоти борної Р, 20,0г/л кислоти щавлевої Р у кислоті мурашиній безводній Р, і доводять об'єм розчину кислотою оцтовою безводною Р до 25,0мл.

Компенсаційний розчин: 5,0мл вихідного розчину поміщають у круглодонну колбу та випарюють до сухого залишку під зниженим тиском. Одержаний залишок за допомогою 8мл суміші метанол Р - кислота оцтова льодяна Р (10:100) кількісно переносять у мірну колбу місткістю 25мл. Обполіскують круглодонну колбу 3мл суміші метанол Р - кислота оцтова льодяна Р (10:100) і промивні води поміщають у ту саму мірну колбу місткістю 25мл. До одержаного розчину додають 10,0мл кислоти мурашиної безводної Р і доводять об'єм розчину кислотою оцтовою безводною Р до 25,0мл.

Вимірюють не раніше ніж через 30хв. оптичну густину випробовуваного розчину на спектрофотометрі за довжини хвилі 401нм в кюветі з товщиною шару 10мм, відносно компенсаційного розчину.

Вміст суми флавоноїдів (Х) у відсотках, у перерахунку на вітексин розраховують за формулою:

$$X = \frac{D \times 1 \times 50 \times 25 \times 100}{628 \times 100 \times 5 \times 5} = \frac{D \times 50}{628}$$

де D - оптична густина випробовуваного розчину;

628 - питомий показник поглинання вітексину за довжини хвилі 401нм.

Таблиця 2

Фотохімічний аналіз витягу в залежності від концентрації водно-спиртової суміші

Об'єкти вивчення	Екстрагент (етиловий спирт)			
	40%	50%	60%	70%
Екстрактивні сполуки у витягу, %	1,34	1,45	1,62	1,65
Тритерпенові глікозиди (якісно)	+	++	+++	+++
Флавоноїди (якісно)	+	++	+++	+++
Флавоноїди в витягу, %	0,021	0,024	0,0275	0,029
Флавоноїди в перерахунку на екстрактивні сполуки, %	1,57	1,65	1,69	1,75

З таблиці 2 видно, що за вмістом досліджуваних речовин безперечна перевага належить витягу на 60% та 70% спирті.

Для одержання препарату пропонується співвідношення сировина-готовий продукт 1: 5,0-7,0. Як показали фотохімічні дослідження, це дозволить знизити дозу препарату по екстрактивним сполукам, порівняно з препаратом, приготованим у співвідношенні 1:10 у середньому на 30%.

Слід зазначити, що результати проведених досліджень науково-технічної, науково-медичної літератури свідчили про те, що одночасне введення до організму біологічно активних сполук *Avena sativa* Z. молочній стиглості та *Avena sativa* Z. молочна-воскової стиглості повинно знизити фармакологічний ефект. Але, всупереч цим відомостям,

авторами було несподівано встановлено, що при одержанні препарату по заявляемому способу спостерігається прямо протилежний ефект. Обидві сполуки, які включені до однієї фармацевтичної композиції, діють синергічно, проявляючи додаткове посилення адаптогенного ефекту.

Керуючись одержаними результатами експериментальних досліджень, автори розробили препарат Авеол на основі вівса молочної та молочновоскової стиглості, який використовують не тільки як загальнозміцнюючий засіб у комплексній терапії при астеничних станах, при підвищених фізичних навантаженнях, але і під час епідемій грипу і гострих вірусних інфекцій, для профілактики загострення хронічних захворювань дихальних шляхів, органів травлення, сечовивідної системи, при хро-

нічних артритів, цукровому діабеті та інших порушеннях обміну речовин.

З фармако-економічних позицій дуже вигідним є те, що овес посівний широко культивується по всій території України і має достатньо широку сировинну базу для виробництва препарату, який одержують заявляємим способом.

Введення у медичну практику настоянки Авеол, що має численні лікувально-профілактичні властивості, дозволить певною мірою розширити асортимент існуючих фітотерапевтичних загальнозміцнюючих засобів, які відрізняються широконаправленими фармакодинамічними ефектами і практично повною нешкідливістю.

Далі наводимо результати деяких досліджень, що свідчать про переваги засобу Авеол, який одержують згідно заявляемого способу, перед засобом порівняння.

Хронічний стрес у щурів відтворювали за допомогою моделі нервово-м'язової напруги по Сел'є. Досліди проводили на безпородних щурах обох статей, яких було поділено на п'ять груп по 7 тварин: інтактну, контроль 1 (хронічний стрес), контроль 2 (хронічний стрес + спирт етиловий), дослідну (хронічний стрес + Авеол) і референтну (хронічний стрес + настоянка женьшеню). Авеол (412,8мг/кг) і референтний препарат настоянки

женьшеню (3372,30мг/кг) вводили в нативній формі перорально 1 раз на день безпосередньо після завершення стресового впливу в кількості 3,8мл. Тваринам групи „контроль 2” вводили еквівалентну кількість екстрагенту настоянок – 70% спирту етилового.

Енергетичний гомеостаз оцінювали шляхом визначення рівня АТФ, АДФ і АМФ в еритроцитах, концентрації фосфору неорганічного (Фн) в сироватці крові. Про вплив Авеолу і препарату порівняння на стан вуглеводного обміну судили по рівню глюкози, глікогену, піровиноградної кислоти (ПВК) і молочної кислоти (МК) в сироватці крові тварин. Розраховували окислювально-відновний потенціал (ОВП) системи молочно-піровиноградна кислоти.

Результати проведених досліджень (таблиця 3) свідчать, що препарат Авеол попереджає дисбаланс системи аденілових нуклеотидів, а також істотно підвищує вміст АТФ порівняно з групою щурів, що не одержували лікування (контроль 1), на 15%. Більш того, встановлено, що при введенні Авеола рівень АДФ збільшується та не відрізняється від ефекту настоянки женьшеню ($P>0,05$), а концентрація АМФ навіть достовірно перевищує таку порівняно з референтною групою на 10%.

Таблиця 3

Вплив настоянки Авеол і настоянки женьшеню на вміст аденілових нуклеотидів (мкмоль/л) у щурів з хронічним стресом (n=7)

Група тварин	АМФ	АДФ	АТФ
Інтактна	1117,20±29,18	2203,86±43,38	2726,03±40,17
Контроль 1 (стрес)	1453,20±61,17 $P_1<0,01$	1537,50±68,43 $P_1<0,001$	2001,24±94,49 $P_1<0,001$
Контроль 2 (стрес + етанол)	1587,60±60,76 $P_1<0,001$	1741,07±59,04 $P_1<0,001$	2036,70±68,22 $P_1<0,001$
Дослідна (стрес + Авеол)	1303,05±39,02 $P_1<0,01$ $P_2>0,05$ $P_3<0,05$	1899,00±94,17 $P_1<0,05$ $P_2<0,05$ $P_3>0,05$	2351,64±50,56 $P_1<0,001$ $P_2<0,05$ $P_3<0,01$
Референтна (стрес + настоянка женьшеню)	1176,00±35,32 $P_1>0,05$ $P_2<0,01$	1924,29±79,94 $P_1<0,05$ $P_2<0,01$	2658,24±50,86 $P_1>0,05$ $P_2<0,001$

Примітки:

P_1 - дано порівняно з інтактною групою;

P_2 - дано порівняно з контролем 1;

P_3 - дано порівняно з референтною групою.

Вивчення рівня Фн як необхідного компоненту у процесі окислювального фосфорилування, у сироватці крові тварин з хронічним стресом показало, що при введенні Авеолу концентрація цього елементу збільшується на 18% порівняно з щурами, що не одержували лікування, а також знаходиться на одному рівні з референтною групою, на що вказує відсутність достовірних відмінностей між зафіксованими значеннями ($P>0,05$) у цих групах.

Як показали результати дослідження, введення щурам з хронічним стресом екстрагенту дослі-

джуваних настоянок – 70% спирту етилового, не виявляє ніякої енергозберігаючої дії. Таким чином, саме екстрактні речовини з вієса посівного мають стабілізуючу дію на енергетичний гомеостаз шляхом попередження дисбалансу у системі аденілових нуклеотидів і нормалізації вивчаємих показників енергообміну в організмі щурів з хронічним стресом. При цьому практично по всіх оцінюваних параметрах настоянка Авеол знаходиться на рівні використовуваного найближчого аналогу - настоянки женьшеню.

Результати вивчення впливу настоянки Авеол на вуглеводний обмін у щурів з хронічним стресом

представлені у таблиці 4.

Таблиця 4

Вплив настоянки Авеол і настоянка і женьшеню на стан вуглеводного обміну у і дурів з хронічним стресом (n=7)

Група тварин	Показники				
	Глюкоза (ммоль/л)	Глікоген (мг/л)	МК (ммоль/л)	ПВК (мкмоль/л)	ОВП
Інтактна	11,60±0,21	872,73±17,29	0,96±0,02	153,64±6,37	6,33±0,31
Контроль I (стрес)	4,86±0,24 P ₁ <0,001	431,17±9,48 P ₁ <0,001	1,93±0,02 P ₁ <0,001	261,86±11,91 P ₁ <0,001	7,45±0,28 P ₁ <0,05
Контроль 2 (стрес + етанол)	6,11±0,21 P ₁ <0,001 P ₃ <0,01	472,70±9,73 P ₁ <0,001 P ₃ <0,05	1,82±0,02 P ₁ <0,001 P ₃ <0,01	258,86±8,18 P ₁ <0,001 P ₃ >0,05	7,08±0,25 P ₁ >0,05 P ₃ >0,05
Дослідна (стрес + Авеол)	9,89±0,17 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001 P ₃ <0,001 P ₄ <0,01	761,04±15,58 P ₁ <0,01 P ₂ <0,001 P ₃ <0,001 P ₄ >0,05	0,95±0,02 P ₁ >0,05 P ₂ <0,001 P ₃ <0,001 P ₄ >0,05	169,50±8,04 P ₁ >0,05 P ₂ <0,001 P ₃ <0,001 P ₄ >0,05	5,67±0,20 P ₁ >0,05 P ₂ <0,01 P ₃ <0,01 P ₄ >0,05
Референтна (стрес + настоянка Жень-шеню)	8,86±0,24 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	722,07±14,69 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	1,06±0,04 P ₁ >0,05 P ₂ <0,001	162,43±7,09 P ₁ >0,05 P ₂ <0,001	6,60±0,45 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05

Примітки:

P₁ - дано порівняно з інтактною групою;

P₂ - дано порівняно з контролем 1;

P₃ - дано порівняно з контролем 2;

P₄ - дано порівняно з референтною групою.

Встановлено, що фармакопрофілактична дія настоянки Авеол в умовах хронічного стресу реалізується попередженням зниження рівня глюкози і глікогену, і, відповідно, запобіганням розвитку енергодефіцитного стану. Разом з цим, препарат відрізняється запобіганням накопиченню лактату і пірувату, активації анаеробного гліколізу і розвитку метаболічного ацидозу в умовах стресу.

Слід зазначити, що введення щурам з хронічним стресом етанолу (контроль 2) не виявляє позитивного впливу ні на один з проаналізованих параметрів. Отже, встановлена протекторна дія Авеола відносно вуглеводного обміну проявляється саме одержаними по заявляемому способу екстрактивними речовинами з різновікових мітелок

колосків і стебел *Avena sativa*, що зібрані у стадії від молочної до молочно-воскової стиглості.

Толерантність до фізичного навантаження оцінювалася за допомогою методики третбана за допомогою фіксації часу бігу тварин при стимуляції їх постійним електричним струмом з напругою 20В і частотою 50герц. Також для оцінки фізичної працездатності використовували тест плавання з навантаженням, яке фіксували у основи хвоста та становить 10% маси тіла. Як кількісний показник актопротекторної ефективності Авеола реєстрували час стомлення тварин. Тест на тривожність проводили шляхом підвішування лабораторних тварин за хвіст на 30см над лабораторним столом з подальшою фіксацією часу їх нерухомості. Результати одержаних даних наведені у таблиці 5.

Таблиця 5

Вплив настоянки Авеол і настоянки женьшеню на стійкість до фізичних навантажень і тривожність у щурів з хронічним стресом (n=7)

Групи тварин				
Інтактна	Контроль 1 (стрес)	Контроль 2 (стрес + спирт)	Дослідна (стрес + Авеол)	Референтна (стрес + настоянка женьшеню)
Біг на третбані, с.				
34,43±1,58	23,88±1,98 P ₁ <0,01	33,27±1,99 P ₁ >0,05 P ₂ <0,05	46,59±2,98 P ₁ <0,01 P ₂ <0,001 P ₃ >0,05	52,16±2,12 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001
Плавання з навантаженням, хв.				
7,68±0,33	4,22±0,27 P ₁ <0,001	4,25±0,27 P ₁ <0,001 P ₂ >0,05	15,72±0,32 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001 P ₃ >0,05	16,24±0,53 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001
Тест „підвішування за хвіст“, (час нерухомості) с				
4,56±0,17	3,60±0,13 P ₁ <0,01	5,53±0,11 P ₁ <0,01 P ₂ <0,001	8,05±0,33 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001 P ₃ >0,05	8,51±0,17 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001

Примітки:

P₁ - дано порівняно з інтактною групою;

P₂ - дано порівняно з контролем 1;

P₃ - дано порівняно з референтною групою.

У щурів з хронічним стресом достовірно знижується час пробігу тварин на третбані порівняно з інтактною серією в 1,44 рази, в плавальному тесті фізична працездатність зменшується в 1,8 рази. При цьому не відзначається достовірних відмінностей між значеннями цих показників в групі контроль 1 і групі тварин, яким вводили етиловий спирт. У групі контролю 1 достовірно підвищується тривожність щурів, про що свідчить зменшення вивчаемого показника в 1,27 рази.

Профілактичне введення досліджуваної настоянки Авеол у значній мірі збільшує фізичну працездатність і знижує тривожність тварин з хронічним стресом. За ефективністю Авеол знаходиться на одному рівні з настоянкою женьшеню.

Проведені комплексні токсикометричні дослідження препарату Авеол порівняно з настоянкою

женьшеню дозволяють зробити висновок про практично повну нешкідливість досліджуваної настоянки в умовах короткочасної дії на організм тварин, а також її біоеквівалентність з референтним лікарським засобом (IV клас токсичності: "Малотоксичні речовини").

Таким чином, проведені дослідження підтвердили, що заявляємий спосіб одержання адаптогенного засобу з різновікових мітелок колосків і стебел *Avena sativa*, що зібрані у стадії від молочної до молочно-воскової стиглості, має оптимальні технологічні операції, їх послідовність та режими, а одержаний по заявляемому способу адаптогенний засіб виявляє широкий спектр і високий рівень специфічної фармакологічної активності.