



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 98156

(13) C2

(51) МПК

A61K 36/73 (2006.01)

A61K 131/00 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2010 03365

(22) Дата подання заявки: 23.03.2010

(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід: 25.04.2012

(41) Публікація відомостей
про заявку: 26.07.2010, Бюл.№ 14

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: 25.04.2012, Бюл.№ 8

(72) Винахідник(и):

Панова Олена Миколаївна (UA),
Штриголь Сергій Юрійович (UA),
Степанова Світлана Іванівна (UA)

(73) Власник(и):

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002,
Україна (UA)

(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:

Underwood M. Diagnosis and management of
gout. BMJ. - 2006. Vol. 332. № 3, - P. 1315-
1319.

Shi-Fu Mo et al.: Hypouricemic Action of
Selected Flavonoids in Mice: Structure-Activity
Relationships. Biol. Pharm. Bull. - 2007. Vol.
30 . № 8, P.1551-1556.

UA 76891 C2, 15.09.2006 (3 стор.).

UA 24504 U, 10.07.2007 (4 стор.).

UA 14976 U, 15.06.2006 (4 стор.).

UA 41049 U, 27.04.2009 (7 стор.).

WO0033667 A2, 15.06.2000 (35 стор.).

US 20010020009 A1, 06.09.2001(18 стор.).

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ, ПОВ'ЯЗАНИХ З ПОРУШЕННЯМ ОБМІНУ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ

(57) Реферат:

Винахід належить до фармації та медицини, а саме до способів лікування та профілактики станів, асоційованих з порушенням обміну сечової кислоти, з використанням засобів рослинного походження. Спосіб здійснюють шляхом призначення як рослинного безпечного засобу соку черешні (*Cerasus avium* (L.) Moench), що дозволяє ефективно і без сторонніх ефектів при тривалому вживанні знижувати рівень сечової кислоти та забезпечувати її ниркову екскрецію. Сік з плодів черешні у добовій дозі не менше 5 мл/кг призначають хворим з порушенням обміну сечової кислоти до ефективного зниження або нормалізації вмісту сечової кислоти.

UA 98156 C2

Винахід належить до фармації та медицини, а саме до способів лікування та профілактики станів, що асоційовані з порушенням обміну сечової кислоти (СК) з використанням засобів рослинного походження.

З порушенням обміну СК, а саме з гіперурікемією пов'язані такі широко розповсюджені захворювання, як подагра, нефролітіаз, гіпертонічна хвороба та інші патології серцево-судинної системи [1]. Ці захворювання характеризуються хронічним перебігом, тому при їх лікуванні більш доцільним є використання відносно безпечних навіть при тривалому прийомі препаратів лікарських рослин (ЛР). Пошук нових лікарських засобів саме на основі ЛР є актуальним.

Відомий на сучасному фармацевтичному ринку синтетичний лікарський препарат алопуринол (алогексал), що є структурним аналогом гіпоксантину і чинить виражену гіпоурікемічну дію, зумовлену інгібуванням ксантиноксидази [2]. Показанням до застосування алопуринолу є захворювання, що супроводжуються гіперурікемією, в тому числі первинна та вторинна подагра, сечокам'яна хвороба (з утворенням уратів), патологічні стани, які викликані посиленням розпадом нуклеопротейдів та підвищенням вмісту СК у крові. Препарат призначають у дозі від 100 мг до 800 мг на добу для дорослих. Дітям у віці до 6 років препарат призначають у дозі 5 мг/кг маси тіла на добу, від 6 до 10 років - 10 мг/кг на добу. Кратність прийому - 3-4 рази на добу.

Проте алопуринолу притаманна велика частота проявів побічної дії (що сягає 20 %) [3]: з боку ШКТ (нудота, біль в області живота, діарея, гепатит, порушення функцій печінки з підвищенням трансаміназ крові), з боку крові (тромбоцитопенія, еозинофілія, лейкопенія, лейкоцитоз, апластична та гемолітична анемія, ретикулоцитоз, лімфаденопатія), з боку нервової системи (неврит, порушення сну, депресія, амнезія), з боку порушень зору (катаракта, кон'юнктивіт, амбліопія, екзантема), з боку нирок (інтерстиціальний нефрит, гематурія, протеїнурія), з боку статевих систем (зниження лібідо, гінекомастія), з боку серцево-судинної системи (перикардит, брадикардія, вазодилатація, тромбофлебіт, міалгія), а також лихоманка та бронхоспазм [2].

Існують також засоби рослинного походження, що впливають переважно на виведення сечових конкрементів, але не втручаються в системний обмін СК.

Відомий комплексний препарат фітоліт [2] у формі таблеток з вмістом екстракту гірчаку звичайного, звіробію, хвощу польового та авісан. Препарат має спазмолітичну, діуретичну, знеболюючу та протизапальну дію. Фітоліт призначають при лікуванні та профілактиці сечокам'яної хвороби перед їжею звичайно по 2-3 таблетки тричі на добу. Тривалість курсу лікування становить 20-30 діб.

Проте при лікуванні фітолітом можливе виникнення диспепсичних явищ у вигляді нудоти та відчуття дискомфорту в епігастральній області.

На відміну від препаратів у твердих лікарських формах (таблетках, капсулах) вищу біодоступність при лікуванні мають препарати у формі рідини.

Відомий рідкий препарат рослинного походження уролесан [2], який містить олію піхтову, олію м'яти перцевої, олію касторову та екстракти насіння моркви дикої, шишок хмелю, трави материнки звичайної. Препарат призначають при сечокам'яній та жовчокам'яній хворобі, гострих та підгострих калькульозних пієлонефритах та холециститах, дискінезії жовчних шляхів. Уролесан чинить спазмолітичну дію, сприяє відходженню каменів у сечових шляхах, зменшує запальні явища, підсилює жовчоутворення та жовчовиведення. Препарат призначають всередину по 8-10 крапель на шматочку цукру тричі на добу. Курс лікування від 5 днів до 1 місяця.

При передозуванні препарату або підвищеній чутливості можливі нудота, запаморочення голови.

Задача винаходу є створення нового способу лікування станів, пов'язаних з порушенням обміну СК, який шляхом призначення як рослинного безпечного засобу соку черешні (*Cerasus avium* (L.) Moench) дозволяє ефективно і без побічних ефектів при тривалому вживанні знижувати рівень СК та забезпечувати її ниркову екскрецію.

Поставлена задача вирішується таким чином, що у способі лікування та профілактики захворювань, пов'язаних з порушенням обміну СК, шляхом призначення засобу з гіпоурікемічною дією, винаходом передбачено, що як останній призначають сік з плодів черешні (*Cerasus avium* (L.) Moench) у добовій дозі не менше 5 мл/кг до ефективного зниження або нормалізації вмісту СК у крові.

Черешня (*Cerasus avium* (L.) Moench) - представник родини рожевих (Rosaceae), сировина якого є перспективним об'єктом для фармакологічного дослідження. У народній медицині знайшли застосування плодоніжки та свіжі плоди черешні, які мають загально зміцнюючі властивості, підвищують апетит. Корисно вживати плоди при недовіжності, запорах, пов'язаних із

слабкою перистальтичною активністю кишечника, а плоди з темним забарвленням - при атеросклерозі та гіпертонії [4].

Авторами досліджений вплив соку черешні на рівень СК у крові та на її ниркову екскрецію.

5 Як засіб лікування та профілактики станів, пов'язаних з порушенням обміну СК, при здійсненні заявленого способу використовують свіжий або консервованний сік черешні бажано темних сортів. Як консерванти можуть бути використані відповідні фармацевтично прийнятні речовини, що суттєво не впливають на хімічний склад соку, наприклад спирт етиловий.

10 В результаті проведених численних експериментів було визначено ефективну добову дозу соку черешні при здійсненні заявленого способу, яка становить не менше 5 мл/кг. Необхідний термін лікування визначається у залежності від стану хворого, рівня СК у крові.

Всі параметри заявленого способу визначені експериментальним шляхом є новими, не відомими з джерел інформації.

15 Спосіб здійснюють наступним чином. Хворим з порушенням обміну СК у комплексному лікуванні або у профілактичному режимі призначають свіжий або консервований сік черешні у добовій дозі не менше 5 мл/кг до ефективного зниження або нормалізації рівня СК у крові.

Винахід ілюструється наступним прикладом.

Приклад.

20 Вивчення впливу соку черешні на вміст СК крові проводили у співставленні з препаратом порівняння алопуринолом (на моделі гіперурікемії, викликаній інгібуванням урикази оксонатом калію, одночасно з вивченням виведення СК з сечею [5]. Лабораторних тварин (інтактні щури-самці масою 200-300 г.) розподілили на 4 групи відповідно до одержаного препарату та його дози:

1. оксонат калію, внутрішньочеревинно, 250 мг/кг, (n=10).
2. сік черешні, 1 мл/кг+оксонат калію, 250 мг/кг, (n=6).
- 25 3. сік черешні, 5 мл/кг+оксонат калію, 250 мг/кг, (n=5).
4. алопуринол, 10 мг/кг+оксонат калію, 250 мг/кг, (n=7).

Для визначення гіпоурікемічної активності використано режим профілактичного введення соку черешні, його вводили внутрішньошлунково протягом 7 днів (з консервованого соку попередньо відганяли спирт та доводили об'єм очищеною водою). Препарат порівняння алопуринол вводили внутрішньошлунково у вигляді суспензії у дозі 10 мг/кг.

30 Визначали вихідний вміст СК крові та її вихідну ниркову екскрецію [6, 7]. Гіперурікемію моделювали за допомогою оксонату калію через 30 хв. після останнього введення соку черешні або алопуринолу. Через 2 години, коли вміст СК крові набуває максимуму, вдруге визначали вміст СК крові та її ниркову екскрецію.

35 Як показники гіпоурікемічної дії вибрано зменшення приросту вмісту СК крові та збільшення приросту її ниркової екскреції відносно контрольної групи. Вірогідність відмінностей визначали за критерієм t Ст'юдента. Результати дослідження наведені у таблиці.

Таблиця

Вплив у відповідності з заявленим способом соку черешні на обмін СК у щурів в умовах інгібування урикази оксонатом калію, $M \pm m$

Група	Кількість тварин	Доза дослід. препарату	Приріст вмісту СК у крові відносно вихідного стану, %	Приріст екскреції СК відносно вихідного стану, %
Контрольна група, оксонат калію	10	250 мг/кг	248±39,5	977±219
Сік черешні + оксонат калію	6	1 мл/кг	258±20,0 [#]	954±141
Сік черешні + оксонат калію	5	5 мл/кг	134±19,5*	1789±404 [#]
Алопуринол + оксонат калію	7	10 мг/кг	167±30,0	640±124

Примітки. Вірогідні відмінності (за критерієм t Ст'юдента) між контрольною групою та групами тварин, що одержували сік черешні:

* - $p < 0,05$; між групою, що одержувала алопуринол, та групою, що одержувала сік черешні: [#] - $p < 0,05$.

Аналіз даних таблиці підтверджує відому особливість фармакодинаміки алопуринолу, яка полягає у тому, що його гіпоурикемічна дія реалізується через зменшення утворення СК. Свіжий сік черешні починає діяти у дозі 5 мл/кг та значною мірою реалізує гіпоурикемічну дію через підвищення ниркової екскреції СК. Проте за приростом рівня СК крові відносно вихідного стану сік черешні у дозі 5 мл/кг перевищує за активністю алопуринол.

Результати свідчать, що сік черешні, у відповідності з заявленим способом чинить виражену гіпоурикемічну дію, за якою у дозі 5 мл/кг перевищує алопуринол.

Таким чином, заявлено спосіб лікування та профілактики захворювань, асоційованих з порушенням обміну СК з використанням соку черешні як гіпоурикемічного засобу. Заявлений спосіб сприяє підвищенню безпеки фармакотерапії, оскільки сік черешні як засіб з вираженою гіпоурикемічною активністю відрізняється м'якою дією, низькою токсичністю, мінімальним ступенем вираженості побічних ефектів, що дозволяє застосовувати його протягом тривалого часу.

Джерела інформації:

1. Маршалл В.Дж. Клиническая биохимия / Пер. с англ. - М. - СПб.: «Издательство БИНОМ» - «Невский Диалект», 1999. - 368 с. С. 301-308.

2. Компендиум 2008 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2006. - Т.1. - С. Л-56 - Л-57.; ТИС. Л-1521 - Л-1522; ТПС. Л-1474.

3. Underwood M. Diagnosis and management of gout // BMJ. - 2006. Vol. 332. № 3, - P. 1315-1319.

4. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / ред. А.М. Гродзинський. - К.: Вид-во «УРЕ» ім. М.П. Бажана, УВКЦ «Олімп», 1992. - С. 466

5. Shi-Fu Mo Hypouricemic Action of Selected Flavonoids in Mice: Structure-Activity Relationships / Shi-Fu Mo, Feng Zhou, Yao-Zhong Lv, Qing-Hua Hu, Dong-Mei Zhang, Ling-Dong Kong // Biol. Pharm. Bull. - 2007. Vol. 30. № 8. - P. 1551-1556.

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

7. Клінічна біохімія / Тимошенко О.П., Вороніна Л.М., Кравченко В.М. та ін. / За ред. О.П. Тимошенко. - К.: ВД "Професіонал", 2005. - 288 с.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Спосіб лікування та профілактики захворювань з порушенням обміну сечової кислоти, шляхом призначення засобу з гіпоурикемічною дією, який **відрізняється** тим, що як останній призначають сік з плодів черешні (*Cerasus avium* (L.) Moench) у добовій дозі не менше 5 мл/кг до ефективного зниження або нормалізації вмісту сечової кислоти у крові.