



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **145963** (13) **U**

(51) МПК (2021.01)

**A61K 36/00**

**A61K 36/53** (2006.01)

**A61P 17/18** (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ"

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2020 03965</b>	(72) Винахідник(и): <b>Ковальов Володимир Миколайович (UA), Погребняк Вікторія Василівна (UA), Демешко Ольга Володимирівна (UA), Домарьов Анатолій Павлович (UA), Загайко Андрій Леонідович (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>01.07.2020</b>	
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: <b>14.01.2021</b>	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: <b>13.01.2021, Бюл.№ 2</b>	(73) Володілець (володільці): <b>НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)</b>

## (54) ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИЙ ЗАСІБ З АНТИОКСИДАНТНОЮ ДІЄЮ

### (57) Реферат:

Лікувально-профілактичний засіб з антиоксидантною активністю на основі рослинної сировини листя смородини чорної, листя вістерії китайської, листя ожини кустистої, листя суниці садової та трави іван-чаю, у співвідношенні 1:1:3:3:2 відповідно, виконаний у формі сухого екстракту, з використанням води як екстрагенту, при співвідношенні сировина-екстрагент 1:10 та кверцетину у співвідношенні сухий екстракт-кверцетин 40:3.

UA 145963 U

UA 145963 U

Корисна модель належить до фармації та медицини, а саме до засобів рослинного походження з антиоксидантною дією.

5 Неприятливе зовнішнє середовище, поганий клімат, шкідливі умови виробництва і коливання температур - фактори, які можуть сприяти виникненню вільних радикалів у організмі людини. Вільні радикали - це результат неправильних процесів, які відбуваються всередині організму у результаті життєдіяльності людини. Вони проникають не тільки в клітинні мембрани органів, але і в ДНК, це в свою чергу може призвести до серйозних захворювань.

10 Щороку поповнюється список захворювань, викликаних впливом вільних радикалів. Це ризик виникнення ракових пухлин, захворювання серця і судин, захворювання очей, зокрема катаракта, а також артрити та інші деформації кісткової тканини. Для нейтралізації дії шкідливих вільних радикалів в клітинах еволюціонували як ферментативні, так і неферментативні системи антиоксидантного захисту.

Тим не менш, в патофізіологічних умовах, антиоксидантні системи можуть виявитись недостатньо ефективними. Таким чином, розвивається оксидативний стрес.

15 В загальній медичній практиці як антиоксиданти застосовуються такі препарати, як вітамінні (токоферол та аскорбінова кислота), тваринного походження ("Церебrolізин" та "Актовегін") та амінокислоти (глутамінова кислота та аргінін). Задачею корисної моделі є створення нового засобу рослинного походження з достовірною антиоксидантною дією з доступної сировини за простою технологією.

20 Поставлена задача вирішується тим, що лікувально-профілактичний засіб з антиоксидантною активністю на основі рослинної сировини листя смородини чорної, листя вістерії китайської, листя ожини кустистої, листя суниці садової та трави іван-чаю, у співвідношенні 1:1:3:3:2 відповідно, виконаний у формі сухого екстракту, з використанням води як екстрагенту при співвідношенні сировина-екстрагент 1:10 та кверцетину у співвідношенні 40:3. Антиоксидантний збір містить флавоноїди, гідроксикоричні кислоти, полісахариди, глікозиди, дубильні речовини, кумарини, сапоніни тритерпенової природи. Методами хроматографії на папері зі стандартними зразками ідентифіковано амінокислоти: триптофан, валін, метіонін, аргінін, гістидин, лейцин та треонін.

30 Заявлений засіб отримують екстрагуванням антиоксидантного збору гарячою водою на водяній бані зі зворотним холодильником. Екстракцію проводять тричі. Перша екстракція проводиться дві години, дві інші - 30 хвилин. Витяги об'єднують, фільтрують і упарюють до сухого екстракту. Вихід сухого екстракту зі збору складає 24,6 %.

До сухого екстракту вводиться кверцетин у співвідношенні сухий екстракт-кверцетин 40:3. Отриманий сухий екстракт являє собою кристалічний порошок жовто-коричневого кольору.

35 Одержаний сухий екстракт стандартизують за вмістом вологи не більше 8 %, золи не більше 8 %, та за такими числовими показниками, як сума флавоноїдів не менше 10 % та дубильні речовини не менше 22 % у перерахунку на пірогалол.

Заявлений спосіб пояснюється наступними прикладами.

40 Приклад 1. 100,0 г антиоксидантного збору вміщували у колбу зі шліфом, заливали 1000 мл гарячої води з урахуванням поглинання води сировиною, і екстрагували на киплячій водяній бані зі зворотним холодильником. Екстракцію проводили тричі до повного вилучення біологічно активних речовин зі збору. Першу екстракцію проводили дві години, дві інші - по 30 хвилин з подальшим упарюванням до сухого залишку. Вихід сухого екстракту зі збору склав 24,6 %.

45 Приклад 2. Антиоксидантну активність сухого екстракту з листя смородини чорної, листя вістерії китайської, листя суниці садової, листя ожини кустистої, трави іван-чаю та додатково з кверцетином вивчали на моделі оксидативного стресу що відтворювали протягом 14 діб. Дослід виконували на 40 самицях білих нелінійних щурах масою 200-240 г.

50 Оскільки довгострокові депресивні стани й хронічний стрес викликають генералізовані зміни в організмі з порушенням внутріклітинного гомеостазу, метаболізму та проантиоксидантного балансу, досліджуваний препарат було доцільно вивчити на моделі глюкокортикоїд-індукованого окислювального стресу.

55 Тварини були поділені порівну на 5 експериментальних груп. Глюкокортикоїд - індукований окислювальний стрес моделювали згідно зі стандартною методикою шляхом щоденного внутрішньо-шлункового введення преднізолону в дозі 50 мг/кг протягом 14 діб. Через 3 години після кожного отримання преднізолону тваринам внутрішньо-шлунково вводили сухий екстракт з кверцетином в дозах 100 й 200 мг/кг та аскорбінову кислоту (як препарату порівняння) в дозі 100 мг/кг, що були розчинені в 1 мл води очищеної. Інтактним тваринам вводили відповідну кількість води очищеної для відтворення рівних умов експерименту.

60 На 15-у добу тварин (що були заздалегідь позбавлені вільного доступу до їжі) виводили з експерименту декапітацією під хлороформним наркозом, відбирали кров для отримання

сироватки та препарували й забирали верхній центральний сегмент печінки для отримання гомогенату. Отриманий біологічний матеріал щурів досліджували на кількісний вміст антиоксидантних та прооксидантних маркерів згідно зі стандартними методиками.

Для оцінки стану антиоксидантної системи тварин в гомогенаті печінки й сироватці крові визначали: вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів (дієнові кон'югати (ДК) і продукти, що реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК-реактанти)). Маркери активності антиоксидантної системи: відновлений глутатіон (ВГ) і активність каталази визначали в гомогенаті тканин печінки.

Експериментальні дані були опрацьовані, методами варіаційної статистики з використанням стандартного пакету програм "Statistica 6.0" за допомогою t-критерію Ст'юдента для незалежних вибірок. Вірогідною вважалася різниця на рівні значущості  $p < 0,05$  (вираховували середнє арифметичне та його стандартну похибку).

З метою виявлення змін показників, що вивчались, їх вивчали у контрольних і дослідних тварин після 14-ти діб.

Результати досліджень наведені у таблиці.

Інтенсивність протікання перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) визначали за вмістом первинних та кінцевих продуктів - дієнових кон'югатів (ДК) та ТБК-реактивів відповідно.

Про стан антиоксидантної системи судили за активністю основних компонентів ферментативної ланки - каталази та глутатіону відновленого.

Отримані результати вказують, що в модельованих умовах експерименту відмічається різка активація процесів утворення та накопичення продуктів ліпопероксидації, що проявляється у зростанні вмісту ДК та ТБК-реактивів (таблиця). Як видно з таблиці, в контрольній групі тварин рівень ДК і ТБК-реактивів підвищується в порівнянні з інтактною серією тварин, в той час як у референтній та дослідних групах величина даного показника вірогідно нижче значень, отриманих у контрольних щурів.

Результати щодо вивчення стану прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в площині рівня та активності основних компонентів антиоксидантної системи представлені в таблиці 1.

Отримані експериментальні дані свідчать, що в контрольній групі тварин спостерігається достовірне зниження активності каталази ( $p < 0,05$ ) у сироватці крові порівняно з інтактними тваринами. Введення ж досліджуваного засобу реалізується збереженням активності ферменту майже на рівні референтного лікарського засобу.

Дослідження впливу досліджуваного засобу на рівень основного компонента антиоксидантної системи - глутатіону відновленого дозволяє стверджувати про здатність сухого екстракту коригувати вміст глутатіону в бік збільшення рівня останнього у дослідних тварин за умов експерименту.

Переваги запропонованого засобу:

1. Доступність сировини, що зумовлена достатньою сировинною базою листя смородини чорної, листя вістерії китайської, листя суниці садової, листя ожини кустистої та трави іван-чаю в Україні.
2. Можливість виробництва ЛЗ, що буде доступним за ціною для усіх категорій населення.
3. Виражена антиоксидантна активність на фоні прийнятного профілю безпечності застосування у пацієнтів усіх вікових груп.

Висновки:

1. Результати комплексних досліджень in vivo свідчать про виражену здатність сухого екстракту з кверцетином зменшувати інтенсивність процесів ПОЛ, що реалізується попередженням накопичення первинних та кінцевих продуктів ліпідперекисного окиснення.

2. Антиоксидантні властивості сухого екстракту обумовлені також впливом на основні компоненти антиоксидантної системи, а саме: активність каталази на рівень глутатіону відновленого.

3. У досліджуваного антиоксидантного збору в дозі 100 мг/кг був виявлений помірний антиоксидантний ефект й часткова нормалізація окремих показників, а у досліджуваного антиоксидантного збору в дозі 200 мг/кг був помічений значний антиоксидантний ефект, що був порівняний з ефективністю референтного зразка - аскорбінової кислоти.

Таким чином, заявлено новий лікувально-профілактичний засіб з антиоксидантною активністю на основі рослинної сировини та кверцетину. Засіб вважається ефективним. Заявлений засіб одержують за простою технологією на стандартному обладнанні хіміко-фармацевтичного підприємства.

Джерела інформації:

1. Лікарський засіб з антиоксидантною дією, створений на основі листя *malva sylvestris*. Тернинко І.І., Немятих О.Д., Онищенко У.Є., Лазарчук О.О. № патента 105593, опубліковано 26.05.2014. МПК: А61К36/00.

2. Засіб з рослинної сировини, що проявляє антиоксидантну та гіполіпідемічну дії. Ромасько В.В., Ковальов І.П. № патента 66499, опубліковано 17.05.2004. МПК: А61К 36/25.

Таблиця

Показник	Інтактний контроль	Контрольна патологія	ЗА-Фіто+К 100 мг/кг	ЗА-Фіто+К 200 мг/кг	Аскорбінова кислота 100 мг/кг
Дієнові кон'югати в ГП (нмоль/мг)	2,86±0,22	3,84±0,28*	3,35±0,18**	3,07±0,21**	3,12±0,12**
Дієнові кон'югати в СК (нмоль/мл)	13,62±0,74	18,48±1,02*	15,37±0,92**	14,26±0,75**	14,16±0,78**
ТБК-реактанти (нмоль/мг) в ГП	0,22±0,04	0,40±0,08*	0,35±0,03*	0,28±0,03**	0,26±0,04**
ТБК-реактанти (нмоль/мл) в СК	1,36±0,12	1,96±0,10*	1,54±0,08**	1,51±0,07**	1,48±0,16**
Відновлений глутатіон (мг/г)	2,62±0,24	1,42±0,20*	1,90±0,09*/**	2,10±0,12**	2,05±0,2**
Активність каталази (пит. акт./мг)	0,29±0,02	0,12±0,04*	0,14±0,07*	0,19±0,03*/**	0,22±0,02*/**

Примітка:

\* - відмінність вірогідна, відносно значень тварин групи контрольної патології ( $p < 0,05$ );

\*\* - відмінність вірогідна, відносно значень тварин групи інтактного контролю ( $p < 0,05$ );

ГП - гомогенат печінки;

СК - сироватка крові;

К - кверцетин.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

10 Лікувально-профілактичний засіб з антиоксидантною активністю на основі рослинної сировини листя смородини чорної, листя вістерії китайської, листя ожини кустистої, листя суниці садової та трави іван-чаю, у співвідношенні 1:1:3:3:2 відповідно, виконаний у формі сухого екстракту, з використанням води як екстрагенту, при співвідношенні сировина-екстрагент 1:10 та кверцетину у співвідношенні сухий екстракт-кверцетин 40:3.

15