



УКРАЇНА

(19) UA (11) 76891 (13) C2

(51) МПК

A61K 36/23 (2006.01)

A61P 13/02 (2006.01)

A61P 19/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

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

1

2

(21) a200500108

(22) 04.01.2005

(24) 15.09.2006

(46) 15.09.2006, Бюл. №9, 2006р.

(72) Товчига Ольга Володимирівна, Штриголь Сергій Юрійович, Степанова Світлана Іванівна

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(56) Лікарські рослини. - Енциклопедичний довідник, 1990. - С. 487

Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Rutaceae - Elaeagnaceae. - Л., 1988. - С.69 GB A 2355189 18.04.01

(57) Лікувально-профілактичний засіб з урикозуричною дією на основі рослинної сировини, який відрізняється тим, що виконаний у формі 20% настійки яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) на 70% спирті етиловому.

Винахід 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 порушеннями процесів обміну речовин, в т. ч. пуринового обміну, та сечокам'яної хвороби. Ці захворювання характеризуються хронічним перебігом, тому особливо доцільним є використання фітопрепаратів, що відзначаються високим ступенем безпечності навіть при тривалому застосуванні. В той же час, асортимент препаратів даної групи є досить обмеженим, практично відсутні засоби рослинного походження, що виявляють селективний вплив на виділення сечової кислоти. Важливість індивідуалізації терапії нефролітіазу залежно від характеру конкрементів і клінічної ситуації обумовлює актуальність створення фітопрепаратів з урикозуричною активністю.

Синтетичні препарати, що посилюють екскрецію сечової кислоти, мають деякі негативні риси.

Відомий засіб етамід (що є похідним сульфобензойної кислоти) гальмує реабсорбцію сечової кислоти в ниркових каналцях, сприяє її виділенню з сечею і зниженню вмісту в крові [1]. Препарат застосовують для лікування подагри та інших патологічних станів, що супроводжуються накопиченням сечової кислоти в організмі (поліартрити з порушеннями пуринового обміну, сечокам'яна

хвороба з утворенням уратів). Форма випуску: таблетки по 0,35г.

Проте, етамід може чинити негативний вплив на функцію нирок, викликати побічні ефекти у вигляді дизурії та диспепсії. Протипоказаннями до призначення є тяжкі захворювання нирок та печінки.

Відомі також засоби уродан і магурліт, дія яких засновується на підвищенні рН сечі (створення лужної реакції) й збільшенні розчинності уратних конкрементів [1].

Уродан являє собою суміш наступного складу: піперазину фосфату - 2,5 частини, гексаметилентетраміну - 8 частин, натрію бензоату - 2,5 частини, літію бензоату - 2 частини, натрію фосфату (двозаміщеного) - 10 частин, натрію гідрокарбонату - 37,5 частини, кислоти виннокам'яної - 35,6 частини, цукру - 1,9 частини. Засіб застосовують для лікування подагри, сечокам'яної хвороби, спонділоартритів, хронічних поліартритів. Форма випуску: гранули, легко розчинні у воді з виділенням вуглекислого газу, по 100,0г у склянках або поліетиленових пакетах.

Магурліт являє собою суміш наступного складу: калію цитрату - 0,794г, натрію цитрату - 0,723г, кислоти лимонної - 0,27г, магнію цитрату - 0,18г, піридоксину гідрохлориду - 0,008г. Даний препарат випускається у формі гранул.

Застосовують з метою розчинення й попередження повторного утворення сечових каменів у випадках, коли рН сечі стабільно нижча за 5,5.

(13) C2

(11) 76891

(19) UA

Протипоказання до призначення магурліту: інфекційні процеси сечовивідних шляхів, недостатність кровообігу.

Препарати уродан і магурліт містять значну кількість іонів натрію, надходження яких до організму може призвести до накопичення рідини, порушення діяльності серцево-судинної системи, підвищення артеріального тиску. До складу магурліту також входить калію цитрат, що може чинити подразливу дію. Уродан містить натрію гідрокарбонат, який змінює кислотність шлункового соку й порушує процеси травлення, а також літію бензоат, що негативно впливає на функцію щитоподібної залози. Застосування препаратів у формі розчинних гранул не завжди є зручним для пацієнта.

У якості прототипу обраний комплексний фітопрепарат оліметин [1,2], що містить в 1,0г олії м'яти перцевої - 0,017г, олії терпентинової очищеної - 0,0341г, олії ефірної айру - 0,025г, олії оливкової - 0,9205г, сірки очищеної - 0,0034г. Даний лікарський засіб сприяє відходженню дрібних сечових конкрементів, характеризується поєднанням спазмолітичних, деяких діуретичних та протизапальних властивостей. Застосовується для лікування й профілактики сечокам'яної хвороби.

Протипоказання до призначення: наявність конкрементів великого розміру, порушення відтоку сечі, гострі та хронічні гломерулонефрити, виразкова хвороба шлунка.

Проте, урикозурічна дія оліметину не є специфічною та стабільною - в деяких випадках живання даного препарату може призвести до зниження або незначного підвищення екскреції сечової кислоти. Недоліками оліметину також можна вважати складність технологічного процесу одержання капсул, утруднення їх прийому при порушеннях акту ковтання, можлива подразнювальна дія ефірних олій на шлунково-кишковий тракт.

Завданням винаходу є створення нового засобу рослинного походження, який забезпечує достовірне підвищення екскреції сечової кислоти, шляхом використання надземної частини яглиці звичайної (*Aegorodium podagraria* L.) у якості сировини.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що лікувально-профілактичний засіб з урикозурічною дією у відповідності з винаходом виконаний у формі 20% настойки яглиці звичайної на 70% спирті етилового. Заявлений засіб у формі настойки є практично єдиним рослинним препаратом з подібною дією.

Яглиця звичайна (*Aegorodium podagraria* L.) - багаторічна трав'яниста рослина родини селерові (Ariaceae), є перспективним об'єктом для фармакологічного вивчення. В літературних джерелах наявні деякі відомості про хімічний склад яглиці [3], її діуретичні властивості та застосування в народній медицині для лікування захворювань нирок, сечового міхура, подагри, ревматизму [4]. Однак,

інформація щодо впливу яглиці звичайної на екскрецію сечової кислоти відсутня.

Заявлений засіб отримують методом дробної мацерації 70% спиртом етиловим у співвідношенні сировина: екстрагент 1:5. Вибір екстрагенту обумовлений тим, що спирт етиловий зазначеної концентрації екстрагує максимальну кількість фенольних сполук, які є однією з найважливіших груп біологічно активних речовин яглиці звичайної й, вірогідно, обумовлюють її фармакологічну активність.

Заявлений засіб одержують простим, доступним способом.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1

Повітряно-суху сировину - надземну частину яглиці звичайної - подрібнювали до розмірів часток, які проходять крізь сито з діаметром отворів 2мм. На 100,0г сировини брали 500мл спирту етилового 70%, кількість екстрагенту збільшували з урахуванням коефіцієнту поглинання сировини, який дорівнює 2, таким чином, об'єм спирту становив 700мл. Відповідно до обраного методу загальну кількість екстрагенту ділили на дві частини. Подрібнену сировину заливали двома третинами спирту, настоювали при температурі 18-20°C протягом 5 діб при періодичному перемішуванні, відфільтровували під вакуумом і повторювали процес настоювання й фільтрації з рештою екстрагенту. Одержані витяги об'єднували, відстоювали протягом 2 діб при температурі 4°C до отримання прозорої рідини, фільтрували. Одержану настойку доводили спиртом етиловим 70% до необхідного об'єму 500мл.

Настойка яглиці звичайної - рідина темно-зеленого кольору з характерним запахом.

Приклад 2

Вивчення урикозурічної дії заявленого засобу проводили в дослідах на інтактних щурах в умовах спонтанного діурезу [5] в порівнянні з оліметином. Лабораторних тварин (щури-самки масою 200-250г) розподілили на 4 групи відповідно до препарату, що вони одержували, та його дози:

1. Настойка яглиці звичайної, 1мл/кг, (n=7).
2. Настойка яглиці звичайної, 5мл/кг, (n=6).
3. Оліметин, 25мг/кг, (n=5).
4. Оліметин, 125мг/кг, (n=5).

Визначали вихідні показники видільної функції нирок, після цього протягом 3-4 діб внутришлунково один раз на добу вводили заявлений засіб та препарат порівняння у вказаних дозах. Повторювали дослідження видільної функції нирок: щурів на 24 години вміщували до обмінних кліток, вимірювали добовий діурез та вміст сечової кислоти в пробах сечі [6]. Розраховували екскрецію сечової кислоти, її достовірне підвищення використовували в якості критерію активності препаратів.

Результати дослідження наведені в таблиці.

Таблиця

Вплив курсового введення настойки яглиці звичайної та препарату порівняння оліметину на видільну функцію нирок

Умови досліджу: препарат та його доза	Діурез, мл/100г за добу		Екскреція сечової кислоти, мкмоль/100г за добу	
	Вихідні показники	Показники після курсового введення препарату	Вихідні показники	Показники після курсового введення препарату
Оліметин, 25мг/кг	2,52±0,22	1,61±0,28 *	9,21±0,61	6,75±0,85 *
Оліметин, 125мг/кг	2,92±0,34	2,77±0,23	8,98±0,62	9,90±0,73
Настойка яглиці звичайної, 1мл/кг	2,25±0,32	3,36±0,56 *	14,1±1,23	15,1±1,88
Настойка яглиці звичайної, 5мл/кг	1,84±0,28	3,36±0,30 *	10,5±1,38	16,8±1,54 *

\* - статистично значимі відмінності ( $p < 0,05$ ) з вихідними показниками, аналіз проведено за парним критерієм  $\bar{T}$  Вілкоксона

Аналіз даних таблиці свідчить, що діуретична дія оліметину не є стабільною; за умов проведеного дослідження його сечогінні властивості не виявляються. При введенні препарату порівняння в дозі 25мг/кг відбувалось зменшення діурезу в лабораторних тварин (на 36%) та екскреції сечової кислоти (на 27%). В дозі 125мг/кг спостерігалась тенденція до посилення екскреції сечової кислоти (на 10%) без істотних змін діурезу. В той же час, настойка яглиці звичайної характеризується стабільною дозозалежною сечогінною активністю (збільшення діурезу на 49% при введенні в дозі 1мл/кг та на 83% - в дозі 5мл/кг). Заявлений засіб призводить до підвищення екскреції сечової кислоти на 7% за умов введення в дозі 1мл/кг та виявляє виражену достовірну урикозуричну дію в дозі 5мл/кг (зростання на 60%).

Таким чином, заявлено засіб - 20% настойка яглиці звичайної на 70% спирті етиловому, що характеризується наступними позитивними ознаками: це практично єдиний засіб рослинного походження з урикозуричною дією, який може бути використаний як з метою лікування, так і з метою профілактики. Його застосування сприятиме індивідуалізації фармакотерапії та підвищенню її безпеки, оскільки засіб відзначається м'якою дією, низькою токсичністю, мінімальним ступенем вира-

женості побічних ефектів, відсутністю негативного впливу на серцево-судинну систему, функцію нирок та печінки, шлунково-кишкового тракту навіть при тривалому прийомі. Засіб також характеризується відносною простотою технологічного процесу одержання й зручністю у використанні.

Літературні джерела

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Новая волна, 2003. - В 2 Т. - Т.1 - С.494, С.496, С.498.
2. Компендиум 2003 - лекарственные препараты. / Под. ред. В.Н. Ковалева, А.П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2003. - С.557.
3. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Rutaceae - Eleagnaceae. - Л.: Наука, 1988. - С.69.
4. Лікарські рослини: Енциклопед. довід. / Відп. ред. А.М. Гродзинський. - К.: Голов, ред. УРЕ, 1990. - С.487.
5. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. - Барнаул, 1972. - 199с.
6. Тимошенко О. П., Вороніна Л. М., Кравченко В. М. Клінічна біохімія / За ред. О. П. Тимошенко. - Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. - С.200-201.