



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **139940** (13) **U**

(51) МПК

**A61K 36/533** (2006.01)

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61P 25/20** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

(21) Номер заявки: **u 2019 08253**

(22) Дата подання заявки: **15.07.2019**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **27.01.2020**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **27.01.2020, Бюл.№ 2**

(72) Винахідник(и):

**Романенко Євген Анатолійович (UA),**

**Трищук Надія Михайлівна (UA),**

**Кошовий Олег Миколайович (UA),**

**Кіресв Ігор Володимирович (UA),**

**Бородіна Наталія Валеріївна (UA),**

**Ковальова Алла Михайлівна (UA),**

**Ільїна Тетяна Василівна (UA)**

(73) Власник(и):

**Кошовий Олег Миколайович,**

**вул. Амосова, 52, кв. 34, м. Харків, 61176**

**(UA)**

**(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ КОМПЛЕКСУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН ТРАВИ СОБАЧОЇ КРОПИВИ З АЛАНІНОМ З СЕДАТИВНОЮ ТА ДІУРЕТИЧНОЮ ДІЄЮ**

(57) Реферат:

Спосіб одержання засобу з седативною та діуретичною дією включає екстракцію трави собачої кропиви 70 % розчином спирту етилового, очищення, фільтрацію. Екстракцію проводять двократно у співвідношенні сировини і екстрагента 1:5-1:10, додаванням до фільтрату аланіну в трикратній еквімолярній кількості відносно загальної суми фенольних сполук, упарюванням до сухого екстракту.

**UA 139940 U**



Корисна модель належить до фармацевтичної галузі, а саме до лікувально-профілактичного засобу на основі трави собачої кропиви з седативною та діуретичною активністю, яка призначена для лікування та профілактики функціональних розладів центральної нервової системи.

5 Трава собачої кропиви - одна з найбільш широко використовуваних лікарських рослин седативної дії. Галенові засоби або суха сировина входить до складу багатьох лікарських препаратів. Одним із найпоширеніших лікарських препаратів на основі цієї лікарської рослини є настояшка собачої кропиви [1].

10 Спосіб одержання настояшки собачої кропиви є загально відомим [1, 2, 3]. Проте, недоліком цього лікарського препарату є непостійність хімічного складу, і як наслідок, фармакодинаміки. Окрім того, при виготовленні настояшки як екстрагент використовують спирт етиловий, який не тільки обмежує контингент хворих, які можуть використовувати цей лікарських препарат (діти, вагітні, матері, що годують, особи, діяльність яких потребує підвищеної уваги тощо), але й в свою чергу здатен впливати на ЦНС та модулювати дію самого препарату. Тому цим категоріям пацієнтів рекомендуються водні витяги з цієї сировини, але ці лікарські форми є нестандартизованими, погано зберігаються та мають інший хімічний склад.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробки способу одержання нового лікувально-профілактичного засобу з трави собачої кропиви з більш виразною седативною та діуретичною дією, який не містить етанол.

20 Поставлена задача вирішується таким чином, що з трави собачої кропиви 70 % етанолом у співвідношенні 1:5-1:10 одержують спиртову витяжку, очищення якої проводять шляхом відстоювання та відокремлення надосадової рідини, після чого додають амінокислоту аланін у трикратній еквімолярній кількості відносно загальної суми фенольних сполук, залишають для утворення комплексів протягом доби та випарюють розчинник до одержання сухого екстракту.

25 В одержаному сухому екстракті з трави собачої кропиви міститься не менше 7 % суми фенольних сполук в перерахунку на галову кислоту та не менше 1 % флавоноїдів у перерахунку на гіперозид [2, 3, 4].

Заявлений засіб одержують простим, доступним способом. Крім того, одержаний засіб у сухому вигляді вигідно відрізняється за технологічними параметрами: характеризується задовільними сипкими властивостями та меншою гіроскопічністю, що забезпечує стійкість при зберіганні.

30 Заявлений засіб також відрізняється тим, що не містить етанолу, що розширює можливість використання його в дитячому віці, у вагітних і жінок, що годують, та вищезазначених категорій осіб. До настояшки собачої кропиви також можна додавати відповідну кількість амінокислоти аланіну та в подальшому вилученням екстрагенту одержувати сухий екстракт із залишковою вологою 4-10 %, який відповідає одержаному засобу.

Корисна модель пояснюється прикладами:

#### Приклад 1

40 До 50 г трави собачої кропиви, подрібненої до розміру часток 1-2 мм, яку вміщували в колбу, додавали 350 мл 70 % етанолу (з урахуванням коефіцієнту поглинання розчинника), екстрагували протягом 5 діб при кімнатній температурі. Екстракцію повторювали двічі з новою порцією екстрагенту (250 мл). Одержані витяжки об'єднували, відстоювали протягом доби, відфільтровували. Сухий залишок у настояці склав 2,04 %, вміст суми фенольних сполук - 8,17 %. До 500 мл одержаної настояшки додавали 1,33 г аланіну, що складає трикратну еквімолярну кількість відносно суми фенольних сполук. Одержану суміш залишали настоювати протягом доби для одержання комплексів фенольних сполук з аланіном, після чого розчин фільтрували та упарювали за допомогою ротаційного вакуум-випарного апарата до сухого екстракту. Вихід сухого екстракту становить 21 %. Одержаний екстракт являє собою зеленувато-коричневий порошок з характерним запахом.

50 За результатами фітохімічного аналізу одержаного екстракту методом тонкошарової хроматографії були виявлені іридоїди та флавоноїди. Вміст флавоноїдів в перерахунку на гіперозид [2] у екстракті склав  $1,67 \pm 0,06$  %.

#### Приклад 2

55 Фармакологічну активність одержаного екстракту з трави собачої кропиви та інших модифікованих екстрактів досліджували в тесті відкритого поля [5, 6, 7].

Дослідження виконано на 23 білих нелінійних мишах масою 18-20 г, відібраних для експерименту випадковим чином. Тварин утримували в стандартних умовах віварію Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету на стандартному водно-харчовому раціоні з природним режимом освітлення "день-ніч".

Мишей по одній розміщували в центрі відкритого поля (ВП) та протягом 3 хвилин реєстрували кількість перетнутих квадратів (показник локомоторної активності), вертикальних стійок та досліджених отворів (показник орієнтовно-дослідницької активності), фекальних болюсів, уринацій та актів грумінгу (показники вегетативного супроводу емоційних реакцій).

5 Настоянку собачої кропиви безпосередньо перед введенням тваринам готували таким чином: відганяли спирт з настоянки трави собачої кропиви та доводили до вихідного об'єму водою очищеною. Отриманий розчин вводили крізь зонд внутрішньошлунково в дозі 5 мл/кг за 30 хв до проведення тесту. Модифіковані сухі екстракти вводили у шлунок у вигляді 1,5 % водного розчину в дозі 5 мл/кг.

10 Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням t-критерію Стьюдента. Відмінності вважали статистично значущими за  $p \leq 0,05$ .

Результати наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Вплив досліджуваних фармакологічних засобів на показники тварин у тесті відкрите поле

Група	Показники, $M \pm m$					
	Квадрати	Отвори	Стіжки	Болюси	Уринації	Грумінг
Контроль	28,8±0,96	4,0±0,82	5,8±0,50	0,0±0,00	1,3±0,25	1,0±0,82
ЕСК + лізин	38,5±5,57	4,0±0,00	7,8±0,50	1,3±0,50*	1,8±0,25	0,8±0,50
ЕСК аспарагіно-ва кислота +	31,3±24,70	3,0±2,90	7,8±7,60	1,0±0,00*	1,5±0,60	1,0±0,00
ЕСК + лейцин	15,5±8,43	2,3±0,96	3,0±1,41	1,5±1,73	1,0±0,00	0,8±0,50
ЕСК + аланін	18,0±0,82**	1,8±0,5*	4,0±0,62*	4,3±1,71*	0,0±0,00*	0,8±0,50

Примітка. ЕКС - екстракт кропиви собачої. Відмінності статистично значущі: \* - з групою контролю ( $p \leq 0,05$ ), \*\* - з групою контролю ( $p \leq 0,01$ ).

15 За результатами дослідження встановлено, що комплексні фармакологічні засоби на основі екстракту собачої кропиви (ЕСК) та амінокислот (лізин, лейцин, аспарагінова кислота та аланін) по-різному впливають на показники тесту ВП у мишей. Відтак, на тлі суміші ЕСК з аспарагіновою кислотою або лейцином жодних статистично значущих змін в поведінці тварин у відкритому полі не відбувається. Незначну тенденцію до підвищення рухової активності тварин виявляють ЕСК  
20 у суміші з лізином (зростання кількості пересічених квадратів на 33,7 %,  $p > 0,05$ ). Здатність лікарських речовин підвищувати рухову активність тварин може вказувати на їх стимулювальний ефект на ЦНС. Подібний вплив характерний для ноотропних, адаптогенних, нормотимічних, актопротекторних та деяких інших засобів. При цьому, статистично значущих відмінностей в інших видах поведінкових реакцій на тлі цих фармакологічних засобів не спостерігається. Вони незначною мірою посилюють активність дефекації мишей у ВП. Це може  
25 свідчити про активацію парасимпатичного відділу периферичної нервової системи - поширеної реакції вищих тварин на стрес. Можна стверджувати таким чином, що стреспротекторний ефект не властивий цим фармакологічним засобам.

30 На відміну від двох попередніх фармакологічних засобів, ЕСК у суміші з аланіном чинить статистично значущий пригнічувальний вплив на рухову та орієнтовно-дослідницьку активність тварин у ВП. Він зменшує кількість перетнутих квадратів на 37,5 % ( $p < 0,01$ ), а суму вертикальних стійок та обстежених отворів - на 40,8 % ( $p < 0,05$ ). Такий вплив на поведінку мишей у ВП можна розцінювати як седативний. Подібний ефект характерний для низки нейротропних ліків: заспокійливих, транквілізуювальних, стреспротекторних, антидепресантних,  
35 нормотимічних, нейролептичних та інших засобів. Імовірним є потенціювання аланіном седативної дії ЕСК.

Також на тлі ЕКС у суміші з аланіном у мишей посилюється вегетативний супровід емоційної реакції переважно за рахунок дефекації. Відтак, сума вегетативних реакцій (фекальні полюси + уринації) зростає статистично значущо у 3,3 рази ( $p < 0,05$  проти показника групи контролю). Це  
40 може вказувати на активацію парасимпатичної вегетативної системи. Подібний ефект аланіну використовується в терапії вегетативної дисфункції у жінок менопаузного віку. Результати цього експерименту підтверджують потенційну користь від використання композиції ЕСК з аланіном в терапії психо вегетативних порушень за симпатико-тонічним типом.

Приклад 3

Для визначення стану видільної функції нирок використовують тест з водним навантаженням. Для цього мишам через зонд вводять у шлунок відстояну воду кімнатної температури (кількістю 3 % від маси тварини). За 20-25 хв до введення води у шлунок, мишам внутрішньошлунково вводять фармакологічні засоби, представлені в таблиці 2. Протягом 4 годин за тваринами здійснюють спостереження та вимірюють об'єм сечі, що виділяється протягом цього часу.

Таблиця 2

Вплив досліджуваних речовин на діурез мишей через 4 години після введення

Група	Діурез, мл
Інтактний контроль	0,93±0,1
Настойка собачої кропиви	0,95±0,06
ЕСК + аланін	2,13±0,10*

Примітка. Відмінності статистично значущі ( $p < 0,05$ ): \* - з групою інтактного контролю.

10 Як видно з таблиці 2, середнє значення діурезу тварин групи інтактного контролю протягом 4 годин складає 0,93 мл. Такий об'єм сечі, що виділяється у щурів протягом 4 годин, відповідає фізіологічній нормі [8]. На тлі водного навантаження екстракт собачої кропиви з аланіном підвищує діурез у тварин протягом цього терміну спостереження. Відтак, на його фоні об'єм сечі, що виділилася, статистично значущо зростає на 129,0 % відповідно, порівняно з показником тварин групи інтактного контролю ( $p < 0,05$ ).

15 Отримані результати можуть вказувати на наявність у ЕСК з аланіном діуретичної активності. Варто пам'ятати, що ліки рослинного походження найчастіше виявляють інтегральну діуретичну дію, яка характеризується впливом на всі етапи сечовиділення: клубочкову фільтрацію, канальцеву реабсорбцію, а також секрецію. Тому необхідним є більш детальне вивчення впливу на сечовиділення цих перспективних фармакологічних засобів.

20 Таким чином, заявлено новий спосіб одержання засобу з седативною та діуретичною активністю з трави собачої кропиви з використанням аланіну, який відзначається рядом переваг:

25 1) простота виконання та можливість здійснення на стандартному обладнанні в промислових умовах України;

2) використання як екстрагенту 70 % розчину етанолу, тобто спосіб доступний, екологічно безпечний, дешевий, такий що не вимагає роботи з отруйними та шкідливими для здоров'я людини реактивами;

30 3) використання як сировини трави собачої кропиви, яка має достатню сировинну базу, широко розповсюджена та культивується на території України;

4) наявність виразної седативної та діуретичної активності сухого екстракту з трави собачої кропиви, одержаного за заявленим способом;

35 5) перспективність використання одержаного сухого екстракту як лікарської субстанції для одержання різних лікарських форм;

6) відсутність етанолу в екстракті, одержаного за заявленим способом, дозволяє використовувати його довгостроково при лікуванні за рекомендацією лікаря для широкого кола хворих, у тому числі дітей;

7) тривалий термін зберігання засобу, одержаного за заявленим способом.

Джерела інформації:

40 1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Изд. 16-е, перераб., испр. и доп. /М.Д. Машковский. - М.: ООО "Изд-во Новая Волна". - 2010. - 1216 с.

2. Державна Фармакопея України: в 3 т. /ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів". - 2-е вид. - Х.: Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів", 2015. - Т. 1. - 1128 с.

45 3. Державна Фармакопея України: в 3 т. /ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів". - 2-е вид. - Х.: Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів", 2014. - Т. 3. - 732 с.

4. Дослідження хімічного складу компонентів трави собачої кропиви /Є.А. Романенко, О.М., Кошовий, А.М. Комісаренко, О.І. Голембіовська, Ю.І. Гладиш //Вісник Фармації. - Харків. 2018 - № 3 (95). - С. 34-38.

5. Deacon R. M. Housing, husbandry and handling of rodents for behavioral experiments /R. M. Deacon //Nature Protocols. - 2006. - V. 1. - № 2. - P. 936-946.

6. Methods of behavior analysis in neuroscience-London, New York, Washington: CRC Press, 2001. - 329 с.

5 7. Tiedjie K.E. Beta-alanine as a small molecule neurotransmitter /K.E. Tiedjie, K. Stevenes, S. Barnes, D.F. Weaver //Neurochemistry International. - 2010. - Vol. 57. - P. 177-188.

8. Нефропротекторні властивості препаратів яглиці звичайної /О.О. Койро, С.Ю. Штриголь, О.Я. Міщенко //Вода: гигиена и экология. - 2014. - № 1-4 (2). - С. 115-127.

10

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

15

Спосіб одержання засобу з седативною та діуретичною дією, що включає екстракцію трави собачої кропиви 70 % розчином спирту етилового, очищення, фільтрацію, який **відрізняється** тим, що екстракцію проводять двократно у співвідношенні сировини і екстрагента 1:5-1:10, додаванням до фільтрату аланіну в трикратній еквімолярній кількості відносно загальної суми фенольних сполук, упарюванням до сухого екстракту.

---

Комп'ютерна верстка В. Мацело

---

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,  
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601