



УКРАЇНА

(19) UA (11) 85892 (13) C2

(51) МПК

A61K 36/23 (2006.01)

A61K 135/00 (2008.04)

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

(54) ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИЙ ЗАСІБ З НЕФРОПРОТЕКТОРНОЮ ДІЄЮ

1

(21) а200701563

(22) 14.02.2007

(24) 10.03.2009

(46) 10.03.2009, Бюл.№ 5, 2009 р.

(72) ТОВЧИГА ОЛЬГА ВОЛОДИМИРІВНА, UA,
ШТРИГОЛЬ СЕРГІЙ ЮРІЙОВИЧ, UA, СТЕПАНОВА
СВІТЛАНА ІВАНІВНА, UA(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-
ВЕРСИТЕТ, UA

(56) UA C2 76891, 15.09.2006.

UA C1 24032, 31.08.1998.

UA C2 46764, 17.06.2002.

Растительные ресурсы СССР: Цветковые расте-
ния, их химический состав, использование; семей-
ства Rutaceae - Eleagnaceae. - Л.: Наука, 1988. -
С.69.Майзель (Михайлец) И.Б. Экспериментальное
воспроизведение заболеваний органов мочепод-
деления // Воспроизведение заболеваний у живот-
ных для экспериментально-терапевтических исс-
ледований / Под ред. Н.В. Лазарева. - Л.: Медгиз,
1954. - С.313-325.

2

Державна Фармакопея України / Державне підпри-
ємство "Науково-експертний фармакопейний
центр". - 1-е вид. - Харків: РІРЕГ, 2001. - Допов-
нення 1. - 2004. - С. 271-273.Лікарські рослини : Енциклопедичний довідник /
Відп. ред. А. М. Гродзінський. - К.: Голов. ред. УРЕ,
1990. - С. 487.Компендиум 2004 - лекарственные препараты /
Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: Мо-
рион, 2003. - С. Л-1071.Компендиум 2004 - лекарственные препараты /
Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: Мо-
рион, 2003. - С. Л-539.(57) Спосіб одержання лікувально-
профілактичного засобу з нефропротекторною
дією на основі екстракту надземної частини яглиці
звичайної, який **відрізняється** тим, що подрібнену
яглицю двічі екстрагують водою при загальному
співвідношенні сировини і екстрагенту 1:10 - 1:12
при нагріванні до 90°C протягом 1 години з насту-
пною фільтрацією та сушкою під вакуумом, до за-
лишкової вологості 5 мас. %.Винахід відноситься до фармації та медицини,
а саме до засобів рослинного походження з неф-
ропротекторною дією.В нефрології застосовуються лікарські препа-
рати різної спрямованості дії: діуретичні, гіпоазо-
темічні, протизапальні, імунотропні та ін. В той же
час, характерною ознакою більшості захворювань
нирок незалежно від причини є прогресуючий пе-
ребіг. Навіть за умов ліквідації етіологічного фак-
тора часто відбувається зниження функції нирок -
незворотнє падіння клубочкової фільтрації та роз-
виток хронічної ниркової недостатності. Тому існує
значна потреба в препаратах, що сповільнюють
темпи прогресування ниркових хвороб та покра-
щують функцію нирок, тобто володіють нефропро-
текторним ефектом. Цей ефект можна розглядати
як інтегральний, оскільки він може забезпечувати-
ся різними механізмами та сприяти нормалізації
функції органу в цілому.Як відомо, терапія хронічних захворювань є
тривалою, часто постійною. Тому у цьому випадку
доцільне використання фітопрепаратів, які відзна-
чаються високим ступенем безпечності навіть при
тривалому застосуванні. Асортимент препаратів
рослинного походження з нефропротекторними
властивостями є досить обмеженим, тому ство-
рення нових препаратів у межах даної групи є ак-
туальним завданням.Відомий засіб леспедеци, у формі настойки
з листя та коренів леспедеци головчастої
(*Lespedeza capitata* Michx., Fabaceae), який прояв-
ляє виражений гіпоазотемічний ефект при пато-
логії нирок, збільшує діурез. Препарат використо-
вують як гіпоазотемічний та діуретичний засіб у
складі комплексної терапії латентної та компенсо-
ваної стадії хронічної ниркової недостатності
[Компендиум 2003 - лекарственные препараты /
Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - Киев:
Морион, 2003. - С.Л-857].

(13) C2

(11) 85892

(19) UA

Проте леспенефрил може викликати такі побічні ефекти, як тахікардія, запаморочення, загальна слабкість, головний біль. У зв'язку із вмістом в препараті спирту етилового він не може призначатися одночасно з багатьма лікарськими засобами (інсулін, пероральні цукрознижувальні, седативні засоби, деякі антидепресанти). Також існують відомості про невисоку фармакологічну активність леспенефрилу як у дослідях на тваринах, так і в клінічних умовах.

Відомий препарат хофітол, який містить водний екстракт артишоку посівного й відзначається жовчогінними, сечогінними, гіпоазотемічними, гепатопротекторними властивостями, сприяє виведенню з організму токсинів, нормалізації процесів обміну речовин. Препарат призначають у складі комплексної терапії хворим з хронічною нирковою недостатністю, хронічним пієлонефритом та гломерулонефритом [Компендиум 2003 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - Киев: Морион, 2003. - С. 1-413]. Проте хофітол протипоказаний при непрохідності жовчних шляхів, жовчнокам'яній хворобі, гострих захворюваннях нирок, жовчних та сечових шляхів, при тривалому застосуванні у високих дозах може спричинити діарею.

Відомий лікувально-профілактичний засіб з урикозуричною дією у формі 20% настойки яглиці звичайної на 70% спирті етиловому. Вплив даного засобу на обмін сечової кислоти зумовлений комплексом біологічно активних речовин, який екстрагується спиртом етиловим вказаної концентрації [Патент №76891 на винахід, а 2005 00030, МПК А61К 36/23 (2006.01), А61К 13/02 (2006.01), А61К 19/05 (2006.01). / Лікувально-профілактичний засіб з урикозуричною дією. О.В. Товчига, С.Ю. Штриголь, С.І. Степанова. Заявл. 04.01.2005; Надрук. 15.09.2006; Бюл. №9. - Зс.].

Проте, відомий засіб не має вираженої нефропротекторної дії.

Завданням винаходу є створення нового засобу рослинного походження з достовірною нефропротекторною дією, низькою токсичністю, з доступною сировиною за простою технологією.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що лікувально-профілактичний засіб з нефропротекторною дією на основі надземної частини яглиці звичайної у відповідності з винаходом містить водний витяг з сировини, одержаний шляхом бісмацерації, у формі сухого екстракту зі вмістом фенольних сполук не менше 4,5% у перерахунку на кислоту хлорогенову.

Яглиця звичайна (*Aegopodium podagraria* L.) - багаторічна трав'яниста рослина родини селерові (Ariaceae), є перспективним об'єктом для фармакологічного вивчення. Хімічний склад яглиці звичайної [Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование;

Семейства Rutaceae - Eleagnaceae. - Л.: Наука, 1988. - С. 69.] та дані щодо її сечогінних властивостей [Степанова С.І., Штриголь С.Ю., Товчига О.В. Перспективы использования сухого экстракта сныти обыкновенной как источника биологически активных веществ. // Перспективы створення в Україні лікарських препаратів різної спрямованості

дії: Матер. Всеукр. науково-практ. семін. 26 листопада 2004р., м. Харків. - Харків: НФаУ, 2004. - С.426-429.] надають можливість очікувати нефропротекторну дію в її препаратів.

Проте, інформація щодо нефропротекторної дії препаратів яглиці звичайної у літературі відсутня.

Заявлений засіб отримують методом бісмацерації [Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - 1-е вид. - Харків: PIPEГ, 2001. - Додаток 1. -2004. - С. 271-273.]. Експериментальним шляхом в якості екстрагенту вибрана вода. Авторами доведено, що нефропротекторна дія притаманна саме комплексу біологічно активних речовин, що екстрагуються з надземної частини яглиці звичайної цим розчинником.

Крім того, одержаний екстракт у сухому вигляді вигідно відрізняється за технологічними параметрами: характеризується задовільними сипкими властивостями та меншою гіроскопічністю, що забезпечує стійкість при зберіганні. При одержанні заявленого засобу виключається необхідність застосування етанолу та хлороформу, а також стадія очищення витягу від ліпофільних речовин, що значно зменшує собівартість кінцевого продукту та спрощує технологічний процес.

Заявлений засіб одержують простим, доступним способом.

Повітряно-суху сировину подрібнюють, заливають необхідною кількістю води дистильованої. Екстракцію проводять при підвищеній температурі (90°C), витяг відфільтровують та висушують до залишкової вологості 5%. Вихід готового продукту становить 24,5±2,7%. Одержаний засіб - коричневий порошок з характерним приємним запахом.

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 1000мл води дистильованої, кількість екстрагенту збільшували з урахуванням коефіцієнту поглинання сировини, який дорівнює 2, таким чином, об'єм води дистильованої становив 1200мл. Відповідно до обраного методу загальну кількість екстрагенту ділили на дві частини. Подрібнену сировину заливали двома третинами води дистильованої. Екстракцію проводили при нагріванні до 90°C протягом 1 год при періодичному перемішуванні. Витяг відфільтровували під вакуумом і повторювали процес настоювання та фільтрації з рештою екстрагенту. Одержані витяги об'єднували, воду відганяли. Екстракт висушували на вакуумно-ротаційному апараті до залишкової вологості 5%. Вихід екстракту становив 25,1%.

Сухий екстракт яглиці звичайної - коричневий порошок з характерним запахом.

Приклад 2

Вивчення нефропротекторної дії заявленого засобу проводили на моделі токсичної нефропатії у мишей, що викликана підшкірним введенням етиленгліколю (10мл/кг) [Майзель (Михайлец) І.Б. Экспериментальное воспроизведение заболева-

ний органів мочеотделения. // Воспроизведение заболеваний у животных для экспериментальной терапевтической исследований / Под ред. Н.В. Лазарева. - Л.: Медгиз, 1954. - С.313-325]. Введення етиленгліколю контрольним тваринам призвело до виникнення тяжкої інтоксикації. Через 30-40 хвилин після ін'єкції розвивалась макрогематурія, що свідчить про високу чутливість нирок до дії токсину, первинність та тяжкість їхнього ураження.

Для визначення нефропротекторної активності використано режим профілактичного введення заявленого засобу в різних дозах. Заявлений засіб у формі водного розчину сухого екстракту в дозі 1 та 5г/кг, а також препарат порівняння - хофітол - вводили внутрішньошлунково протягом 3 днів до введення нефротоксичного агенту.

Лабораторних тварин (рандомбредні миші масою 25-30г) розподілили на групи відповідно до препарату, що вони одержували, та його дози:

1. Контроль (етиленгліколь), n=12.

2. Заявлений засіб (1г/кг) + етиленгліколь, n=18.

3. Заявлений засіб (5г/кг) + етиленгліколь, n=12.

4. Хофітол (5мл/кг) + етиленгліколь, n=16.

5. Хофітол (25мл/кг) + етиленгліколь, n=15.

За вмістом екстракту лікарської сировини - артишоку посівного - дози хофітолу (5 і 25мл/кг) відповідають досліджуваним дозам заявленого засобу (1 і 5г/кг). В якості критерію нефропротекторної дії обрано виживаність тварин. Це інтегральний критерій, що дозволяє надійно верифікувати наявність захисної дії.

У тварин, які одержували заявлений засіб, симптоми інтоксикації, в т. ч. гематурія, були вираженими значно менше, ніж у контрольних тварин. Це свідчить про сприятливий вплив заявленого засобу на стан нирок. Результати дослідження наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Вплив заявленого засобу та препарату порівняння на виживаність мишей з етиленгліолевою нефропатією

№	Група	Кількість мишей в групі	Вижило	Загинуло	Виживаність, %	Статистична достовірність різниці
1	Контроль (етиленгліколь)	12	1	11	8,33	
2	Заявлений засіб (1г/кг) + етиленгліколь	18	14	4	77,8	$P_{2-1} < 0,001$
3	Заявлений засіб (5г/кг) + етиленгліколь	12	6	6	50,0	$P_{3-1} < 0,01$ P_{3-2} - недостовірно
4	Хофітол (5мл/кг) + етиленгліколь	16	6	10	37,5	$P_{4-1} < 0,05$ $P_{4-2} < 0,01$
5	Хофітол (25мл/кг) + етиленгліколь	15	11	4	73,3	$P_{5-1} < 0,001$ P_{5-2} - недостовірно P_{5-3} - недостовірно $P_{5-4} < 0,02$

Примітка. Достовірність визначено за критерієм (p^*) (кутовим перетворенням Фішера)

Аналіз даних таблиці 1 свідчить, що за вираженістю нефропротекторної дії заявлений засіб у дозі 1г/кг переважає препарат порівняння у всіх вивчених дозах. Нефропротекторна активність заявленого засобу не посилюється зі збільшенням дози.

Важливо, що заявлений засіб відзначається високим ступенем безпечності. Максимальні дози, використані у токсикологічному експерименті на щурах, - 4-12г/кг внутрішньошлунково - не викликали ані загибелі тварин, ані видимих змін у їх стані. За класифікацією Hodge H.C., Sterner L.H., заявлений засіб може бути віднесеним до практично нетоксичних.

Щодо можливого механізму нефропротекторної дії заявленого засобу, то він може бути зумовленим діуретичними та антиоксидантними власти-

востями фенольних сполук яглиці звичайної, екстрагованих водою, а також збільшенням кровопостачання нирок.

Таким чином, заявлено лікувально-профілактичний засіб у формі сухого екстракту яглиці звичайної з використанням води в якості екстрагенту, що характеризується вираженою нефропротекторною дією і а високим ступенем безпечності. Його застосування сприятиме індивідуалізації фармакотерапії та підвищенню її безпеки, оскільки засіб відзначається м'якою дією, низькою токсичністю, мінімальним ступенем вираженості побічних ефектів. Засіб є зручним у використанні. Засіб одержується з доступної сировини за простим способом, який може бути здійснено в умовах хіміко-фармацевтичних підприємств за допомогою стандартного обладнання.

