УКРАЇНА

(19) UA (11) 75582 (13) U

(51) МПК (2012.01)
A61K 36/73 (2006.01)
A61P 43/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2012 05317**

(22) Дата подання заявки: **28.04.2012**

(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **10.12.2012**

(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.12.2012, Бюл.№ 23**

(72) Винахідник(и):
Кононенко Анна Володимирівна (UA),
Дроговоз Світлана Мефодіївна (UA),
Щокіна Катерина Генадіївна (UA),
Криворучко Олена Вікторівна (UA)

(73) Власник(и):
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ВОДНОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ ГОРОБИНИ ЗВИЧАЙНОЇ ЯК ЗАСОБУ З АНТИАЛЬТЕРАТИВНОЮ ДІЄЮ

(57) Реферат:

Застосування водного екстракту з листя горобини звичайної як засобу з антиальтеративною дією.

UA 75582 U

Корисна модель належить до фармації та медицини, а саме до засобів рослинного походження з антиальтеративною дією, і може бути використана у комплексному лікуванні запальних захворювань з вираженою альтерацією.

Запальний процес характеризується трьома етапами розвитку: ексудація, альтерація та проліферація.

Відомо, що альтерація [1] - це зміна структури клітин, тканин і органів, що супроводжуються порушенням їхньої життєдіяльності. Термін "альтерація" використовується у патології для позначення ушкодження тканин. Закономірності розвитку альтерації ті ж самі, що й розвитку тканинної дистрофії, некробіотичних і некротичних процесів. Альтерація може обмежуватися оборотними змінами тканин, які поступово зникають після припинення патогенного впливу, і функція клітин відновлюється.

На фазу альтерації запального процесу найбільшою мірою впливають глюкокортикоїдні препарати.

Проте глюкокортикоїди зазвичай пригнічують утворення кісткової речовини і посилюють резорбцію кісткової тканини, причому обидва процеси призводять до втрати кісткової маси. Взагалі, кортикостероїди (дексаметазон, преднізолон, гідрокортизон, преднікарб та ін.) мають широкий спектр побічної дії з боку всіх основних систем організму людини [2].

Останнім часом спостерігається тенденція зростання попиту на фітопрепарати, які на відміну від гормональних засобів та інших засобів синтетичного походження на мають негативного впливу на функції життєво важливих органів і систем людини, насамперед, при тривалому застосуванні, проявляючи, при цьому виражену лікувально-профілактичну дію.

Існує досить велика кількість препаратів з протизапальною дією, які містять екстракти рослинного походження, одержані з використанням різних екстрагентів. Окрему групу утворюють водні екстракти з рослинної сировини.

Відомі водні екстракти листя евкаліпту [3], листя ліщини звичайної або грабу звичайного [4], листя акації білої [5], які проявляють протизапальну активність у поєднанні з іншими видами фармакологічної активності.

Зазначені засоби проявляють протизапальну активність на стані ексудації, не маючи антиальтеративної дії.

Відома лікарська рослина горобина звичайна (Sorbus aucuparia) [6]. Плоди горобини використовують насамперед як полівітамінний засіб при авітамінозі. Вони входять до складу вітамінного чаю. Крім того, плоди мають в'яжучу, послаблюючу, сечогінну, жовчогінну, кровоспинну та естрогенну дію. Є також дані про те, що препарати з горобини зменшують кількість холестерину в крові й жирів у печінці, що робить їх корисними при ожирінні (Obesitas). Вважається, що сечогінні та послаблюючі властивості притаманні й препаратам з квіток рослини. Настій, відвар або сік плодів вживають при розладах травлення, гепатиті, гепатохолециститі, утрудненому жовчовиділенні, при каменях у нирках і жовчному міхурі, при явищах старечої атонії товстої й тонкої кишок, при дизентерії, геморої, маткових кровотечах у клімактеричний період, при зупинці менструацій та як протизаплідний засіб. Свіжі плоди горобини корисно вживати при атеросклерозі, гіпертонії та нирковокам'яній хворобі.

Значно рідше з лікувальною метою використовують листя горобини звичайної.

Відомий водний екстракт з листя горобини звичайної у вигляді чаю, який використовують при нирковокам'яній та жовчокам'яній хворобах, а також при інших хворобах печінки [6].

З джерел інформації невідома антиальтеративна дія водного екстракту з листя горобини звичайної.

Задача корисної моделі полягає у виявленні нового засобу рослинного походження з антиальтеративною дією.

Поставлена задача вирішується шляхом застосування водного екстракту з листя горобини звичайної як засобу з антиальтеративною дією.

Авторами вперше було виявлено нову неочевидну антиальтеративну дію водного екстракту з листя горобини звичайної, одержаного шляхом екстракції гарячою водою.

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1.

1,0 кг листя горобини звичайної, подробленої до розміру часток 3-5 мм, завантажували в екстрактор. Заливали сімома літрами води очищеної та екстрагували протягом 4 годин при температурі 90 °С. Зливали екстракт в приймач. Сировину екстрагували ще двічі за таких самих умов новими порціями екстрагенту по 5 літрів. Одержані екстракти об'єднували, сировину віджимали, одержані витяги додавали у приймач до екстракту. Сировину в екстракторі промивали 1 літром екстрагенту для змиву екстракту. Одержаний екстракт охолоджували та відстоювали протягом 10-12 годин. Потім відфільтровували від осаду та концентрували за

допомогою ротаційного вакуум-випарного апарату та випарювали в вакуум-сушильній шафі до значення втрати в масі при висушуванні 22,64 %. Вихід кінцевого продукту становив 31,75 %.

Одержаний водний екстракт з листя горобини звичайної має антиальтеративну дію.

Приклад 2.

Визначення антиальтеративної активності водного екстракту листя горобини звичайної проводили на білих щурах масою 210-250 г на моделі некротичних виразок, яку відтворювали введенням підшкірно 0,5 мл 9 % розчину оцтової кислоти та водночас внутрішньоочеревинно 6 % розчину декстрану в дозі 300 мг/кг [7]. Референс-препаратами були вибрані класичний антифлогістик диклофенак натрію в дозі ($ЕД_{50}$) 8 мг/кг та препарат рослинного походження з доведеною протизапальною активністю кверцетин в умовно-терапевтичній дозі - 5 мг/кг.

Препарати вводили внутрішньоочеревинно у лікувально-профілактичному режимі за 5 днів до моделювання патології та протягом усього досліду (25 днів) [7].

Піддослідні тварини були поділені на 4 групи: 1 група - контрольна патологія, тварини, яким вводили оцтову кислоту та декстран; 2 група - щури, які отримували водний екстракт листя горобини звичайної у дозі 100 мг/кг (умовно-терапевтична доза); 3 група - тварини, яким вводили диклофенак натрію у дозі 8 мг/кг ($ЕД_{50}$); 4 група - щури, яким вводили препарат порівняння кверцетин в умовно-терапевтичній дозі - 5 мг/кг.

Антиальтеративну дію оцінювали за динамікою змінення площі некротичних виразок та швидкістю їх загоєння.

Отримані результати наведені в таблиці 1 та таблиці 2.

Встановлено, що після введення щурам групи контрольної патології розчинів оцтової кислоти та декстрану з першої доби спостерігалось формування виразкової поверхні (відчуження некротичної тканини, у деяких випадках - виділення гнійного ексудату). На 7 добу площа ранового процесу була максимальною (424,2 мм), після чого розпочалось загоєння ран, яке тривало до завершення досліду (25 доба).

Використання водного екстракту листя горобини звичайної призвело до затримки утворення ран порівняно з групою контрольної патології. Некротичні виразки спостерігались лише на 6 день після відтворення модельної патології та були достовірно меншими, ніж у тварин у групі контрольної патології. На 7 добу експерименту при застосуванні водного екстракту листя горобини звичайної площа виразок складала 162,3 $мм^2$. З 7 доби дослідження в групі тварин, які отримували водний екстракт листя горобини звичайної, почалось загоювання ран.

Таблиця 1

Антиальтеративна активність (%) заявленого водного екстракту листя горобини звичайної у співвідношенні з препаратами порівняння на моделі некротичних виразок

Групи тварин	10 день	13 день	16 день	20 день	25 день	Середня активність	% тварин із ранами, які загоїлися
Контрольна патологія							0
Водний екстракт листя горобини звичайної, 100 мг/кг	23,3	39,5	68,9	85,9	88,1	61,1	83,3
Диклофенак натрію, 8 мг/кг						51,8	0
Кверцетин, 5 мг/кг	16,6	31,7	65,6	76,7	88,0	55,7	40

При використанні диклофенака натрію на 7 добу експерименту площа ран становила 428,6 $мм^2$. У тварин, яких лікували кверцетином, площа виразок на 7 добу була максимальною і становила 385,1 $мм^2$, після чого почалося загоювання ран.

Активізація процесу грануляції почалася у всіх групах тварин з 16 дня. У групі тварин, яких лікували кверцетином, швидкість загоювання ран на 16 добу становила 65,6. У групі щурів, які отримували водний екстракт листя горобини звичайної на 16-25 добу швидкість загоєння ран склала вже 68,9-88,1. Загоювання ран у групі тварин, яких лікували диклофенаком, відбувалося досить повільно: швидкість загоєння ран на 16 добу становила лише 56,5, що істотно не відрізнялося від показників контрольної патології (46,4).

Найбільш інтенсивне загоєння ран у групі контрольної патології відбувалося між 16 і 25 днями і становило 65,6-80,8, однак у жодної з 7 тварин до кінця експерименту (на 25 день) не відбулося повне рубцювання ран.

Тоді як наприкінці дослідження (25 доба) у тварин, яких лікували водним екстрактом листя горобини звичайної, середня площа ран складала 19,3 мм, і у 5 тварин (а всього в групі було 6) відбулось повне загоєння ран. Максимальна швидкість загоювання у тварин, які отримували кверцетин, спостерігалася на 20-25 добу і склала 76,7-88,0. Повне загоювання ран спостерігалося у 2 із 5 тварин. В групі тварин, які отримували диклофенак натрію, на 25 добу повного загоювання ран не відбулося у жодної тварини, як і групі контрольної патології.

Представлені результати дослідження на 25 добу були статистично значущими в усіх групах тварин, яких лікували. Швидкість загоєння ран наприкінці дослідження була максимальною і складала 88,1 при застосуванні водного екстракту листя горобини звичайної, та 88,0 - кверцетину.

Антиальтеративна активність протягом експерименту у групі тварин, яких лікували водним екстрактом листя горобини звичайної, була найвищою - 61,1 % і перевищувала спонтанну швидкість загоєння виразок у групі тварин, яких не лікували, в 1,3 рази. При застосуванні диклофенака натрію цей показник був дещо нижчим, ніж при застосуванні кверцетину (55,7 %), і складав - 51,8 % (табл. 1).

В результаті експерименту встановлено, що за антиальтеративною активністю водний екстракт листя горобини звичайної перевищував дію диклофенака натрію і кверцетину. Як показник антиальтеративної дії враховували період затримки утворення некротичних виразок у порівнянні з групою контрольної патології: водний екстракт листя горобини звичайної затримав розвиток некротичних виразок на 6 днів.

При цьому повне рубцювання виразок спостерігалось у 83,3 % тварин, що приймали водний екстракт листя горобини звичайної. У групі тварин, яких лікували кверцетином, цей показник склав 40 %. У тварин контрольної групи та тварин, яких лікували диклофенаком, не зафіксовано жодного випадку повного рубцювання ран у тварин.

Таким чином, результати дослідів свідчать, що на моделі некротичних виразок водний екстракт листя горобини звичайної чинить виражену антиальтеративну дію, затримує утворення некротичних виразок у піддослідних тварин. Це дозволяє вважати, що застосування водного екстракту листя горобини звичайної у клінічних умовах при запальних процесах, що супроводжуються альтерацією, здатне покращити ефективність лікування.

Заявлений засіб може застосовуватися як безпосередньо, так і у складі фармацевтичних препаратів у різних лікарських формах.

Джерела інформації:

1. Фармацевтична енциклопедія. - Київ: Моріон, 2005. - С. 49.

2. Побочное действие лекарств. Ученик-справочник / Под ред. СМ. Дрововоз. - Харьков: "СИМ", 2011. - С. 127-132.

3. Патент 79383 С2, UA, МПК (2006) А61К 36/61 (2007.01), А61Р 29/00, заявл. 28.11.2005, опубл. 11.06.2007, бюл. № 8, 2007.

4. Патент 77795 С2, UA, МПК (2006) А61К 36/185, А61Р 1/04 (2006.01), А61Р 29/00, А61Р 39/00, заявл. 22.11.2004, опубл. 15.01.2007, бюл. № 1, 2007.

5. Патент 23647 U, UA, МПК (2006) А61К 36/00, заявл. 19.10.2006, опубл. 11.06.2007, бюл. № 8, 2007.

6. Лікарські рослини. Енциклопедичний довідник / За ред. А.М. Гродзінського. - Київ, Головна редакція Української радянської енциклопедії ім. М.П. Бажана. - С. 122.

7. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / За ред.: член-кор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: Авіценна, 2001.-528 с.

Таблиця 2

Динаміка змінений площі та швидкість загоєння ран (V) під дією водного екстракту листя горобини звичайної, диклофенака натрію та кверцетину на моделі некротичних виразок, M±m

Групи тварин	7 доба	10 доба		13 доба		16 доба	
	Площа ран, мм^2	Площа ран, мм^2	V	Площа ран, мм^2	V	Площа ран, мм^2	V
Контрольна патологія (n=7)	424,2±48,9	359,8±68,3	15,2	308,3±34,4	27,3	227,4±39,7	46,4
Водний екстракт листя горобини звичайної, 100 мг/кг (n=6)	162,3±22,1*/**/***	124,5±22,3*/*#/***	23,3	98,2±32,1*/*	39,5	50,4±11,9*/**/***	68,9
Диклофенак натрію, 8 мг/кг (n=6)	428,6±52,6	377,8±44,8	11,9	324,8±39,2	24,2	186,3±55,3*	56,5
Кверцетин, 5 мг/кг (n=6)	385,1±33,4*	321,3±36,4*	16,6	263,2±34,1	31,7	132,5±20,5*	65,6

Продовження таблиці 2

Групи тварин	20 доба		25 доба		Середня швидкість (V)
	Площа ран, мм^2	V	Площа ран, мм^2	V	
Контрольна патологія (n=7)	159,1±8,38	62,5	81,4±5,03	80,8	46,4
Водний екстракт листя горобини звичайної, 100 мг/кг (n=6)	22,9 +	85,9	19,3±3,8*/**/***	88,1	61,1
Диклофенак натрію, 8 мг/кг (n=6)	84,4±9,7*	80,3	59,6±5,66*	86,1	51,8
Кверцетин, 5 мг/кг (n=6)	89,8±7,97*	76,7	46,3±4,86*	88,0	55,7

Примітки: 1. * - відхилення показника достовірно по відношенню до контрольної патології, $p<0,05$;
2. ** - відхилення показника достовірно по відношенню до диклофенака натрію, $p<0,05$;
3.*** - відхилення показника достовірно по відношенню до кверцетину, $p<0,05$;

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Застосування водного екстракту з листя горобини звичайної як засобу з антиальтеративною дією.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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