УКРАЇНА

(19) UA (11) 138320 (13) U

(51) МПК (2019.01)
A61K 36/537 (2006.01)
A61P 31/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2019 04814**

(22) Дата подання заявки: **06.05.2019**

(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **25.11.2019**

(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.11.2019, Бюл.№ 22**

(72) Винахідник(и):
Кіреєв Ігор Володимирович (UA),
Кошовий Олег Миколайович (UA),
Верховодова Юлія Володимирівна (UA),
Мига Михайло Мирославович (UA)

(73) Власник(и):
Верховодова Юлія Володимирівна,
пр. Тракторобудівників, 102, кв. 107, м. Харків, 61118 (UA)

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ СУХОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ ШАВЛІЇ ЛІКАРСЬКОЇ З АНТИЕКСУДАТИВНОЮ АКТИВНІСТЮ

(57) Реферат:

Спосіб одержання сухого екстракту з листя шавлії лікарської з антиексудативною активністю включає екстракцію рослинної сировини спиртом етиловим, упарювання та сушіння. Після екстракції до об'єднаних спиртових витяжок додають розраховану кількість амінокислоти L-лізин та настоюють протягом 12 годин, упарюють до 1/20-1/22 попереднього об'єму та сушать до отримання сухого продукту.

UA 138320 U

Корисна модель належить до хіміко-фармацевтичної галузі, зокрема стосується способів одержання біологічно активних речовин з рослинної сировини, а саме способів одержання сухого екстракту з листя шавлії лікарської з антиексудативною активністю.

Відомий спосіб одержання екстракту з листя шавлії лікарської [1], який є найближчим аналогом, полягає у багаторазовій екстракції листя шавлії лікарської після видалення ефірної олії 50 % розчином спирту етилового у співвідношенні 1:3-1:9 при кімнатній температурі протягом доби, упарюванням одержаного рідкого екстракту до 1/20-1/22 попереднього об'єму, очищенням шляхом відстоювання та відокремлення надосадової рідини, яку піддають стерилізації.

До недоліків способу можна віднести використання двох розчинників різної полярності, що в подальшому впливає на розчинність кінцевого продукту; багатостадійність та трудомісткість процесу; великі часові затрати на екстракцію; вміст етилового спирту у кінцевому продукті, що значно обмежує можливість використання цього засобу у таких груп пацієнтів, як діти, жінки у період годування груддю, вагітні, люди, які керують транспортними засобами чи працюють з потенційно небезпечними механізмами.

В основу корисної моделі поставлена задача створення нового способу одержання комплексу біологічно активних речовин шляхом екстракції листя шавлії лікарської розчином спирту етилового при заданих умовах та додавання на певному етапі амінокислоти, в результаті чого одержують біологічно активну субстанцію у вигляді сухого екстракту з вираженою антиексудативною дією, яка може бути рекомендована до використання як діюча речовина у складі лікарських засобів, виконаних у різних лікарських формах і придатних до тривалого застосування внаслідок м'якої дії та високим профілем безпеки.

Поставлена задача вирішується таким чином, що у способі одержання засобу з антиексудативною активністю, що включає екстракцію рослинної сировини спиртом етиловим, упарювання та сушіння, згідно з корисною моделлю передбачено, що після екстракції до об'єднаних спиртових витяжок додають розраховану кількість амінокислоти L-лізин та настоюють протягом 12 годин, упарюють до 1/20-1/22 попереднього об'єму та сушать до отримання сухого продукту.

Одержаний комплекс фенольних сполук з L-лізином у вигляді дрібного порошку зручний для подальшого використання у виробництві різних лікарських форм та в процесі зберігання.

Заявлений спосіб одержання передбачає використання як рослину сировину листя шавлії лікарської. Шавлія лікарська (Salvia officinalis L.) широко культивується в Україні ефіроолійна, лікарська та декоративна рослина [2]. Офіцинальною сировиною є листя шавлії лікарської. Його застосовують як в'яжучу, бактерицидну і протизапальну лікарську рослинну сировину у вигляді настою, у складі грудних зборів, при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, печінки та жовчного міхура. Відомий лактогінний ефект фітопрепаратів з шавлією.

Лізин (2,6-діаміногексанова кислота, α, ε-амінокапронова кислота) - одна з незамінних протеїногенних амінокислот з основними властивостями [3]. Міститься в усіх організмах у складі молекул білків і пептидів, входить до складу активних центрів ферментів. Лізин є будівельним матеріалом кров'яних тілець, вона зміцнює кровоносну систему та підтримує нормальний ріст клітин. Ця амінокислота бере участь у синтезі антитіл, гормонів, ферментів, у формуванні колагену та відновленні тканин. Лізин також знижує рівень тригліцеридів у сироватці крові. Він має противірусну активність, особливо щодо вірусів, які викликають герпес і гострі респіраторні інфекції.

Введення L-лізину на одній із стадії одержання сухого екстракту з листя шавлії лікарської обумовлено посиленням антиексудативної активності кінцевого продукту, що підтверджено експериментальним шляхом, крім того необхідністю покращити розчинність та технологічні властивості екстракту, що дозволяє збільшити біодоступність, посилити фармакологічну активність, зменшити вміст біологічно активних речовин в одній дозі комплексу та відповідно знизити ризик прояву побічної дії.

Лізин додають у трикратній еквімолярній кількості відносно суми фенольних сполук у перерахунку на галову кислоту у екстракті. Саме така кількість лізину забезпечує приєднання лізину по більшості вільних фенольних залишків у екстракті, що дозволяє досягти значного покращення технологічних характеристик комплексу, покращення біодоступності та значного збільшення фармакологічної ефективності.

Всі параметри заявленого способу визначено експериментальним шляхом з урахуванням біологічної активності одержаних комплексів, ефективності, доступності та нешкідливості реактивів, практичного відтворення способу у промислових умовах.

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1. 1 кг подрібненого шляхом вальцювання до розмірів часток 2,5-3,0 мм сухого листя шавлії лікарської заливали 5 л 50 % розчину етилового спирту та настоювали при кімнатній температурі протягом 6 годин, екстракцію повторювали тричі з новою порцією екстрагенту. Одержані спиртові витяжки об'єднували. Загальний об'єм склав 12,5 л. До об'єднаної витяжки додавали 80 г амінокислоти L-лізин та настоювали 12 годин при кімнатній температурі. Після настоювання екстракт упарювали при температурі 85 °С під вакуумом у вакуум-циркуляційному апараті при розрідженні 690 мм рт. ст. до об'єму водного залишку 0,7 л. Кубовий залишок являв собою густу темно-коричневу рідину, яку сушили у розпилювальній сушарці з температурою теплоносія на вході 160 °С і на виході - 85 °С до сухого екстракту.

Вихід готового продукту становить 37,7 %.

Отриманий сухий екстракт з листя шавлії лікарської містить не менше ніж 9 % поліфенольних сполук в перерахунку на галову кислоту; 0,7 % гідроксикоричних кислот в перерахунку на хлорогенову кислоту; 2 % флавоноїдних сполук в перерахунку на рутин.

Приклад 2. Антиексудативну активність екстракту з листя шавлії лікарської, одержаного за заявленим способом, вивчали у дослідах на лабораторних щурах масою 150-200 г на моделі гострого запального набряку [4], викликаного субплантарним введенням в задню лапку щурів 0,1 мл 1 % водного розчину карагеніну.

В експерименті брали участь по 7 щурів в дослідних групах для кожної дози та по 5 щурів в контрольній групі і групі порівняння. Препарат порівняння диклофенак використовували у дозі 8 мг. Водний розчин одержаного комплексу фенольних сполук з L-лізином, приготованого ex tempore, вводили в дозах 10, 20, 50, 70 мг внутрішньошлунково за 1 годину до введення карагеніну.

Вимірювання об'єму лапки здійснювали за допомогою онкометра до початку досліду і щогодини протягом 4 годин. Оцінювали ступінь пригнічення набряку в порівнянні з групою диклофенаку і контрольною групою.

Результати обробляли статистично з використанням t критерію Стьюдента.

Результати дослідження наведені у таблиці 1.

Аналіз даних таблиці 1 свідчить, що комплекс фенольних сполук з L-лізином у дозі 10 мг має достовірно виражену антиексудативну активність у порівнянні з диклофенаком натрію та більшими дозами (20, 50, 70 мг).

Додавання амінокислоти L-лізин привело до зниження ефективної дози та посилення антиексудативного ефекту.

Таблиця 1

Антиексудативна активність одержаного екстракту з листя шавлії лікарської

Група тварин	Доза, мг/кг	Антиексудативна активність, %			
		1 година	2 година	3 година	4 година
Контроль		активності не виявлено	активності не виявлено	активності не виявлено	активності не виявлено
Диклофенак натрію	8	98	79	74	93
Комплекс	10	72	73	86	94
фенольних	20	65	55	74	81
сполук з L-	50	79	81	93	93
лізином	70	69	66	82	89

Приклад 3. Нешкідливість екстракту з листя шавлії лікарської, одержаного за заявленим способом, оцінювали за рівнем гострої токсичності [5] після однократного внутрішньошлункового введення в дозах 500 мг/кг, 4000 мг/кг і 5000 мг/кг здоровим білим нелінійним мишам. Спостереження за тваринами проводили протягом 14 діб. Результати обробляли статистично.

Результати дослідження наведені у таблиці 2.

Аналіз даних таблиці 2 свідчить, що у дозі 6000 мг/кг із 6 щурів загинуло 3 щури, тобто 50 % досліджуваних тварин. Це говорить про те, що комплекс фенольних сполук з L-лізином належить до класу V практично нетоксичні речовини згідно з загальноприйнятою класифікацією за К.К. Сидоровим.

Таблиця 2

Вивчення гострої токсичності одержаного екстракту з листя шавлії лікарської

Речовина	Доза, мг/кг		
Клас за К.К. Сидоровим	III Помірно токсичні	IV Малотоксичні	V Практично нетоксичні
Комплекс фенольних сполук з L-лізином	500	4000	6000
тварин в групі	6	6	6
загинуло тварин	0	0	0
% загиблих тварин	0 %	0 %	50 %
Контроль	вода	вода	вода
тварин в групі	6	6	6
загинуло тварин	0	0	0
% загиблих тварин	0 %	0 %	0 %

Таким чином, заявлено новий спосіб одержання безпечної фітосубстанції, а саме комплексу фенольних сполук шавлії лікарської з L-лізином з вираженою антиексудативною активністю. Спосіб є простим у відтворенні, економічним, екологічно безпечним та може бути здійснений в умовах промислового виробництва з використанням стандартного обладнання. Екстракт, одержаний за заявленим способом, проявляє виражену антиексудативну дію та низьку токсичність й є перспективним для створення нових лікарських засобів.

Джерела інформації:

1. Пат. № 92310Україна. МПК A61K 36/537, A61P 31/00. Спосіб одержання засобу з листя шавлії лікарської з антимікробною та протизапальною активністю / Г.В. Вовк, О.М. Кошовий, А.М. Ковальова, В.А. Рибак, А.М. Комісаренко, М.М. Мига. - № u201402605; заявл. 14.03.2014; опубл. 11.08.2014, бюл. № 11.

2. Прокопенко Т.С. Шавлія. Фармацевтична енциклопедія / ред. В.П. Черних, І.М. Перцев, Київ, 2010. - С. 1598.

3. Северьянова Л.А., Долгинцев М.Е. Современные представления о действии аминокислоты L-лизина на нервную и иммунную регуляторные системы. Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье", 2007. - № 2. - С. 67-79.

4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рек. / За ред. чл.- кор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: Здоров'я, 2001. - С. 292-306.

5. Коваленко В. М. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів / Доклінічні дослідження лікарських засобів: [метод, рек.] / В.М. Коваленко, О.В. Стефанов, Ю.М. Максимов, І.М. Трахтенберг [за ред.: член-кор. АМН України О.В. Стефанова] - К.: Авіцена, 2001. - С. 74-97.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб одержання сухого екстракту з листя шавлії лікарської з антиексудативною активністю, що включає екстракцію рослинної сировини спиртом етиловим, упарювання та сушіння, який **відрізняється** тим, що після екстракції до об'єднаних спиртових витяжок додають розраховану кількість амінокислоти L-лізин та настоюють протягом 12 годин, упарюють до 1/20-1/22 попереднього об'єму та сушать до отримання сухого продукту.

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

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