



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111636** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
A61K 36/53 (2006.01)
A61P 39/06 (2006.01)
A61P 29/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2016 00824</p> <p>(22) Дата подання заявки: 02.02.2016</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.11.2016</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.11.2016, Бюл.№ 22</p>	<p>(72) Винахідник(и): Савельєва Олена Валеріївна (UA), Владимирова Інна Миколаївна (UA), Шумова Ганна Сергіївна (UA)</p> <p>(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)</p>
--	---

(54) ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИЙ ЗАСІБ З НЕЙРОМЕДІАТОРНОЮ ТА АНТИОКСИДАНТНОЮ ДІЄЮ НА ОСНОВІ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

(57) Реферат:

Лікувально-профілактичний засіб з нейромедіаторною та антиоксидантною дією на основі рослинної сировини виконаний у формі рідкого екстракту трави м'яточки чорного із використанням води як екстрагент.

UA 111636 U

Корисна модель належить до фармації та медицини, а саме до нейротропних засобів рослинного походження засобу.

Основні захворювання, викликані стресом, дають зрозуміти, що психічне напруження не тільки викликає негативні емоції, але й посилює хронічні запальні процеси при різних захворюваннях. Відповідь організму на стрес - це фізіологічні реакції, що виникають в моменти, коли організм не здатний контролювати ситуацію. Стрес супроводжує людей з самого зародження людства, тільки його причини можуть змінюватись з плином часу [1].

Люди, які часто переживають почуття напруги, більш схильні до розвитку захворювань нервової системи. Вважається, що вплив стресу на психічне здоров'я обмежений, проте руйнівну дію стресу на фізіологічному рівні було доведено неодноразово. Вчені змогли визначити, що стрес - одна з найчастіших причин виникнення різних соматичних захворювань [2].

Лікування нервових розладів повинно бути комплексним, спрямованим на усунення, в першу чергу, причини захворювання або стресового фактора, що може спровокувати розлади нервової системи. Отримати позитивний ефект при профілактиці та лікуванні патологічних станів нервової системи можна лише впливаючи на різні ланки патологічного процесу, усуваючи причину захворювання та симптоматику. З цією метою активно застосовуються лікарські рослини та фітотерапевтичні засоби на їх основі, що мають седативні, нейропротекторні, тонізуючі, загальнозміцнюючі властивості, підвищують неспецифічну резистентність організму.

Відомий лікувально-профілактичний засіб [3] містить корені перцю кава-кава (*Piper methysticum*), квітучу частину м'яточнику чорного (*Ballota nigra* L.), корінь женьшеню (*Panax Ginseng*), глюконат заліза, глюконат цинку, селенові дріжджі при певному співвідношенні компонентів. Засіб призначений для профілактики нервових розладів і астеничних станів різної етіології та усунення емоційних або функціональних порушень, обумовлених зазначеними станами.

Відомий лікарський засіб антигіпоксичної дії [4] складається з суміші 70 % спиртових екстрактів м'яточнику чорного, кропиви глухої та полину австрійського. Засіб підвищує стійкість організму до дефіциту кисню, проявляє кровозупинну, седативну, антисептичну, противонудотну, ноотропну дії.

Недоліками вищезазначених засобів є вузький спектр терапевтичної активності, багатокомпонентність складу, в якому одні є діючими речовинами, а інші необхідні для основи, труднощі з виготовлення збору, наявність екзотичних видів лікарської рослинної сировини, що може обумовлювати труднощі з сировинної бази, використання високої концентрації спирту етилового, який має чимало обмежень та протипоказань при застосуванні тощо.

Задачею корисної моделі є створення рослинного засобу, який активно усуває явища, пов'язані з порушенням функції нервової системи, має виражені нейротропні властивості (нейромедіаторні, антигіпоксичні, антиоксидантні, ноотропні), сприяє відновленню її нормальної роботи та функціонального призначення.

Поставлена задача вирішується тим, що лікувально-профілактичний засіб з нейромедіаторною та антиоксидантною дією на основі рослинної сировини, згідно з корисною моделлю, виконаний у формі рідкого екстракту трави м'яточнику чорного із використанням води як екстрагенту при співвідношенні сировина-екстрагент 1:10.

М'яточник чорний (*Ballota nigra* L.) містить ефірну олію, гіркі й дубильні речовини, алкалоїди, пектини, органічні кислоти, мінеральні речовини і вітаміни. М'яточник використовують як седативний, спазмолітичний і тонізуючий засіб. Настій трави або порошок вживають при станах надмірного нервового збудження, іпохондрії, безсонні, зумовленому нервовим напруженням та нав'язливими думками, при спазмах шлунка і шлункового тракту, болісних менструаціях, вазомоторних розладах [5].

У літературі відсутні дані про наявність нейромедіаторної та антиоксидантної активностей в екстракційних препаратах трави м'яточнику чорного.

Заявлений засіб отримують методом бісмацерації згідно з ДФУ з використанням води очищеної як екстрагента [6].

Одержаний екстракт стандартизують за вмістом суми похідних ортодигідроксикоричної кислоти, у перерахунку на актеозид.

Заявлений засіб отримують простим, доступним способом.

Корисну модель здійснюють наступним чином. Повітряно-суху траву м'яточнику чорного подрібнюють, вміщують в екстрактор та додають воду очищену при співвідношенні сировина-екстрагент 1:10. Екстракцію здійснюють методом мацерації при температурі 70-80 °C протягом 1,5-2 годин. Процес повторюють двічі до повного вилучення біологічно активних речовин з сировини протягом 1,5-2 годин двічі.

Отриманий рідкий екстракт - це рідина коричневого кольору з характерним запахом і специфічним смаком.

Заявлений спосіб ілюструється наступними прикладами.

5 Приклад 1. 5 кг повітряно-сухої сировини трави м'яточнику чорного вміщували в екстрактор, заливали 50 л гарячої води з урахуванням поглинання води сировиною. Екстракцію здійснювали методом мацерації при температурі 70-80 °С протягом 1,5-2 годин. Повторну екстракцію тієї ж самої порції сировини здійснювали за аналогічних умов при співвідношенні сировина:екстрагент 1:10 до повного вилучення біологічно активних речовин з сировини. Вихід екстракту становить 50 л.

10 Приклад 2. Нейротропну активність рідкого екстракту трави м'яточнику чорного вивчали на моделі хронічного нервово-м'язового напруження [7], що відтворювали протягом 5-ти, 15-ти та 30-ти діб, на 36 щурах лінії WAG середньою вагою 210-230 г. Імобілізаційний стрес моделювали шляхом щоденного утримування щурів впродовж 5 год. у пластикових клітках-пеналах. Тварин було розподілено на 6 груп по 6 тварин у кожній групі. Тваринам 1-ї групи - інтактні (умовна норма) та тваринам 2-ї групи перорально внутрішньошлунково через зонд вводили дистильовану воду об'ємом 1,5 мл. Тваринам 3-ї, 4-ї, 5-ї та 6-ї груп перорально внутрішньошлунково через зонд вводили по 0,5 мл, 1,0 мл, 1,5 мл та 2,0 мл відповідно рідкого екстракту м'яточнику чорного кожного дня за годину до експозиції стресу.

20 Тварин всіх груп декапітували під ефірним наркозом через 5 год. після моделювання імобілізаційного стресу, тобто на фоні максимальної експозиції стресу. Для дослідження використовували сироватку крові. Визначали перекисне окиснювання ліпідів (ПОЛ), а саме: рівень первинних продуктів окиснення - дієнових кон'югатів (ДК) та вторинних продуктів - малонового діальдегіду (МДА) спектрофотометричним методом [8]. Також спектрофотометричним методом визначали стан антиоксидантної системи, а саме: активність каталази та супероксиддисмутази (СОД) [9].

25 З метою виявлення змін показників, що вивчались, їх визначали у контрольних та дослідних тварин після 5-ти, 15-ти та 30-ти діб.

Результати досліджень наведено в таблиці 1.

30 Стан ПОЛ визначали за кількістю продуктів пероксидації: ДК та ТБК - АП, які у інтактних тварин складають $14 \pm 0,64$ ммоль/л і $4,65 \pm 0,1$ ммоль/л відповідно. З табл. 1 видно, що за умов імобілізаційного стресу на етапі 5-ти діб ці показники значно підвищуються. Рівень ДК досягає $30,72 \pm 1,06$ ммоль/л, що вдвічі більше за норму, ТБК - АП досягає $6,94 \pm 0,1$ ммоль/л, що 1,5 рази перевищує контроль. На етапі 15-ти діб рівень ДК досягає $34,85 \pm 0,85$ ммоль/л, що 2,5 рази більше за норму, ТБК - АП досягає $7,15 \pm 1,1$ ммоль/л, що в двічі більше за контроль. На етапі 30-ти діб рівень ДК досягає $37,85 \pm 0,12$ ммоль/л, що втричі більше за норму, ТБК - АП досягає $7,56 \pm 0,78$ ммоль/л, що в двічі більше за контроль.

35 Аналіз даних таблиці 1 свідчить, що на етапі 5-ти діб рідкий екстракт м'яточнику чорного в об'ємі 1,5 та 2 мл знижує рівень ДК та ТБК - АП статистично вірогідно відносно імобілізаційного стресу.

40 Так, рівень ДК за умов імобілізаційного стресу в дозі 1,5 мл та 2 мл рідкого екстракту м'яточнику чорного досягає $16,38 \pm 1,68$ ммоль/л та $15,29 \pm 0,65$ ммоль/л відповідно, що вірогідно достовірно відносно імобілізаційного стресу $30,72 \pm 1,06$ ($P < 0,05$). Рівень ТБК - АП за умов імобілізаційного стресу в дозі 1,5 мл та 2 мл рідкого екстракту м'яточнику чорного досягає $5,25 \pm 0,17$ ммоль/л та $4,62 \pm 0,19$ ммоль/л відповідно, що теж вірогідно достовірно відносно імобілізаційного стресу $6,94 \pm 0,16$ ммоль/л ($P < 0,05$).

45 На етапі 15-ти діб рідкий екстракт м'яточнику чорного у всіх досліджуваних дозах знижував рівень ДК та ТБК - АП статистично вірогідно достовірно відносно імобілізаційного стресу. Так, рівень ДК за умов імобілізаційного стресу в дозі 0,5 мл, 1 мл, 1,5 мл та 2 мл рідкого екстракту м'яточнику чорного досягає $19,12 \pm 1,11$ ммоль/л, $17,24 \pm 0,15$ ммоль/л, $15,28 \pm 1,12$ ммоль/л та $15,45 \pm 0,15$ ммоль/л відповідно, що вірогідно достовірно відносно групи тварин, які піддавалися імобілізаційному стресу $34,85 \pm 0,85$ ($P < 0,05$). Рівень ТБК - АП за умов імобілізаційного стресу в дозі 0,5 мл, 1 мл, 1,5 мл та 2 мл рідкого екстракту м'яточнику чорного досягає $4,31 \pm 0,25$ ммоль/л, $4,23 \pm 0,19$ ммоль/л, $4,05 \pm 0,14$ ммоль/л та $4,34 \pm 0,12$ ммоль/л відповідно, що вірогідно достовірно відносно імобілізаційного стресу $6,94 \pm 0,16$ ммоль/л ($P < 0,05$).

55

Нейротропна та антиоксидантна активність рідкого екстракту трави маточника чорного

Показник	Термін досліджу	Інтактні тварини, n=6	Імобілізаційний стрес, n=6	Імобілізаційний стрес + 0,5 мл екстракту м'яточника чорного, n=6	Імобілізаційний стрес + 1 мл екстракту м'яточника чорного, n=6	Імобілізаційний стрес + 1,5 мл екстракту м'яточника чорного, n=6	Імобілізаційний стрес + 2мл екстракту м'яточника чорного, n=6
ДК, ммоль/л	5 діб	14,16±0,64	30,72±1,06*	26,22±2,11*	20,36±0,22*	16,38±1,68**	15,29±0,65**
	15 діб		34,85±0,85*	19,12±1,11**	17,24±0,15**	15,28±1,12**	15,45±0,15**
	30 діб		37,85±0,12*	17,42±0,18**	16,56±0,23**	14,25±0,14**	14,02±0,47**
МДА, мкмоль/л	5 діб	4,65±0,10	6,94±0,16*	5,53±0,25*	5,34±0,11*	5,25±0,17**	4,62±0,19**
	15 діб		7,15±0,45*	4,31±0,25**	4,23±0,19**	4,05±0,13**	4,34±0,12**
	30 діб		7,56±0,78*	4,34±0,12**	4,17±0,15**	3,96±0,17**	4,11±0,43**
СОД, у.о	5 діб	3,59±0,11	6,93±0,49*	3,23±0,2**	3,14±0,12**	2,79±0,08***	2,3±0,19***
	15 діб		6,98±0,23*	3,45±0,42**	3,21±0,53**	2,92±0,02***	2,63±0,12***
	30 діб		7,13±0,89*	3,26±0,15**	3,15±0,65**	2,45±0,57***	2,21±0,23***
Каталаза, у.о.	5 діб	5,10±0,13	5,88±0,26*	4,89±0,12**	4,43±0,19**	4,18±0,25**	4,12±0,2**
	15 діб		6,03±0,21*	4,21±0,22***	4,18±0,45***	4,24±0,34***	4,34±0,25***
	30 діб		6,23±0,03*	4,12±0,67***	3,98±0,95***	4,01±0,17***	4,11±0,05***

Примітка:

* - P<0,05 в порівнянні з показниками інтактних тварин;

** - P<0,05 в порівнянні з показниками групи тварин при моделюванні іммобілізаційного стресу

На етапі 30-ти діб рідкий екстракт м'яточника чорного у всіх досліджуваних дозах знижував рівень ДК та ТБК - АП статистично вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу та наближав до контролю. Так, рівень ДК за умов іммобілізаційного стресу в дозі 0,5 мл, 1 мл, 1,5 мл та 2 мл рідкого екстракту м'яточника чорного досягає 17,42±0,18 ммоль/л, 16,56±0,23 ммоль/л, 14,25±0,14 ммоль/л та 14,02±0,47 ммоль/л відповідно, що вірогідно достовірно відносно групи тварин які піддавалися іммобілізаційному стресу 37,85±0,12 (P<0,05). Рівень ТБК - АП за умов іммобілізаційного стресу в дозі 0,5 мл, 1 мл, 1,5 мл та 2 мл рідкого екстракту м'яточника чорного досягає 4,34±0,212 ммоль/л, 4,17±0,15 ммоль/л, 3,96±0,17 ммоль/л та 4,11±0,43 ммоль/л відповідно, що вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу 7,56±0,78 ммоль/л (P<0,05).

Таким чином, з рівня показників ПОЛ можна зробити висновок, що рідкий екстракт м'яточника чорного більше впливає на рівень ТБК - АП, ніж ДК в дозах 1,5 мл та 2 мл.

Стан антиоксидантної системи визначали за кількістю продуктів каталази та СОД, які у інтактних щурів складають 5,10±0,13 у.о. та 3,59±1,11 у.о. відповідно. Дані наведені в таблиці 1 свідчать, що за умов іммобілізаційного стресу ці показники значно підвищуються. Рівень каталази за умов іммобілізаційного стресу на етапі 5-ти діб досягає 5,88±0,26 у.о. що вірогідно достовірно перевищує норму (P<0,05), СОД досягає 6,93±0,49 у.о., що 2 рази перевищує контроль. На етапі 15-ти діб рівень каталази досягає 6,03±0,21 у.о., що 1,5 рази більше за норму, а показники СОД досягають 6,98±0,23 у.о., що в двічі більше за контроль. На етапі 30-ти діб рівень каталази досягає 6,23±0,03 у.о., що 2 рази більше за норму, СОД досягає 7,13±0,89 у.о., що в 2,5 рази більше за контроль.

З табл. 1 видно, що на етапі 5-ти діб рідкий екстракт м'яточника чорного впливає на рівень каталази та СОД у сироватці крові щурів і статистично вірогідно достовірно знижує ці показники відносно іммобілізаційного стресу. Так, рівень каталази за умов іммобілізаційного стресу в дозі 0,5 мл, 1 мл, 1,5 мл та 2 мл рідкого екстракту м'яточника чорного досягає 4,89±0,12 у.о., 4,43±0,19 у.о., 4,18±0,19 у.о та 4,12±0,2 у.о. відповідно, що вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу 5,88±0,26 у.о. (P<0,05). Рівень СОД за умов іммобілізаційного стресу в дозі 0,5 мл, 1 мл, 1,5 мл та 2 мл рідкого екстракту м'яточника чорного досягає 3,23±0,20 у.о., 3,14±0,12 у.о., 2,79±0,08 у.о. та 2,3±0,19 у.о. відповідно, що вірогідно достовірно відносно групи тварин, що піддавалися іммобілізаційному стресу 6,93±0,15 у.о. (P<0,05).

На етапі 15-ти діб рідкий екстракт м'яточника чорного у досліджуваних дозах впливає на рівень каталази та СОД статистично вірогідно відносно іммобілізаційного стресу та наближує до контролю. Так, рівень каталази за умов іммобілізаційного стресу в дозі 0,5 мл, 1 мл, 1,5 мл та 2 мл рідкого екстракту м'яточника чорного досягає $4,21 \pm 0,22$ у.о., $4,18 \pm 0,45$ у.о., $4,24 \pm 0,34$ у.о. та $4,34 \pm 0,25$ у.о. відповідно, що вірогідно достовірно відносно групи тварин, які піддавались іммобілізаційному стресу $6,03 \pm 0,21$ у.о. ($P < 0,05$). Рівень СОД за умов іммобілізаційного стресу в дозі 0,5 мл, 1 мл, 1,5 мл та 2 мл рідкого екстракту м'яточника чорного досягає $3,45 \pm 0,42$ у.о., $3,21 \pm 0,53$ у.о., $2,92 \pm 0,02$ у.о. та $2,63 \pm 0,12$ у.о. відповідно, що вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу $6,98 \pm 0,23$ у.о. ($P < 0,05$).

На етапі 30-ти діб також рідкий екстракт м'яточника чорного у всіх досліджуваних дозах знижує рівень каталази та СОД статистично вірогідно відносно групи щурів, що піддавались іммобілізаційному стресу. Так, рівень каталази за умов іммобілізаційного стресу в дозі 0,5 мл, 1 мл, 1,5 мл та 2 мл рідкого екстракту м'яточника чорного досягає $4,12 \pm 0,67$ у.о., $3,98 \pm 0,95$ у.о., $4,01 \pm 0,17$ у.о. та $4,11 \pm 0,05$ у.о. відповідно, що вірогідно достовірно відносно групи тварин, які піддавались іммобілізаційному стресу $6,23 \pm 0,03$ у.о. ($P < 0,05$). Рівень СОД за умов іммобілізаційного стресу в дозі 0,5 мл, 1 мл, 1,5 мл та 2 мл рідкого екстракту м'яточника чорного досягає $3,26 \pm 0,15$ у.о., $3,15 \pm 0,65$ у.о., $2,45 \pm 0,57$ у.о. та $2,21 \pm 0,23$ у.о. відповідно, що вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу $7,13 \pm 0,89$ у.о. ($P < 0,05$).

Враховуючи результати дослідження каталази та СОД в умовах хронічного іммобілізаційного стресу можна зробити висновок, що ці показники краще корегуються ніж показники ПОЛ (ДК та ТБК - АП), що свідчить про виражену антиоксидантну та стресомодельючу дію рідкого екстракту м'яточника чорного. Виходячи з даних таблиці 1 можна зробити висновок, що краще на стан ПОЛ та антиоксидантної системи впливає рідкий екстракт м'яточника чорного в дозі 1,5 та 2 мл.

Таким чином, заявлено новий лікувально-профілактичний засіб з нейромедіаторною та антиоксидантною дією на основі рослинної сировини. Засіб практично позбавлений негативної побічної дії, є нетоксичним, безпечним. Заявлений засіб одержують за простою технологією на стандартному обладнанні хіміко-фармацевтичного підприємства.

Джерела інформації:

1. Воробьева О.В. Психовегетативный синдром, ассоциированный с тревогой (вопросы диагностики и терапии) / О.В. Воробьева // РМЖ.-2006. - Т. 14, № 23. - С. 1696-1699.

2. Карвасарский Б.Д. Неврозы. - М.: Медицина, 1990.-574 с.

3. Пат. 2194523 RU, МПК А61К35/78, А61К31/295, А61К31/315, А61К35/72, А61К9/48, А61Р25/00. Лечебно-профилактическое средство / заявл. 04.02.2002; опубл. 20.12.2002, Бюл. № 35.

4. Пат. 95238 UA, МПК А61К36/00. Лікарський засіб антигіпоксичної дії/заявл. 17.07.2014; опубл. 10.12.2014, Бюл. № 23.

5. Круглая А.А. Изучение травы белокудренника черного с целью создания новых лекарственных средств / А.А. Круглая, С.Г. Тираспольская, Г.В. Алфимова и др. // Известия Самарского научного центра Российской академии наук.-2012. - Т 14, № 5 (3). - С. 727-730.

6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей редакцией чл.-корр. РАМН, профессора Р.У. Хабриева. - 2-изд., перераб. и доп. - М.: ОАО "Издательство "Медицина", 2005. - С. 257-258.

7. Киричек Л.Т. Стресспротекторы в эксперименте и в клинике / Л.Т. Киричек. - Харьков: "Контраст".-2008.-302 с.

8. Спектрофотометрическое определение продуктов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы) / под ред. профессора А.И. Карпищенко // Санкт-Петербург: "Интермедика".-1997. - С. 48-52.

9. Костюк В.А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В.А. Костюк, А.И. Потапович, Ж.В. Ковалева // Вопросы медицинской химии.-1990. - № 2. - С. 88-91.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Лікувально-профілактичний засіб з нейромедіаторною та антиоксидантною дією на основі рослинної сировини, який **відрізняється** тим, що він виконаний у формі рідкого екстракту трави м'яточнику чорного із використанням води як екстрагенту при співвідношенні сировина-екстрагент 1:10.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

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

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