



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Статус: не действует (последнее изменение статуса: 02.07.2021)
Пошлина: Возможность восстановления: нет.

(21)(22) Заявка: [2013137007/15](#), 06.08.2013(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
06.08.2013

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 06.08.2013

(43) Дата публикации заявки: 20.02.2015 Бюл. № 5

(45) Опубликовано: 10.06.2015 Бюл. № 16

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: MARLENA BRONCEL "Aronia melanocarpa extract reduces blood pressure, serum endothelin, lipid, and oxidative stress marker levels in patient with metabolic syndrome", Med Sci Monit, 2010, 16(1), стр. 28-34. BARBARA PLISZKA "Effects of extraction conditions on the content of anthocyanins and bioelements in berry fruit extracts", Communications in Soil

Science and Plant Analysis, 2008, N 39, стр.754. RAFAL POREBA "Drinking of chokeberry juice from the ecological farm dzieciolowo and distensibility of brachial artery in men with mild hypercholesterolemia", Ann Agric Environ Med, 2009, N16, стр. 305-308. МУРАВЬЕВА Д. А. "Фармакогнозия: учебник", изд.4, 2002, стр.550. МИНИНА С. А. "Химия и технология фитопрепаратов", 2009, стр.82 " 91, 170

Адрес для переписки:

634050, г.Томск, Московский тракт, 2, ГБОУ
ВПО СибГМУ Минздрава России, Отдел ИС и
В, Зубаревой Н.Г.

(72) Автор(ы):

Андреева Валерия Юрьевна (RU),
Иванов Владимир Владимирович (RU),
Кайдаш Ольга Александровна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России) (RU)

(54) ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЕ ФИТОСРЕДСТВО

(57) Реферат:

Изобретение относится к применению сухого экстракта аронии черноплодной в качестве гипополипидемического средства. Указанный экстракт получают двукратной экстракцией 95% этанолом, подкисленным хлористоводородной кислотой, при нагревании на водяной бане. Заявленное изобретение обеспечивает получение средства с выраженной способностью снижать уровень триацилглицеролов, общего холестерина и холестерина в атерогенных липопротеидах низкой плотности в сыворотке крови. 3 табл., 3 пр.

Изобретение относится к медицине, конкретно к фармакологии, и касается препаратов растительного происхождения, влияющих на липидный обмен, которые могут быть использованы для нормализации холестерина обмена, профилактики и лечения атеросклероза.

Известны синтетические средства (Ловастатин, Симвастатин, Церивастатин, Клофибрат, Фенофибрат), влияющие на липидный обмен - уменьшают содержание атерогенных липопротеидов (ЛПНП и ЛПОНП) у пациентов, одновременно повышая содержание липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [2, 4]. Данные препараты напрямую вмешиваются в различные звенья метаболизма липидов в клетках печени, но одновременно могут оказывать влияние на обмен этих же веществ в клетках других органов и систем - мышцах, клетках коркового слоя почек, нервных волокнах. Назначение этих лекарственных средств должно проводиться только после тщательного обследования пациента и лечение должно сопровождаться лабораторным контролем показателей липидного обмена. К подобным средствам относится никотиновая кислота - препарат, традиционно назначаемый пациентам с

атеросклеротическим поражением сосудов вне зависимости от локализации.

Известны также гиполипидемические средства на основе растительного сырья, например препарат «Трибуспонин», содержащий сумму стероидных сапонинов из травы якорцев стелющихся [2], средство, содержащее концентрат тритерпеновых кислот, полученный из шрота ягод облепихи (патент RU №2394587, дата публикации 20.07.2010 г.), средство, обладающее анорексическим, гипогликемическим, гиполипидемическим действием, которое представляет собой водный экстракт черных и бурых листьев бадана *Bergenia crassifolia* (патент RU 2409379, дата публикации 20.01.2011 г.), средство "дынное масло" (заявка на изобретение №2002101439, дата публикации 27.09.2003 г.), средство, содержащее сухой свекольный сок и сухие экстракты кукурузных рылец, мяты перечной, шиповника коричневого и хвоща полевого (патент RU №97114385, дата публикации 27.02.2009 г.), рыжиковое масло (патент RU №2246964, дата публикации 27.02.2005 г.), средство на основе лекарственных растений клевера, любистока и люцерны (патент RU №2242986, дата публикации 27.12.2004 г.), сироп, содержащий спиртовой экстракт листьев подорожника (патент RU №2144830, дата публикации 27.01.2000 г.), "Патримин" - экстракт тритерпеновых гликозидов-патринозидов Д, В и С, полученный из корней патринии средней (патент RU №2189241, дата публикации 20.09.2002 г.). Также известны биологически активные добавки к пище: фитосбор измельченного лекарственного растительного сырья, в состав которого входят: корень диоскореи кавказской, трава якорцев стелющихся, цветки клевера лугового, побеги омеги белой, листья ежевики, листья смородины черной, траву душицы, плоды тмина (патент RU №2472360, дата публикации 20.01.2013 г.); порошок из листьев грецкого ореха (патент RU №2399316, дата публикации 20.09.2010 г.), измельченные семена винограда (патент RU №2302137, дата публикации 10.07.2007 г.), порошок из выжимок тыквы (патент RU №2302132, дата публикации 10.07.2007 г.), порошок из выжимок томатов (патент RU №2360449, дата публикации 10.07.2009 г.), сбор лекарственных растений, содержащий листья сенны, листья толокнянки, листья мяты, траву пустырника, траву череды и плоды шиповника (патент RU №2150287, дата публикации 10.06.2000 г.).

Список гиполипидемических средств растительного происхождения ограничен, в то время как они являются наиболее перспективными в комплексной терапии и профилактике заболеваний, сопровождающихся атеросклерозом. Лекарственные средства растительного происхождения имеют более низкую токсичность по сравнению с синтетическими препаратами и при длительном применении, как правило, лишены выраженных побочных эффектов [5].

Наиболее близким к предлагаемому является препарата «Полиспонин», сухой экстракт из корневищ и корней диоскореи nipпонской [2]. Гипохолестеринемическое действие которого обусловлено торможением всасывания холестерина в кишечнике. Гипохолестеринемический эффект «Полиспонина» невелик, кроме того, связывая желчные кислоты в кишечнике и препятствуя их всасыванию, «Полиспонин» нарушает всасывания липидов и жирорастворимых витаминов, особенно витамина К, а также фолиевой кислоты, что ограничивает его применение для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. В то время как экстракт аронии черноплодной обладает способностью снижать уровень триацилглицеролов, общего холестерина и холестерина в атерогенных ЛПНП в сыворотке крови, что позволяет его использовать для профилактики и в составе комплексного лечения таких сердечно-сосудистых заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, риск развития которых в большей степени определяется повышенным содержанием холестерина, липопротеинов низкой плотности и пониженным - липопротеинов высокой плотности и в меньшей степени - повышением общего холестерина и триглицеридов.

Новая техническая задача - расширение арсенала гиполипидемических средств растительного происхождения.

Для решения поставленной задачи в качестве гиполипидемического средства используют сухой экстракт аронии черноплодной (*Aronia melanocarpa*), полученный методом двухкратной экстракции с помощью 95% этанола, подкисленного хлористоводородной кислотой.

Плоды аронии черноплодной (рябины черноплодной) (*Aronia melanocarpa* (Mich.) Elliot), сем. Розоцветные (Rosaceae) являются официальным лекарственным сырьем. Таблетки «Арония+С», свежие плоды и сок аронии, оказывающие адаптогенное, спазмолитическое, гипотензивное, диуретическое, желчегонное, С- и Р-витаминное действие, назначают для профилактики Р-витаминной недостаточности, лечения гипертензии I и II стадии и других заболеваний, сопровождающихся повышением артериального давления [2, 7].

Сок аронии может быть потенциальным кардиопротекторным и антидиабетическим средством, обладает выраженными антиоксидантными свойствами [10], криоактивированный порошок аронии черноплодной обладает гепатопротекторной активностью [8], листья аронии черноплодной обладают

выраженной антиоксидантной активностью [1].

Новым в предлагаемом изобретении является то, что сухой экстракт аронии черноплодной (*Aronia melanocarpa*), полученный методом двукратной экстракции с помощью 95% этанола, впервые предложен в качестве гиполлипидемического средства.

Использование растений рода арония *Aronia*, конкретно аронии черноплодной (*A. melanocarpa*), в качестве гиполлипидемического средства в известных источниках информации не описано. Применение по новому назначению стало возможным благодаря обнаружению у него новых свойств, а именно способности снижать уровень триацилглицеролов, общего холестерина и холестерина в атерогенных ЛПНП. Данное свойство явным образом не вытекает для специалиста из уровня техники. Спиртовой экстракт аронии черноплодной (*A. melanocarpa*) можно использовать для нормализации липидного обмена, профилактики и лечения атеросклероза. Таким образом, предлагаемое техническое решение соответствует критериям "новизна" и "изобретательский уровень", "промышленная применимость".

Новые свойства спиртового экстракта аронии черноплодной (*A. melanocarpa*) были обнаружены благодаря проведенным экспериментальным исследованиям.

Для исследования был использован экстракт из плодов аронии черноплодной (*A. melanocarpa*), полученный с применением в качестве экстрагента спирта этилового 95%, подкисленного хлористоводородной кислотой.

Для получения экстракта растительное сырье подвергали двукратной экстракции 95% этиловым спиртом, подкисленным хлористоводородной кислотой при нагревании на водяной бане, извлечения объединяли.

Жидкий экстракт упаривали под вакуумом (при 30-40 мм рт.ст.) при температуре не выше 45°C на ротационном испарителе типа ИР-1ЛТ до содержания влаги не более 40%. Доведение содержания влаги до стандартной величины (25%) осуществляли в вакуумном сушильном шкафу типа «ШСВ-45к» при температуре не выше 45°C.

Для установления гиполлипидемических свойств экстракта аронии черноплодной проведено три серии экспериментов. Для оценки гиполлипидемического действия экстракта аронии черноплодной нами была использована модель острой гиперлипидемии, воспроизводимая у экспериментальных животных при введении тритона WR 1339, являющегося неионным детергентом. Данная модель характеризуется простотой воспроизведения, при этом низкая токсичность тритона и зависимость эффекта от концентрации детергента позволяет воспроизводить гиперлипидемию разной степени выраженности [3].

Эксперименты выполнены на 24 белых беспородных крысах-самцах массой 280-320 г, полученных из питомника «Рассвет», г. Томск.

Животные находились в стандартных условиях содержания на естественном световом режиме, при свободном доступе к воде и пище (температура воздуха в виварии 20±2°C, влажность - не более 80%). Кормление животных осуществляли специальными гранулами с минеральными и витаминными добавками «ПроКорм» для лабораторных крыс фирмы ЗАО «БиоПро» (г. Новосибирск).

Содержание и все манипуляции, которым подвергались животные во время карантина и исследования, соответствовали правилам лабораторной практики, утвержденным приказом министра здравоохранения и социального развития от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении правил лабораторной практики», а также с соблюдением конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей, принятой Европейским союзом в 1986 году, и директивы 86/609 ЕЭС, основанной на тексте соглашения "Dr. Robert Hubrecht, Current EU Legislation Controlling Animal Experiments".

Для воспроизведения модели острой гиперлипидемии крысам внутрибрюшинно вводили детергент тритон WR 1339 в дозе 200 мг/кг, растворенный в 0,9% растворе NaCl. Через 24 часа крыс умерщвляли CO₂-асфиксией с использованием стандартной камеры. Полученную кровь центрифугировали при 1500 г в течение 15 мин на центрифуге СМ-6М и в сыворотке определяли содержание триацилглицеролов (ТАГ), общего холестерина (ХС) и холестерина в липопротеинах низкой (ЛПНП-ХС) и высокой (ЛПВП-ХС) плотности с помощью ферментативных наборов.

Триацилглицеролы и холестерол определяли с помощью ферментативных наборов "Triglycerides" (код 101-0052) и "Cholesterol" (код 101-0051) фирмы Chronolab (Испания) согласно протоколам, прилагаемым к наборам. Холестерол в липопротеинах низкой и высокой плотности определяли прямым ферментативным колориметрическим методом с помощью наборов "LDLCholesterol" (код 101-0516) и "HDLCholesterol" (код 101-0597) фирмы Chronolab (Испания). На основе полученных экспериментальных данных был вычислен индекс атерогенности (ИА) по формуле: ИА=(общий ХС-ЛПВП-ХС)/ЛПВП-ХС [9].

Результаты исследований представлены в примерах 1-3.

Пример 1. Введение тритона WR 1339 в дозе 200 мг/кг крысам способствует повышению уровня ТАГ в сыворотке крови животных через 24 часа в 29 раз (p<0,01), общего холестерина в 3 раза (p<0,01) и холестерина в атерогенных липопротеинах

низкой плотности в 9 раз ($p < 0,01$) (табл.1). При этом индекс атерогенности (ИА) увеличивался с $0,99 \pm 0,1$ до $2,86 \pm 0,36$ ($p < 0,01$). Резкое повышение уровня ТАГ и холестерина при однократном введении тритона свидетельствует о выраженной гиперлипидемии. Известно, что детергент WR 1339 ингибирует активность липопротеинлипазы, что препятствует утилизации липопротеинов и способствует накоплению ТАГ и холестерина в сыворотке крови экспериментальных животных [6]. (Таблица 1 - Влияние тритона WR 1339 (200 мг/кг) на содержание триацилглицеролов (ТАГ), общего холестерина (ХС), холестерина в липопротеинах высокой (ЛПВП-ХС), низкой (ЛПНП-ХС) плотности и индекс атерогенности (ИА), ($X \pm m$))

Пример 2. Предварительное курсовое введение препарата сравнения фенофибрата («Трайкор», Франция) в дозе 100 мг/кг в виде раствора в 0,5% крахмальной слизи в течение 7 дней существенно снижало уровень ТАГ на 83,6% ($p < 0,01$), ХС на 65,1% ($p < 0,01$) и холестерина в атерогенных ЛПНП на 82,1% ($p < 0,01$) в сыворотке крови экспериментальных животных на фоне развития острой гиперлипидемии, вызванной введением тритона WR 1339. Индекс атерогенности для препарата сравнения фенофибрата при гиперлипидемии, индуцированной детергентом WR 1339, достоверно снижался с $2,86 \pm 0,36$ до $0,84 \pm 0,1$ ($p < 0,01$) (табл.2).

Таким образом, препарат сравнения фенофибрата («Трайкор», Франция) в дозе 100 мг/кг на модели острой гиперлипидемии, индуцированной введением тритона WR 1339, оказывает выраженное гиполлипидемическое действие. (Таблица 2 - Влияние курсового введения препарата сравнения фенофибрата (100 мг/кг в течение 7 дней) на содержание триацилглицеролов (ТАГ) общего холестерина (ХС), холестерина в липопротеинах высокой (ЛПВП-ХС), низкой (ЛПНП-ХС) плотности и индекс атерогенности (ИА), ($X \pm m$) * - различия достоверны в сравнении с группой контроля, $p < 0,01$)

Пример 3. Предварительное курсовое введение экстракта аронии черноплодной (150 мг/кг) в виде раствора в 0,5% крахмальной слизи в течение 7 дней существенно снижало уровень ТАГ на 50,8% ($p < 0,01$), ХС на 24,1% ($p < 0,01$) и холестерина в атерогенных ЛПНП на 79,8% ($p < 0,01$) в сыворотке крови экспериментальных животных на фоне развития острой гиперлипидемии, вызванной введением тритона WR 1339. Индекс атерогенности для экстракта аронии черноплодной при гиперлипидемии, индуцированной детергентом WR 1339, достоверно снижался с $2,86 \pm 0,36$ до $2,0 \pm 0,27$ ($p < 0,05$) (табл.3).

Таким образом, экстракт аронии черноплодной в дозе 150 мг/кг на модели острой гиперлипидемии, индуцированной введением тритона WR 1339, подобно препарату сравнения оказывает гиполлипидемическое действие, обладает способностью снижать уровень триацилглицеролов, общего холестерина и холестерина в атерогенных ЛПНП в сыворотке крови, что позволяет его использовать для профилактики и в составе комплексного лечения таких сердечно-сосудистых заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, риск развития которых в большей степени определяется повышенным содержанием холестерина, липопротеинов низкой плотности и пониженным - липопротеинов высокой плотности и в меньшей степени - повышением общего холестерина и триглицеридов. (Таблица 3 - Влияние курсового введения экстракта аронии черноплодной (150 мг/кг в течение 7 дней) на содержание триацилглицеролов (ТАГ) общего холестерина (ХС), холестерина в липопротеинах высокой (ЛПВП-ХС), низкой (ЛПНП-ХС) плотности и индекс атерогенности (ИА), ($X \pm m$), * - различия достоверны в сравнении с группой контроля, $p < 0,01$; ** - различия достоверны в сравнении с группой контроля, $p < 0,05$).

Таким образом, экстракт аронии черноплодной обладает способностью снижать уровень триацилглицеролов, общего холестерина и холестерина в атерогенных ЛПНП в сыворотке крови, что делает перспективным его использование для профилактики и в составе комплексного лечения таких сердечно-сосудистых заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда; риск развития которых в большей степени определяется повышенным содержанием холестерина, липопротеинов низкой плотности и пониженным - липопротеинов высокой плотности и в меньшей степени - повышением общего холестерина и триглицеридов.

Источники информации

1. Ипатов О.М., Прозоровская Н.Н., Русина И.Ф., Прозоровский В.Н. Антиоксидантные свойства экстракта листьев аронии (*Aronia melanocarpa*), содержащего проантоцианидины. // Биомедицинская химия. 2003. - № 2. - С.165-176.
2. Государственный реестр лекарственных средств. Официальное издание: в 2 т. - М.: Медицинский совет, 2009. - Т.2, ч.1 - 568 с; ч.2 - 560 с.
3. Короленко Т.А. Изменения фракционного состава липопротеинов сыворотки крови мышей и крыс при липемии, вызванной тритоном WR 1339 / Т.А. Короленко, Ф.В. Тузиков, Е.Д. Васильева, М.С. Черканова, Н.А. Тузикова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2010. - Т.149. - №5. - С.499-502.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства: пособие для врачей: в 2-х томах / М.Д. Машковский. - Харьков: Торсинг, 1997. - 560 с.

5. Пашинский В.Г. Растения в терапии и профилактике болезней / В.Г. Пашинский; НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН (Томск). - Томск: Издательство Томского университета, 1989. - 206 с.

6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. - М.: Медицина, 2005-832 с.

7. Справочник лекарственных препаратов «VIDAL» [Электронный ресурс]: Описание лекарственного препарата «Танакан» URL: http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/tanakan.htm.

8. Савченкова Л.В., Рокотьянская В.В. Оценка гепатопротекторной активности криоактивированного порошка аронии черноплодной. // Актуальные проблемы науки фармацевтических и медицинских вузов: материалы научно-практической конференции. Пермь. - 2011. - С.145-149.

9. Haglund O., Luostarinen R., Wallin R. The effects of fish oil on triglycerides, cholesterol, fibrinogen and malondialdehyde in humans supplemented with vitamin E. // J. Nutr. - 1991. - V.121. - P.165-169.

10. Mayer-Miebach E., Adamiuk M., Behnsilian D. Stability of Chokeberry Bioactive Polyphenols during Juice Processing and Stabilization of a Polyphenol-Rich Material from the By-Product / Agriculture. - 2012. - №2. - С.244-258.

Приложение

Таблица 1 - Влияние тритона WR 1339 (200 мг/кг) на содержание триацилглицеролов (ТАГ), общего холестерина (ХС), холестерина в липопротеинах высокой (ЛПВП-ХС), низкой (ЛПНП-ХС) плотности и индекс атерогенности (ИА), (X±m) * - различия достоверны в сравнении с группой контроля, p<0,01.

Таблица 2 - Влияние курсового введения препарата сравнения фенофибрата (100 мг/кг в течение 7 дней) на содержание триацилглицеролов (ТАГ) общего холестерина (ХС), холестерина в липопротеинах высокой (ЛПВП-ХС), низкой (ЛПНП-ХС) плотности и индекс атерогенности (ИА), (X±m) * - различия достоверны в сравнении с группой контроля, p<0,01.

Таблица 3 - Влияние курсового введения экстракта аронии черноплодной (150 мг/кг в течение 7 дней) на содержание триацилглицеролов (ТАГ) общего холестерина (ХС), холестерина в липопротеинах высокой (ЛПВП-ХС), низкой (ЛПНП-ХС) плотности и индекс атерогенности (ИА), (X±m) * - различия достоверны в сравнении с группой контроля, p<0,01; ** - различия достоверны в сравнении с группой контроля, p<0,05.

Определяемые показатели	Исследуемая группа	
	Контроль (n=8)	Тритон WR 1339 (n=8)
ТАГ, ммоль/л	0,84±0,13	24,27±2,96*
ХС, ммоль/л	2,13±0,19	6,35±0,67*
ЛПВП-ХС, ммоль/л	1,08±0,07	1,76±0,24*
ЛПНП-ХС, ммоль/л	0,21±0,02	1,9±0,29*
ИА	0,99±0,1	2,86±0,36*

Определяемые показатели	Исследуемая группа	
	Тритон WR 1339 (n=8)	Фенофибрат (Трайкор) (n=8)
ТАГ, ммоль/л	24,27±2,96	3,98±0,32*
ХС, ммоль/л	6,35±0,67	2,21±0,14*
ЛПВП-ХС, ммоль/л	1,76±0,24	1,21±0,06*
ЛПНП-ХС, ммоль/л	1,9±0,29	0,34±0,01*
ИА	2,86±0,36	0,84±0,1*

Определяемые показатели	Исследуемая группа	
	Тритон WR 1339 (n=8)	Экстракт + Тритон WR 1339 (n=8)
ТАГ, ммоль/л	24,27±2,96	11,94±1,93*
ХС, ммоль/л	6,35±0,67	4,82±0,5**
ЛПВП-ХС, ммоль/л	1,76±0,24	1,6±0,11
ЛПНП-ХС, ммоль/л	1,9±0,29	0,76±0,03*
ИА	2,86±0,36	2,0±0,27**

Формула изобретения

Применение сухого экстракта аронии черноплодной (*Aronia melanocarpa*), полученного двукратной экстракцией 95% этанолом, подкисленным хлористоводородной кислотой, при нагревании на водяной бане, в качестве гиполипидемического средства.

ММ4А Досрочное прекращение действия патента из-за неуплаты в установленный срок пошлины за поддержание патента в силе

Дата прекращения действия патента: 07.08.2015

Дата публикации: [10.04.2016](#)