



(51) МПК  
*A61K 36/76* (2006.01)  
*A61K 36/185* (2006.01)  
*A61K 36/28* (2006.01)  
*A61K 36/73* (2006.01)  
*A61P 19/06* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

*A61K 36/76 (2018.08); A61K 36/185 (2018.08); A61K 36/28 (2018.08); A61K 36/73 (2018.08); A61P 19/06 (2018.08)*

(21)(22) Заявка: 2018119069, 23.05.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
23.05.2018

Дата регистрации:  
29.03.2019

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 23.05.2018

(45) Опубликовано: 29.03.2019 Бюл. № 10

Адрес для переписки:  
630091, г.Новосибирск, Красный пр-кт, 52,  
НГМУ, патентоведу Никаноровой С.Н.

(72) Автор(ы):

**Верещагин Евгений Иванович (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Верещагин Евгений Иванович (RU)**

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: CN 106474185 A, 08.03.2017. RU  
2522458 C2, 10.07.2014. CN 106420876,  
22.02.2017.

(54) **Композиция из растительных компонентов, обладающая способностью снижать уровень мочевой кислоты сыворотки крови**

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической промышленности, а именно к композиции, снижающей концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. Композиция представляет собой смесь измельченных до размера фракции 0,01-0,001 мм растительных компонентов, взятых в соотношении, мас. %: кора осины 30-50%, лист

березы 10-20%, стебли таволги 15-30%, стебли расторопши 15-30%, стебли тысячелистника 10-15%. Композиция характеризуется повышенной растворимостью в воде, биодоступностью и эффективностью, не имеет раздражающего и ulcerогенного действия на слизистую оболочку желудка и кишечника. 1 табл., 5 пр.

RU 2 683 570 C1

RU 2 683 570 C1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A61K 36/76* (2006.01)  
*A61K 36/185* (2006.01)  
*A61K 36/28* (2006.01)  
*A61K 36/73* (2006.01)  
*A61P 19/06* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61K 36/76* (2018.08); *A61K 36/185* (2018.08); *A61K 36/28* (2018.08); *A61K 36/73* (2018.08); *A61P 19/06* (2018.08)

(21)(22) Application: **2018119069, 23.05.2018**(24) Effective date for property rights:  
**23.05.2018**Registration date:  
**29.03.2019**

Priority:

(22) Date of filing: **23.05.2018**(45) Date of publication: **29.03.2019** Bull. № 10

Mail address:

**630091, g.Novosibirsk, Krasnyj pr-kt, 52, NGMU,  
patentovedu Nikanorovoj S.N.**

(72) Inventor(s):

**Vereshchagin Evgenij Ivanovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Vereshchagin Evgenij Ivanovich (RU)**(54) **COMPOSITION FOR VEGETABLE COMPONENTS, WHICH HAS THE ABILITY TO REDUCE THE LEVEL OF URIC ACID IN BLOOD SERUM**

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to pharmaceutical industry, namely to a composition reducing concentration of uric acid in blood serum. Composition is a mixture of plant components milled into 0.01–0.001 mm fractions, taken in ratio, wt%: aspen bark 30–50 %, birch leaf 10–20 %, Filipendula stems 15–30 %, Silybum marianum stems 15–30 %, Achillea stems 10–15 %.

Silybum marianum stems 15–30 %, Achillea stems 10–15 %.

EFFECT: composition is characterized by high solubility in water, bioavailability and efficacy, has no irritant and ulcerogenic action on gastric and intestine mucosa.

1 cl, 1 tbl, 5 ex

RU 2 683 570 C1

RU 2 683 570 C1

Изобретение относится к медицине.

Одной из наиболее серьезных проблем в современной терапии и хирургии является нарушение обмена мочевой кислоты. Как правило, встречаются случаи повышения уровня мочевой кислоты, не связанные с генетически обусловленными причинами, например, подагрой. При этом увеличивается концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови с последующим накоплением солей мочевой кислоты в тканевых депо (почках, суставах, сосудистой стенке). В последующем усиливается нарушение выведения мочевой кислоты почками, возникают расстройства липидного и углеводного обменов, развивается артериальная гипертензия и т.д.

Одним из наиболее удачных препаратов для предотвращения повышенного образования мочевой кислоты является Аллопуринол (R. Seth, et al. 2014). Препарат блокирует деятельность фермента ксантиноксидазы, препятствуя образованию мочевой кислоты de novo. Недостатком препарат является то, что он не способен растворить кристаллы солей мочевой кислоты в тканевых депо.

Известен биологический препарат Гепатокаталаза, выделенный из говяжьей печени ([www.eurolab.ua/diseases/2184](http://www.eurolab.ua/diseases/2184)). Гепатокаталаза уменьшает синтез эндогенной мочевой кислоты и увеличивает ее распад. Главным недостатком является то, что препарат парентеральный, вводится внутримышечно 2-3 раза в неделю. Вторым недостатком являются частые аллергические реакции на препарат.

Известны растительные компоненты, способные улучшить выведение солей мочевой кислоты из организма. В этих случаях речь идет об использовании экстрактов растений, содержащих биофлавоноиды и производные органических кислот (салициловая, лимонная, бетулоновая). Однако желудочно-кишечный тракт человека устроен так, что большинство этих веществ или не всасываются, или усваиваются в крайне малых количествах. Новые перспективы появляются при использовании механических методов обработки сырья с целью получения супрамолекулярных комплексов, обладающих высокой растворимостью и биодоступностью (Душкин А.В., и др. 2010; Tolstikova T.G., et. al. 2011). Сумма слабых нековалентных связей удерживает комплекс от распада, при этом полученные композиции приобретают новые свойства: повышенная растворимость, увеличение биодоступности, снижение токсичности.

Раскрытие изобретения

Композиция, снижающая концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови, представляет собой смесь измельченных до размера фракции 0,01-0,001 мм растительных компонентов, взятых в соотношении (мас. %): кора осины 30-50%, лист березы 10-20%, стебли таволги 15-30%, стебли расторопши 15-30%, стебли тысячелистника 10-15%.

Композиция характеризуется повышенной растворимостью в воде, биодоступностью, эффективностью, не имеет раздражающего и ulcerогенного действия на слизистую оболочку желудка и кишечника.

Предложенная композиция имеет в своем составе полисахаридные комплексообразователи и тритерпены, которые в результате механической обработки образуют водорастворимые комплексы с высокой биодоступностью общей формулы R2-R1-R2,

где R1 - гидрофобные соединения (каротиноиды, терпены, тритерпены, глютамин, фолиевая кислота, флавоноиды и др.)

R2 - комплексующиеся за счет Ван-дер-Ваальсовых сил с гидрофобными соединениями растворимые растительные полисахариды.

Как результат, предложенная композиция обладает высокой растворимостью, биодоступностью и эффективностью.

С целью создания комплексов проводится механическая обработка растительного сырья в два этапа по разработанной для данной композиции схеме.

На первом этапе проводится раздельная механическая обработка каждого вида исходного растительного сырья (коры осины, березового листа, стеблей таволги, расторопши, тысячелистника) с исходным размером частиц менее 1 мм (0,1-1 мм), остаточной влажностью не более 10% в следующем режиме:

- загрузка обрабатываемого материала по отношению к загрузке мелющих тел (стальных шаров диаметром 20-25 мм) соответственно: 1:(1-2);

- скорость вращения привода - 30-50 об/мин;

- время обработки 4-24 часа до получения порошка с размерами частиц 0,4 мм и менее (0,05-0,4 мм).

На втором этапе полученные порошки коры осины, листа березы, стеблей расторопши, тысячелистника и таволги смешивают в указанных ранее пропорциях, и подвергают повторной механической обработке в режиме:

- загрузка обрабатываемого материала по отношению к загрузке мелющих тел - 1: 1-1:2;

- скорость вращения привода - 30-50 об/мин;

- время обработки 24-30 часов.

Сравнение показателей качества композиций, полученных на втором этапе при различных временах механической обработки (оптимизируемый параметр), показало, что при длительности процесса более 30 часов происходит химическое разложение природных органических соединений, тем самым их содержание снижается на величину, менее 80% от теоретического. С другой стороны, при длительности механохимического процесса менее 20 часов растворимость обработанной смеси достоверно не отличается от растворимости простой раздробленной смеси, т.е. смеси компонентов с размером частиц 0,05-0,4 мм, полученной в результате обработки сырья на первом этапе перед ее обработкой на втором этапе.

Пример 1.

Кору осины, березовый лист, стебли таволги, расторопши, тысячелистника с размеров частиц 0,1-1 мм и остаточной влажностью не более 10% механически измельчают в режиме:

- загрузка обрабатываемого материала - 1,5 кг;

- загрузка мелющих тел - стальных шаров диаметром 20 мм - 3 кг;

- скорость вращения привода - 50 об/мин;

- время механической обработки - 24 ч. до получения порошка с размерами частиц 0,05-0,4 мм.

Далее полученные порошки коры осины, березового листа, стеблей таволги, расторопши, тысячелистника смешивают в соотношений: кора осины 40%, лист березы белой 10%, стебли таволги 20%, стебли расторопши 20%, стебли тысячелистника 10%.

Остаточная влажность смеси не должна превышать 10%.

Полученную смесь подвергают механохимической обработке по следующей схеме:

- загрузка обрабатываемого материала - 1,5 кг;

- загрузка мелющих тел - стальных шаров диаметром 20 мм - 2 кг;

- скорость вращения привода - 50 об/мин;

- время механической обработки - 24 ч.

После проведения обработки в данном режиме конечный размер полученной фракции составил 0,01-0,001 мм, растворимость в воде полученной композиции при комнатной температуре составила 45%.

### Пример 2. Оценка ульцерогенности

Предлагаемую композицию вводили крысам внутрижелудочно натощак (голод 12-14 часов) ежедневно на протяжении 30 дней. После этого животных умерщвляли и извлекали желудки для визуальной оценки состояния слизистой. После промывки проточной водой регистрировали наличие/отсутствие гиперемии, эрозий и язв.

Прием предложенной композиции в течение 30 дней не вызвал раздражения и/или повреждения слизистой желудка.

### Пример 3.

Экстрактивность растворимой фракции определялась весовым методом после упаривания надосадочной жидкости.

При растворении простой раздробленной смеси, приготовленной путем смешения полученных на первом этапе компонентов, в теплой (40°C) воде из расчета 1 г смеси на 100 мл воды, выход растворимой фракции в раствор составил 120 мг из 1 г исходной сухой смеси. При растворении предлагаемой композиции выход растворимой фракции был в 3.2 раза больше по сравнению с простой смесью (табл. 1).

**Таблица 1. Экстрактивность компонентов предлагаемой композиции**

Вещество	Количество экстрагированных веществ (мг/ 1 г)	Увеличение выхода в воду веществ из предлагаемой композиции по сравнению с простой раздробленной смесью
Смесь компонентов композиции в указанном выше соотношении, не подвергшаяся второму этапу механической обработки	153	-
Предлагаемая композиция	490	3.2

Пример 4. Исследовалась концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови у здоровых добровольцев, но с повышенной концентрацией мочевой кислоты (более 350 мкмоль/л у женщин, и более 415 мкмоль/л у мужчин). В 1-й группе (группе контроля) добровольцы (5 человек) получали капсулы с крахмалом (плацебо). Во второй группе контроля добровольцы (8 человек) получали смесь растительных компонентов в заявленной пропорции, но без второго этапа механической обработки в дозе 0,6 г 2 раза в сутки за 15 мин до еды. В третьей группе (7 человек) добровольцы принимали предложенную композицию в той же дозе и в том же режиме. Длительность приема препаратов составила 28 дней во всех трех группах.

Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica.10 с применением t-критерия для оценки достоверности различий. Данные представлены в формате: среднее значение±стандартная ошибка среднего (SE).

В третьей группе среднее исходное значение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови составило ( $M \pm m$ )  $455 \pm 15$  мкмоль/л. Уже через 14 дней после начала приема предложенной композиции уровень мочевой кислоты снизился до  $315 \pm 18$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). В первой группе уровень мочевой кислоты через 2 и 4 недели исследования не изменился. Во второй группе уровень мочевой кислоты на 14-е сутки снизился незначительно (с  $455 \pm 22$  мкмоль/л до  $439 \pm 40$  мкмоль/л,  $p > 0,5$ , различия не достоверны). Достоверные различия по концентрации мочевой кислоты отмечены в этой группе только на 28 сутки (с  $455 \pm 22$  мкмоль/л до  $345 \pm 15$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ )

Таким образом, предложенная композиция достоверно снижает уровень мочевой

кислоты в сыворотке крови и действует эффективнее простой смеси измельченных компонентов в той же пропорции, но без второго этапа обработки.

Пример 5. Пациент Н., 61 год, с диагнозом: метаболический синдром; мочекислый диатез. Жалобы на боли в суставах, высокое артериальное давление. При биохимическом обследовании холестерин крови составил 6.2 ммоль/л, сахар крови (утро) 6.5 ммоль/л, мочевая кислота 560 мкмоль/л. Через 2 недели после начала приема заявляемой композиции в дозе 0.6 г 2 раза в день за 15 минут до еды отмечено значительное улучшение самочувствия, исчезновение болей в суставах. Результаты биохимических анализов: холестерин сыворотки крови 5.2 ммоль/л, сахар крови (утро) 6.1 ммоль/л, концентрация мочевой кислоты 365 мкмоль/л. Использование заявленной композиции привело к быстрому снижению уровня мочевой кислоты до нормальных значений.

#### ЛИТЕРАТУРА.

1. R. Seth, A. Kydd, R. Buchbinder, et al. Allopurinol for chronic gout // Cochrane Database of Systematic Reviews. - 2014
2. Tolstikova T.G., Khvostov M.V., Lifshits G.I., Dushkin A.V., Meteleva E.S. Alteration of Warfarin's Pharmacologic Properties in Clathrates with Glycyrrhizic Acid and Arabinogalactan // Letters in Drug Design & Discovery. 2011. - Vol. 8, No. 3. - P. 201-204.
3. А.В. Душкин, Е.С. Метелева, Т.Г. Толстикова, М.В. Хвостов, М.П. Долгих, Г.А. Толстиков. Комплексообразование фармаконов с глицирризиновой кислотой - путь создания лекарственных препаратов повышенной эффективности // Химия в интересах устойчивого развития. 2010. - Т. 18. №4 - С. 517-525.

#### (57) Формула изобретения

Композиция, снижающая концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови, представляет собой смесь измельченных до размера частиц 0,01-0,001 мм растительных компонентов, взятых в соотношении, мас. %: кора осины 30-50%, лист березы 10-20%, стебли таволги 15-30%, стебли расторопши 15-30%, стебли тысячелистника 10-15%.