



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **163174** (13) **U**
(51) МПК (2026.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 36/185 (2006.01)

A61K 31/00

A61P 1/16 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2026 00086**
(22) Дата подання заявки: **06.01.2026**
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **28.05.2026**
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **27.05.2026, Бюл.№ 21**

(72) Винахідник(и):
Марченко Артем Олександрович (UA),
Комісаренко Микола Андрійович (UA),
Комісаренко Андрій Миколайович (UA),
Маслов Олександр Юрійович (UA),
Плис Сергій Володимирович (UA),
Плис Дмитро Сергійович (UA),
Юдкевич Тетяна Козимирівна (UA),
Лебединець Ірина Олександрівна (UA),
Колісник Сергій Вікторович (UA)

(73) Володілець (володільці):
Марченко Артем Олександрович,
вул. Культури, 22 Б, корп. 1, кв. 97, м.
Харків, 61058 (UA),
Комісаренко Микола Андрійович,
вул. Чкалова, 39, кв. 2, м. Харків, 61070
(UA),
Маслов Олександр Юрійович,
просп. Гагаріна, 41/2, кв. 157, м. Харків,
61001 (UA)

(74) Представник:
Маслов Олександр Юрійович

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЗАСОБУ У ФОРМІ РОЗЧИНУ ДЛЯ ВНУТРІШНЬОГО ЗАСТОСУВАННЯ З ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЮ ДІЄЮ НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТУ ПЛОДІВ ГРАНАТА

(57) Реферат:

Спосіб одержання засобу у формі розчину для внутрішнього застосування з гепатопротекторною дією на основі екстракту плодів граната включає екстракцію рослинної сировини. Відважують плоди граната, пресують сировину, додають 96 % етанол у трикратній кількості до витягу, фільтрують, концентрують фільтрат у 10-20 разів у вакуум-випарному апараті при температурі 50-60 °С. Відважують розраховану кількість бензоату натрію, L-аргініну, L-цитруліну, міо-інозиту, бетаїну, лимонної кислоти. До екстракту плодів граната додають, поступово постійно поміщаючи бензоат натрію, L-аргінін, L-цитрулін, міо-інозитол, бетаїн, лимонну кислоту і воду очищену до одержання однорідної суміші. При цьому розчин включає наступне співвідношення компонентів, мас. %: бензоат натрію - 0,1-0,2, бетаїн - 0,5-5,0, лимона кислота - 0,5-5,0, L-цитрулін - 0,5-5,0, L-аргінін - 1,0-5,0, міо-інозитол - 1,0-5,0, екстракт плодів граната - 20,0-70,0, вода очищена - до 100,0.

UA 163174 U

UA 163174 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема до технології одержання лікарських засобів, до хіміко-фармацевтичної, косметичної та харчової промисловості, зокрема стосується способу одержання засобу у формі розчину для внутрішнього застосування з гепатопротекторною дією на основі екстракту плодів гранату.

В даний час відзначається зростання кількості хронічних захворювань печінки і вони посідають одне з провідних місць серед причин непрацездатності та смертності населення у всьому світі. За даними American Liver Foundation, близько 100 мільйонів людей мають неалкогольну жирову хворобу печінки, 2,7 мільйона жителів мають діагноз хронічного гепатиту С [1].

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НЖХП) охоплює спектр захворювань печінки, починаючи від простого стеатозу (накопичення жиру в печінці) до неалкогольного стеатогепатиту, фіброзу, цирозу та гепатоцелюлярної карциноми. Зі зростанням поширеності та відсутністю специфічної фармакотерапії, НЖХП є нагальною проблемою громадського здоров'я. Розуміння патофізіології НЖХП має вирішальне значення для розробки ефективних методів лікування та профілактичних стратегій. Печінка відіграє ключову роль у метаболізмі ліпідів. При НЖХП існує дисбаланс між засвоєнням та утилізацією ліпідів. Підвищене поглинання вільних жирних кислот, посилений *de novo* ліпогенез та знижене бета-окислення сприяють накопиченню ліпідів у гепатоцитах [2].

Одними з найактивніших природних антиоксидантів є антоціани. Антоціани належать до родини флавоноїдів, дані сполуки є природними водорозчинними пігментами, що відповідають за інтенсивні червоні та сині кольори різних рослин. Структурно всі антоціани мають ідентичний флавоноїдний скелет С6-С3-С6, який також називають 2-феніл-бензопірилієвим катіоном, даний скелет складається з двох ароматичних кілець (А та В), з'єднаних С-кільцем з двома подвійними зв'язками, який має позитивний заряд [3].

Хімічно антоціани мають глікозидну структуру, пов'язану з агліконом, антоціанідном. Глікозиди, що поєднують одну або декілька цукрових груп в агліконах, можуть забезпечити стабільність та водорозчинність молекул, тому антоціанідини рідко зустрічаються в природі у формі агліконів. Найпоширенішими цукровими фрагментами, які переважно зв'язані з молекулою в положенні С3 С-кільця або в положенні С5 або С7 А-кільця, є глюкоза; проте також можуть зустрічатися галактоза, арабіноза, рамноза та ксилоза [4].

Головним джерелом антоціанів є плоди рослин, такі як полуниця, ожина, малина, гранат. Загалом антиоксидантна активність антоціанів обумовлена двома механізмами: переносом атома водню і переносом одного електрона. Антиоксидантна активність антоціанів залежить, перш за все, від їх агліконів. У реакціях з окислювачами антоціанідини перетворюються на ароксильні радикали, які порівняно стабільніші завдяки резонансу, ніж вільний радикал, який вони відновили. Кінцевий результат антиоксидантної дії антоціанів включає припинення окислювальної реакції [5].

Гранат (*Punica granatum* L.) - це плодоношене листяне дерево родини Lythraceae, вирощування якого здійснюється в регіонах з теплим кліматом, таких як Південний Кавказ, Закавказзя, Південна та Центральна Азія, а також у Середземномор'ї [6].

Хімічний склад шкірки представлений елаготанінами, катехінами, флавоноїдами, тоді як плоди містять переважно антоціани та органічні кислоти. Відповідно до останніх досліджень було встановлено, що гранат містить у своєму складі наступні види антоціанів: ціанідин-3-О-глюкозид (38,98 % від суми всіх антоціанів), пеларгонідин-3,5-О-диглюкозид (19,49 % від суми всіх антоціанів), дельфінідин-3,5-О-диглюкозид (17,80 % від суми всіх антоціанів), ціанідин-3,5-О-диглюкозид (11,86 % від суми всіх антоціанів), пеларгонідин-3-О-глікозид (7,20 % від суми всіх антоціанів) і дельфінідин-3-О-глюкозид (4,66 % від суми всіх антоціанів) [7].

Відомий спосіб отримання поліфенольного комплексу "Флавітин" з протизапальною, анальгетичною, противиразковою та антиоксидантною активністю з листя винограду сорту Дабуш [8], що включає екстракцію сировини 50 % спиртом етиловим, при співвідношенні сировина екстрагент 1:10 з подальшим упарюванням, фільтрацією, ресорбцією фенольних сполук з осаду водою, упарюванням і сушінням.

До недоліків відомого способу можна віднести однократну екстракцію, яка не дозволяє досягнути максимального витягу із сировини поліфенольних сполук.

Відомий спосіб одержання засобу з протизапальною та антиоксидантною дією [9], що включає екстракцію листя абрикоса звичайного гарячою водою при співвідношенні 1:10 - 1:11 протягом 30 хвилин, фільтрують витяги, упарюють об'єднані витяги під вакуумом до співвідношення 1:1 - найближчий аналог.

До недоліків способу за найближчим аналогом можна віднести використання води, як екстрагенту, оскільки при даній екстракції екстрагується полісахариди, які не мають

антиоксиданту дію, а лише збільшують масу сухого залишку екстракту, також при екстракції водою не екстрагується більша частка флавоноїдів.

Задачею корисної моделі є розробка способу одержання засобу у формі розчину для внутрішнього застосування з гепатопротекторною дією на основі екстракту плодів граната.

5 Поставлена задача вирішується таким чином, що у способі одержання засобу у формі розчину для внутрішнього застосування з антиоксидантною дією на основі екстракту плодів граната, що включає екстракцію рослинної сировини, згідно з корисною моделлю, відважують плоди граната, пресують сировину, додають 96 % етанол у трикратній кількості до витягу, фільтрують, концентрують фільтрат у 10-20 разів у вакуум-випарному апараті при температурі 50-60 °С, відважують розраховану кількість бензоату натрію, L-аргініну, L-цитруліну, міо-інозиту, бетаїну, лимонної кислоти, до екстракту плодів граната додають, поступово постійно поміщаючи бензоат натрію, L-аргінін, L-цитрулін, міо-інозитол, бетаїн, лимонну кислоту і воду очищену до одержання однорідної суміші, при цьому розчин включає наступне співвідношення компонентів, мас. %: бензоат натрію - 0,1-0,2, бетаїн - 0,5-5,0, лимонна кислота - 0,5-5,0, L-цитрулін - 0,5-5,0, L-аргінін - 1,0-5,0, міо-інозитол - 1,0-5,0, екстракт плодів граната - 20,0-70,0, вода очищена - до 100,0.

Одержаний розчин для внутрішнього застосування фасують у саше. Одержаний засіб має умовну назву "Аргіклін".

Корисна модель ілюструється прикладами.

20 Приклад 1. Відважують 1000 кг плодів граната, пресують сировину, додають 1500 л 96 % етанолу, у трикратній кількості до витягу, фільтрують, концентрують фільтрат у 10-20 разів у вакуум-випарному апараті при температурі 50-60 °С, відважують 10,0 г L-аргініну, 5,0 г L-цитруліну і 10,0 г міо-інозиту, 5,0 г бетаїну, 5,0 г лимонної кислоти, 0,2 г бензоату натрію, до екстракту плодів граната додають поступово, постійно поміщаючи бензоат натрію, L-аргінін, L-цитрулін, міо-інозитол, бетаїн, лимонну кислоту і воду очищену до одержання однорідної суміші. Одержаний розчин для внутрішнього застосування фасують у саше.

Приклад 2.

30 Дослідження гепатопротекторної активності проводили на експериментальній моделі тетрациклінового токсичного гепатиту. Експерименти проведені на 30 білих безпородних щурах-самцях з вихідною масою 180-200 г, що містяться в лабораторному раціоні в умовах Як контрольна група були взяті інтактні щури [10].

35 Усі тварини були розділені на 5 груп. Перша група - інтакт, друга група - контрольна патологія (тваринам всередину шлунка водили 0,5 мл/кг дистильованої води), третя група - препарат порівняння Карсил у дозі 8 мг/кг, четверта групи - "Аргіклін" у дозі 2 мл/кг (7,5 мг/кг у перерахунку на суму фенольних сполук), п'ята група - "Аргіклін" у дозі 4 мл/кг (15,0 мг/кг у перерахунку на суму фенольних сполук).

40 Тварини під час експерименту перебували в умовах віварію при температурі (19-24)°С, вологості не більше 50 %, природному світловому режимі "день-ніч", у пластикових клітинах, на стандартному харчовому раціоні гранульованими кормами. Утримання та догляд за тваринами у віварію відповідали положенням Страсбурзької конференції.

Поводження з тваринами проводилося відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей [11].

45 Отримані результати обробляли статистичним методом варіаційних рядів з використанням критерію Манна-Уїтні. Усі розрахунки велися за загальноприйнятими формулами. Результати представлені як $M \pm m$, де M - вибіркове середнє, m - помилка середнього.

Результати представлені у таблиці.

Таблиця

Вплив засобу "Аргікліну" на біохімічні показники крові щурів при тетрацикліновому ураженню печінки n=5, (M±m)

Група тварин	Доза, мг/кг	АлАт, мкмоль/год.*мл	АсАт, мкмоль/год.*мл	Загальний білірубін, мкмоль/л	Загальний білок, ммоль/л	Холестерин, ммоль/л	Каталаза, ммоль/(мин*л)
Інтакт	□	0,70 ±0,07	1,70 ±0,12	13,11 ±1,00	68,44 ±5,48	1,41 ±0,10	44,95 ±3,60
Контрольна патологія	□	1,40 ±0,14*	2,40 ±0,20*	39,00 ±2,00*	53,78 ±4,30*	2,94 ±0,20*	13,06 ±1,04*
Карсил	8,0	0,90 ±0,010**/##	2,00 ±0,10**/##	14,98 ±1,20**/##	71,55 ±5,72**	1,65 ±0,10**/##	29,73 ±2,38**/##
"Аргіклін"	7,5 ⁴	0,80 ±0,08**	2,00 ±0,12**/##	13,00 ±1,10**	70,57 ±5,64**	1,56 ±0,11**	38,73 ±2,86**/##
"Аргіклін"	15,0 ⁴	0,76 ±0,07**/##	1,90 ±0,15**	11,31 ±1,12**/##	68,86 ±3,02**	1,45 ±0,10**/##	40,54 ±3,48**/##

Примітки:

1* p<0,05- рівень статистичної значущості щодо групи ІК

2. ** p<0,05 - значення достовірні відносно групи контрольної патології

3. # p<0,05 - значення достовірні відносно препарату порівняння Карсил

4. & p<0,05 - значення достовірні відносно "Аргіклін" в дозі 7,5 мг/кг

5. Доза еквівалентна сумі фенольних сполук у перерахунку на галову кислоту.

У тварин із моделлю токсичної гепатопатії відзначено виражені порушення показників цитолітичного, пігментного, білоксинтетичного та антиоксидантного статусу печінки (див. таблицю). У групі контрольної патології рівні АлАт та АсАт зростали відповідно у 2,0 та 1,3 разу порівняно з інтактними тваринами (p<0,05), що свідчить про розвиток вираженого цитолізу гепатоцитів. Концентрація загального білірубину підвищувалася до 39,00±2,0 мкмоль/л, а загальний білок знижувався до 53,78±4,30 ммоль/л, що вказує на порушення детоксикаційної та білоксинтетичної функцій печінки. Активність каталази зменшувалася більш ніж утричі (до 13,06±1,04 ммоль/(хв*л)), що відображає різке пригнічення антиоксидантної системи.

Застосування Карсилу (8 мг/кг) супроводжувалося достовірним зниженням активності трансаміназ: рівні АлАт зменшувалися до 0,90±0,01, АсАт - до 2,00±0,10 ммоль/год*мл (p<0,05 відносно контрольної патології). Препарат також сприяв зниженню загального білірубину більш ніж удвічі (14,98±1,20 мкмоль/л) та частковому відновленню синтетичної функції печінки, що підтверджувалося підвищенням загального білка до 71,55±5,72 ммоль/л. Активність каталази при цьому зростала до 29,73±2,38 ммоль/(хв*л), що вказує на відновлення антиоксидантного потенціалу.

Засіб "Аргіклін" проявив виражену дозозалежну гепатопротекторну активність. У дозі 7,5 мг/кг засіб суттєво знижував рівні АлАт та АсАт (0,80±0,08 та 2,00±0,12 відповідно, p<0,05), нормалізував білірубін (13,00±1,10 мкмоль/л) та покращував білоксинтетичну функцію печінки (70,57±5,64 ммоль/л білка). Водночас активність каталази зростала до 38,73±2,86 ммоль/(хв*л), що перевищувало ефект Карсилу (p<0,05).

Максимальний гепатопротекторний ефект спостерігався при застосуванні засобу "Аргіклін" у дозі 15,0 мг/кг. Значення АлАт нормалізувалися до рівня інтактних тварин (0,70±0,07 ммоль/год.*мл відповідно), а білірубін зменшувався до 11,31±1,12 мкмоль/л, що було достовірно нижче не лише від контрольної патології, а й від групи Карсилу і інтактної групи (p<0,05). Показники загального білка підвищувалися до 68,86±3,02 ммоль/л. Особливо слід відзначити різке зростання активності каталази до 40,54±3,48 ммоль/(хв*л), що наближалось до рівня інтактних тварин і достовірно перевищувало антиоксидантний ефект Карсилу (p<0,05).

Таким чином засіб під умовною назвою "Аргіклін" виявив виражені мембраностабілізуючі, детоксикаційні та антиоксидантні властивості, що реалізуються через нормалізацію трансаміназ, покращення пігментного та білоксинтетичного обміну, а також відновлення активності антиоксидантних ферментів. У дозі 15,0 і 7,5 мг/кг засіб продемонстрував більш потужну гепатопротекторну дію, ніж Карсил, що може свідчити про його високий терапевтичний потенціал як засобу для корекції токсичних уражень печінки.

Список використаних джерел

1. A pharmacovigilance study of the association between tetracyclines and hepatotoxicity based on Food and Drug Administration adverse event reporting system data / C. Wei et al. *International Journal of Clinical Pharmacy*. - 2022. - DOI: <https://doi.org/10.1007/s11096-022-01397-5> (date of access: 07.12.2025).
- 5 2. Glenn C., Feldman S. R. Tetracycline-induced hepatotoxicity. *Dermatology Online Journal*. - 2011. - Vol. 17, no. 12. - DOI: <https://doi.org/10.5070/d31ds9v5z0> (date of access: 07.12.2025).
3. Zhao X., Yuan Z. Anthocyanins from Pomegranate (*Punica granatum* L.) and Their Role in Antioxidant Capacities in Vitro. *Chemistry & Biodiversity*. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/cbdv.202100399> (date of access: 20.12.2025).
- 10 4. Sadowska-Bartosz I., Bartosz G. Antioxidant Activity of Anthocyanins and Anthocyanidins: A Critical Review. *International Journal of Molecular Sciences*. - 2024. - Vol. 25, no. 22. - P. 12001. - DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms252212001> (date of access: 20.12.2025).
5. Nutraceutical Potential of Anthocyanins: A Comprehensive Treatise / A. M. Noman et al. *Food Science & Nutrition*. - 2025. - Vol. 13, no. 5. - DOI: <https://doi.org/10.1002/fsn3.70164> (date of access: 20.12.2025).
- 15 6. Joshi M., Schmilovitch Z., Ginzberg I. Pomegranate Fruit Growth and Skin Characteristics in Hot and Dry Climate. *Frontiers in Plant Science*. - 2021. - Vol. 12. - DOI: <https://doi.org/10.3389/fpls.2021.725479> (date of access: 20.12.2025).
7. Analysis of composition and antimicrobial activity of pomegranate (*punica granatum*) fruit extract against gram-negative multi-drug resistant bacteria from clinical isolates / O. Maslov et al. *Journal of microbiology, biotechnology and food sciences*. 2025. P. e11389. DOI: <https://doi.org/10.55251/jmbfs.11389> (date of access: 20.12.2025).
- 20 8. Спосіб одержання поліфенольного комплексу "Флавітин" з протизапальною, анальгетичною, противиразковою та антиоксидантною активністю: Патент 59681 А Україна: А61К 36/87, А61К 127/00, С11В 1/10, А61Р 29/00, А61Р 39/06. № 2002119121; заявл. 15.11.2002; опубл. 15.09.2003, Бюл. № 9. - 8 с.
- 25 9. Спосіб одержання засобу з протизапальною та антиоксидантною дією: Патент 41772 Україна: А61К 36/736. № u2008114477; заявл. 15.12.2008; опубл. 10.06.2009, Бюл. № 11. - 8 с.
10. Evaluation of Anti-Inflammatory, Antioxidant Activities and Molecular Docking Analysis of *Rubus idaeus* Leaf Extract / O. Maslov et al. *Jordan Journal of Pharmaceutical Sciences*. - 2024. - Vol. 17, no. 1. - P. 105-122. - DOI: <https://doi.org/10.35516/jjps.v17i1.1808> (date of access: 06.09.2025).
- 30 11. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. OJEU2010; L276: 33-79.
- 35

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб одержання засобу у формі розчину для внутрішнього застосування з гепатопротекторною дією на основі екстракту плодів граната, що включає екстракцію рослинної сировини, який **відрізняється** тим, що відважують плоди граната, пресують сировину, додають 96 % етанол у трикратній кількості до витягу, фільтрують, концентрують фільтрат у 10-20 разів у вакуум-випарному апараті при температурі 50-60 °С, відважують розраховану кількість бензоату натрію, L-аргініну, L-цитруліну, міо-інозиту, бетаїну, лимонної кислоти, до екстракту плодів граната додають, поступово постійно поміщаючи бензоат натрію, L-аргінін, L-цитрулін, міо-інозитол, бетаїн, лимонну кислоту і воду очищену до одержання однорідної суміші, при цьому розчин включає наступне співвідношення компонентів, мас. %: бензоат натрію - 0,1-0,2, бетаїн - 0,5-5,0, лимона кислота - 0,5-5,0, L-цитрулін - 0,5-5,0, L-аргінін - 1,0-5,0, міо-інозитол - 1,0-5,0, екстракт плодів граната - 20,0-70,0, вода очищена - до 100,0.