



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

A61K 36/738 (2006.01)

A61K 36/23 (2006.01)

A61K 36/28 (2006.01)

A61K 36/68 (2006.01)

A61K 36/72 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 36/738 (2019.08); A61K 36/23 (2019.08); A61K 36/28 (2019.08); A61K 36/68 (2019.08); A61K 36/72 (2019.08); A61P 1/04 (2019.08)

(21)(22) Заявка: 2019100964, 10.01.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
10.01.2019

Дата регистрации:
14.01.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 10.01.2019

(45) Опубликовано: 14.01.2020 Бюл. № 2

Адрес для переписки:

450008, г.Уфа, ул.Ленина, 3,
БАШГОСМЕДУНИВЕРСИТЕТ, Патентный
отдел

(72) Автор(ы):

Ферубко Екатерина Владимировна (RU),
Пупыкина Кира Александровна (RU),
Даргаева Тамара Дарижаповна (RU),
Николаев Сергей Матвеевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования "Башкирский государственный
медицинский университет" Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2281114 C2, 10.08.2006. КРЫЛОВ
А.А. и др. Руководство по фитотерапии. Спб.:
изд-во "Питер". 2000, с.201-202. RU 2302253 C2,
10.07.2007.

(54) ПРОТИВОЯЗВЕННЫЙ СБОР ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической промышленности, а именно к противоязвенному сбору. Противоязвенный сбор лекарственных растений, содержащий траву сушеницы, листья подорожника, плоды шиповника, корневище с корнями девясила, цветки календулы, плоды

облепихи высушенной, плоды кориандра посевного, при этом содержит компоненты при их соотношении 2:1:1:2:2:1:1, соответственно. Вышеописанный сбор обладает выраженной противоязвенной активностью. 4 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 36/738 (2006.01)*A61K 36/23* (2006.01)*A61K 36/28* (2006.01)*A61K 36/68* (2006.01)*A61K 36/72* (2006.01)*A61P 1/04* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 36/738 (2019.08); *A61K 36/23* (2019.08); *A61K 36/28* (2019.08); *A61K 36/68* (2019.08); *A61K 36/72* (2019.08); *A61P 1/04* (2019.08)

(21)(22) Application: **2019100964**, 10.01.2019

(24) Effective date for property rights:
10.01.2019

Registration date:
14.01.2020

Priority:

(22) Date of filing: 10.01.2019

(45) Date of publication: 14.01.2020 Bull. № 2

Mail address:

450008, g. Ufa, ul. Lenina, 3,
BASHGOSMEDUNIVERSITET, Patentnyj otdel

(72) Inventor(s):

Ferubko Ekaterina Vladimirovna (RU),
Pupykina Kira Aleksandrovna (RU),
Dargaeva Tamara Darizhapovna (RU),
Nikolaev Sergej Matveevich (RU)

(73) Proprietor(s):

federalnoe gosudarstvennoe byudzhethnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Bashkirskij gosudarstvennyj
meditsinskij universitet" Ministerstva
zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii (RU)

(54) ANTI-ULCERATIVE TEA OF MEDICINAL HERBS

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to pharmaceutical industry, namely to anti-ulcer tea. Anti-ulcerative herbal tea containing cudweed herb, psyllium leaves, rosehips fruit, elecampane rootstock, calendula flowers, dried sea-buckthorn fruits, fruits of coriander, at the same

time contains components at their ratio of 2:1:1:2:2:1:1, respectively.

EFFECT: above-mentioned tea has pronounced anti-ulcerative activity.

1 cl, 4 tbl

1
C
2
7
1
1
0
4
8
R
U

R
U
2
7
1
1
0
4
8
C
1

Предлагаемое изобретение относится к медицине, а именно фармации, и касается создания сбора лекарственных растений, обладающего противоязвенным действием.

В последние годы во многих странах отмечается неуклонный рост гастроэнтерологических заболеваний, связанный с неблагоприятной экологической обстановкой, неправильным и нерациональным питанием. В России заболеваниями данной группы страдает каждый десятый житель. К числу наиболее распространенных относится хронический панкреатит (8-35%) [Ивашкин, В.Т. Современные проблемы клинической панкреатологии // Вестник РАМН. - 1993. - №4. - С. 29-34; Prognosis in chronic pancreatitis: an international multicenter study / A.W. Lowenfels, P. Maisonneuve, G. Gavallini [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. - 1994. - Vol. 89. - N 9. - P. 1467-1471], язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (8-10%) [Насыров, Х.М. Фармакотерапия заболеваний желудочно-кишечного тракта / Х.М. Насыров. Уфа: Изд-во «Здравоохранение Башкортостана», 2001 - С. 4-37], заболевания гепатобилиарной системы (18-22%) [Крылов А.А., Земляной А.Г., Михайлович В.А., Иванов А.И. Неотложная гастроэнтерология: Руководство для врачей. - СПб., 1997. - 512 с]. В терапии язвенной болезни желудка широко используются разнообразные синтетические лекарственные средства, но при их выраженном терапевтическом эффекте, они не лишены побочного действия, имеют противопоказания и ограничения к применению [Белоусов А.С., Мамедова Л.Д., Зельдин В.Е. и др. Клинич. медицина, 67 (9). - 1989. - С. 123-129]. Применение синтетических препаратов можно усилить добавлением лекарственных растительных средств, поэтому разработка нового сбора из лекарственных растений для профилактики и комплексного лечения язвенной болезни желудка является актуальной задачей медицины и фармации.

В патогенезе язвенной болезни желудка ведущая роль отводится нарушению баланса между факторами агрессии и защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне изменения нейроэндокринной и иммунной регуляции гастродуоденальной зоны. Основными факторами агрессии являются соляная кислота, пепсин, желчные кислоты, *Helicobacter pylori*, а защищают слизистую оболочку непосредственно слизь, бикарбонаты, гидрофобность эпителия, надлежащее кровоснабжение, обновление клеток эпителиального слоя, а также продуцируемые простагландины и другие медиаторы [Ли И.А., Попов А.М., Веселова О.Б. Экспериментальное изучение противоязвенных и антиоксидантных свойств экстракта из лекарственных растений // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения. Материалы VII Международного форума «Фитофарм». СПб., 2003. С. 2006-2008; Vani T, Rajani M, Sarcar S, Shishoo CJ. (1997). Antioxidant properties of the our formulation triphala and its constituents. Int. J. Pharmacognos, 5, 313-317].

Основные направления патогенетической фитотерапии при язвенной болезни желудка, а, следовательно, возможные виды лекарственного растительного сырья для разрабатываемого нами сбора должны оказывать влияние на восстановление равновесия между факторами «агрессии» и «защиты», нормализовать секреторную активность и моторную функцию ЖКТ, активизировать процессы регенерации и защитные механизмы, оказывать подавляющее действие *Helicobacter pylori* и развитие воспалительного процесса, улучшать состояние эпителия сосудов и слизистых оболочек. Для этих целей используют лекарственные растения противоязвенного, противовоспалительного, обволакивающего, антисекреторного, спазмолитического и болеутоляющего действия [Соколов С.Я. Фитотерапия и фитофармакология: Руководство для врачей. - М.: Медицинское информационное агентство, 2000, С. 200-259].

Известен сбор лекарственных растений, обладающий противоязвенным действием,

содержащий, мас. %: листья мяты 2,5-12,5; трава красавки 0,2-1,0; трава зверобоя 0,5-2,5; корень солодки 0,3-1,5; корень аира 1,0-5,0; кора акации 0,1-0,5; плоды кориандра 1,4-7,0; сосновые шишки 2,5-1,25; листья золототысячника 1,0-2,5; плоды фенхеля 0,5-2,5; 40%-ный винный спирт - остальное [патент СССР 1837886, 1993 г.].

Недостатком сбора является включение в состав лекарственных растений, содержащих сильнодействующие биологически активные вещества - алкалоиды, применение которых ограничено, так как они могут вызвать серьезные нежелательные побочные эффекты.

Известен сбор для лечения язвенной болезни желудка, включающий, мас. %: траву золототысячника 20,0; траву зверобоя 20,0; цветки ромашки 20,0; листья мяты 20,0; траву сушеницы 20,0 [Соколов С.Я. Фитотерапия и фитофармакология: Руководство для врачей. - М.: Медицинское информационное агентство, 2000, С. 469]. В составе сбора содержится трава золототысячника, содержащая горечи, которые увеличивают секрецию, что недопустимо при лечении язвенной болезни желудка.

Наиболее близким аналогом изобретения является лекарственный сбор, обладающий антиязвенной активностью, содержащий следующее соотношение компонентов, вес. ч.: соцветий календулы лекарственной 25; листьев подорожника большого 10; травы сушеницы топяной 5; корней солодки голой 10; корневищ девясила высокого 5; плодов боярышника 15; шиповника 10; облепихи 5; кориандра 5 [патент RU 2281114, 2006 г.].

Недостатком прототипа является содержание плодов боярышника и корней солодки, так как биологически активные соединения плодов боярышника способствуют снижению артериального давления и замедлению ритма сердечных сокращений, а корни солодки содержат биологически активные вещества, которые уменьшают концентрацию

калия в сыворотке крови и увеличивают содержание натрия, что приводит к задержке жидкости в организме, увеличению массы тела и артериальной гипертензии, что является нежелательным при артериальной гипертензии, гипокалиемии.

Задачей изобретения является расширение арсенала безопасных лекарственных растительных средств для профилактики и комплексного лечения язвенной болезни желудка.

Технический результат - получение нового лекарственного средства в форме сбора лекарственных растений для восстановления равновесия между факторами «агрессии» и «защиты», подавляющего воспалительный процесс и активизирующего процессы регенерации, защитные механизмы при язвенной болезни желудка.

Указанный технический результат достигается тем, что противоязвенный сбор лекарственных растений, содержащий траву сушеницы, листья подорожника, плоды шиповника, корневище с корнями девясила, цветки календулы, плоды облепихи высушенной, плоды кориандра посевного, в отличие от прототипа, содержит компоненты при их соотношении соответственно 2:1:1:2:2:1:1.

Технология приготовления сбора заключается в том, что каждый вид лекарственного растительного сырья, удовлетворяющего требованиям Государственной фармакопеи XIII издания, измельчают по отдельности до размера частиц не более 5-7 мм. Затем растительное сырье взвешивают и тщательно перемешивают в соответствующих соотношениях до равномерной смеси, пыль отсеивают сквозь сито с диаметром отверстий 0,18 мм. Настой из сбора готовят согласно ГФ-XIII издания [Государственная фармакопея XIII online // url:<http://pharmacopoeia.ru/gosudarstvennaya-farmakopeya-xiii-online-gf-13-online>] следующим образом: 10,0 грамм сырья заливают 100 мл воды очищенной комнатной температуры, настаивают в инфундирном аппарате на кипящей водяной бане в течение 15 мин, затем охлаждают при комнатной

температуре 45 мин, процеживают, отжимая растительное сырье, и прибавляют воду

до требуемого объема извлечения.

Соотношение компонентов в сборе обосновывали теоретически с учетом вклада каждого компонента в оказание конечного лечебного эффекта и экспериментально, оценивая биологическую и фармакологическую активность растительных компонентов.

5 При развитии язвенной болезни желудка биологически активные вещества лекарственных растений, входящих в состав сбора, должны обуславливать фармакологические свойства, необходимые в терапии данного заболевания: стимуляция
10 продукции защитной слизи (полисахариды подорожника, девясила и др.), усиление процессов регенерации (флавоноиды сушеницы, календулы, шиповника; стеринны облепихи; каротиноиды календулы, сушеницы эфирное масло плодов кориандра),
уменьшение воспалительного процесса (сесквитерпеновые лактоны девясила; флавоноиды календулы; эфирное масло плодов кориандра), регуляция
свободнорадикальных процессов (водорастворимые фенольные антиоксиданты, аскорбиновая кислота - шиповника).

15 Изучение противоязвенной активности нового сбора проводили на моделях острой и хронической язвы желудка. Экспериментальные животные были разделены на несколько групп: №1 - контрольная с моделированной язвой желудка (вода); №2 - получала водное извлечение 1:10 исследуемого сбора в дозе 3000 мг/кг массы животного
20 в пересчете на воздушно-сухой вес сбора; №3 - растительный препарат сравнения - бефунгин в дозе 0,3 мл/кг; №4 - препарат сравнения антисекреторного действия - ранитидин в дозе 50 мг/кг.

Профилактическое действие нового сбора изучали на двух моделях острых экспериментальных язв. Модель «стресс-язвы» дает представление о повреждении
25 желудка в результате изменения нейрогуморального состояния животных, а модель «ацетилсалициловой язвы желудка» вызывает развитие деструкции и язвенных поражений за счет снижения защитно-барьерных свойств слизистой.

Наблюдения за экспериментальными животными с моделированными острыми язвами показали, что у них отмечались изменения со стороны слизистой оболочки
30 желудка, которые проявлялись в виде гиперемии, эрозивных и язвенных повреждений, встречающихся в различных местах пилорического и фундального отделов желудка.

Влияние нового сбора на развитие язвенных деструкций нейрогенного происхождения показано в таблице 1.

Визуальное исследование слизистой оболочки желудка мышей выявило максимально выраженную противоязвенную активность сбора, которая составила 6,9. У препаратов
35 сравнения ПА составляла 2,0 у бефунгина и 2,2 у ранитидина. Уменьшение количества деструкций СОЖ (количество язвенных и эрозивных повреждений) также более выражено проявлялось при применении сбора. Наибольшая разница между контролем и группой, получавшей исследуемый сбор, наблюдалась по числу точечных язв, меньшая
40 - по числу полосовидных и крупных язв. Противоязвенное действие сбора у мышей характеризовалось не только достоверным уменьшением среднего количества язв и эрозий, но и снижением частоты встречаемости язвенного поражения. Так, если в контроле 100% животных имели повреждения СОЖ, то в опытной группе этот показатель снижался до 50%.

Аналогичным оказалось влияние сбора на процесс язвообразования, вызванного
45 ацетилсалициловой кислотой у крыс. Результаты исследования представлены в таблице 2.

Ацетилсалициловая кислота вызывает раздражение слизистой оболочки желудка, слущивание эпителия и возникновение гемморрагических язв и эрозий. При

макроскопическом изучении морфологических изменений слизистой оболочки желудка крыс было отмечено, что выраженный гастрозащитный эффект, по сравнению с группой контроля и препаратами сравнения, проявлялся у животных, получавших сбор, и при этом индекс ПА составлял 7,0. Противоязвенное действие сбора проявлялось в

5 достоверном уменьшении количества язвенных (точечных, полосовидных, крупных) и эрозивных поражений СОЖ, а также в значительном снижении числа животных с язвами (100% - в группе контроля, 50% в группе, получавшей сбор).

Лечебный эффект сбора изучали на модели хронической язвы. При визуальном исследовании слизистой оболочки желудка крыс было отмечено, что в опытных группах

10 животных, получавших сбор и препараты сравнения, слизистая оболочка была менее гиперемирована, складки не утолщены, наблюдались единичные мелкоточечные кровоизлияния, эрозии и язвы. У контрольной группы, получавшей эквивалентные количества воды, явления поражения слизистой оболочки желудка были выражены ярко и наблюдались у всех животных. Результаты исследования, представленные в

15 таблице 3, показывают, что наиболее выраженное уменьшение количества деструкций СОЖ по сравнению с контрольной группой отмечалось у животных, получавших сбор, в 2,6 раза. Соответственно, в этой исследуемой группе проявлялась и максимальная противоязвенная активность ($ПА_{сбора}=5,3$), превышающая таковую у препаратов сравнения - $ПА_{бефунгина}=2,6$ и $ПА_{ранитидина}=2,1$.

20 Изменения площади язвенных дефектов при развитии хронического процесса оценивали на 7-е, 14-е и 21-е сутки (таблица 4).

Наблюдения в ходе всего эксперимента показали, что на 7-е и 14-е сутки площадь язвенных дефектов в сравнении с контрольной группой уменьшалась в 1,3 раза и в 1,6

25 раз у животных, получавших сбор. В более поздние сроки, на 21-е сутки, степень заживления язв у животных опытной группы была более выраженной - в 3,5 раза, а у препаратов сравнения бефунгина и ранитидина - в 2,3 и 1,5 раза соответственно. Слизистая оболочка желудка у животных, получавших сбор, бефунгин, в конце эксперимента выглядела менее отечной, гиперемированной, чем в других группах, но,

30 ни в одном случае не произошло полной эпителизации язвенного дефекта, что, по-видимому, обусловлено небольшим курсом введения лекарственных средств.

Обобщая полученные результаты, можно отметить, что указанный сбор обладает отчетливым профилактическим гастрозащитным действием, показанным на моделях острых язв желудка, и проявляет выраженный гастропротекторный эффект на течение

35 хронического язвенного процесса у животных.

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о противоязвенной активности нового многокомпонентного сбора, что обусловлено полипатогенетическим механизмом его действия, вследствие содержания в нем различных групп биологически

40 активных веществ, которые способствуют повышению защитно-барьерных свойств слизистой оболочки желудка. Это свидетельствует о перспективности использования сбора для профилактики и комплексного лечения язвенной болезни желудка.

Таблица 1

Изменения слизистой оболочки желудка мышей на модели «стресс-язвы»

№	Группы наблюдений (n=6)	Кол-во живс язв. %	Среднее кол-во язв			Кол-во язв на 1 мыш, (X±m)	Средн. кол-во эрозий	ИП / ПА
			крупные	полосовидные	точечные			
1	Контроль - модель патологии	100	1,1±0,3	0,7±0,2	6,5±1,3	8,3±1,5	6,2±1,0	8,3 / -
2	Сбор	33	0,1±0,01**	0,3±0,01	3,2±0,4*	3,6±0,2* *	2,3±0,1**	1,2 / 6,9
3	Бефунгин	83	0,6±0,2	0,3±0,1	4,0±0,8	4,9±0,1*	4,6±0,4	4,1 / 2,0
4	Ранитидин	80	0,4±0,1*	0,2±0,2*	4,0±0,6	4,6±0,5*	4,1±0,2	3,8 / 2,2

Примечание: ИП- индекс Паулса, ПА - противоязвенная активность

* - статистическая значимость отличий от контроля при p<0,05;

** - статистическая значимость отличий от контроля при p<0,01

Таблица 2

**Изменения слизистой оболочки желудка крыс на модели острой
«ацетилсалициловой язвы»**

№	Группы наблюдений (n=6)	Кол-во жив. с язв. %	Среднее кол-во язв			Кол-во язв на 1 крысу, (X±m)	Сред. н. кол-во эрозий	ИП / ПА
			крупные	полосовидные	точечные			
1	Контроль - модель патологии	100	1,0±0,5	5,5±0,9	8,7±1,3	15,2±2,2	7,3±0,7	15,2 / -
2	Сбор	50	0	1,4±0,1**	2,9±0,3**	4,3±1,0**	2,6±0,1**	2,2 / 7,0
3	Бефунгин	83	0,4±0,02	2,9±0,6*	4,3±1,0*	7,6±1,2*	4,0±0,2**	6,3 / 2,4
4	Ранитидин	83	0,4±0,03	2,8±0,4*	4,7±0,9*	7,9±1,4	3,8±0,3**	6,6 / 2,3

Примечание: ИП- индекс Паулса, ПА - противоязвенная активность

* - статистическая значимость отличий от контроля при $p < 0,05$;

** - статистическая значимость отличий от контроля при $p < 0,01$.

Таблица 3

Изменение количества деструктивных поражений слизистой оболочки желудка крыс на модели хронической язвы

№	Группы наблюдений (n=6)	Кол-во животных с язвами, %	Кол-во деструкций на 1 крысу, (X±m)	ИП	ПА
1	Контроль - модель патологии	100	12,6 ± 0,68	12,6	-
2	Сбор	50	4,8 ± 0,34**	2,4	5,3
3	Бефунгин	80	6,0 ± 0,24**	4,8	2,6
4	Ранитидин	78	7,5 ± 0,22*	5,9	2,1

Примечание: ИП- индекс Паулса, ПА - противоязвенная активность;

** - статистическая значимость отличий от контроля при p<0,01.

Таблица 4

Изменение площади язвенных дефектов слизистой оболочки желудка крыс на модели хронической язвы

№	Группы наблюдений (n=10)	Площадь язвенных дефектов, мм ²		
		7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки
1	Контроль - модель патологии	85,2 ± 2,3	71,8 ± 2,8	50,6 ± 2,1
2	Сбор	66,1 ± 1,2**	45,4 ± 0,9**	14,4 ± 1,2**
3	Бефунгин	74,5 ± 1,3**	48,7 ± 0,9**	21,8 ± 0,9 **
4	Ранитидин	69,3 ± 1,0**	53,2 ± 1,1**	26,2 ± 1,0**

Примечание: ** - статистическая значимость отличий от контроля при p<0,01.

(57) Формула изобретения

Противоязвенный сбор лекарственных растений, содержащий траву сушеницы, листья подорожника, плоды шиповника, корневище с корнями девясила, цветки календулы, плоды облепихи высушенной, плоды кориандра посевного, отличающийся тем, что содержит компоненты при их соотношении соответственно 2:1:1:2:2:1:1.

5

10

15

20

25

30

35

40

45