

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201800384 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.12.30

(22) Дата подачи заявки
2018.05.30

(51) Int. Cl. *A61K 36/734* (2006.01)
A61K 36/23 (2006.01)
A61K 36/28 (2006.01)
A61K 36/489 (2006.01)
A61K 35/644 (2015.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 39/06 (2006.01)
A61K 131/00 (2006.01)

(54) СРЕДСТВО, ОБЛАДАЮЩЕЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫМ, АНТИОКСИДАНТНЫМ И ЦИТОПРОТЕКТОРНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

(96) 18001026 (TJ) 2018.05.30

(71) Заявитель:
ЗУБАЙДОВА ТОДЖИНИСО
МАХМУДОВНА (TJ)

(72) Изобретатель:
Нуралиев Юсуф Нуралиевич,
Шамсудинов Шабон Наджмудинович,
Зубайдова Тоджинисо Махмудовна
(TJ)

(57) Изобретение относится к медицинской отрасли, фармацевтической, а именно к фармакологии, и может быть применено для профилактики и лечения заболевания печени, циррозов печени и ряда других патологии внутренних органов. В качестве ингредиентов содержит прополис-сырьё, плоды расторопши пятнистой, плоды укропа огородного, плоды софоры японской, плоды красно-кровянного боярышника и 70° этанол - остальное при следующем их соотношении масс в граммах: прополис-сырьё - 30, плоды расторопши пятнистой - 15, плоды укропа огородного - 15, плоды софоры японской - 15, плоды красно-кровянного боярышника - 20, 70° этанол - остальное.

A1

201800384

201800384

A1

**СРЕДСТВО "ГЕПАТОЮН", ОБЛАДАЮЩЕЕ
ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫМ, АНТИОКСИДАТНЫМ И
ЦИТОПРОТЕКТОРНЫМ ДЕЙСТВИЕМ**

Изобретение относится к медицинской отрасли, фармацевтической, а именно, к фармакологии и может быть применено для профилактики и лечения заболевания печени, циррозов печени и ряда других патологии внутренних органов.

Прототип. В качестве прототипа брали препарат «Карсил», содержащий сумму флавоноидов, выделенных из состава плодов расторопши пятнистой - *Silybum marianum* (L.) (Gaerth.), семейства сложноцветных - Asteraceae, которые широко применяются для терапии различных форм гепатита и циррозов печени (1-3).

Наиболее близким по технической сущности является «Карсил». Одна таблетк содержит: **активное вещество**-расторопши пятнистой плодов экстракта сухового(эквиваленого силимарину в форме силибина 22,5мг) 40,9-56,3мг, **вспомогательные вещества**: лактозы моногидрат, крахмал пшеничный повидон К 25, целлюлоза микрокристаллическая (Тип 110), магния стеарат, тальк, маннитол, кросповидон, полисорбат 80, натрия гидрокарбонат, **состав оболочки**: целлюлозы ацетат фталат, диэтил фталат, сахараза, акации камедь, желатин, тальк, титана диоксид (E171), макрогол 6000, Опалюкс AS 26586 коричневый (в сухой форме) сахараза, железа оксид красный (E172), железа оксид черный (E171), метилпараокси-бензоат, пропилпарагидроксибензоат, глицерол. Таблетки, покрытой оболочкой коричневого цвета, правильной округлой формы (1).

Недостатком является низкая эффективность препарата. Кроме того указанное средство не может заменить комбинированную гепатопротекторным, антиоксидатным, цитопротекторными действием.

Существенным отличием средство «Гепатоюн»-а от аналога настойки прополиса и прототипа – «Карсила» является то, что оно содержит водноспиртовой экстракт прополиса, плодов расторопши пятнистой (остропёстро), плоды укропа огородного, плодов красно-кровянного боярышника и плодов софоры японской, в целенаправленно оптимизированной концентрации, что позволяет значительно расширить его спектр лечебно-профилактических свойств и эффективность.

Задача изобретения является разработка качественно нового гепатопротекторного средства с более широким терапевтическим действием, получаемого путем целенаправленного сочетания прополиса сырья с растительными средствами, обладающими гепатозащитным, антитоксическим, антиоксидатным, спазмолитическими и другими целебными эффектами, что позволяет усилить спектр его лечебных свойств, расширить ассортимент средств, применяемых для терапии заболеваний печени и ряда других патологий органов пищеварительного тракта.

Поставленная задача решается применением средства «Гепатоюн», обладающего гепатопротекторным, антиоксидатным, цитопротекторными действием и представляющий собой жидкий экстракт прополиса-сырья, плодов плодов расторопши пятнистого, плодов укроба огородного, плоды софоры японской, плоды красно-кровянного боярышника и 70° этанол при следующем соотношении компонентов, масс в граммах:

№	Название растение	Дозы в гр.
1.	Прополис -Propolis	30гр.
2.	Расторопша пятнистая (остро- пёстро) - <i>Silybum marianum</i> (L.) Gaerth.	15гр.
3.	Плоды укропа огородного- <i>Anethum graveolens</i> L	15гр.
4.	Плоды софоры японской - <i>Sophora Japonica</i> L.	20гр.
5.	Плоды красно-кровянного боярышника- <i>Crataegus sanguine</i> Pall	20гр.
6.	70° этанол (1:5) остальное до 500мл.	100гр.

Для приготовления 1000 мл «Гепатоюн»--а берут 30 г. предварительно измельченных до размера 2-4 мм прополиса-сырья; 15 г. очищенных и измельченных до размера 1,5-3 мм плоды расторопши пятнистого, 15 г. плоды укропа огородного, 20 г. плоды софоры японской и 20 г. плоды красно-кровянного боярышника. Все это заполняют в перколятор или в стеклянную посуду темного цвета из расчета 1:5 и с учетом поглощения растворителя заливают 950 мл 70° этиловым спиртом. Перемешивают в течение 20-30 минут и при ежедневном перемешивании оставляют при комнатной температуре в течении 2-х недель.

Полученная таким, образом водноспиртовая суммарная вытяжка «Гепатоюн» представляет собой прозрачную жидкость с буроватым или черным оттенком со специфическим запахом и горьковатым вкусом (8).

Средство «Гепатоюн» выпускается в флаконах темного цвета в объеме 30 или 50 мл. Рекомендуются по 20-30 капель на столовую ложку теплой кипяченой воды 2-3 раза в день за 30 минут до еды. Курс лечения 2-4 недели.

Повторные курсы после 1-2 недельного перерыва.

Включенные в состав «Гепатоюн»-а ингредиенты каждый в отдельности обладают следующими химико-фармакологическими свойствами:

Прополис (Propolis) - продукт переработки пчелами смолистых веществ растительного происхождения, содержащих около 40 фенольных соединений, в том числе флавоноидов более 20%, эфирных масел - 4,5%, смолистых веществ, фенолкарбоновых кислот, комплекса витаминов (А, В1, В2, Е, С, Н, Р), макро- и микроэлементов, в том числе, цинка, меди, селена и ряда других активных соединений.

Полученные на основе сырья прополиса (нативного продукта) с помощью различных экстрагентов (спирта, растительных масел и др.) жидкие или сухие экстракты обладают ранозаживляющим, противовирусным противовоспалительным, иммуностимулирующим и противоопухолевым действием. Целенаправленная комбинация прополиса сырья с другими гепатопротекторными и особенно эндоочищающими растительными средствами, позволяет создать новые эффективные гепатопротекторные препараты широко спектра действия (4).

Расторопша пятнистая (остро-нёстро) - *Silybum marianum* (L.) Gaerth.

Двулетнее или однолетнее (в культуре) травянистое растение из сем. Сложноцветных - Asteraceae (Compositae) высотой до 1,5 м.

Распространена в Западной Европе, Малой Азии, в Северной Америке, Африке, на Кавказе, на юге Западной Сибири, Средней Азии, в том числе в Таджикистане.

В качестве лекарственного сырья используют зрелые плоды расторопши - *Fructus Silybimariani*, которые в своём составе содержат следующие биологически активные вещества: флавоноиды (%): силибин 0,56-2,6, силихристин 0,16-0,6, кверцетин, силандрин, силимонин, силидианин и др. (6) - стероиды: В - ситостерин, кампестерин, стигмастерин

- витамины: токоферолы;
- эфирное масло 0,08;
- терпеноиды: пердокскален, L -бизаболл;
- жирные кислоты (в семенах): линолевая 52,4 - 62,4%, микристиновая, пальмитиновая, стеариновая, олеиновая, бегеновая, орахиновая;
- макроэлементы: калий, кальций, магний, железа; микроэлементы: медь, цинк, кремний, селен и другие.
- Плоды расторопши и созданные на их основе галеновые препараты обладают гепатопротекторным, ранозаживляющим, противовоспалительным, антиоксидатным и желчегонным действием.

Включение в состав «Гепатоюна» плодов расторопши пятнистой в качестве второго компонента обогащает его состав (флавоноидами, стероидами, 5-ситостерином, стигмастирином и другие), токоферолом, терпеноидами, эфирным маслом, макро и микроэлементами, в том числе селеном, цинком и др. соединениями, обладающими гепатозащитными свойствами.

В результате такой комбинации в определенной степени повышается эффективность разрабатываемого нового средства.

Плоды укропа огородного или пахучего - *Anethum graveolens* L. Однолетнее пахучее травянистое растение из семейства зонтичных Umbelliferae, высотой 40-120см.

Родиной укропа считается Иран, Египет, Восточная Индия и Средняя Азия, в том числе и Таджикистане.

Укроп, как огородное растение широко культивируется в СНГ, европейских странах и ряда других стран мира. В Таджикистане укроп выращивается круглый год на приусадебных участках. Плоды созревают неодновременно, поэтому сбор производится 2-3 раза. Каждый раз собираются самые крупные зонтики с буроватыми плодами. По мере созревания более мелких зонтиков косят все растение, сушат под навесами и обмолачивают верхушки. Плоды очищают на ситах и

веялках. Запах растения и семян укропа очень ароматный, вкус приятный, немного жгучий.

В качестве лекарственного сырья используют надземную часть в свежем или сушеном виде, а также плоды укропа, которые чаще всего завариваются как чай из расчета: 1 столовая ложка высушенной травы укропа (8-10 г) заваривается 500 мл воды и после настаивания (0,5-1,0 час) принимается по 0,5 стакана (100 мл) до еды 2-3 раза в день при метеоризме, запоре и хроническом колите.

В качестве лекарственного сырья используют зрелые плоды укропа огородного - *Fructus Anethum graveolens*, которые в своём составе содержат следующие биологически активные вещества: эфирное масло 2,5-5,0, кетона-60, карвон, до 30% диллапиола, фелландрена и лимонена. Плоды укропа содержат до 20% жирного масла, состоящего из глицеридов жирных кислот. В них также найдены флавоноиды, витамины, токоферолы, макроэлементы: калий, кальций, магний, железа; микроэлементы: медь, цинк, кремний, селен и др.

Включение в состав «Гепатоюн»-а плодов укроп огородного в качестве второго компонента обогащает его состав (флавоноидами, стероидами, 5-ситостерином, стигмастирином и др.), токоферолом, терпеноидами, эфирным маслом, макро и микроэлементами, в том числе селеном, цинком и другими соединениями, обладающими гепатозащитными свойствами.

В результате такой комбинации в определенной степени повышается эффективность разрабатываемого нового средства (5).

Софора японская – *Sophora Japonica* L. Многолетнее растение высотой до 2 м, из семейства Сельдерейные - *Apiaceae*. Родина Средиземное-море. Дико произрастает в Крыму, на Кавказе и в Средней Азии. Широко культивируется во многих странах мира (5).

Дерево из семейства бобовых – высотой до 25 метра, с раскидистой округлой коренью. Листья непарноперистые с рано опадающими прилистниками длиной 15-25 см; Цветки желтовато-белые, находятся в

верхушечных метелках на короткоопушенных цветоножках.

Плод- четковидные бобы. Боб слегка мясистый, цилиндрический, четковидный, неразрывающийся, длиной 7-15 см. семян 1-6 штук длиной 0,9-1,0 см, с боков они слегка сжаты, с овальным или почти округлым рубчиком. Размножаются семенами. Цветет в июне. Плоды созревают в сентябре – октябре. Существует около 10 форм японской софоры. В диком виде растет в Южном Китае и Японии (П. С. Чиков, 1982).

Содержание полезных веществ в листьях софоры в %: рутина 17-18, гликозидов 0,14, дубильных веществ 1,75, алкалоидов 0,04, смолистых веществ 4,4, органических кислот 1,17, золы 3,55 (И. А. Дамиров и соавт., 1983). Содержание витамина С в листьях софоры японской достигает 37,6-47 мг %. В составе бутонов и цветков содержится до 30% рутина, а в плодах 12%.

Плоды софоры содержат 8 флавоноидов, относящихся к производным кверцетина и кемпферола. Семена содержат до 10% жирного масла.

В народной медицине настойку из плодов софоры пьют по 30 капель 3 раза в день до еды при повышенном кровяном давлении, дизентерии, язве желудка и двенадцатиперстной кишки, внутренних кровотечениях и паропрактитах.

Настойку софоры японской применяют наружно для ускорения регенерации тканей при глубоких ранениях, трофических язвах, а также как бактерицидное средство для лечения гнойных ран и флегмозных угрей (5).

Плоды красно-кровянного боярышника-*Crataegus sanguine* Pall., или плоды боярышника джунгарского (сонгорский) *Crataegus songorica* С.Кoch., или плоды боярышника алтайского-*Crataegus altaica* Lange. Деревце высотой 8-10 метров кора старых стволов серовато-коричневая. Листья широкояйцевидные (3-6 см длины, 4-5 см ширины.), неравно 3-7 перистолопастные. Цветки белые (до 2 см в диаметре), собраны по 5-20 в

сложных щитках (раскрываются в мае). Плоды яйцевидно-округлые (0,6-0,7 см длины, 0,3 см ширины), грязнозеленые, при полном созревании красные, чернеющие при высыхании, с сухой мякотью и 2 полушаровидными косточками (созревают в октябре).

Местное население цветки и плоды этого вида боярышника считает целебными. Чай из сухих цветков и настой из высушенных плодов (дулонаоб) принимают при боли сердца (дилсихзані), удушье, гипертонии (ѓалаёни хун) и желудочно-кишечных болезнях.

В медицинской практике жидкий экстракт из плодов и настойку из цветов боярышника джунгарского можно использовать при сердечно-сосудистых заболеваниях, как тонизирующее сердечную мышцу, успокаивающее и гипотензивные средства наравне с боярышником кроваво-красным (6-7).

Целенаправленное включение плодов этих растений в состав «Гепатоюн»-а придает данному средству следующие эффективные, преимущества: обогащается его состав флавоноидами, эфирными маслами, витаминами, особенно токоферолом, тритерпеноидами, фенолкарбоновыми кислотами макро и микроэлементами, особенно биоцинком и биоселеном; усиливаются результаты гепатопротекторного, антитоксического, антигипотоксического, антиоксидатного, цитопротекторного и мембраностимулирующего эффекта.

Расширяется спектр лечебных свойств «Гепатоюн»-а в следующих направлениях: препарат оказывает активное спазмолитическое, умеренное ветрогонное, коронарорасширяющее, бронхолитическое, гипотензивное и гипогликемическое действие; улучшает моторно-секреторную функцию пищеварительного тракта, обеспечивает восстановлению нарушенной циркуляции в гепато-дуоденально-панкреальной системе. Это позволяет рекомендовать «Гепатоюн» для терапии стеатоза печени, хронического гепатита и цирроза печени разной этиологии, а также при сочетании указанных патологий со следующими заболеваниями: острым и хроническим

панкреатитом, сахарным диабетом, пиелонефритом, спастическим колитом, заболевание уха горло носа, нервной системы, дыхательной системы, сердечнососудистой патологии и заболевание лимфатической системы.

Таким образом, предлагаемая комбинация совокупность ингредиентов придает средству новые свойства, превышающие сумму лечебных эффектов от применения их порознь. Содержащие в составе «Гепатоюн» флавоноиды, эфирные масла, стероиды, терпеноиды, макро, и микроэлементы активно участвуют в обменных и регуляторных процессах организма в целом, а также в регуляции функции отдельных внутренних органов - печени, желудка, желудочной железы, в частности.

Средство «Гепатоюн» способствует восстановлению нарушенной функции печени при различных повреждениях: повышает устойчивость печени к различным патологическим воздействиям, улучшает внутрипеченочные и внепеченочные метаболические процессы, ингибирует перекисное окисление липидов, оказывает антигипоксическое действие, уменьшает воспалительный процесс, улучшает адаптивные процессы и сопротивляемость организма.

Приобретенные в результате целенаправленной комбинации ингредиентов, многогранные лечебные свойства позволяют назначить «Гепатоюн» при следующих патологиях: при остром подостром и хроническом инфекционном гепатите, при гелиотропном, алкогольном и морфином гепатите, при стеатозе печени разной этиологии, в том числе при стеатозовой гипергликемии, при вирусном гепатите разной этиологии, для профилактики и лечения поражённой печени сильно действующими лекарственными препаратами, в том числе антибиотиками широкого спектра действия и синтетическими антидиабетическими средствами, как профилактическое средство лицам пожилого возраста в качестве антигипоксического, иммуно-стимулирующего, антиоксидантного, общеукрепляющего и как средства защиты от разных заболеваний.

Основным преимуществами средства «Гепатоюн перед другими гепатопротекторными препаратами заключается в многосторонности его воздействия на нарушенные метаболические и физиологические процессы организма.

Проявление подобного лечебного эффекта в сочетании с его низкой степени токсичности позволяет назначить данное средство для лечения и профилактики следующих заболеваний;

Заболевания пищеварительного тракта: хронический гастрит, гастродуоденит, спастический колит, язвенная болезнь желудка и 12-ти перстной кишки в фазе обострения и ремиссии, подострый и хронический панкреатит, дискинезия желчевыделяющих путей, хронический холецистит.

Стоматология: гингивит, парадонтоз, послеоперационные раны и травмы.

Гинекология: для профилактики и лечения мастопатии и фибромиома матки.

Урология: острый, хронический простатит и аденома простаты.

Радиология: для профилактики гемато и иммуннотоксического эффекта, радиационного облучения во время и после проведения курса радиационной терапии.

Пример 1. Проявление гепатопротекторного и антиоксидатного действия «Гепатоюн»-а было изучено на модели подострого токсического гепатита, который вызывался путём подкожной инъекции CCL4 из расчёта, который вызывался путём подкожной инъекции CCL4 из расчета 2 мл/кг массы, разведенной в хлопковом масле из расчета 1:1. Гепатоксин вводился через день в течение 30 суток. Опыты были проведены на 120 беспородных белых крысах обоего пола со средней массой 170,0- 190,0 г.

Животные были распределены на следующие 6 серий: 1-интактные, которым ежедневно внутрижелудочно (в/ж) вводили физиологический раствор из расчета 2 мл/кг массы; 2-контрольные или нелеченые - крысы, получавшие в течение 30 суток по схеме CCL4 из расчета 2 мл/кг массы.

3 и 4 -опытные (леченые) животные с подострым токсическим гепатитом,

получавшие ежедневно внутривенно «Гепатоюн» соответственно в дозе 2 и 5 мл/кг массы (перед введением разведенный 1:5 с теплой кипяченой водой); 5-опытные (леченые крысы, получавшие в течение 30 дней расчетную дозу CCL₄) и настойку (1:10) прополиса из расчета 2 мл/кг массы; 6-опытные (леченые) крысы, получавшие по той же схеме CCL₄ и внутривенно «Карсил» из расчета 30 мг/кг массы.

Оценку гепатопротекторного и антиоксидатного действия средства «Гепатоюна», настойка прополиса и прототипа «Карсила» проводили: по выживанию животных с подострым токсическим гепатитом, по способности препаратов восстановить нарушенный под действием гепатотоксина (CCL₄) обмен билирубина, а также активность таких ферментов, как аспарат-аминотрансферазы (АсАТ), аланин-аминотрансферазы (АлАТ), щелочные фосфатазы (ЩФ) и 5-нуклеотидазы (5-НТ) в сыворотке крови, опытных (леченных) белых крыс, определение, которых проводили на 30 сутки от начала экспериментов. Об антиоксидантном действии «Гепатоюна» и «Карсила» судили по способности препаратов восстанавливать нарушенные при токсическом гепатите обмене малонового диальдегида (МДА) в составе сыворотки крови контрольных и опытных животных.

Как видно из таблицы 1 в результате проведенного 30-ти дневного курса **лечения с помощью «Гепатоюн»-а** от 90% -доза 5 мл/кг до 95%- доза 2 мл/кг массы, против 40% в контрольной серии предупредил гибель животных с подострым токсическим гепатитом. Прототип «Карсил» и аналог настойка прополиса соответственно лишь на 75 и 70% предупредили гибель белых крыс с подострым токсическим гепатитом.

Средство «Гепатоюн» в дозах 2 и 5 мл/кг массы, соответственно на 42,9% и 44,7% по сравнению с контрольными, уменьшало повышенный под действием CCL₄ уровень билирубина сыворотки крови. Повышенный под действием CCL₄ уровень трансаминаз сыворотки крови в результате проведенного курса лечения «Гепатоюн»-а соответственно уменьшался в дозе 2мл/кг от 37,8до 47,4% , в дозе 5мл/кг от 51,7% до 54,3% (P<0001).

У животных с подострым токсическим гепатитом, леченными в течение 1 месяца с помощью разных доз (2 и 5 мл/кг массы) «Гепатоюн»-а наблюдалось понижение повышенного под действием CCL4 уровня ЩФ соответственно на 33,8% и 39,7%, а повышенный на 254,3,0% уровень 5-НТ снижался от 49,6% (доза 2 мл/кг) до 57,6% (доза 5 мл/кг) ($P < 0,001$).

У **нелечённых** (контрольных) животных с подострым токсическим гепатитом на 30 сутки исследования содержание малонового диальдегида (МДА) сыворотки крови повышалась на 126,8%, что свидетельствовало о повышенном уровне продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) под действием CCL4.

В результате проведенного месячного курса лечения с помощью «Гепатоюн»-а в дозе 2 и 5 мл/кг массы уровень МДА в составе сыворотки крови соответственно на 51,6 и 55,9%, ($P < 0,01$), что свидетельствовало о проявлении активного антиоксидантного действия нового средства.

Аналог настойка (10%) прополиса в дозе 2 мл/кг массы и прототип – «Карсил» в дозе 30 мг/кг массы при 30-ти дневном курсе лечения менее эффективен - в среднем от 17,4 до 34,3% чем минимальная доза (2 мл/кг массы) «Гепатоюн» уменьшали повышенный под действием CCL4 уровень билирубина, АсАТ, АлАТ, ЩФ и 5-НТ сыворотки крови животных с подострым токсическим гепатитом.

Повышенный на фоне подострого токсического гепатита уровень МДА в результате проведенного курса лечения с помощью настойки прополиса и «Карсила» соответственно уменьшался лишь на 47,3 и 50,5% против 51,6% и 55,9 % у животных леченных разными дозами «Гепатоюна».

Таким образом, гепатопротекторное и антиоксидантное действие аналога, настойки прополиса и прототипа «Карсила» по всем изучаемым биохимическим показателям менее эффективнее, чем средство «Гепатоюн».

Пример 2. Известно, что циклофосфан относится к синтетическим противоопухолевым средствам цитостатического механизма действия. При длительном его применении возникают тяжелые цитотоксические изменения

не только со стороны кроветворной и иммунной системы, но и со стороны билиарной системы, печени, паренхимы почек и других внутренних органов.

Исходя из этого, летальная доза циклофосфана (100 мг/кг (в/б) внутрибрюшинно) была выбрана в качестве цитотоксической модели для оценки цитопротекторного действия «Гепатоюн»-а.

Эксперименты проводились на 150 белых крысах обоего пола со средней массой 170- 190 г., которые были распределены на следующие 5 серии: 1-интактные, получавшие в течение 20 суток ежедневно физиологический раствор NaCl из расчета 2 мл/кг массы; 2- нелеченные (контрольные) крысы которым однократно, внутрибрюшинно (в/б) вводили циклофосфан из расчета 100 мг/кг массы; 3-опытные крысы которым за 30 минут до внутрибрюшинной инъекции циклофосфана и в последующем до 20 дней (до возникновения летальных исходов) ежедневно, внутривентрикулярно вводили раствор «Гепатоюн» (разведенный 1:5 перед введением с теплой водой) из расчета 2 мл/кг массы; 4-животные, которым по той же схеме наряду с циклофосфаном вводили настойку прополиса в дозе 2 мл/кг массы, (разведенный 1:5 с теплой водой); 5- опытные крысы, по схеме получавшие «Карсил» в дозе 30 мг/кг массы и циклофосфан (табл.2).

О цитопротекторном действии «Гепатоюна» судили по числу и проценту оставшихся живых крыс на 20-ые сутки, а также по средней продолжительности жизни (в сутки) погибших от летальной дозы циклофосфана животных.

Циклофосфан, введенный внутрибрюшно в дозе 100 мг/кг массы вызывал гибель всех контрольных крыс в течение первых 2-8 суток.

В среднем, нелеченные крысы жили $4,6 \pm 0,5$ суток.

В опытной серии вылеченных с помощью «Гепатоюна» в среднем 8 (26,6%) из 30 животных жили до 20 суток эксперимента. Средняя продолжительность жизни животных в данной серии было равно $9,1 \pm 0,8$ суток.

В опытной серии, леченной с помощью аналога настойки прополиса (2мл/кг массы), только 5 (16,6%) из 30 крыс жила до 20 суток наблюдения. Средняя продолжительность жизни погибших животных в данной серии была равна $6,2 \pm 0,3$ суток.

«Карсил» в дозе 30 мг/кг массы введенный по той же схеме не защитил гибель крыс от летальной дозы цитостатика - циклофосфана.

Источник информации

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Издание пятнадцатое М.: Новая волна, 2005. с.526-527.
2. Авторское свидетельство СССР N 1383542 от 11 марта 1985 г.
3. Растительные ресурсы России и сопредельных государств. Дополнения к 1-7-му томам. СПб.: Мир и семья, 1996. с.300-331.
4. Прополис. Издание третье, переработанное и дополненное. Бухарест: Апимодии, 1980. -201 с.
5. Нуралиев Ю.Н. Лекарственные растения. Целебные свойства фруктов и овощей (Из опыта народной, древневосточной и современной медицины) /Нуралиев Ю.Н. Издание 2-е, исправленное. Душанбе «Маориф» 1989 с. 134-135.,141-143.
6. Ходжиматов М. Дикорастущие лекарственные растения Таджикистана /М.Ходжиматов Душанбе. – Гл. науч.ред. Тадж.Сов.Энциклопедия, 1989. – С.332-335.
7. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения их химический состав, использование. -СПб.: Наука, 1963. - с. 183-184
8. Государственная фармакопея СССР, XI, выпуск 2. М.: Медицина, 1990. - с.147-148.

Формула изобретения

Средство, обладающее гепатопротекторным, антиоксидантным и цитопротекторным действием, содержащее дополнительно плодов расторопши пятнистой **отличающееся тем, что** содержит прополис- сырьё, плодов расторопши пятнистой, плоды укропа огородного, плоды софоры японской, плоды красно-кровянного боярышника и 70° этанол при следующем их соотношении, масс в граммах:

Прополис-сырьё – 30 гр.

Плоды расторопши пятнистой -15гр.

Плоды укропа огородного -15гр.

Плоды софоры японской -15гр.

Плоды красно-кровянного боярышника-20 гр.

70° (этанол) –этиловый спирт остальное

Таблица 1. Показатели, свидетельствующие о проявлении гепатопротекторного и антиоксидатного действия «Гепатоюн»-а. Среднее по 20 крыс в каждой серии

Показатели	Серия опытов и дозы на кг массы в течение 30 дней, по 20 животных в серии					
	Интактные, физ.раствор 2 мл/кг принятые за 100 % (число крыс 20*)	Контрольные CCL4 2 мл/кг	CCL4 по схеме + «Гепатоюн» 2 мл/кг	CCL4 по схеме + «Гепатоюн» 5 мл/кг	CCL4 по схеме + настойка прополиса 2мл/кг	CCL4 по схеме + «Карсил» 30 мг/кг
Билирубин нмоль/л	7,9 ± 0,06	<u>31.7 ± 0.1</u> 301,1 (*)	<u>18.1 ± 0.04</u> 42,9% (**)	<u>17.5 ± 0.08</u> 44,7%	<u>20.7 ± 0.1</u> 34,7%	<u>19.9 ± 0.1</u> 37,2%
АсАт -нмоль/л	114,2 ± 0,5	<u>248.1 ± 0,4</u> 117,2	<u>164.2 ± 0,1</u> 33,8%	<u>130.5 ± 0,3</u> 47,4%	<u>173. 6 ± 0,6</u> 30,2	<u>159.8 ± 0,7</u> 35,5
АлАт -нмоль/л	123,0 ± 0,8	<u>369.9 ± 0,2</u> 200,0%	<u>178.6 ± 0,7</u> 51,7%	<u>169.0 ± 0,4</u> 54,3%	<u>201.6 ± 0,9</u> 45,4%	<u>192,0 ± 0,2</u> 48,0%
ЩФ -нмоль/л	154,0 ± 0,04	<u>371.0 ± 0.2</u> 104,9%	<u>245.4 ± 0,9</u> 33,8%	<u>223,7 ± 0,5</u> 39,7%	<u>261,1 ± 0,3</u> 29.6%	<u>248.3 ± 0,3</u> 33,0%
5-НТ- нмоль/л	36,6 ± 0,9	<u>129.7 ± 0,4</u> 254,3%	<u>65.3 ± 0,2</u> 49,6%	<u>55.4 ± 0,2</u> 57,2%	<u>61.8 ± 0,4</u> 52,3%	<u>65.3 ± 0.1</u> 49,6%
МДА- нмоль/г белка	4,1 ± 0,05	<u>9.3 ± 0.03</u> 126,8	<u>4.5 ± 0.02</u> 51,6%	<u>4.1 ± 0,09</u> 55,9%	<u>4.9 ± 0.07</u> 47,3%	<u>4.6 ± 0.03</u> 50,5%
Выжило из 20	20	7	19	18	14	15

% -выживаемости крыс	100%	40%	95%	90%	70%	75%
Примечание: (*) - в процентах по сравнению с интактными, принятыми за 100%. (**)- в процентах по сравнению с соответствующими показателям контрольной нелеченной серией						

**Таблица 2. Защитное действие «Гепатоюна» от летальной дозы
циклофосфана**

Серия опытов и дозы на кг массы	Число крыс в серии	Число и (%) оставшихся живых крыс на 20 сутки	Средняя продолжительность жизни погибших крыс в сутках
1.Интактные	30	30(100%)	Без падежа
2.Циклофосфан 100 мг/кг внутрибрюшинно, однократно	30	2(6,6%)*	4,6 ± 0,5
3. «Гепатоюн» 2 мл/кг внутрижелудочно до и ежедневно в течении 5-20 суток + циклофосфан 100 мг/кг в/б однократно	30	8 (26,6%)**	9,1 ± 0,8
4. Спиртовая настойка (1:10) прополиса 5 мл до и ежедневно в течение 5-20 суток + циклофосфан 100 мг/кг в/б, однократно	30	5 (16,6%)	6,2 ± 0,3
5. «Карсил» 30 мг/кг по той же схеме + циклофосфан 100 мг/кг в/б, однократно	30	3(10%)	4,2 ± 1,0

Примечание: (*) - в процентах по сравнению с интактными, принятыми за 100%.

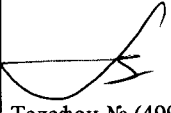
(**)- в процентах по сравнению с соответствующими показателям контрольной нелеченной серией

ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ
ПОИСКЕ(статья 15(3) ЕАПК и правило 42
Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

201800384

Дата подачи: 30 мая 2018 (30.05.2018)		Дата испрашиваемого приоритета:	
Название изобретения: СРЕДСТВО ОБЛАДАЮЩЕЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫМ, АНТИОКСИДАНТНЫМ И ЦИТОПРОТЕКТОРНЫМ ДЕЙСТВИЕМ			
Заявитель: ЗУБАЙДОВА Тоджинисо Махмудова			
☐ Некоторые пункты формулы не подлежат поиску (см. раздел I дополнительного листа) ☐ Единство изобретения не соблюдено (см. раздел II дополнительного листа)			
А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:			
МПК: см. приложение		СПК: см. приложение	
Согласно Международной патентной классификации (МПК) или национальной классификации и МПК			
Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:			
Минимум просмотренной документации (система классификации и индексы МПК) A61K 36/734, 36/23, 36/28, 36/489, 35/644, A61P 1/16, 39/06			
Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в область поиска:			
В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ			
Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей		Относится к пункту №
Y	EA 201701836 A1 (НУРАЛИЕВ ЮСУФ и др.) 27.02.2009, п. 5 формулы		1
Y	EBRAHIM ABBASI OSHAGHI et al. Effect of dill tablet (Anethum graveolens L) on antioxidant status and biochemical factors on carbon tetrachloride-induced liver on rat., International Journal of Applied and Basic Medical Research, 2016, Vol. 6, Issue 2, pp. 111-114, реферат		1
Y	RU 2165161 C1 (ОТКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "УССУРИЙСКИЙ БАЛЬЗАМ" и др.) 20.04.2001, реферат, п. 1 формулы		1
☐ последующие документы указаны в продолжении графы В			
☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении			
* Особые категории ссылочных документов:			
"А" документ, определяющий общий уровень техники		"Т" более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения	
"Е" более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее		"Х" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности	
"О" документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.		"У" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории	
"Р" документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета		"&" документ, являющийся патентом-аналогом	
"D" документ, приведенный в евразийской заявке		"L" документ, приведенный в других целях	
Дата действительного завершения патентного поиска:		04 апреля 2019 (04.04.2019)	
Наименование и адрес Международного поискового органа:		Уполномоченное лицо :	
Федеральный институт промышленной собственности РФ, 125993, Москва, Г-59, ГСП-3, Бережковская наб., д. 30-1. Факс: (499) 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА		 Т. Ф. Владимирова Телефон № (499) 240-25-91	

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

Номер евразийской заявки:

201800384

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

МПК: *A61K 36/734* (2006.01)
A61K 36/23 (2006.01)
A61K 36/28 (2006.01)
A61K 36/489 (2006.01)
A61K 35/644 (2015.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 39/06 (2006.01)
A61K 131/00 (2006.01)

СПК: *A61K 36/734* (2013-01)
A61K 36/23 (2013-01)
A61K 36/28 (2013-01)
A61K 36/489 (2013-01)
A61K 35/644 (2015-01)
A61P 1/16 (2018-01)
A61P 39/06 (2018-01)