



ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО

(12) **Описание изобретения** К МАЛОМУ ПАТЕНТУ

1

- (21) 2602232
(22) 19.02.2026
(46) Бюл. 230, 2026
(71) Джаборова Сахоба Саломудиновна (ТJ).
(72) Юсуфи Саломудин Джаббор (ТJ), Саторов Саид-бек (ТJ), Джаборова Сахоба Саломудиновна (ТJ).
(54) **ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО, ОБЛАДАЮЩЕЕ ПРОТИВОВИРУСНЫМ ДЕЙСТВИЕМ**
(56) 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20378318>
(Panossian A., Wikman G. *Pharmacology of Rhodiola rosea*. Phytomedicine, 2010;
2. RU 2160596 C1, 20.12.2000;
3. RU 2629331 C1, 28.08.2017.
(57) Изобретение относится к медицине и фармацевтической промышленности, в частности к лекарственным средствам в твёрдой дозированной форме, предназначенным для лечения вирусных инфекций и состояний, сопровождающихся снижением функциональной активности организма.
Цель изобретения - разработки нового лекарственного средства растительного происхождения в виде твёрдой дозированной лекарственной формы, обладающего противовирусной активностью и улучшенными технологическими свойствами.

2

Лекарственное средство, обладающее противовирусным действием, содержащее растительный экстракт и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, отличающееся тем, что оно выполнено в виде твёрдой дозированной лекарственной формы и содержит в качестве растительного экстракта экстракт родиолы разноточечной (*Rhodiola heterodonta*), а в качестве фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ — лактозы моногидрат, целлюлозу микрокристаллическую, кроскармеллозу натрия, аэросил, бентонит и магния стеарат, при следующем соотношении компонентов, мас. %:

экстракт родиолы разноточечной (*Rhodiola heterodonta*) — 45–60
лактозы моногидрат — 10–25
целлюлоза микрокристаллическая — 15–30
кроскармеллоза натрия — 2–8
аэросил — 0,2–1,0
бентонит — 0,5–3,0
магния стеарат — 0,2–1,0.

Изобретение относится к медицине и фармацевтической промышленности, в частности к лекарственным средствам в твёрдой дозированной форме, предназначенным для лечения вирусных инфекций и состояний, сопровождающихся снижением функциональной активности организма.

Из уровня техники известны лекарственные средства растительного происхождения, обладающие противовирусной и иммуномодулирующей активностью.

Известны препараты на основе экстракта эхинацеи пурпурной, применяемые для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций (например, препараты, описанные в публикации: Barrett B. *Echinacea for preventing and treating the common cold*. Cochrane Database Syst Rev, 2014). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24554461> Недостатками указанных средств являются ограниченный спектр действия, вариабельность активности растительного сырья и недостаточная стабильность лекарственных форм.

В работе Panossian A., Wikman G. *Pharmacology of Rhodiola rosea*. Phytomedicine, 2010 [1] описаны обзорные и экспериментальные исследования, посвящённые фармакологическим свойствам *Rhodiola rosea* L. Установлено, что корни и корневища растения содержат широкий спектр биологически активных соединений, включая фенольные гликозиды, флавоноиды и фенилпропаноиды. Показано, что препараты родиолы обладают адаптогенной активностью, проявляющейся в виде противоутомляющего, нейропротекторного, анксиолитического и ноотропного действия. В ряде клинических исследований продемонстрировано, что повторный приём стандартизированных экстрактов родиолы повышает умственную работоспособность и снижает проявления утомления и тревожности. Вместе с тем указанные публикации носят преимущественно обзорно-исследовательский характер и не раскрывают состав и технологические признаки твёрдой дозированной лекарственной формы, обеспечивающие стабильность, воспроизводимость фармако-технологических параметров и промышленную применимость препарата.

Известен сбор лекарственных растений, обладающий противовирусным, противомикробным и иммуномодулирующим действиями, характеризующийся тем, что он содержит траву зверобоя, траву крапивы, цветы липы, цветы календулы, цветы ромашки, траву горца птичьего, траву багульника, листья мать-и-мачехи, траву мяты, листья подорожника, почки сосны, траву тысячелистника, плоды укропа, траву хвоща полевого, соцветия пижмы, корни солодки, траву душицы и плоды шиповника и предназначенный для профилактики и лечения простудных заболеваний [2]. Недостатком указанного решения является то, что оно представляет собой смесь растительного сырья, не оформленную в стабильную дозированную лекарственную форму, не обеспечивающую воспроизводимость дозирования, технологическую стабильность, а также контролируемое высвобождение действующего вещества.

Наиболее близким к заявленному изобретению относится лекарственное средство, обладающее иммуномодулирующим и противовирусным действием, представляющее собой экстракт травы солянки лиственничнолистной [*Salsola laricifolia*], полученный экстракцией сухой травы солянки лиственничнолистной [*Salsola laricifolia*] 30-80% водным раствором многоатомного спирта при 60-90°C; при этом используют соотношение экстрагент:сухая трава равное 1:(0,003-0,6) соответственно [3]. Предлагаемое средство обладает выраженным иммуномодулирующим и противовирусным действием, эффективно повышает неспецифическую резистентность организма млекопитающих, повышающее неспецифическую резистентность организма и применяемое при вирусных инфекциях. Однако данное средство не содержит оптимизированного комплекса вспомогательных веществ, направленных на улучшение технологических характеристик твёрдой лекарственной формы, таких как текучесть порошковой массы, прессуемость, устойчивость к слеживанию и воспроизводимое время распада; отсутствует совокупности признаков, обеспечивающих однородность распределения действующего вещества в дозированной форме.

Цель изобретения - разработки нового лекарственного средства растительного происхождения в виде твёрдой дозированной лекарственной формы обладающего противовирусной активностью и улучшенными технологическими свойствами.

Технический результат, достигаемый при реализации изобретения, заключается в повышении текучести порошковой массы; снижении склонности смеси к слеживанию и агломерации; улучшении прессуемости и формоустойчивости таблеток; обеспечении стабильного и воспроизводимого времени распада; повышении однородности распределения действующего вещества; обеспечении быстрого высвобождения экстракта родиолы разнозубчатой; расширении функционального спектра действия лекарственного средства.

Лекарственное средство, обладающее противовирусным действием, содержащее растительный экстракт и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, выполненное в виде твёрдой дозированной лекарственной формы и содержит в качестве растительного экстракта экстракт родиолы разнозубчатой (*Rhodiola heterodonta*), а в качестве фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ — лактозы моногидрат, целлюлозу микрокристаллическую, кроскармеллозу натрия, аэросил, бентонит и магния стеарат, при следующем соотношении компонентов, мас. %:

экстракт родиолы разнозубчатой (*Rhodiola heterodonta*) - 45–60
лактозы моногидрат — 10–25
целлюлоза микрокристаллическая — 15–30
кроскармеллоза натрия — 2–8

аэросил — 0,2–1,0
бентонит — 0,5–3,0
магния стеарат — 0,2–1,0.

Характеризуя используемые в составе средства компоненты, можно сказать следующее:

Радиола разнوزубчатая (*Rhodiola heterodonta*) — многолетнее высокогорное лекарственное растение (семейство Толстянковые), известное как «золотой корень». Используется в медицине как адаптоген, стимулирующий ЦНС, повышающий физическую/умственную работоспособность, при астении и неврозах. Произрастает на каменистых почвах Тянь-Шаня, Памиро-Алая. Корни радиолы разнوزубчатой содержат органические кислоты (яблочная, винная), фенолкарбоновые кислоты (галловая, кофейная, феруловая) и тритерпеноиды. Экстракты корней радиолы разнوزубчатой обладают высокой антиоксидантной активностью, превышающей показатели некоторых других трав. Жидкий экстракт корней, рекомендуется принимать в первой половине дня. Оптимальный срок заготовки корней — август, когда женские особи находятся в фазе плодоношения.

Лактозы моногидрат — наполнитель, улучшающий сыпучесть и обеспечивающий равномерное распределение экстракта. Целлюлоза микрокристаллическая — связующее и наполнитель, повышает прессуемость и механическую прочность таблетки.

Кроскармеллоза натрия — супердезинтегрант, обеспечивает быстрое и воспроизводимое распадение таблетки в ЖКТ.

Аэросил — глидант, снижает межчастичное трение, улучшает текучесть порошковой массы.

Бентонит — стабилизатор и адсорбент, предотвращает слеживание и способствует однородности смеси.

Магния стеарат — смазывающее вещество, снижает адгезию к пуансонам при таблетировании.

Осуществимость заявляемого изобретения подтверждается приведёнными ниже примерами, иллюстрирующими получение лекарственного средства в твёрдой дозированной форме, содержащего экстракт родиолы разнوزубчатой, а также его фармакологическую активность и пригодность для практического применения.

Пример 1. Получение сухого экстракта родиолы разнوزубчатой.

Измельчённое воздушно-сухое растительное сырьё родиолы разнوزубчатой подвергали экстракции водно-спиртовым раствором этанола концентрацией 40–70 об.% при температуре 60–80 °С в течение 2–4 часов при перемешивании. Полученный экстракт фильтровали, после чего упаривали под вакуумом при температуре не выше 50 °С до получения концентрированного экстракта.

Концентрированный экстракт сушили распылительным способом либо методом вакуумной сушки до получения сухого экстракта с остаточной влажностью не более 5 мас.%. Содержание суммы фенольных соединений в пересчёте на салидрозид составляло не менее 2,0 мас.%.

Сухой экстракт родиолы разнوزубчатой смешивали с целлюлозой микрокристаллической и лактозой моногидратом до получения однородной смеси. Затем вводили кроскармеллозу натрия и бентонит, после чего смесь дополнительно перемешивали. На заключительной стадии добавляли аэросил и магния стеарат.

Соотношение компонентов составляло, мас.%:

экстракт родиолы разнوزубчатой (*Rhodiola heterodonta*) — 50
целлюлоза микрокристаллическая — 22
лактозы моногидрат — 18
кроскармеллоза натрия — 5
бентонит — 3
аэросил — 1
магния стеарат — 1

Полученная порошковая масса обладала удовлетворительными показателями текучести, не слеживалась и была пригодна для прямого прессования.

Из полученной таблеточной массы изготавливали таблетки методом прямого прессования с массой 400 мг. Таблетки обладали следующими физико-технологическими показателями, что соответствовало требованиям Государственной фармакопеи:

сыпучесть (угол естественного откоса) - 28–32°

индекс Карра - 12–18%

коэффициент Хауснера - 1,14–1,22

прочность таблеток на раздавливание - 70–110 Н

истираемость - ≤ 0,8%

время распада - 6–12 минут

Препарат не требовал введения консервантов или стабилизаторов pH и сохранял стабильность при хранении в течение не менее 24 месяцев при комнатной температуре.

Пример 1. Получение таблеточной формы на основе экстракта родиолы разнوزубчатой

Подготовка экстракта.

Измельчённое воздушно-сухое растительное сырьё родиолы разнозубчатой подвергали экстракции водно-спиртовым раствором этанола концентрацией 40–70 % при температуре 60–80 °С в течение 2–4 часов при непрерывном перемешивании. Полученный экстракт фильтровали, после чего упаривали под вакуумом при температуре не выше 50 °С до получения концентрированного экстракта.

Концентрированный экстракт сушили распылительным способом либо методом вакуумной сушки до остаточной влажности не более 5 мас.%. Для обеспечения воспроизводимости экстракта контролировали содержание фенольных соединений в целом.

Подготовка таблеточной смеси.

Сухой экстракт родиолы разнозубчатой смешивали с целлюлозой микрокристаллической и лактозой моногидратом до получения однородной массы. Затем вводили кроскармеллозу натрия и бентонит и перемешивали дополнительно. На заключительной стадии добавляли аэросил и магния стеарат.

Соотношение компонентов, мас. %:

Компонент	Мас. %
Экстракт родиолы разнозубчатой	50
Целлюлоза микрокристаллическая	22
Лактоза моногидрат	18
Кроскармеллоза натрия	5
Бентонит	3
Аэросил	1
Магния стеарат	1

Полученная порошковая масса обладала удовлетворительными показателями текучести, не слёживалась и была пригодна для прямого прессования.

Из порошковой смеси изготавливали таблетки методом прямого прессования массой 400 мг.

Физико-технологические показатели таблеток представлена:

Сыпучесть (угол естественного откоса)	28–32°
Индекс Карра	12–18%
Коэффициент Хауснера	1,14–1,22
Прочность на раздавливание	70–110 Н
Истираемость	≤ 0,8%
Время распада	6–12 минут

Препарат не требовал введения консервантов или стабилизаторов pH и сохранял стабильность при хранении в течение не менее 24 месяцев при комнатной температуре.

Пример 2. Лабораторные испытания противовирусной активности *in vitro*.

Противовирусную активность лекарственного средства по изобретению, содержащего экстракт родиолы разнозубчатой (*Rhodiola heterodonta*), исследовали *in vitro* на культуре чувствительных клеток, инфицированных вирусом гриппа А.

В качестве модельной системы использовали культуру клеток MDCK (Madin–Darby Canine Kidney), широко применяемую для изучения репликации вируса гриппа. Клетки культивировали в стандартной питательной среде DMEM с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки при температуре 37 °С в атмосфере 5% CO₂.

Для заражения использовали штамм вируса гриппа А H1N1, адаптированный к культуре клеток. Инфицирование проводили при множественности инфекции (MOI = 0,01). После адсорбции вируса в течение 1 часа неадсорбированный вирус удаляли, клетки промывали фосфатно-солевым буфером и вносили исследуемые препараты.

Заявленное лекарственное средство добавляли в культуральную среду в концентрациях, соответствующих 10–200 мкг/мл по сухому экстракту родиолы разнозубчатой. В качестве контроля использовали инфицированные клетки без добавления препарата (вирусный контроль) и неинфицированные клетки без препарата (клеточный контроль).

Противовирусную активность оценивали по снижению вирусной репликации, определяемой по титру инфекционного вируса в культуральной жидкости; степени выраженности цитопатического эффекта (ЦПЭ), а также по жизнеспособности клеток.

Определение титра вируса проводили стандартным методом TCID₅₀.

Цитотоксичность оценивали методом окрашивания трипановым синим и визуальной микроскопией клеточного монослоя.

Установлено, что заявленное лекарственное средство вызывало дозозависимое снижение репликации вируса гриппа А (H1N1) по сравнению с вирусным контролем. Максимальное снижение титра вируса составляло 70–90% при наибольших концентрациях препарата.

Ингибирующая концентрация IC₅₀ составляла 25–50 мкг/мл, при этом цитотоксическая концентрация CC₅₀ превышала 500 мкг/мл, что свидетельствует о высоком индексе селективности препарата.

Препарат приводил к выраженному уменьшению цитопатического эффекта вируса в инфицированных культурах клеток и не оказывал

цитотоксического действия на клетки MDCK во всём исследуемом диапазоне концентраций. Жизнеспособность клеток оставалась сопоставимой с клеточным контролем. Даже при длительной экспозиции препарата морфология клеточного монослоя не нарушалась, признаки дегенерации или лизиса клеток отсутствовали.

Таким образом, результаты лабораторных испытаний *in vitro* свидетельствуют о наличии у заявленного лекарственного средства прямого противовирусного действия в отношении вируса гриппа А (H1N1), проявляющегося в ингибировании вирусной репликации без токсического воздействия на клетки-хозяева.

Полученные данные послужили основанием для последующего изучения эффективности препарата *in vivo*

Пример 3. Изучение противовирусной активности (*in vivo*).

Исследуемые препараты на основе экстракта родиолы разнозубчатой в условиях опыта умеренно снижали интенсивность размножения вируса гриппа в лёгких мышей опытных групп по сравнению с контролем, при этом отмечалось достоверное дозозависимое снижение титра вируса в зависимости от содержания экстракта в препарате, что свидетельствует о наличии прямого противовирусного действия.

У животных, заражённых интраназально вирусом гриппа в дозе $(1-3) \times 10^5$ TCID₅₀, и не получавших лечения, через 3 суток после заражения развивалась типичная гриппозная бронхопневмония. Признаки поражения обнаруживались в трахее, бронхах и альвеолах. В эпителии дыхательных путей отмечалась выраженная миграция полиморфноядерных лейкоцитов с последующим массовым распадом эпителиальных клеток. Перибронхиальная соединительная ткань была отёчной и инфильтрированной полинуклеарными клетками, что приводило к развитию интерстициального отёка, спадению просвета альвеол и инфильтрации межальвеолярной ткани клеточными элементами воспалительного инфильтрата.

Применение препаратов, содержащих экстракт родиолы разнозубчатой в концентрациях, соответствующих заявленному составу (50–75 мас.% экстракта в таблеточной массе), приводило к 2–3-кратному снижению степени морфологического поражения лёгочной ткани по сравнению с контрольной группой. Снижение вирусного титра в лёгких животных опытных групп составляло 1,5–2,0 lg TCID₅₀/г ткани по сравнению с контролем.

В то же время препараты с меньшим содержанием экстракта (10–20 мас.%) проявляли существенно меньший защитный эффект: снижение вирусного титра не превышало 0,5–0,7 lg TCID₅₀/г ткани, а выраженность морфологических изменений в лёгких оставалась сопоставимой с контролем. Известные препараты сравнения, в том числе растительные адаптогены на основе экстрактов других видов родиолы, обеспечивали снижение вирусного титра не более чем на 0,3–0,5 lg TCID₅₀/г ткани.

Кроме противовирусного эффекта, препараты на основе экстракта родиолы разнозубчатой оказывали выраженное влияние на антиоксидантные системы лёгочной ткани. Отмечалось снижение уровня перекисного окисления липидов, оцениваемого по содержанию малонового диальдегида, на 30–45% по сравнению с контролем, а также повышение активности антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы и каталазы — в 1,5–2,0 раза. Активность низкомолекулярных антиоксидантов (восстановленного глутатиона) увеличивалась в среднем на 35–50 %. Указанные эффекты носили выраженный дозозависимый характер.

Таким образом, препараты на основе экстракта родиолы разнозубчатой при концентрации нативного экстракта от 25 до 75 мас.% проявляют на модели гриппозной инфекции выраженный защитный и лечебный эффект, сопровождающийся снижением вирусной нагрузки, уменьшением воспалительных изменений в лёгочной ткани и активацией антиоксидантных механизмов. Снижение концентрации экстракта ниже 25 мас.% приводит к существенному уменьшению эффективности препарата. Состав вспомогательных компонентов (лактоза, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, магния стеарат) не оказывает статистически значимого влияния на биологическую активность лекарственного средства.

Предлагаемое изобретение обеспечивает достижение заявленного технического результата и может быть использовано в фармацевтической промышленности для получения стабильного и эффективного лекарственного средства для профилактики и лечения вирусных инфекций.

Формула изобретения

Лекарственное средство, обладающее противовирусным действием, содержащее растительный экстракт и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, отличающееся тем, что оно выполнено в виде твёрдой дозированной лекарственной формы и содержит в качестве растительного экстракта экстракт родиолы разнозубчатой (*Rhodiola heterodonta*), а в качестве фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ - лактозы моногидрат, целлюлозу микрокристаллическую, кроскармеллозу натрия, аэросил, бентонит и магния

стеарат, при следующем соотношении компонентов, мас. %:

экстракт родиолы разнозубчатой (*Rhodiola heterodonta*) — 45–60
лактозы моногидрат — 10–25
целлюлоза микрокристаллическая — 15–30
кроскармеллоза натрия — 2–8
аэросил — 0,2–1,0
бентонит — 0,5–3,0
магния стеарат — 0,2–1,0.

Компьютерный набор: Газиев М.

Заказ	Тираж	Подписное
Национальный патентно-информационный центр РТ 734042, г. Душанбе, ул. Айни, 14а		