



Республика Таджикистан

(19) **TJ** (11) **539**

(51) **МПК(2012.01) А 61 К**
35/78

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО

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

(21) 1200748

(22) 29.10.2012

(46) Бюл.80, 2012

(71) Азонов Д.(ТJ); Холов А.К.(ТJ).

(72) Азонов Д. (ТJ); Холов А.К (ТJ);Шарипов
Х.С.(ТJ); Бобоев Д. (ТJ);Азонов И. Д. (ТJ).

(73) Азонов Д.(ТJ); Холов А.К.(ТJ).

(54) **СРЕДСТВО «ФЕРУСИНОЛЬ», ОБЛАДАЮ-
ЩЕЕ ЖЕЛЧЕГОННЫМ, ПРОТИВОВОСПА-
ЛИТЕЛЬНЫМ И СПАЗМОЛИТИЧЕСКИМ
СВОЙСТВАМИ.**

(56) 1. Азонов Д.А. Лечебные свойства, геранорети-
нола и эфирных масел.- Изд-во «Матбуот», 2001.156 с.

2.Машковский М.Д. Лекарственные средства.-М.,
1986.- Т. 1.624 с.

3.Рахимов Ш.А., автореф. канд. мед. наук.- Душанбе.-
2006,18 с

4.Сейфулла Р.Д., Борисова И.Д. Антиоксидантные
свойства нестероидных противовоспалительных
средств// Фармакология и токсикол.-1990.- №6.- с 3.-9.

5.Большая энциклопедия. Лекарственные растения в
народной медицине.- ООО «Издательский дом» АНС.
М.: -2007.- С. 861-863.

6.Куриенов И. Энциклопедия лекарственных расте-
ний.- «МАРТИН».- Москва.- 2007.- 384 с.

7.Николаевский В.В. Ароматотерапия.- М.: - 2000.- С.

(57) Изобретение относится к фармакологии, а
именно к лекарственным средствам для лечения и
профилактики различных форм холецистита, хо-
лангита, дискинезий желчных путей и воспалитель-
ных процессов различного генеза.

Средство содержит растительное эфирное масло и в
качестве растворителя растительное масло при
следующем соотношении компонентов масс. мг:

Эфирное масло ферулы вонючей - 0,02-0,04

Растительное масло – 19,96-19,98

Изобретение относится к фармакологии, а именно к лекарственным средствам для лечения и профилактики различных форм холецистита, холангита, дискинезий желчных путей и воспалительных процессов различного генеза.

В настоящее время для лечения и профилактики заболевания гепатобилиарной системы и регулирования метаболического синдрома используются различные препараты на основе лекарственных растений и эфирных масел.

Известно, что для лечения и профилактики указанных заболеваний, используются средства, состоящие из смеси айирного, терпентенового эфирных масел «Олиметин» (Россия), розового эфирного масла «Розанол» (Болгария), гераниевого эфирного масла «Геранол» (Таджикистан), а также противовоспалительные синтетические препараты бутадиев, индометацин и вольтарен [1-7].

Прототипом является препарат Олиметин (Olimentinum) [2], содержащий масляный раствор смеси эфирных масел и серы: масла мятного 0,0017 мг, масла терпентинного 0,00341 мг, масла айирного 0,0025 мг, масла оливкового 0,09205 мг и серы очищенной 0,00034 мг. Препарат применяется при лечении и профилактики желчно-каменной болезни его действие препарата основано на спазмолитическом, желчегонном и некотором мочегонном и противовоспалительном эффекте эфирных масел, что может способствовать отхождению мелких камней.

Недостатками являются недостаточная специфическая активность, экономически не выгоден, довольно трудоемок и оказывает отрицательное влияние на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

Целью является создание малотоксичного, дешевого средства с повышенной специфической активности и расширение сферы его воздействия, т.е. обеспечение лечения заболеваний гепатобилиарной системы.

Указанная цель достигается тем, что заявляемое средство Ферусинол получают в результате смешивания эфирного масла ферулы вонючей с очищенным растительным маслом.

Сущность изобретения состоит в том, что добавление эфирного масла ферулы вонючей к подсолнечному маслу повышает желчегонную, противовоспалительную и спазмолитическую активность за счет пролонгирующего эффекта.

Для получения средства были использованы компоненты при следующем соотношении, масс. мг:

Эфирное масло ферулы вонючей - 0,02-0,04
Растительное масло – 19,96-19,98

К указанному количеству растительного масла добавляют эфирное масло ферулы воню-

чей и перемешивают и хранят в плотно закрытой таре, в сухом прохладном месте.

Ферула вонючая и ее эфирное масло содержит в своем составе следующие химические соединения.

Затвердевший млечный сок корней ферулы ("ассафетида" – камедесмола) состоит из смолы (9,35-65,15%), камеди (12-48%) и эфирного масла (5,8-20%). Из смолы выделены феруловая кислота, асарезен А, асарезинотанол, асарезинол и их феруловые эфиры; фарнезиферол А, фарнезиферол В, фарнезиферол С и умбеллиферон. Эфирное масло в основном состоит из органических сульфидов (656%); гексенилсульфида, гексенилдисульфида и фторбутилпропенилдисульфида; кроме того, эфирное масло содержит α -пинен и п-оксикумарин. Корни ферулы содержат смолу (до 9%), из которой получают эфирное масло (до 0,4%), содержащее ацетаты линалоола, цитронеллола и доремола, ферулен, самбулен, доремон и доремол (4-7).

Благодаря вышеперечисленным биологически активным веществам настоящий средство легко всасывается и быстро достигает необходимые органы и оказывает положительный лечебный эффект.

Средство Ферусинол испытано в качестве желчегонного, противовоспалительного и спазмолитического средства, Желчегонные свойства испытуемого средства изучали на фоне токсического гепатита при внутрижелудочном введении 28 крысам самцам весом 200-230 г из расчета 0,02 г/кг массы. Кроме того, у тех же животных изучали влияние средства на антиоксидантную и экскреторную функцию печени.

Противовоспалительные свойства изучали на моделях повышенной проницаемости кожных, брюшных капилляров, на фоне гистаминового, серотонинового и формалинового артрита.

Желчегонное действие и влияние на химический состав желчи оценивались по сравнению с олиметином.

Пример 1. Желчегонное действие изучалось в опытах на 24 крысах-самцах весом 190-210 г. с фистулированным желчным протоком. Животные были распределены на 4 группы: I. Интактные, получавшие подсолнечное масло в дозе 2 мл/кг массы; II. Крысы, которым вводили 2 мл/кг массы тела 50% масляный раствор СС14 3 раза в неделю в течение 1-го месяца; III-IV. Животные, получавшие испытуемое средство 0,02 - 0,04 г/кг ежедневно в течение 1-го месяца; V. Животные, получавшие по той же схеме олиметин в дозе 0,04г/кг массы. Желчегонное действие изучаемых веществ оценивалось по показателям объема желчи (в мг/100 г массы в мин), собранной в

течение 1, 2 и 3 часов с начала введения препарата.

Характер действия средства в отношении химизма желчи оценивался по показателям содержания холестерина, билирубина, суммарных желчных кислот, холевой кислоты, фосфолипидов, а также холато-холестеринового коэффициента ($X < XK$) в составе желчи.

Как видно из представленной таблицы 1 внутрижелудочное введение в дозе 0,02-0,04 г/кг массы за три часа эксперимента вызвало увеличение объема секретируемой желчи на 66,6% и 62,4% соответственно.

При сравнительном анализе полученных результатов олиметин оказывал более слабый желчегонный эффект чем заявляемое средство в дозе 0,02 г/кг.

При изучении влияния средства на химический состав желчи установлено, что при предварительном внутрижелудочном введении Ферусинола концентрация холестерина в составе желчи контрольных животных по сравнению с интактными уменьшалась на 25% ($P < 0,05$). В тоже время концентрация суммарных желчных кислот у крыс леченных заявляемым средством в дозах 0,02 и 0,04 г/кг по сравнению с контрольными повышалась на 81-69% соответственно. Данный показатель у животных, получавших олиметин и карсил по сравнению с животными, получавшими предлагаемое средство, был несколько слабее (табл. 2).

Наряду с этим, под воздействием испытуемого средства наблюдается достоверное ($P < 0,001$) повышение содержания фосфолипидов и холатохолестеринового коэффициента (ХХК), что свидетельствует об активном влиянии на химизм желчи, способствующим уменьшению ее литогенности.

Таким образом, средство обладает не только заметным желчегонным действием, но и активно влияет на химический состав желчи и тем самым снижает ее литогенность. Сравнительный анализ показал, что оно превосходит аналогичный эффект производимый препаратом сравнения.

Пример 2. Влияние средства на антитоксическую и экскреторную функцию печени на фоне токсического гепатита изучалось в опытах, проведенных на 24 белых крысах самцах весом 190-210 г.

Эффективность средства оценивалась по показателям антитоксической (барбамиловый сон) и экскреторной функции печени (бромсульфалеиновая проба).

Как видно из представленной (таблицы 3.), подострая интоксикация животных способствовало возникновению тяжелых нарушений со стороны антитоксической и экскреторной функции печени. Продолжительность барбамилового сна у не леченных животных удлинялась более чем в 2 раза. Скорость элиминация бромсульфа-

леина из печени замедлялась более чем на 100%. (таблица 3). Внутрижелудочное введение СО-ЖПСД в дозе 0,02 г/кг массы при подострой интоксикации вызывало статистически достоверное восстановление нарушенных под действием CCl_4 показателей антитоксической и экскреторной функции печени ($P < 0,05 - 0,001$). У животных, получавших олиметин в дозе 0,04 г/кг в течение 30 суток показатели антитоксической и экскреторной функции печени по сравнению с предлагаемым средством были слабее на 8-13% соответственно, а показатели карсила были аналогичны показателям опытных крыс.

Морфологическими исследованиями в печени всех не леченных животных было обнаружено: тяжелая жировая гидропическая дистрофия, некроз, расширение портальных трактов, полнокровие сосудов и др. изменения, свойственные токсическому гепатиту.

В 6 биопсиях печени животных, леченных в течение I месяца предлагаемым средством, наблюдалось полное предотвращение жировой и гидропической дистрофии гепатоцитов. Только в двух случаях в поле зрения были обнаружены единичные гепатоциты, содержащие мелкие капли жира. Во всех случаях отмечалась выраженная регенерация гепатоцитов и увеличение количества полиплоидных двух и многоядерных клеток. Кроме того, отмечалось выращенное полнокровие сосудов. Портальные тракты были без изменения.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что испытуемое средство обладает достаточно заметным гепатозащитным эффектом, что проявляется в улучшении антитоксической и экскреторной функции печени и данных морфологии на фоне токсического гепатита.

Пример 3. Противовоспалительные свойства средства были изучены на 30 белых мышах весом 20-22 г и 40 белых крысах массой 200-220 г. Влияние испытуемого средства на повышенную проницаемость кожных капилляров изучали по Менкину модификации Нуралиева Ю.Н. и др. Противовоспалительные свойства средства изучали по сравнению с бутадионом и индометацином, т.к. среди лекарственных препаратов, обладающих противовоспалительными свойствами наиболее известными являются (бутадиен, индометацин, волгтарен) и др. (3-5).

Средство вводили в дозах 0,02-0,04 г/кг массы внутрижелудочно за 40 мин до внутрибрюшинной инъекции индикатора проницаемости капилляров, синьки Эванса.

Установлено, что у мышей контрольной группы время окрашивания кожи лапки после нанесения ксилола наступало в среднем через $150,7 \pm 2,0$ с. В то же время предварительное внутрижелудочное введение средства достоверно

уменьшало показатель проницаемости кожных рашиваний кожи лапки у мышей, получавших Ферусинол удлинялась в 1,6-1,7 раза по сравнению с контрольными животными (табл. 4).

У контрольных животных объем асцитической жидкости за 4 часа было равно $2,6 \pm 0,1$ мл. Предварительное внутрижелудочное введение средства в указанных дозах достоверно уменьшали ($P < 0,05-0,001$) объем асцитической жидкости. Показатель проницаемости на фоне введения препарата сравнения бутадииона, введенного по вышеуказанной схеме в дозе 0,02 г/кг, были значительно лучше.

Полученные результаты свидетельствуют об уменьшении проницаемости капилляров и о наличии выраженного ангиопротективного действия средства. В данном аспекте достаточно очевидна эффективность препаратов на основе эфирных масел в экссудативную фазу воспалительного процесса.

Для уточнения более точного противовоспалительного эффекта испытуемого вещества, противовоспалительные свойства средства изучали на фоне введения противовоспалительных агентов гистамина, серотонина и формалина (табл. 5, 6).

Влияние средства на течение серотониновой и гистаминовой форм артрита было изучено на 48 половозрелых белых крысах массой 180-200 г. Животные были разделены на 8 групп. Серотониновый и гистаминный артрит вызывали инъекцией под апоневроз голеностопного сустава 0,1 мл и 0,05 мл 0,1% раствора соответствующих медиаторов воспаления. О величине воспалительного отека судили по увеличению объема стопы по отношению к исходному в процентах. Объем стопы определяли онкометрическим методом через 40 мин, 1, 5, 3 и 4 ч после введения флаговых агентов. Испытуемое средство вводили внутрижелудочно за 40 мин до введения флагового агента.

Как показано в табл. 5 и 6 испытуемое средство оказывает выраженное тормозящее влияние на течение серотонинового и гистаминового артрита. Наблюдение за динамикой обратного развития воспаления показало, что через 3 ч после введения гистамина объем воспаленного голеностопного сустава у крыс, леченных Ферусинолом по сравнению с контролем был в среднем уменьшался на 33,8-32% соответственно ($P < 0,001$). У животных получавших бутадиион по вышеуказанной схеме объем сустава уменьшается на 42,7%, что на 13,4% лучше, чем у животных получавших испытуемое вещество в аналогичной дозе.

При серотониновом отеке введение испытуемого средства в дозе 0,02 г/кг массы достоверно уменьшало объем воспаленной лапки ($P < 0,001$). Установлено, что при серотониновом артрите испытуемое средство по противовоспалительному эффекту незначительно превосходило эффект

капилляров ($P < 0,001$): время ок

бутадииона (табл. 6). Во все сроки исследования противовоспалительное действие препаратов сравнения бутадииона и индометацина было более выраженным по сравнению с таковым испытуемых препаратов.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии выраженного ангиопротективного и противовоспалительного действия испытуемого средства, оказывающего активное влияние на экссудативную фазу воспалительного процесса.

Пример 4. Для выяснения влияния испытуемого средства на пролиферативную фазу воспалительного процесса было изучено ее влияние на процесс экспериментального артрита на фоне провоспалительного воздействия формалина. Влияние Ферусинола на течение формалинового артрита было изучено на 22 белых крысах массой тела 200-220 (табл. 8). Подапоневрозное введение 2,5% раствора формалина способствовало более яркому воспалительному процессу по сравнению с гистамином и серотонином (табл. 7).

Испытуемое средство вводили внутрижелудочно в дозе 0,02 г/кг двукратно за 40 мин до и через 8 ч после инъекции раствора формалина и затем ежедневно однократно в течение 4 сут. Подапоневрозное введение 2,5% формалина вызывало более значительную воспалительную реакцию по сравнению с инъекциями гистамина и серотонина (табл. 8).

Из табл. 8 видно, что испытуемое средство и бутадиион значительно уменьшают отек воспаленных лапок крыс, обусловленный инъекцией формалина. Через 96 ч с начала введения формалина, отек голеностопного сустава по сравнению с контролем у животных, получавших испытуемое средство, уменьшался на 24-24,6% соответственно. У животных, получавших по вышеуказанной схеме бутадиион, через 96 ч с начала введения флагового агента объем отекающей лапки уменьшался соответственно на 30%.

Следовательно, испытуемые средства обладают выраженным противовоспалительным действием, хотя по эффективности они несколько уступают бутадииону. Однако низкая токсичность и отсутствие побочного эффекта у препаратов эфирных масел делает применение их более перспективным при лечении различных воспалительных процессов по сравнению с бутадиионом.

Пример 5. В связи с тем, что заболевания гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта сопровождаются повышением тонуса желчного пузыря, желчевыводящих протоков и гладкой мускулатуры желудка и двенадцатиперстной кишки, нами было изучено спазмолитическое действие заявляемого средства на желчные протоки. Исследование проведено на 20 кроликах массой 2,0-2,2 кг. Спазмолитический эффект средства оценивали по способности испытуемого вещества снимать спастический эффект ацетилхолина (1:250000) и

BaCl₂ (1,10. 000) на желчный проток. Актив-

паверина хлористоводородного, введенного в идентичном с исследуемыми веществами разведении 1:10.0000

Для выяснения спазмолитического эффекта исследуемых веществ intactным кроликам через канюлю в желчный пузырь вводили теплый раствор Тирроде в объеме 1,5 мл в мин. Контрольным кроликам по той же схеме вводили 0,05 мл раствора ацетилхолина, приготовленного на растворе Тирроде. Опытным животным по той же схеме вводили раствор Тирроде, содержащий ацетилхолин или BaCl₂ и один из исследуемых препаратов.

Спастическое действие ацетилхолина и BaCl₂, а также проявление спазмолитического эффекта испытуемых средств после интродуктивного введения оценивали по скорости выделения первой порции жидкости через наружный конец введенной в желчный проток канюли (табл. 8).

Установлено, что после внутривезикулярного введения раствора Тирроде intactным животным первая порция желчи появляется через 2,2±0,1 мин; введение 0,05 мл раствора ацетилхолина животным контрольной группы вызывало резкий спазм, который продолжался в среднем 30,0 ±0,9 мин. Испытуемое средство, введенное вместе с ацетилхолином животным опытной группы, статистически достоверно снижало спастическое действие ацетилхолина. После совместного введения ацетилхолина с Ферусином первая порция желчи выделялась быстрее, чем у контрольных крыс (табл. 8).

BaCl₂, введенный в просвет канюлированного желчного протока кроликов контрольной группы, удлинял время выделения первой порции желчи до 23,5±1,4, т.е. более чем в 9 раз по сравнению с показателями у intactных животных. Внутривезикулярное введение испытуемых средств совместно с BaCl₂ вызвало выраженное предупреждение спастического эффекта, о чем свидетельствовало ускорение в 2 раза и более выделения первой порции желчи.

Таким образом, эксперименты, проведенные на морских свинках с фистулированным желчным пузырем, убедительно подтвердили наличие хорошо выраженного спазмолитического эффекта у испытуемых средств.

Пример 5. Характер действия Ферусинола на тонус изолированной петли кишечника изучали на 28 отрезках подвздошной кишки кроликов на фоне спастического эффекта ацетилхолина и BaCl₂. Ацетилхолин в разведении 1:200000 вызывал спастическое сокращение тонкого кишечника. После добавления в ванночку ацетилхолина в указанном разведении амплитуда сокращения кишечника составляла 164,0±4,4 мм.

ность сравнивали со спазмолитическим действием.

Добавление раствора Ферусинола в разведениях 1:100000 и 1: 150000, на фоне ацетилхолинового спазма достоверно уменьшало амплитуду и продолжительность спазма кишки ($P<0,001-0,05$).

BaCl₂ в разведении 1:10000 вызывал выраженный спазмогенный эффект изолированных отрезков тонкого кишечника белых крыс. Амплитуда сокращения составила в среднем 96,0±1,2 мм, спастический эффект в среднем продолжался 247,0±4,8 с. Добавление в ванночку раствора Ферусинола на фоне действия BaCl₂ быстро устраняло спастический эффект последнего.

Продолжительность спастического сокращения, вызванного BaCl₂, под действием препаратов эфирных масел сокращалась более чем в 2 раза ($P<0,001$).

Антиспастический эффект препаратов эфирных масел изучали на изолированных отрезках тонкого кишечника кроликов, добавляя в ванночку на высоте максимального сокращения кишки под влиянием BaCl₂ либо ацетилхолина.

Показано, что липовитол в разведении 1:100000, введенный на высоте действия BaCl₂ и ацетилхолина, укорачивает продолжительность спазмогенного эффекта последних в 2-3 раза (табл. 9).

Таким образом, полученные результаты убедительно доказывают наличие хорошо выраженных спазмолитических свойств у испытуемых веществ.

Подводя итог можно отметить следующие основные моменты:

1. Установлено, что Ферусином проявляет желчегонное, гепатопротекторное и спазмолитическое действие.

2. Установлено, что Ферусином в дозе 0,02 г/кг массы при подостром поражении печени оказывает умеренный гепатопротекторный эффект, проявляющийся в улучшение желчегонной функции печени, улучшении химического состава желчи, антиоксидантной и экскреторной функции печени на фоне токсического гепатита.

Установлено, что заявляемое средство снижает спазм желчного пузыря и желчевыводящего протока, обусловленный перфузией ацетилхолина и BaCl₂, способно оказывать выраженное спазмолитическое действие.

Следовательно, испытуемое средство может найти широкое применение в клинической практике в качестве средств для лечения больных с токсическим поражением печени, воспалительных процессов различного генеза, при холецистите, холангите, дискинезии желчных путей, холестазах, стеатозе и других нарушениях функций печени.

Таким образом, заявляемое техническое решение по всем изучаемым показателям является более активным, чем желчегонный и гепатопротекторный препарат олиметин и не уступает известному гепатопротектору карсилу.

Преимущества заключаются в следующем:

- более активный желчегонный эффект;
- активнее вмешивается в химизм желчи и вызывает более выраженный гипохолестеринемический эффект;
- более эффективнее стимулируется секреция желчных кислот, фосфолипидов и улучшает показатель ХХК;
- активнее улучшает антиоксидантную экскреторную и секреторную функции печени и не уступает карсилу;

- активно уменьшает повышенную проницаемость кожных, брюшных капилляров и предотвращает серотониновый и гистаминовый и формалиновый отек;

- оказывает активное спазмолитическое действие на фоне спастического влияния ацетилхолина и ВаС12 на изолированном кишечнике;

- средство изготавливается из сочетания ферулового эфирного масла, произрастающего на территории Республики Таджикистан и подсолнечного масла, которое стоит в 2 раз дешевле олиметина.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Средство, обладающее желчегонным, противовоспалительным и спазмолитическим действием, содержащее эфирное масло, отличающееся тем, что в качестве растворителя использовано растительное масло при

следующем соотношении компонентов масс. мг:

Эфирное масло ферулы вонючей - 0,02-0,04

Растительное масло – 19,96-19,98

Компьютерный набор: Фатхуллова М.С.

Заказ

Тираж

Подписное

Национальный патентно-информационный центр РТ
734042, г. Душанбе, ул. Айни, 14а. ч