



(51) МПК

A61K 36/28 (2006.01)*A61P 43/00* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21), (22) Заявка: **2005103372/15, 09.02.2005**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
09.02.2005(45) Опубликовано: **27.05.2006 Бюл. № 15**(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **SU 1312774 A1, 07.05.1998. RU 2153346 C1, 27.07.2000. RU 2195950 C1, 01.10.2003. RU 2218929 C1, 20.12.2003. RU 2202900 C2, 27.04.2003.**

Адрес для переписки:

**167982, Республика Коми, г.Сыктывкар, ул.
Коммунистическая, 28, Институт биологии Коми
НЦ УрО РАН, пат.пов. Л.Б. Печерской, рег.№
692**

(72) Автор(ы):

**Володин Владимир Витальевич (RU),
Володина Светлана Олеговна (RU),
Пчеленко Людмила Даниловна (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Институт биологии Коми научного центра
Уральского отделения Российской академии
наук (RU)**

(54) ТОНИЗИРУЮЩЕЕ И АКТОПРОТЕКТОРНОЕ СРЕДСТВО "СЕРПИСТЕН"

(57) Реферат:

Изобретение относится к пищевым добавкам и лечебным препаратам тонизирующего действия и актопротекторного действия и может быть использовано в качестве нового средства при астенических и астенодепрессивных состояниях, сопровождающихся ослаблением процессов белкового синтеза, при длительных инфекциях и интоксикациях, при неврастении, неврозах и гипотонии, а также у спортсменов во время интенсивных тренировок при дисфункции сердечно-сосудистой системы, особенно с выраженными признаками перенапряжения миокарда и усилением белкового катаболизма в период подготовки к соревнованиям. Изобретение

расширяет арсенал средств тонизирующего воздействия на живой организм, обеспечивает получение препарата с низкой себестоимостью за счет высокого содержания экидистероидов в лекарственных растениях и воспроизводимости сырьевой базы. Технический результат достигается тем, в качестве тонизирующего и актопротекторного средства применяют смесь фитоэкидистероидов 20-гидроксиэкидизона и 25S-инокостерона, выделенной из надземной части растений рода *Serratula* семейства *Asteraceae*, предпочтительно листьев, собранных в фазу вегетации, массовой бутонизации или начала цветения.

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 276 991** ⁽¹³⁾ **C1**

(51) Int. Cl.

A61K 36/28 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2005103372/15, 09.02.2005**

(24) Effective date for property rights: **09.02.2005**

(45) Date of publication: **27.05.2006 Bull. 15**

Mail address:

**167982, Respublika Komi, g.Syktyvkar, ul.
Kommunisticheskaja, 28, Institut biologii
Komi NTs UrO RAN, pat.pov. L.B. Pecherskoj,
reg.№ 692**

(72) Inventor(s):

**Volodin Vladimir Vital'evich (RU),
Volodina Svetlana Olegovna (RU),
Pchelenko Ljudmila Danilovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Institut biologii Komi nauchnogo tsentra
Ural'skogo otdelenija Rossijskoj akademii
nauk (RU)**

(54) **TONIC AND ACTOPROTECTOR REMEDY**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: remedy comprises mixture of phytoecdysteroids of 20-hydroxyecdysone and 25S-inocosteron extracted from aerial plant top of

Serratula genus of Asteraceae family, preferably from leaves gathered in vegetation phase, mass budding phase or at the beginning of flowering.

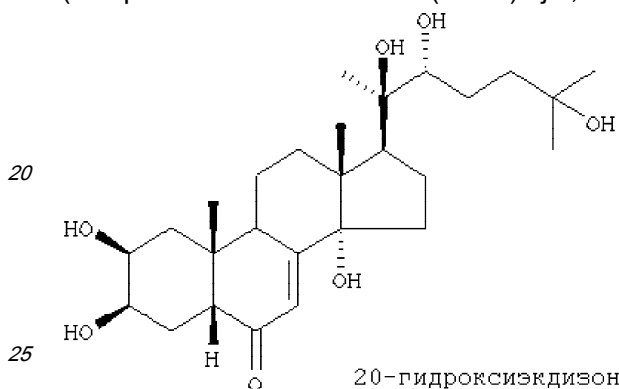
EFFECT: enhanced effectiveness of treatment; wide range of medical applications.

R U 2 2 7 6 9 9 1 C 1

R U 2 2 7 6 9 9 1 C 1

Изобретение относится к пищевым добавкам и лечебным препаратам тонизирующего действия и актопротекторного действия и может быть использовано в качестве нового средства при астенических и астенодепрессивных состояниях, сопровождающихся ослаблением процессов белкового синтеза, при длительных инфекциях и интоксикациях, при неврастении, неврозах и гипотонии, а также у спортсменов во время интенсивных тренировок при дисфункции сердечно-сосудистой системы, особенно с выраженными признаками перенапряжения миокарда и усилением белкового катаболизма в период подготовки к соревнованиям.

Известно тонизирующее средство "Экдистен" (А.с. 1312774 СССР, Тонизирующее средство // Абубакиров Н.К., Султанов М.Б., Сыров В.Н. и др.; Маматханов А.У., Шамсутдинов М. - Р.И., Шакиров Т.Т. Выделение экдистерона из корней *Rhaponticum carthamoides* // Химия природных соединений. - 1980. - N4. - С528-530), действующим началом которого является экдистероид 20-гидроксиэкдизон, полученный из корней с корневищами дикорастущего или культивируемого растения левзеи сафловидной (*Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Ijij, сем. Asteraceae).



Способ получения тонизирующего средства "Экдистен" из растения рода *Rhaponticum* заключается в экстракции сырья 70%-ным этанолом, удалении из концентрированного экстракта сопутствующих веществ путем экстрагирования органическими растворителями, очистке продукта колоночной адсорбционной хроматографией на оксиде алюминия и последующей его кристаллизацией. Выход продукта к массе сырья - 0,1%.

Недостаток указанного аналога является низкий процент выхода экдистероидов. Кроме того, использование в качестве сырья корней с корневищами снижает воспроизводимость лекарственных растений, что указывает на высокие экономические затраты на создание сырьевой базы.

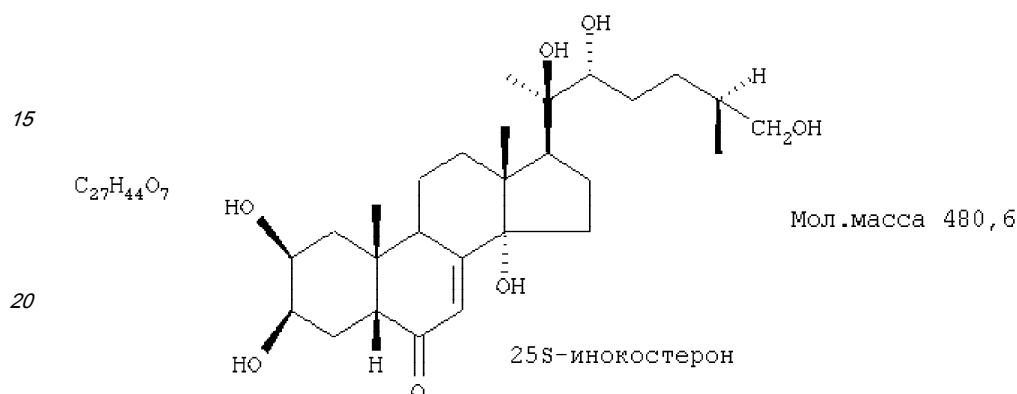
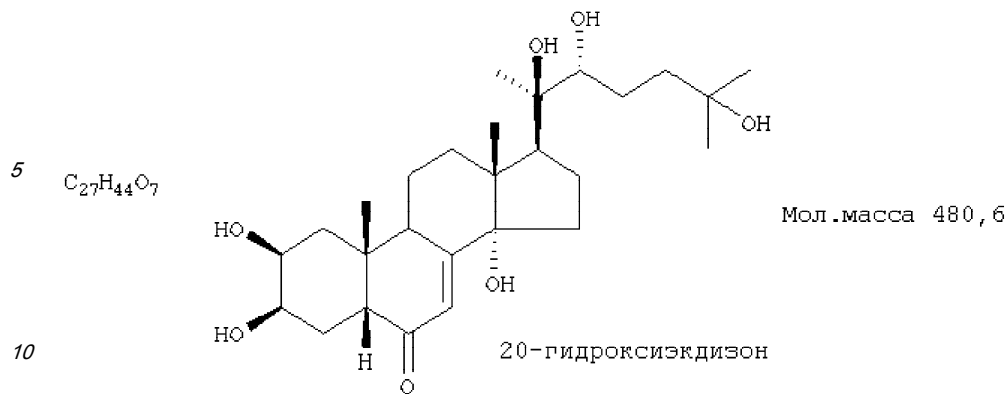
Задачей настоящего изобретения является расширение арсенала средств тонизирующего воздействия на живой организм, обеспечение ежегодно воспроизводимой сырьевой базы с высоким содержанием экдистероидов, получение препарата низкой себестоимости.

В этом состоит технический результат.

Технический результат достигается тем, в качестве тонизирующего и актопротекторного средства применяют смесь экдистероидов, выделенных из надземной части растений рода *Serratula* семейства Asteraceae, предпочтительно листьев, собранных в фазу вегетации, массовой бутонизации или начала цветения.

Известна смесь экдистероидов, выделенных по способу, описанному в патенте РФ №2153346, содержащая 20-гидроксиэкдизона - не менее 75% и 25S-инокостерона - не менее 10% со структурными формулами:

50



являющихся действующими веществами, проявляющими физиологическую активность, сходную по величине с препаратом-аналогом.

Предлагаемое средство, названное нами "Серпистен", представляет собой белый кристаллический порошок, не имеющий запаха, мало растворимый в воде, хорошо растворимый в метаноле и 70%-ном этаноле.

Смесь фитостероидов получают известным способом (по патенту 2153346) следующим образом.

Заготовку сырья, предпочтительно листьев, осуществляют в фазу вегетации, массовой бутонизации или начала цветения. Экспериментально установлено, что в эти фазы развития содержание действующих экидистероидов максимально. Исследование распределения экидистероидов в растениях серпухи венценосной проводили у средневозрастных генеративных особей. По содержанию экидистероидов серпуха венценосная намного превосходит рапонтик сафлоровидный. Использование надземной части растения в отличие от корневищ рапонтика значительно облегчает заготовку и переработку экидистероидсодержащего растительного сырья.

Измельченное растительное сырье (надземная часть растения рода *Serratula* семейства *Asteraceae*) неоднократно экстрагируют водой при температуре не выше 100°C не более 1 ч при постоянном перемешивании и соотношении сырье:экстрагент - 1:10 соответственно. Густой водный экстракт упаривают при пониженном давлении, обрабатывают смесью этилацетат-метанол, взятой при соотношении 4:1, или хлороформ-метанол при соотношении 6:1. Процедуру повторяют до полного извлечения экидистероидов из густого экстракта. Органические извлечения упаривают досуха, затем экидистероиды очищают путем хроматографии на оксиде алюминия в системе хлороформ-метанол или этилацетат-метанол возрастающей полярности и перекристаллизацией в системе этилацетат-метанол или этилацетат-этанол при соотношении 9:1.

Пример осуществления способа.

6 кг измельченных листьев растения рода *Serratula* семейства *Asteraceae* заливают 60 л воды и экстрагируют в течение 1 часа при температуре 50°C при постоянном перемешивании, затем экстракт сливают, а растительное сырье подвергают повторной экстракции. Объединенный экстракт упаривают в вакуумном роторно-пленочном

испарителе при пониженном давлении до 2 л. 2 л густого экстракта обрабатывают трижды 8 л смеси этилацетат-метанол при соотношении 4:1 при постоянном перемешивании и фильтруют. Фильтрат упаривают досуха, остатки объединяют и переносят на колонку с оксидом алюминия и элюируют смесью хлороформ-метанол возрастающей полярности.

5 Элюат собирают в колбы по 1 л и определяют в них содержание экидистероидов методом тонкослойной хроматографии (ТСХ). Целевые фракции, содержащие экидистероиды, упаривают досуха и перекристаллизовывают в смеси этилацетат-метанол (9:1).

Таким образом, способ позволяет получать субстанцию "Серпистен", представляющую собой смесь фитозкидистероидов, содержащую не менее 75% 20-гидроксиэкидизона и не менее 10% инокостерона (белый кристаллический порошок, не имеет запаха мало растворим в воде (1,9 г/л), хорошо растворим в 70%-ном этаноле (61 г/л) и метаноле (75 г/л)), применяющуюся в качестве тонизирующего и актопротекторного средства. Выход - 42 г, или 0,7%, к массе сырья, что составляет 70% к теоретически рассчитанному выходу.

15 Известен способ выделения 20-гидроксиэкидизона и 25S-инокостерона (патент РФ 2155599, позволяющий получить индивидуальные соединения из смеси фитозкидистероидов и смешивать их в эффективном количестве.

Проверка тонизирующего и актопротекторного действия субстанции "Серпистен" осуществлялась в лабораторных условиях на лабораторных мышах двух групп: белых беспородных и линейных СВА. Всего исследовано 113 животных трех возрастов: взрослые (6 мес), молодые (2,5 мес) и неполовозрелые (1 мес). Масса тела животных составляла: белые половозрелые самцы $25,3 \pm 3,8$ г, неполовозрелые мыши обоего пола $10,2 \pm 1,3$ г, линейные самцы СВА $18,7 \pm 2,6$ г. Мыши содержались в индивидуальных клетках на стандартном рационе питания в одинаковых условиях вивария (20°C), Все животные прошли предварительный отбор по массе тела, выносливости (удержание веса тела на шесте) и способности к плаванию. Исследуемая субстанция "Серпистен" в виде водного раствора (из расчета 0,2 мл на 20 г массы тела) вводилось мышам per os в дозах 1 мг/кг и 10 мг/кг в течение 5 и 10-ти дней. Контрольные животные содержались в таких же условиях в те же сроки и получали per os дистиллированную воду (плацебо). Масса каждого животного измерялась ежедневно, соответственно ей корректировался вводимый объем раствора. Всего исследовано пять групп животных: контроль (плацебо) и четыре опытных группы, получавших per os субстанции "Серпистен" в конечных дозах: 5 мг/кг, 10 мг/кг, 50 мг/кг, и 100 мг/кг. У всех животных проводились контрольные и опытные замеры параметров силы и выносливости при динамической и статической нагрузке, измерялась реактивность высшей нервной деятельности и оценивался тонус ЦНС. Физическую работоспособность и влияние на нее субстанции "Серпистен" обозначали как актопротекторное действие субстанции "Серпистен" и оценивали стандартными методами (Елизарова, 1962). Выносливость к динамической нагрузке у животных оценивалась по времени плавания в стандартном тесте (плавание "до отказа") при температуре воды 30 °C. Статическая нагрузка измерялась по величине максимального веса груза, который животное может поднять, и по времени вися на шесте. Тонус центральной нервной системы и влияние на него субстанции "Серпистен" обозначали как "ЦНС-тонизирующий эффект субстанции "Серпистен" и оценивали по скорости нахождения животными выхода из двойного Т-образного лабиринта (Толмен, 1980). Все замеры проводились дважды: в первый и пятый день испытаний, что исключало возможность обучения животных. Статистической обработке подвергались результаты индивидуальных парных сравнений физиологических параметров до и после воздействия субстанции "Серпистен". Оценка значимости различий проводилась с использованием t-критерия Стьюдента.

50 Пример 1. На мышах изучают актопротекторное действие субстанции "Серпистен" на повышение динамической и статической работоспособности животных. У неполовозрелых мышей при дозе 5 мг/кг выносливость при плавании (динамическая работоспособность) возрастала на 80%. У взрослых белых мышей при дозе 10 мг/кг выносливость повышалась в среднем на 63%, а у мышей линии СВА - на 107%. Статическая работоспособность

(удержание груза) под влиянием субстанции "Серпистен" повышалась в среднем на 42%. Повышение выносливости к экстремальной физической нагрузке сохраняется у животных и через 7 дней после прекращения введения препарата.

Пример 2. На мышах изучают ЦНС-тонизирующий эффект субстанции "Серпистен".

5 Несмотря на имеющиеся дозовые, межвидовые и индивидуальные различия в чувствительности к действию "серпистана", мы наблюдали высокий ЦНС-тонизирующий эффект препарата как у половозрелых, так и у неполовозрелых мышей. Обнаружено ускорение ориентировочно-исследовательской реакции и стимуляция памяти у животных, получавших субстанцию "Серпистен", что выражалось в активизации поиска, запоминании маршрута и ускорении нахождения выхода из лабиринта ("психическая работоспособность"). Повышение тонуса ЦНС развивалось одновременно с возрастанием параметров физической работоспособности у животных после введения препарата (коэфф. корр. равен 0,58). Под влиянием "Серпистен" при дозе 50 мг/кг время пробега лабиринта у взрослых животных сократилось на 40%, а у неполовозрелых белых мышей при введении суммарной дозы 5 мг/кг пробег лабиринта ускорялся вдвое по сравнению с контролем (p < 0,05).

15 В настоящее время препарат "Серпистен" проходит клинические испытания. Оформлены фармакопейные статьи на сырье, субстанцию и лекарственную форму.

20

Формула изобретения

Применение смеси фитостероидов 20-гидроксиэкдизона и 25S-инокостерона, выделенной из наземной части растений рода *Serratula* семейства Asteraceae, предпочтительно листьев, собранных в фазу вегетации, массовой бутонизации или начала цветения, в качестве тонизирующего и актопротекторного средства.

25

30

35

40

45

50