



(51) МПК
A61K 36/738 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 36/738 (2006.01); *A61P 31/04* (2006.01); *A61P 31/10* (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2017146560, 28.12.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
28.12.2017

Дата регистрации:
07.12.2018

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 28.12.2017

(45) Опубликовано: 07.12.2018 Бюл. № 34

Адрес для переписки:

117198, Москва, ГСП, ул. Миклухо-Маклая, 6,
 РУДН, отдел интеллектуальной собственности

(72) Автор(ы):

Жилкина Вера Юрьевна (RU),
 Сачивкина Надежда Павловна (RU),
 Марахова Анна Игоревна (RU),
 Жилкина Валентина Ивановна (RU),
 Романова Елена Валерьевна (RU),
 Шацких Елена Николаевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное автономное
 образовательное учреждение высшего
 образования "Российский университет
 дружбы народов" (РУДН) (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: TURUMTAY H et al. Gram (-)
 microorganisms DNA polymerase inhibition,
 antibacterial and chemical properties of fruit
 and leaf extracts of *Sorbus acuparia* and *Sorbus
 caucasica* var. *yaltirikii* //Biomed Chromatogr.,
 2017 Jun, 31(6). ZIVKOVIC J et al. *Rosa canina*
 L. - new possibilities for an old medicinal herb./
 /Food Funct., 2015 Dec; 6(12), 3687-92. (см.
 прод.)

(54) Средство, обладающее антимикробным и антимикотическим действием

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической промышленности, а именно к средству, обладающему противомикробным и антимикотическим действием. Средство, обладающее противомикробным и антимикотическим действием, содержащее извлеченные перколяцией из воздушно-высушенных плодов шиповника и рябины

обыкновенной 1:1 компоненты - органические кислоты, дубильные вещества, кислота аскорбиновая, 40-70% раствор этанола, при определенном их соотношении. Вышеописанное средство обладает выраженным противомикробным и антимикотическим действием. 2 табл., 3 пр.

(56) (продолжение):

RU 2174000 C1, 27.09.2001. KZ 25633 A4, 16.04.2012. RU 2205017 C1, 27.05.2003.

RU 2 674 334 C1

RU 2 674 334 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 36/738 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 36/738 (2006.01); A61P 31/04 (2006.01); A61P 31/10 (2006.01)(21)(22) Application: **2017146560, 28.12.2017**(24) Effective date for property rights:
28.12.2017Registration date:
07.12.2018

Priority:

(22) Date of filing: **28.12.2017**(45) Date of publication: **07.12.2018** Bull. № 34

Mail address:

**117198, Moskva, GSP, ul. Miklukho-Maklaya, 6,
RUDN, otdel intellektualnoj sobstvennosti**

(72) Inventor(s):

**Zhilkina Vera Yurevna (RU),
Sachivkina Nadezhda Pavlovna (RU),
Marakhova Anna Igorevna (RU),
Zhilkina Valentina Ivanovna (RU),
Romanova Elena Valerevna (RU),
Shatskikh Elena Nikolaevna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Rossijskij universitet družby
narodov" (RUDN) (RU)**(54) **ANTIMICROBIAL AND ANTIMYCOTIC AGENT**

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to the pharmaceutical industry, namely to an agent with antimicrobial and antimycotic action. Agent with antimicrobial and antimycotic action, containing 1:1 components extracted by percolation from air-dried

rose hips and mountain ash ordinary: organic acids, tannins, ascorbic acid, 40–70 % ethanol solution, at a certain ratio.

EFFECT: above agent has a pronounced antimicrobial and antimycotic effect.

1 cl, 2 tbl, 3 ex

C 1
4
3
3
4
2
6
7
4
3
3
4
R UR U
2
6
7
4
3
3
4
C 1

Изобретение относится к медицине, точнее к области фармации, а именно к средствам растительного происхождения для лечения бактериальной и микотической инфекции, в том числе вызванной стафилококком.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), поиск новых средств, обладающих антибактериальной активностью, является актуальной задачей современной 5
медицины.

Проблема появления резистентных к антибиотикам штаммов микроорганизмов представляет собой серьезную опасность в каждом регионе мира. В феврале 2017 года ВОЗ опубликовала список устойчивых к действию антибиотиков микроорганизмов, 10
разделив их на категории приоритетности. Этот список призван стать ориентиром и стимулом для научных исследований и разработок по борьбе с набирающей масштаб проблемой резистентности к антимикробным препаратам (www.antibiotic.ru).

В настоящее время для лечения бактериальных инфекций используют антибиотики, применение которых сопряжено с широким спектром побочных эффектов, ограничением 15
применения у детей и беременных. Решением проблемы повышения эффективности лечения бактериальных инфекций может стать применение средств на основе растительных биологически активных соединений (БАС). Часто БАС комплексно влияют на патологию, устраняя не один, а сразу несколько симптомов, например, оказывают дополнительно противовоспалительное, витаминное, иммуномодулирующее 20
действие. Растительные средства содержат комплекс БАС, не позволяющих бактериям быстро выработать резистентность, так как фармацевтическую активность имеет не одно соединение, а их комплекс, потенцирующий действие основных компонентов (В.А. Куркин. Основы фитотерапии: учебное пособие. Офорт, Самара: 2009. - 963 с.).

Бактериальные заболевания и их традиционные методы лечения часто снижают рост 25
нормальной кишечной микрофлоры, что приводит к развитию патогенных микроорганизмов, таких как *Candida albicans*, вызывающая кандидоз. В связи с этим, актуальным является поиск средства, которое не только проявляет активность в отношении бактерий, но и в отношении *Candida albicans*.

Известен способ получения масляного экстракта из надземной части зверобоя 30
продырявленного в воздушно-сухом состоянии [патент 2205017, А61К 35/78, В01D 11/02, А61Р 31/00, опуб. 27.05.2003]. Предложенный масляный экстракт зверобоя проявляет антимикробную активность в отношении *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii* и *Pseudomonas aeruginosa*. Недостатком масляного экстракта зверобоя является его более низкая активность в отношении грамположительных микроорганизмов. Ни 35
в одной из изученных концентраций он не подавляет полностью рост золотистого стафилококка (*St. aureus*) и энтерококка (*Str. faecalis*), хотя и снижает его [патент 2244552, А61К 35/78, В01D 11/02, А01N 65/00, А61Р 17/00, опуб. 20.02.2007].

Запатентовано средство, обладающее противомикробной активностью на основе 40
масляного экстракта монарды дудчатой [патент 2244552, А61К 35/78, В01D 11/02, А01N 65/00, А61Р 17/00, опуб. 20.02.2007]. Масляный экстракт, полученный из монарды дудчатой, проявляет высокую активность в отношении грамположительных микроорганизмов. Уже при концентрации 30 мг/мл он полностью подавляет их рост. Недостатком масляных экстрактов является то, что в них переходят только жирорастворимые вещества, в витаминных видах лекарственного растительного сырья 45
основными фармацевтически активными ингредиентами являются соединения гидрофильной фракции.

Известно средство, обладающее антимикробной активностью [патент 2171685, А61К, опуб. 10.06.1999] в виде настойки и жидкого экстракта из побегов рододендрона Адамса.

Настойки и экстракты готовили методом перколяции и испытывались в соответствии с рекомендациями Государственной Фармакопеи XI издания. Существенным недостатком является то, что растение не встречается в дикорастущем виде в средней полосе России, требует особых условий культивирования. На дальнем востоке, где рододендрон произрастает в дикой природе, он включен в Красную книгу, что делает невозможным массовое производство препарата. Кроме того, производящее растение не богато витаминами, которые играют важную роль для успешного лечения заболеваний, вызванных микробными контаминациями. Также известно, что препараты рододендрона могут оказывать серьезные побочные эффекты, такие как галлюцинации, нарушение цветовосприятия, перевозбуждение, задержку мочеотделения и др. [<http://lektrava.ru/encyclopedia/sagan-daylya/>].

Известно средство в виде настоя (водного извлечения), получаемого из витаминного сбора №2 для лечения и профилактики гиповитаминозов и поддержания иммунитета в период выздоровления послеинфекционных и простудных заболеваний, астенического состояния. Недостатками данной лекарственной формы является неудобство, связанное с получением извлечения из сырья на дому методом настаивания и нестойкость при хранении (настой храниться в течение 2-5 дней). По данным А.А. Сорокиной [Сорокина, А.А. Теоретическое и экспериментальное обоснование стандартизации настоев, отваров и сухих экстрактов из лекарственного растительного сырья: дисс. доктора фарм. наук, Москва, 2002, 250 с.] в настое переходит небольшое количество БАС (8-10%) от содержания в сырье.

На основе плодов шиповника - готовят настой, поливитаминное действие, и препарат «Холосас», желчегонное и спазмолитическое, повышение неспецифической резистентности организма [https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_5432.htm]. На основе плодов рябины - настой, оказывающий поливитаминное действие, также обладающий желчегонными свойствами [https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_5432.htm; Хавченко Н.В. Исследование жомы плодов рябины обыкновенной и жомы плодов аронии как источников липидных комплексов и стандартизация препаратов на их основе: дисс. канд. фарм. наук, Москва, 1998, 123 с.]. Ни одно из перечисленных средств не рекомендовано к использованию для лечения микробных и грибковых контаминаций.

Техническим результатом изобретения является расширение арсенала средств, обладающих антимикробным и антимикотическим действием.

Технический результат изобретения достигается тем, что средство, обладающее противомикробным и антимикотическим действием, содержит, извлеченные перколяцией из воздушно-высушенных плодов шиповника и рябины обыкновенной 1:1, компоненты при следующем их соотношении (масс %):

органические кислоты - 3,43-3,78,
дубильные вещества - 1,54-1,92,
кислота аскорбиновая - 0,02-0,09,
40-70% раствор этанола - остальное.

Настойка на основе плодов шиповника и рябины, при соотношении компонентов 1:1, характеризуются высоким содержанием органических кислот, в том числе кислоты аскорбиновой и суммы алифатических кислот в пересчете на яблочную кислоту (яблочной, лимонной, уксусной и др.), стимулирующих клеточное дыхание и рост нормальной кишечной микрофлоры, отвечающей за иммунитет. Также в настойке содержатся фенольные соединения (сумма дубильных веществ), обладающие антимикробными свойствами. Средство в виде настойки проявляет противомикробную и антимикотическую активность, также данное средство расширяет применение

витаминого лекарственного растительного сырья, а, следовательно, и отечественную сырьевую базу средств, применяемых для лечения бактериальных инфекций, в том числе и заболеваний, вызываемых различными штаммами стафилококка. В сырье, входящем в состав плодов шиповника и рябины содержатся БАС, обладающие бактерицидным, иммуномодулирующим, иммуностимулирующим и витаминным действием, участвуют в регуляции метаболических процессов и нормализации углеводного обмена. Настойка эффективна в отношении стафилококка.

В производстве сбора используется воздушно-высушенное сырье.

Средство получают следующим образом. Навеску сырья плодов шиповника и рябины в соотношении 1:1 помещают в экстрактор, отмеряют 5-ти кратный объем экстрагента по отношению к массе навески сырья. В качестве экстрагента используют водно-спиртовую смесь с концентрацией спирта 40-70%. Навеску сырья в экстракторе заливают небольшим количеством экстрагента на 1 час для набухания. Переносят содержимое экстрактора в перколятор и заливают экстрагентом «до зеркала», настаивают в течение 24 часов. 1/3 часть извлечения сливают, к содержимому перколятора добавляют оставшееся количество экстрагента «до зеркала», настаивают 24 часа. Извлечение сливают. Вытяжки объединяют, и полученное извлечение оставляют на одни сутки при температуре 8°C. Затем фильтруют через воронку с тройным слоем марли. В результате такой технологии полученная настойка содержит сумму органических кислот в пересчете на яблочную кислоту от 3,43 до 3,78%, дубильных веществ в пересчете на танин от 1,54 до 1,92%, кислоту аскорбиновую от 0,02 до 0,09%. Предлагаемая нами совокупность признаков позволяет получить средство, устойчивое при хранении, обладающее антимицробным и антимикотическим действием, имеющее минимум противопоказаний (индивидуальная непереносимость, алкоголизм, нервные расстройства, возраст до 12 лет и беременность). Новое средство расширяет сырьевую базу средств растительного происхождения, применяемых при лечении стафилококковой инфекции и активных против *Candida albicans*, особенно у людей с непереносимостью к антибиотикам.

В таблице 1 приведены данные по антимицробной и антимикотической активности, в таблице 2 - содержание суммы органических кислот, дубильных веществ и аскорбиновой кислоты, характерные для настоек, полученных на этиловом спирте различных концентраций.

Пример 1.

Измельченное сырье плодов шиповника и рябины (в соотношении 1:1) массой 20 г (точная навеска) помещают в экстрактор. Отмеряют 100 мл 40% этанола. Навеску сырья в экстракторе заливают небольшим количеством экстрагента на 1 час для набухания. Переносят содержимое экстрактора в перколятор и заливают экстрагентом «до зеркала», настаивают в течение 24 часов. 1/3 часть извлечения сливают, к содержимому перколятора добавляют оставшееся количество экстрагента «до зеркала», настаивают 24 часа. Извлечение сливают. Вытяжки объединяют, и полученное извлечение оставляют на одни сутки при температуре 8°C. Затем фильтруют через воронку с тройным слоем марли.

При этом соотношение извлеченных компонентов следующее:

органические кислоты - $3,75 \pm 0,03\%$;
дубильные вещества - $1,78 \pm 0,07\%$;
аскорбиновая кислота - $0,05 \pm 0,01\%$;
40% раствор этанола - остальное.

Для полученной в примере настойки количество единиц действия в отношении стафилококка, в пересчете на бензилпенициллин, составило 280, зона задержки роста

Candida albicans составила 9 мм.

Пример 2.

Измельченное сырье плодов шиповника и рябины (в соотношении 1:1) массой 20 г (точная навеска) помещают в экстрактор. Отмеряют 100 мл 50% этанола. Навеску сырья в экстракторе заливают небольшим количеством экстрагента на 1 час для набухания. Переносят содержимое экстрактора в перколятор и заливают экстрагентом «до зеркала», настаивают в течение 24 часов. 1/3 часть извлечения сливают, к содержимому перколятора добавляют оставшееся количество экстрагента «до зеркала», настаивают 24 часа. Извлечение сливают. Вытяжки объединяют, и полученное извлечение оставляют на одни сутки при температуре 8°C. Затем фильтруют через воронку с тройным слоем марли. При этом соотношение извлеченных компонентов следующее:

органические кислоты - $3,52 \pm 0,05\%$;
 дубильные вещества - $1,58 \pm 0,04\%$;
 аскорбиновая кислота - $0,07 \pm 0,01\%$;
 50% раствор этанола - остальное.

Для полученной в примере настойки количество единиц действия в отношении стафилококка, в пересчете на бензилпенициллин, составило 280, зона задержки роста *Candida albicans* составила 10 мм.

Пример 3.

Измельченное сырье плодов шиповника и рябины (в соотношении 1:1) массой 20 г (точная навеска) помещают в экстрактор. Отмеряют 100 мл 70% этанола. Навеску сырья в экстракторе заливают небольшим количеством экстрагента на 1 час для набухания. Переносят содержимое экстрактора в перколятор и заливают экстрагентом «до зеркала», настаивают в течение 24 часов. 1/3 часть извлечения сливают, к содержимому перколятора добавляют оставшееся количество экстрагента «до зеркала», настаивают 24 часа. Извлечение сливают. Вытяжки объединяют, и полученное извлечение оставляют на одни сутки при температуре 8°C. Затем фильтруют через воронку с тройным слоем марли.

При этом соотношение извлеченных компонентов следующее:

органические кислоты - $3,48 \pm 0,05\%$;
 дубильные вещества - $1,89 \pm 0,03\%$;
 аскорбиновая кислота - $0,04 \pm 0,02\%$;
 70% раствор этанола - остальное.

Для полученной в примере настойки количество единиц действия в отношении стафилококка, в пересчете на бензилпенициллин, составило 280, зона задержки роста *Candida albicans* составила 10 мм.

Антимикробное действие полученных средств определяли диффузией пропитанных препаратами дисков фильтровальной бумаги на твердых питательных средах. На пластину мясопептонного агара толщиной 5 мм с помощью шпателя засеивали "газоном" штамм *Staphylococcus aureus*, затем помещали на агар диски, пропитанные настойками. В качестве сравнения на агар с этой же культурой микроорганизмов помещали диски пропитанные антибиотиком бензилпенициллином, активным против противостафилококка. Антимикотическое действие полученных средств определяли на твердой питательной среде «Сабуро». Для этого на пластину среды «Сабуро» толщиной 5 мм с помощью шпателя засеивали "газоном" *Candida albicans*, затем помещали в среду диски, пропитанные настойками. Чашки Петри со средами ставили в термостат при температуре 37°C. Через 24 часа определяли антимикробную и антимикотическую

активность по зоне задержки роста тест-культур в миллиметрах. Единицы действия настоек в пересчете на бензилпенициллин определяли по калибровочному графику действия бензилпенициллина на *Staphylococcus aureus*, на котором по оси абсцисс отмечали диаметр зоны задержки роста микроорганизмов, по оси ординат - единицы действия бензилпенициллина.

Экспериментально было установлено, что предлагаемое средство на основе плодов шиповника и плодов рябины в соотношении компонентов 1:1, обладает ингибирующей активностью по отношению к штаммам *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*. Данные по антимикробному и антимикотическому действию представлены в табл 1.

Проявление антимикробного и антимикотического действия у предлагаемого средства не связано с влиянием спирта, что видно из данных таблицы 1. С увеличением концентрации спирта, единицы действия настойки в пересчете на бензилпенициллин и диаметр зоны задержки микроорганизмов, не изменяются. Это свидетельствует о том, что антимикробный и антимикотический эффекты проявляются за счет свойств биологически активных соединений, входящих в состав плодов шиповника и плодов рябины.

Сумму органических кислот в настойках определяли титриметрическим методом с применением индикаторов по методике ГФ XI издания (ФС 38 «Шиповника плоды»). На титрование брали 10 мл настойки. Сумму дубильных веществ (фенольных соединений) определяли по методике ГФ XIII изд. ОФС «Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах», метод 1. Полученные данные представлены в табл. 2.

Таблица 1.

Настойка	Концентрация этанола, %	Зона задержки роста <i>St.aur.</i> , мм	ЕД настойки, в пересчете на бензилпенициллин	Зона задержки роста <i>S.alb.</i> , мм
воздушно-высушенных плодов шиповника и рябины 1:1	40	12	280	9
	50	12	280	10
	70	12	280	10

Таблица 2.

 $n=5; f=0,95$

Настойка	Концентрация этанола, %	Сумма органических кислот, в пересчете на яблочную кислоту, %	Сумма дубильных веществ, в пересчете на танин, %	Содержание кислоты аскорбиновой, %
воздушно-высушенных плодов шиповника и рябины 1:1	40	3,75±0,03	1,78±0,07	0,05±0,01
	50	3,52±0,05	1,58±0,04	0,07±0,01
	70	3,48±0,05	1,89±0,03	0,04±0,02

(57) Формула изобретения

Средство, обладающее противомикробным и антимикотическим действием, содержащее извлеченные перколяцией из воздушно-высушенных плодов шиповника и рябины обыкновенной 1:1 компоненты, при следующем их соотношении (масс. %):

органические кислоты - 3,43-3,78,

дубильные вещества - 1,54-1,92,

кислота аскорбиновая - 0,02-0,009,

40-70% раствор этанола - остальное.