



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 33/38 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2013149732/15, 06.11.2013

(24) Effective date for property rights:
06.11.2013

Priority:

(22) Date of filing: 06.11.2013

(45) Date of publication: 10.05.2015 Bull. № 13

Mail address:

634050, g.Tomsk, pr. Lenina, 30, Natsional'nyj
issledovatel'skij Tomskij politekhnicheskij
universitet, otdel pravovoj okhrany rezul'tatov
intelektual'noj dejatel'nosti

(72) Inventor(s):

**Burmistrov Vasilij Aleksandrovich (RU),
Pestrjakov Aleksej Nikolaevich (RU),
Odegova Galina Viktorovna (RU),
Burmistrov Il'ja Vasil'evich (RU),
Burmistrov Anton Vasil'evich (RU),
Bogdanchikova Nina Evgen'evna (MX)**

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe
obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego
professional'nogo obrazovaniya "Natsional'nyj
issledovatel'skij Tomskij politekhnicheskij
universitet" (RU)**

(54) **METHOD OF PREVENTION AND TREATMENT OF GASTRITIS, STOMACH AND DUODENAL ULCER**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, namely to gastroenterology, and deals with the treatment of gastritis, stomach and duodenal ulcer. For this purpose a water solution of high-dispersive cluster silver with the concentration of 0.05-0.5 mg/ml is introduced inside in a dose of 30-50 ml 1-2 times per day for 10-30 days, or is applied on an injury focus in the process of endoscopic examination. In the latter case the

solution of high-dispersive cluster silver with the concentration of 0.5-1.0 mg/ml is applied in a dose of 3-10 ml depending on the size of the injury focus.

EFFECT: method ensures the effective treatment of the said gastrointestinal diseases due to the increase of the specific antimicrobial and anti-inflammatory activity of nanosilver in the combination with its higher stability to inactivating factors of the stomach medium.

3 ex



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013149732/15, 06.11.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
06.11.2013

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 06.11.2013

(45) Опубликовано: 10.05.2015 Бюл. № 13

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2432955 C1 10.11.2010. RU 2192870 C1 20.11.2002. ЕА 002284 В1 28.02.2002. МАЕВ И.В. "Современные подходы к лечению язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки". Лечащий врач, 2003, N5, найдено 05.08.2014, найдено из Интернет: <http://www.lbrach.ru/2003/05/4530276>. БУРМИСТРОВ В.А. и др. "Опыт применения новых серебросодержащих препаратов (см. прод.)

Адрес для переписки:

634050, г.Томск, пр. Ленина, 30, Национальный исследовательский Томский политехнический университет, отдел правовой охраны результатов интеллектуальной деятельности

(72) Автор(ы):

Бурмистров Василий Александрович (RU),
Пестряков Алексей Николаевич (RU),
Одегова Галина Викторовна (RU),
Бурмистров Илья Васильевич (RU),
Бурмистров Антон Васильевич (RU),
Богданчикова Нина Евгеньевна (MX)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Национальный исследовательский Томский политехнический университет" (RU)

(54) СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРИТА, ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к гастроэнтерологии, и касается лечения гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Для этого вводят внутрь водный раствор высокодисперсного кластерного серебра с концентрацией 0,05-0,5 мг/мл по 30-50 мл 1-2 раза в день в течение 10-30 дней, или наносят на очаг поражения при эндоскопическом обследовании. В последнем случае используют раствор высокодисперсного кластерного серебра с

концентрацией 0,5-1,0 мг/мл, по 3-10 мл в зависимости от размера очага поражения. Способ обеспечивает эффективное лечение указанных желудочно-кишечных заболеваний за счет повышения специфической антимикробной и противовоспалительной активности наносеребра в сочетании с его повышенной устойчивостью к инактивирующим факторам желудочной среды. 3 пр.

(56) (продолжение):

ЗАО "Вектор-Бест". Вектор-Бест, 2001, вып.2(20), найдено 05.08.2014, найдено из Интернет: http://www.vector-best.ru/nvb/st20_7.htm. ZHANG H et al. "Potent antibacterial activities of Ag/TiO2

R U 2 5 4 9 9 7 5 C 1

R U 2 5 4 9 9 7 5 C 1

Изобретение относится к медицине, а именно к гастроэнтерологии, и может быть использовано для профилактики и лечения гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Известны способы лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, которые включают в себя применение различных антибиотиков и их комбинаций. Принципиальным недостатком этих способов является быстрое появление и распространение антибиотикоустойчивых штаммов бактерий *H. pylori*. Это вызывает необходимость постоянной корректировки схемы лечения с привлечением новых антибиотиков или их комбинаций. Так, за достаточно небольшой период времени врачи были вынуждены перейти от «двойной» терапии (омепрозол + амоксициллин или кларитромицин) к «тройной» схеме с добавлением метронидазола [Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori*. The Maastricht Consensus report. // Gut. - 1997. - Vol.41. - P.8-13]. Затем из-за малой эффективности «тройной» схемы ВОЗ было рекомендовано перейти к «четверной» схеме лечения (с дополнительным включением тетрациклина или препаратов висмута) [Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection - The Maastricht 2 - 2000. Consensus report. // Aliment. Pharmacol. Ther. 2002. - Vol.16. - P.167-180]. Резистентность циркулирующих штаммов *H. pylori* к антибиотикам постоянно растет [Epidemiology of antimicrobial resistance implications for treatment failure // *H. Pylori* resistance and management strategies. - World Congress of Gastroenterology. - Montreal, 2005]. Проблема усугубляется тем, что практически невозможно заранее *in vitro* определить чувствительность выделенного штамма *H. pylori* к назначаемому антибиотику. Бактерия *H. pylori* - уникальная бактерия, приспособленная жить в агрессивной среде желудка. Культивирование хеликобактерий в искусственно смоделированных условиях (инкубаторах) - процедура трудноосуществимая, дорогостоящая, кроме того, при таком моделировании может измениться чувствительность бактерии к антибиотику. То есть бактерия, помещенная в искусственную среду инкубатора, может оказаться чувствительной к исследуемому антибиотику, и в то же время эта же бактерия в естественной среде желудка может быть резистентной к данному антибиотику. Все это затрудняет правильный выбор эффективной схемы лечения для конкретного пациента. Врачи вынуждены опытным путем подбирать и оптимизировать схему лечения. Это ведет к полипрагмазии, то есть недостаточно обоснованному одновременному назначению множества лекарственных препаратов, что многократно увеличивает вероятность побочных эффектов и негативных последствий.

Вторым принципиальным недостатком применения антибиотиков является то, что они негативно влияют на нормальную микрофлору кишечника, вызывают дисбактериозы со всеми вытекающими из этого негативными последствиями для организма.

Известен способ лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки - патент RU 2353361 «Способ применения катионов серебра внутрижелудочным электрофорезом коллоидного раствора на фоне ахлоргидрии с целью эрадикации инфекции *Helicobacter Pylori*», дата публикации - 27.04.2009. Способ заключается в том, что дозировано во время каждого сеанса электрофореза в желудок человека вводят коллоидный раствор серебра в объеме V , выбираемом из диапазона $50 \leq V \leq 600$ мл, с его концентрацией C в пределах $3 \leq C \leq 40$ мг/л в виде N доз, количество которых выбирают в диапазоне $1 \leq N \leq 25$, составляющем цикл эрадикации. Затем выполняют внутрижелудочный электрофорез на фоне ахлоргидрии, для чего до сеанса электрофореза перорально вводят: за 8-10 часов - препарат из группы H2-блокаторов

гистамина - ранитидин в дозе 300 мг или квамател в дозе 40 мг, а за 2-3 часа - препарат из группы блокаторов «протонной помпы» - омепрозол или париет в дозе 20 мг. Ахлоргидрия обеспечивает эффективное торможение секреции соляной кислоты, что препятствует образованию нерастворимой соли хлорида серебра и как следствие, происходит активная диффузия катионов серебра под слой защитной слизи, в слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки.

Недостатками указанного известного способа являются сложность и многостадийность выполнения, обязательное создание условий ахлоргидрии, обязательное наличие прибора для электрофореза. Способ трудно осуществить самостоятельно в домашних условиях. Используемое коллоидное серебро не стандартизовано и не охарактеризовано, что затрудняет масштабирование данного способа.

Известен способ профилактики и лечения хронических гастритов и язвенных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки, который заключается в приеме внутрь водного раствора нитрата серебра - прототип [М.Д. Машковский, Лекарственные средства, т.2, с.465-466, 1993 г., а также М.Д. Машковский, Лекарственные средства, 15 изд., 2008 г., стр 945]. Согласно данному способу водный 0,5% раствор нитрата серебра по 10-20 мл принимают перорально внутрь за 15 минут до еды, либо более концентрированный 2-3% раствор в количестве 3-5 мл наносят местно, локально на область язвы, через эндоскоп [А.В. Глазов, Ю.В. Синев, В.В. Керин, С.В. Волков. Применение растворов азотнокислого серебра в местном лечении гастродуоденальных язв.- Терапевтический архив, 1987 г., №11, с.90-92].

Недостатками известного способа являются низкая терапевтическая эффективность, обусловленная быстрой инактивацией ионов серебра из-за образования нерастворимого хлорида серебра при взаимодействии с хлорид-ионами желудочного сока.

Задача изобретения - разработка простого и эффективного способа профилактики и лечения гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, включающего в себя простой прием внутрь серебросодержащего препарата.

Указанный технический результат достигается тем, что в заявляемом способе используют водный раствор высокодисперсного кластерного серебра или наносеребра. Для профилактики болезни - водный раствор высокодисперсного кластерного серебра с концентрацией 0,01-0,1 мг/мл принимают по 30-50 мл внутрь 1-2 раза в день в течение 10-20 дней, для лечения болезни - водный раствор высокодисперсного кластерного серебра с концентрацией 0,05-0,5 мг/мл принимают внутрь по 30-50 мл 1-2 раза в день в течение 10-30 дней или наносят на очаг поражения при эндоскопическом обследовании водный раствор высокодисперсного кластерного серебра с концентрацией 0,5-1,0 мг/мл по 3-10 мл в зависимости от размера язвы.

Кластерное серебро или наносеребро - разновидность коллоидного серебра высокого качества, содержит частицы металлического серебра нанометрового диапазона.

Кластерное серебро под торговым названием «Арговит-С» - стандартизованный сертифицированный и безопасный продукт, свидетельство о государственной регистрации № RU 77.99.11.003. Е. 001635.03.13 от 01.03.2013 г. «Арговит-С» разрешен к использованию в пищевой промышленности в качестве сырья для производства биологически активных добавок к пище. Достоинством кластерного серебра является то, что оно проявляет комплексную антибактериальную, противовирусную и фунгицидную активность. Кроме того, наносеребро оказывает выраженное противовоспалительное действие [Bhol K.C., Schechter P.J. // Dig. Dis. Sci. - 2007. - vol.52, N.10. - P.2732-2742]. В отличие от антибиотиков наносеребро не угнетает нормальную

микрофлору кишечника и не вызывает дисбактериозы [Sawosz E. Et. Al. // Arch. Anim. Nutr. - 2007. - Vol.61, N.6. - P.444-451]. В целом, по сравнению с другими препаратами серебра (ионное и классическое коллоидное серебро) кластерное серебро является наиболее эффективным, полезным и безопасным для организма.

5 Технический эффект заявляемого изобретения заключается в повышении специфической антимикробной активности серебра в присутствии инактивирующего действия хлорид-ионов. Кроме того, как уже отмечалось, кластерное серебро оказывает выраженное противовоспалительное действие, то есть проявляет комплексную антибактериальную и противовоспалительную активность. Все это обуславливает

10 повышение терапевтической эффективности предлагаемого способа профилактики и лечения язвенного гастрита и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Пример 1. Сравнительное изучение устойчивости антимикробной активности препаратов серебра к инактивирующему действию хлорид-ионов

Методика исследования

15 Материалы и реактивы

- Физиологический раствор 0,9%;

- Физиологический раствор с добавкой 0,1 Н соляной кислоты (10%) (для моделирования действия хлорид-ионов желудочной среды);

20 - L-бульон - стандартизованная питательная среда (состав среды: триптон - 10 г/л, дрожжевой экстракт - 5 г/л, хлорид натрия - 10 г/л, 0.6% глюкозы, рН - 7,2);

- Рыбный питательный агар, РПА.

Бактериальные тест-культуры

В качестве тест-штаммов при исследовании антибактериальной активности использовали бактериальные культуры сальмонеллы (*Salmonella typhimurium*) и кишечной

25 палочки (*Escherichia coli*).

Препараты серебра

Исследуемые препараты: водный раствор наносеребра арговит (заявляемый способ) и раствор нитрата серебра (прототип) с одинаковой концентрацией серебра 10 мг/мл. С целью моделирования инактивирующего действия хлорид-ионов желудочной среды

30 первое десятикратное разведение препаратов готовили в смеси (физ.раствор+HCl), выдерживали в течение 20 минут и затем делали десятикратные разведения непосредственно в культуральных суспензиях с последующим инкубированием. При добавлении раствора нитрата серебра в смесь (физ. раствор + HCl) происходило образование рыхлого творожистого осадка, легко диспергируемого при перемешивании.

35 При добавлении раствора наносеребра в смесь (физраствор + HCl) образования осадка не наблюдалось, цвет раствора - коричневый с красноватым оттенком - практически не менялся (с учетом разбавления).

Проведение исследования

Для определения антимикробной активности препаратов использовали суспензии

40 бактериальных тест-культур с концентрацией 10^3 - 10^4 КОЕ/мл, которые получали разведением свежеприготовленной суточной культуры в L-бульоне. В пробирки с 10 мл суспензии бактерий добавляли расчетное количество препарата (разведения препарата) и инкубировали в термостате на качалке (180 оборотов в минуту) при температуре 37°C. В качестве контроля была питательная среда с добавлением тест-

45 штамма, но без добавления препарата. Через 24 часа отбирали пробы суспензии, которые раститровывали с целью определения количества жизнеспособных бактерий. Для подсчета концентрации жизнеспособных бактерий (колониеобразующие единицы, КОЕ) делали десятикратные разведения образцов на физиологическом растворе и

высевали на чашки с РПА, которые инкубировали в термостате при 37°C, и через 20 часов учитывали результаты - подсчитывали число выросших колоний и рассчитывали концентрацию жизнеспособных бактерий в КОЕ/мл суспензии. Все эксперименты выполняли в двух повторах, результаты усредняли. Результаты титрования приведены в таблице.

Таблица Сравнительное изучение устойчивости антимикробной активности препаратов серебра к инактивирующему действию хлорид-ионов					
Образцы	Концентрация бактерий, КОЕ/мл				
	Разведения препаратов				Контроль без препарата
	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	
Salmonella typhimurium Посевная доза 2,6×10 ³					
Нитрат Ag прототип	7,8×10 ¹	3,8×10 ³	7,6×10 ⁶	2,1×10 ⁸	2,4×10 ⁸
НаноAg Заявляемый способ	0	0	3,1×10 ³	1,8×10 ⁷	2,4×10 ⁸
Escherichia coli Посевная доза 3,1×10 ³					
Нитрат Ag прототип	4,2×10 ¹	2,8×10 ³	2,9×10 ⁶	1,2×10 ⁸	6,5×10 ⁸
НаноAg Заявляемый способ	0	0	1,5×10 ³	7,2×10 ⁶	6,5×10 ⁸
Примечание: «0» означает, что жизнеспособные бактерии не обнаружены.					

Как видно из приведенных данных, наносеребро (заявляемый способ) значительно превосходит прототип по антибактериальной активности в условиях инактивирующего действия хлорид-ионов.

Эффективность предлагаемого способа профилактики и лечения подтверждается следующими примерами.

Пример 2

Больной В., 41 год, поступил в отделение гастроэнтерологии повторно с диагнозом: обострение хронической язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, непрерывно рецидивирующее течение. С момента предыдущей госпитализации прошло 7 месяцев. При поступлении предъявлял жалобы на боли в эпигастрии, изжогу. При проведении фиброгастроскопии (ФГС) выявлена язва малой кривизны луковицы двенадцатиперстной кишки 1 см в диаметре. Больной дал информированное согласие на лечение с применением наносеребра арговита. Лечение в стационаре проводилось квамателом в дозе 60 мг/сут и арговитом местно. Орошение язвы и слизистой двенадцатиперстной кишки проводилось через эндоскоп 3 раза в неделю (всего 5 сеансов) раствором арговита по 5 мл с концентрацией серебра 1 мг/мл. При эндоскопическом контроле отмечено быстрое уменьшение зоны воспаления вокруг язвы, быстрое очищение дна язвы от налета фибрина. Язва после второго сеанса сократилась на 4 мм, а после 4-х сеансов уменьшилась до 1 мм. Кроме того, были быстро купированы диспептический и болевой синдромы. Полное рубцевание язвы (до «белого рубца») было отмечено на 14-й день. За 3,5 года после лечения (период наблюдения) повторных обращений по поводу рецидивов язвенной болезни не было. За этот период больной самостоятельно в домашних условиях, ориентируясь на самочувствие, провел 2 курса профилактического приема раствора наносеребра (арговита) по 30-40 мл с концентрацией серебра 0,1 мг/мл за 20-30 минут до еды 1 раз в день в течение 2-х недель.

Пример 3

Больная Ф., 73 года, врач по профессии, на протяжении длительного времени страдала хронической язвенной болезнью желудка. Традиционное лечение давало временный,

но преходящий эффект, рецидивы повторялись. Узнав об антимикробной и противовоспалительной активности наносеребра арговита, решила пройти курс приема этого препарата. До начала лечения имелись проявления диспептического и болевого синдромов (изжога, отрыжка, чувство тяжести и распираания в эпигастрии, горечь во рту, боли в эпигастрии и правом подреберье), астенического синдрома (слабость, утомляемость, нарушения сна). По данным ФГС имелась язва размером 1×1 см с локализацией в субкардиальном отделе желудка, отмечены налет фибрина, выраженный перивоспалительный вал. Курс лечения заключался в приеме раствора наносеребра (арговита) по 30-40 мл с концентрацией серебра 0,05 мг/мл за 20-30 минут до еды 1 раз в день в течение месяца. Через 4-5 дней после начала приема препарата было отмечено купирование диспептического и болевого синдромов, самочувствие больной улучшилось. По данным ФГС, проведенной через месяц после окончания курса лечения, язва полностью зарубцевалась. В течение года с момента окончания лечения наносеребром каких-либо рецидивов язвенной болезни отмечено не было. Для закрепления успеха больная через год после лечения провела 2-недельный профилактический курс приема арговита в тех же дозировках. Состояние больной удовлетворительное.

В целом, достоинством заявляемого способа профилактики и лечения является эффективность, доступность и удобство выполнения - простой прием водного раствора наносеребра внутрь.

Преимущество заявляемого способа заключается в повышении специфической антимикробной и противовоспалительной активности благодаря использованию наносеребра, обладающего повышенной устойчивостью к инактивирующим факторам желудочной среды.

Это способствует повышению терапевтической эффективности при использовании данного способа профилактики и лечения язвенного гастрита и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Формула изобретения

Способ лечения гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, включающий прием внутрь препарата серебра, отличающийся тем, что для лечения болезни водный раствор высокодисперсного кластерного серебра с концентрацией 0,05-0,5 мг/мл принимают внутрь по 30-50 мл 1-2 раза в день в течение 10-30 дней или наносят на очаг поражения при эндоскопическом обследовании водный раствор высокодисперсного кластерного серебра с концентрацией 0,5-1,0 мг/мл по 3-10 мл в зависимости от размера язвы.

40

45