



УКРАЇНА

(19) UA (11) 24032 (13) C1

(51) A 61 K 35/78

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВООПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВІНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ КОМПЛЕКСУ ПОЛІСАХАРИДІВ ПРОТИАЛЕРГІЧНОЇ ДІЇ ТА ЛІКАРСЬКИЙ ПРЕПАРАТ "ГЛЮКОРІБІН", ЯКИЙ МІСТИТЬ ВКАЗАНИЙ КОМПЛЕКС

1

(21) 95125519
 (22) 28 12.95
 (24) 31 08 98
 (46) 31 08.98 Бюл. № 4
 (56) Заявка ЕПВ № 342121, кл. А 61 К 35/78, 11 05.88 (патент – аналог США № 5049380).
 (72) Кисличенко Вікторія Сергіївна, Ковальов Володимир Миколайович, Криворучко Олена Вікторівна, Яковлева Лариса Василівна, Заболотний Вадим Олександрович, Супрун Ольга Всеволодівна, Зубченко Тамара Миколаївна, Серебрякова Ольга Володимирівна, Броніна Олена Аркадіївна
 (73) Українська фармацевтична академія, Харківська фармацевтична фірма "Здоров'я"
 (57) 1. Способ получения комплекса полисахаридов противоаллергического действия путем экстракции растительного сырья водой, отделения осадка, его сушки и из-

2

чения, отличающийся тем, что листья смородины черной экстрагируют при соотношении сырье экстрагент 15–6, экстракт упаривают до 1/7 первоначального объема и осаждают четырехкратным количеством этилового спирта

2 Лекарственный препарат, содержащий комплекс полисахаридов, включающий активное и вспомогательные вещества, отличающийся тем, что в качестве активного вещества содержит комплекс полисахаридов смородины черной, в качестве вспомогательных веществ – стеарат кальция и лактозу, при следующем соотношении компонентов, г.

Комплекс полисахаридов	
смородины черной	0,095–0,105
Стеарат кальция	0,004–0,006
Лактоза	0,041–0,050

(19) UA (11) 24032 (13) C1

Изобретение относится к фармацевтике, в частности к получению лекарственных средств из растительного сырья для лечения аллергических заболеваний.

Известен антиаллергический экстракт, растворимый в воде, полученный из тканей растения вида Malvales путем измельчения его до размеров, пригодных для экстракции, экстрагирования измельченных тканей водой при 25°C, отделения водного экстракта от нерастворимой части, разделения экстракта хроматографическим фракционированием с последующей фильтрацией или лиофилизацией. В качестве активного ингредиента антиаллергический экстракт входит в состав фармацевтических препаратов,

содержащих также носители, наполнители, и вспомогательные вещества

Заявляемый препарат имеет преимущество в отношении доступности и крайне низкой стоимости сырья

Задачей изобретения является получение комплекса полисахаридов, обладающего противоаллергическим действием, путем экстракции листьев смородины черной горячей водой при заданных параметрах способа, в результате чего получают биологически активную субстанцию, обладающую противоаллергической активностью и являющуюся основой лекарственного препарата указанной активности

Поставленная задача решается тем, что в способе получения комплекса полисахаридов

ридов противоаллергического действия, заключающемся в экстракции растительного сырья горячей водой, упаривании экстракта, осаждении этиловым спиртом, отделении осадка, его сушки и измельчения, в качестве растительного сырья используют листья смородины черной, экстракцию ведут при соотношении сырье: экстрагент 1:5-6, экстракт упаривают до 1/7 первоначального объема и осаждают четырехкратным количеством этилового спирта.

Сырье для получения заявляемого комплекса полисахаридов — листья смородины черной, широко применяющиеся в народной медицине для приготовления различных средств тонизирующего действия, для стимуляции функции надпочечников, лечения аддисоновой болезни. Однако авторам неизвестно описание противоаллергической активности данного вида лекарственного растительного сырья, что свидетельствует о неочевидности фармакологической активности полученной субстанции. Фармакопейная статья на лист смородины черной отсутствует, а его применение в пищевой промышленности регламентировано ГОСТом 21450-75.

Кроме того, в качестве сырья в заявляемом способе используются листья черной смородины в стадии листопада, то есть сырье является очень дешевым и доступным, учитывая повсеместное произрастание черной смородины на Украине.

Соотношение сырье: экстрагент 1:5-6 найдено экспериментально и является оптимальным для данного вида сырья. Меньшее количество экстрагента не позволяет эффективно произвести экстракцию и, кроме того, создает сложности технологического характера при обработке большого количества сырья (закупорка сливного отверстия и т.д.). Большое количество экстрагента нерационально, так как экстракция полностью осуществляется заявленным количеством экстрагента. Увеличение последнего ведет к снижению концентрации экстракта и, как следствие, к увеличению энергетических затрат и времени при упаривании такого экстракта.

Экспериментальным путем определен оптимальный объем упаренного экстракта (до 1/7 первоначального объема), и тем самым косвенно его концентрация, а также четырехкратное количество этилового спирта для осаждения.

Именно такое сочетание растительного сырья и всех параметров заявляемого способа позволяет получить в качестве целевого продукта комплекс полисахаридов, обладающий противоаллергической активностью.

Сущность предложенного способа заключается в следующем.

Собранные в период листопада высушенные неизмельченные листья смородины черной загружают в реактор с мешалкой и паровой рубашкой, заливают горячей водой при 90°C в отношении сырье: экстрагент 1:5-6. Экстракцию проводят в течение 3 часов при перемешивании и постоянно поддерживаемой температуре — 90°C. Для наиболее полного извлечения биологически активных веществ из сырья одну и ту же порцию сырья подвергают экстракции трижды. Полученные сливы объединяют и упаривают на вакуум-выпарном аппарате до 1/7 первоначального объема. В упаренный экстракт добавляют 92-95° этиловый спирт в отношении экстракт:спирт 1:4 и оставляют на 1 сутки для полного осаждения. Надосадочную жидкость удаляют при фильтрации под вакуумом, осадок промывают этиловым спиртом, сушат и измельчают. Выход готового продукта 13-14% от воздушно-сухого сырья.

Предложенный способ иллюстрируется следующими примерами его осуществления.

Пример 1. 100 кг сухих неизмельченных листьев смородины черной загружают в реактор с мешалкой и паровой рубашкой, заливают 600 л горячей воды при 90°C и экстрагируют при перемешивании и постоянной температуре 3 часа. Экстракцию проводят трижды. Полученные сливы, 280 л, 210 л и 210 л соответственно, упаривают на вакуум-выпарном аппарате. Полученный упаренный экстракт, или концентрат, в количестве 100 л заливают в чан, куда добавляют 400 л этилового 92° спирта и оставляют на сутки для полного осаждения. Осадок отделяют на фильтре под вакуумом, полученный влажный корж сушат и измельчают. Выход готового продукта 14 кг, то есть 14% от исходного количества сухого сырья (100 кг).

Готовый продукт (субстанция) представляет собой преимущественно комплекс полисахаридов — глюкорибин, обладающий противоаллергической активностью.

Элементный состав субстанции (анализ проведен на атомно-абсорбционном спектрофотометре "Сатурн", СССР): Zn — 22, Си — 3,2, Fe — 230, Cd — 3,4, Pb — 0,1, Sn — 20, Hg менее 0,0001 мг/кг (погрешность измерения не превышает 5%).

Согласно медико-биологическим требованиям и санитарным нормам качества продовольственного сырья и пищевых продуктов (МВТ № 5061-89 утв. МЗ СССР от 01.08 90 г) допустимое содержание, напри-

мер, Рb в крахмале 0,5, в пектина 1,0 Нг – 0,02 и 0,1 (нг/кг) соответственно, что в сравнении с полученным комплексом полисахаридов (Рb – 0,1, Нг менее 0,0001) позволяет сделать вывод о практической нетоксичности полученной субстанции – глюкорибин.

Пример 2. Изучение противоаллергической активности глюкорибина проведено на модели экспериментального контактного аллергического дерматита, вызванного воздействием на кожу морских свинок аллергена – динитрохлорбензола.

В ходе опыта у экспериментальных животных, разделенных на 4 группы: I – контрольная, II–IV – опытные, изучали показатели, позволяющие судить о гипосенсибилизирующем влиянии препарата.

Глюкорибин вводили животным II и III групп в дозах 25 и 50 мг/кг за 10 дней до начала сенсибилизации и весь период сенсибилизации, IV группа получала препарат сравнения диазолин в дозе 6 мг/кг.

По основному показателю (степень сенсибилизации), а также в результате определения вспомогательных показателей (интенсивность воспалительной реакции и частота реакции воспаления) глюкорибин в дозе 50 мг/кг проявил профилактическое гипосенсибилизирующее действие, превышающее активность диазолина.

Противоаллергические свойства субстанции растительного происхождения глюкорибин превосходят аналогичные свойства синтетического препарата сравнения – диазолин.

Анализ экспериментальных данных показал, что глюкорибин не оказывает ulcerогенного действия и является практически нетоксичным средством.

Таким образом, заявляемый способ позволяет получить комплекс полисахаридов смородины черной, глюкорибин, обладающий противоаллергической активностью при высоком % выхода целевого продукта.

Проблема создания новых антиаллергических средств является весьма актуальной. Это связано с большой частотой аллергических заболеваний как у взрослых, так и особенно у детей, и стойкой тенденцией к ее росту, обусловленной мутагенным действием измененных экологических факторов и приобретенной таким образом наследственной предрасположенностью к аллергии.

Задача, решаемая данным изобретением, состоит также в расширении ряда противоаллергических препаратов путем создания нового препарата "Глюкорибин",

обладающего противоаллергической активностью.

Сущность изобретения состоит в том, что противоаллергический препарат "Глюкорибин" содержит комплекс полисахаридов смородины черной – глюкорибин, стеарат кальция и лактозу при следующем соотношении компонентов, г:

Комплекс полисахаридов смородины черной (глюкорибин-субстанция)	0,095–0,105
Стеарат кальция	0,004–0,006
Лактоза	0,041–0,049

Активно действующим веществом патентуемого препарата "Глюкорибин" является комплекс полисахаридов смородины черной, обладающий противоаллергической активностью, получаемый в результате осуществления приведенного выше способа.

Экспериментально установлено, что биологически активная доза действующего вещества составляет 0,1 г.

Использование комплекса полисахаридов смородины черной для получения лекарственного препарата противоаллергического действия является новым, неизвестным автором из доступных источников.

В процессе разработки лекарственной формы "Глюкорибин" были проведены исследования по выбору оптимального состава вспомогательных веществ для получения таблетированной лекарственной формы для перорального применения.

В качестве вспомогательных веществ были опробованы часто используемые компоненты, такие как крахмал картофельный, сахар молочный, стеарат кальция, глюкоза и другие. Критерием отбора вспомогательных веществ послужило изучение технологических свойств всех веществ, входящих в состав таблетки, по данным которых можно судить об оптимальной совместимости действующего и вспомогательных веществ, а также об улучшении технологических свойств лекарственной формы.

Вспомогательные ингредиенты, входящие в состав лекарственной формы и постоянно контактирующие с активно действующим веществом, не являются индифферентными формообразователями, а оказывают сложное, многогранное влияние на лекарственный препарат и его терапевтический эффект.

Оптимальный набор вспомогательных ингредиентов патентуемого лекарственного препарата "Глюкорибин" определен экспериментально и позволяет получить таблетированный препарат с максимально возможной терапевтической активностью,

минимальным побочным действием и высокими технологическими качествами.

Примененный в качестве вспомогательных веществ стеарат кальция и лактоза не угнетают биологической активности действующего вещества и в то же время улучшают технологические характеристики заявляемого препарата: стеарат кальция сообщает таблеточной массе скользящие, смазывающие свойства, а также упраздняет статическое электричество таблеточной массы, тем самым улучшает процесс выталкивания таблеток из матриц пресс-инструмента. Заданное количество лактозы улучшает прессуемость таблеточной массы, что позволяет получать таблетки эстетического вида с гладкой поверхностью без покрытия оболочкой, что особенно важно для препаратов противоаллергического действия, так как красители, входящие как правило, в состав оболочек, могут в свою очередь быть для больного аллергенами.

Таблетки получают следующим образом.

Просеянную через сито субстанцию (комплекс полисахаридов смородины черной) смешивают с лактозой. Полученную смесь опудривают стеаратом кальция и тщательно перемешивают до однородной массы. Таблетирование полученной массы проводят на роторной машине без увлажнения прямым таблетированием. В результате получают таблетки шоколадного цвета с гладкой блестящей поверхностью без выщербленных краев.

Полученные по предлагаемой технологии таблетки соответствуют требованиям ГФ СССР XI издания.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Пример 3. Для получения препарата "Глюкорибин" 0,095 кг субстанции комплекса полисахаридов черной смородины просеивают через сито, смешивают с 0,049 кг просеянной лактозы, полученную таблеточную массу опудривают 0,006 кг стеарата кальция. В результате прессования получают 1000 таблеток шоколадного цвета со средней массой 0,15 г на одну таблетку.

Состав таблетки "Глюкорибина", г.:

Комплекс полисахаридов смородины черной	0,095
Стеарат кальция	0,006
Лактоза	0,049

Таблетки с указанным составом технологичны в исполнении, сохраняют биологическую активность препарата.

Пример 4. Состав таблетки "Глюкорибина", г.:

Комплекс полисахаридов смородины черной	0,105
Стеарат кальция	0,004
Лактоза	0,041

Масса таблетки 0,15 г.

Таблетки указанного состава технологичны, обладают заданной терапевтической активностью.

Пример 5. Состав таблетки "Глюкорибина", г.:

Комплекс полисахаридов смородины черной	0,1
Стеарат кальция	0,005
Лактоза	0,045

Таблетки указанного состава оптимальны, сочетают высокие технологические свойства с максимальной биологической активностью.

Изменение в ту или иную сторону количественного содержания указанных компонентов препарата "Глюкорибин" приведет к нежелательным последствиям. Так уменьшение дозы действующего вещества снижает терапевтическую активность препарата, так как установленная оптимальная доза составляет 0,1 г, а ее увеличение может привести к передозировке препарата.

Уменьшение количества стеарата кальция снизит смазочные свойства таблеточной массы и приведет к ее залипанию в матрице пресс-инструмента. Увеличение же содержания стеарата кальция в данной таблеточной массе снизит ее прессуемость и приведет к расслаиванию таблеток.

Снижение содержания лактозы в таблеточной массе приводит к потере прочности таблеток, повышая их распадаемость. Повышенное содержание лактозы значительно увеличивает механическую прочность таблеток в ущерб их распадаемости в желудочно-кишечном тракте и, кроме того, повышенное содержание лактозы нежелательно с точки зрения возможного аллергического воздействия.

Производство "Глюкорибина" является экономически целесообразным в силу доступности и дешевизны сырья (листьев смородины черной в период листопада), низкой трудоемкости получения препарата и применения типового оборудования при производстве.

Проведены промышленные испытания технологии получения субстанции и таблеток "Глюкорибина" на ФФ "Здоровье".

Доклинические испытания препарата "Глюкорибин" проводились в Украинской фармацевтической академии – в ЦНИЛ (см. пример 6).

Таким образом, реализация предлагаемого изобретения в его совокупности позво-

ллет получить новый лекарственный препарат противоаллергического действия растительного происхождения "Глюкорибин", не имеющий аналогов среди растительных препаратов, являющийся практически нетоксичным и не оказывающий ulceragenного действия.

П р и м е р 6. Изучение антиаллергического действия таблеток глюкорибина на модели аллергического контактного дерматита, вызванного бихроматом калия.

Изучение антиаллергического действия таблеток глюкорибина на модели аллергического контактного дерматита, вызванного бихроматом калия, проводили на морских свинках светлой масти массой 390–610 г.

На свежевыстриженный участок левой половины туловища при помощи глазной пипетки наносили 3 капли 2,5% водного раствора бихромата калия, втирали их резиновой пробкой и высушивали в течение 2–3 минут. Последующие аппликации производили на тот же участок, волосы на нем подстригали каждые 3–4 дня. Сенсибилизацию животных проводили в течение 9 дней, за это время животные получали 7 аппликаций. Кожные пробы ставили на 15 день от начала сенсибилизации на участке правой половины туловища 1 каплей 0,5% раствора бихромата калия. Местную реакцию читали через 24 часа.

Аппликации аллергена и кожные пробы у всех животных ставили по возможности на

идентичные участки. Учитывая красящие свойства раствора, за несколько часов до чтения результатов кожных проб соответствующие участки протирали водой и спиртом с минимальной травматизацией. Оценку результатов производили по пятибалльной системе: 0 – отсутствие видимой реакции; 1 – слабая эритема; 2 – четкая эритема; 3 – то же с уплотнением; 4 – резкая эритема с явлениями геморрагии и выраженной инфильтрацией; 5 – серозногеморрагическая корка с изъязвлениями. Также у животных измеряли толщину кожной складки на участке постановки кожных проб до нанесения разрешающей дозы бихромата калия и при учете реакции.

С 10-го по 15-й день сенсибилизации животные опытных групп получали ежедневно перорально таблетки глюкорибина в дозе 50 мг/кг и препарат сравнения диазолин в дозе 6 мг/кг. Животные контрольной группы получали эквивалентное количество воды.

Результаты эксперимента представлены в таблице.

Выраженность местной реакции в месте нанесения разрешающей дозы аллергена у животных опытных групп была снижена по сравнению с контролем. Таблетки глюкорибина в условиях опыта проявили большую десенсибилизирующую активность, чем диазолин.

Антиаллергическое действие таблеток глюкорибина на модели аллергического контактного дерматита, вызванного бихроматом калия

Препарат	Доза, мг/кг	К-во животных	Выраженность местной реакции, балл	Увеличение толщины кожной складки, мм
Контроль	—	6	$1,60 \pm 0,24$	$0,18 \pm 0,04$
Диазолин	6	6	$1,00 \pm 0,32$	$0,12 \pm 0,07$
Таблетки глюкорибина	50	6	$0,60 \pm 0,24^*$	$0,08 \pm 0,04^{**}$

П р и м е ч а н и е: * различия достоверны по отношению к контролю, $P \leq 0,05$;

** различия стремятся к достоверным по отношению к контролю, $0,05 < P \leq 0,1$.

Упорядник

Техред М.Келемеш

Коректор О. Крайцова

Замовлення 4570

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул.Гагаріна, 101

