



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 23164

(13) C2

(51) 7 A61K35/78, A61P1/12

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЗАСОБУ, ЩО МАЄ АНТИДІАРЕЙНУ АКТИВНІСТЬ

(21) 96093603

(22) 18 09 1996

(24) 15 10 2001

(46) 15 10 2001, Бюл. № 9, 2001 р

(72) Макаревич Іван Хомич, Бондар Надія Яківна, Мокроуз Маріанна Василівна, Бухарина Олена Володимирівна, Георгієвський Віктор Петрович, Любецька Жанна Андріївна, Маслова Наталія Федорівна, Носальська Тетяна Миколаївна, Рибаченко Анатолій Іванович, Бобкова Людмила Миколаївна, Руденко Віра Петрівна, Сербін Анатолій Гаврилович, Логвиненко Ігор Євгенович

(73) Державний науковий центр лікарських засобів

(56) Лікарські рослини / Енциклопедичний довідник – К: Головна редакція Української радянської енциклопедії ім. М. П. Бажана, 1991, № 427.

(57) Способ получения средства, обладающего антидиарейной активностью, из травы мелкопестника канадского (*Erigeron canadensis* L.) путем экстракции растительного сырья водой, настаивания, фильтрации, отличающийся тем, что сырье экстрагируют двукратно водой при соотношении сырья – экстрагента 1 (7–9) и 1 (5–7) соответственно при нагревании до температуры 90–95°C на протяжении соответственно 2–4 и 1–3 часа при величине частиц 1–3 мм, затем экстракты объединяют, сгущают и сушат путем распыления при температуре воздуха на входе 180–185°C и на выходе 90–92°C со скоростью подачи смеси 4,0–5,0 л/час.

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности, а именно к способам получения сухих растительных экстрактов, которые могут быть использованы в качестве лекарственных средств.

Известны лекарственные средства для лечения острых и хронических поносов различного генеза, синтетической природы, например, "Имодиум" Венгрия.

Препарат представляет собой 4¹-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-N, N-диметил-альфа, альфа-дифенил-1-пиперидинбутанамида гидрохлорид и используется в качестве антидиарейного средства, нормализует всасывание воды, электролитов и глюкозы в кишечнике (1).

В народной медицине применяется отвар и настой из мелкопестника канадского (*Erigeron canadensis* L.) путем экстракции горячей водой 2 г сырья на стакан кипятка (суточная доза) (2).

Известен другой способ приготовления жидкого экстракта, когда сырье мелкопестника канадского заливают холодной водой (соотношение сырье-экстрагент 1/25), настаивают в течение 8 часов и фильтруют (3).

Наиболее близким аналогом (прототип) является способ получения настоя из травы мелкопестника канадского, который приготавливают следующим образом: 1 столовая ложка сухой тра-

вы на 200 мл кипятка, настаивают 15 мин, процеживают и принимают по 2 столовые ложки 5–6 раз в день. Выход 8,5–11,8% в пересчете на воздушно-сухое сырье (3).

Однако применение водных растворов создает неудобство при хранении и дозировании лекарства, не исключается также их вторичное микробное загрязнение.

Причинами, препятствующими достижению технического результата, получаемого в заявляемом изобретении, является несовершенство технологии, ведущей к низкому выходу экстрактивных веществ.

В основу изобретения положена задача, заключающаяся в создании технологии производства сухого экстракта мелкопестника канадского, которая позволит после усовершенствования режимов и параметров, способа прототипа, получать более высокий выход целевого продукта.

Сущность изобретения заключается в изыскании технологии получения лекарственного средства, обладающего антидиарейным действием. Это достигается получением сухого экстракта мелкопестника канадского (*Erigeron canadensis* L.) путем двукратной экстракции растительного сырья водой при соотношении сырье – экстрагент 1–7/9, 1–5/7 при нагревании до температуры 90–95°C соответственно 2–4 и 1–3 часа

(13) C2

(11) 23164

(19) UA

при величине частиц 1–3 мм, затем экстракты объединяют, сгущают и сушат путем распыления при температуре воздуха на входе 180°–185°С и на выходе 90–92°С со скоростью 4,0–5,0 л/час.

Достижимый технический результат, получаемый при использовании этого способа, выражается в увеличении выхода экстрактивных веществ в 1,7 раза.

Сухой экстракт мелколепестника канадского, полученный по предлагаемому способу, содержит комплекс биологически активных веществ. На основании проведенных фармакологических исследований он может быть использован для создания нового лекарственного средства антидиарейного действия.

Способ поясняется следующими примерами:

Пример 1.

Высушенное и измельченное растительное сырье – трава мелколепестника канадского (*Erigeron canadensis* L.) размер частиц 0,5 мм, помещают в экстрактор и заливают питьевой водой комнатной температуры (18°–22°С) при соотношении сырье-экстрагент 1:6 и подогревают до температуры 88°С, выдерживают при указанной температуре в течение 1,5 часов, сливают первое извлечение.

Сырье вторично заливают питьевой водой комнатной температуры, нагревают до температуры 88°С и выдерживают в течение 0,5 часа, соотношение сырье-экстрагент 1:4.

По истечению указанного времени сливают второе извлечение и присоединяют к первому.

Полученное объединенное извлечение фильтруют и упаривают до 1/15–1/16 от первоначального объема. Полученный кубовый остаток сушат на распылительной сушилке при температуре воздуха на входе 178°С и на выходе 89°С со скоростью подачи смеси 3,5 л/час. Содержание влаги целевого продукта 7,3%.

Выход готового продукта составляет 14,8% от веса воздушно-сухого сырья.

Пример 2.

Высушенное и измельченное растительное сырье – трава мелколепестника канадского (*Erigeron canadensis* L.), размер частиц 1 мм, помещают в экстрактор и заливают питьевой водой комнатной температуры (18°–22°С) при соотношении сырье-экстрагент 1:7 и подогревают до температуры 90°С, выдерживают при указанной температуре в течение 2 часов, сливают первое извлечение.

Сырье вторично заливают питьевой водой комнатной температуры, нагревают до температуры 90°С и выдерживают в течение 1 часа, соотношение сырье-экстрагент 1:5.

По истечению указанного времени сливают второе извлечение и присоединяют к первому.

Полученное объединенное извлечение фильтруют и упаривают до 1/15–1/16 от первоначального объема.

Полученный кубовый остаток сушат на распылительной сушилке при температуре воздуха на входе 180°С и на выходе 90°С со скоростью подачи смеси 4,0 л/час.

Содержание влаги целевого продукта 7%.

Выход готового продукта составляет 18,3% от веса воздушно-сухого сырья.

Пример 3.

Высушенное и измельченное растительное сырье – трава мелколепестника канадского (*Erigeron canadensis* L.) размер частиц 2 мм, помещают в экстрактор и заливают питьевой водой комнатной температуры (18°–22°С) при соотношении сырье-экстрагент 1:8 и подогревают до температуры 92°С, выдерживают при указанной температуре в течение 3 часов и сливают первое извлечение.

Сырье вторично заливают питьевой водой комнатной температуры, нагревают до температуры 92°С и выдерживают в течение 2-х часов, соотношение сырье-экстрагент 1:6.

По истечению указанного времени сливают второе извлечение и присоединяют к первому.

Полученное объединенное извлечение фильтруют и упаривают до 1/15–1/16 от первоначального объема. Полученный кубовый остаток сушат на распылительной сушилке при температуре воздуха на входе 132°С и на выходе 91°С со скоростью подачи смеси 4,5 л/час.

Содержание влаги целевого продукта 6,4 л/час.

Выход готового продукта составляет 20,2% от веса воздушно-сухого сырья.

Пример 4.

Высушенное и измельченное растительное сырье – трава мелколепестника канадского (*Erigeron canadensis* L.), размер частиц 2 мм, помещают в экстрактор и заливают питьевой водой комнатной температуры (18°–22°С) при соотношении сырье-экстрагент 1:9 и подогревают до температуры 95°С, выдерживают при указанной температуре в течение 4 часов и сливают первое извлечение.

Сырье вторично заливают питьевой водой комнатной температуры, нагревают до температуры 95°С и выдерживают в течение 3 часов, соотношение сырье-экстрагент 1:7.

По истечению указанного времени сливают второе извлечение и присоединяют к первому.

Полученное объединенное извлечение фильтруют и упаривают до 1/15–1/16 от первоначального объема.

Полученный кубовый остаток сушат на распылительной сушилке при температуре воздуха на входе 185°С и на выходе 92°С со скоростью подачи смеси 5,0 л/час.

Содержание влаги целевого продукта 5,8%.

Выход готового продукта составляет 20,24% от веса воздушно-сухого сырья.

Пример 5.

Высушенное и измельченное растительное сырье – трава мелколепестника канадского (*Erigeron canadensis* L.), размер частиц 3,5 мм, помещают в экстрактор и заливают питьевой водой комнатной температуры (18°–22°С) при соотношении сырье-экстрагент 1:10 и подогревают до температуры 97°С, выдерживают при указанной температуре в течение 5 часов и сливают первое извлечение.

Сырье вторично заливают питьевой водой комнатной температуры, нагревают до температуры 97°С и выдерживают в течение 4 часов, соотношение сырье-экстрагент 1:8.

По истечению указанного времени сливают второе извлечение и присоединяют к первому.

Полученное объединенное извлечение фильтруют и упаривают до 1/15–1/16 от первоначального объема. Полученный кубовый остаток сушат на распылительной сушилке при температуре воздуха на входе 187°C и на выходе 93°C со скоростью подачи смеси 5,5 л/час.

Содержание влаги целевого продукта 5,2%.

Выход готового продукта составляет 20,27% от веса воздушно-сухого сырья.

Данные таблицы 1 показывают, что выход сухого экстракта мелкопестника канадского по предлагаемому способу в 1,7 раза выше, чем по прототипу.

Данные таблицы 2 показывают, что оптимальными параметрами процесса продолжительности экстрагирования сырья, при прочих постоянных условиях, являются: на первой стадии 2–4 часа; на второй стадии 1–3 часа. При уменьшении времени экстракции не достигается полнота извлечения экстрактивных веществ. Увеличение времени экстракции экономически нецелесообразно.

Данные таблицы 2 показывают, что оптимальными параметрами процесса экстракции, при прочих постоянных условиях, является: соотношение сырье-экстрагент на первой стадии 1:7–9, на второй стадии 1:5–7. При уменьшении количества экстрагента не достигается полнота извлечения экстрактивных веществ, из-за недостаточного увлажнения сырья. Увеличение количества экстрагента экономически нецелесообразно.

Данные таблицы 2 показывают, что оптимальной температурой экстракции, при прочих постоянных условиях экстрагирования, является температура 90°–95°C. Снижение температуры ниже минимальной величины ведет к снижению выхода экстрактивных веществ. Повышение температуры выше максимальной не оказывает влияния на выход целевого продукта, т.е. экономически нецелесообразно.

Данные таблицы 4 показывают, что при температуре ниже 180/90°C целевой продукт содержит влаги более 7% и комкуется, а дальнейшее повышение температуры существенно не влияет на качество целевого продукта, но идет снижение выхода его, за счет неполного попада-

ния в приемник готового продукта, ввиду мелкодисперсности последнего (оседает на стенках сушильной камеры).

Фармакологические исследования отдельных фракций сухого водорастворимого экстракта растения травы мелкопестника канадского были направлены на выявление антидиарейной активности. С этой целью применили модель касторовой диареи у крыс. В основе ее лежат нарушения под влиянием образуемой из касторового масла рицинолевой кислоты морфологической структуры энтероцитов и связанные с ними нарушения функций кишечника.

Касторовое масло вводили внутривентрикулярно в количестве 1,0 мл на 100 г массы животного. Исследуемые вещества вводили внутривентрикулярно за 30 мин до и через 60 мин после введения касторового масла. Через различные промежутки времени (1, 2, 3, 4, 5 и 24 часа после введения касторового масла) регистрировали число дефекаций и консистенцию каловых масс.

Консистенцию оценивали числом "+", определяя мягкую консистенцию одним плюсом, кашицеобразную – двумя плюсами, жидкую без слизи – тремя плюсами, жидкую со слизью – четырьмя плюсами, в виде одной слизи – пятью плюсами.

Результаты опытов приведены в таблице 5.

Из приведенных в таблице 5 данных видно, что наибольшую антидиарейную активность проявляет сухой водорастворимый экстракт травы мелкопестника канадского, превышая действие отвара травы мелкопестника канадского в 2,28–2,85 раза.

Данные таблицы 6 показывают, что в сравнении с прототипом предлагаемый способ обеспечивает более высокий выход действующих веществ, что способствует повышению биологической активности препарата.

Препарат "Гранулы эрикана" предполагается внедрить в 1996 году на Опытном заводе ГНЦЛС.

Литература

1. Регистр лекарственных средств России. – М., 1993. – С. 415.
2. Фитотерапия / Медицина и физкультура. – София, 1976.
3. Лікарські рослини / Енциклопедичний довідник. – К.: Головна редакція Української радянської енциклопедії ім. М.П. Бажана, 1991, № 427.

Таблица 1

Сравнительные данные выхода целевого продукта по прототипу и по предлагаемому способу

Наименование показателя	по прототипу	по предлагаемому способу
Выход целевого продукта	11,8	20,2

Таблица 2

Зависимость выхода целевого продукта от параметров технологического процесса

№№ п/п	Характеристика способа	1	2	3	4	5
1	Продолжительность экстракции в часах на стадии:					
	1	1	2	3	4	5
	2	0,5	1	2	3	4
2	Соотношение сырье-растворитель на стадии:					
	1	1:6	1:7	1:8	1:9	1:10
	2	1:4	1:5	1:6	1:7	1:8
3	Температура нагревания экстракта	88	90	92	95	97
4	Выход целевого продукта, %	14,8	18,3	20,2	20,24	20,27

Таблица 3

Сравнительный анализ стадий технологического процесса по предлагаемому способу и прототипу

№№ п/п	Технология получения экстракта по предлагаемому способу	Технология получения экстракта по прототипу
1	Измельченное сырье мелкопестника канадского (величина частиц 1–3 мм)	Измельченное сырье мелкопестника канадского
2	Сырье заливают водой при соотношении 1–7,9 при температуре 90°–95°С, время настаивания 2–4 часа	Сырье заливают водой 1:50 при температуре 67°С–88°С, время настаивания 15 мин.
3	Вторичная обработка проэкстрагированного сырья при соотношении 1–5,7 при температуре 90°–95°С, время настаивания 1–3 ч	–
4	Объединение полученных извлечений и фильтрование	–
5	Упаривание водного извлечения 1/15–1/16 объема от первоначального экстракта	–
6	Сушка на распылительной сушилке при температуре воздуха на входе 180°–185°С и на выходе 90°–92°С со скоростью подачи смеси 4,0–5,0 л/час	–
7	Выход целевого продукта 20,2%	Выход целевого продукта 11,8%

Таблица 4

Зависимость качества целевого продукта от условий сушки

№№ п/п	Характеристика условий сушки	1	2	3	4	5
1	Температура сушки целевого продукта на входе (°С)	178	180	182	185	187
2	Температура сушки целевого продукта на выходе (°С)	89	90	91	92	93
3	Скорость подачи смеси (л/час)	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5
4	Качество целевого продукта (содержание влаги)	7,3	7,0	6,4	5,8	5,2

Таблица 5

Влияние некоторых фракций сухого водорастворимого экстракта и отвара травы мелкопестника канадского на проявление касторовой диареи у крыс (испытываемая доза указанных веществ – 500 мг/кг)

Характер эксперимента	Число опытов	Время начала дефекации	Суммарные данные 2-х дневных наблюдений			
			Число дефекаций	Изменение, %	Число «+»	Изменение, %
Контроль (касторовое масло)	12	63,7±3,0	8,0±0,7		29,3±2,4	
K _м + полисахаридная фракция	6	61,2±2,0	5,7±0,2	-29,1	20,0±0,5	-31,7
K _м + аминокислотная фракция	6	68,0±2,7	6,2±0,2	-23,0	17,0±0,7	-41,9
K _м + оксикоричные кислоты	6	67,0±3,1	3,8±0,2	-52,5	9,5±0,6	-67,6
K _м + флавоноидная фракция	6	66,0±2,0	2,8±0,5	-65,0	9,1±0,6	-68,9
K _м + сухой водорастворимый экстракт (сумма веществ)	6	60,0±9,5	2,3±0,4	-71,2	6,5±0,7	-77,0
K _м + отвар травы (прототип)	6	56,0±9,8	6,0±0,2	-25,0	19,3±0,4	-34,1

Таблица 6

Зависимость фармакологического действия от полноты извлечения действующих веществ
мелкопестника канадского

№№ п/п	Наименование действующих веществ	Предлагаемый способ	Прототип	Биологическая активность (кол.раз)
1	Флавоноиды	3,1	0,53	5,8
2.	Полисахариды	21,4	14 5	1,47
3.	Оксикоричные кислоты	11,24	6,85	1,64
4	Аминокислоты	8,11	4,56	1,74

Тираж 50 экз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»
Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101
(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03

