



УКРАЇНА

(19) UA (11) 25423 (13) U

(51) МПК

A61K 36/539 (2007.01)

A61P 25/28 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ З ШОЛОМНИЦІ БАЙКАЛЬСЬКОЇ

1

(21) u200703019

(22) 22.03.2007

(24) 10.08.2007

(46) 10.08.2007, Бюл. № 12, 2007 р.

(72) Георгієвський Віктор Петрович, Литвиненко Василь Іванович, Шаламай Анатолій Севаст'янович, Сліпченко Галина Дмитрівна, Казарінов Микола Олександрович, Пашнєва Раїса Олександрівна, Рибаченко Анатолій Іванович, Бобкова Людмила Миколаївна, Попова Тетяна Павлівна

(73) ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО "ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ"

2

(57) 1. Спосіб одержання лікарського засобу з шоломниці байкальської, що включає подрібнення сировини, фасування готового продукту, який **відрізняється** тим, що як сировину використовують кореневища з коренями шоломниці байкальської, після подрібнення отриманий порошок змішують зі змащувальною речовиною, а фасування здійснюють шляхом капсулювання з подальшим знепиленням.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як змащувальну речовину використовують кальцію стеарат або магнію стеарат, або кислоту стеаринову, або тальк, або поліетиленгліколь 6000.

Корисна модель відноситься до медицини та хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до способів одержання лікарських препаратів з шоломниці байкальської.

Відомий спосіб одержання екстракту шоломниці байкальської шляхом екстракції порошку кореня рослини водою при 50-60°C 2-4 год. Екстракт використовують у косметичних і лікарських засобах [1].

Відомий лікарський засіб, що містить байкалеїн, вогонін, тетуїн та хрзін шоломниці байкальської, у формі таблеток з уповільненим вивільненням, капсул, ін'єкцій, суспензій. Засіб застосовують для лікування гіперплазії простати і хронічного простатиту [2].

Відомий спосіб одержання очищеного байкаліну шляхом знежирення коріння шоломниці байкальської з подальшою екстракцією водою, підкислення екстракту хлористо-водневою кислотою, витримкою 16 год, осад розчиняють в метанолі, розчин очищають гельфільтрацією, упарюють і кристалізують осад з води. Засіб застосовують для лікування алергійних захворювань [3].

Відомий спосіб одержання екстракту коріння шоломниці байкальської, що має низький вміст забарвлених сполук і високу стабільність, шляхом додавання до 1 г екстракту 1 г води або 0,1% розчину реагенту, вибраного з ряду: поліамідні смоли, поліамінокислота, хітозан, частково зшитий дек-

стран, похідні целюлози. Очищений екстракт висушують [4].

Відомий лікарський засіб, що містить байкалеїн, який одержують екстракцією з порошку коріння шоломниці байкальської водою при 50°C протягом 3 год з подальшою обробкою екстракту спиртом, фільтрацією через нейлон, змішуванням однієї частини фільтрату з 2 частинами води, відділенням осаду. Байкалеїн проявляє антиоксидантну активність, підсилює імунну реакцію організму. Засіб застосовують для профілактики і лікування раку, а також для попередження пігментних плям, тріщин, зморшок, для зміцнення волосся [5].

Відомий косметичний засіб, що містить екстракт шоломниці байкальської. Екстракт з коріння одержують гідролізом, осад фільтрують, висушують і повторно екстрагують нижчими аліфатичними спиртами, гліколем і ін. Екстракт розчиняють в розчиннику (поліетиленгліколі і ін.) і додають до косметичної основи [6].

Відомий косметичний засіб для догляду за шкірою, що містить порошок або екстракт кореня шоломниці байкальської 0,005-2%, у формі крему, порошку, мила. Засіб застосовують для попередження тріщин, пігментних плям, вугрів, свербіж [7].

Відомий зовнішній рідкий протиалергічний засіб, що містить байкалін або байкалеїн 0,1-0,6%, стабілізатори, що включають 0,1-1,2% амінокис-

(13) U

(11) 25423

(19) UA

лот, вуглеводів або амідів (амід нікотинової кислоти, сечовина), суміш (1:1) води і пропіленгліколю (бутіленгліколю або спирту). Засіб застосовують при кропивниці, свербінні і т.п. [8].

Відомий харчовий продукт, що містить антиоксидант з екстракту шоломниці байкальської. Екстракт, збагачений флавоноїдами, одержують з надземної частини рослини шляхом її здрібнювання, екстрагування 75% етанолом і розпилювального сушіння [9].

Найбільш близьким до заявляемого є спосіб одержання настоек і екстрактів з подрібненої сировини шоломниці байкальської, який здійснюють таким чином. Коріння шоломниці байкальської (600г) подрібнюють вальцюванням до пелюстки завтовшки 1,0-1,5мм. Пелюстки повторно дроблять на млині. Рослинну сировину завантажують в екстрактор пошарово. Товщина шару 2-3см, відстань між шарами 1,5-2,0см. Кожен шар рослинного матеріалу поміщений на жорстко закріплені ґрати з сіткою. 70% етанол, заздалегідь нагрітий до 60-70°C, фільтрують через шари сировини під вакуумом (0,7-0,9кгс/см³) із швидкістю 0,1л/хв до отримання 5 об'ємів настоянки (3,0л). Для досягнення повноти виснаження сировини проводиться вторинна екстракція 4-ма об'ємами (2,4л) 70% етанолу і слабкий екстракт використовують для первинної екстракції зі свіжої сировини. Вміст флавоноїдів у настойці не менше 2% [10].

До причин, що перешкоджають у прототипі та аналогах одержанню технічного результату, якого досягають в заявляемому способі, слід віднести многостадійність, тривалість і трудомісткість технологічного процесу, використання високотоксичних розчинників, що є шкідливими для організму та оточуючого середовища, термічну обробку напівпродуктів, яка призводить до розпаду біологічно активних речовин.

В основу корисної моделі поставлено завдання створення способу одержання лікарського засобу з шоломниці байкальської шляхом використання таких технологічних стадій та операцій і з такими режимами та параметрами, які б забезпечили спрощення та скорочення технологічного процесу, чистоту екологічного стану оточуючого середовища, а також отримання ефективного та нетоксичного препарату.

Поставлене завдання вирішується тим, що у способі одержання лікарського засобу з шоломниці байкальської, що включає подрібнення сировини, фасування готового продукту, згідно з корисної моделлю, як сировину використовують кореневища з коренями шоломниці байкальської, після подрібнення отриманий порошок змішують зі змащуючою речовиною, а фасування здійснюють шляхом капсулювання з подальшим знепиленням.

Поставлене завдання вирішується тим, що, згідно з корисної моделлю, як змащуючу речовину використовують кальцію стеарат або магнію стеарат, або кислоту стеаринову, або тальк, або поліетиленгліколь 6000.

Технічний результат, якого досягають при здійсненні корисної моделі, полягає у створенні способу одержання лікарського засобу з шоломниці байкальської шляхом використання таких

технологічних стадій та операцій і з такими режимами та параметрами, які б забезпечили спрощення та скорочення технологічного процесу, чистоту екологічного стану оточуючого середовища, а також отримання ефективного та нетоксичного препарату.

Наводимо конкретні приклади здійснення корисної моделі.

Приклад 1

Кореневища з коренями шоломниці байкальської подрібнюють вальцюванням до розміру часток порошку розміром 0,3-0,5мм. До змішувача завантажують відважені та просіяні компоненти: порошок кореневищ з коренями шоломниці байкальської, кальцію стеарат і ретельно перемішують протягом 15 хвилин. Одержану суміш капсулюють і знепилюють. Зазначені компоненти вводять при наступному співвідношенні, мас. %:

порошок кореневищ з коренями шоломниці байкальської	99
кальцію стеарат	Решта.

Приклад 2

Кореневища з коренями шоломниці байкальської подрібнюють вальцюванням до розміру часток порошку розміром 0,3-0,5мм. До змішувача завантажують відважені та просіяні компоненти: порошок кореневищ з коренями шоломниці байкальської, магнію стеарат і ретельно перемішують протягом 15 хвилин. Одержану суміш капсулюють і знепилюють. Зазначені компоненти вводять при наступному співвідношенні, мас. %:

порошок кореневищ з коренями шоломниці байкальської	99
магнію стеарат	Решта.

Приклад 3

Кореневища з коренями шоломниці байкальської подрібнюють вальцюванням до розміру часток порошку розміром 0,3-0,5мм. До змішувача завантажують відважені та просіяні компоненти: порошок кореневищ з коренями шоломниці байкальської, кислоту стеаринову і ретельно перемішують протягом 15 хвилин. Одержану суміш капсулюють і знепилюють. Зазначені компоненти вводять при наступному співвідношенні, мас. %:

порошок кореневищ з коренями шоломниці байкальської	99
кислота стеаринова	Решта.

Приклад 4

Кореневища з коренями шоломниці байкальської подрібнюють вальцюванням до розміру часток порошку розміром 0,3-0,5мм. До змішувача завантажують відважені та просіяні компоненти: порошок кореневищ з коренями шоломниці байкальської, поліетиленгліколь 6000 і ретельно перемішують протягом 15 хвилин. Одержану суміш капсулюють і знепилюють. Зазначені компоненти вводять при наступному співвідношенні, мас. %:

порошок кореневищ з коренями шоломниці байкальської	99
поліетиленгліколь 6000	Решта.

Не зважаючи на значні успіхи у області хімії синтетичних лікарських засобів, речовини природного походження більш повно відповідають вимогам сучасної медицини. Їх широке застосування

пов'язане з високою ефективністю і безпекою на відміну від синтетичних.

Однією з рослин, що широко використовується у лікувальній практиці, є шоломниця байкальська. У підземних і надземних органах шоломниці байкальської виявлено і охарактеризовано близько 100 флавоноїдних сполук. Флавоноїди віднесені до 7 класів: халконам, флавононам, 2-оксифлавононам, флавоном, флаванонолам, 2-оксифлаванонолам і флавонолам. Переважна більшість дослідників пов'язують фармакотерапевтичні властивості шоломниці з її флавоноїдами, зокрема, з байкаліном, байкалеїном, скутелареїном, ороксиліном, вогоніном і ін.

Шоломниця байкальська має протизапальну, протиалергічну, імунодепресивну властивість, виявляє гепатопротекторну, детоксикуючу, седатив-

ну, гіпотензивну дію, має противірусну активність. Показана її ефективність як тонізуючого, стимулюючого і загальнозміцнюючого засобу. Відома ноотропна, антигіпоксична, антиоксидантна активність шоломниці байкальської.

Вказане свідчить про високу ефективність і популярність препаратів шоломниці байкальської, що обумовлює необхідність вдосконалення технології їх отримання і розробку нових лікарських форм.

Підбір технологічних стадій та операцій, режимів та параметрів заявляемого способу повністю забезпечують виконання поставленого завдання.

Порівняльний аналіз технологічних стадій заявляемого способу і способу-прототипу наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

Порівняльний аналіз технологічних стадій заявляемого способу і способу-прототипу

Спосіб-прототип	Заявляємий спосіб
1. Подрібнення (двократне) рослинної сировини - кореней шоломниці байкальської.	1. Подрібнення рослинної сировини - кореней та кореневищ шоломниці байкальської.
2. Завантаження подрібненої сировини в екстрактор пошарово.	2. Змішування подрібненої сировини з стеаратом кальцію.
3. Екстракція подрібненої сировини 70% розчином етанолу, нагрітим до 60-70°C.	3. Фасування готового продукту шляхом капсулювання з наступним знепиленням.
4. Фільтрація одержаного розчину через шари сировини під вакуумом.	
5. Вторинна екстракція сировини 70% розчином етанолу.	
6. Фасування готового продукту (настойки) у скляні ємкості.	
Вміст флавоноїдів у настойці не менше 2%.	Вміст флавоноїдів у готовому продукті не менше 10%.

Наведені дані свідчать, що заявляємий спосіб дозволяє скоротити кількість стадій технологічного процесу, значно спростити його здійснення, підвищити економічність процесу та забезпечити чистоту екологічного стану оточуючого середовища за рахунок виключення органічних екстрагентів, а також отримати ефективний та нетоксичний препарат.

Одержаний препарат, завдяки оригінальній технології виготовлення, дозволяє зберігати нативний комплекс біологічно активних речовин коренів та кореневищ шоломниці байкальської. Особливістю розробленої технології є те, що в ній повністю відсутня дія вологи, температури, тиску, хімічних реагентів, що можуть викликати розкладання біологічно активних речовин шоломниці байкальської. Капсулювання порошку шоломниці байкальської забезпечує точність дозу-

вання, високу стабільність препарату, дозволяє приховати неприємний смак діючої речовини.

Крім того, препарат, що одержують за заявляємим способом, не містить спирту. Це виключає потенційні побічні реакції і значно розширює контингент хворих, наприклад, пацієнти літнього і старечого віку, хворі виразковою хворобою шлунка, дванадцятипалої кишки і гастритом, алкогольно залежні хворі та ін.

Експериментально визначені режими подрібнення сировини дозволяють досягти максимальної масовіддачі екстрактивних речовин шоломниці байкальської. Для цього було досліджено три серії капсул, що містять подрібнений порошок коренів та кореневищ шоломниці байкальської з різним ступенем дисперсності. Отримані результати представлені у таблиці 2.

Таблиця 2

Вміст суми флавоноїдів (у перерахунку на байкалін) у капсулах та настоянці

Досліджений зразок	Кількість флавоноїдів у перерахунку на байкалін (середнє значення, із 5 визначень), %
Капсули, що містять подрібнену сировину з розміром часток 300-500мкм	20%
Капсули, що містять подрібнену сировину з розміром часток від 500-700мкм та менше	15%
Капсули, що містять вальцьована сировину з розміром часток більше 1000мкм та менше	10%
Настоянка шоломниці байкальської	10%

Виявлено, що оптимальним є використання порошку з розміром часток 300-500мкм. За кількісним вмістом суми флавоноїдів у перерахунку на байкалін одержаний препарат, що містить порошок шоломниці з розміром часток 300-500мкм, перевищує настоянку шоломниці байкальської.

Заявляємий спосіб дозволяє значно зменшити у лікарському засобі вміст допоміжних речовин. Передозування останніх призводить до того, що до організму потрапляє багато речовин-баластів, які не мають терапевтичної цінності. Так, наприклад, виключення з складу композиції аеросилу приводить до зниження рівня небезпечки виробництва, оскільки відсутня дратівлива дія аеросилу на слизисті оболонки верхніх дихальних шляхів працівників цеху, а також до зниження у складі композиції кількості баластних речовин.

Кальцію стеарат та його речовини-аналоги у складі капсул виконують функції змащувачої речовини (покращення сипкості маси для капсулювання). При наявності у капсулах кальцію стеарату у кількості меншій, ніж визначено експериментально, капсули не відповідають вимогам нормативно-технічної документації по однорідності маси (маса погано дозується в капсули). Більша кількість кальцію стеарату недоцільна, бо призводить до введення в організм зайвих допоміжних речовин.

Правильно підібрана кількість допоміжних речовин дає можливість одержати масу для наповнення капсул, що забезпечує однорідність дозування компонентів за пропонованим способом (таблиця 3).

Таблиця 3

Основні технологічні властивості засобу, що одержують за заявляємим способом

Приклад №	Технологічні властивості капсул при зберіганні протягом 1 місяця		
	Однорідність маси (від 0,277г до 0,322г)	Розпадання, хв (не більше 30хв у воді)	Сума флавоноїдів, у перерахунку на байкалін, у грамах (не менше 0,03г в одній капсулі)
1	відповідає	відповідає	0,067
2	відповідає	відповідає	0,070
3	відповідає	відповідає	0,068
4	відповідає	відповідає	0,065

У заявляемому способі не використовуються концентровані розчини кислот і лугів, а також органічні розчинники, що вимагає захисту персоналу від шкідливих для здоров'я випаровувань і дотримання додаткових протипожежних і вибухонебезпечних заходів.

Проведені доклінічні і клінічні дослідження лікарського засобу, який одержують за заявляємим способом, підтвердили його високу антигіпоксичну, ноотропну активність. Препарат нормалізує функціональні порушення вищої нервової діяльності, підвищує інтелектуальну активність, стимулює процеси навчання. Результати вивчення хронічної токсичності показали, що одержаний препарат не виявляє токсичного впливу на функції життєво важливі органи.

Таким чином, заявляємий спосіб одержання лікарського засобу з шоломниці байкальської спрощує та скорочує технологічний процес, забезпечує чистоту екологічного стану оточуючого середовища, дозволяє одержати ефективний та нетоксичний препарат, що цілком підтверджує виконання поставленого у корисній моделі завдання.

Література.

1. Патент Японії №63027435, кл. А61К8/96; А61К8/49; А61К8/97; А61К36/00; А61К36/53; А61К8/30; А61К8/96; А61К36/00; А61К36/185. Опубл. 05.02.1988.

2. Патент Китаю №1404831, кл. А61К31/352; А61Р13/08; А61К31/352; А61Р13/00. Опубл. 26.03.2003.

3. Патент Японії №61050921, кл. А61К36/53; С07D311/40; А61К36/185; С07D311/00. Опубл. 13.03.1986.

4. Патент Японії №1050822, кл. А23L1/30; А61К8/49; А61К8/88; А61К8/96; А61К8/97; А61Q11/00; С07D311/60; А23L1/30; А61К8/30; А61К8/72; А61К8/96; А61Q11/00; С07D311/00. Опубл. 27.02.1989.

5. Патент Японії №1050877, кл. С07D311/60; А61К8/00; А61К8/60; А61К8/96; А61К31/35; А61К31/352; А61К36/18; А61К36/48; А61К36/53; А61P3/00; А61P3/06; А61P17/00; А61P35/00; А61P43/00; А61Q5/00; А61Q17/04; А61Q19/02; С07D311/00; А61К8/00; А61К8/30; А61К8/96; А61К31/35; А61К31/352; А61К36/18; А61К36/185; А61P3/00; А61P17/00; А61P35/00; А61P43/00; А61Q5/00; А61Q17/04; А61Q19/02. Опубл. 27.02.1989.

6. Патент Японії №1305034, кл. А61К8/00; А61К8/34; А61К8/39; А61К8/86; А61К8/96; А61К8/97; А61К36/53; А61P17/00; А61Q5/00; А61Q17/04; А61К8/00; А61К8/30; А61К8/72;

А61К8/96; А61К36/185; А61P17/00; А61Q5/00; А61Q17/04. Опубл. 08.12.1989.

7. Патент Японії №59073509, кл. А61К8/96; А61К8/97; А61К36/53; А61P17/00; А61К8/96; А61К36/185; А61P17/00. Опубл. 25.04.1984.

8. Патент Японії №61050918, кл. А61К8/49; А61К8/00; А61К8/30; А61К8/34; А61К8/40; А61К8/44; А61К8/60; А61К8/73; А61К9/08; А61К31/35; А61К31/70; А61P17/00; А61P25/02; А61P37/08; А61P43/00; А61Q5/00; А61Q5/02; А61Q17/00; А61Q99/00; А61К8/00; А61К8/30; А61К8/72; А61К9/08; А61К31/35; А61К31/70; А61P17/00; А61P25/00; А61P37/00; А61P43/00; А61Q5/00; А61Q5/02; А61Q17/00; А61Q99/00. Опубл. 13.03.1986.

9. Патент Російської Федерації №2228673, кл. А23L1/314, А23L1/31. Опубл. офіц. бюл. "Изобретения" от 20.05.2004.

10. Патент Російської Федерації №1133720, кл. А61К35/78. Опубл. офіц. бюл. "Изобретения" от 09.07.1995.