



(51) МПК
A61K 36/72 (2006.01)
A61K 129/00 (2006.01)
B01D 11/02 (2006.01)
A61P 1/10 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 36/72 (2020.01); B01D 11/02 (2020.01); A61P 1/10 (2020.01); A61K 2121/00 (2020.01)

(21)(22) Заявка: 2019106226, 04.03.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 04.03.2019

Дата регистрации:
 12.03.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 04.03.2019

(45) Опубликовано: 12.03.2020 Бюл. № 8

Адрес для переписки:

460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6, ФГБОУ
 ВО ОрГМУ Минздрава России, патентный
 отдел

(72) Автор(ы):

Шмыгарева Анна Анатольевна (RU),
 Куркин Владимир Александрович (RU),
 Саныков Анатолий Николаевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное бюджетное
 образовательное учреждение высшего
 образования "Оренбургский
 государственный медицинский университет"
 Министерства здравоохранения Российской
 Федерации (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: SU 1237211 A1, 15.16.1986. SU 1810326
 A1, 23.04.1993. RU 2211702 C1, 10.09.2003. RU
 2557929 C1, 27.07.2015.

(54) Способ получения экстракта крушины ломкой методом модифицированной мацерации

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической промышленности, а именно к способу получения слабительного лекарственного препарата на основе экстракта коры крушины ломкой (*Frangula alnus* Mill.). Способ получения слабительного лекарственного препарата на основе экстракта коры крушины ломкой (*Frangula alnus* Mill.), полученного водно-спиртовым извлечением, при этом водно-спиртовое извлечение коры крушины ломкой производится делением сырья, измельченного до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 1 мм, на 3 равные части, в каждую часть добавляют экстрагент - 40% этиловый спирт при

соотношении «сырье - экстрагент» 1:10, а затем первую часть настаивают 48 часов, вторую - 12 часов, третью - 30 мин на кипящей водяной бане; далее сырье отжимается, извлечение отстаивается 2 суток на холоде при температуре 8°C для осаждения балластных веществ, затем отфильтровывается; полученное водно-спиртовое извлечение коры крушины ломкой упаривается до густого экстракта с содержанием влаги не более 25%, в густой экстракт вводится тальк - 3%, и после охлаждения добавляют крахмал в соотношении 1:1. Препарат, полученный вышеописанным способом, обладает эффективным слабительным действием. 1 ил.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 36/72 (2006.01)
A61K 129/00 (2006.01)
B01D 11/02 (2006.01)
A61P 1/10 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 36/72 (2020.01); B01D 11/02 (2020.01); A61P 1/10 (2020.01); A61K 2121/00 (2020.01)(21)(22) Application: **2019106226, 04.03.2019**(24) Effective date for property rights:
04.03.2019Registration date:
12.03.2020

Priority:

(22) Date of filing: **04.03.2019**(45) Date of publication: **12.03.2020 Bull. № 8**

Mail address:

**460000, g. Orenburg, ul. Sovetskaya, 6, FGBOU
VO OrGMU Minzdrava Rossii, patentnyj otdel**

(72) Inventor(s):

**Shmygareva Anna Anatolevna (RU),
Kurkin Vladimir Aleksandrovich (RU),
Sankov Anatolij Nikolaevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe byudzhethoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Orenburgskij gosudarstvennyj
meditsinskij universitet" Ministerstva
zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii (RU)**(54) **METHOD FOR OBTAINING BUCKTHORN EXTRACT WITH FRAGILE METHOD OF MODIFIED MACERATION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to pharmaceutical industry, namely to a method for preparing a laxative drug preparation based on buckthorn bark fragrance extract (*Frangula alnus* Mill.). Method for preparing a laxative medicinal preparation based on bark extract of fragrant bark (*Frangula alnus* Mill.), obtained by water-alcohol extraction, wherein water-and-alcohol extraction of Bark buckthorn by breaking is performed by dividing raw material milled into particles passing through a sieve with holes with diameter of 1 mm, 3 equal parts, each part is added with extractant - 40 % ethyl alcohol at a ratio of raw material - extractant is 1:10, and then

the first part infuses for 48 hours, second - 12 hours, third - 30 minutes in a boiling water bath; then the raw material is squeezed, extraction is settled for 2 days in the cold at temperature of 8 °C for deposition of ballast substances, then filtered; obtained water-alcohol extraction of bark buckthorn bark is evaporated to thick extract with moisture content of not more than 25 %, talc - 3 % is added into thick extract, and after cooling starch is added in ratio of 1:1.

EFFECT: preparation prepared by the method described above has effective laxative action.

1 cl, 1 dwg

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности, в частности к производству фармацевтического препарата (1, 3, 4, 5, 7, 8), обладающего слабительным действием, - капсул, на основе экстракта коры крушины ломкой (*Frangula alnus* Mill.) полученного с использованием метода модифицированной мацерации.

5 В официальной медицине в качестве источника слабительных средств применяется кора крушины ломкой благодаря высокому содержанию антраценпроизводных. В Российской Федерации зарегистрированы следующие лекарственные препараты, получаемые из коры крушины ломкой: «Отвар коры крушины ломкой», «Сбор слабительный №1», «Сбор слабительный № 2», «Противогеморроидальный сбор»,
10 «Желудочный сбор №3», «Викалин», «Крушины сироп». Наиболее известен также лекарственный препарат «Крушины экстракт», выпускаемый в форме таблеток покрытых оболочкой, получаемый из коры крушины ломкой (1). Экстрактом обозначается концентрированное извлечение из ЛРС (лекарственного растительного сырья), из которого частично или полностью удален растворитель. Известно, что
15 твердые лекарственные формы (таблетки, капсулы) пользуются большей популярностью у населения.

Получение экстракта крушины возможно путем перколяции (от лат. percolatio - процеживание), т.е. процеживание экстрагента через растительный материал с целью извлечения растворимых в экстрагенте веществ. Процесс проводится в емкостях
20 различной конструкции, называемых перколяторами-экстракторами. Для повышения выхода конечного продукта используется многократная повторная перколяция сырья (реперколяция). Наиболее часто применяется способ получения экстракта коры крушины ломкой путем экстракции.

В качестве прототипа изобретения нами выбран «Способ получения экстракта коры крушины ломкой», авторское свидетельство на изобретение СССР SU №1237211. Получение экстракта коры крушины осуществляется путем экстракции сырья горячей водой (мацерации) с сахаром и последующего фильтрования на центрифуге.

Однако прототип обладает некоторыми недостатками, а именно:

- 30 - способ получения экстракта крушины ломкой для данной лекарственной формы не обеспечивает максимальный выход основных действующих веществ;
- содержание действующих веществ экстракта крушины, полученного стандартными способами, в одной таблетке не превышает 5,25 мг, что является недостаточным для желаемого фармакологического эффекта;
- 35 - в производстве используются такие вспомогательные вещества, как сахароза, что делает невозможным применение данного препарата больными, страдающими сахарным диабетом, а также пчелиный воск, который является сильным аллергеном (1,8).

Таким образом, целью изобретения является разработка эффективного способа получения экстракта коры крушины ломкой (*Frangula alnus* Mill.) для разных лекарственных форм, в частности для капсул с высоким содержанием действующих
40 веществ в сочетании со вспомогательными веществами, снижающими уровень аллергенности и дающим возможности применение данного препарата больным, страдающим сахарным диабетом.

Новизна изобретения заключается в использовании предлагаемого нами метода модифицированной мацерации, которая заключается в делении сырья на равные части,
45 настаивание частей определенное время и экстракцией на водяной бане.

Раскрытие изобретения состоит в том, что сырье измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 1 мм. Сырья делится на 3 равные части. Соотношение «сырье - экстрагент» (1:10), экстрагент - 40% этиловый спирт.

Первую часть настаивают 48 часов, вторую - 12 часов, третью - 30 мин на кипящей водяной бане. Далее сырье отжимается, извлечение отстаивается 2 суток на холоде (при температуре 8°C) для осаждения балластных веществ, затем отфильтровывается. Полученное водно-спиртовое извлечение коры крушины ломкой упаривается до густого экстракта с содержанием влаги не более 25%. В качестве вспомогательных веществ используется тальк и крахмал картофельный. В неостывший густой экстракт первоначально вводился тальк (3%), после охлаждения добавляли крахмал в соотношении 1:1.

Техническим результатом является повышение выхода действующих лекарственных веществ при получении экстракта крушины ломкой и увеличение их концентрации в густом экстракте коры крушины ломкой применением метода модифицированной мацерации с возможностью использования в таблетированном виде, а также в новой для данного препарата лекарственной форме (капсул) и введение в состав экстракта индифферентных вспомогательных веществ, которые позволят применять данный препарат людям, страдающим сахарным диабетом и различными аллергическими реакциями.

Способ осуществления предложения

Цель достигается тем, что экстракцию коры крушины ломкой осуществляют в соотношении «сырье-экстрагент» - 1:10 (экстрагент - 40% этиловый спирт), причем для получения водно-спиртового извлечения коры крушины ломкой используется предлагаемый метод модифицированной мацерации. Полученное водно-спиртовое извлечение коры крушины ломкой упаривается до густого экстракта с содержанием влаги не более 25%. В качестве вспомогательных веществ используется тальк и крахмал картофельный. В неостывший густой экстракт первоначально вводился тальк (3%), после охлаждения добавляли крахмал в соотношении 1:1.

Для сравнительной оценки эффективности предлагаемого способа с целью изучения УФ-спектров густого экстракта коры крушины ломкой в щелочно-аммиачной среде и количественного определения антраценпроизводных, точную навеску густого экстракта (0,2000 г) помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляют 15 мл 40% этилового спирта. Колбу присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане в течение 15 мин. После охлаждения до комнатной температуры раствор фильтровали через бумажный фильтр (марки «красная лента») в мерную колбу вместимостью 50 мл, избегая попадания порошка капсул на фильтр. Процедуру повторяли дважды, каждый раз фильтруя извлечение в ту же мерную колбу через тот же фильтр. Затем доводили объем раствора до метки 40% спиртом и тщательно перемешивали (раствор А).

1,0 мл раствора А помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили объем раствора до метки щелочно-аммиачным раствором, приготовленным в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи РФ XIV издания, и нагревали на кипящей водяной бане в течение 15 мин. После охлаждения измеряли оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре при аналитической длине волны 524 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали воду очищенную.

Содержание суммы антраценпроизводных в пересчете на франгулин А в густом экстракте коры крушины в мг вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D * 50 * 50 * P_c * 1000}{m * 180 * 1 * 100},$$

D - оптическая плотность испытуемого раствора;

m - масса навески содержимого капсулы, г;

P_c - средняя масса одной капсулы;

180 - удельный показатель поглощения ($E_{1\text{см}}^{1\%}$) щелочно-аммиачного раствора РСО

5 франгулина А при 524 нм.

Для количественного определения антраценпроизводных в исследуемых образцах коры крушины ломкой использовали разработанную ранее методику определения антраценпроизводных (экстрагент 40% этиловый спирт; соотношение «сырье-экстрагент» - 1:50; время экстракции - извлечение на кипящей водяной бане в течение 10 90 мин) (6). Содержание суммы антраценпроизводных в коре крушины ломкой в пересчете на франгулин А составило 9,02%.

На первоначальном этапе исследовали способ получения экстракта (2, 8):

1) фармакопейный метод мацерации - измельченное сырье с предписанным количеством экстрагента настаивают при температуре 15-20°C, периодически 15 перемешивая. Настаивание проводят в течение 7 суток.

2) предлагаемый метод модифицированной мацерации - сырье делили на 3 равные части. Первую часть настаивали 48 часов, вторую - 12 часов, третью - 30 мин на кипящей водяной бане. Далее сырье отжимали, извлечение отстаивали 2 суток на холоде (при температуре 8°C) для осаждения балластных веществ, затем отфильтровывали;

3) фармакопейный метод перколяции - включает три последовательно протекающие 20 стадии: намачивание сырья (набухание сырья), настаивание, собственно перколяция. Экстракция осуществлялась с использованием лабораторного перколятора;

4) фармакопейный метод реперколяции - проводили с использованием батареи из трех лабораторных перколяторов.

25 Результаты исследований:

Фармакопейный метод мацерации

Получали водно-спиртовое извлечение из коры крушины ломкой в соотношении «сырье - экстрагент» (1:10) (экстрагент - 40% этиловый спирт) методом мацерации. 30 Полученное водно-спиртовое извлечение коры крушины упаривали до густого экстракта с содержанием влаги не более 25 %.

В качестве вспомогательных веществ использовали тальк и крахмал картофельный. В неостывший густой экстракт первоначально вводили тальк (3%), после охлаждения добавляли крахмал в соотношении 1:1.

35 Содержание суммы антраценпроизводных в капсуле крушины ломкой в пересчете на франгулин А составило 10,98±0,02 мг.

Предлагаемый метод модифицированной мацерации. Получали водно-спиртовое извлечение из коры крушины ломкой в соотношении «сырье - экстрагент» (1:10) (экстрагент - 40% этиловый спирт) методом модифицированной мацерации. Полученное водно-спиртовое извлечение коры крушины упаривали до густого экстракта с 40 содержанием влаги не более 25 %.

В качестве вспомогательных веществ использовали тальк и крахмал картофельный. В неостывший густой экстракт первоначально вводили тальк (3%), после охлаждения добавляли крахмал в соотношении 1:1.

45 Содержание суммы антраценпроизводных в капсуле крушины ломкой в пересчете на франгулин А составило 12,95±0,01 мг.

Фармакопейный метод перколяции

Получали водно-спиртовое извлечение из коры крушины ломкой в соотношении «сырье - экстрагент» (1:10) (экстрагент - 40% этиловый спирт) методом перколяции.

Полученное водно-спиртовое извлечение коры крушины упаривали до густого экстракта с содержанием влаги не более 25 %.

В качестве вспомогательных веществ использовали тальк и крахмал картофельный. В неостывший густой экстракт первоначально вводили тальк (3%), после охлаждения добавляли крахмал в соотношении 1:1.

Содержание суммы антраценпроизводных в капсуле крушины ломкой в пересчете на франгулин А составило $11,0 \pm 0,02$ мг.

Фармакопейный метод реперколяции

Получали водно-спиртовое извлечение из коры крушины ломкой в соотношении «сырье - экстрагент» (1:10) (экстрагент - 40% этиловый спирт) методом реперколяции. Полученное водно-спиртовое извлечение коры крушины упаривали до густого экстракта с содержанием влаги не более 25 %.

В качестве вспомогательных веществ использовали тальк и крахмал картофельный. В неостывший густой экстракт первоначально вводили тальк (3%), после охлаждения добавляли крахмал в соотношении 1:1.

Содержание суммы антраценпроизводных в капсуле крушины ломкой в пересчете на франгулин А составило $11,9 \pm 0,02$ мг.

В таблице (Фиг. 1) представлены результаты количественного содержания суммы антраценпроизводных в извлечении коры крушины ломкой на спирте этиловом 40% (1:10) в зависимости от способа получения. Таким образом, наиболее эффективным способом получения густого экстракта коры крушины ломкой оказался предлагаемый нами метод модифицированной мацерации, который характеризуется более высоким выходом действующих соединений. Заявленный нами экстракт крушины ломкой в сочетании со вспомогательными веществами позволяют применять данный препарат людям, страдающим сахарным диабетом и различными аллергическими реакциями.

Преимущества нового способа получения экстракта коры крушины ломкой с использованием предлагаемого нами метода модифицированной мацерации заключаются в следующем:

- содержание действующих веществ в 0,2 г экстракта коры крушины составляет 12,95 мг, что в 2 раза превышает содержание антраценпроизводных в таблетке (0,2 г) экстракта крушины (прототип) и обеспечивает оптимальный фармакологический эффект.

- индифферентные вспомогательные вещества позволяют рекомендовать применение данной лекарственной формы людям с сахарным диабетом и различными аллергическими реакциями.

Таким образом, предлагаемый метод модифицированной мацерации для экстракции веществ из коры крушины ломкой, обеспечивает высокий выход веществ и дает возможность выпускать разные лекарственные формы, с различной дозировкой. Предлагаемый состав также пригоден для выпуска капсул с индифферентными вспомогательными веществами дает терапевтические преимущества за счет более высокой концентрации по сравнению с препаратом «Экстракта крушины в таблетках» и потенциально расширяет возможности применения в фармации.

ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

1. Государственный реестр лекарственных средств. - Т. 1. Официальное издание. М., 2008. - 1398 с.

2. Государственная фармакопея Российской Федерации: Вып. 2. / МЗ РФ. 14-е изд. - М.: Медицина, 2018. - 3262 с.

3. Государственная фармакопея Российской Федерации: Вып. 4. / МЗ РФ. 14-е изд. -

М.: Медицина, 2018. - 7019 с.

4. Куркин В.А. Фармакогнозия: Учебник для студентов фармацевтических вузов. - Изд. 2-е, перераб. и доп. - Самара: ООО «Офорт», ГОУ ВПО «СамГМУ», 2007. - 1239 с.

5 5. Куркин В.А. Основы фитотерапии: Учебное пособие для студентов фармацевтических вузов. - Самара: ООО «Офорт», ГОУ ВПО «СамГМУ Росздрави», 2009. 963 с.

6. Шмыгарева, А.А. Определение антраценпроизводных в коре крушины / В.А. Куркин А.А. Шмыгарева // Фармация. - 2010. - Т. 58, № 8. - С. 9-12.

10 7. Муравьева Д.А., Самылина И.А., Яковлев Г.П. Фармакогнозия: Учебник. - М.: Медицина, 2002. - 656 с.

8. Способ получения экстракта коры крушины ломкой» Авторское свидетельство на изобретение СССР SU 1237211 (Авторы: Л.А. Томенко, В.С. Батюк, Д.Г. Колесников, В.Ф. Кузнецова, Я.И. Хаджай, В.П. Георгиевский, Н.П. Бублик, Н.Г. Божко, И.Ф. Макаревич, Н.Ф. Комиссаренко и И.П. Ковалев).

15 9. Чуешов В.И., Чернов М.Ю., Хохлова Л.М. и др. Промышленная технология лекарств: Учебник для студентов высших учебных заведений. В 2-х т. - Т. 2 - Харьков: НФАУ МТК - Книга, 1999. - 704 с.

20 (57) Формула изобретения

Способ получения слабительного лекарственного препарата на основе экстракта коры крушины ломкой (*Frangula alnus* Mill.), полученного водно-спиртовым извлечением, отличающийся тем, что водно-спиртовое извлечение коры крушины ломкой производится делением сырья, измельченного до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 1 мм, на 3 равные части, в каждую часть добавляют экстрагент - 40% этиловый спирт при соотношении «сырье - экстрагент» 1:10, а затем первую часть настаивают 48 часов, вторую - 12 часов, третью - 30 мин на кипящей водяной бане; далее сырье отжимается, извлечение отстаивается 2 суток на холоде при температуре 8°C для осаждения балластных веществ, затем отфильтровывается;

25 полученное водно-спиртовое извлечение коры крушины ломкой упаривается до густого экстракта с содержанием влаги не более 25%, в густой экстракт вводится тальк - 3%, и после охлаждения добавляют крахмал в соотношении 1:1.

35

40

45

Фиг.1 Результаты количественного содержания суммы антраценпроизводных в извлечении коры крушины ломкой на спирте этиловом 40% (1:10) в зависимости от способа получения

№	Метод экстрагирования	Содержание суммы антраценпроизводных в пересчете на франгулин А, мг
1.	Мацерация	10,98±0,02
2.	Модифицированная мацерация	12,95±0,01
3.	Перколяция	11,00±0,02
4.	Реперколяция	11,90±0,02