



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 995700

(61) Дополнительный к патенту —

(22) Заявлено 23.05.79 (21) 2771805/28-13

(23) Приоритет — (32) 24.05.78

(31) 470204 (33) Испания

(51) М. Кл.³

A 61 K 35/78

Опубликовано 07.02.83. Бюллетень № 5

(53) УДК 615.45:615.
.7(088.8)

Дата опубликования описания 07.02.83

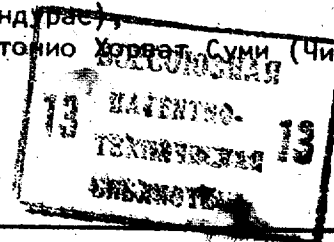
(72) Авторы
изобретения

Иностранцы

Франсиско Рамон Альварадо Сальгадо (Гондурас),
Бланка Сойла Ней Ривера (Гондурас) и Антонио Хорхе Суми (Чили)

(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Конрад Лимитед"
(Багамские острова)



(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ТЕРПЕНОВ, ОБЛАДАЮЩИХ
АНТИПСОРИАТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

1

Изобретение относится к медицине, а именно способам получения лекарственных препаратов.

Известен способ получения терпенов, обладающих противовоспалительным действием [1].

Предложен способ получения терпенов, обладающих антипсориазическим действием, который характеризуется тем, что высушенные при 50-70°C корневища и листья *Dryopteris crassirhizoma*, *Polypodium vulgare* Zinn, *Polypodium lecotomos*, *Phlebodium decumanum* J. Smith, *Polypodium aureum* Zinn, *Polypodium triseriale* и корневища *Polypodium aureum* Zinn и *Polypodium triseriale* экстрагируют метанолом, упаривают растворитель, полученный остаток обрабатывают смесью н-гексана с водой в соотношении 10:4, отстаивают и к раствору добавляют раствор 10-20%-ной гидроокиси калия в этаноле, упаривают, фильтруют, осадок промывают этанолом, растворяют в н-гексане, хроматографируют и перекристал-

2

лизуют в горячем абсолютном спирте.

Способ осуществляют следующим образом.

Корневища и листья режут на полоски в 2-3 см, листья сушат такими, как они собраны. Сушку производят непрерывно при подаче материала на вращающуюся металлическую проволочную сетку, имеющую 5 м шириной и 25 м длиной, которая движется внутри горячей камеры, при 50-70°C. При регулировании скорости вращающейся металлической проволочной сетки за 1 ч высушивают полтонны влажного материала. Сухой материал (остаточное содержание влаги ниже 5%) гранулируют в дисковой мельнице, отрегулированной так, чтобы давать частицы ϕ до 2 мм с плотностью 0,36. Экстракцию проводят с использованием любого растворителя (диэлектрическая постоянная 1,890-9,08), предпочтительно метанола, при соотношении 1:4 по объему. Полутвердый остаток экстракта берут в смесь

Н-гексана с водой (10:4), и после отстаивания к Н-гексановому раствору добавляют одну десятую от его объема 10-20% гидроокиси калия, и после периодического помешивания его оставляют стоять 6 ч. Н-Гексановая фаза нейтрализуется промывкой водой. После выпаривания остаток берут в трехкратный объем 96%-ного этанола и оставляют стоять до тех пор, пока не произойдет полное осаждение, обычно 48 ч при комнатной температуре. Осадок фильтруют через стеклянные фильтры, имеющие среднюю пористость, при всасывании, промывают его подходящими количествами 96%-ного этанола до тех пор, пока он не станет почти бесцветным, и сушат под вакуумом над гидроокисью калия или концентрированной серной кислотой. Осадок растворяют в н-гексане для получения 10% по весу раствора при комнатной температуре ($\sim 20^{\circ}\text{C}$). Раствор хроматографируют в зависимости от количества материала с элюированием н-гексаном, элюируют в первой 1-литровой фракции (по отношению к 2 л). После выпаривания до концентрации 10% н-гексановому раствору дают возможность кристаллизоваться самопроизвольно при комнатной температуре. Кристаллы фильтруют с отсасыванием, и маточные жидкости снова упаривают, получая еще одну кристаллическую массу.

Другой метод заключается в использовании нейтральной колонки на окиси алюминия Al_2O_3 (5x100 см) и элюировании н-гексаном. В данном случае элюат экстрагирует фермент, т.е. активный ингредиент. Перекристаллизация происходит в горячем абсолютном этаноле. Фармацевтические композиции приготавливают в виде обычных дозированных форм введением фермента в фармацевтические носители. Активный ингредиент (фермент) должен присутствовать в композициях в количестве, достаточном для обеспечения противопсориазной активности. Композиции предпочтительно содержат 1-100 мг активного ингредиента на одну дозированную единицу, а фармацевтический носитель может быть твердым или жидким.

Пример 1. 12 кг сухих листьев, гранулированных на сите № 10 (2,5 мм), экстрагируют 1,5 ч 10 л 96%-ного этанола при 70°C . Экстракт фильтруют и промывают 10 л 96%-ного этанола на фильтре. Отфильтрованный экстракт упаривают досуха при умеренном вакууме (20-30 мм рт. ст.). Остаток берут в смесь н-гексана и воды (15:10 л) и оставляют стоять в течение ночи в сепараторе. Водную фазу удаляют и гексановую фазу освещают 10%-ным раствором гидроокиси калия в 90%-ном этаноле (5 л). Осветленную таким образом гексановую фазу нейтрализуют с помощью промывки водой и упаривают досуха. Остаток растворяют в 500 мл 96%-ного этанола при нагревании, фильтруют и сушат (выход 50 г). Сухой осадок растворяют в 1 л н-гексана и хроматографируют на колонке из Гедурана SI-60 (100x10 см) при элюировании порциями в 1 л н-гексана. Первая 1-литровая фракция упаривается, и остаток кристаллизуется в горячем гексане, бензоле или абсолютном этаноле (выход 12 г).

Пример 2. 36 кг сухого целого растения, гранулированного на дисковой мельнице до размера, проходящего через сито № 10 (2,5 мм), непрерывно экстрагируют н-гексаном при комнатной температуре, гексановый раствор упаривают до 10 л и освещают в сепараторе 1 л 10%-ной гидроокиси калия в 90%-ном этаноле в течение ночи. Гексановую фазу нейтрализуют промывкой водой и упаривают досуха. Остаток берут в горячий бензол в достаточном количестве для получения насыщенного раствора (1 л).

Осадок отфильтровывают, охлаждают и кристаллизуют в горячем бензоле или горячем абсолютном этаноле. Кристаллический материал растворяют в н-гексане (500 мл) и хроматографируют на колонке из Гедурана SI-60 размером 5x50 см (фирмы Мери-Дармитадт) при элюировании порциями по поллитра. Две первые поллитровые фракции элюата выпаривают и кристаллизуют в горячем гексане, горячем бензоле или горячем абсолютном этаноле (выход 38 г).

Пример 3. 12 кг сухого корневища, гранулированного на дисковой мельнице до размера, проходящего через сито № 10 (2,5 мм), непрерывно экстрагируют дихлорметаном при комнатной температуре. Дихлорметан упаривают досуха, и остаток берут в 5 л н-гексана. Гексановый раствор освещают 1 л 10%-ной гидроокиси калия в 90%-ном этаноле в течение ночи, и гексановую фазу затем нейтрализуют промыванием водой и упаривают. Оста-

ток берут в 1 л н-гексана и хроматографируют на колонке из силикагеля-60 (100x10 см) с использованием н-гексана. Две первые фракции элюата упаривают, и остаток кристаллизуют в горячем н-гексане, горячем бензоле или горячем этаноле (выход 25 г).

Пример 4. При нагревании с обратным холодильником 1 ч 12 кг гранулированного и высушенного целого растения (гранулометрия 2,5 мм или сито № 10) и экстрагируют 100 л метанола при 70°C. Экстракт фильтруют и промывают на фильтре 20 л метанола. Метаноловый экстракт упаривают, и остаток берут в смесь н-гексана и воды (3:2, т. е. 30-20 л) и оставляют стоять в течение ночи в сепараторе. Водную фазу удаляют, а гексановую фазу освещают 10 л 20%-ной гидроокиси калия в 90%-ном этаноле, ее нейтрализуют промывкой водой и упаривают досуха. Остаток растворяют в 1 л горячего 90%-ного этанола и оставляют стоять при комнатной температуре 48 ч. Осадок отфильтровывают и сушат под вакуумом над гидроокисью калия. Сухой осадок растворяют в 1 л н-гексана и хроматографируют на колонке из нейтральной окиси алюминия размером 50x5 см при элюировании н-гексаном. Первые 5 л упаривают, и материал кристаллизуют в н-гексане, циклогексане, горячем бензоле и горячем абсолютном этаноле (выход 12-13 г).

Пример 5. Используют, мл:

Фернен	40
Лактоза	60

Ингредиенты смешивают, просветляют и вводят в твердые желатиновые капсулы. Капсулу, приготовленную описанным образом, вводят пациенту три раза в день.

Пример 6. Используют, мг:

Фернен	60
Сахароза	25
Крахмал	20
Тальк	5
Стеариновая кислота	5

Фернен и сахарозу смешивают и гранулируют с раствором 10% желатина. Гранулы просеивают, сушат и затем смешивают с крахмалом, тальком и стеариновой кислотой. Затем все просеивают и превращают в таблетки.

Пример 7. Используют, мг:

Фернен	50
Арахисовое масло	100

Ингредиенты смешивают и вводят в мягкие желатиновые капсулы.

Лекарственные препараты получили название Анапсос и плацебо.

Пример 8. Больной 37 лет страдал псориазом, который развивался 8 лет, болезнь была генерализована по всему телу. Больной принимал Анапсос 7 мес (400-600 мг в день), после принятия лекарства 2 мес у больного практически не осталось мест, пораженных псориазом и в настоящее время он полностью излечился от псориаза.

Пример 9. Больная 38 лет с общим псориазом, развивавшимся 4 г, начала принимать Анапсос 27 июня 1979 г, и через 1 мес состояние участков ее кожи, пораженных псориазом, значительно улучшилось. В следующее посещение клиники у нее была обнаружена ярко выраженная эритема кожи, причем из участков кожи, пораженных псориазом, и прилегающих нормальных участков были выделены *Staphylococcus aurea*.

Больная продолжала принимать Анапсос совместно с антибиотиком - триметоприм-сульфаметоксазол (12-13) 1 нед. После такого лечения последовало быстрое улучшение состояния пораженных мест. Больная продолжала принимать только Анапсос и до настоящего времени у нее не наблюдается возобновления заболевания псориазом.

Пример 10. Больная 25 лет страдала от псориаза, развивавшегося 18 лет. Она принимала Анапсос в 1968 г, и поражения псориазом исчезли. Через 6 лет заболевание возобновилось, больная принимала Анапсос, и опять наступила ремиссия. Ей прописали плацебо, которое она принимала 5 мес. Болезнь прогрессировала, и больная стала принимать Анапсос 1 мес. Однако больная далее не возвращалась в клинику и не получала никакого лечения 3 мес, в результате ее состояние ухудшилось. В это время из участков ее кожи, пораженных псориазом, и из прилегающих участков нормальной кожи были выделены *Staphylococcus aurea*. Больная принимала антибиотик 5 дней, не переставая принимать Анапсос. По прошествии 1 мес ее состояние начало улучшаться, и после двух месяцев принятия Анапсоса на ее теле не осталось участков кожи, пораженных псориазом.

Пример 11. Больной в возрасте 12 лет, страдавший псориазом 8 мес, начал применять Анапсос и по прошествии

Вии 1 мес наблюдалась значительная ремиссия участков его кожи, пораженных псориазом. После второго месяца лечения наступила почти полная ремиссия. Через два месяца из мест его кожи, пораженных псориазом, и глотки были выделены *Staphylococcus aurea*. Больной принимал антибиотик 5 дн вместе с Анапсом, и по прошествии 1 мес поражения почти полностью исчезли, и в настоящее время возобновления болезни не наблюдается.

Пример 12. Больная в возрасте 59 лет страдала псориазом, развивавшимся в течение двух лет, начала принимать Анапс и в этот же день у нее были отобраны бактериальные культуры, и был выделен *Staphylococcus aurea*. После этого она принимала антибиотик 5 дн, не прекращая принимать Анапс. Спустя 3 мес наблюдалось явное улучшение, и по прошествии 4 мес больная в основном поправилась.

Предложенный способ обеспечивает получение терпенов, обладающих антипсориазическим действием. Полученные препараты применены на 152 пациентах, страдающих псориазом, при ежедневной дозе 200 мг, что вызвало исчезновение заболевания в более, чем 80% случаев в течение 1-3 мес. Полученные фарма-

цевтические препараты высокоэффективны, нетоксичны и безвредны.

Формула изобретения

Способ получения терпенов, обладающих антипсориазическим действием, характеризующийся тем, что высушенные при 50-70°C корневища и листья *Dryopteris crassirhizoma*, *Polypodium vulgare* Zinn, *Polypodium leucotomos*, *Phlebodium decumanum* J. Smith, *Polypodium aureum* Zinn, *Polypodium triseriale* и корневища *Polypodium aureum* Zinn и *Polypodium triseriale* экстрагируют метанолом, упаривают растворитель, полученный остаток обрабатывают смесью *n*-гексана с водой в соотношении 10:4, отстаивают и к раствору добавляют раствор 10-20%-ной гидроокиси калия в этаноле, упаривают, фильтруют, осадок промывают этанолом, растворяют в *n*-гексане, хроматографируют и перекристаллизуют в горячем абсолютном спирте.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе
1. Гаммерман А.Ф. Курс фармакогнозии. Л., Медгиз, 1960, с. 125-137.

Составитель Ю. Алмазов

Редактор Н. Швыдкая Техред Ж. Кастелевич Корректор А. Гриценко

Заказ 674/50

Тираж 711

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4