



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010142826/15, 20.10.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
20.10.2010

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 20.10.2010

(43) Дата публикации заявки: 27.04.2012 Бюл. № 12

(45) Опубликовано: 27.09.2012 Бюл. № 27

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2104027 C1, 10.02.1998. RU 2175237 C2, 27.10.2001. ВЕНГЕРОВСКИЙ А.И. и др. Влияние энтеросорбентов на терапевтические эффекты гепатопротектора Максара при экспериментальном токсическом гепатите. - Хим. фармац. ж., 2000, 34, №5, с.9-11. Saratikov AS et all. Hepatoprotector properties of polyphenolic complexes from wood and cell culture of *Maackia amurensis* // *Eksp Klin Farmakol.*, 2005 Mar-Apr; 68(2):51-4.

Адрес для переписки:

115035, Москва, 3-й Кадашевский пер., 6,
стр.2, ЗАО "Центр новых технологий и
бизнеса", В.Д. Баранову

(72) Автор(ы):

Баранов Валерий Дмитриевич (RU),
Сотников Павел Степанович (RU),
Сизова Светлана Викторовна (RU),
Кулеш Надежда Ивановна (RU),
Мищенко Наталья Петровна (RU),
Федореев Сергей Александрович (RU),
Козловская Эмма Павловна (RU),
Артюков Александр Алексеевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Закрытое акционерное общество "Центр
новых технологий и бизнеса" (RU),
Учреждение Российской академии наук
Тихоокеанский институт биоорганической
химии Дальневосточного отделения
Российской академии наук (RU)

(54) СРЕДСТВО, ОБЛАДАЮЩЕЕ ГЕПАТОЗАЩИТНЫМ ДЕЙСТВИЕМ, И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической промышленности, в частности к средству, обладающему гепатозащитным действием. Средство, обладающее гепатозащитным действием, на основе экстракта растительных полифенолов из ядровой древесины маакии амурской (Максар) представляет собой водный раствор Максара в молекулярно-капсулированной форме в виде водорастворимого ассоциата с поверхностно-активным веществом, имеющим определенный

гидрофильно-липофильный баланс. Способ получения средства, обладающего гепатозащитным действием, осуществляют путем гомогенизации Максара в расплаве поверхностно-активного вещества при определенных условиях с образованием молекулярно-капсулированной формы целевого продукта. Вышеописанное средство обладает повышенной биоусвояемостью и коэффициентом гепатозащитной активности. 2 н. и 8 з.п. ф-лы, 2 ил., 1 табл., 1 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 36/48 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2010142826/15, 20.10.2010**

(24) Effective date for property rights:
20.10.2010

Priority:

(22) Date of filing: **20.10.2010**

(43) Application published: **27.04.2012 Bull. 12**

(45) Date of publication: **27.09.2012 Bull. 27**

Mail address:

**115035, Moskva, 3-j Kadashevskij per., 6, str.2,
ZAO "Tsentr novykh tekhnologij i biznesa", V.D.
Baranovu**

(72) Inventor(s):

**Baranov Valerij Dmitrievich (RU),
Sotnikov Pavel Stepanovich (RU),
Sizova Svetlana Viktorovna (RU),
Kulesh Nadezhda Ivanovna (RU),
Mishchenko Natal'ja Petrovna (RU),
Fedoreev Sergej Aleksandrovich (RU),
Kozlovskaja Ehmma Pavlovna (RU),
Artjukov Aleksandr Alekseevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Zakrytoe aktsionernoe obshchestvo "Tsentr
novykh tekhnologij i biznesa" (RU),
Uchrezhdenie Rossijskoj akademii nauk
Tikhookeanskij institut bioorganicheskoj khimii
Dal'nevostochnogo otdelenija Rossijskoj akademii
nauk (RU)**

(54) AGENT SHOWING HEPATOPROTECTIVE ACTION, AND METHOD FOR PREPARING IT

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to pharmaceutical industry, specifically to an agent showing hepatoprotective action. The agent showing hepatoprotective action of a herbal polyphenol extract of Amur maackia heartwood (Maxar) which represents an aqueous solution of Maxar in the molecular-capsulated form in the form of a water-

soluble associated with a surfactant having a specific hydrophilic-lipophilic balance. A method for preparing the agent showing hepatoprotective action by Maxar homogenisation in the melt surfactant under certain conditions to produce the molecular-capsulated form of the end product.

EFFECT: agent shows higher biological accessibility and hepatoprotective activity ratio.

10 cl, 2 dwg, 1 tbl, 1 ex

Изобретение относится к медицине, а именно к фармакологии, и может быть использовано для получения средства из природного сырья, обладающего гепатозащитным действием.

Известны средства, обладающие гепатозащитным действием, на основе многокомпонентных экстрактов биологически активных веществ природного происхождения на основе солянки холмовой, пижмы, чистотела [1], коры осины [2], экстракта лечебной грязи [3].

Однако при экстракции БАВ (биологически активных веществ) органическими растворителями недостатком является невысокая чистота целевого продукта, следовательно, опасность попадания в организм вредных веществ. Кроме того, биологическая доступность таких БАВ не всегда удовлетворительна.

Известен препарат природного происхождения на основе экстракта растительных полифенолов из маакии амурской для лечения хронических гепатитов [4].

Однако, как и все флавоноиды, он плохо растворим в воде и, следовательно, может использоваться только в виде таблеток, капсул или порошков, что требует введения вспомогательных веществ.

Известен способ получения БАВ [5], основанный на получении водорастворимых ассоциатов биологически активных компонентов со структурно дифильными вспомогательными веществами. Способ основан на приготовлении молекулярных ассоциатов между БАВ и вспомогательным дифильным компонентом - метод молекулярного капсулирования. Стабилизация комплекса осуществляется за счет взаимодействия между гидрофобной частью молекулы дифильного вспомогательного вещества и молекулами БАВ с развитой гидрофобной частью. Типичным примером такой системы является ассоциация между молекулами витаминов жирорастворимой группы и ПАВ. Водорастворимость такого стабильного молекулярного ассоциата зависит от природы полярной части молекулы ПАВ. Необходимым условием реализации такого процесса является предварительный перевод исходных компонентов в молекулярно-дисперсное состояние. В способе по патенту этот процесс реализуется за счет приготовления «горячего» раствора БАВ в расплаве вспомогательных компонент, причем температура приготовления такого раствора выбирается таким образом, чтобы при смешении компонент происходило плавление второй компоненты с получением гомогенного молекулярного раствора. Как правило, рабочая температура должна быть близка к температуре плавления второй компоненты - БАВ. Основной недостаток этого способа состоит в том, что не только молекулы вспомогательного вещества, но и молекулы БАВ должны быть структурно дифильными или вообще не иметь полярных групп (например, бета-каротин), что существенно ограничивает классы БАВ, пригодные для молекулярного капсулирования. Кроме того, проведение процесса при высоких температурах часто сопровождается термодеструкцией и/или процессами окисления.

Из существующего уровня техники известно средство и способ получения экстракта растительных полифенолов из ядровой древесины маакии амурской, обладающих гепатопротекторным действием, - наиболее близкий аналог [6].

Задача изобретения - создание средства на основе экстракта растительных полифенолов из ядровой древесины маакии амурской и способа его получения, что должно привести к повышению биоусвояемости и повышению коэффициента гепатозащитной активности.

Полифенолы из ядровой древесины маакии амурской представлены следующими изофлавонами: генистеин, даидзеин, каликозин, псевдобаптигенин, формонетин,

оробол, афромозин, текторигенин, ретузин, 5-метоксидаидзеин, 2'-гидроксиформонетин (Фиг.1, Табл.1).

| | | Таблица 1 | | | | |
|----|-----------------------|----------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|
| № | R | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ |
| 5 | Генистеин | H | H | OH | H | H |
| | Даидзеин | H | H | H | H | H |
| | Каликозин | H | H | H | OH | CH ₃ |
| | Псевдобаптигенин | H | H | H | OCH ₂ | |
| 10 | Формонетин | H | H | H | H | CH ₃ |
| | Оробол | H | H | OH | OH | H |
| | Афромозин | H | OCH ₃ | H | H | CH ₃ |
| | Текторигенин | H | OCH ₃ | OH | H | H |
| | Ретузин | OH | H | H | H | CH ₃ |
| 15 | 5-Метоксидаидзеин | H | H | OCH ₃ | H | H |
| | 2'-Гидроксиформонетин | H | H | H | H | CH ₃ |
| | | | | | CH ₃ | OH |

Также в маакии амурской присутствуют птерокарпаны - (6aR,11aR)-маакиаин, (6aR,11aR)-медикарпин, мономерные стильбены - резвератрол и пицеатаннол, димерные стильбены - сцирпусин А, сцирпусин В, маакин, маакин А, олигомерные полифенолы - изофлавоностилбен мааказин и стильбенолигнан мааколин [7-10] (Фиг.2).

Как видно на Фиг.2, соединения, входящие в состав экстракта, структурно принципиально отличаются от дифильных молекул, пригодных для получения гидрофобных ассоциатов. Максар нерастворим в неполярных углеводородных растворителях и воде и при концентрировании основная масса растворенного вещества переходит в осадок. Эффект стабилизации за счет введения полимеров носит временный характер. Растворы переходят из однородного в двухфазное состояние с выпадением избытка полифенолов в осадок.

Технический результат получают благодаря тому, что средство, обладающее гепатозащитным действием, представляет собой молекулярно-капсулированную форму (МКФ) Максара - экстракта растительных полифенолов из ядровой древесины маакии амурской, получаемую за счет создания условий при молекулярном капсулировании, при которых происходит связывание Максара с полярной частью молекул ПАВ, позволяющее стабилизировать Максар в водной среде при концентрации до 2% и более.

Сущность предлагаемого способа получения молекулярно-капсулированной водорастворимой формы Максара, позволяющего устранить вышеперечисленные недостатки прототипа и стабилизировать Максар в водной среде, состоит в том, что выбирают условия проведения процесса, в которых Максар образует ассоциаты с полярной частью наночастиц из самопроизвольно образующихся агрегатов ПАВ в водной фазе. В качестве ПАВ выбирают поверхностно-активные вещества, представляющие собой структурно-дифильные молекулы, а именно Cremophor RH-40 - Peg glyceryl trihydroxystearate (полиэтиленгликоль глицерил тригидроксистеарат - PEG-40), Cremophor EL - PEG glyceryl tricinooleat (polyethylene glycol-35glyceril triricinoleat, polyoxyl-35 castor oil - PEG-35), Cremophor® A 25 - Macrogol 25 cetostearyl ether (полиэтиленгликоля и цетостеарилового спирта эфир), Cremophor® A 6 - Macrogol 6 cetostearyl ether (полиэтиленгликоля и цетостеарилового спирта эфир), Soluplus® - polyvinyl caprolactam - polyvinyl acetate - polyethylene glycol graft copolymer (привитый сополимер поливинилкапролактама, поливинилацетата и полиэтиленгликоля), Tween-

80 (Полисорбат-80, полиэтиленгликоль сорбит моноолеат) или смеси мономерных и полимерных ПАВ. ПАВ из приведенного списка отличаются строением молекул, но имеют общий признак: значение гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ) для этих ПАВ находится в диапазоне 12-18. В качестве дополнительной стабилизации - для предотвращения преждевременного окисления активной компоненты, допускается присутствие структурно-дифильной добавки - антиоксиданта (например, аскорбилпальмитат).

Примеры конкретного выполнения

Пример 1. Способ получения МКФ максара

1.1 Способ получения МКФ Максара через раствор в расплаве ПАВ

Готовят навески ПАВ и Максара так, чтобы весовые отношения ПАВ к Максару составляли пропорцию 4:1. Отмеренную дозу ПАВ разогревают до температуры перехода в вязко-текучее состояние (40-60°C) (расплав) и постепенно добавляют при перемешивании навеску Максара до получения прозрачного однородного раствора. Полученный вязкий раствор постепенно при перемешивании вливают в воду, разогретую до 60°C. Количество воды выбирается в зависимости от навески Максара так, чтобы получить раствор по Максару 0,2-0,3%. Полученный раствор упаривают на роторном испарителе при температуре 30-40°C до заданной концентрации, оценивая количество испаренной воды. Готовую форму фильтруют сначала через префильтр для удаления возможных крупных примесей, а затем через стерилизующий фильтр 0,22 мкм и расфасовывают в стерильную тару.

1.2 Способ получения МКФ Максара через раствор в расплаве ПАВ

Готовят навески ПАВ и Максара так, чтобы весовые отношения ПАВ к Максару составляли пропорцию 5:1. Отмеренную дозу ПАВ разогревают до температуры перехода в вязко-текучее состояние (40-60°C) (расплав) и постепенно добавляют при перемешивании навеску Максара до получения прозрачного однородного раствора. Полученный вязкий раствор постепенно при перемешивании вливают в воду, разогретую до 60°C. Количество воды выбирается в зависимости от навески Максара так, чтобы получить раствор по Максару 0,2-0,3%. Полученный раствор упаривают на роторном испарителе при температуре 30-40°C до заданной концентрации, оценивая количество испаренной воды. Готовую форму фильтруют сначала через префильтр для удаления возможных крупных примесей, а затем через стерилизующий фильтр 0,22 мкм и расфасовывают в стерильную тару.

1.3 Способ получения МКФ Максара через раствор в общем растворителе

Навески ПАВ и Максара в соотношении по пп. 1.1-1.2 растворяют в очищенном этаноле до полного растворения и переводят спиртовой раствор в воду, а затем проводят упаривание в роторном испарителе аналогично п. 1.1. Готовую форму очищают и стерилизуют по п. 1.1 и расфасовывают в стерильную фазу.

1.4 Способ получения МКФ Максара со стабилизирующими антиоксидантными поверхностно-активными добавками

Готовят навески ПАВ и Максара в соотношении по пп. 1.1-1.2 и навеску антиоксидантной добавки - аскорбилпальмитата в количестве 0,2% от Максара. Аскорбилпальмитат растворяют в расплаве ПАВ при 40-60°C, а затем вводят в раствор навеску Максара. Далее поступают по п. 1.1.

1.5 Способ получения МКФ с применением в качестве ПАВ Cremophor RH 40
Поступают по п. 1.1-1.4, выбирая в качестве ПАВ Cremophor RH 40.

1.6. Способ получения МКФ с применением в качестве ПАВ Cremophor RH 40
Поступают по п. 1.1-1.4, выбирая в качестве ПАВ Cremophor RH 40.

1.7 Способ получения МКФ с применением в качестве ПАВ Твин-80

Поступают по п. 1.1-1.4, выбирая в качестве ПАВ Твин-80.

1.8 Поступают по п. 1.1-1.4, выбирая в качестве ПАВ Soluplus.

Литература

1. Патент РФ 2296579, А61К 36/66, 2007.

2. Патент РФ 2247571, А61К 35/78, 2005.

3. Авторское свидетельство РФ 1793578, А61К 35/00, 1996.

4. Патент РФ 2175237, А61К 35/78, 2000.

5. Патент РФ 2139935, С12Р 23/00, 1999.

6. Патент РФ №2104027, А61К 35/78, 1998.

7. Кулеш Н.И., Максимов О.Б., Федореев С.А., Денисенко В.А., Глазунов В.П., Покушалова Т.В., Глебко Л.И. О нативности компонентов экстрактов древесины *Maackia amurensis* // Химия природ. соединений. - 1999. - №5. - С.664-669.

8. Федореев С.А., Кулеш Н.И., Глебко Л.И., Покушалова Т.В., Веселова М.В., Саратиков А.С., Венгеровский А.И., Чучалин В.С. Препарат максар из дальневосточного растения маакии амурской // Хим.-фарм. журн. - 2004. - Т.38, №11. - С.22-26.

9. Кулеш Н.И., Василевская Н.А., Веселова М.В., Денисенко В.А., Федореев С.А. Минорные полифенолы из древесины *Maackia amurensis* // Химия природ. соединений. - 2008. - №6. - С.575-577.

10. Пат. 2104027, Российская Федерация, МКИ6 А61К 35/78. Способ получения растительных полифенолов, обладающих гепатозащитным действием / Максимов О.Б., Кулеш Н.И., Федореев С.А., Глебко Л.И., Покушалова Т.В., Степаненко Л.С., Кривошекова О.Е., Горовой П.Г., Саратиков А.С., Чучалин В.С., Власова Т.В.; заявитель и патентообладатель Тихоокеан. ин-т биоорг. химии ДВО РАН; опубл. 10.02.98, бюл. №4. - 4 с.

Формула изобретения

1. Средство, обладающее гепатозащитным действием, на основе экстракта растительных полифенолов из ядровой древесины маакии амурской (Максар), отличающееся тем, что оно представляет собой водный раствор Максара в молекулярно-капсулированной форме в виде водорастворимого ассоциата с поверхностно-активным веществом, имеющим гидрофильно-липофильный баланс в диапазоне 12-18.

2. Способ получения средства, обладающего гепатозащитным действием, на основе Максара, отличающийся тем, что процесс осуществляют путем гомогенизации Максара в расплаве поверхностно-активного вещества, имеющего гидрофильно-липофильный баланс в диапазоне 12-18, при соотношении поверхностно-активного вещества к Максару 4-5:1 в диапазоне температур 40-60°C с образованием молекулярно-капсулированной формы целевого продукта.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что в расплав поверхностно-активного вещества дополнительно вводят структурно-дифильную добавку-аскорбилпальмитат.

4. Способ по п.2, отличающийся тем, что в качестве поверхностно-активного вещества используют Cremophor RH 40.

5. Способ по п.2, отличающийся тем, что в качестве поверхностно-активного вещества используют Cremophor EL.

6. Способ по п.2, отличающийся тем, что в качестве поверхностно-активного вещества используют Cremophor A25.

7. Способ по п.2, отличающийся тем, что в качестве поверхностно-активного вещества используют Cremophor® А6.

8. Способ по п.2, отличающийся тем, что в качестве поверхностно-активного вещества используют Soluplus.

5 9. Способ по п.2, отличающийся тем, что в качестве поверхностно-активного вещества используют Твин-80.

10. Способ получения средства, обладающего гепатозащитным действием, на основе Максара по п.2, отличающийся тем, что процесс осуществляют путем
10 гомогенизации Максара в смеси расплава поверхностно-активного вещества и общего растворителя с последующим переводом такого раствора в водную фазу и последующим концентрированным до заданной концентрации путем удаления растворителя и избыточной воды.

15

20

25

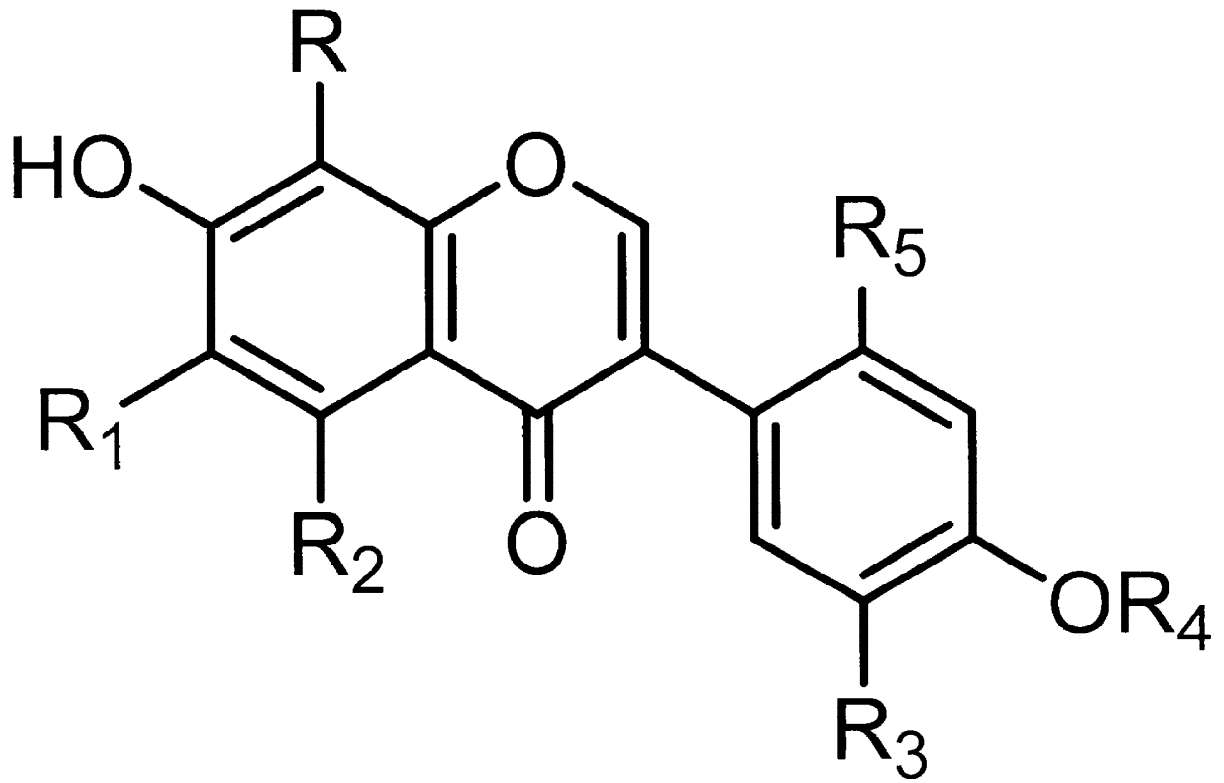
30

35

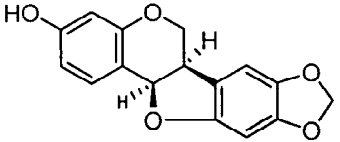
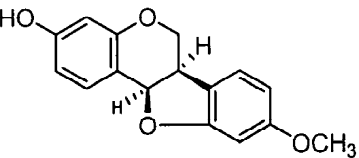
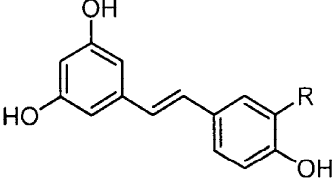
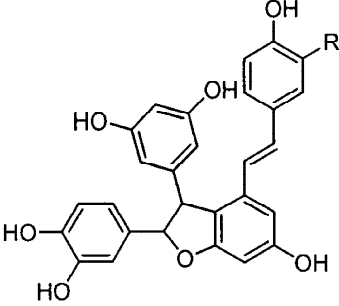
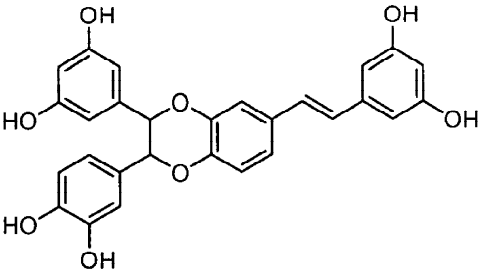
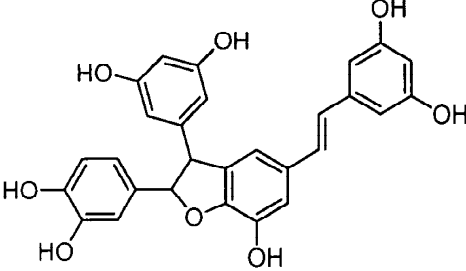
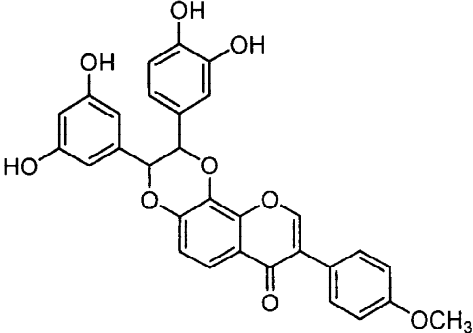
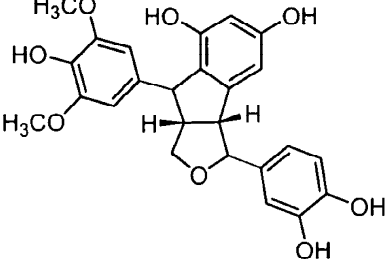
40

45

50



Фиг.1

| | | |
|--|---|---|
|  |  |  |
| <p>(6aR,11aR)-маакиаин</p> | <p>(6aR,11aR)-медикарпин</p> | <p>резвератрол R=H пицеатаннол R=OH</p> |
|  | |  |
| <p>сцирпусин А R=H сцирпусин В R=OH</p> | | <p>маакин</p> |
|  |  | |
| <p>маакин А</p> | <p>маакиазин</p> | |
|  | | |
| <p>мааколин</p> | | |

Фиг.2