



(51) МПК  
**A61K 31/122** (2006.01)  
**A61K 47/30** (2006.01)  
**A61P 9/10** (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: 2010142822/15, 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: 10.12.2013 Бюл. № 34

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2137472 C1, 20.09.1999. RU 2388491 C2, 10.05.2010. RU 2360683 C1, 10.07.2009. RU 2139935 C1, 20.10.1999. EA 003994 B1, 25.12.2003. MÜLLER RH et al. *Buparvaquone mucoadhesive nanosuspension: preparation, optimization and long-term stability*. *Int.J.Pharm.* 2002 Apr.26; 237(1-2):151-61  
 Реферат [лайн] [найдено 2013-04-18]  
 (Найдено из базы данных PubMed PMID: 11955813). WO 2010/064882 A1, 10.06.2010.

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),  
 Кольцова Евгения Александровна (RU),  
 Артюков Александр Алексеевич (RU),  
 Мищенко Наталья Петровна (RU),  
 Федореев Сергей Александрович (RU),  
 Козловская Эмма Павловна (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 КАРДИОПРОТЕКТОРНЫМ ДЕЙСТВИЕМ, И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ**

(57) Реферат:

Предложено кардиопротекторное средство на основе эхинохрома-2,3,5,6,8-пентагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинона, который получают из природного источника (плоских морских ежей) или синтетическим путем, отличающееся тем, что оно представляет собой водный раствор эхинохрома в молекулярно капсулированной форме в виде водорастворимого ассоциата с дифильным поверхностно-активным веществом, имеющим значение гидрофильно-липофильного баланса в диапазоне 12-18, и способ его получения. Показано, что молекулярные ассоциаты, полученные по

такому способу, легко растворимы в воде с образованием стабильных растворов. Заданное содержание кардиопротектора достигается путем концентрирования исходного рабочего раствора ассоциата. Это делает возможным создание кардиопротекторных водных препаратов на основе эхинохрома в виде концентрированных растворов или водорастворимых мазевых и таблетированных готовых форм, а также комплексных препаратов за счет обогащения дополнительно введенными компонентами через гидрофобную и/или водную фазу, увеличивая их биодоступность и биоэффективность. 2 н. и 11 з.п. ф-лы, 8 пр.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
**A61K 31/122** (2006.01)  
**A61K 47/30** (2006.01)  
**A61P 9/10** (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2010142822/15, 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: **10.12.2013 Bull. 34**

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),  
Kol'tsova Evgenija Aleksandrovna (RU),  
Artjukov Aleksandr Alekseevich (RU),  
Mishchenko Natal'ja Petrovna (RU),  
Fedoreev Sergej Aleksandrovich (RU),  
Kozlovskaja Ehmma Pavlovna (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 CARDIOPROTECTIVE ACTION, AND METHOD FOR PREPARING IT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: what is presented is a cardioprotective agent of echinochrome -2,3,5,6,8-pentahydroxy-7-ethyl-1,4-naphthoquinone prepared either of a natural source (sea biscuits), or synthetically, differing by the fact that it represents an aqueous solution of echinochrome in the molecularly encapsulated form, as a water-soluble associate with a diphilic surfactant having a hydrophilic-lipophilic balance within the range of 12-18, and a method for preparing it. It has been shown that the molecular associates prepared by the above

method are freely water-soluble and form stable solutions. The pre-set cardioprotector content is ensured by concentration of the initial working associate solution.

EFFECT: invention enables making the cardioprotective aqueous preparations of echinochrome in the form of the concentrated solutions or water-soluble ointment and tableted drug products, as well as the complex preparations ensured by the enrichment with the additional components via the hydrophobic and/or aqueous phase, thereby improving their bioavailability and bioefficacy.

13 cl, 8 ex

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

5 Известны средства, обладающие кардиопротекторным действием на основе экстрактов биологически активных веществ природного происхождения на основе листьев какалии копьевидной [1], экстракта растения *Serratula coronata* L.[2], экстракта листьев липы *Folia Tilia* [3].

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

15 Известен способ получения БАВ [4], 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 20 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 30 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 35 существенно ограничивает классы БАВ, пригодные для молекулярного капсулирования. Кроме того, проведение процесса при высоких температурах часто сопровождается термодеструкцией и/или процессами окисления.

40 Из существующего уровня техники известно средство - лекарственный препарат «Гистохром» для лечения острого инфаркта миокарда и ишемической болезни сердца, представляющий собой водный раствор ди- и три-натриевых солей эхинохрома, которые получают при взаимодействии эхинохрома с карбонатом натрия - наиболее близкий аналог [5]. Гистохром является высокоэффективным кардиотропным препаратом, уменьшает зону некроза на 57% у больных острым 45 инфарктом миокарда, восстанавливает сократительную способность левого желудочка, уменьшает частоту реперфузионных желудочковых аритмий и проявляет антиаритмическое действие, подавляет агрегацию эритроцитов и тромбоцитов, благоприятно влияет на клиническое течение заболевания, уменьшает частоту 50 осложнений и летальных исходов при остром инфаркте миокарда, хорошо переносится больными.

Эхинохром также является активной субстанцией для производства биологически активных добавок «Тимарин», «Хитохром-С», «Золотой рог», предназначенных для

профилактики атеросклероза, коронарной болезни сердца, улучшения липидного статуса крови, обеспечения антиоксидантной защиты организма.

Эхинохром-2,3,5,6,8-пентагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинон получают из природного источника (плоских морских ежей) или синтетическим путем. Эхинохром А обладает способностью прерывать в организме патологические процессы свободнорадикального окисления, связанные с появлением таких опасных радикалов как АФК-активных форм кислорода. Эхинохром А способен связывать и выводить из биохимических реакций наиболее опасные свободные микроэлементы ( $Fe^{++}$ ,  $Fe^{++}$ ,  $Cu^{++}$ ). Падение уровня АФК под воздействием эхинохрома А снижает риск появления многих наиболее опасных заболеваний человека, стабилизирует мембраны клеток, подавляя перекисное окисление липидов, способствует продлению активного образа жизни и долголетию.

Задача изобретения - создание средства на основе 2,3,5,6,8-пентагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинона (Эхинохрома) из плоских морских ежей и способа его получения, что должно привести к повышению биоусвояемости и повышению коэффициента кардиопротекторного действия.

Эхинохром структурно принципиально отличается от дифильных молекул, пригодных для получения гидрофобных ассоциатов. Эхинохром нерастворим в неполярных углеводородных растворителях и воде (растворимость в воде ~1 мМ) 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 образованием осадка.

Технический результат получают благодаря тому, что средство, обладающее кардиопротекторным действием, представляет собой молекулярно-капсулированную форму (МКФ) Эхинохрома из плоских морских ежей, получаемую за счет создания условий при молекулярном капсулировании, при которых происходит связывание Эхинохрома с полярной частью молекул ПАВ, позволяющее стабилизировать Эхинохром в водной среде при концентрации до 0,5% и более.

Сущность предлагаемого способа получения молекулярно-капсулированной водорастворимой формы Эхинохрома, позволяющего устранить выше перечисленные недостатки прототипа и стабилизировать Эхинохром в водной среде состоит в том, что выбирают условия проведения процесса, в которых Эхинохром образует ассоциаты с полярной частью наночастиц из самопроизвольно образующихся агрегатов дифильных ПАВ в водной фазе.

В качестве ПАВ выбирают структурно дифильные поверхностно-активные вещества, а именно Cremophor RH-40 - Peg gliceryl trihydroxystearate (полиэтиленгликоль глицерил тригидроксистеарат - PEG-40), Cremophor EL - PEG glyceryl tricinoleat (polyethylene glycol-35glyceryl tricinoleat, 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, полиэтилен гликоль 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, аскорбиновой кислоты, аскорбилпальмитата).

Примеры конкретного выполнения.

Пример 1. Способ получения МКФ эхинохрома.

1.1 Способ получения МКФ эхинохрома через раствор в общем растворителе.

Навески ПАВ и эхинохрома в соотношении 1:4 растворяют в очищенном этаноле до полного растворения и переводят спиртовой раствор в воду, а затем проводят упаривание в 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 Поступают по п.1.1, используя вместо воды боратный буферный раствор (0,1 М, рН=7,6).

1.3 Способ получения МКФ эхинохрома со стабилизирующими добавками.

Поступают по п.1.1, добавляя в раствор готовой молекулярно-капсулированной формы аскорбиновую кислоту в соотношении эхинохром:аскорбиновая кислота 1:0,1.

1.4 Поступают по п.1.1, добавляя в раствор готовой молекулярно-капсулированной формы вводят аскорбиновую кислоту в соотношении эхинохром:аскорбиновая кислота 1:0,3.

1.5 Способ получения МКФ Эхинохрома через раствор в расплаве ПАВ.

Готовят навески ПАВ и Эхинохрома так, чтобы весовые отношения ПАВ к эхинохрому 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 эхинохрома 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 эхинохрома так, чтобы получить раствор по эхинохрому 0,05-0,1%.

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.

1.6 Способ получения МКФ Эхинохрома через раствор в расплаве ПАВ.

Готовят навески ПАВ и Эхинохрома так, чтобы весовые отношения ПАВ к эхинохрому 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 эхинохрома 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 эхинохрома так, чтобы получить раствор по эхинохрому 0,05-0,1%.

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.

1.7 Способ получения МКФ эхинохрома со стабилизирующими добавками.

Готовят навески ПАВ и эхинохрома в соотношении по пп.1.5-1.6 и навеску стабилизирующей добавки - аскорбилпальмитата в количестве 0,2% от эхинохрома. Аскорбилпальмитат растворяют в расплаве ПАВ при 40-60°C, а затем вводят в раствор навеску эхинохрома. Далее поступают по п.1.5.

1.8 Способ получения МКФ с применением в качестве ПАВ Cremophor RH 40.

Поступают по п.1.1-1.8, выбирая в качестве ПАВ Cremophor RH 40.

1.9 Способ получения МКФ с применением в качестве ПАВ Твин - 80. Поступают по п.1.1-1.8, выбирая в качестве ПАВ Твин - 80.

1.10 Способ получения МКФ с применением в качестве ПАВ Soluplus. Поступают по п.1.1-1.4, выбирая в качестве ПАВ Soluplus.

1.11 Способ получения МКФ с применением в качестве ПАВ Cremophor EL.

Поступают по п.1.5-1.7, выбирая в качестве ПАВ Cremophor EL в соотношении ПАВ: эхинохром 5:1.

1.12 Способ получения МКФ с применением в качестве ПАВ Cremophor A25

Поступают по п.1.5-1.7, выбирая в качестве ПАВ Cremophor A25 в соотношении ПАВ:эхинохром 5:1.

1.13 Способ получения МКФ с применением в качестве ПАВ Cremophor A6.

Поступают по п.1.5-1.7, выбирая в качестве ПАВ Cremophor A6 в соотношении ПАВ: эхинохром 5:1.

Литература

1. Патент РФ 2240814 А61К 35/78, 2004.

2. Патент РФ 2321420 А61К 36/28, 2008.

3. Патент РФ 2213570 А61К 35/78, 2003.

4. Патент РФ №2139935 С12Р 23/00, 1999.

5. Патент РФ №2137472 А61К 31/05, 1999.

#### Формула изобретения

1. Средство, обладающее кардиопротекторным действием, на основе эхинохрома - 2,3,5,6,8-пентагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинона, который получают из природного источника (плоских морских ежей) или синтетическим путем, отличающееся тем, что оно представляет собой водный раствор эхинохрома в молекулярно-капсулированной форме в виде водорастворимого ассоциата с дифильным поверхностно-активным веществом, имеющим значение гидрофильно-липофильного баланса в диапазоне 12-18.

2. Способ получения средства, обладающего кардиопротекторным действием, на основе эхинохрома, отличающийся тем, что получение молекулярно-капсулированной формы водорастворимого ассоциата осуществляют путем гомогенизации эхинохрома и дифильного поверхностно-активного вещества, имеющего гидрофильно-липофильный баланс в диапазоне 12-18, в общем растворителе, например этаноле, с последующим переводом такого раствора в водную фазу и концентрированием путем испарения растворителя и воды.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что в раствор готовой молекулярно-капсулированной формы вводят стабилизирующие добавки.

4. Способ по п.2, отличающийся тем, что в качестве стабилизирующей добавки используют аскорбиновую кислоту.

5. Способ по п.2, отличающийся тем, что процесс осуществляют путем гомогенизации эхинохрома в расплаве поверхностно-активного вещества при соотношении поверхностно активного вещества к эхинохрому 4-5:1 в диапазоне температур 40-60°C.

6. Способ по п.2, отличающийся тем, что в расплав поверхностно-активного вещества дополнительно вводят добавки для стабилизации эхинохрома в форме молекулярно-капсулированного ассоциата в водной фазе.

7. Способ по п.2, отличающийся тем, что в качестве стабилизирующей добавки

используют аскорбилпальмитат.

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

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

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

10 11. Способ по п.2, отличающийся тем, что в качестве поверхностно-активного вещества используют Cremophor® A6.

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

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

20

25

30

35

40

45

50