**жаропонижающее средство и способ его получения** (№патента 2431495)

|  |  |
| --- | --- |
| Классы МПК: | [A61K36/76](http://www.freepatent.ru/MPK/A/A61/A61K/A61K36/A61K3676) Salicaceae (семейство ивовых), например тополь [A61K129/00](http://www.freepatent.ru/MPK/A/A61/A61K/A61K129) Содержащие кору или полученные из нее [A61P29/00](http://www.freepatent.ru/MPK/A/A61/A61P/A61P29)  Анальгетики нецентрального действия, жаропонижающие или противовоспалительные средства, например противоревматические средства; нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) |
| Автор(ы): | Юдина Наталья Васильевна (RU), Буркова Валентина Николаевна (RU), Боев Сергей Григорьевич (RU) |
| Патентообладатель(и): | Общество с ограниченной ответственностью "Биолит" (RU), Институт химии нефти Сибирского отделения Российской Академии наук (RU) |
| Приоритеты: | подача заявки: 2008-11-19  публикация патента: 20.10.2011 |

Изобретение относится к фармацевтической промышленности, в частности жаропонижающему средству. Описано жаропонижающее средство на основе коры осины, измельченной до определенных размеров, и способ получения средства, обладающего жаропонижающим действием. Средство характеризуется повышенным содержанием биологически активных веществ - салицина - и обладает повышенным жаропонижающим действием. 2 н.п. ф-лы, 2 табл.

Изобретение относится к медицине и может быть использовано для получения лекарственного средства из растительного сырья, обладающего жаропонижающим действием.

Лихорадка, сопровождающая воспаление, представляет собой реакцию нервно-гуморального аппарата терморегуляции человека на раздражители инфекционной и неинфекционной природы. Большинство синтетических анальгезирующих и нестероидных препаратов, оказывающих противовоспалительное действие, обладают жаропонижающим эффектом. Ряд препаратов - производных пиразолона, производных парааминофенола, а также некоторые салицилаты применяются преимущественно как анальгетические и жаропонижающие, объединенные в группу анальгетиков-антипиретиков (Машковский М.Д. Лекарственные средства).

Известно жаропонижающее средство в виде ректальных суппозиториев, содержащее анальгин. Основой является жир кондитерский твердый (патент РФ № 2129599). Болеутоляющим, жаропонижающим и противовоспалительным действием, аналогичным действию ацетилсалициловой кислоты, обладает препарат «триаспин», представляющий соль ацетилсалициловой кислоты с трисамином (патент РФ № 92002612). Основным недостатком синтетических препаратов при их длительном использовании является их токсическое действие, проявляющееся в аллергических реакциях, развитии гастрита, в ингибировании агрегации тромбоцитов и т.д.

Из средств растительного происхождения наиболее часто применяют различные спиртовые настойки, включающие клюквенный морс, корицу, липу, кориандр, сахарный сироп и др. (патент РФ № 2129599). Недостатком таких средств является слабый жаропонижающий эффект от их применения.

Наиболее близким в области применения является известное с давних времен средство растительного происхождения из коры ивы, обладающее жаропонижающим действием (Лекарственные средства. Машковский М.Д.). Из коры ивы извлекается гликозид салицина. Недостатком его является низкая концентрация салицина в экстракте и, следовательно, недостаточно высокая эффективность жаропонижающего действия.

Для подготовки растительного сырья известны способы получения высокодисперсных порошков из коры древесины путем дезинтеграторной обработки (Химия растит, сырья. 2000, № 1, с.95-100, 4), повышения эффективности процесса измельчения пищевых материалов за счет осуществления двустадийного процесса их измельчения (патент РФ № 2124945).

Наиболее близким по техническому решению является способ тонкого измельчения в планетарной мельнице, включающий 2 стадии помола. Грубое измельчение исходного материала осуществляется в прилегающей к загрузочному концу начальной части барабана мелющими телами определенной формы, тонкое измельчение проводится в начале разгрузочной части помольных барабанов, что позволяет измельчать пищевые материалы с податливой пластической структурой (патент РФ № 2124945). Однако измельчение сырья до микрометровых размеров частиц не позволяет в полной мере извлечь биологически активные вещества.

Задача изобретения - создание жаропонижающего средства и способа его получения из растительного сырья, не обладающего токсическим действием, повышение эффективности биологического действия, повышение в целевом продукте содержания биологически активных веществ - салицина.

Жаропонижающее средство на основе измельченной коры осины представляет собой порошок наноразмерных частиц 50-90 нм.

Технический результат получают благодаря тому, что кору осины, заготовленную в период сокодвижения, измельчают в ножевой мельнице размером частиц 1-2 мм, после ее сушки до влажности 8-10% нанодиспергируют в мельнице роликового типа, обеспечивающей помол до размера частиц 50-90 нм. Время пребывания сырья в зоне обработки составляет 8-24 с. Механическую обработку проводят в среде воздуха. В нанодиспергированном порошке коры осины водной экстракцией определяли количество экстрактивных веществ, в которых методом высокоэффективной жидкостной хроматографии установили содержание салицина.

В таблице 1 приведены экспериментальные данные по нанодиспергированию коры осины.

Пример 1. Кору осины предварительно сушат до влажности 8 мас.%, измельчают в ножевой мельнице и просеивают через сита частицы размером до 1 мм. Для определения содержания салицина в коре осины выделяют из нее водой экстрактивные вещества, с последующим определением массовой доли салицина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Регистрацию аналитического сигнала салицина проводят при градиентном элюировании с помощью ультрафиолетового детектора. В табл.1 показано, что выход экстрактивных водорастворимых веществ (13,6%) и салицина (0,5%) низкий.

Пример 2. Кору осины предварительно измельчают в ножевой мельнице, сушат до влажности 6 мас.%. Сырье в количестве 1 кг помещают в мельницу роликового типа. Диспергирование проводят в воздушной среде в течение 8 с до размера частиц 150 нм. Выход экстрактивных веществ и содержание салицина определяют по методике, приведенной в примере 1. В табл.1 показано, что увеличение выхода экстрактивных веществ более чем в 2 раза и при этом, соответственно, повышается количество салицина.

Пример 3. Кору осины предварительно измельчают в ножевой мельнице, сушат до влажности 8 мас.%. Сырье в количестве 1 кг помещают в мельницу роликового типа. Диспергирование проводят в воздушной среде в течение 8 с до размера частиц 150 нм. Выход экстрактивных веществ и содержание салицина определяют по методике, приведенной в примере 1. В табл.1 показано, что выход экстрактивных веществ и салицина выше, чем при влажности сырья 6 мас.%. Увеличение влажности сырья повышает выход биологически активных веществ.

Пример 4. Кору осины предварительно измельчают в ножевой мельнице, сушат до влажности 8 мас.%. Сырье в количестве 1 кг помещают в мельницу роликового типа. Диспергирование проводят в воздушной среде в течение 12 с до размера частиц 90 нм. Выход экстрактивных веществ и содержание салицина определяют по методике, приведенной в примере 1. В табл.1 показано, что выход экстрактивных веществ возрастает в 3 раза по сравнению с необработанным сырьем.

Пример 5. Кору осины предварительно измельчают в ножевой мельнице, сушат до влажности 10 мас.%. Сырье в количестве 1 кг помещают в мельницу роликового типа. Диспергирование проводят в воздушной среде в течение 12 с до размера частиц 50 нм. Выход экстрактивных веществ и содержание салицина определяют по методике, приведенной в примере 1. В табл.1 показано значительное увеличение выхода экстрактивных веществ и салицина.

Пример 6. Кору осины предварительно измельчают в ножевой мельнице, сушат до влажности 10 мас.%. Сырье в количестве 1 кг помещают в мельницу роликового типа. Диспергирование проводят в воздушной среде в течение 18 с до размера частиц 50 нм. Выход экстрактивных веществ и содержание салицина определяют по методике, приведенной в примере 1. В табл.1 показано максимальное увеличение выхода экстрактивных веществ и салицина.

Пример 7. Кору осины предварительно измельчают в ножевой мельнице, сушат до влажности 12 мас.%. Сырье в количестве 1 кг помещают в мельницу роликового типа. Диспергирование проводят в воздушной среде в течение 18 с до размера частиц 90 нм. Выход экстрактивных веществ и содержание салицина определяют по методике, приведенной в примере 1. В табл.1 показано увеличение выхода экстрактивных веществ и салицина.

Пример 8. (пр.) Кору осины предварительно измельчают в ножевой мельнице, сушат до влажности 10 мас.%. Сырье в количестве 1 кг помещают в мельницу планетарного типа. Диспергирование проводят в воздушной среде в течение 2 мин до размера частиц 1 мкм. Выход экстрактивных веществ и содержание салицина ниже, чем в заявленном способе (табл.1).

Как видно из примеров, механическая обработка коры осины в мельнице роликового типа с измельчением сырья до размера частиц 50-90 нм позволяет в полной мере разрушить межмолекулярные и межагрегативные связи компонентов и перевести в свободное состояние биологически активные вещества.

В эксперименте на 40 беспородных крысах-самцах массой 220-250 г подтвержден выраженный жаропонижающий эффект средства на основе порошка наноизмельченной коры осины. Объектом исследования служила измельченная до наноразмеров кора осины в дозе 250 мг/г. В качестве препарата сравнения использовали ацетилсалициловую кислоту производства Bayer (Германия) в дозе 250 мг/кг, кору осины, измельченную до миллиразмера (сырье, просеивающееся через сито с размером отверстий 1 мм, в дозе 250 мг/кг. Контрольным животным вводили эквиобъемное количество растворителя - воду очищенную. Результаты исследований обрабатывали, используя параметрический (t-критерий Стьюдента) и непараметрические (U-критерий Манна-Уитни) методы с определением средней арифметической (X) и ее стандартной ошибки (m). Значимость различий считали достоверной при P t, Pu<0,05 (1, 2). Расчеты проводили с использованием программы Statistica 6.0 для Windows.

Через 17 часов после введения пирогена температура животных в контрольной группе превысила нормальную на 1,08°C, через 18 часов наблюдался наибольший подъем, равный в среднем на 1,25°C, затем происходило постепенное снижение температуры тела (табл.2).

Применяемые в качестве препаратов сравнения ацетилсалициловая кислота и суспензия коры осины миллиразмера через 3 часа после введения достоверно снижали повышенную температуру в среднем на 0,36-0,37°C, через 6 часов - на 0,82-0,86°C (табл.2).

Снижение температуры тела происходило наиболее интенсивно у животных, получавших суспензию коры осины, полученную с помощью нанотехнологии. Через 2 часа после введения суспензии коры осины, полученной с помощью нанотехнологии, температура достоверно снижалась на 0,36°C, через 6 часов - на 1,02°C и достигала нормальных показателей (табл.2).

Таким образом, в результате исследований максимальный эффект нормализации температуры был выражен в группе животных, получавших суспензию коры осины, полученной с помощью нанотехнологии. Полученные результаты позволяют утверждать, что все исследуемые препараты обладают жаропонижающим эффектом.

|  |
| --- |
| Таблица 1 |
| Влияние условий нанодиспергирования на выход салицина из коры осины |
| № | Влажность сырья, мас.% | Время | Размеры | Содержание | Содержание |
| жаропонижающее средство и способ его получения, патент № 2431495 | обработки, с | частиц сырья | экстрактивных | салинина, |  |
| жаропонижающее средство и способ его получения, патент № 2431495 | жаропонижающее средство и способ его получения, патент № 2431495 | веществ, % | % |  |  |
| 1 | 8 | 0 | 1 мм | 13,6 | 0,5 |
| 2 | 6 | 8 | 150 нм | 29,5 | 0,7 |
| 3 | 8 | 8 | 150 нм | 32,0 | 0,8 |
| 4 | 8 | 12 | 90 нм | 48,0 | 1,1 |
| 5 | 10 | 12 | 50 нм | 55,1 | 12 |
| 6 | 10 | 18 | 50 нм | 60,4 | 1,3 |
| 7 | 12 | 18 | 90 нм | 49,1 | 1,0 |
| 8 (пр.) | 10 | 2 мин | 1 мкм | 28,1 | 0,7 |

|  |
| --- |
| Таблица 2 |
| Жаропонижающий эффект суспензии коры осины, полученной с помощью нанотехнологии (Х±m) |
| Время, часы | Контрольные животные, t°C тела | Ацетилсалициловая кислота, 250 мг/кг, t°C тела | Кора осины,  наноразмер, 250 мг/кг, t°C тела | Кора осины, миллиразмер, 250 мг/кг, t°C тела |
| - | 37,72±0,10 | 37,79±0,08 | 37,78±0,07 | 37,77±0,07 |
| - | жаропонижающее средство и способ его получения, патент № 2431495 | Введение | пирогена | жаропонижающее средство и способ его получения, патент № 2431495 |
| 17 | 38,80±0,10 1 | 38,73±0,12 1 | 38,80±0,07 1 | 38,79±0,07 1 |
| - | Вода очищенная | Ацетилсалициловая кислота, 250 мг/кг | Кора осины, наноразмер, 250 мг/кг | Кора осины, миллиразмер, 250 мг/кг |
| 18 | 38,97±0,13 1 | 38,62±0,12 1 | 38,62±0,08 1 | 38,75±0,07 1 |
| 19 | 38,95±0,14 1 | 38,48±0,11 1 | 38,44±0,08 1,2 | 38,63±0,07 1 |
| 20 | 38,92±0,14 1 | 38,37±0,12 1,2 | 38,28±0,07 1,2 | 38,42±0,07 1,2 |
| 21 | 38,87±0,14 1 | 38,17±0,12 1,2 | 38,08±0,05 1,2 | 38,25±0,06 1,2 |
| 22 | 38,80±0,15 1 | 37,97±0,11 2 | 37,86±0,04 2 | 38,08±0,05 1,2 |
| 23 | 38,65±0,14 1 | 37,87±0,11 2 | 37,78±0,03 2 | 37,97±0,05 1,2 |
| Примечание: |  |  |  |  |
| 1 - достоверное различие (р<0,05) по сравнению со значением t°C тела животного до введения пирогена; |  |  |  |  |
| 2 - достоверное различие (р<0,05) по сравнению со значением t°C тела животного через 17 часов после введения пирогена. |  |  |  |  |
| Количество животных в экспериментальных группах = 10. |  |  |  |  |

|  |  |
| --- | --- |
| Условия обработки | Содержание, мас.% |
| жаропонижающее средство и способ его получения, патент № 2431495 | ВРВ | инулина | аспарагина |
| Без обработки | 47,4 | 19,6 | 2,3 |
| 38°C, воздух | 69,5 | 23,4 | 5,3 |
| азот | 58,4 | 25,6 | 4,8 |
| Вакуумная сушка | 56,3 | 28,2 | 4,9 |
| 6 с | 61,0 | 24,3 | 4,9 |
| 12 с | 59,5 | 27,7 | 4,7 |
| 18 с | 62,9 | 35,3 | 5,2 |
| АПФ | 67,4 | 24,1 | 4,8 |
| ЦМА | 62,1 | 32,2 | 5,1 |

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Жаропонижающее средство на основе растительного сырья, отличающееся тем, что оно представляет собой порошок из коры осины, измельченной до размеров 50-90 нм.

2. Способ получения средства, обладающего жаропонижающим действием, путем сушки и измельчения растительного сырья, воздействуя на сырье мелющими телами, отличающийся тем, что кору осины сушат до остаточной влажности 10-12 мас.%, измельчают в мельницах планетарного типа, обеспечивающих ускорение мелющих тел, например шаров, до 400 м/с2 в среде воздуха в течение 8-18 с до размеров 50-90 нм.