



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 039 568** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **A 61 K 35/78**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 5060154/14, 25.08.1992

(46) Дата публикации: 20.07.1995

(56) Ссылки: Canadien J. f Chemistry x. 45, 1967, p.969.

(71) Заявитель:

Институт химии растительных веществ АН
Республики Узбекистан (UZ)

(72) Изобретатель: Садилов Алимджан

Заирович[UZ],
Арипов Хамидулла
Нигматович[UZ], Джахангиров Фарход
Набиевич[UZ], Шакиров Талат
Тайббекович[UZ], Тельнов Владимир
Андреевич[UZ], Галаутдинова Римма
Марвановна[UZ], Режепов
Джумадулла[UZ], Усманова Слухан
Кучкаровна[UZ], Быков Валерий
Алексеевич[RU], Зайко Леонид
Николаевич[RU], Буданова Галина
Васильевна[RU], Шретер Алексей
Иванович[RU]

(73) Патентообладатель:

Институт химии растительных веществ АН
Республики Узбекистан (UZ)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СРЕДСТВА, ОБЛАДАЮЩЕГО АНТИАРИТМИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

(57) Реферат:

Использование: изобретение относится к медицине, а именно к химико-фармацевтической промышленности, и касается способа получения средства, обладающего антиаритмическим действием. Целью изобретения является увеличение выхода. Сущность изобретения заключается в 8-кратной экстракции высушенных и измельченных корневищ борца северного 75 80%-ным этиловым спиртом в соотношении 1

2,2 2,6, упаривание проводят до 10% первоначального объема и осаждают алкалоиды до pH 9 10 и растворяют их в 10%-ном растворе серной кислоты, промывают хлороформом, а очистку суммы алкалоидов проводят обработкой упаренного концентрата этиловым спиртом и бромистоводородную соль алкалоидов перекристаллизовывают из метанола. Технический результат заключается в увеличении выхода до 75% 2 табл.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 039 568** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **A 61 K 35/78**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 5060154/14, 25.08.1992

(46) Date of publication: 20.07.1995

(71) Applicant:
Institut khimii rastitel'nykh veshchestv AN
Respubliki Uzbekistan (UZ)

(72) Inventor: Sadikov Alimdzhan Zairovich[UZ],
Aripov Khamidulla
Nigmatovich[UZ], Dzhakhangirov Farkhod
Nabievich[UZ], Shakirov Talat
Tajbbekovich[UZ], Tel'nov Vladimir
Andreevich[UZ], Galautdinova Rimma
Marvanovna[UZ], Rezhepov
Dzhumadulla[UZ], Usmanova Slukhan
Kuchkarovna[UZ], Bykov Valerij
Alekseevich[RU], Zajko Leonid
Nikolaevich[RU], Budanova Galina
Vasil'evna[RU], Shreter Aleksej Ivanovich[RU]

(73) Proprietor:
Institut khimii rastitel'nykh veshchestv AN
Respubliki Uzbekistan (UZ)

(54) **PROCESS FOR MANUFACTURING ANTIARRHYTHMIC COMPOSITION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: this process prescribes eight times extracting dried and ground roots of northern aconite using 75 to 80-percent solution of ethyl alcohol to be taken in ratio of 1:2.2 to 2.6, evaporating stock to 10 percent of original volume, precipitating alkaloids to pH value of about

9 to 10, dissolving alkaloids in 10-percent solution of sulfuric acid, washing stock in chloroform, purifying alkaloids by treating vaporized concentrate with ethyl alcohol, and finally recrystallizing alkaloid bromide from methanol. EFFECT: yield of desired product increased to 75.2 tbl

Изобретение относится к медицине, а именно к получению лекарственных препаратов из растительного сырья, в частности к способу получения средства, обладающего антиаритмическим действием.

Известен способ получения лаппаконитина из корневищ борца северного.

Этот способ взят в качестве прототипа, как наиболее близкий по технической сущности и достигаемому результату к изобретению.

По этому способу препарат, обладающий антиаритмическим действием, получают путем 8-кратной экстракции корневищ борца северного метанолом, упаривания объединенного экстракта досуха, растворения упаренного остатка в серной кислоте, фильтрации, промывании эфиром, подщелачивания серно-кислого экстракта карбонатом натрия до pH 9-10, экстракции алкалоидов хлороформом, упаривания хлороформного слоя, растворения в бензоле, его очистки на оксиде алюминия, элюирования алкалоидов бензолом, упаривания элюата, обработки серным эфиром, растворения в спирте и осаждения алкалоидов 5%-ным раствором бромистоводородной кислоты.

Недостатками этого способа являются: низкий выход средства, обладающего антиаритмическим действием; большой расход вредных для здоровья органических растворителей (метанол, эфир, бензол и др.).

Технический результат изобретения заключается в увеличении выхода целевого продукта, упрощении технологического процесса, снижении расхода большого количества дорогостоящих, вредных для здоровья обслуживающего персонала органических растворителей, исключении из технологического цикла пожароопасного и взрывоопасного серного эфира, а также бензола.

Предложение заключается в том, что экстракцию проводят 75-85%-ным этанолом при соотношении 1:2,2-2,6. Упаривание проводят до 10% от первоначального объема и осаждают алкалоиды подщелачиванием до pH 9-10 и растворяют их в 10% -ном растворе серной кислоты, промывают хлороформом, а очистку суммы алкалоидов осуществляют обработкой упаренного концентрата этиловым спиртом и бромистоводородную соль алкалоидов перекристаллизовывают из метанола.

Пример 1. 2 кг измельченного сырья (фаза конец плодоношения) корневищ борца северного экстрагируют 8-кратно настаивания 80%-ным раствором этилового спирта. На первую экстракцию подают 5 л экстрагента, настаивают в течение 10 ч, после чего сливают 2,5 л экстракта, после настаивания в течение 10 ч сливают 2,5 л экстракта. Далее проводят третье восьмое извлечение алкалоидов с настаиванием в течение соответственно 8,8,6,6,4,4 часов. Экстракты объединяют и сгущают под вакуумом при 40-50°C до остатка, составляющего 10% от первоначального объема экстракта (2,0 л). Упаренный экстракт фильтруют и подщелачивают насыщенным раствором соды (Na_2CO_3) до pH 9-10. Выпавший осадок в виде смолы отделяют и растворяют в 10%-ном растворе серной кислоты (1,5 л). Серно-кислый раствор

алкалоидов промывают 2 раза (по 0,5 л) хлороформом и подщелачивают до pH 9-10, извлекают 4 раза (по 1 л), хлороформ упаривают, получают сухой остаток суммы алкалоидов в количестве 105 г. 105 г суммы алкалоидов обрабатывают 200 мл этилового спирта и отделяют фильтрованием выпавшую в осадок смесь алкалоидов, которую в спиртовой среде обрабатывают 5% -ным раствором бромистоводородной кислоты до pH 3-1. Выпавшую в осадок бромистоводородную соль алкалоидов отделяют, промывают спиртом и перекристаллизовывают из метанола, получают препарат, обладающий антиаритмическим действием.

Выход 10,5 г или 75% от содержания в сырье.

По предложенному способу выход средства, обладающего антиаритмическим действием, увеличивается на 29%. Получают 10,5 г или 75% от содержания в сырье.

Пример 2. 2 кг измельченного сырья экстрагируют методом настаивания 8-кратно 75% -ным раствором этилового спирта. Дальнейшую обработку проводят как в примере 1. Выход 10,1 г или 72% от содержания в сырье.

Химико-аналитические характеристики полученного препарата.

Описание. Белый или белый со слегка кремоватым оттенком кристаллический порошок.

Растворимость. Медленно и мало растворим в воде, медленно и очень мало растворим в 95%-ном спирте и хлороформе, умеренно растворим в спирте. (ГФ XI вып.1 с. 175). Раствор препарата в метиловом спирте слегка флуоресцирует.

Подлинность. Ультрафиолетовый спектр 0,02%-ного раствора препарата в области от 275 до 320 нм имеет максимум поглощения при (298 ± 2) нм.

К 1 мл 0,5%-ного водного раствора препарата прибавляют 2 капли раствора кислоты кремневольфрамовой, выпадает белый осадок (реакция на алкалоиды).

1 мл 0,5% -ного раствора препарата дает характерную реакцию на бромиды (ГФ XI, вып.1, с. 159).

На пластинке "Силуфол" УФ-254 в системе хлороформ-бензол-диэтиламин (10: 40: 3) при просматривании в УФ-свете при длине волны 254 нм должно быть пять пятен:

- 1 лейконин, R_f 0,45
- 2 лаппаконитин, R_f 0,38;
- 2 дезацетиллаппаконитин R_f 0,32;
- 4 N-ацетилсепаконитин, R_f 0,25;
- 5 раноконитин, R_f 0,21.

Способ получения средства антиаритмического действия иллюстрируется следующим примером.

Пример 2. 2 кг измельченного сырья экстрагируют путем настаивания.

Экспериментальными исследованиями установлено, что препарат является высокоэффективным противоаритмическим средством при различных формах нарушения ритма сердца. Положительным качеством препарата по сравнению с известными антиаритмическими средствами является отсутствие гипотензивного, отрицательного инотропного действия на ткань миокарда и практически не влияет на функции синусового

узла и не изменяет проводимости и высокой эффективности при приеме перорально и внутривенно.

Препарат антиаритмического действия состоит из смеси бромистоводородных солей алкалоидов корневищ травы борца северного, в котором содержание препарата находится в пределах 0,2-2,0% от воздушно-сухой массы сырья в зависимости от периода вегетации и от места сбора.

Состав препарата, обладающего антиаритмическим действием, приведен в табл.1.

Система растворителей,
хлороформ-бензол-диэтиламин (10:40:3).

Пластика "Силуфол".

Как видно из табл.1, средство, обладающее антиаритмической активностью, полученное из корневищ борца северного, состоит в основном из алкалоида лаптаконитина (88-90%).

Противоаритмическую активность и токсичность заявляемого препарата оценивали в острых и хронических экспериментах на мышах, крысах, кошках и собаках.

Различные по генезу и степени интенсивности ритма сердца у животных индуцировали:

внутривенным введением крысам аконитина (10-12 мкг/кг); внутривенным введением крысам хлорида бария (15-20 кг); внутривенным введением мышам смертельно-фибрилляторной дозы аконитина (200 мкг/кг).

Электрическим раздражением левого желудочка сердца у кошек.

Общепринятыми фармакологическими методами исследовали влияние препарата на системное артериальное давление, дыхание и биоэлектрическую активность сердца.

Острую токсичность препарата определяли на белых беспородных мышах и крысах. Результатами проведенных экспериментов установлено, что новый препарат обладает выраженным противоаритмическим действием.

В опытах на модели аритмии сердца, вызванной аконитином у крыс, предварительное внутривенное введение препарата в дозе 0,05 мг/кг предупреждает развитие нарушений ритма сердца у 50% животных (ЭД₅₀).

В качестве критерия широты терапевтического (антиаритмического) действия использовали отношение среднесмертельной дозы у крыс к средней эффективной противоаритмической дозе (ЛД₅₀/ЭД₅₀) которое обозначали как антиаритмический индекс (ААИ):

$$\text{ААИ} = \frac{\text{ЛД}_{50}}{\text{ЭД}_{50}} = \frac{5,9}{0,05} = 118$$

Высокий ААИ заявляемого препарата свидетельствует о его кардиоселективности и указывает на безопасность при практическом применении.

Новое лекарственное средство обладает

мощным противофибрилляторным действием. В опытах на бодрствующих мышцах предварительное внутрибрюшинное введение препарата в дозах 0,5-1,0 мг/кг за 30 мин до внутривенной инъекции

абсолютно-смертельной дозы аконитина 200 мкг/кг (ЛД₁₀₀) предохраняет от наступления необратимой фибрилляции сердца и способствует выживанию соответственно 50 и 80% животных.

Высокая противоаритмическая и профибрилляторная активность нового препарата проявляется и на других различных по генезу моделях патологии ритма сердца. Так, противоаритмический эффект препарата отмечается в дозах 0,05-0,1-0,2 мг/кг при аритмиях, вызванных хлоридом бария, у крыс и электрическим раздражением левого желудочка сердца у кошек (табл.2).

В острых опытах на анестезированных собаках и кошках новое лекарственное средство в дозах, оказывающих выраженное противоаритмическое действие на различных моделях аритмий (0,05-0,2 мг/кг), существенно не влияет на исходный уровень системного артериального давления, дыхание, частоту и амплитуду сердечных сокращений и предсердно-желудочковую проводимость.

Таким образом, заявляемый препарат обладает высокой противоаритмической активностью и имеет широту терапевтического (антиаритмического) действия, что свидетельствует с безопасностью и перспективностью в плане его практического применения. При этом мощное противоаритмическое действие препарата проявляется на различных по генезу нарушениях ритма сердца и не сопровождается отрицательным влиянием на кардио- и гемодинамику.

Формула изобретения:

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СРЕДСТВА, ОБЛАДАЮЩЕГО АНТИАРИТМИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ, включающий восьмикратную экстракцию органическим растворителем корневищ борца северного/Aconitum Septentrionale Koell/, упаривание объединенного экстракта, растворение осадка алкалоидов в растворе серной кислоты, промывание их органическим растворителем, подщелачивание до pH 9-10, извлечение алкалоидов хлороформом, повторное упаривание, очистку суммы алкалоидов, осаждение целевого продукта 5%-ным раствором бромистоводородной кислоты, отличающийся тем, что экстракцию проводят 78-80%-ным раствором этанола при соотношении 1:2,2:2,6, упаривание проводят до 10% первоначального объема, осаждают алкалоиды подщелачиванием до pH 9-10 и растворяют их в 10%-ном растворе серной кислоты, сернокислый раствор промывают хлороформом, а очистку суммы алкалоидов проводят обработкой упаренного концентрата этиловым спиртом и бромистоводородную соль алкалоидов перекристаллизовывают из метанола.

Таблица 1

Алкалоиды	Содержание, мас. %
Лайконин	0,7–0,9
Лаппаконитин	88,0–90,0
N-Дезацетиллаппаконитин	5,0–7,0
N-Ацетилсепаконитин	2,0–2,5
Ранаконитин	1,0–3,0

Таблица 2

Модель аритмии	Эффективные антиаритмические дозы, мг/г
Аконитиновая аритмия у крыс	0,05
Фатальная фибрилляция сердца у мышей, вызванная аконитином	0,48*
Аритмия, вызванная хлоридом бария у крыс	0,05
Аритмия, вызванная электрическим раздражением левого желудочка у кошек	0,2

П р и м е ч а н и е: * – эффект препарата испытан при внутрибрюшинном способе введения.