



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **115835** (13) **C2**
(51) МПК
A61K 36/16 (2006.01)
A61K 127/00 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2016 06135	(72) Винахідник(и): Ваймер Френк (DE), Райнхард Штеффен (DE), Хауер Херманн (DE)
(22) Дата подання заявки: 12.01.2015	(73) Власник(и): ДР. ВІЛЬМАР ШВАБЕ ГМБХ УНД КО. КГ, Willmar-Schwabe-Str. 4, 76227 Karlsruhe, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 26.12.2017	(74) Представник: Кістерський Кирило Арсенійович, реєстр. №207
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 10 2014 202 318.1	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: DE 3940092 A1, 06.06.1991 EP 1868625 A1, 26.12.2007 EP 1868568 A1, 26.12.2007 WO 2012146592 A1, 01.11.2012 Deng F et al, "Development and validation of a gas chromatographic-mass spectrometric method for simultaneous identification and quantification of marker compounds including bilobalide, ginkgolides and flavonoids in Ginkgo biloba L. extract and pharmaceutical preparations", Journal of chromatography A 20030131 NL, (20030131), vol. 986, no. 1, P. 121 - 127
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 10.02.2014	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: DE	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.11.2016, Бюл.№ 21	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.12.2017, Бюл.№ 24	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2015/050401, 12.01.2015	

(54) УДОСКОНАЛЕНИЙ СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЕКСТРАКТУ ГІНКГО БІЛОБА

(57) Реферат:

Винахід стосується до багатостадійного способу одержання сухого екстракту листків гінкго білоба.

UA 115835 C2

Даний винахід відноситься до вдосконаленого багатостадійного способу одержання екстракту листків гінґо білоба для застосування як лікарський засіб.

Екстракти листків гінґо білоба століттями застосовували як лікарські засоби. У цей час вони використовуються для лікування різних видів деменції та її симптомів і порушень церебрального та периферичного кровообігу. Інгредієнти, які обумовлюють активність, являють собою терпенові лактони (гінґоліди А, В, С і білобалід) і флавоноглікозиди (кверцетин, кемпферол та ізорафнетин). Відповідно до сучасного визначення за Європейською фармакопеєю (версія 8.0; стаття 04/2008: 1827 „Ginkgo dry extract, refined and quantified”), яке поєднує всі екстракти гінґо, але може бути схвалено як лікарські засоби в контексті фармакопеї, екстракт гінґо містить від 22.0% до 27.0% флавоноїдів у розрахунку на флавоноглікозиди, від 2.6% до 3.2% білобаліду, від 2.8% до 3.4% гінґолідів А, В і С і не більше 5 ррт (м.д., млн⁻¹) гінґолових кислот. Його приготування описане у публікації "Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln (Aufbereitungsmonographien für den humanmedizinischen Bereich) - Ginkgo folium (Ginkgo- biloba-Blätter)" ("Повідомлення про схвалення та реєстрацію лікарських засобів (статті про приготування медичного препарату для людини) - Ginkgo folium (листки гінґо білоба)") (Bundesanzeiger 46, (133), 7360-7361 (1994)): "A dry extract prepared from the dried leaves of Ginkgo biloba LINNE with acetone-water and subsequent purification steps without the addition of concentrates or isolated ingredients" ("Сухий екстракт, приготовлений з висушених листків гінґо білоба LINNE із застосуванням системи ацетон-вода та з наступними стадіями очищення, без додавання концентратів або окремих інгредієнтів").

Останнім часом одержують листки гінґо білоба із все більш високим вмістом інгредієнтів, але екстракція цих інгредієнтів відомим способом не дає екстракти, які відповідають вимогам Європейської фармакопеї. Зокрема, у цей час збирають листки гінґо з надзвичайно високим вмістом терпенових лактонів, які, відповідно, дають екстракти з підвищеним вмістом цих лактонів. Однак іноді листя гінґо містить також велику кількість флавоноїдів.

Переважають способи екстракції, у результаті яких одержують екстракти відповідно до вимоги Європейської фармакопеї (Ph.Eur.) при використанні належних листків гінґо, описані в Європейських патентах EP 431535 B1 (Dr.Willmar Schwabe Gmb & Co.) і EP 360556 B1 (Indena S.p.A.). Останнім часом спосіб відповідно до EP 431536 B1 (Dr.Willmar Schwabe Gmb & Co.) став більше переважним, оскільки в цьому способі не потрібні небезпечні з погляду токсикології сполуки, наприклад, такі як солі свинцю (EP 431535 B1) або ароматичні вуглеводні (EP 360556 B1).

Згідно з п.1 Європейського патенту EP 431536 B1 заявлений спосіб одержання екстракту листків гінґо білоба включає наступні стадії:

(а) свіжі або висушені зелені листки гінґо білоба екстрагують водою, яка містить ацетон, водою, яка містить алканол (граничний аліфатичний алканол), який включає від 1 до 3 атомів С, або безводним метанолом при температурі приблизно від 40 до 100 °С,

(б) з екстракту видаляють основну кількість органічного розчинника для того, щоб його вміст в екстракті був не більше 10% ваги, при цьому на останніх стадіях перегонки при необхідності додають воду,

(в) до водного концентрованого розчину, що залишився, додають воду, доводячи вміст твердих речовин до 5 - 25% ваги, охолоджують при перемішуванні до температури нижче 25 °С, залишають осаджуватися й осад, який випав, що складається з ліпофільних компонентів, погано розчинних у воді, відокремлюють

(г) до водного розчину, що залишився, додають сульфат амонію й отриманий розчин екстрагують метилетилкетонном або сумішшю метилетилкетону й ацетону,

(д) отриманий екстракт концентрують, доводячи вміст твердих речовин до 50 - 70%, і до отриманого концентрату додають воду до одержання вмісту твердих речовин 5 - 20%,

(е) отриманий у такий спосіб розчин декілька разів (у декілька стадій) екстрагують бутанолом або пентанолом, що не змішується з водою,

(ж) бутанольну та пентанольну фази (витяжки), відповідно, концентрують до вмісту твердих речовин 50 - 70%,

(з) концентрат розводять, додаючи таку кількість води й етанолу, щоб одержати розчин із вмістом сухого екстракту 5 - 20% ваги в 20 - 60% ваги у водному етанолі,

(і) водно-алканоловий розчин екстрагують аліфатичним або циклоаліфатичним розчинником з температурою кипіння від 60 до 100 °С для додаткового відокремлення алкілфенольних сполук,

(к) водну фазу упарюють у вакуумі та сушать при температурі не вище 60 -80 °С, одержуючи сухий екстракт гґ вмістом води менше 5%.

Метою даного винаходу є надання вдосконаленого способу одержання екстракту листків гінкго білоба, який відповідає вимогам Європейської фармакопеї, навіть якщо використовуються листки гінкго з несприятливим складом інгредієнтів, зокрема, з підвищеним вмістом терпенових лактонів, але також з підвищеним вмістом флавоноїдів. Також метою даного винаходу є здійснення способу таким чином, щоб не додавати чисті сполуки або майже чисті концентрати, тому що це не допускається для екстрактів гінкго, що застосовуються як лікарські засоби.

Несподівано було виявлено, що, використовуючи додаткові стадії в способі відповідно до Європейського патенту EP 431 536 B1, з листків гінкго з несприятливим складом інгредієнтів також можна одержати екстракти відповідно до вимоги Європейської фармакопеї. Для цієї мети після екстракції (рідина-рідинного розподілу) відповідно до стадії (г) водну фазу (водний шар) відокремлюють від фази, яка містить метилетилкетон і метилетилкетон-ацетон, відповідно, фазу, яка містить метилетилкетон і метилетилкетон-ацетон, відповідно, концентрують (упарюють) до вмісту сухого екстракту від 40 до 80% ваги, одержуючи концентрат. Частину, від 10 до 60% ваги, концентрату водою та метилетилкетонном доводять до вмісту сухого екстракту не більше 60% ваги та вмісту метилетилкетону не більше 30% ваги, і екстрагують сумішшю метилетилкетону й аліфатичного розчинника з температурою кипіння від 60 до 100 °C у співвідношенні від 7/3 до 9/1 (моль/моль), одержують фазу (шар), що містить воду та метилетилкетон, і фазу, яка містить метилетилкетон й аліфатичний розчинник.

Фазу, яка містить воду та метилетилкетон, поєднують з іншою частиною, 90 - 40% ваги, концентрату, одержуючи розчин і при цьому запобігаючи занадто високому вмісту терпенових лактонів у кінцевому продукті.

Або ж отриману фазу, яка містить метилетилкетон й аліфатичний розчинник, можна поєднувати з частиною, що залишилася, 90 - 40 % ваги, концентрату для запобігання занадто високого вмісту флавоноїдів у кінцевому продукті.

Таким чином, спосіб одержання сухого екстракту листків гінкго білоба, який містить від 22.0% ваги до 27.0% ваги флавоноїдів, у розрахунку на флавоноглікозиди, від 2.6% ваги до 3.2% ваги білобальдіду, від 2.8% ваги до 3.4% ваги гінкголідів А, В і С і не більше 5 ррт (м.д.) гінкголевих кислот, включає наступні стадії:

(а) екстракція свіжих або висушених зелених листків гінкго білоба водою, що містить ацетон, водним алканолом, що містить від 1 до 3 атомів С, або безводним метанолом при температурі приблизно від 40 до 100 °C з одержанням неочищеного розчину екстракту,

(б) видалення (відгін) з неочищеного розчину екстракту, отриманого на стадії (а), основної кількості ацетону або алканолу (граничного аліфатичного алканолу), який містить 1-3 атоми С, для того, щоб його вміст в екстракті був не більше 10% ваги, при цьому, якщо на стадії (а) застосовують безводний метанол, то на останніх стадіях перегонки додають воду для одержання концентрованого водного розчину,

(в) розведення концентрованого водного розчину, отриманого на стадії (б), водою до вмісту твердих речовин до 5 - 25% ваги, охолодження до температури нижче 25 °C, витримання на холоді до випадання осаду та відділення осаду, що утворився, з повторним одержанням водного розчину,

(г) додавання сульфату амонію до отриманого на стадії (в) водного розчину та екстракція розчину, що утворився, який містить сульфат амонію, метилетилкетонном або сумішшю метилетилкетону й ацетону, відділення водної фази від фази, яка містить метилетилкетон, або фази, яка містить метилетилкетон-ацетон, з одержанням фази, що містить метилетилкетон, або фази, що містить метилетилкетон й ацетон,

(д) концентрування фази, яка містить метилетилкетон або метилетилкетон- ацетон, отриманий на стадії (г), з метою одержання концентрату, вміст сухого екстракту в якому становить 40 - 80% ваги,

(е) додавання до порції концентрату, отриманого на стадії (д), який складається від 10 до 60% ваги, води та метилетилкетону таким чином, щоб частка сухого екстракту становила не більше 60% ваги, а вміст метилетилкетону був не більше 30% ваги, одержання при цьому скоректованого екстракційного розчину та екстракція отриманого скоректованого екстракційного розчину сумішшю метилетилкетону й аліфатичного розчинника з температурою кипіння від 60 °C до 100 °C у співвідношенні від 7/3 до 9/1 (моль/моль) і утворення при цьому фази, яка містить воду та метилетилкетон, і фази, яка містить метилетилкетон й аліфатичний розчинник,

(ж) об'єднання частини, що залишилася, 90 до 40% ваги, концентрату з стадії (д) з фазою, яка містить воду та метилетилкетон із стадії (е), або з фазою, яка містить метилетилкетон й аліфатичний розчинник із стадії (е), і одержання розчину,

(з) концентрування розчину з стадії (ж) до вмісту твердих речовин від 50 до 70% ваги та розведення отриманого концентрату водою до одержання розчину з вмістом твердих речовин не більше 50% ваги,

5 (і) багатостадійна екстракція розчину, отриманого на стадії (з), бутанолом або пентанолом, яка не змішується з водою, і одержання бутанольної або пентанольної фази,

(к) концентрування бутанольної або пентанольної фази з стадії (і) з метою одержання концентрату з вмістом твердих речовин щонайменше 50%,

10 (л) розведення концентрату, отриманого на стадії (к), за допомогою додавання, при необхідності, таких кількостей води та етанолу, щоб одержати розчин, який містить від 5 до 20% сухого екстракту у воді або не більше, ніж в 60%-ому (ваги) водному етанолі

(м) екстракція водного або водно-етанольного розчину з стадії (л) аліфатичним розчинником з температурою кипіння від 60 до 100 °C, одержання водної фази за допомогою відділення її від фази, яка містить аліфатичний розчинник,

15 (н) концентрування водної фази, отриманої на стадії (м), у вакуумі та при температурі не вище 60 - 80 °C й одержання сухого екстракту з вмістом води менше 5% ваги.

Відповідно до переважних варіантів винаходу:

• як розчинник для екстракції на стадії (а) використовують воду, яка містить ацетон, з вмістом ацетону від приблизно 50 до 70% ваги, при чому, переважно, з вмістом ацетону приблизно 60% ваги,

20 • як розчинник для екстракції на стадії (а) використовують воду, яка містить алканол (граничний аліфатичний алканол), вибраний з метанолу, 1-пропанолу і 2-пропанолу, з вмістом алканолу від приблизно 50% ваги до 70% ваги, при цьому особливо переважним є водний етанол з вмістом етанолу приблизно 60% ваги,

• на стадії (в) розведений активний розчин охолоджують до температури нижче 12 °C,

25 • на стадії (г) додають щонайменше 30% ваги сульфату амонію, особливо бажано, від 30 до 50% ваги сульфату амонію у розрахунку на водний розчин, отриманий на стадії (в),

• на стадії (г) екстрагують сумішшю метилетилкетону й ацетону в співвідношенні від 7/3 до 3/4 (моль/моль),

• на стадії (і) екстрагують 1-бутанолом і/або

30 • на стадії (к) екстрагують гептаном, при цьому особливо переважним є н-гептан або суміш ізомерів гептану, що містить більше 35% ваги н-гептану.

Крім того, за аналогією з Європейськими патентами EP 1868625 B1 і EP 1868568 B1, для видалення 4'-О-метилпіридоксину можна здійснювати наступні додаткові стадії:

35 (о) приготування водно-етанольного розчину екстракту гінкго з вмістом етанолу від 40% ваги до 60% ваги при використанні водної фази з стадії (л) або сухого екстракту з стадії (н),

(п) нанесення водно-етанольного розчину екстракту гінкго з стадії (о) на сильноокислотну іонообмінну смолу для видалення 4'-О-метилпіридоксину, що залишається на іонообмінній смолі, та елюювання водним етанолом з одержанням, у вигляді елюату, екстракційного розчину, який не містить 4'-О-метилпіридоксину,

40 (р) концентрування елюату з стадії (п) у вакуумі та сушіння при температурі не вище 60 - 80 °C до одержання сухого екстракту з вмістом води менше 5% ваги.

Прикладами сильноокислотних іонообмінних смол являються іонообмінні смоли Merck I і Amberlite (Амберлайт) IR-120. Зазвичай сильноокислотна іонообмінна смола являє собою полістирольну смолу, з якою сполучені сульфокислотні групи.

45 Нижче даються визначення деяких термінів, які відносяться до способу за винаходом:

Сухий екстракт: відповідно до вимоги Європейської фармакопеї вміст води в сухих екстрактах, як правило, становить не більше 5% ваги.

Визначення "безводний", наприклад, стосовно безводного метанолу на стадії (а) у даному винаході вказує на вміст води < 1% ваги.

50 Екстракція являє собою однократну (одностадійну), багаторазову (багатостадійну) або безперервну екстракцію.

Аліфатичні розчинники з температурою кипіння від 60 до 100 °C, переважно, являють собою н-гептан або суміші насичених ациклічних і/або циклічних аліфатичних вуглеводнів, які характеризуються температурою кипіння та відомі й комерційно доступні за назвою петролейний (нафтовий) ефір або бензин. Переважно, застосовують суміш аліфатичних вуглеводнів, що складається по суті з н-гептану та інших C7 алканів. Високий вміст, більше 35% ваги, н-гептану (температура кипіння 98 °C) виявлено, наприклад, у фракції 94-100 °C.

Бутанол або пентанол, що не змішується з водою, зазначений на стадії (і), означає, переважно 1-бутанолабо 1-пентанол.

Далі спосіб за винаходом пояснюється й описується більш докладно на Порівняльному Прикладі 1 відповідно до Європейського патенту EP 431 536 B1 і на Прикладі 1 за винаходом.

Вихідний розчин для Прикладу 1 і Порівняльного Прикладу 1 (відповідно до стадій від (а) до (г) Європейського патенту EP 431 536 B1 і способу за даним винаходом)

5 У нижчеподаних прикладах термін "гептан" означає суміш насичених ароматичних вуглеводнів з температурою кипіння в інтервалі 94-100 °C і вмістом н-гептану вище 35% ваги.

500 г висушених і подрібнених листків гінкго білоба екстрагували з використанням 3.75 кг 60% ваги ацетону протягом 30 хв при 60 °C. Рослинний матеріал відфільтровували, знову екстрагували з використанням 3.75 кг 60% ваги ацетону протягом 30 хв при 60 °C і знову відфільтровували. Отримані при цьому два екстракційних розчини поєднували та концентрували (438 г; вміст (частка) сухого екстракту 36.9%).

До отриманого концентрату додавали 400 г води та перемішували 1 годину при 12 °C. Осад, який випав, відфільтровували і до фільтрату додавали 240 г сульфату амонію та розчиняли його. Цей розчин двічі екстрагували сумішшю метилетилкетон/ацетон 6/5 (моль/моль) (400 мл х 2). Фази (витяжки сумішшю розчинників) метилетилкетон/ацетон поєднували (808 г).

Порівняльний приклад 1 відповідно до патенту EP 431536 B1 (стадії від (д) до (к) відповідно до описаного способу)

Половину зазначеного вище вихідного розчину (404 г) концентрували до одержання 27.2 г; частина сухого екстракту склала 50%. Цей концентрат розбавляли водою 107.8 г води (частина сухого екстракту склала 10%) й обробляли при струшуванні три рази, використовуючи щоразу 65 мл 1-бутанолу, насиченого водою. Фази, які містять 1-бутанол, сполучали, концентрували та висушували у вакуумі протягом 16 год при температурі 50 °C (6.72 г).

Отриманий у такий спосіб сухий екстракт розчиняли в суміші 20.2 г етанолу та 40.3 г води (частина сухого екстракту склала 10%). Отриманий розчин екстрагували при струшуванні три рази, використовуючи щоразу 20 мл гептану, концентрували та сушили у вакуумі протягом 16 год при температурі 50 °C: 6.11 г (2.4% у розрахунку на ліки).

	Знайдено	Ph. Eur.
Флавоноїди	23.62%	22.0-27.0%
Білобалід	5.48%	2.6-3.2%
Гінкголіди А, В і С	5.29%	2.8-3.4%
Гінкголеві кислоти	< 5 м. д.	макс. 5 м. д.

Отриманий у такий спосіб екстракт не відповідає вимогам, запропонованим Європейською фармакопеею відносно вмісту білобаліду та гінкголідів А, В і С. Приклад 1 відповідно до даного винаходу (стадії від (д) до (н) за винаходом)

Другу половину описаного вище вихідного розчину (404 г) концентрували (до 20.5 г; частина сухого екстракту склала 68.2%). До 10.75 г отриманого концентрату додавали 8.1 г води і 5.6 г метилетилкетону до одержання частини сухого екстракту, яка становить 30 % і до вмісту метилетилкетону рівного 23 % за вагою, і екстрагували два рази при струшуванні, використовуючи щоразу 18.3 г суміші метилетилкетон/гептан 8/2 (моль/моль).

Фазу, яка містить воду-метилетилкетон сполучали з іншою частиною концентрату вихідного розчину (9.75 г). Цей розчин концентрували до одержання 24.17 г, додавали 115.5 г води до одержання частини сухого екстракту, що становить 10 % та екстрагували три рази при струшуванні, використовуючи щоразу 65 мл 1-бутанолу, насиченого водою. Фази, які містять 1-бутанол, сполучали, концентрували та висушували у вакуумі протягом 16 год. при температурі 50 °C (5.93 г).

Отриманий у такий спосіб екстракт розчиняли в суміші 17.8 г етанолу та 35.6 г води (частина сухого екстракту склала 10 %). Цей розчин екстрагували три рази при струшуванні, використовуючи щоразу 20 мл гептану, концентрували та висушували у вакуумі протягом 16 год. при температурі 50 °C: 5.29 г (2.1 % у розрахунку на ліки).

	Знайдено	Ph. Eur.
Флавоноїди	25.95 %	22.0-27.0 %
Білобалід	3.01 %	2.6-3.2 %
Гінкголіди А, В і С	3.06 %	2.8-3.4 %
Гінкголеві кислоти	< 5 м. д.	макс. 5 м. д.

Отриманий у такий спосіб екстракт задовольняє всім вимогам Європейської фармакопеї відносно вмісту всіх компонентів, зокрема, вмісту білобаліду та гінкголідів А, В і С.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб одержання сухого екстракту листків гінкго білоба, який містить від 22,0 % за вагою до 27,0 % за вагою флавоноїдів у розрахунку на флавонглікозиди, від 2,6 % за вагою до 3,2 % за вагою білобаліду, від 2,8 % за вагою до 3,4 % за вагою гінкголідів А, В і С і не більше 5 м.д.гінкголевих кислот, який включає наступні стадії:
 - (а) екстрагують свіжі або висушені зелені листки гінкго білоба за допомогою ацетону, який містить воду, алканолу, який містить від 1 до 3 атомів С, які містять воду, або безводним метанолом при температурі рівній від приблизно 40 до 100 °С з одержанням розчину сирого екстракту,
 - (б) відокремлюють шляхом перегонки основну кількість ацетону або алканолу, що містить від 1 до 3 атомів С, від розчину сирого екстракту зі стадії (а) до вмісту не більше 10 % за вагою, при цьому, якщо на стадії (а) використовують безводний метанол, на останніх стадіях перегонки додають воду для одержання концентрованого водного розчину,
 - (в) розбавляють концентрований водний розчин із стадії (б) водою до одержання вмісту твердих речовин рівному від 5 до 25 % за вагою, охолоджують до температури нижче 25 °С, витримують в охолодженому стані до утворення осаду та відокремлюють отриманий осад для повторного одержання водного розчину,
 - (г) додають сульфат амонію до водного розчину, отриманого на стадії (в), і екстрагують отриманий розчин, який містить сульфат амонію за допомогою метилетилкетону або суміші метилетилкетону й ацетону, відокремлюють водну фазу від фази, яка містить метилетилкетон або метилетилкетон-ацетон з одержанням фази, яка містить метилетилкетон або метилетилкетон-ацетон,
 - (д) концентрують фазу, яка містить метилетилкетон або метилетилкетон-ацетон, зі стадії (г) для одержання частини сухого екстракту, яка становить від 40 до 80 % за вагою, з одержанням концентрату,
 - (е) додають до частини концентрату, яка становить від 10 до 60 % за вагою, зі стадії (д) воду та метилетилкетон до одержання частини сухого екстракту, рівному не більше 60 % за вагою та до вмісту метилетилкетону не більше 30 % за вагою для одержання скоректованого розчину для екстракції та екстракції отриманого скоректованого розчину для екстракції за допомогою суміші метилетилкетону й аліфатичного розчинника, який має температуру кипіння від 60 до 100 °С, у відношенні від 7/3 до 9/1 (моль/моль) для одержання фази, яка містить суміш вода-метилетилкетон і фази, яка містить суміш метилетилкетон-аліфатичний розчинник,
 - (ж) сполучають частину, яка залишилася, концентрату, що становить від 90 до 40 % за вагою, зі стадії (д) з фазою, яка містить воду-метилетилкетон зі стадії (е) або з фазою, яка містить метилетилкетон-аліфатичний розчинник зі стадії (е) для одержання розчину,
 - (з) концентрують розчин зі стадії (ж) до одержання вмісту твердих речовин, що становить від 50 до 70 % за вагою та розбавляють отриманий концентрат водою до одержання вмісту твердих речовин, що становить не більше 50 % за вагою для одержання розчину,
 - (і) піддають багатостадійній екстракції розчин, отриманий на стадії (з), за допомогою бутанолу або пентанолу, який не змішується з водою, для одержання фази, яка містить бутанол або пентанол,
 - (к) концентрують фазу, яка містить бутанол або пентанол, зі стадії (і) до одержання вмісту твердих речовин, що становить щонайменше 50 % за вагою, для одержання концентрату,
 - (л) розбавляють концентрат, отриманий на стадії (к), шляхом додавання таких кількостей води та етанолу, якщо це необхідно, які забезпечують одержання розчину, що містить від 5 до 20 % за вагою сухого екстракту у воді, і не більше 60 % водного етанолу,
 - (м) екстрагують водний або водно-етанольний розчин зі стадії (л) за допомогою аліфатичного розчинника, що має температуру кипіння від 60 до 100 °С, відокремлення водної фази від фази, яка містить аліфатичний розчинник, для одержання водної фази,
 - (н) концентрують водну фазу, отриману на стадії (м) при зниженому тиску та при температурі не більше ніж 60-80 °С для одержання сухого екстракту з вмістом води менше 5 % за вагою.
2. Спосіб за п. 1, де на стадії (а) як розчинник для екстракції використовують ацетон, який містить воду, при вмісті ацетону від приблизно 50 до 70 % за вагою.
3. Спосіб за п. 2, де на стадії (а) як розчинник для екстракції використовують ацетон, який містить воду, при вмісті ацетону, що становить приблизно 60 % за вагою.
4. Спосіб за п. 1, де на стадії (а) як розчинник для екстракції використовують алканол, який містить воду, вибраний з метанолу, етанолу, 1-пропанолу і 2-пропанолу, при цьому вміст алканолу становить від приблизно 50 % за вагою до 70 % за вагою.

5. Спосіб за п. 4, де на стадії (а) як розчинник для екстракції використовують етанол, який містить воду при вмісті етанолу, що становить приблизно 60 % за вагою.
6. Спосіб за будь-яким з пп. 1-5, де на стадії (в) розведений водний розчин охолоджують до температури нижче 12 °С.
- 5 7. Спосіб за будь-яким з пп. 1-6, де на стадії (г) додають щонайменше 30 % за вагою сульфату амонію у розрахунку на водний розчин, отриманий на стадії (в).
8. Спосіб за будь-яким з пп. 1-7, де на стадії (г) екстракцію здійснюють за допомогою суміші метилетилкетону й ацетону у відношенні від 7/3 до 3/4 (моль/моль).
9. Спосіб за будь-яким з пп. 1-8, де на стадії (і) екстракцію здійснюють за допомогою 1-бутанолу.
- 10 10. Спосіб за будь-яким з пп. 1-9, де на стадії (м) екстракцію здійснюють за допомогою гептану.
11. Спосіб за п. 10, де гептан являє собою н-гептан або суміш ізомерів гептану, яка містить більше 35 % за вагою н-гептану.
12. Спосіб за будь-яким з пп. 1-11, який включає наступні додаткові стадії:
 - (о) готують водно-етанольний розчин екстракту гінкго, який має вміст етанолу, що становить від
 - 15 40 % за вагою до 60 % за вагою від водної фази зі стадії (л) або від сухого екстракту зі стадії (н),
 - (п) наносять водно-етанольний розчин екстракту гінкго зі стадії (о) на сильнокислотну іонообмінну смолу, яка являє собою полістирольну смолу, з якою сполучені сульфокислотні групи, для видалення 4'-О-метилпіридоксину, що залишається на іонообмінній смолі, та елюювання з використанням водного етанолу для одержання розчину, який не містить 4'-О-
 - 20 метилпіридоксин як елюат,
 - (р) концентрують елюат зі стадії (п) при зниженому тиску та сушать при температурі не більше 60-80 °С з одержанням сухого екстракту, який містить воду в кількості менше 5 % за вагою.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601