



УКРАЇНА

(19) UA (11) 89925 (13) C2
(51) МПК (2009)
A61K 36/537 (2006.01)
A61P 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЗАСОБУ З АНТИМІКРОБНОЮ АКТИВНІСТЮ З ЛИСТЯ ШАВЛІЇ ЛІКАРСЬКОЇ

1

(21) a200903860
(22) 21.04.2009
(24) 10.03.2010
(46) 10.03.2010, Бюл.№ 5, 2010 р.
(72) КОШОВИЙ ОЛЕГ МИКОЛАЙОВИЧ, ПЕРЕДЕРІЙ ЄВГЕНІЙ ОЛЕКСІЙОВИЧ, ДМИТРІЄВСЬКИЙ ДМИТРО ІВАНОВИЧ, КАЩЕНКО ІВАН СЕРГІЙОВИЧ, ГУДЗЕНКО ОЛЕКСАНДР ПАВЛОВИЧ, БОНДАР СЕРГІЙ ІВАНОВИЧ, КОВАЛЬОВА АЛЛА МИХАЙЛІВНА, ГОРЛОВА ДАРЬЯ ВАЛЕРІЙВНА, РУСАНОВА АНГЕЛІНА ВІКТОРІВНА, КОМІСАРЕНКО АНДРІЙ МИКОЛАЙОВИЧ
(73) КОМІСАРЕНКО АНДРІЙ МИКОЛАЙОВИЧ
(56) UA 60864 A, 15.10.2003
RU 2 275 929 C2, 10.05.2006

2

RU 2006105774 A, 10.09.2007
HU 57990 A2, 28.01.1992
JP 56008668 A, 29.01.1981
CN 101195008 A, 11.06.2008
(57) Спосіб одержання засобу з антимікробною активністю, що включає екстракцію рослинної сировини 96 % спиртом етиловим, фільтрацію, упарювання, очищення та сушіння, який **відрізняється** тим, що як рослинну сировину використовують листя шавлії лікарської, екстракцію проводять або 96 % спиртом етиловим, або етилацетатом при співвідношенні сировини до екстрагенту 1:3-1:20, очищення проводять шляхом розчинення в 3-кратній кількості гексану або бензин-калоші та додавання 4 % розчину сульфату міді.

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної галузі, зокрема до одержання з листя шавлії лікарської біологічно активних засобів рослинного походження з антимікробною активністю.

Відомий спосіб одержання хлорофіліпту прийнятий за прототип [1]. Зазначений спосіб полягає у екстракції листя евкаліпту прутувидного 96% спиртом в співвідношенні 1:12, упарюванні екстракту до 1/20 частини первинного об'єму, розведенні залишку, що утворився, у 3-х кратною кількістю води, очистці розчином сірчаною кислотою сірки у співвідношенні 9:1, екстрагуванні цільового продукту бензолом в співвідношенні 3:5, промиванні отриманого бензольного витягу промивають рівною кількістю води, упарюванні під вакуумом, обробці залишку 96% спиртом в співвідношенні 1:2 та висушуванні.

Недоліками способу за прототипом можна вважати використання для екстракції тільки 96% спирту та імпортової сировини - листя евкаліпту, очистку з використанням токсичного розчинника бензола, крім того, додаткового використання 96% спирту для очистки, що ускладнює, здорожчує та робить більш небезпечним процес отримання екстракту.

Завданням винаходу є створення способу одержання засобу рослинного походження з антимікробною активністю, який передбачає спиртову або етилацетатну екстракцію листя шавлії лікарської

кої та подальшу очистку отриманого екстракту, що дозволить менше використовувати імпортовану сировину - листя евкаліпту та підвищити ефективність терапії інфекційних захворювань.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що спосіб одержання засобу з антимікробною активністю включає екстракцію рослинної сировини 96% спиртом або етилацетатом, фільтрацію, упарювання, очищення та сушки. Винаходом передбачено, що як рослинну сировину використовують листя шавлії лікарської, екстракцію проводять при співвідношенні сировини до екстрагенту 1:3-1:20, фільтрацію та упарювання одержаного рідкого екстракту до 1/20-1/22 попереднього об'єму, очищення 4% розчином міді сульфату, вилучення цільового продукту гексаном або бензин-калошею, упарювання та висушування.

Експериментальним шляхом встановлено, що ефективним при здійсненні заявленого способу є використання співвідношення сировини до екстрагенту як 1:3-1:20. При цьому, якщо співвідношення менше 1:3, не забезпечується достатня екстракція БАР, що приводить до зниження фармакологічної активності та виходу цільового продукту. Навпаки, якщо співвідношення більше 1:20, це веде до ускладнення та подовження технологічного процесу, час упарювання та енерговитрати значно зростають. Оптимальне співвідношення 1:3-1:12 тому, що забезпечується достатня екстракція БАР, час

(13) C2

(11) 89925

(19) UA

упарювання мінімальний та дозволяє отримувати екстракт на стандартному обладнанні. При цьому з сировини екстрагують хлорофіли, терпеноїди, іридоїди, флавоноїди, гідроксикоричні кислоти та інші фенольні сполуки.

Згідно з заявленим способом упарювання проводять до 1/20-1/22 первинного об'єму. При більшому упарюванні залишок має більшу в'язкість та зменшується його текучість, що ускладнює роботу з екстрактом та збільшує його втрати в процесі виробництва. При меншому упарюванні значно збільшується витрата реагентів та розчинників в процесі очистки.

Очистку екстракту в процесі здійснення заявленого способу проводять шляхом розчинення сконцентрованого екстракту в 3-х кратній кількості гексану або бензин-калоші, при додаванні рівної кількості 4% розчину міді сульфату та перемішуванні протягом 2-12 годин доки рН водного шару не досягне 2-4. Далі гексановий шар промивають рівною кількістю води та сушать, наприклад, в вакуум-циркуляторному апараті при зниженому тиску, до густого екстракту та при необхідності доводять спиртом до рідкого. Після очистки екстракт містить терпенові сполуки та порфіні.

Заявлений спосіб забезпечує отримання екстракту листя шавлії лікарської у вигляді густої, в'язкої, темно-зеленої рідини, яка при збереженні висихає.

Заявлений спосіб здійснюють шляхом екстракції подрібненого листя шавлії лікарської 96% спиртом етиловим або етилацетатом при співвідношенні сировина:екстрагент - 1:3-1:20, фільтрації отриманого екстракту та упарюванні до 1/20-1/22 попереднього об'єму, отриманий кубовий залишок розчиняють у 3-х кратній кількості гексану або бензин-калоші, для очистки додають рівну кількість 4% розчину сульфату міді, промивають гексановий шар рівною кількістю води та упарюють під вакуумом до густого екстракту. Екстракт являє собою густу, в'язку рідину темно-зеленого кольору, зі специфічним запахом. Вихід готового продукту 8-12%.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1. 1кг подрібненого шляхом вальцювання до розмірів часток 2,5-3,0мм сухого листя шавлії лікарської екстрагували 3л 96% етилового спирту протягом доби, екстракцію проводили тричі. Одержані екстракти об'єднували (7,9л), упарювали при температурі 85°C під вакуумом у вакуум-циркуляційному апараті при розрідженні 690мм рт.ст. до об'єму залишку 0,4л. Кубовий залишок розчиняли в 1,2 літрах гексану, додавали 1,6л 4% розчину сульфату міді та перемішували протягом 5 годин до тих рН 2,9 водного шару. Далі гексановий шар промивали рівною кількістю води очищеної (1,2л), водний шар відокремлювали, а гексановий шар упарювали під вакуумом. Вихід готового

продукту - 11,3%.

Приклад 2. Вивчення антибактеріальної активності екстракту, отриманого заявленим способом проводили методом дифузії в агар та методом послідовних розведень у рідкому живильному середовищі [2]. Відповідно до рекомендацій ВООЗ для оцінки активності препарату використовували референс-штами *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus aureus* 6538 ATCC, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris* NCTC 4636, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Pseudomonas aeruginosa* 9027 ATCC, *Basillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* 885/653 ATCC. Встановлено, що екстракт виявляє активність по відношенню до штамів *Staphylococcus aureus*, *Basillus subtilis*, *Candida albicans* та *Streptococcus pyogenes*, тобто екстракт виявляє антимікробну активність по відношенню до грам-позитивних та грам-негативних бактерій та грибів. Найбільшу активність екстракт виявляє у вигляді 1% спиртового розчину.

Таким чином, заявлено новий спосіб одержання засобу з антимікробною активністю, який відзначається рядом переваг:

1) простота виконання та можливість здійснення на стандартному обладнанні в промислових умовах України;

2) використання як сировину листя шавлії лікарської, яку можна культивувати в кліматичних умовах України та європейської частини СНД, що дозволить використовувати вітчизняну сировину;

3) використання як екстрагент або спирт етиловий, або етилацетат, тобто спосіб доступний та має гнучку технологію;

4) в процесі очистки відмовились від використання токсичного розчинника бензола та проведено його заміну на гексан або бензин-калошу, що робить технологію більш безпечною;

5) при промисловому використанні заявленого способу зменшується використання спирту етилового та при необхідності спосіб дозволяє відмовитись від цього розчинника, що дозволить фармацевтичним підприємствам підвищити економічну ефективність виробництва;

6) перспективність використання одержаного екстракту як лікарської субстанції для одержання різних лікарських форм;

7) тривалий термін зберігання засобу, одержаного заявленим способом.

Джерела інформації

1. Пат. № 5242 Україна, МПК А61К 35/78. Спосіб одержання хлорофіліпту / В.Л. Надтока, Н.Г. Божко, А.О. Грижко. - № 2753048/SU; Заявл. 25.04.79; Опубл. 28.12.94, Бюл. № 7-1.

2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод рекомендацій. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: Здоров'я, 2002. - С 79-95, 292-306.

