



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 101859

(13) C2

(51) МПК

A61K 36/73 (2006.01)

A61K 135/00 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2011 07059

(22) Дата подання заявки: 06.06.2011

(24) Дата, з якої є чинними  
права на винахід: 13.05.2013(41) Публікація відомостей  
про заявку: 10.12.2012, Бюл.№ 23(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: 13.05.2013, Бюл.№ 9

(72) Винахідник(и):

Абдулкафарова Ельміра Рамізівна (UA),  
Кашпур Наталія Валеріївна (UA),  
Ільїна Тетяна Василівна (UA),  
Комісаренко Андрій Миколайович (UA),  
Горяча Ольга Володимирівна (UA),  
Грудько Ірина Володимирівна (UA),  
Очкур Олександр Васильович (UA),  
Ковальова Алла Михайлівна (UA),  
Волянський Андрій Юрійович (UA)

(73) Власник(и):

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ,  
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002,  
Україна (UA)(56) Перелік документів, взятих до уваги  
експертизою:US 5928646 A, 27.07.1999.  
RU 2072865 C1, 10.02.1997.  
SU 833252, 31.05.1981.  
RU 2009118941 A, 27.11.2010.  
RU 2283086 C2, 10.09.2009.  
RU 2072865 C1, 10.02.1997.  
CN 101619108 A, 06.01.2010. abstract.  
KR 20020030687 A, 25.04.2002.  
UA 87071 C2, 10.06.2009.  
UA 93003 C2, 27.12.2010.  
UA 24982 U, 25.07.2007.  
UA 64075 A, 16.02.2004.  
UA 46939 A, 17.06.2002.  
UA 31032 A, 15.12.2000.  
UA 73209 C2, 15.06.2005.  
UA 56037 U, 27.12.2010.  
А.М. Гродзінський. Лікарські рослини. Київ –  
1990. - С. 332.

## (54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЛІПОФІЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ ПРОТИГРИБКОВОЇ ДІЇ

(57) Реферат:

Винахід належить до способу одержання з рослинної сировини трави перстачу білого (*Potentilla alba* L.) комплексів біологічно активних речовин ліпофільної природи з протигрибковою дією, що екстраговані хлороформом при співвідношенні сировини до екстрагенту 1:(11-12) до знебарвлення розчинника, при постійно підтримуваній температурі 55-60 °С з рециркуляцією екстрагенту у замкнутому циклі протягом 28-32 годин, які можуть бути використані як активні субстанції при створенні лікарських препаратів зазначеної фармакологічної активності у різних лікарських формах.

UA 101859 C2



Винахід належить до хіміко-фармацевтичної галузі, а саме до способів одержання з рослинної сировини біологічно активних речовин (БАР) ліпофільної природи з протигрибковою дією, які можуть бути використані як активні субстанції при створенні лікарських препаратів зазначеної фармакологічної активності у різних лікарських формах.

Важливою проблемою сучасної медицини є лікування захворювань, викликаних патогенними грибами, здатними уражати різні органи і системи людського організму. Найбільш ефективними є протигрибкові засоби синтетичного походження, які мають високу гепатотоксичну побічну дію, особливо небезпечну при тривалому лікуванні. Офіційна медицина практично не має ефективних та безпечних протигрибкових засобів рослинного походження. Створення таких засобів сприятиме рішення багатьох проблем, пов'язаних з лікуванням мітотичних захворювань, особливо для пацієнтів дитячого і похилого віку, а також хворих з ураженою гепатобіліарною системою.

На думку авторів, перспективними для пошуку протигрибкових засобів є ліпофільні комплекси БАР з певних видів рослинної сировини.

Відомі способи одержання ліпофільних екстрактів з суцвіть липи [1], листя горіха волоського [2], плодів шипшини [3], шляхом екстракції рослинної сировини зрідженим газом під тиском.

До недоліків відомих способів можна віднести необхідність використання спеціального обладнання, що ускладнює технологічний процес та негативно позначається на собівартості кінцевого продукту. До того ж, одержані за зазначеними способами засоби ліпофільної природи не проявляють ефективної протигрибкової дії.

Відомі способи одержання ліпофільних комплексів грінделії розчепіреної [4], лядвенцю рогатого [5], ромашки аптечної або календули, або пижма, або звіробою, або золотушника [6] шляхом послідовного використання для екстракції спочатку органічного розчинника, переважно спирту етилового різної концентрації, а потім хлороформу, яким обробляють водний залишок після видалення органічного розчинника.

Недоліками зазначених способів можна вважати використання двох екстрагентів, додаткові витрати спирту етилового, ускладнення технологічного процесу, збільшення вартості цільових продуктів і, головне, відсутність у одержаних засобів вираженої протигрибкової дії.

Відомі також способи одержання ліпофільних комплексів шляхом безпосередньої екстракції рослинної сировини хлорорганічним розчинником, переважно хлороформом, з наступним упарюванням одержаного екстракту до видалення екстрагенту. Такими є способи одержання ліпофільних комплексів з кори осики [7] при співвідношенні сировина:екстрагент 1:8 та з бруньок тополі китайської [8], при співвідношенні сировина: екстрагент 1:(9-10).

Засоби, одержані за наведеними способами, виявляють широкий спектр фармакологічної активності, проте жоден з них не має вираженої протигрибкової дії.

Задачею винаходу є створення способу одержання засобу рослинного походження шляхом екстракції хлороформом трави перстачу білого, в результаті чого одержують ліпофільний комплекс БАР з вираженою протигрибковою дією.

Поставлена задача вирішується таким чином, що у способі одержання ліпофільного комплексу протигрибкової дії шляхом багаторазової екстракції рослинної сировини хлороформом з наступним упарюванням одержаного екстракту до видалення екстрагента, згідно з винаходом, як сировину використовують траву перстачу білого, екстракцію здійснюють хлороформом до знебарвлення останнього при загальному співвідношенні сировини до екстрагенту - 1:(11-12), при постійно підтримуваній температурі 55-60 °C з рециркуляцією екстрагенту у замкненому циклі протягом 28-32 годин.

Винаходом передбачено, що як рослинна сировина використовується трава перстачу білого. Перстач білий (*Potentilla alba* L.) - багаторічна трав'яниста рослина родини розових (*Rosaceae*), широко використовується у народній медицині з лікувальною метою. Дослідами, проведеними у клінічних умовах, встановлено, що водний настій рослини є досить ефективним засобом для лікування тиреотоксикозу [9]. Відомі також інші лікувальні властивості перстачу білого: стимуляція центральної нервової системи, посилення діурезу, гемостатична, ранозагоювальна дія. При цьому, частіше використовували підземну частину рослини у вигляді спиртових настоек або відварів, рідше - надземну частину у формі водних настоїв.

Авторами вперше було доведено неочевидну невідому протигрибкову дію ліпофільного комплексу БАР трави перстачу білого, одержаного за заявленим способом.

Вибір хлороформу як хлорорганічного розчинника для здійснення заявленого способу обумовлений його здатністю максимально екстрагувати ліпофільні сполуки перстачу білого: хлорофіли, каротиноїди, терпеноїди, прості феноли. У сучасному фітохімічному виробництві хлороформ широко застосовують як знежирюючий агент, проте найчастіше отримані при цьому ліпофільні фракції не є цільовим продуктом та у подальше виробництво не включаються. Тож

заявлений спосіб залишає можливість комплексної переробки такої цінної сировини, як перстач білий, шляхом екстрагування знежиреного шроту іншими розчинниками з метою одержання інших, зокрема фенольних, фракцій.

Експериментальним шляхом встановлено, що оптимальним при здійсненні заявленого способу є використання співвідношення сировини до екстрагенту як 1:11-1:12. При цьому, якщо співвідношення менше 1:11, не забезпечується достатня екстракція БАР, що призводить до зниження фармакологічної активності та виходу цільового продукту. Навпаки, якщо співвідношення більше 1:12, це веде до ускладнення та подовження технологічного процесу, збільшення використання розчинника та енерговитрат. Екстракція протягом 28-32 годин забезпечує максимальний вихід ліпофільних сполук з сировини.

Згідно з заявленим способом упарювання проводять до видалення екстрагенту з подальшим отриманням сухого залишку.

Отриманий ліпофільний комплекс БАР перстачу білого - темно-зелена порошкоподібна маса з характерним запахом.

Заявлений спосіб здійснюють в умовах рециркуляції екстрагенту у замкнутому циклі, що запобігає виходу хлороформу в оточуюче середовище.

Сукупність ознак заявленого способу є новою, не відомою з джерел інформації.

Винахід здійснюють наступним чином. Заготовлену у фазі цвітіння подрібнену траву перстачу білого завантажують у циркуляційний екстрактор, заливають хлороформом та вичерпно екстрагують при постійно підтримуваній температурі 55-60 °C протягом 28-32 годин при загальному співвідношенні сировини до екстрагенту 1:(11-12) з рециркуляцією екстрагенту у замкнутому циклі до знебарвлення екстрагенту. Отриманий екстракт упарюють до видалення парів хлороформу у вакуумі до отримання сухого залишку.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1. 1 кг заготовленої у фазі цвітіння подрібненої трави перстачу білого завантажили у циркуляційний екстрактор, залили 11 л хлороформу та вичерпно екстрагували при постійно підтримуваній температурі 60 °C протягом 32 годин при загальному співвідношенні сировини до екстрагенту 1:11 з рециркуляцією екстрагенту у замкнутому циклі до знебарвлення екстрагенту. Отриманий екстракт упарили до видалення парів хлороформу у вакуумі до отримання сухого залишку.

Вихід ліпофільної фракції склав 4,06 %.

Приклад 2.

Протигрибкову дію ліпофільного комплексу трави перстачу білого, отриманого за заявленим способом, вивчали у дослідях *in vitro* за відомими методиками [10] методом дифузії в агар та методом серійних розведень. Для оцінки активності ліпофільного комплексу використовували стандартні штами мікроорганізмів, регламентовані ВООЗ для вивчення антимікробної дії препаратів: *Candida albicans* 885-663, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Bacillus subtilis* ATCC 6633. Для цього культури мікроорганізмів вирощували на м'ясопептонному агарі при  $t=37$  °C. Термін культивування мікроорганізмів складав 24 години. Для кількісної оцінки протигрибкової дії ліпофільного комплексу та визначення мінімальної пригнічуючої рiст мікроорганізмів концентрації використовували метод серійних розведень.

Результати проведених досліджень наведені в таблиці.

Таблиця

Специфічна активність ліпофільного комплексу перстачу білого, одержаного за заявленим способом

Тест - штами мікроорганізмів	Діаметр зон затримки росту в мм	*МБсК, мкг/мл	**МБцК, мкг/мл
<i>C. albicans</i> ATCC 885-663	35,0±0,3	62,5	125
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	10,0±0,1	>1000	>2000
<i>E. coli</i> ATCC 25922	12,7±0,3	250	500
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	32,4±0,3	62,5	125
<i>P. vulgaris</i> ATCC 4636	33,2±0,2	62,5	125
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	10,0±0,1	>1000	>2000

\*МБсК - мінімальна бактеріостатична концентрація

\*\*МБцК - мінімальна бактерицидна концентрація

Аналіз даних таблиці 1 свідчить про наявність у ліпофільного комплексу перстачу білого, одержаного за заявленим способом, вираженої протигрибкової активності з максимальним діаметром зони затримки росту гриба у досліді. Додатково досліджений засіб виявив виражену протимікробну дію до *P. aeruginosa*, *P. vulgaris* та помірну антимикробну дію до *B. subtilis* та *S. aureus*.

Таким чином, заявлено спосіб одержання ліпофільного комплексу з трави перстачу білого з протигрибковою дією. Заявлений спосіб простий, економічний, є екологічно безпечний і може бути здійснений на будь-якому фармацевтичному підприємстві зі стандартним обладнанням. Ліпофільний комплекс БАР, одержаний за заявленим способом, може бути використаний як лікарська субстанція для створення препаратів з протигрибковою дією у різних лікарських формах.

Джерела інформації:

1. Пат. 90003 C2, Україна, МПК C07C29/70 (2006.01), заявл. 21.05.2008, опубл. 27.12.2010, Бюл. № 24.

2. Пат. 87071 C2, Україна, МПК A61K36/52 (2008.01), заявл. 11.03.2009, опубл. 10.06.2009, Бюл. № 11.

3. Пат. 24982 U, Україна, МПК A61K36/73 (2007.01), заявл. 14.02.2009, опубл. 25.07.2009, Бюл. № 11.

4. Пат. 64075 A, Україна, МПК 7 A61K9/06, A61K 35/78, заявл. 21.08.2002, опубл. 16.02.2004, Бюл. № 2.

5. Пат. 46939A, Україна, МПК 6 A61K35/78, заявл. 21.05.1999, опубл. 17.06.2002, Бюл. № 6.

6. Пат. 31032A, Україна, МПК 6 A61K35/78 (2008.01), заявл. 02.07.1998, опубл. 15.12.2000, Бюл. № 7.

7. Пат. 73209 C2, Україна, МПК 7 A61K35/78 (2008.01), заявл. 19.05.2003, опубл. 15.06.2005, Бюл. № 6.

8. Пат. 56037 U, Україна, МПК (2009) A61K36/76 (2006.01), A61P17/00, заявл. 25.05.2010, опубл. 27.12.2010, Бюл. № 24.

9. Лікарські рослини. Енциклопедичний довідник. За ред. А.М. Гродзінського. - К.: Головна редакція Української радянської енциклопедії ім. М.П. Бажана, 1991. - С. 332.

10. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: Метод. реком. / Волинський Ю.Л., Гриценко І.С., Широкобоков В.П., і співав. - Київ, 2004. - 40 с.

#### ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

Спосіб одержання ліпофільного комплексу протигрибкової дії шляхом багаторазової екстракції рослинної сировини хлороформом з наступним упарюванням одержаного екстракту до видалення екстрагенту, який **відрізняється** тим, що як сировину використовують траву перстачу білого (*Potentilla alba* L.), екстракцію здійснюють при співвідношенні сировини до екстрагенту 1:(11-12) при постійно підтримуваній температурі 55-60 °C з рециркуляцією екстрагенту у замкнутому циклі протягом 28-32 годин.

---

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

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