



УКРАЇНА

(19) UA (11) 31032 (13) A

(51) 6 A61K35/78

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЛІПОФІЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ З РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

(21) 98073469

(22) 02.07.1998

(24) 15.12.2000

(33) UA

(46) 15.12.2000, Бюл. № 7, 2000 р.

(72) Хворост Павло Петрович, Зінченко Володимир Васильович, Дзюбак Світлана Миколаївна, Зубченко Тамара Миколаївна, Чернобай Володимир Тимофійович, Воробійов Микола Єгорович

(73) ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

(57) 1. Спосіб одержання ліпофільного комплексу з рослинної сировини, що включає екстракцію сировини органічним розчинником, вилучення розчинника шляхом упарювання екстракту, змішування одержаного залишку з розчинником, очистку залишку з подальшим упарюванням під вакуумом,

який відрізняється тим, що екстракцію проводять при співвідношенні сировина:екстрагент 1:(5-20), залишок змішують з водою, а очистку проводять хлорвміщуючими похідними вуглеводню.

2. Спосіб по п. 1, який відрізняється тим, що як органічний розчинник використовують ацетон або нижчі спирти, що вибрані з ряду спирт метиловий, спирт етиловий, спирт пропіловий, спирт ізопропіловий, спирт бутиловий.

3. Спосіб по п. 1, який відрізняється тим, що як хлорвміщуючі похідні вуглеводню використовують хлороформ або хлористий метилен, або чотирихлористий вуглець.

4. Спосіб по п. 1, який відрізняється тим, що як рослинну сировину використовують ромашку аптечну або календулу, або пижму, або звіробій, або золотушник.

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до способів одержання ліпофільних комплексів з рослинної сировини.

Відомий спосіб одержання ліпофільного комплексу з ромашки аптечної, що здійснюють таким чином. Сировину двічі подрібнюють, а потім вальцюють, після чого завантажують в касети, які поміщають в екстрактори. Після закриття люків в систему подається газоподібний двоокис вуглецю, після досягнення робочого тиску через вентиль подається рідкий двоокис вуглецю і починається проточна екстракція протягом 30-40 хвилин. Потім вентиль перекривається, а залишки місцели зливають у випарник, де відбувається відгін розчинника, після чого екстракт вивантажують. Газова фаза розчинника випускається протягом 15-20 хвилин на газгольдер, потім в системі поновлюється тиск, сировина заливається свіжим розчинником і проточна екстракція продовжується протягом 150 хвилин. Після закінчення екстракції надходження розчинника перекривається, залишки місцели зливають у випарник, де завершується відгін розчинника, і одержаний екстракт під тиском вивантажують з випарника [1].

Відомий спосіб одержання ліпофільного комплексу з ромашки аптечної, що включає подрібнення сировини, проточну екстракцію рідкого двоокису вуглецю протягом 3-4 годин, вилучення роз-

чинника шляхом його підігріву у випарнику при постійному тиску [2].

Відомий спосіб одержання біологічно активних жиророзчинних речовин з рослинної сировини шляхом його екстрагування сумішшю з низькоплавкої фракції норкового жиру, спирту етилового та хладону-113. Екстракцію проводять у дві стадії, причому у першій стадії як екстрагент використовують спирт та хладон, у другій стадії додають низькоплавку фракцію норкового жиру, після чого продовжують екстракцію з підвищенням температури до 55°C [3].

Відомий спосіб одержання біологічно активних жиророзчинних речовин з рослинної сировини, що здійснюють таким чином. Подрібнена рослинна сировина з вологістю 7-8% (трав звіробою, ромашки та інших), розміром частинок не більше 8 мм заливається етиловим спиртом 96%-ним та хладоном-113 і настоюється протягом 4 годин, потім вводиться низькоплавка фракція норкового жиру при перемішуванні протягом 1,5 години. У кінці піднімають температуру до 55°+5°C і підтримують її протягом 24 годин при безперервному перемішуванні. Співвідношення в суміші розчинника: низькоплавкої фракції норкового жиру 85-93%, етилового спирту 96%-ного 5-10% та хладону-113 - 2-3%, а співвідношення сировини і розчинника 1:10. Потім проекстраговану масу охолоджують до 20±5°C і під вакуумом з залишковим тиском 100-

(19) UA (11) 31032 (13) A

150 мм рт. ст. уводять 3-5% гліцерину від маси і подають на нутч-фільтр, де на фільтрі залишається шар залишку, який промивається чистим спиртом для повного добування біологічно активних речовин і використовується далі для наступної партії рослинної сировини [4].

Відомий спосіб одержання ліпофільного комплексу (каротоліну) з фільтр-пресного осаду відходів виробництва вітамінізованого сиропу шпіншини. Вологу сировину висушують тонким шаром (0,5 см) у вакуум-сушильній шафі при температурі 60-70°C протягом 5 годин. Одержану суху сировину подрібнюють і екстрагують хлористим метиленом, після чого одержаний екстракт упарюють під вакуумом при 30-35°C. До одержаного концентрату приливають рівний об'єм соняшникової олії і продовжують відгін хлористого метилена при 60-70°C під вакуумом до повного вилучення слідів розчинника. Потім продукт охолоджують і фільтрують під вакуумом, одержуючи цільовий продукт [5].

Найбільш близьким до запропонованого є спосіб одержання суми ліпофільних речовин, що здійснюється таким чином. Попередньо подрібнені (або неподрібнені) суцвіття календули (5 кг) завантажують в перколятор, заливають протитокм 17 л хлористого метилена і залишають для настоювання на 10 годин. Потім екстракт з перколятора зливають, сировину промивають 3 л хлористого метилена і знову заливають 13 л розчинника. Аналогічно одержують другий та третій екстракти. Всього одержують біля 50 л екстракту, розчинник відганяють до одержання смолистого залишку (255 г), який розчиняють в 5 л ацетону. Одержаний розчин фільтрують через шар окису алюмінію, який промивають до одержання безбарвного елюату з наступним його упарюванням до 2 л та змішуванням з 7 л 96% спирту до випадання кристалів. Ці кристали відфільтровують, одержаний фільтрат, що містить суміш каротиноїдних речовин, упарюють під вакуумом до одержання цільового продукту - ліпофільного комплексу [6].

До недоліків прототипу і аналогів слід віднести те, що послідовність та взаємозв'язок технологічних операцій, а також обрані режими та параметри не дозволяють спростити технологію одержання цільового продукту та підвищити його вихід, скоротити термін проведення процесу.

В основу винаходу поставлено завдання створення способу одержання ліпофільного комплексу з рослинної сировини шляхом підбору технологічних операцій у такій послідовності та взаємозв'язку і з такими режимами та параметрами, які б забезпечили спрощення технологічного процесу та скорочення терміну його проведення, підвищення виходу цільового продукту.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі одержання ліпофільного комплексу з рослинної сировини, що включає екстракцію сировини органічним розчинником, вилучення розчинника шляхом упарювання екстракту, змішування одержаного залишку з розчинником, очистку залишку з подальшим упарюванням під вакуумом, відповідно до винаходу екстракцію проводять при співвідношенні сировина:екстрагент 1:(5-20), залишок змішують з водою, а очистку проводять хлорвмісними похідними вуглеводню, причому як органічний роз-

чинник використовують ацетон або нижчі спирти, що обрані з ряду спирт метиловий, спирт етиловий, спирт пропіловий, спирт ізопропіловий, спирт бутиловий, як хлорвмісні похідні вуглеводню використовують хлороформ або хлористий метилен, або чотирихлористий вуглець, як рослинну сировину використовують ромашку аптечну або календулу, або пижму, або звіробій, або золотушник.

Технічний результат, якого досягають при здійсненні винаходу, полягає у спрощенні технології та скороченні терміну проведення процесу одержання ліпофільного комплексу, підвищенні його виходу.

Запропонований спосіб одержання ліпофільного комплексу з рослинної сировини здійснюють таким чином.

Подрібнену або неподрібнену рослинну сировину завантажують в екстрактор і заливають органічним розчинником (ацетоном або нижчими спиртами). Екстракцію здійснюють будь-яким відомим способом при співвідношенні сировини та загальної кількості екстрагенту 1:(5-20). Отримані екстракти об'єднують (у випадку неоднократної екстракції) і упарюють під вакуумом до вилучення екстрагенту. Отриманий залишок змішують з водою очищеною (1:10), а потім тричі обробляють хлорвмісними похідними вуглеводню протягом 15 хвилин при перемішуванні. Отримані екстракти об'єднують і упарюють в вакуумвипарному апараті до повного вилучення розчинника та одержання ліпофільного комплексу.

Наводимо конкретні приклади здійснення винаходу.

Приклад 1. 30 кг подрібнених квіток ромашки завантажують в екстрактор і заливають спиртом етиловим до утворення "дзеркала" над сировиною. Одержану суміш перемішують протягом 3 годин, після чого настоюють протягом 0,5 години. Спиртовий екстракт зливають в збірник, а сировину, що залишилась, повторно екстрагують при тих же умовах. Загальна кількість екстрагенту складає 450 л (співвідношення сировина:екстрагент - 1:15). Одержані екстракти об'єднують і упарюють під вакуумом до вилучення екстрагенту, упарений залишок розчиняють у воді очищеній (1:10), а потім тричі обробляють хлороформом протягом 15 хвилин при перемішуванні. Одержані екстракти об'єднують і упарюють у вакуумвипарному апараті до повного вилучення хлороформу та одержання ліпофільного комплексу.

Приклад 2. 30 кг подрібнених, квіток пижми завантажують в екстрактор і заливають спиртом метиловим до утворення "дзеркала" над сировиною. Одержану суміш перемішують протягом 3 годин, після чого настоюють протягом 0,5 години. Спиртовий екстракт зливають в збірник, а сировину, що залишилась, повторно екстрагують при тих умовах. Загальна кількість екстрагенту складає 300 л (співвідношення сировини:екстрагент 1:10). Одержані екстракти об'єднують і упарюють під вакуумом до вилучення екстрагенту, упарений залишок розчиняють у воді очищеній (1:10), а потім тричі обробляють хлористим метиленом протягом 15 хвилин при перемішуванні. Одержані екстракти об'єднують і упарюють у вакуумвипарному апараті до повного вилучення хлористого метилена та одержання ліпофільного комплексу.

Приклад 3. 30 кг не подрібнених квіток календули завантажують в екстрактор і заливають спиртом бутиловим до утворення "дзеркала" над сировиною. Одержану суміш перемішують протягом 3 годин, після чого настоюють протягом 1 години. Спиртовий екстракт зливають в збірник, а сировину, що залишилась, повторно екстрагують при тих же умовах. Загальна кількість екстрагенту складає 600 л (співвідношення сировина:екстрагент 1:20). Одержані екстракти об'єднують і упарюють під вакуумом до вилучення екстрагенту, упарений залишок розчиняють у воді очищеній (1:10), а потім обробляють чотирихлористим вуглецем протягом 15 хвилин при перемішуванні. Одержані екстракти об'єднують і упарюють у вакуумвипарному апараті до повного вилучення чотирихлористого метилену та одержання ліпофільного комплексу.

Приклад 4. 30 кг не подрібнених квіток звіробою завантажують в екстрактор, заливають протитокком спиртом пропіловим до утворення "дзеркала" над сировиною і настоюють протягом 10 годин. Спиртовий екстракт зливають в збірник, а сировину, що залишилась, екстрагують ще двічі при тих же умовах. Загальна кількість екстрагенту складає 600 л (співвідношення сировина:екстрагент - 1:20). Одержані екстракти об'єднують і упарюють під вакуумом до вилучення екстрагенту, упарений залишок змішують з водою очищеною (1:10), а потім тричі обробляють хлороформом протягом 15 хвилин при перемішуванні. Одержані екстракти об'єднують і упарюють у вакуумвипарному апараті до повного вилучення хлороформу та одержання ліпофільного комплексу.

Приклад 5. 30 кг подрібнених квіток золотушника завантажують в фільтраційний екстрактор і заливають 150 л спирту ізопропілового (1:5). Екстракцію проводять протягом 6 годин при постійному перемішуванні та пропусканні розчинника через шар сировини. Одержаний екстракт упарюють під вакуумом до повного вилучення екстрагенту, упарений залишок змішують з водою очищеною (1:10), а потім тричі обробляють хлористим метиленом протягом 15 хвилин при перемішуванні. Одержані екстракти об'єднують і упарюють у вакуумвипарному апараті до повного вилучення хлористого метилену і одержання ліпофільного комплексу.

Приклад 6. 30 кг не подрібнених квіток ромашки завантажують в екстрактор і заливають ацетоном до утворення "дзеркала" над сировиною. Одержану суміш перемішують протягом 3 годин, після чого настоюють протягом 1 години. Ацетоновий екстракт зливають в збірник, а сировину, що залишилась, повторно екстрагують при тих же умовах. Загальна кількість екстрагенту складає 540 л (співвідношення сировина:екстрагент - 1:18). Одержані екстракти об'єднують і упарюють під вакуумом до вилучення екстрагенту, упарений залишок змішують з водою очищеною (1:10), а потім тричі обробляють хлороформом протягом 15 хвилин при перемішуванні. Одержані екстракти об'єднують і упарюють у вакуумвипарному апараті до повного вилучення хлороформу та одержання ліпофільного комплексу.

Послідовність і взаємозв'язок технологічних операцій запропонованого способу, підбір режимів

і параметрів повністю забезпечують виконання поставленого у винаході завдання.

Здійснення стадії екстракції залежить від технологічних можливостей виробника, апаратурного оснащення виробництва і може здійснюватися любым відомим способом: екстракція протитокком (як у прототипі), екстракція настоюванням з перемішуванням, екстракція у фільтраційному екстракторі та інше.

Проте в запропонованому способі є суттєві відмінності, які дозволять спростити і скоротити у часі технологію одержання ліпофільного комплексу в порівнянні з раніше відомими. Так, використання як екстрагенту нижчих спиртів або ацетону забезпечує повноту добування всіх біологічно активних речовин з будь-якого виду рослинної сировини, в тому числі такої, що містить ефірні масла (наприклад, ромашка аптечна). Такого результату неможливо досягти при використанні водних розчинів спиртів або ацетону, тому що в процесі упарювання спостерігається явище "звітрювання" ефірних масел з водяними парами, що негативно відбивається на якості ліпофільного комплексу, важливою складовою частиною якого вони є. Крім того, одержаний при цьому продукт розшаровується в процесі зберігання і більш "жорстку" фракцію треба розбавляти маслами.

Співвідношення сировини і екстрагенту є оптимальним для усіх видів екстракцій, що відображено у прикладах 1-6. Використання кількості екстрагенту більше запропонованих показників нецільно, тому що це призводить до втрати розчинника, а при менших значеннях не забезпечується здійснення і повнота екстракції.

Змішування упареного залишку перед очисткою з водою дає можливість під час здійснення процесу спочатку добувати з рослинної сировини поліфенольні сполуки і направляти їх на виробництво інших лікарських засобів (наприклад, таблетки "Камілофлан" з ромашки аптечної). При очищенні упареного залишку хлорвмісними похідними вуглеводню без змішування його з водою не забезпечується селективність виділення ліпофільного комплексу, його чистота та якість.

При здійсненні запропонованого способу підвищується вихід ліпофільного комплексу у порівнянні з прототипом, підвищується вміст каротиноїдів до 1,5-1,6%, скорочується термін проведення процесу, виключається необхідність проведення громіздких та складних стадій очистки.

Таким чином, запропонований спосіб одержання ліпофільного комплексу з рослинної сировини дозволяє одержати цільовий продукт з більшим виходом та більш високим вмістом основних діючих речовин, ніж у прототипі і аналогах. При цьому значно спрощується, скорочується у часі технологія його одержання, повністю використовується рослинна сировина, зменшуються працевитрати, що, зрештою, здешевлює вартість цільового продукту.

Джерела інформації:

1. А. с. СССР № 1018639, кл. А61К35/78. Опул. 1983. Бюл. № 19.
2. Мееров Я.С. Применение CO₂ - экстрактов в косметике. Обзорная информация. - М., 1971. - С. 22.

3. А. с. СССР № 997684, кл. А61К35/78. Оpubл. 1980.
4. А. с. СССР № 1114424, кл. А61К35/78. Оpubл. 1984, Бюл. № 35.

5. А. с. СССР № 1148619, кл. А61К35/78, Оpubл. 1985, Бюл. № 13.
6. А. с. СССР № 449723, кл. А61К27/14. Оpubл. 1974, Бюл. № 42 (прототип).

Порівняльний аналіз запропонованого засобу і способу-прототипу

Спосіб прототип	Запропонований спосіб		
1	2	3	4
<p>1. Екстракція (4-кратна) рослинної сировини хлор-заміщеним вуглеводнем (протитокком)</p> <p>1.1. Залив сировини протитокком екстрагентом (ацетоном або нижчими спиртами) до утворення "дзеркала"</p> <p>1.2. Настоювання з подальшим зливом екстракту (10 годин)</p> <p>1.3. Промивка сировини хлористим метилом (0,5 години).</p> <p>1.4. Залив сировини новою порцією хлористого метилу і проведення повторної екстракції в аналогічних умовах (0,5 години)</p> <p>1.5. Залив сировини новою порцією хлористого метилу і проведення екстракції в аналогічних умовах (10,5 годин)</p> <p>1.6. Залив сировини новою порцією хлористого метилу і проведення подальшої екстракції в аналогічних умовах (10,5 годин)</p> <p>2. Об'єднання одержаних екстрактів</p> <p>3. Вилучення екстрагенту шляхом упарювання екстракту (10,5 годин)</p> <p>4. Розчинення упареного залишку в ацетоні (0,5 годин)</p> <p>5. Очистка розчину шляхом фільтрації через шар окису алюмінію (16 годин)</p> <p>6. Упарювання одержаного елюату (3 години)</p> <p>7. Обробка спиртом етиловим до випадання кристалів (0,5 години)</p> <p>8. Фільтрація кристалів, які випали (0,5 години)</p> <p>9. Упарювання фільтрату в вакуумі до одержання речовини мазеподібної консистенції – ліпофільного комплексу (4 години)</p>	<p>1. Екстракція рослинної сировини органічним розчинником (протитокком)</p> <p>1.1. Залив сировини протитокком екстрагентом (ацетоном або нижчими спиртами) до утворення "дзеркала"</p> <p>1.2. Настоювання з подальшим зливом екстракту (10 годин)</p> <p>1.3. Залив сировини новою порцією екстрагенту для повторної екстракції в аналогічних умовах (10 годин)</p> <p>1.4. Залив сировини новою порцією сировини для подальшої екстракції в аналогічних умовах (10 годин)</p> <p>2. Об'єднання одержаних екстрактів</p> <p>3. Вилучення екстрагенту шляхом упарювання екстракту (10,5 годин)</p> <p>4. Змішування одержаного залишку з водою очищеною (0,5 годин)</p> <p>5. Очистка розбавленого залишку хлорвмісним вуглеводнем (тричі) з подальшим зливом та об'єднанням одержаних екстрактів</p> <p>6. Упарювання одержаних екстрактів під вакуумом до повного вилучення розчинника та одержання ліпофільного комплексу мазеподібної консистенції</p>	<p>1. Екстракція рослинної сировини органічним розчинником (екстракція настоюванням з перемішуванням)</p> <p>1.1. Залив сировини екстрагентом (ацетоном або нижчими спиртами) до утворення "дзеркала"</p> <p>1.2. Перемішування з подальшим настоюванням і зливом одержаного екстракту в збірник (4 години)</p> <p>1.3. Залив сировини новою порцією екстрагенту для повторної екстракції в аналогічних умовах (4 години)</p> <p>1.4. Залив сировини новою порцією екстрагенту для подальшої екстракції в аналогічних умовах (4 години)</p> <p>2. Об'єднання одержаних екстрактів</p> <p>3. Вилучення екстрагенту шляхом упарювання екстракту (10,5 години)</p> <p>4. Змішування одержаного залишку з водою очищеною (0,5 години)</p> <p>5. Очистка розбавленого залишку хлорвмісним вуглеводнем (тричі) з подальшим зливом та об'єднанням одержаних екстрактів (3 години)</p> <p>6. Упарювання одержаного екстракту під вакуумом до повного вилучення розчинника та одержання ліпофільного комплексу мазеподібної консистенції</p>	<p>1. Екстракція рослинної сировини органічним розчинником (фільтраційний екстрактор)</p> <p>1.1. Проведення екстракції мілкоподрібненої сировини з постійним перемішуванням та пропусканням екстрагенту (ацетону або нижчих спиртів) через шар сировини (6 годин)</p> <p>2. Злив екстракту</p> <p>3. Вилучення екстрагенту шляхом упарювання екстракту (4 години)</p> <p>4. Змішування одержаного залишку з водою очищеною</p> <p>5. Очистка розбавленого залишку хлорвмісним вуглеводнем (тричі) з подальшим зливом та об'єднанням одержаних екстрактів (3 години)</p> <p>6. Упарювання одержаного екстракту під вакуумом до повного вилучення розчинника та одержання ліпофільного комплексу мазеподібної консистенції (4 години)</p>
Термін проведення процесу – 75-80 годин	Термін проведення процесу – 48-50 годин	Термін проведення процесу – 27-30 годин	Термін проведення процесу – 17-20 годин
Вихід цільового продукту – 4-5%	Вихід цільового продукту за запропонованим способом – 5-6%.		

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2002 р. Формат 60х84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 35 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
