



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 56832

(13) A

(51) 7 A61K35/78

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ НАСТОЯНКИ ЕХІНАЦЕЇ ПУРПУРОВОЇ

1

2

(21) 2002097706

(22) 27 09 2002

(24) 15 05 2003

(46) 15 05 2003, Бюл. № 5, 2003 р.

(72) Барковський Ігор Володимирович

(73) ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "ЮНІФАРМА"

(57) Спосіб отримання настоянки ехінацеї пурпурової з використанням етилового спирту, який

відрізняється тим, що екстракцію сировини проводять 50 % етиловим спиртом методом перколяції при масовому співвідношенні сировини і екстрагенту, яке становить 1:11,7, перколяцію здійснюють принаймні в шість етапів з частковими зливами проміжних витяжок, а як сировину використовують сухий корінь ехінацеї пурпурової

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до способу отримання лікарських засобів з трави ехінацеї (*Echinacea purpurea* (L.) Moench), які мають імуномодельючі властивості, а саме до способу отримання спиртової настоянки

Відомий спосіб отримання лікарського засобу з трави ехінацеї (*Echinacea purpurea* (L.) Moench) шляхом екстракції сировини водно-спиртовою сумішшю (Патент РФ № 2137490, публ. 20.09.99). Такий спосіб дозволяє забезпечити достатньо високий вихід сухого залишку із сировини, а отриманий лікарський засіб має виражений імуностимулюючий ефект. Однак зазначений спосіб передбачає ведення технологічного процесу в умовах багаторазового нагріву проміжного продукту на різних етапах здійснення способу. Така особливість зазначеного способу ускладнює технологічний процес. Крім того, зазначений спосіб зорієнтовано на отримання кінцевого продукту з високим вмістом в основному похідних оксикоричних кислот, а передбачений способом температурний режим екстракції в межах 50-80°C негативно впливає на полісахариди та ліпофільну групу сполук діючої лікарської речовини, яку містить сировина трави ехінацеї, зокрема, на ефірні масла [1].

Відомий спосіб отримання лікарської настоянки методом перколяції, який полягає в попередньому замочуванні рослинної сировини в екстрагенті, настоюванні його не менш як 24 години та подальшому поступовому пропусканні через весь об'єм сировини екстрагента в об'ємі, достатньому для отримання настоянки, зі швидкістю, необхідною для того, щоб пройшла дифузія речовин, що екстрагуються, у витяжку [2]. Достатньо ефек-

тивне вимивання із сировини цільових речовин проходить в умовах, коли високомолекулярні сполуки зберігаються. При цьому не потрібен такий спосіб стимуляції, як нагрів. Однак для того, аби дифузія цільових речовин в екстрагент проходила ефективно, фізичні процеси в робочому об'ємі повинні бути достатньо ефективними для руйнування в сировині міжклітинних зв'язків та зв'язків всередині клітин. Нераціональний режим перколяції для сировини з певними властивостями може призвести до отримання кінцевого продукту з низьким вмістом цільових речовин.

Відомий спосіб отримання лікарського засобу з імуномодельючими властивостями з трави ехінацеї (*Echinacea purpurea* (L.) Moench) шляхом екстракції сировини етиловим спиртом (Патент РФ № 2134584, публ. 20.08.99). Такий спосіб забезпечує високий вихід з сировини цільових речовин.

Недоліком зазначеного способу можна вважати отримання високого вмісту цільових речовин за рахунок збільшення витяжки сухого залишку, яка практично наближує кінцевий продукт до екстракту [2]. Оскільки зазначений спосіб передбачає приготування кінцевого продукту з сировини трави ехінацеї, фактично має місце процес вимивання з сировини клітинного соку. Сік рослин окрім біологічно активних речовин, які цікавлять фармацію, містять цілий комплекс баластних речовин (білки, слизи, ферменти, пектини та т.ін.), які в складі сухого залишку надходять в готовий лікарський засіб. Однак присутність в готовій настоянці ехінацеї таких баластних речовин як дубильні речовини та пектини вкрай недоречно в разі застосування її, наприклад, хворими з гострими або хронічними захворюваннями печінки. Згідно даних, які було отримано вітчизняними вче-

(13) A

(11) 56832

(19) UA

ними [3], фармакологічна дія спиртової настоянки ехінацеї, яку отримано з сирої сировини, суттєво відрізняється від фармакологічної дії спиртової настоянки, отриманої з сухої сировини ехінацеї.

Зазначений спосіб є модифікацією методу мацерції та передбачає нагрів проміжного продукту. Спосіб орієнтовано на вивільнення в якості цільових речовин, в основному, гідрофільної групи біологічно активних речовин, а саме похідних оксикоричних кислот (зокрема, цикорієвої кислоти), а також частково полісахаридів. Але нагрів сировини на одній із стадій зазначеного способу до температури 70-80°C є деструктивним для полісахаридів, які присутні в первинній сировині. Саме ці первинні полісахариди, зокрема фруктани, мають виражені імуностимулюючі властивості та виявили протиракову активність [1]. Деструкція таких цінних біологічно активних речовин суттєво зменшує цінність кінцевого продукту, який отримують згідно зазначеного способу і таким чином зменшує цінність зазначеного способу.

Суттєвим недоліком зазначеного способу є також застосування в якості сировини трави ехінацеї, а не її кореня. Відомо, що корені ехінацеї містять похідні оксикоричних кислот в 1,5-3 рази більше, ніж її наземна частина, а вміст полісахаридів, зокрема фруктанів, вище відповідно в 10 разів [1].

Таким чином, зазначений спосіб призначено для отримання кінцевого продукту з високим виходом сухого залишку, в якому концентрація комплексу біологічно активних речовин значно відрізняється від їх складу в рослинному матеріалі, а присутність у кінцевому продукті, який отримують зазначеним способом, баластних речовин обмежує можливість його використання в якості лікарського засобу.

В основу винаходу поставлено задачу створення способу одержання настоянки ехінацеї, який забезпечує отримання цільового продукту з високою концентрацією комплексу біологічно активних речовин та спрощення технологічного процесу.

Поставлена задача вирішується тим, що настоянку отримують методом модифікованої перколяції із застосуванням 50% етилового спирту, а в якості сировини використовують сухий корінь ехінацеї пурпурової. Згідно з технічним рішенням, що заявляється, в якості екстрагенту вибрано 50% етиловий спирт. Для отримання цільового продукту з високою концентрацією комплексу біологічно активних речовин концентрацію екстрагенту вибрано експериментальним шляхом із водно-спиртових розчинів, які випускаються серійно.

Згідно з технічним рішенням, що заявляється, процес модифікованої перколяції полягає в тому, що після здійснення намочування та настоювання сировини в екстрагенті, які здійснюють в одну стадію, саму перколяцію здійснюють в декілька етапів з послідовним збором в холодильнику багаторазових часткових зливів проміжних витяжок. Перколяцію здійснюють не менш як в шість етапів. Модифікація метода перколяції полягає в тому, що на кожному етапі статична дія екстрагенту на сировину під час настоювання періодично змінюється динамічною дією екстрагенту, коли здійснюється частковий злив проміжних витяжок,

таким чином здійснюється циркуляція екстрагенту. Об'єм кожного зливу складає дві третини об'єму, який займали сировина та початкова порція екстрагенту. Маса екстрагенту має значно перевищувати масу сировини для ефективності здійснення процесу перколяції в зазначеному гідродинамічному режимі. Оптимальне співвідношення маси сировини та загальної маси екстрагенту, що має бути використано під час проведення технологічного процесу, складає 1:11,7. Саме таке співвідношення забезпечує умови, коли в робочому об'ємі під час зняття зливів мають місце гідродинамічні перепади, які сприяють руйнуванню міжклітинних зв'язків та зв'язків всередині клітин сировини, в результаті чого здійснюється винос із сировини екстрагентом комплексу біологічно активних речовин. Такий м'який гідродинамічний режим процесу перколяції вивільнює з сировини корисні високомолекулярні сполуки в складі біологічно активних речовин, але не викликає їх знищення чи деструкцію.

Згідно з технічним рішенням, що заявляється, в якості сировини використовується сухий корінь ехінацеї пурпурової. Використання саме такої сировини обумовлено тим фактом, що згідно з даними, отриманими втчизняними вченими [3], застосування настоянки із свіжого кореня ехінацеї викликає зміни функціональної активності монооксигеназної гідроксильюючої системи печінки, зокрема, зниження її антитоксичної функції. Таке функціональне порушення пояснюється активністю речовин, які містить свіжий корінь ехінацеї в складі ефірних олій. В процесі сушіння рослинної сировини має місце частковий підрозіт та окислення зазначених речовин, що викликає їх надходження в кінцевий цільовий продукт.

Спосіб згідно з винаходом пояснюється наступним прикладом його конкретного застосування.

Приклад 1

В перколятор загрузають 400 г сухого кореня ехінацеї пурпурової, подрібненої до розміру часток 0,1-10 мм. Далі в перколятор заливають 1550 мл 50% етилового спирту, що складає 3,9 масових частин сухого кореня ехінацеї пурпурової та настоюють протягом 24 годин. Через 24 години 2/3 об'єму рідкого продукту, що становить 625 г, зливають до збірника холодильної камери. В перколятор доливають свіжий екстрагент - 625 г 50% етилового спирту, що складає 1,6 масових частин, та настоюють протягом 4 годин. Через 4 години 625 г рідкого продукту зливають до першого зливу у збірник холодильної камери. В перколятор знову доливають свіжий екстрагент - 625 г 50% етилового спирту, що складає 1,6 масових частин, та настоюють протягом 4 годин з наступним зливом у збірник холодильної камери до перших двох зливів. Цю операцію здійснюють ще три рази. Всі зливи відстоюють протягом 5 діб при t° не вище 10°C. Потім настоянку фільтрують та отримують 3750 г кінцевого продукту.

В кінцевім продукті здійснено контроль вмісту цільових речовин сухого залишку як комплексу біологічно активних речовин, а також в його складі оксикоричних кислот та фруктозанів. Контроль здійснювався за методикою аналізу АНД "Ехінал",

ВФС 42У-169-1511-99, Настойка кореневищ з кореннями ехінацеї пурпурної свіжих. Згідно з результатами контролю цільових речовин кінцевий продукт містить 2,16% сухого залишку, в тому числі 0,276% оксикоричних кислот та 0,25% фруктозанів. Вихід цільових речовин складає 92% від теоретичного.

Для вибору оптимальних параметрів здійснення способу згідно з винаходом, а саме для вибору концентрації екстрагенту, визначення співвідношення сировина-екстрагент, кількості

зливів (та оптимального часу настоювання кожного із зливів) на стадії перколяції, було проведено експериментальні дослідження, результати яких відображено в прикладах 1-5. Результати контролю вмісту цільових речовин за зазначеною вище методикою в кожному із зливів та в кінцевому продукті наведені відповідно в Таблицях 1-5.

Результати контролю вмісту цільових речовин в кожному з 6 зливів та в кінцевому продукті, отриманому способом згідно з винаходом, як описано в Прикладі 1, наведено в Таблиці 1.

Таблиця 1

	1 злив	2 злив	3 злив	4 злив	5 злив	6 злив	Кінцевий продукт
Сухий залишок	5,74	3,69	1,95	1,06	0,54	0,34	2,16
Оксикоричні кислоти	0,6	0,43	0,246	0,15	0,057	0,03	0,276
Фруктозами	0,912	0,518	0,21	0,14	0,1	0,04	0,25

Приклад 2

В перколятор загрузають 400 г сухого кореня ехінацеї пурпурової, подрібненої до розміру часток 0,1-10 мм. Далі в перколятор заливають 1550 мл 50% етилового спирту, що складає 3,9 масових частин сухого кореня ехінацеї пурпурової та настоюють протягом 24 годин. Через 24 години 600 мл рідкого продукту зливають до збірника холодильної камери. В перколятор доливають свіжий екстрагент - 600 мл 50% етилового спирту, що складає 1,5 масових частин рослинної сировини, та настоюють протягом 4 годин. Через 4 години 600 мл рідкого продукту зливають до першого зливу у збірник холодильної камери. В перколятор знову доливають свіжий екстрагент - 600 мл 50%

етилового спирту, що складає 1,5 масових частин рослинної сировини, та настоюють протягом 4 годин з наступним зливом у збірник холодильної камери до перших двох зливів. Цю операцію здійснюють ще три рази. Після зняття 6-го зливу в перколятор завантажують 400 мл екстрагенту, настоюють 4 години і знімають 400 мл витяжки. Всі зливи відстоюють протягом 5 діб при t° не вище 10°C . Потім настоянку фільтрують та отримують 4000 мл кінцевого продукту.

Результати контролю вмісту цільових речовин в кожному з 7 зливів та в кінцевому продукті, отриманому як описано в Прикладі 2, наведено в Таблиці 2.

Таблиця 2

	1 злив	2 злив	3 злив	4 злив	5 злив	6 злив	7 злив	Кінцевий продукт
Сухий залишок	4,59	2,78	2,35	1,69	0,962	0,768	0,616	1,68
Оксикоричні кислоти	0,42	0,234	0,132	0,108	0,07	0,03	0,027	0,186
Фруктозани	0,883	0,416	0,19	0,11	0,08	0,05	0,04	0,2

Приклад 3

В перколятор загрузають 400 мг сухого кореня ехінацеї пурпурової, подрібненої до розміру часток 0,1-10 мм. Далі в перколятор заливають 1550 мл 50% етилового спирту, що складає 3,9 масових частин сухого кореня ехінацеї пурпурової та настоюють протягом 24 годин. Через 24 години 625 г рідкого продукту зливають до збірника холодильної камери. В перколятор доливають свіжий екстрагент - 625 г 50% етилового спирту, що складає 1,6 масових частин рослинної сировини, та настоюють протягом 4 годин. Через 4 години 625 г рідкого продукту зливають до першого зливу у

збірник холодильної камери. В перколятор знову доливають свіжий екстрагент - 625 г 50% етилового спирту, що складає 1,6 масових частин рослинної сировини, та настоюють протягом 4 годин з наступним зливом у збірник холодильної камери до перших двох зливів. Цю операцію здійснюють ще три рази. Всі зливи відстоюють протягом 5 діб при t° не вище 10°C . Потім настоянку фільтрують та отримують 4000 мл кінцевого продукту. Результати контролю вмісту цільових речовин в кожному з 6 зливів та в кінцевому продукті, отриманому як описано в Прикладі 3, наведено в Таблиці 3.

Таблиця 3

	1 злив	2 злив	3 злив	4 злив	5 злив	6 злив	Кінцевий продукт
Сухий залишок	4,33	3,4	2,02	1,67	1,454	1,22	2,0
Оксикоричні кислоти	0,6	0,421	0,252	0,210	0,144	0,09	1,98
Фруктозами	0,867	0,372	0,252	0,24	0,168	0,124	0,215

Приклад 4

В перколятор загрузають 400 мг сухого кореня ехінацеї пурпурової, подрібненої до розміру часток 0,1-10 мм. Далі в перколятор заливають 1550 мл 70% етилового спирту, що складає 3,9 масових частин сухого кореня ехінацеї пурпурової та настоюють протягом 24 годин. Через 24 години 625 г рідкого продукту зливають до збірника холодильної камери. В перколятор доливають свіжий екстрагент - 625 г 70% етилового спирту, що складає 1,6 масових частин рослинної сировини, та настоюють протягом 4 годин. Через 4 години 2,5 масових частин рідкого продукту зливають до першого зливу у збірник холодильної камери. В перколя-

тор знову доливають свіжий екстрагент - 625 г 70% етилового спирту, що складає 1,6 масових частин рослинної сировини, та настоюють протягом 4 годин з наступним зливом у збірник холодильної камери до перших двох зливів. Цю операцію здійснюють ще три рази. Всі зливи відстоюють протягом 5 діб при t° не вище 10°C . Потім настоянку фільтрують та отримують 4000 мл кінцевого продукту.

Результати контролю вмісту цільових речовин в кожному з 6 зливів та в кінцевому продукті, отриманому як описано в Прикладі 4, наведено в Таблиці 4.

Таблиця 4

	1 злив	2 злив	3 злив	4 злив	5 злив	6 злив	Кінцевий продукт
Сухий залишок	4,28	2,42	1,54	1,24	1,06	0,07	1,61
Оксикоричні кислоти	0,3	0,2	0,13	0,1	0,072	0,03	0,155
Фруктозами	0,315	0,189	0,085	0,07	0,05	0,027	0,18

Приклад 5

В перколятор загрузають 400 мг сухого кореня ехінацеї пурпурової, подрібненої до розміру часток 0,1-10 мм. Далі в перколятор заливають 1550 мл 40% етилового спирту, що складає 3,9 масових частин сухого кореня ехінацеї пурпурової та настоюють протягом 24 годин. Через 24 години 625 г рідкого продукту зливають до збірника холодильної камери. В перколятор доливають свіжий екстрагент - 625 г 40% етилового спирту, що складає 1,6 масових частин рослинної сировини, та настоюють протягом 4 годин. Через 4 години 2,5 масових частин рідкого продукту зливають до першого зливу у збірник холодильної камери. В перколя-

тор знову доливають свіжий екстрагент - 625 г 40% етилового спирту, що складає 1,6 масових частин рослинної сировини, та настоюють протягом 4 годин з наступним зливом у збірник холодильної камери до перших двох зливів. Цю операцію здійснюють ще три рази. Всі зливи відстоюють протягом 5 діб при t° не вище 10°C . Потім настоянку фільтрують та отримують 4000 мл кінцевого продукту.

Результати контролю вмісту цільових речовин в кожному з 6 зливів та в кінцевому продукті, отриманому як описано в Прикладі 5, наведено в Таблиці 5.

Таблиця 5

	1 злив	2 злив	3 злив	4 злив	5 злив	6 злив	Кінцевий продукт
Сухий залишок	4,98	2,84	2,02	1,54	1,00	0,08	2,05
Оксикоричні кислоти	0,348	0,23	0,15	0,09	0,078	0,06	0,14
Фруктозами	0,42	0,20	0,149	0,103	0,05	0,023	0,137

Аналіз результатів Прикладів 1-5 дає можливість зробити висновок, що при використанні в якості екстрагента серійно виготовлених 40%, 50% та 70% водно-спиртових сумішей етилового спирту найкращий результат можна отримати при застосуванні етилового спирту з концентрацією 50%.

Підбір оптимального масового співвідношення сировини екстрагент (Приклади 1-3) показав, що в разі такого співвідношення 1:10 та 1:15 має місце втрата виходу цільових речовин, а в разі використання 11,7 масових частин екстрагенту на 1 масову частину сировини вихід цільових речовин найвищий.

Аналіз результатів Прикладів 1-3 дає можливість зробити висновок, що проведення сьомого зливу суттєво не впливає на вихід цільових речовин і оптимальна кількість етапів здійснення перколяції з відповідними зливами - шість етапів.

Таким чином технологічні та аналітичні дослідження дозволяють вважати спосіб згідно з

винаходом як такий, що не потребує здійснення складних технологічних операцій і дозволяє в умовах застосування звичайного промислового обладнання отримувати кінцевий продукт у вигляді настоянки ехінацеї з високою концентрацією комплексу біологічно активних речовин.

Література

1. Серед А.В., Моисеева Г.Ф. Биологически активные вещества и стандартизация лекарственных растений рода *Echinacea* - ФАРМАКОМ - 1998 - №3 - С. 13-21.

2. Муравьев И.А. Технология лекарств. Изд. 3-е, перераб. и доп. - Т.1 - М. Медицина, 1980, 765 с.

3. Бойцова Л.В. Порівняльне вивчення її двох препаратів ехінацеї пурпурної - спиртових настоек із сухого та свіжого коренів на антитоксичну функцію печінки. - Ліки - 1997 - №3 - С. 71-73.

