



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **66893** (13) **U**  
(51) МПК (2011.01)  
**A61K 36/00**  
**A61K 135/00** (2006.01)  
**A61P 29/00**  
**A61P 31/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ КОМПЛЕКСУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН З ПРОТИЗАПАЛЬНОЮ ТА АНТИМІКРОБНОЮ ДІЄЮ З ТРАВИ МЕДУНКИ ТЕМНОЇ**

1

2

(21) u201107467

(22) 14.06.2011

(24) 25.01.2012

(46) 25.01.2012, Бюл.№ 2, 2012 р.

(72) ЛОБУРЦОВА МАРІЯ СЕРГІЇВНА, ГОНТОВА  
ТЕТЯНА МИКОЛАЇВНА, ХВОРОСТ ОЛЬГА ПАВЛІ-  
ВНА, МАЛОШТАН ЛЮДМИЛА МИКОЛАЇВНА,  
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-  
ВЕРСИТЕТ

**(57)** Спосіб отримання комплексу біологічно актив-  
них речовин з протизапальною та антимікробною  
дією з трави медунки темної шляхом здійснення  
багатократної екстракції сировини при кімнатній  
температурі з подальшим упарюванням одержано-  
го екстракту до густого стану, який **відрізняється**  
тим, що як екстрагент використовують 40-50 %  
спирт етиловий, при співвідношенні сировина :  
екстрагент 1:(15-17), а екстракцію здійснюють про-  
тягом 24-36 годин.

Корисна модель належить до хіміко-  
фармацевтичної промисловості, а саме до спосо-  
бів отримання з рослинної сировини біологічно  
активних речовин та їх комплексів, які мають про-  
тизапальну та антимікробну активність.

Проблема створення препаратів вищезна-  
чених видів дії достатньо гостро стоїть перед віт-  
чизняною охороною здоров'я, у зв'язку з чим по-  
шук нових джерел біологічно активних речовин є  
актуальною задачею.

Лікарська рослинна сировина є багатим дже-  
релом одержання біологічно активних речовин  
[БАР], що мають всі переваги притаманні засобам  
рослинного походження: м'якість терапевтичної дії,  
практична відсутність побічних ефектів, гіпоалер-  
генність, придатність до тривалого вживання без  
виникнення звикання тощо.

Відомо багато способів одержання БАР, зок-  
рема, протизапальної та/або антимікробної дії з  
різних рослин.

Відомий спосіб одержання поліфенольного  
комплексу з протизапальною та антимікробною  
активністю [1] шляхом екстракції листя винограду,  
краще сорту Дабуги, 50 % етиловим спиртом, при  
співвідношенні сировина:екстрагент 1:10, з пода-  
льшим упарюванням до водного залишку, фільт-  
рацією, ресорбцією фенольних сполук з осаду

водою, об'єднанням фільтрату з одержаним вод-  
ним розчином, упарюванням і сушінням.

Відомий спосіб одержання засобу з антимікро-  
бною та імуностимулюючою дією [2], який перед-  
бачає екстракцію листя або коріння лопуха вели-  
кого 40 % спиртом етиловим при співвідношенні  
сировина екстрагент 1:12-1:20, протягом 12 годин  
при 3-4 кратній екстракції сировини.

Відомий спосіб одержання засобу з протиза-  
пальною, антимікробною та діуретичною дією із  
листя груши [3], згідно з яким листя груши звичай-  
ної 5-7 разів екстрагують 10 % спиртом етиловим  
при співвідношенні сировина:екстрагент 1:(9 11)  
протягом 9-11 годин з подальшим упарюванням до  
1/18-1/20 попереднього об'єму.

Відомий також спосіб одержання комплексу  
поліфенольних сполук з протизапальною, кардіо-  
протекторною та антиоксидантною дією [4] шляхом  
екстракції трави чини весняної 50 % спиртом ети-  
ловим при співвідношенні сировина екстрагент 1:7  
протягом 48 годин, з подальшим упарюванням  
одержаного екстракту до 1/7-1/8 попереднього  
об'єму, обробкою 96 % спиртом етиловим, відо-  
кремленням осаду та упарюванням над осадовою  
рідиною.

Спільним недоліком наведених способів є не-  
достатньо високий рівень протизапальної та анти-  
мікробної дії кінцевого продукту.

(19) **UA** (11) **66893** (13) **U**

Фармакологічна дія екстрактів, одержаних з рослинної сировини, залежить від багатьох чинників, в тому числі від виду самої сировини, умов екстракції та селективності екстрагенту, тобто його здатності розчиняти у собі і вилучати з сировини певний комплекс БАР. Різні види екстрагентів забезпечують одержання з однієї рослинної сировини БАР, які можуть різнитися за складом речовин та ступенем їх фармакологічної активності.

Авторами всебічно вивчено неофіціальну лікарську сировину медунку темну (*Pulmonaria obscura Dumort.*) та досліджено економічно доцільні способи одержання з неї екстрактів з максимально можливою протизапальною та антимікробною дією.

Медунка темна [5] - багаторічна трав'яниста рослина, що, росте у листяних та мішаних лісах, чагарниках у лісових та лісостепових районах.

Препарати трави медунки мають протизапальні, кровоспинні, ранозагоювальні, в'яжучі та пом'якшувальні властивості, позитивно впливають на процеси кровотворення. Настій трави вживають при гемороїдальних, носових та інших кровотечах, геморагічному діатезі, некрозів, захворюваннях дихальних шляхів, запаленнях шлунку і кишечника, при проносах. Як зовнішній засіб настій трави рослини використовують для промивання гнійних ран і нарізів та для спринцювань при білях у жінок.

У народній медицині відомий спосіб одержання водного настою медунки темної для внутрішнього і зовнішнього використання [5], згідно з яким 1 столову ложку трави настоюють на 400 мл окропу протягом 1 години та проціджують.

У цьому випадку екстрагентом є вода у вигляді окропу. Проте висока температура екстрагента призводить до руйнування термолабільних БАР, що негативно позначається на ступені протизапальної та антимікробної дії одержаного екстракту у формі настою.

Авторами досліджено спосіб одержання ліпофільних фракцій трави та підземних органів медунки темної [6], який полягає у екстрагуванні рослинної сировини хлороформом у апараті Соксклета. Вихід ліпофільних речовин у перерахунку на суху сировину склав: для трави 2,20 %, для підземних органів - 1,26 %. Комплекс БАР, одержаний за таким способом, представлений насамперед, жирними кислотами: лауриною, міристиною, пальмітиною, стеариною, олеїною, лінолевою і т.і.

Недоліками відомого способу можна вважати низький вихід кінцевого продукту та недостатньо

високий рівень його протизапальної та антимікробної дії.

Відомий також спосіб одержання густого екстракту трави та підземних органів медунки темної [7], який передбачає екстракцію сировини методом дрібної мацерації з наступними параметрами: екстрагент - вода, співвідношення сировина:екстрагент 1:15, кратність 3 зливи, час одного настоювання - 12 годин, температура процесу - 25 °С. Кінцевий продукт у вигляді густого екстракту містить суму незамінних та замінних амінокислот: валін, лейцин, ізолейцин, треонін, метіонін, лізин, фенілаланін, глютамінова кислота, гліцин і т.і.

Рівень протизапальної та антимікробної активності густого екстракту медунки темної може бути підвищений за рахунок вибору екстрагента, що забезпечує розширення комплексу БАР у одержаному екстракті.

Задача корисної моделі полягає у створенні способу отримання комплексу біологічно активних речовин з рослинної сировини, який шляхом використання водно-спиртової екстракції трави медунки темної забезпечує одержання продукту з вираженою протизапальною та антимікробною дією, причому одержаний комплекс може бути використаний як безпосередньо у формі густого екстракту, так і як лікарська субстанція для одержання препаратів у різних лікарських формах.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі отримання комплексу біологічно активних речовин з протизапальною та антимікробною дією з трави медунки темної шляхом здійснення багаторазової екстракції сировини при кімнатній температурі з подальшим упарюванням одержаного екстракту до густого стану, на відміну від прототипу, згідно з корисною моделлю, як екстрагент використовують 40-50 % спирт етиловий, при співвідношенні сировина:екстрагент 1:(15-17), а екстракцію здійснюють протягом 24-36 годин.

Всі параметри заявленого способу визначені експериментальним шляхом.

Запропоноване рішення не відоме авторам з рівня техніки, що дозволяє зробити висновок про його новизну.

Вибір в ролі екстрагента водноспиртових сумішей зумовлений тим, що вони мають високу екстрагуючу здатність по відношенню до БАР трави медунки темної та, окрім того, є одними з найдоступніших та найбільш екологічно чистих реактивів. Експериментальні дані з вибору виду екстрагенту наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Вибір виду екстрагенту у залежності від виходу готового продукту

№ п/п	Вид екстрагенту	Вихід готового продукту, % від повітряно-сухої сировини
1.	Вода	15
2.	Спирт етиловий 30 %-вий	18
3.	Спирт етиловий 40 %-вий	22
4.	Спирт етиловий 50 %-вий	25
5.	Спирт етиловий 96 %-вий	7

Дані табл. 1 свідчать, що ефективним екстрагентом для трави медунки темної є спирт етиловий 40-50 %, який забезпечує максимальний вихід готового продукту відносно повітряно-сухої сировини.

Неочевидним є той факт, що збільшення концентрації спирту етилового суттєво знижує вихід цільових БАР.

Здійснення екстракції за заявленим способом при кімнатній температурі (20-25 °C) пов'язане з отриманням високого виходу кінцевого продукту, та сприяє збереженню термолабільних сполук. Дані експерименту наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Вибір оптимального температурного режиму екстракції у залежності від виходу готового продукту

№ п/п	Температура екстрагенту, °C Спирт етиловий 50 %	Вихід готового продукту, % від повітряно-сухої сировини
1.	20	22
2.	25	25
3.	30	26
4.	35	26,3

Згідно з даними табл. 2. вихід готового продукту при температурі екстракції 30 °C і вище підвищується не суттєво, а руйнація ряду термолабільних речовин починається саме при такій температурі. Тож оптимальним вибором для заявленого способу є температура 20-25 °C.

Вибір співвідношення сировина:екстрагент було здійснено експериментальним шляхом, при наступних параметрах заявленого способу: екстрагент - спирт етиловий 50 %, температура екстракції 25 °C. Дані дослідів наведені у таблиці 3.

Таблиця 3

Вибір оптимального співвідношення сировина:екстрагент в залежності від виходу готового продукту

№ п/п	Співвідношення сировина:50 % спирт (T=25 °C)	Вихід готового продукту, % від повітряно-сухої сировини
1.	1:5	5,0
2.	1:7	10,0
3.	1:10	14,0
4.	1:12	17,0
5.	1:15	25,0
6.	1:17	22,0
7.	1:20	17,0

Співвідношення сировина:екстрагент 1:(15-17) є оптимальним для вибраної сировини та екстрагента. Зменшення співвідношення призводить до зменшення виходу кінцевого продукту внаслідок неповного вилучення БАР, а збільшення співвідношення недоцільне, тому що повнота екстракції та максимально високий вихід кінцевого продукту досягається при вибраному співвідношенні 1:(15-17).

Час екстракції також суттєво впливає на вихід кінцевого продукту. Тому найкращий термін екстрагування 24-36 годин автори визначили шляхом експерименту. Зменшення цього показника призводить до неповного вилучення БАР з рослинної сировини, а подовження недоцільне внаслідок вичерпної екстракції сировини. Результати визначення оптимального часу екстрагування наведені у табл. 4.

Таблиця 4

Вибір оптимального часового терміну екстрагування БАР трави медунки темної в залежності від виходу готового продукту

№ п/п	Час екстрагування, год.	Вихід готового продукту, % від повітряно-сухої сировини
1.	6	6
2.	12	13
3.	18	17
4.	24	25
5.	30	25,5
6.	36	26,5

Кратність зливів при екстракції сировини також впливає на вихід кінцевого продукту. Цей пара-

метр було встановлено експериментальним шляхом. Результати досліджень наведені в таблиці 5.

Таблиця 5

Вибір оптимальної кратності зливів в залежності від виходу готового продукту

№ з/п	Кратність зливів	Вихід готового продукту, % від повітряно-сухої сировини
1.	1	17
2.	2	25
3.	3	26
4.	4	27
5.	5	27,5

Дані табл. 5. свідчать, що вибраний екстрагент забезпечує ефективний економічно доцільний вихід готового продукту вже при двократній екстракції сировини. Проте кратність екстракції може бути при необхідності збільшена до 5 разів.

Заявлений спосіб здійснюють наступним чином. Траву медунки темної, зібрану у період масового цвітіння, подрібнюють до розміру часток 0,5-1,0 мм та екстрагують 40-50 % спиртом етиловим при температурі 20-25 °С при співвідношенні сировина: екстрагент 1:(15-17). Отриманий екстракт концентрують у вакуумі до стану густого екстракту (вологість 20-25 %). Вихід готового продукту за заявленим способом не менше 25 %.

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад № 1.

5,0 кг трави медунки темної подрібнюють та двічі екстрагують 40 % спиртом етиловим при співвідношенні сировина:екстрагент 1:15. Отриманий екстракт концентрують у вакуумі та досушують до остаточної вологості 15 % у вакуум-сушильній шафі. Вихід готового продукту у перерахунку на повітряно-суху сировину становить 1250 г, або 25 %.

Приклад № 2.

5,0 кг трави медунки темної подрібнюють та екстрагують 50 %, спиртом етиловим при співвідношенні сировина:екстрагент 1:17. Отриманий екстракт концентрують у вакуумі та досушують до остаточної вологості 20 % у вакуум-сушильній шафі. Вихід готового продукту у перерахунку на повітряно-суху сировину становить 1350 г, або 27 %.

Приклад № 3.

Для вивчення протизапальної активності комплексу БАР трави медунки темної одержаного за заявленим способом була обрана модель карагенінового набряку лап у щурів, яка дозволяє зробити висновки про протизапальну активність за антиексудативними властивостями одержаного екстракту трави медунки темної.

Величину набряку обчислюють за різницею між об'ємами здорової і ураженої лапи дослідних щурів. Протизапальну активність екстракту медунки темної встановлювали за рівнем зменшення набряку у дослідних тварин у порівнянні з контрольними та референс-препаратом вольтареном. Дані дослідів наведені у табл. 6.

Таблиця 6

Вивчення протизапальної активності комплексу БАР трави медунки темної, одержаного за заявленим способом, у порівнянні з вольтареном на моделі карагенінового набряку

Умови дослідів	Доза, мг/кг	Кількість тварин в групі	Величина набряку, мм	Протизапальна активність, %
Контроль	-	6	27,83±1,76	-
Комплекс БАР трави медунки темної	25,0	6	12,45±0,53	55,26±0,86
Комплекс БАР трави медунки темної	50,0	6	17,31±0,67	62,20±1,25
Вольтарен	8,0	6	6,77±0,31	75,67±1,29

За даними таблиці 6 досліджуваний комплекс БАР з трави медунки темної проявляє протизапальну активність на рівні препарату порівняння вольтарен. Ефективна доза комплексу БАР з трави медунки темної становить 25 мг/кг.

Приклад № 4.

Визначення антимікробної активності комплексу БАР трави медунки темної, одержаної за заявленим способом, проводили за стандартним ме-

тодом дифузії в агар з використанням ряду них тест-штамів мікроорганізмів: Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Proteus vulgaris, Bacillus subtilis, Streptococcus pyogenes, Candida albicans. В експерименті використали густі екстракти з трави медунки темної, одержані при екстракції відповідно 40 % та 50 % спиртом етиловим. Результати дослідів наведено в табл. 7.

Таблиця 7

## Антимікробна активність ГЕ трави медунки темної

№	об'єкти дослідження	Зона затримки росту, мм					
		Staphylococcus aureus	Escherichia coli	Basillus subtilis	Candida albicans	Streptococcus pyogenes	Proteus, vulgaris
1.	Густий екстракт (40 % спирт етиловий)	20,1±0,56	12,6±0,68	18,2±0,62	12,5±0,56	13,6±0,68	11,7±0,55
2.	Густий екстракт (50 % спирт етиловий)	23,6±0,89	14,2±0,56	23,6±0,89	13,2±0,56	13,7±0,68	12,7±0,55

Згідно з даними табл. 7, обидва густі екстракти трави медунки темної проявляли виражену антимікробну активність по відношенню до досліджених штамів мікроорганізмів. Густий екстракт (екстрагент - 50 % спирт етиловий) проявив кращу антимікробну активність у порівнянні з іншим густим екстрактом (екстрагент - 40 %).

Найвищу антимікробну активність комплексу БАР трави медунки темної у вигляді густих екстрактів, одержаних за заявленим способом, виявили у відношенні *Staphylococcus aureus* та *Bacillus subtilis*.

Таким чином, заявлено спосіб одержання комплексу БАР з трави медунки темної з вираженою протизапальною та антимікробною дією. Заявлений спосіб простий, економічний, передбачає використання доступної вітчизняної сировини та екологічно безпечних реактивів, може бути здійснений на будь-якому фармацевтичному підприємстві зі стандартним обладнанням. Комплекс БАР, одержаний за заявленим способом, може бути використаний як лікарський засіб у формі густого екстракту або як лікарська субстанція для створення препаратів у різних лікарських формах.

Джерела інформації:

1. Патент 59681, Україна, МПК А61К 35/78, Спосіб одержання поліфенольного комплексу "Флавітін" з протизапальною, анальгетичною, противиразовою та антиоксидантною активністю. 3.

№ 2002119121, заявл. 15.11.2002, опубл. 15.09.2003, Бюл. № 9.

2. Патент 85927, Україна, МПК А61К 36/28 (2006.01), А61К 125/00 (2006.01), А61К 127/00 (2006.01), Спосіб засобу з антимікробною та імуностимулюючою активністю. 3. № 2000706258, заявл. 06.06.2007, опубл. 10.03.2009, Бюл. № 5.

3. Патент 77347, Україна, МПК (2006) А61К 36/185, А61К 127/00 (2006.01), А61Р 29/00, А61Р 31/00, А61Р 13/00. Спосіб одержання засобу з протизапальною, антимікробною та діуретичною дією із листя груши. 3. № а200503996, заявл. 26.04.2005, опубл. 15.11.2006, Бюл. № 11.

4. Патент 69626А, Україна, МПК 7 А61К 35/78. Спосіб одержання комплексу поліфенольних сполук з протизапальною, кардіопротекторною та антиоксидантною дією. 3. № 2003109473, заявл. 21.10.2003, опубл. 15.09.2004, Бюл. № 9.

5. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник. За ред. А.М. Гродзінського. Київ. Головна редакція Української радянської енциклопедії ім. М.П. Бажана, 1991. - С. 273.

6. Дослідження ліпофільних фракцій сировини медунки темної. Лобурцова М.С., Гонтова Т.М., Хворост О.П. // Фармаком, 2009. - № 2. - С. 53-55.

7. Амінокислотний склад сировини та густих екстрактів *Pulmonaria obscura* Dumort. Лобурцова М.С., Гонтова Т.М., Хворост О.П. // Фармаком, 2009. - № 1. - С. 48-50.