



УКРАЇНА

(19) UA (11) 83683 (13) C2
(51) МПК (2006)
A61K 36/25 (2006.01)
A61P 11/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ СТАБІЛЬНОГО ПРИ ЗБЕРІГАННІ ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ ПЛЮЩА, ЕКСТРАКТ, ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ ТА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

1

2

(21) а200604149
(22) 10.09.2004
(24) 11.08.2008
(86) РСТ/EP2004/010093, 10.09.2004
(31) 103 45 342.3
(32) 19.09.2003
(33) DE
(46) 11.08.2008, Бюл.№ 15, 2008 р.
(72) РУНКЕЛЬ ФРАНК, ШНАЙДЕР ВОЛЬФГАНГ, ШМІДТ ОЛІВЕР, ЕНГЕЛЬХАРД ГЕОРГ МАКСІМІ-ЛІАН
(73) ЕНГЕЛЬХАРД АРЦНАЙМІТТЕЛЬ ГМБХ & КО. КГ
(56) WAGNER H ET AL. / Extracts of Hedera helix leaves: HPLC analysis // XP001204524 Database accession no. EMB-1987018570 & DEUTSCHE APOTHEKER ZEITUNG 1986 GERMANY. - Bd. 126, Nr. 48. - 1986. - Seiten 2613-2617. DATABASE EMBASE [Online] ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; 1986
BETHESDA, MD. / Green tea // XP002311065 Database accession no. NLM10956382 & ALTERNATIVE MEDICINE REVIEW : A JOURNAL OF CLINICAL THERAPEUTIC. AUG 2000. - Bd. 5, Nr. 4. - August 2000 (2000-08). - Seiten 372-375, ISSN: 1089-5159. DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM)
ELIAS R. ET AL. / INFLUENCE OF THE DRYING'S PROCESS AND THE ALCOHOLIC DEGREE ON THE EXTRACTION OF HEDERASAPONIN C AND AALPHAU HEDERIN FROM THE LEACES OF HEDERA HELIX L. INFLUENCE DU PROCEDE DE SECHAGE ET DU DEGRE ALCOOLIQUE SUR L'EXTRACTION DE L'HEDERASAPONINE C ET DE L'ALPHA-HEDERINE A PARTIR DES FEUILLES DE HEDERA H // JOURNAL DE PHARMACIE DE BELGIQUE. - MASSON, PARIS, FR. - Bd. 46, Nr. 3. - 1991, Seiten 177-181, XP009033524 ISSN: 0047-2166
GB 2051575 A, 21.01.1981
DE A1 10112168 02.10.2002
(57) 1. Спосіб одержання стабільного при зберіганні екстракту з листя плюща, який містить принаймні гедеракозид С та α -гедерин, із застосуванням екстрагенту, який відрізняється тим, що а) подрібнюють висушене листя плюща,

б) подрібнене висушене листя плюща обробляють гарячою водяною парою,
в) екстрагують додаванням екстрагенту та
г) екстракт сушать.
2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що на стадії а) листя плюща подрібнюють до шматочків розміром не більше 5х5мм.
3. Спосіб за п. 1 або 2, який відрізняється тим, що обробку водяною парою проводять протягом 1-30с.
4. Спосіб за п. 3, який відрізняється тим, що обробку водяною парою проводять протягом 1-10с, насамперед протягом 5с.
5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, який відрізняється тим, що обробку водяною парою проводять при її температурі в інтервалі від приблизно 90 до 140°C.
6. Спосіб за п. 5, який відрізняється тим, що обробку водяною парою проводять при її температурі в інтервалі від приблизно 100 до приблизно 120°C, насамперед при температурі 110°C.
7. Спосіб за будь-яким з пп. 1-6, який відрізняється тим, що як екстрагент використовують суміш спирту з водою.
8. Спосіб за п. 7, який відрізняється тим, що як екстрагент використовують етанол у концентрації 30%.
9. Спосіб за будь-яким з пп. 1-8, який відрізняється тим, що екстракцію проводять шляхом попереднього набухання та перколяції.
10. Спосіб за п. 9, який відрізняється тим, що тривалість попереднього набухання становить від приблизно 1 до приблизно 30 год.
11. Спосіб за п. 10, який відрізняється тим, що тривалість попереднього набухання становить приблизно 6 год.
12. Спосіб за будь-яким з пп. 1-11, який відрізняється тим, що сушіння проводять шляхом випарювання в плівковому випарному апараті та наступного розпилювального сушіння.
13. Спосіб за будь-яким з пп. 1-12 для одержання з листя плюща екстракту із вмістом у ньому α -гедерину не більше 0,85%.
14. Спосіб за будь-яким з пп. 1-12, який відрізняється тим, що перед проведенням стадії б) ініцію-

(13) C2

(11) 83683

(19) UA

ють цілеспрямоване перетворення частини гедеракозиду С в α -гедерин.

15. Екстракт із листя плюща, який **відрізняється** тим, що він одержаний способом за будь-яким з пп. 1-14.

16. Застосування екстракту за п. 15 для одержання лікарського засобу.

17. Застосування за п. 16, яке **відрізняється** тим, що лікарський засіб використовують для лікування захворювань дихальних шляхів.

18. Лікарський засіб, який містить екстракт за п. 15.

Даний винахід стосується способу одержання стабільного при зберіганні екстракту з листя плюща, який містить принаймні гедеракозид С та α -гедерин, з застосуванням екстрагенту.

Вираз "стабільний при зберіганні" у контексті даного опису означає, що певне співвідношення між гедеракозидом С та α -гедерином в екстракті незалежно від того, чи визначається воно природним складом екстракту або відрегульовано на певне значення за рахунок цілеспрямованого вживання відповідних заходів, залишається стабільним протягом тривалого періоду часу.

Екстракти з листя плюща завдяки наявності в них спазмолітичної, відхаркувальної та антиобструктивної дії в даний час успішно використовуються насамперед для терапії захворювань дихальних шляхів. Наявність подібної дії у екстрактів з листя плюща обумовлена головним чином вмістом у таких екстрактах терапевтично важливих компонентів, які відносяться до класу тритерпенових сапонінів. Основними сапонінами при цьому є біс-десмозидний гедеракозид С та α -гедерин, який утворюється з нього в результаті гідролізу складного ефіру. Іншим сапоніном, який можна виявити в екстрактах з листя плюща, є гедерагенін.

Екстракти з листя плюща, які одержані різними методами, часто мають з цієї причини ефективність, яка відрізняється між собою. Подібні розходження обумовлені тим, що вміст тих або інших компонентів в екстракті залежить не тільки від природного складу вихідної сировини, якою є листя плюща, але й від конкретного методу одержання з них екстракту.

За результатами останніх досліджень було, крім того, встановлено, що за спазмолітичну дію на бронхи (бронхоспазмоліз) екстрактів з листя плюща відповідальний насамперед α -гедерин, оскільки ця діюча речовина в результаті зв'язування з (3-адренорецепторами і тим самим запуску відповідних каскадів викликає розслаблення гладкої мускулатури бронхіальної системи.

Різноманітні методи одержання сухих екстрактів з рослинних матеріалів широко представлені в літературі, що присвячена фармації й насамперед приготуванню лікарських засобів.

Один із способів одержання сухих екстрактів з рослинних матеріалів відомий, наприклад, із заявки [DE 10112168 A1]. Описаний у цій заявці спосіб повинен забезпечувати можливість регулювання вмісту в екстракті ліпофільних та гідрофільних речовин. Для цього рослинний матеріал пропонується піддавати принаймні двом екстракційним обробкам розчинниками, що мають різну ліпофільність, та окремо виділяти з них екстракти. Оде-

ржані екстракти сушать окремо один від одного та потім змішують між собою в необхідній пропорції. Таким шляхом можна регулювати вміст в екстракті ліпофільних та гідрофільних речовин. Такий спосіб у принципі повинен бути придатний і для одержання сухих екстрактів із плюща (*Hedera helix*).

Однак недолік цього способу полягає в необхідності проведення двох окремих процесів екстракційної обробки рослинного матеріалу, що в цілому значно ускладнює та здорожує такий спосіб.

Крім цього із [заявки DE 3025223 A1] відомі фармацевтична композиція на основі екстрактів плюща та спосіб їх одержання, яким із застосуванням ацетону та метанолу одержують екстракт плюща із вмістом гедерасопоніну С 60%, відповідно 90%.

Однак і цей спосіб не дозволяє одержувати екстракт з вмістом гедеракозиду С, який зберігається в ньому на стабільному рівні, оскільки відповідно до накопиченого досвіду гедеракозид С гідролізується в екстракті до α -гедерину.

Разом з тим часто виникає необхідність в екстрактах плюща, вміст у яких гедеракозиду С та α -гедерину залишався б стабільним протягом тривалого періоду часу і які тим самим були б придатні для тривалого зберігання. Подібна необхідність обумовлена тим, що, наприклад, одержання змішаних екстрактів з точно відрегульованим співвідношенням у них між концентрацією гедеракозиду С і концентрацією α -гедерину можливе тільки з екстрактів, у яких співвідношення між кількостями обох цих присутніх у них речовин залишаються стабільними з часом. Одержання змішаних екстрактів з подібними точно відрегульованими співвідношеннями в них між концентрацією гедеракозиду С та концентрацією α -гедерину у свою чергу спрощує приготування лікарських засобів з точно відтворюваним відносним вмістом у них діючих речовин і надає можливість впливати на їх біодоступність.

Виходячи з вищесказаного, в основу даного винаходу була покладена задача розробити спосіб, який дозволяв би в декілька стадій і без значних витрат одержувати екстракт плюща, насамперед сухий екстракт, вміст у якому гедеракозиду С та α -гедерину залишався б стабільним при зберіганні.

Відносно способу зазначеного на початку опису типу покладена в основу винаходу задача вирішується завдяки тому, що

а) подрібнюють деяку кількість висушеного листя плюща,

б) подрібнене листя плюща обробляють гарячою водяною парою,

в) екстрагують додаванням екстрагенту та

г) екстракт при необхідності сушать.

Пропонований у винаході спосіб дозволяє, таким чином, одержувати з листя плюща екстракт зі стабільною при зберіганні концентрацією в ньому гедеракозиду С та а-гедерину. При цьому виключено небажане перетворення гедеракозиду С в α -гедерин, а тим самим і зміна співвідношення між гедеракозидом С та а-гедерином в екстракті.

Пропонований у винаході спосіб дозволяє насамперед одержувати екстракт, вміст у якому а-гедерину максимум відповідає його кількості, яка вже присутня у вихідній лікарській рослинній сировині. Іншими словами, пропонованим у винаході способом одержують екстракт з високим вмістом у ньому гедеракозиду С, який не змінюється протягом більш тривалого періоду часу. Такі екстракти являють особливий інтерес, наприклад, у тих випадках, коли вони призначені для використання як вихідний матеріал для одержання змішаних екстрактів з конкретно визначуваним і точно встановленим вмістом діючих речовин, якими є гедеракозид С та α -гедерин.

Крім цього саме передбачена в пропонованому у винаході способі стадія обробки листя плюща парою дозволяє підвищити вихід гедеракозиду С при екстракції, оскільки вплив пари на листя плюща приводить до розкриття в листках клітин й у результаті цього до інактивації більшої частини ферменту, який каталізує перетворення гедеракозиду С в α -гедерин.

Залежно від особливостей застосовуваної вихідної лікарської рослинної сировини, відповідно залежно від вмісту у вихідній лікарській рослинній сировині присутніх у ній діючих речовин пропонованим у винаході способом можна тим самим одержувати екстракти з високим вмістом гедеракозиду С і низьким вмістом а-гедерину. При цьому процентний вміст а-гедерину в одержаному пропонованим у винаході способом екстракті не перевищує його відсоткового вмісту у використовуваному для переробки листі. Відповідно до цього, наприклад, максимальний вміст а-гедерину в екстракті, для одержання якого використовували партії листя плюща із вмістом у них α -гедерину менше 0,5%, також не перевищує 0,5%.

У кращому варіанті подібний екстракт може використовуватися потім, наприклад, для цілестрямованого приготування сумішей екстрактів, кожний з яких містить відповідні діючі речовини - гедеракозид С та а-гедерин - у точно визначуваних кількостях, з одержанням таким чином кінцевих екстрактів, вміст у яких обох діючих речовин відповідає конкретно специфікованій величині.

Зазначена, передбачена в пропонованому у винаході способі стадія обробки листя / плюща парою надає також можливість допускати спочатку певною мірою перетворення гедеракозиду С в а-гедерин, а потім переривати його.

При здійсненні пропонованого у винаході способу, листя плюща бажано використовувати у вигляді висушеної лікарської рослинної сировини.

Перевага, пов'язана із застосуванням при приготуванні лікарського засобу висушеної лікарської рослинної сировини, полягає завдяки кращій її здатності до зберігання в більшій за певних умов зручності роботи з нею, ніж із свіжозібраними лікарськими рослинами. Сказане, однак, не виключає можливості застосування при здійсненні пропонованого у винаході способу свіжого листя плюща.

Висушені лікарські рослини та їх частини називають у фармації лікарською рослинною сировиною. Подібні, представлені у вигляді лікарської рослинної сировини лікарські рослини застосовують або в незмінному, або в подрібненому вигляді.

Краще далі подрібнювати листя плюща на стадії а) до шматочків розміром не більше 5х5мм.

У наступному варіанті обробку парою краще проводити протягом 1-30с, більш краще протягом 1-10с, найкраще протягом 5с

Подібна тривалість обробки парою листя плюща зарекомендувала себе як найбільш ефективна для процесу екстракції, оскільки за цей час вдається пригнітити гідроліз гедеракозиду С до а-гедерину та одночасно із цим забезпечити безперервність проведення процесу.

При цьому обробку водяною парою бажано проводити при температурі в інтервалі від приблизно 90°C (при необхідності при зниженому тиску) до 140°C, більш краще при температурі в інтервалі від приблизно 100 до 120°C, найбільш краще при температурі 110°C.

При здійсненні пропонованого у винаході способу бажано, крім того, використовувати як екстрагент суміш спиртового та водного компонентів.

Як спирт найбільш бажано використовувати при цьому етанол у концентрації 30%.

Етанол являє собою фармацевтичний розчинник, який добре зарекомендував себе і широко використовується як екстрагент в технології приготування лікарських засобів. Очевидно, однак, що крім нього можна використовувати й інші спирти, наприклад, пропанол, ізопропанол та інші, тобто всі ті спирти, які у вигляді їх сумішей з водою можливо використовувати при екстракції з метою приготування лікарського засобу.

У наступному варіанті здійснення пропонованого у винаході способу екстракцію на стадії в) бажано проводити шляхом попереднього набухання й перколяції, при цьому тривалість попереднього набухання бажано повинна становити від приблизно 1 до приблизно 30 год, насамперед 6 год.

Попереднє набухання та перколяція являють собою методи, які широко використовуються у відомих з рівня техніки процесах і насамперед у технологіях приготування лікарських засобів з рослин. Стадії попереднього набухання й перколяції забезпечують можливість вичерпної екстракції цінних компонентів з листя плюща.

При цьому найбільш краще проводити процес при температурі в інтервалі від 10 до 40°C, насамперед при температурі 30°C.

В наступному варіанті здійснення пропонованого у винаході способу сушіння на стадії г) краще проводити шляхом випарювання в плівковому ви-

парному апараті й наступного розпилювального сушіння.

Обидва ці методи відносяться до традиційних методів сушіння, при цьому випарювання в плівковому випарному апараті зарекомендувало себе у виробництві лікарських засобів як м'який процес сушіння, так само як і розпилювальне сушіння, яке згідно з дослідними даними дозволяє висушувати рідкі склади з одержанням порошкових кінцевих продуктів, основна характерна риса яких полягає в тому, що з них простим шляхом, наприклад, розведенням водою, знову можна приготувати рідкі, готові до застосування склади. Випарювання в плівковому випарному апараті проводять при цьому, наприклад, при температурі в інтервалі від приблизно 50 до 60°C і при тиску в інтервалі від 130 до 180 мбар, а розпилювальне сушіння - при температурі в інтервалі від 45 до 60°C.

Пропонований у винаході спосіб краще далі використовувати для одержання з листя плюща екстракту з підвищеним вмістом у ньому гедеракозиду С.

Пропонованим у винаході способом можна, як зазначалося вище, цілеспрямовано підвищувати частку гедеракозиду С в екстракті, у якому одночасно із цим вміст α -гедерину максимум відповідає вмісту α -гедерину у вихідній лікарській рослинній сировині.

Відповідно ще до одного варіанта здійснення пропонованого у винаході способу перед проведенням стадії б), тобто стадії обробки водяною парою, передбачено цілеспрямоване ініціювання перетворення принаймні деякої частини гедеракозиду С в α -гедерин.

Подібний підхід дозволяє цілеспрямовано одержувати екстракти з певним співвідношенням у них між гедеракозидом С та α -гедерином і лише при досягненні певного співвідношення між гедеракозидом С та α -гедерином проводити стадію обробки водяною парою, яка потім пригнічує подальше перетворення гедеракозиду С в α -гедерин.

Відповідно до накопиченого авторами даного винаходу досвіду перетворення гедеракозиду С в α -гедерин можна викликати, піддавши листя плюща ферментації, яка каталізується водою.

Даний винахід стосується також стабільного при зберіганні екстракту з листя плюща, який одержаний пропонованим у винаході способом.

Одержання екстрактів з високим вмістом у них гедеракозиду бажано, наприклад, при необхідності приготування сумішей з екстрактів з визначуванним вмістом гедеракозиду. Одержання екстрактів з високим вмістом у них гедеракозиду С бажано навіть незважаючи на те, що, як зазначено вище, власне біологічно активним компонентом листя плюща, який має спазмолітичну дію на бронхи, є α -гедерин, оскільки такі екстракти, про що говорилося вище, можна використовувати для цілеспрямованого приготування з них сумішей екстрактів.

Винахід стосується далі застосування одержаного пропонованим у винаході способом екстракту, насамперед сухого екстракту, для одержання лікарського засобу, насамперед для одержання лі-

карського засобу, призначеного для лікування захворювань дихальних шляхів.

Відповідно до цього пропонований у винаході лікарський засіб можна використовувати для лікування захворювань дихальних шляхів, таких як інфекційно-запальні захворювання дихальних шляхів, наприклад, пневмонія, трахеїт, бронхіт та ін., а також обструктивні та рестриктивні захворювання легенів, такі як хронічний бронхіт, бронхіальна астма, бронхоектазія та ін., тобто можна застосовувати при захворюваннях дихальних шляхів, при яких бажано забезпечити розслаблення порушеної хворобою мускулатури.

Винахід стосується, крім того, лікарського засобу, який містить одержаний пропонованим у винаході способом екстракт.

Подібний лікарський засіб може бути представлений у вигляді капсул, таблеток, драже, супозиторіїв, гранулята, порошку, розчинів, паст, емульсій, аерозольних складів, мазей та масел. Найбільш кращі при цьому пероральні лікарські форми. Лікарський засіб може також містити допоміжні речовини, які традиційно використовуються в технології приготування лікарських засобів. Цілий ряд придатних для застосування в цих цілях речовин описаний, наприклад, в A. Kibbe, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3-є вид., видавництво American Pharmaceutical Association and pharmaceutical Press, 2000.

Інші переваги винаходу випливають із наведеного нижче прикладу його здійснення, який ілюструється прикладеними до опису графічними матеріалами, на яких показано:

на Фіг.1а - діаграма, яка відбиває вплив обробки лікарської рослинної сировини водяною парою на склад екстракту, та

на Фіг.1б - діаграма, яка відбиває вплив обробки лікарської рослинної сировини водяною парою на вихід екстрагованих гедерасaponinів.

Очевидно, що розглянуті вище та представлені в наступному описі відмітні ознаки винаходу можна використовувати не тільки в їх зазначеній у кожному конкретному випадку комбінації, але й в інших сполученнях між собою або навіть індивідуально, не виходячи при цьому за обсяг даного винаходу.

Приклад

Одержання з листя плюща сухих екстрактів з підвищеним вмістом у них гедеракозиду С

При екстракційній обробці листя плюща необхідною передумовою для урегулювання співвідношення між гедеракозидом С та α -гедерином є ж цілеспрямоване пригнічення в процесі екстракції відщеплення залишку цукру, що знаходиться в положенні С28, від гедеракозиду С. При виборі партії лікарської рослинної сировини необхідно стежити за тим, щоб на переробку потрапляло листя І з низьким вмістом у ньому α -гедерину. При цьому рекомендується використовувати листя із вмістом у ньому α -гедерину менше 0,5% у перерахунок на висушену лікарську рослинну сировину.

Аналіз гомогенного зразка листя плюща показав наступний вміст у них обох сапонінів:

гедеракозид С: 6,37%,

α -гедерин: 0,85%.

З такої лікарської рослинної сировини двічі одержували по три екстракти проведенням екстракції відповідно до наступних методів.

1-й метод екстракції

3г висушеної та подрібненої до шматочків розміром близько 3х3мм лікарської рослинної сировини протягом декількох секунд обробляли гарячою водяною парою (з температурою близько 100°C). Після цього оброблену таким шляхом лікарську рослинну сировину протягом приблизно 6 год піддавали попередньому набухання в присутності 18г екстрагенту (етанол у концентрації 30% (за масою)). Лікарську рослинну сировину, яка залишилася після зливу місцели, додатково перколювали 18г екстрагенту. Цю місцелу сушили у вакуумній сушильній шафі.

Температуру в процесі екстракції бажано підтримувати в інтервалі від приблизно 20 до приблизно 40°C, насамперед на рівні приблизно 30°C. Співвідношення між лікарською рослинною сировиною та екстрагентом може при цьому становити, наприклад, 1:12.

В іншому варіанті сушіння можна проводити, наприклад, у плівковому випарному апараті, наприклад, при температурі 55°C та тиску 150 мбар з наступним розпилювальним сушінням при 45-60°C.

2-й метод екстракції

Цей метод екстракції відповідає 1-му методу екстракції, за винятком того, що листя плюща не піддавали обробці водяною парою.

Результати аналізу одержаних обома методами екстрактів наведені нижче в таблиці 1.

Одержані результати додатково представлені в графічному вигляді на Фіг.1а та 1б. З наведених на цих кресленнях діаграм з усією очевидністю випливає, що одержаний 1-им методом екстракції (з обробкою водяною парою) екстракт містить більшу кількість гедеракозиду С і меншу кількість α -гедерину, ніж одержаний традиційним методом

екстракт (без обробки водяною парою) (див. Фіг.1а).

Одночасно із цим при проведенні екстракції відповідно до 1-го методу (з обробкою водяною парою) вдалося підвищити вихід екстрагованих гедерасaponinів у порівнянні з їх виходом при проведенні екстракції відповідно до 2-го методу (без обробки водяною парою) (див. Фіг.1б).

Відповідно до цього вміст α -гедерину в одержаному відповідно до 1-го методу сухому екстракті з листя плюща відповідав кількості α -гедерину, яка максимально містилася у вихідному листі. У цілому ж таким шляхом одержали екстракти з високим вмістом у них гедеракозиду С і дуже низьким вмістом α -гедерину. При застосуванні партій листя плюща із вмістом α -гедерину нижче 0,5% максимальний вміст α -гедерину в одержаному екстракті також можна прийняти таким, що дорівнює 0,5%.

Шляхом цілеспрямованого змішування між собою різних, збагачених гедеракозидом екстрактів можна тим самим одержати екстракт із заданим вмістом гедеракозиду С і максимальним вмістом α -гедерину, що дорівнює 0,5%.

Через 3, 6 та 9 місяців зберігання одержаних пропонуваним у винаході способом сухих екстрактів повторно визначали співвідношення в них між гедеракозидом С та α -гедерином. При цьому не було виявлено ніякої значної зміни цього співвідношення.

Такі екстракти можна після їх зберігання без будь-яких проблем використовувати надалі для приготування лікарських засобів. При цьому одержання екстрактів пропонуваним у винаході способом дозволяє виключити при їх зберіганні небажане перетворення гедеракозиду С в α -гедерин і завдяки цьому цілеспрямовано приготувати на їх основі з високим ступенем відтворюваності лікарські засоби з певним співвідношенням у них між гедеракозидом С та α -гедерином.



Фіг.1а



Fig.16