



УКРАЇНА

(19) UA (11) 94635 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

A61K 36/23 (2006.01)

A61K 36/28 (2006.01)

A61K 36/484 (2006.01)

A61K 36/53 (2006.01)

A61K 36/66 (2006.01)

A61P 1/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА РОСЛИННІЙ ОСНОВІ

1

(21) а200906698

(22) 25.06.2009

(24) 25.05.2011

(31) 10 2008 002 685.9

(32) 26.06.2008

(33) DE

(46) 25.05.2011, Бюл.№ 10, 2011 р.

(72) КУПЕР ВІЛЛІ, DE, ДР. БЕККЕР ВУЛЬФ, DE

(73) ШТАЙГЕРВАЛЬД АРЦНАЙМІТТЕЛЬВЕРК
ГМБХ, DE

(56) Харченко Н.В. Иберогаст - европейские традиции на страже здоровья. // Здоров'я України, № 10, травень, стор. 51

A. Sibaeв, B. Yuese, O. Kelber et al. STW 5 (Iberogast) and its individual herbal components modulate intestinal electrophysiology of mice. Phytomedicine 13(2006), P.80-89
RU 2121847 20.11.1998(57) 1. Спосіб одержання лікарського засобу на рослинній основі, який містить іберіс гіркий, листя перцевої м'яти, квітки ромашки, плоди кмину, листя меліси, коріння дудника, коріння солодки, плоди розторопші плямистої та траву чистотілу, у формі спиртового екстракту, який **відрізняється** тим, що на першій стадії а) змішують екстракт коріння дудника та екстракт коріння солодки в об'ємному співвідношенні від 1:6 до 3:1, та після цього за щонайменше одну наступну стадію суміш, отриману на стадії а), змішують з екстрактами наступних інгредієнтів або сумішей, що їх містять, які одержували окремо, та які, у разі потреби, додатково містять коріння солодки.2. Спосіб одержання лікарського засобу на рослинній основі за п. 1, який **відрізняється** тим, що на стадії b) одержують суміш, яка містить екстракти квіток ромашки, іберісу гіркого та плодів кмину, до неї додають суміш, отриману на стадії а), та на стадії c) додають суміш екстрактів плодів розторопші плямистої, листя перцевої м'яти, листя меліси та траву чистотілу.3. Спосіб одержання лікарського засобу на рослинній основі за п. 1 або 2, який **відрізняється**

2

тим, що суміші, які містять екстракти листя перцевої м'яти, плодів кмину та листя меліси; плодів розторопші плямистої та квіток ромашки; та іберісу гіркого та траву чистотілу, одержують окремо.

4. Спосіб одержання лікарського засобу на рослинній основі за будь-яким з пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що екстракт коріння дудника та екстракт коріння солодки змішують на стадії а) у об'ємному співвідношенні від 1:2 до 2:1.5. Спосіб одержання лікарського засобу на рослинній основі за будь-яким з пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що екстракт коріння дудника та екстракт коріння солодки змішують на стадії а) у об'ємному співвідношенні 1:1.6. Спосіб одержання лікарського засобу на рослинній основі за будь-яким з пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що на стадії b) суміш, отриману на стадії а) змішують із сумішшю, яка містить екстракти листя перцевої м'яти, плодів кмину та листя меліси, на стадії c) додають суміш, яка містить екстракти плодів розторопші плямистої та квіток ромашки, та на стадії d) додають суміш, яка містить екстракти іберісу гіркого та траву чистотілу.7. Спосіб одержання лікарського засобу на рослинній основі за будь-яким з пп. 1-6, який **відрізняється** тим, що на стадії b) суміш, отриману на стадії а) змішують із сумішшю, яка містить екстракти листя перцевої м'яти, плодів кмину та листя меліси, на стадії e) змішують суміш, яка містить екстракти плодів розторопші плямистої та квіток ромашки, із сумішшю, яка містить екстракти іберісу гіркого та траву чистотілу, та на стадії f) змішують суміші, отримані на стадіях b) та e).8. Спосіб одержання лікарського засобу на рослинній основі за будь-яким з пп. 1-7, який **відрізняється** тим, що суміш, яка містить екстракти листя перцевої м'яти, плодів кмину та листя меліси, додатково містить екстракт коріння солодки.9. Спосіб одержання лікарського засобу на рослинній основі за будь-яким з пп. 1-8, який **відрізняється** тим, що суміш, яка містить екстракти листя перцевої м'яти, плодів кмину та листя меліси,

(13) C2

(11) 94635

(19) UA

додатково містить екстракт коріння солодки, де співвідношення об'єму доданого екстракту коріння солодки і об'єму екстракту коріння солодки, який міститься у суміші екстракту коріння дудника та коріння солодки, отриманої на стадії а), становить 1:1.

10. Спосіб одержання лікарського засобу на рослинній основі за будь-яким з пп. 1-9, який містить: від 15 до 40 об. % іберісу гіркого, від 5 до 30 об. % листя перцевої м'яти, від 20 до 40 об. % квіток ромашки, від 10 до 30 об. % плодів кмину, від 10 до 30 об. % листя меліси, від 5 до 30 об. % коріння дудника, від 10 до 30 об. % коріння солодки, від 5 до 30 об. % плодів розторопші плямистої та від 5 до 30 об. % трави чистотілу у формі спиртових екстрактів.

11. Спосіб одержання лікарського засобу на рослинній основі за будь-яким з пп. 1-10, який містить: 15 об. % іберісу гіркого, 5 об. % листя перцевої м'яти, 20 об. % квіток ромашки, 10 об. % плодів кмину, 10 об. % листя меліси, 10 об. % коріння дудника, 10 об. % коріння солодки, 10 об. % плодів розторопші плямистої та 10 об. % трави чистотілу у формі спиртових екстрактів.

12. Спосіб одержання лікарського засобу на рослинній основі за будь-яким з пп. 1-11, який **відрізняється** тим, що застосовують екстракти свіжих рослин або лікарські екстракти.

13. Спосіб одержання лікарського засобу на рослинній основі за будь-яким з пп. 1-12, який **відрізняється** тим, що екстракт іберісу гіркого є екстрактом свіжих рослин усіх частин рослини іберісу гіркого (квіток, листя, стебла та коріння).

14. Спосіб одержання лікарського засобу на рослинній основі за будь-яким з пп. 1-13, який **відрізняється** тим, що екстракт іберісу гіркого є екстрактом свіжих рослин, вміст флавоноїдів якого становить від 0,05 до 0,2 мг/мл.

15. Спосіб одержання лікарського засобу на рослинній основі за будь-яким з пп. 1-14, який **відрізняється** тим, що екстракт іберісу гіркого є екстрактом свіжих рослин, вміст кукурбітацинів якого становить від 0 до 200 мкг/мл.

16. Спосіб одержання лікарського засобу на рослинній основі за будь-яким з пп. 1-15, який **відрізняється** тим, що екстракт іберісу гіркого є екстрактом свіжих рослин, вміст кукурбітацинів якого становить від 35 до 185 мкг/мл.

17. Спосіб одержання лікарського засобу на рослинній основі за будь-яким з пп. 1-16, який **відрізняється** тим, що екстракт іберісу гіркого є екстрактом свіжих рослин, вміст кукурбітацину I якого становить від 0 до 100 мкг/мл та вміст кукурбітацину E становить від 0 до 100 мкг/мл.

18. Спосіб одержання лікарського засобу на рослинній основі за будь-яким з пп. 1-17, який **відрізняється** тим, що екстракти листя перцевої м'яти, квіток ромашки, плодів кмину, листя меліси, корін-

ня дудника, коріння солодки, плодів розторопші плямистої та трави чистотілу є лікарськими екстрактами.

19. Спосіб одержання лікарського засобу на рослинній основі за будь-яким з пп. 1-18, який **відрізняється** тим, що у екстракті свіжих рослин співвідношення подрібнених/фільтрованих рослин і екстракту становить від 1 г : 10 мл (10 г) до 1 г : 1 мл (1 г).

20. Спосіб одержання лікарського засобу на рослинній основі за будь-яким з пп. 1-19, який **відрізняється** тим, що у екстракті свіжих рослин співвідношення подрібнених/фільтрованих рослин і екстракту становить від 1 г : 1,5 мл (1,5 г) до 1 г : 2,5 мл (2,5 г).

21. Спосіб одержання лікарського засобу на рослинній основі за будь-яким з пп. 1-20, який **відрізняється** тим, що у лікарському екстракті співвідношення лікарських речовин і екстракту становить від 1 г : 1 мл (1 г) до 1 г : 10 мл (10 г).

22. Спосіб одержання лікарського засобу на рослинній основі за будь-яким з пп. 1-21, який **відрізняється** тим, що у лікарському екстракті співвідношення лікарських речовин до екстракту становить від 1 г : 2 мл (2 г) до 1 г : 4 мл (4 г).

23. Спосіб одержання лікарського засобу на рослинній основі за будь-яким з пп. 1-22, який **відрізняється** тим, що у лікарському екстракті співвідношення лікарських речовин і екстракту становить від 1 г : 2,5 мл (2,5 г) до 1 г : 3,5 мл (3,5 г).

24. Спосіб одержання лікарського засобу на рослинній основі за будь-яким з пп. 1-23, який **відрізняється** тим, що екстрагуюча речовина містить воду та водний розчин етанолу з концентрацією етанолу від 0,1 до 60 об. %.

25. Спосіб одержання лікарського засобу на рослинній основі за будь-яким з пп. 1-24, який **відрізняється** тим, що екстрагуюча речовина містить водний розчин етанолу із концентрацією етанолу від 30 до 50 об. %.

26. Спосіб одержання лікарського засобу на рослинній основі за будь-яким з пп. 1-25, який **відрізняється** тим, що екстрагуючою речовиною для екстрактів свіжих рослин є водний розчин етанолу з концентрацією етанолу 50 об. %, та екстрагуючою речовиною для лікарських екстрактів є водний розчин етанолу з концентрацією етанолу 30 об. %.

27. Лікарський засіб на рослинній основі, одержаний згідно з способом за пп. 1-26.

28. Застосування лікарського засобу на рослинній основі за п. 27 для лікування розладів шлунково-кишкового тракту.

29. Застосування за п. 28 для лікування функціональної диспепсії.

30. Застосування за п. 28 для пригнічення вироблення шлункового соку.

31. Застосування за п. 28 для лікування виразки.

32. Застосування за п. 28 як протизапального засобу.

33. Застосування за п. 28 як антиоксиданту або скавенджеру радикалів.

34. Застосування за п. 28 як модулятора шлунково-кишкової моторики.

Даний винахід стосується способу одержання лікарського засобу на рослинній основі, який містить іберіс гіркий, листя перцевої м'яти, квітки ромашки, плоди кмину, листя меліси, коріння дудника, коріння солодки, плоди розторопши плямистої та траву чистотілу у виді спиртових екстрактів, та лікарського засобу, одержаного за цим способом, та його застосування.

Іберогаст є лікарським засобом на рослинній основі (композиція з комбінації трав, фітофармацевтичний продукт), який застосовують для лікування функціональної диспепсії та у шлунково-кишковій мультитаргетній терапії. Він підвищує тонус розслабленої гладкої мускулатури та також має спазмолітичний вплив при конвульсивному стані гладкої мускулатури. Активними фармацевтичними інгредієнтами цього фітофармацевтичного продукту є композиції свіжих рослин та трав'яні ліки, (висушені рослини або частини рослин) як спиртові рідкі екстракти. Іберогаст містить екстракти іберісу гіркого, листя перцевої м'яти, квіток ромашки, плодів кмину, листя меліси, коріння дудника, коріння солодки, плодів розторопши плямистої та трави чистотілу.

У європейському патенті EP 0550 703 B1 вже описано лікарський засіб на рослинній основі, який містить 6 екстрактів.

Іберогаст містить 9 екстрактів та є лікарським засобом, який ретельно досліджували протягом багатьох років. Фармацевтична якість екстрактів має вирішальний вплив на ефективність та нешкідливість трав'яних лікарських засобів. Крім того, для відповідності характеристикам вихідних лікарських засобів у відповідності до фармакопії, відтворюваність способів одержання (валідація) є суттєвою передумовою для фітофармацевтичних продуктів високих стандартів Німеччини та Європи. На основі нових рекомендацій, які також стосуються трав'яних лікарських засобів, по відношенню до відповідних європейських нормативних документів, вміст лікарського засобу не повинен суперечити інформації щодо вмісту заявленого лікарського засобу. Відхилення від цієї інформації може становити тільки $\pm 5\%$ від заявленого вмісту інгредієнтів, які визначають ефективність (головна сполука, активний маркер або аналітичний маркер).

Доведено, що складно забезпечити постійний вміст активної сполуки у кінцевому лікарському засобі Іберогасті та стійку відтворювальну якість. Відповідні фармацевтичні дослідження показали, що осадження/кристалізація у екстракті коріння дудника призводить до неомогенності у серії виробництва та внаслідок цього до коливань вмісту остолу (головної сполуки). З одного боку, збільшилась швидкість відновлення вмісту остолу на першому тижні після першого дослідження чистого відфільтрованого розчину, та з іншого боку, зменшився загальний вміст у серії виробництва відповідно до утворення осаду.

Тим не менш метою даного винаходу було створення можливості для збереження постійного вмісту активної сполуки у кінцевому лікарському

засобі зі стійкою відтворювальною якістю у кінцевій упаковці протягом довгого періоду часу.

Цю проблему вирішили завдяки способу одержання лікарського засобу на рослинній основі за п. 1. Іншими словами, цю проблему вирішили завдяки способу виготовлення лікарського засобу на рослинній основі, який містить іберіс гіркий, листя перцевої м'яти, квітки ромашки, плоди кмину, листя меліси, листя дудника, коріння солодки, плоди розторопши плямистої та траву чистотілу у виді спиртових екстрактів, де на першій стадії а) змішують екстракт коріння дудника та екстракт коріння солодки у співвідношенні від 1:6 до 3:1, після цього за щонайменше одну наступну стадію суміш, отриману на стадії а), змішують із екстрактами наступних інгредієнтів або сумішами, які їх містять, отриманими окремо, та які, у разі потреби, також містять коріння солодки.

У зв'язку з поставленою проблемою розробили певну кількість способів одержання або аналітичних способів. Зокрема, летучі компоненти ліків з ефірними оліями та осад/кристали у екстракті коріння дудника призводять до не відновлювальних коливань якості. Несподівано тільки застосування способу за п. 1 виявилось ефективним. Вирішальним фактором тут є послідовність додавання індивідуальних екстрактів ліків. Бажаний варіант здійснення способу даного винаходу для одержання лікарського засобу на рослинній основі відрізняється тим, що на стадії b) одержують суміш, яка містить екстракти квіток ромашки, іберісу гіркого та плодів кмину, суміш отриману на стадії а), додають до цієї суміші, та на стадії c) додають екстракти плодів розторопши плямистої, листя перцевої м'яти, листя меліси та трави чистотілу. Стадія а) є такою як зазначено вище. Екстракт коріння дудника та коріння солодки змішують у співвідношенні від 1:6 до 3:1.

Потрібно прийняти до уваги, що сапоніни екстракту солодцю стабілізують остол у екстракті дудника, внаслідок чого вони емульгують ефірні олії переважно маслянистих ліків (ромашки, іберісу гіркого та кмину). Окрім цього, вважають що в'язкі ліки, такі як розторопша, запобігають осадженню (розторопша, м'ята, меліса). Певна послідовність змішування (додаткова послідовність) запобігає утворенню кристалів інгредієнтів (вторинних рослинних сполук) рослинних екстрактів. Утворення кристалів впливає на гомогенність серії виробництва. Внаслідок цього додаткова послідовність згідно з винаходом забезпечує відтворювальне одержання продукту.

У кожному випадку використовують прості екстракти. У порівнянні із компонентними екстрактами, суміш з простих екстрактів має перевагу в тому, що для відповідних ліків та свіжих рослин можна підібрати певні екстрагуючі речовини та умови екстракції, та інгредієнти, які визначають ефективність або, які є фармацевтично значущими, що в результаті дає гарний результат. Інтенсивність переходу інгредієнтів та застосовуваних екстрагуючих речовин лікарського засобу є значущими, що є дуже важливим для аналізів.

Бажано у способі винаходу для одержання лікарського засобу на рослинній основі, суміші, які містять екстракти листя перцевої м'яти, плодів кмину та листя меліси; екстракти плодів розторопши плямистої та квіток ромашки; та іберісу гіркого та траву чистотілу одержують окремо.

Зокрема, бажаним є, коли екстракт коріння дудника та коріння солодки змішують на стадії а) у співвідношенні від 1:2 до 2:1. У бажаному варіанті здійснення способу винаходу, екстракти коріння дудника та коріння солодки змішують на стадії а) у співвідношенні 1:1.

Виходячи з початкового змішування екстрактів коріння дудника та коріння солодки на стадії а), виявилось, що існує велика кількість придатних варіантів подальшого змішування.

Бажаний варіант здійснення способу одержання згідно з винаходом оснований на факті, що на стадії b) суміш, отриману на стадії а) змішують із сумішшю, яка містить екстракти листя перцевої м'яти, плодів кмину та листя меліси, на стадії c) додають суміш, яка містить екстракти плодів розторопши плямистої та квіток ромашки, та на стадії d) додають суміш, яка містить екстракти іберісу гіркого та траву чистотілу.

Також бажаний варіант здійснення відрізняється тим, що на стадії b) суміш, отриману на стадії а), змішують із сумішшю, яка містить екстракти листя перцевої м'яти, плодів кмину та листя меліси, на стадії e) змішують суміш, яка містить екстракт плодів розторопши плямистої та квіток ромашки, із сумішшю іберісу гіркого та траву чистотілу, та на стадії f) змішують суміші, отримані на стадії b) та e).

До початкової суміші екстракту коріння дудника та екстракту коріння солодки на стадії а) у співвідношенні від 1:6 до 3:1, на подальшій стадії бажано додатково додавати конкретне співвідношення екстракту коріння солодки. Відповідно, бажаний варіант здійснення даного винаходу відрізняється тим, що суміш, яка містить екстракти листя перцевої м'яти, плодів кмину та листя меліси, додатково містить екстракт коріння солодки. Особливо бажаним варіантом є, коли у суміш, яка містить екстракти листя перцевої м'яти, плодів кмину та листя меліси, додатково додають екстракт коріння солодки, де об'єм екстракту коріння солодки, який додають, знаходиться у ваговому співвідношенні 1:1 до об'єму екстракту коріння солодки, який міститься у суміші екстрактів коріння дудника та коріння солодки, отриманої на стадії а).

Згідно з винаходом, спосіб одержання спрямовано на одержання лікарського засобу на рослинній основі, який містить

від 15 до 40 об.% іберісу гіркого,
від 5 до 30 об.% листя перцевої м'яти,
від 20 до 40 об.% квіток ромашки,
від 10 до 30 об.% плодів кмину,
від 10 до 30 об.% листя меліси,
від 5 до 30 об.% коріння дудника,
від 10 до 30 об.% коріння солодки,
від 5 до 30 об.% плодів розторопши плямистої

та

від 5 до 30 об.% траву чистотілу у формі спиртових екстрактів. Спосіб бажано спрямовано на

одержання лікарського засобу на рослинній основі, який містить

15 об.% іберісу гіркого,
5 об.% листя перцевої м'яти,
20 об.% квіток ромашки,
10 об.% плодів кмину,
10 об.% листя меліси,
10 об.% коріння дудника,
10 об.% коріння солодки,
10 об.% плодів розторопши плямистої та
10 об.% траву чистотілу у формі спиртових екстрактів.

Бажано використовувати екстракти свіжих рослин або лікарські екстракти. Зокрема, бажано, коли екстракт іберісу гіркого є повним екстрактом свіжих рослин іберісу гіркого (квітки, листя, стебла та коріння). Свіжі рослини іберісу гіркого із квітками, листям, стеблом, корінням збирають у той час, коли вміст флавоноїдів у рослині досягає оптимуму. У рамках системи флавоноїдів глікозиди кемпферолу є особливо ефективними як протизапальні засоби. Екстракт свіжої рослини містить як головний флавоноїд кемпферол-3,4'-ди-О-β'-глюкопіранозид-7-О-α-рамнопіранозид. Свіжа рослина бажано містить щонайменше 100 мкг/г флавоноїдів, зокрема, кемпфеорол-3,4'-ди-О-β'-глюкопіранозид-7-О-α-рамнопіранозиду. Бажано, щоб вміст флавоноїду кемпферол-3,4'-ди-О-β'-глюкопіранозид-7-О-α-рамнопіранозиду у екстракті свіжих рослин іберісу гіркого становив від 0,05 до 0,2 мг/мл.

Рослинний матеріал згідно з винаходом додатково містить обмежену кількість кукурбітацинів, зокрема кукурбітацину І та Е. Свіжа рослина бажано містить максимально 500 мкг/г кукурбітацину І та максимально 500 мкг/г кукурбітацину Е. Більш високі кількості є небажаними, тому що після перевищення певного рівня, вони мають побічну дію. Що стосується екстракту, то бажаним є, щоб екстракт іберісу гіркого був екстрактом свіжих рослин, вміст кукурбітацинів якого становить від 0 до 200 мкг/мл. Особливо бажано, коли екстракт іберісу гіркого є екстрактом свіжих рослин, вміст кукурбітацинів якого становить від 35 до 185 мкг/мл. Зокрема, бажано, коли екстракт іберісу гіркого є екстрактом свіжих рослин, вміст кукурбітацину І якого становить від 0 до 100 мкг/мл, та вміст кукурбітацину Е становить від 0 до 100 мкг/мл.

Вже згадувалось, що можна застосовувати екстракти свіжих рослин або лікарські екстракти. Бажано, коли спосіб винаходу відрізняється тим, що екстракти листя перцевої м'яти, квіток ромашки, плодів кмину, листя меліси, коріння дудника, коріння солодки, плодів розторопши плямистої та траву чистотілу є лікарськими екстрактами.

Стововно екстракту свіжих рослин іберісу гіркого, бажано, щоб співвідношення подрібнених/відфільтрованих рослин у екстракті знаходилось у діапазоні від 1г: 10 мл (10 г) та 1 г : 1 мл (1 г). Зокрема, бажано, щоб співвідношення подрібнених/відфільтрованих рослин у екстракті знаходилось у діапазоні від 1 г: 1,5 мл (1,5 г) та 1 г: 2,5 мл (2,5 г).

Бажано, щоб у лікарському екстракті співвідношення лікарського засобу до екстракта знахо-

дилось у діапазоні від 1 г : 1 мл (1 г) до 1 г : 10 мл (10 г). Особливо бажано, коли у лікарському екстракті співвідношення лікарського засобу до екстракта знаходиться у діапазоні від 1 г : 2 мл (2 г) до 1 г : 4 мл (4 г). У бажаному варіанті здійснення у лікарському екстракті співвідношення лікарського засобу до екстракта знаходиться у діапазоні від 1 г : 2,5 мл (2,5 г) до 1 г : 3,5 мл (3,5 г).

Бажана екстрагуюча речовина містить воду та водний розчин етанолу з концентрацією етанолу від 0,1 до 60 об.% етанолу. Особливо бажано, коли екстрагуюча речовина містить водний розчин етанолу у концентрації від 30 до 50 об.% етанолу. У бажаному варіанті здійснення екстрагуюча речовина екстракту свіжих рослин є водним розчином етанолу у концентрації 50 об.% етанолу, та екстрагуюча речовина лікарського екстракту є водним розчином етанолу у концентрації 30 об.% етанолу.

Даний винахід також стосується лікарського засобу на рослинній основі, який було виготовлено за способом даного винаходу.

Окрім цього даний винахід стосується застосування вказаного лікарського засобу на рослинній основі для лікування розладів шлунково-кишкового тракту, зокрема, для лікування функціональної диспепсії.

Більш того, лікарський засіб на рослинній основі бажано застосовують для інгібування вироблення шлункового соку, та застосовують для лікування виразки.

Лікарський засіб застосовують як проти збуджувальний та/або проти запалювальний засіб. Також бажано застосування як антиоксиданту та/або скавенджеру радикалів.

Також лікарський засіб згідно з винаходом застосовують як стимулятор шлунково-кишкової моторики.

При дотримуванні послідовності змішування згідно з винаходом кристалізація значно уповільнюється. При не дотриманні цієї послідовності рівень остолу значно перевищує допустимий рівень, як у лікарському екстракті дудника, так і у кінцевому продукті, тобто відновлення головної сполуки остолу не потрапляє у діапазон від 95 до 105% від заданої величини. Виробничі серії, виготовлені з дотриманням послідовності змішування згідно з винаходом, не мали відхилень. Також при дотриманні послідовності кристали практично не утворюються. Наприклад, на Фіг.1 та 2 показано гомогенність серії виробництва дослідного рослинного інгредієнту (остолу) при випадковій послідовності (Фіг.1) та при послідовності змішування індивідуальних рослинних екстрактів згідно з винаходом відповідно до Прикладів 1, 2 та 3 (Фіг.2). Між прикладами 1, 2 та 3 згідно з винаходом не виявилось будь-якої значимої різниці, тому не має сенсу показувати їх окремо.

Надалі винахід пояснюють за допомогою прикладів.

Приклади

Форма виробництва

Інгредієнти	Кількість в грамах	Кількість в мл
Лікарський екстракт квіток ромашки (1:2-4)	1980	2000
Екстракт свіжих рослин іберісу гіркого (1:1,5-2,5)	1455	1500
Лікарський екстракт кмину (1:2,5-3,5)	975	1000
Суміш лікарського екстракту солодцю (1:2,5-3,5)	990	1000
Лікарський екстракт дудника (1:2,5-3,5)	990	1000
Лікарський екстракт плодів розторопши плямистої (1:2,5-3,5)	970	1000
Лікарський екстракт листя перцевої м'яти (1:2,5-3,5)	495	500
Лікарський екстракт листя меліси (1:2,5-3,5)	990	1000
Лікарський екстракт чистотілу (1:2,5-3,5)	990	1000

Екстрагуюча речовина для іберісу гіркого: етанол 50% (V/V)

Екстрагуюча речовина для всіх інших екстрактів: етанол 30% (V/V)

Індивідуальні інгредієнти повинні бути змішаними до однорідності перед вважуванням. Інгредієнти вважували та послідовно змішували згідно з формулою виробництва у високоякісних металевих та пластикових контейнерах.

Приклад 1 - послідовність А

Попереднє змішування: попереднє змішування екстракту солодцю та екстракту коріння дудника здійснювали у співвідношенні 1:1. Інгредієнти послідовно вважували та перемішували згідно з виробничою формулою.

Остаточне змішування: змішували лікарські екстракти листя перцевої м'яти, кмину та меліси. Після цього до цієї суміші додавали суміш, отриману при попередньому змішуванні. Вважували інгредієнти для лікарського екстракту ромашки та розторопши плямистої, та також лікарського екстракту чистотілу та екстракту свіжих рослин іберісу.

Екстракти перемішували.

Приклад 2 - послідовність В

Попереднє змішування: попереднє змішування екстракту солодцю та екстракту коріння дудника здійснювали у співвідношенні 1:1.

Остаточне змішування: змішували лікарські екстракти листя перцевої м'яти, кмину та меліси. До цієї суміші додавали суміш з екстракту коріння дудника та екстракту коріння солодцю. Суміш лікарського екстракту розторопши плямистої та лікарського екстракту ромашки одержували окремо з сумішшю лікарського екстракту чистотілу та екстрактом свіжих рослин іберісу гіркого.

Приклад 3 - Послідовність С

Попереднє змішування: попереднє змішування екстракту солодцю та екстракту коріння дудника

здійснювали у співвідношенні 1:2 (1 частина : 2 частини). Інгредієнти послідовно вважували та перемішували згідно з виробничою формулою.

Остаточне змішування: наступну частину екстракту коріння солодцю змішують з лікарським екстрактом листя перцевої м'яти, лікарським екстрактом листя меліси та лікарським екстрактом м'яни. Отриману суміш змішували із попередньою сумішшю. Після цього додавали лікарський екстракт ромашки, розторопши плямистої та також екстракт свіжих рослин іберісу гіркого та лікарського екстракту чистотілу.

Розчини отримані у Прикладах 1, 2 та 3 зберігали у високоякісних металевих або пластикових резервуарах при кімнатній температурі (15-25°C) протягом щонайменше 14 днів (включаючи дні зберігання та видалення).

Вміст остолу визначали по відношенню до зразків, які виготовляли згідно з послідовністю змішування у Прикладах 1, 2 та 3. Порівнювали з зразками, які виготовляли за випадковою послідовністю змішування індивідуальних трав'яних екстрактів. Результати досліджень показані на Фіг.1 (випадкова послідовність змішування, без попереднього змішування) та 2 (послідовність змішування згідно з винаходом). Як можна побачити на Фіг.2 дотримання послідовності змішування згідно з винаходом запобігає кристалізації інгредієнтів (вторинних рослинних сполук) рослинних екстрактів.

Кристалізацію досліджували за допомогою мікроскопу, причому дослідження здійснювали після 2 та відповідно 6 тижнів зберігання. Результати показані на Таблицях 1 та 2.

Таблиця 1

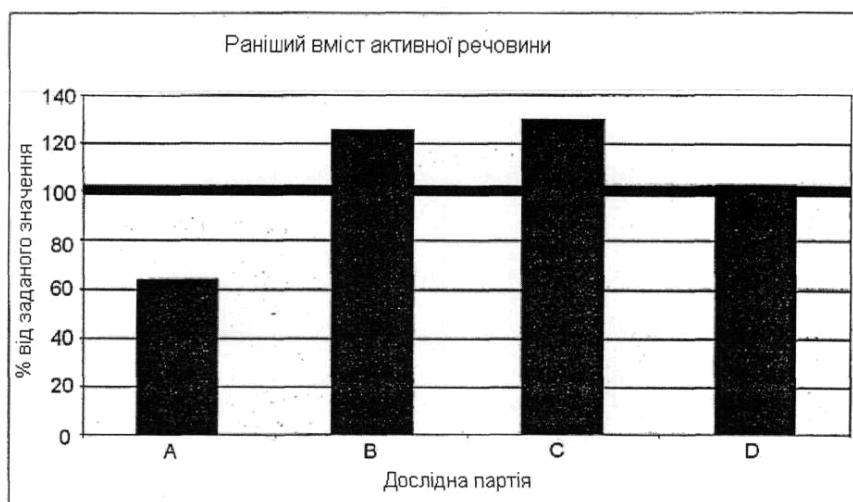
2 тижні зберігання при кімнатній температурі

Приклад 1	Приклад 2	Приклад 3
осад рихлий, темний, порошкоподібний; колоїдний супернатант, дуже мутний; частинки однакової форми приблизно 2 мкм, ізольовані маленькі кристали до 2 мкм	невеликий осад, темний, порошкоподібний; колоїдний супернатант, дуже мутний; частинки однакової форми приблизно 2 мкм, частково агреговані; ізольовані маленькі кристали до 1 мкм	невеликий осад, темний, порошкоподібний; колоїдний супернатант, дуже мутний; частинки однакової форми приблизно 2 мкм, частково агреговані; маленькі кристали

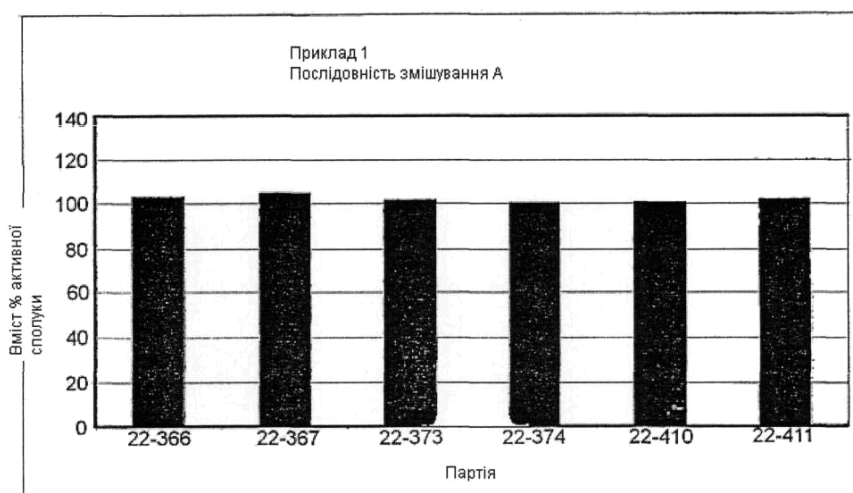
Таблиця 2

6 тижнів зберігання при кімнатній температурі

Приклад 1	Приклад 2	Приклад 3
осад рихлий, темний, порошкоподібний; колоїдний супернатант, трохи мутний; осадок частинок однакової форми, зв'язаних гелеподібним шляхом приблизно 2 мкм, декілька маленьких кристалів до 4 мкм	осад рихлий, темний, порошкоподібний; колоїдний супернатант, трохи мутний; частинки однакової форми приблизно 2 мкм, частково агреговані як слиз, ізольовані маленькі кристали до 1 мкм, декілька до 2 мкм	осад рихлий, темний, порошкоподібний; трохи колоїдний супернатант, трохи мутний; частинки однакової форми приблизно 2 мкм, частково агреговані, декілька невеликих кристалів 1 мкм, невелика кількість голок 2 мкм



Фіг.1



Фіг.2