



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **95049** (13) **U**
(51) МПК
A61K 36/74 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2014 06772</p> <p>(22) Дата подання заявки: 16.06.2014</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.12.2014</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.12.2014, Бюл.№ 23</p>	<p>(72) Винахідник(и): Юрченко Наталія Сергіївна (UA), Ільїна Тетяна Василівна (UA), Штриголь Сергій Юрійович (UA), Горяча Ольга Володимирівна (UA), Ковальова Алла Михайлівна (UA), Кошовий Олег Миколайович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)</p>
--	--

(54) СПОСІБ КОМПЛЕКСНОЇ ПЕРЕРОБКИ ТРАВИ МАРЕНКИ ЗАПАШНОЇ ДЛЯ ОТРИМАННЯ ЗАСОБУ З АНТИГІПОКСИЧНОЮ ДІЄЮ

(57) Реферат:

Спосіб комплексної переробки рослинної сировини для отримання засобу з антигіпоксичною дією шляхом попередньої багаторазової послідовної обробки рослинної сировини органічними розчинниками та наступної екстракції сировини водою. Як сировину використовують траву маренки запашної (*Asperula odorata* L.), як органічні розчинники використовують хлороформ, етилацетат: спирт (8:2). Екстракцію хлороформом здійснюють при загальному співвідношенні сировина: екстрагент 1:10-1:12, етил ацетатно-спиртовою сумішшю (8:2) при загальному співвідношенні сировина: екстрагент 1:10-1:15, водою - при загальному співвідношенні сировина: екстрагент 1:3-1:4, тричі по 30 хвилин, а потім здійснюють видалення білково-полісахаридного комплексу при загальному співвідношенні водний витяг: 96 % етанол 1:3 та упарювання отриманого фільтрату до видалення екстрагенту.

UA 95049 U

Корисна модель належить до хіміко-фармацевтичної галузі, а саме до способів одержання з рослинної сировини біологічно активних комплексів з антигіпоксичною активністю.

Відомо, що гіпоксія спостерігається при більшості патологічних станів організму людини та відіграє провідну роль у патогенезі таких захворювань, як ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, ішемічний інсульт та інші порушення функцій мозку, легень, печінки, нирок, патологіях плоду [1]. Гістотоксична (тканинна) гіпоксія є наслідком зазвичай гострих екзогенних отруєнь такими токсикантами, як ціаніди, спирт, ацетон, що перешкоджають утилізації кисню шляхом блокування процесів окиснення та відновлення цитохромів [2]. Гостра нормобарична гіпоксична гіпоксія з гіперкапнією найчастіше виникає в організмі при шоккових станах, що супроводжуються повільною циркуляцією крові, накопиченням в тканинах двоокису вуглецю, розладом мікроциркуляції в легенях [3].

До антигіпоксантив у сучасній медичній практиці належать препарати різних хімічних груп. Найбільш ефективними антигіпоксантами є препарати - похідні ГАМК (натрію оксibuтират, пікамилон), похідні янтарної кислоти (мексидол, емоксилін), похідні бензохінону (убіхінон) та ін. [4, 5]. Проте, таким препаратом притаманна низка протипоказань та несприятлива взаємодія з іншими лікарськими засобами. Наприклад, протипоказанням до застосування натрію оксibuтирату є гіпокаліємія, міастенія; мексидолу - вираженні порушення функції печінки та нирок, наявність в анамнезі алергії до піридоксинів. Небажаними ефектами при застосуванні натрію оксibuтирату, мексидолу, убіхінону є диспепсичні явища, виражена сухість слизової оболонки ротової порожнини, іноді розлади травлення [6]. Важливим моментом при призначенні цих медикаментів є висока вартість сучасних антигіпоксичних засобів, що обмежує їх широке застосування в лікарській практиці для значної кількості населення.

Антигіпоксантив рослинного походження досить незначна кількість, найбільш ефективними є препарати з листя гінґо дволопатевого, в тому числі "Білобіл" [7-10].

Тому актуальним для сучасних медицини та фармації є пошук та розробка вітчизняних ефективних лікарських засобів рослинного походження з антигіпоксичною дією.

При отриманні лікарських засобів рослинного походження важливе місце займає питання комплексної переробки сировини.

Відомий спосіб одержання комплексу біологічно активних водорозчинних речовин з рослинної сировини [11]. Спосіб здійснюється шляхом послідовної екстракції плодів перцю стручкового однолітнього *Capsicum annum* L. 100 %-м, 90 %-м ацетоном і водою при співвідношенні сировина-екстрагент відповідно 1:(2,5-3,0), 1:(3,5-4,0) та 1:(2,0-3,0), згущування, відстоювання, розділення на ліпофільну і гідрофільну фракції з подальшим очищенням останньої.

Недоліком даного способу є той факт, що він підходить лише для плодів перцю стручкового, не забезпечує вичерпної екстракції всіх можливих комплексів БАР, що містяться у вихідній сировині, потребує використання токсичних органічних розчинників, досить трудомісткий та довготривалий.

Відомий спосіб одержання полісахаридних концентратів протизапальної дії з різних рослин, у тому числі суцвіть липи, шляхом екстракції рослинної сировини водою, осадження суми полісахаридів різними дегідратуючими агентами з подальшою їх очисткою [12].

Проте, даний спосіб не дозволяє виділити інші групи БАР з різноманітною фармакологічною активністю. Крім цього присутність у суцвіттях липи гідрофобних сполук може погіршувати змочування сировини водою і, як наслідок, уповільнювати весь процес екстракції полісахаридів.

Відомий спосіб одержання засобу з антимікробною активністю з трави підмаренника справжнього [13] шляхом попередньої обробки рослинної сировини хлороформом, багаторазовою екстракцією отриманого шроту органічним розчинником з наступним концентруванням, який відрізняється тим, що як рослинну сировину використовують траву підмаренника справжнього (*Galium verum* L.), екстракцію здійснюють етилацетатно-спиртовою сумішшю (8:2) з рециркуляцією екстрагента у замкненому циклі при загальному співвідношенні сировина: екстрагент 1:10-1:15 при постійно підтримуваній температурі 70-75 °С протягом 12 годин.

Даний спосіб обмежується отриманням етилацетатно-спиртового комплексу з трави підмаренника справжнього і не ставить за мету вилучення інших БАР зі шроту, який залишається.

Найближчим аналогом є спосіб комплексної переробки суцвіть липи [14], що включає послідовну екстракцію повітряно-сухої сировини розчинниками різної полярності, згідно з яким, послідовно одержують ліпофільний комплекс БАР, фенольний комплекс та суму полісахаридів, причому, як гідрофобний розчинник для одержання ліпофільного комплексу використовують зріджений газ дифторхлорметан або зріджений діоксид вуглецю, або пропан-бутанові суміші,

екстракцію проводять при температурі 10-50 °С при співвідношенні сировина: екстрагент 1:5-1:50 протягом 2 годин, як гідрофільний розчинник для одержання фенольного комплексу використовують аліфатичні спирти C₁-C₄, переважно 20 %-90 % етанол, причому екстракцію здійснюють спочатку 50 %-90 % етанолом, переважно 60 %-80 %, а потім 20 %-50 % етанолом, переважно 40 %, при співвідношенні шрот: екстрагент 1:10-1:20 протягом 2-24 годин; суму полісахаридів одержують екстракцією шроту водою при співвідношенні шрот: вода 1:10-1:50 при температурі 60-100 °С та постійному перемішуванні протягом 1-12 годин.

Наведений вище спосіб є досить ефективним для вилучення БАР з рослинної сировини, проте не забезпечує її вичерпної екстракції. Спосіб є оптимальним для одного виду сировини - суцвіть липи, і не завжди може бути поширеним на іншу рослинну сировину. Екстрагенти, які використовуються для отримання ліпофільних фракцій, не завжди забезпечують повну екстракцію ліпофільних сполук. Комплексна переробка даної сировини фактично має на меті отримання полісахаридного комплексу, чим і завершується.

Задачею корисної моделі є розробка способу комплексної переробки трави маренки запашної для отримання засобу з антигіпоксичною дією.

Проведеними раніше дослідженнями встановлено, що хлороформний та етилацетатно-спиртовий витяги з трави маренки запашної *Asperula odorata* L. родини маренові Rubiaceae Juss. виявляють достатньо високу антибактеріальну активність [15-17]. Шрот, який залишається після отримання ліпофільних фракцій, містить значну кількість БАР і може бути використаний для отримання біологічно-активних субстанцій.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі комплексної переробки рослинної сировини для отримання засобу з антигіпоксичною дією шляхом попередньої багаторазової послідовної обробки сировини органічними розчинниками та наступної екстракції водою, згідно з корисною моделлю, як сировину використовують траву маренки запашної (*Asperula odorata* L.), як органічні розчинники використовують хлороформ, етилацетат: спирт (8:2), екстракцію хлороформом здійснюють при загальному співвідношенні сировина: екстрагент 1:10-1:12, етилацетатно-спиртовою сумішшю (8:2) при загальному співвідношенні сировина: екстрагент 1:10-1:15, водою - при загальному співвідношенні сировина: екстрагент 1:3-1:4, тричі по 30 хвилин, а потім здійснюють видалення білково-полісахаридного комплексу при загальному співвідношенні водний витяг: 96 % етанол 1:3 та упарювання отриманого фільтрату до видалення екстрагенту.

У корисній моделі, як рослинну сировину використовують траву маренки запашної. Маренка запашна (*Asperula odorata* L.) - багаторічна трав'яниста рослина родини маренові (Rubiaceae), яка має достатню сировинну базу у флорі України, містить ефірну олію, кумарини, флавоноїди та широко використовується в народній медицині багатьох країн як седативний засіб при неврозах, неврастенії, істеріях, депресії, місцево - при алергічних висипах.

Експериментальним шляхом встановлено, що ефективним при здійсненні заявленого способу є використання трикратної екстракції сировини водою, співвідношення сировини до води 1:3-1:4. При цьому, якщо співвідношення менше 1:3, то не забезпечується достатня екстракція БАР, що призводить до зниження фармакологічної активності та виходу цільового продукту. Якщо співвідношення більше 1:4, то це призводить до ускладнення та подовження технологічного процесу, збільшення енерговитрат. Для зменшення витрат етанолу доцільним є концентрування водного витягу втрое.

Одержують субстанцію рослинного походження з антигіпоксичною дією, нетоксичну, придатну до тривалого застосування без звикання та побічної дії.

Отримана субстанція представляє собою темно-коричневі блискучі кристали з характерним запахом.

Усі параметри заявленого способу визначено експериментальним шляхом з урахуванням біологічної активності одержаного засобу, ефективності, доступності та нешкідливості реактивів, практичного відтворення способу у промислових умовах. Сукупність ознак заявленого способу є новою, невідомою із джерел інформації.

Заявлений спосіб здійснюють наступним чином.

Заготовлену у фазі цвітіння подрібнену траву маренки запашної піддають вичерпній екстракції хлороформом при загальному співвідношенні сировина: екстрагент 1:10-1:12 та загальній тривалості екстракції - 15-17 годин при температурі 55 °С-60 °С. Висушений на повітрі при кімнатній температурі шрот вичерпно екстрагують у замкненому циклі етилацетатно-спиртовою сумішшю (8:2) при загальному співвідношенні сировина: екстрагент 1:10-1:15 протягом 12 годин при постійно підтримуваній температурі 70-75 °С. Потім висушений на повітрі шрот заливають гарячою водою у співвідношенні 1:3-1:4 та витримують на водяному нагрівнику протягом 30 хвилин. Екстракцію водою проводять тричі. Отримані витяги об'єднують,

концентрують втричі і концентрат додають до трикратного об'єму 96 % спирту етилового. Осад відфільтровують, а фільтрат упарюють до видалення екстрагенту і отримання сухого залишку. Одержують субстанцію рослинного походження з антигіпоксичною дією, нетоксичну, придатну до тривалого застосування без звикань та побічної дії.

5 Вихід цільового продукту становить 12,03 %.

Заявлений спосіб забезпечує одержання із значним виходом ліпофільного та фенольного комплексів БАР із трави маренки запашної, які мають широкий спектр антимікробної дії та можуть бути використанні для створення препаратів з антимікробною активністю [15-17], білково-полісахаридного комплексу і комплексу з антигіпоксичною дією.

10 Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1. 35,0 г заготовленої у фазу цвітіння і подрібненої трави маренки запашної завантажили у циркуляційний екстрактор, залили 350 мл хлороформу та вичерпно екстрагували при постійно підтримуваній температурі 60 °С протягом 15 годин з рециркуляцією екстрагенту у замкненому циклі. Одержаний знежирений і висушений на повітрі шрот залили етилацетатно-спиртовою сумішшю (8:2) і вичерпно екстрагували при постійно підтримуваній температурі 70 °С протягом 12 годин з рециркуляцією екстрагенту у замкненому циклі. Висушений на повітрі при кімнатній температурі шрот тричі заливали по 110 мл гарячої води та витримували на киплячому водяному нагрівнику протягом 30 хвилин. Отримані витяги об'єднували та концентрували до об'єму 110 мл, після чого осаджували полісахариди 330 мл 96 % спирту етилового, осад відфільтровували, фільтрат упарювали на роторно-вакуумному апараті до видалення екстрагенту і отримання сухого залишку.

20 Вихід цільового продукту становить 12,03 %.

Приклад 2. Антигіпоксичну дію субстанції з трави маренки запашної, одержаного за заявленим способом, вивчали на моделі нормобаричної гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією. Дослідження проводили на 44 білих мишах-самцях масою 20-25 г, що були розподілені на 5 груп. Тваринам першої та другої груп вводили водний розчин субстанції внутрішньошлунково в дозі 50 мг/кг та 100 мг/кг відповідно в профілактичному режимі протягом 6 днів та за 30 хвилин до експериментальної гіпоксії. Препаратом порівняння було обрано "Білобіл" (KRKA, Словенія), який вводили тваринам четвертої групи у тому ж самому режимі в дозі 100 мг/кг. Тварини 2-х контрольних груп одержували еквівалентний об'єм дистильованої води.

Для моделювання гострої нормобаричної гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією тварин розташовували в гермокамері об'ємом 200 см та реєстрували час їх загибелі. Тривалість життя мишей обрали як інтегральний показник антигіпоксичної дії.

35 Статистичну обробку результатів проводили з використанням методів варіаційної статистики. Достовірність міжгрупових відмінностей визначали за допомогою t-критерію Ст'юдента. Результати досліджень наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Вивчення антигіпоксичної дії субстанції трави маренки лапані мої та "Білобілу" на моделі нормобаричної гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією у мишей ($M \pm m$)

Група тварин	n	Час життя	Група тварин	n	Час життя
Контроль	8	22,53±0,45	Контроль	12	17,7±0,62
Субстанція <i>A. odorata</i> , 50 мг/кг	7	27,60±1,78*	«Білобіл»	10	20,3±0,57*
Субстанція <i>A. odorata</i> , 100 мг/кг	7	30,38±2,20*			

Примітки: * - відхилення вірогідні порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$;
n - кількість тварин у групі

40 Аналіз наведених результатів свідчить, що на моделі гострої нормобаричної гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією субстанція з трави маренки запашної в дозі 50 мг/кг та 100 мг/кг виявляє виражену антигіпоксичну дію, що підтверджується вірогідним збільшенням тривалості життя тварин за умов модельної гіпоксії на 22,5 % та 34,8 % відповідно відносно контролю є значно вищою, ніж у групі тварин, яка отримувала "Білобіл" - тривалість життя тварин збільшилась лише на 14,6 % за тих же умов (табл.1).

45 Отже, за антигіпоксичною активністю субстанція з трави маренки запашної, одержана за заявленим способом, майже в 2 рази перевершує референс-препарат "Білобіл".

Приклад 3. Гостру токсичність заявленої субстанції вивчали при внутрішньошлунковому введенні нелінійним білим мишам обох статей віком 2,0-2,6 місяців, маса яких становила 20-22 г. Тварин розподілили на 4 групи по 6 мишей у кожній: 1 група - контрольна - тварини, яким внутрішньошлунково вводили водний розчин 0,9 % NaCl; 2-4 групи - тварини, яким за допомогою зонду одноразово внутрішньошлунково вводили водний розчин субстанції маренки запашної в дозах, що відповідають різним класам токсичності речовин: 50 мг/кг, 500 мг/кг, 5000 мг/кг в об'ємі 0,8 мл кожна.

Спостерігали за тваринами протягом 14 діб. Оцінку гострої токсичності проводили за такими критеріями: загальний стан, особливості поведінки, інтенсивність та характер рухової активності, споживання корму й води, стан шкіри та слизових оболонок, функціонування життєво важливих органів і систем, кількість тварин, що загинуло.

Експериментальні дані свідчать, що у мишей піддослідних груп (дози 50 мг/кг та 500 мг/кг) з боку центральної нервової системи, слизових оболонок, шкіри і шерсті не спостерігалось відмінностей від першої контрольної групи.

В групі тварин, які отримували водний розчин заявленої субстанції в дозі 5000,0 мг/кг спостерігались зміни з боку рухової активності: збільшення спонтанної рухової активності, рухливість м'язів спини, плечей, задніх кінцівок. Симптом зникав протягом 48 годин. Летальних випадків серед дослідних та контрольної груп мишей не спостерігали (табл. 2).

Таблиця 2

Вивчення гострої токсичності субстанції
трави маренки запашної при внутрішньошлунковому введенні

Група тварин	Кількість тварин у групі	Кількість тварин, що загинули			ЛД ₅₀ , мг/кг
		Доза, мг/кг			
		50	500	5000	
Субстанція A odorata	6	0	0	0	>5000
Контроль	6	0	0	0	-

Відсутність летальності у мишей, які отримували максимальну дозу даної субстанції (5000 мг/кг) дозволяє віднести її до V класу токсичності - практично нетоксичні речовини [18].

Таким чином, заявлено спосіб комплексної переробки трави маренки запашної для отримання засобу з антигіпоксичною дією. Заявлений спосіб простий, економічний, передбачає комплексну переробку доступної вітчизняної сировини, є екологічно безпечним і може бути здійснений на будь-якому фармацевтичному підприємстві зі стандартним обладнанням.

Комплекс БАР з трави маренки запашної, одержаний за заявленим способом, виявляє виражену антигіпоксичну дію, є практично нетоксичним і може бути використаний як лікарська субстанція при утворенні лікарських засобів зазначеної дії.

Джерела інформації:

1. Самойленко В.В. Ишемическая болезнь сердца/ Самойленко В.В. - М.: Миклош, 2006. - С. 14-17.

2. Клиническая токсикология/ Под ред. И.В.Марковой в 2-х т... - СПб: Интермедика, 1998. - С. 154-162.

3. Максютіна Н.П. Проблема створення лікарських і профілактичних засобів на основі антиоксидантів і фітосорбентів./ Максютіна Н.П.// Фармац. журнал. - 1993. - № 6. - С. 16-18.

4. Зарубина И.В. Молекулярная фармакология антигипоксантов/ Зарубина И.В., Шабанов П.Д... - СПб. 35 ООО "Издательство Н-Л", 2004. - С. 17-22.

5. Визначення імуностимулюючої активності флавоноїдів/ Дупліщева А.П., Ромашевська О.І., Синілова Н.П., Максютіна Н.П.// Фармац. журнал. - 1987. - № 5. - С. 67-69.

6. Штрыголь С.Ю. Побочные эффекты ноотропных средств/ Штрыголь С.Ю., Картунова Т.В., Штрыголь Д.В.// Провизор. - 2003. - № 11.

7. Шахпаронова Н.В. Место препарата Билобил в комплексной терапии сосудистых заболеваний головного мозга/ Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С.// Ліки України. - 2010. - № 9 (145). - С. 54-56.

8. Бурчинский С.Г. Препараты гинкго в современной стратегии нейропротекции: возможности и перспективы// Новости медицины и фармации. - 2011. - № 360 - С. 5-10.

9. Арушанян Э. Б. Ноотропные свойства препаратов гинкго билоба/ Арушанян Э.Б., Бейер Э.В.// Эксп. Клин. Фармакол. - 2008. - Т 71, № 4. - С. 57-63.

10. Cieza A. Effect of Ginkgo biloba on mental functioning in healthy volunteers/ Cieza A., Maier P// Arch. Med. Res. - 2003. - V. 34. - P. 373-381.

11. Російська Федерація, Пат. 1568310 С, RU, МПК 6 А61К 35/78,/ Государственный научный центр лекарственных средств - 3. заявл. 20.06.1988, опубл. 30.04.1995. Способ получения

5 комплекса биологически активных водорастворимых веществ из растительного сырья.

12. Pat. US 4511559, IPC A61K 031/715. Biologically active polysaccharide concentrates and process for production of preparates containing such substances/ Szendrei Kalman (HU), Minker Emil (HU), Rozsa Zsuzsanna (HU), Koch Lehel (HU), Wolf Lajos (HU); Kozponti Valto-es Hitelbank Rt. InnovacioAlap (HU). - Appl. 4.03.83; Publ. 16.04.85. - 13 p.

10 13. Патент UA 65519 України на корисну модель, МПК А61К 36/00, А61К 135/00, А61Р 31/00 Спосіб одержання засобу з антимікробною активністю з трави підмаренника справжнього/ НФаУ - № u201105767; заявл. 10.05.2011; опубл. 12.12.2011, Бюл. № 23.

14. Україна, Пат. 93003 С2, UA, МПК С07С 29/70 (2006.01) Спосіб комплексної переробки

15 суцвіть липи /Національний фармацевтичний університет - 3. № а200807085 заявл. 21.05.2008, опубл. 27.12.2010.

15. Обгрунтування антимікробної активності ліпофільної фракції трави *Asperula odorata* L./ Юрченко Н.С., Кашпур Н.В., Ільїна Т.В., Ковальова А.М.// Тези доповідей VI Національного конгресу "Людина та ліки - Україна", 21-22 березня 2013. -К.: 2013. - С. 72.

20 16. Исследование антибактериальной активности густых экстрактов травы *Asperula odorata* L. и *Asperula octoparia* Klokov./ Юрченко Н.С, Ильина Т.В., Ковалева А.М., Кашпур Н.В.// Научно-практическая конференция с международным участием "Современные тенденции и перспективы развития фармацевтического образования и науки в России и за рубежом", 21-23 ноября 2013 г. - Научно-практический журнал № 11,2013. - Пермь. ПГФА. - С. 181-183.

25 17. Изучение антибактериальных свойств липофильных фракций *Galium carpathicum* Klok., *Galium humifusum* Bieb. и *Galium odoratum* L. В отношении грамположительных микроорганизмов/ Горячая О.В., Кашпур Н.В., Ильина Т.В., Ковалева А.М., Юрченко Н.С.// XIX Российский Национальный Конгресс: "Человек и лекарство". Сб. материалов Конгресса (Тезисы докладов) - 23-27 апреля 2012. - М.: 2012. - С. 368.

30 18. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації/ за редакцією членкор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: Авіцена, 2001. - С. 74-97.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

35 Спосіб комплексної переробки рослинної сировини для отримання засобу з антигіпоксичною дією шляхом попередньої багаторазової послідовної обробки рослинної сировини органічними розчинниками та наступної екстракції сировини водою, який **відрізняється** тим, що як сировину використовують траву маренки запашної (*Asperula odorata* L.), як органічні розчинники використовують хлороформ, етилацетат: спирт (8:2), екстракцію хлороформом здійснюють при загальному співвідношенні сировина: екстрагент 1:10-1:12, етил ацетатно-спиртовою сумішшю

40 (8:2) при загальному співвідношенні сировина: екстрагент 1:10-1:15, водою - при загальному співвідношенні сировина: екстрагент 1:3-1:4, тричі по 30 хвилин, а потім здійснюють видалення білково-полісахаридного комплексу при загальному співвідношенні водний витяг: 96 % етанол 1:3 та упарювання отриманого фільтрату до видалення екстрагенту.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601