



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **71124** (13) **U**
(51) МПК (2012.01)
A61K 36/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2011 12753</p> <p>(22) Дата подання заявки: 31.10.2011</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.07.2012</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.07.2012, Бюл.№ 13</p>	<p>(72) Винахідник(и): Очкур Олександр Васильович (UA), Кашпур Наталія Валеріївна (UA), Ковальова Алла Михайлівна (UA), Комісаренко Андрій Миколайович (UA), Горяча Ольга Володимирівна (UA), Абдулкафарова Ельміра Рамізівна (UA), Грудько Ірина Володимирівна (UA), Ільїна Тетяна Василівна (UA), Волянський Андрій Юрійович (UA), Кошовий Олег Миколайович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)</p>
--	--

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЛІПОФІЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ АНТИМІКРОБНОЇ ДІЇ З РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

(57) Реферат:

Спосіб одержання ліпофільного комплексу антимікробної дії шляхом багаторазової екстракції рослинної сировини органічним розчинником з наступним упарюванням до видалення. Як сировину використовують траву полину, екстракцію здійснюють хлороформом при загальному співвідношенні сировина:екстрагент 1:10-1:15 до знебарвлення розчинника, при постійно підтримуваній температурі 55-60 °С, з рециркуляцією екстрагента у замкненому циклі протягом 20-24 годин.

UA 71124 U

Корисна модель належить до хіміко-фармацевтичної галузі, а саме до способів одержання з рослинної сировини біологічно активних речовин (БАР) ліпофільної природи та їх комплексів з антимікробною дією, які можуть бути використані як активні субстанції при створенні лікарських препаратів зазначеної фармакологічної активності у різних лікарських формах.

5 Відомий спосіб одержання суми ліпофільних речовин, що здійснюється таким чином. Суцвіття календули (5 кг) завантажують в перколятор, заливають протитокком 17 л хлористого метилену і залишають для настоювання на 10 годин. Потім екстракт з перколятора зливають, сировину промивають 3 л хлористого метилену і знову заливають 17 л розчинника. Аналогічно одержують другий та третій екстракт. Всього одержують біля 50 л екстракту, розчинник відганяють до одержання смолистого залишку (255 г), який розчиняють в 5 л ацетону. Одержаний розчин фільтрують через шар окису алюмінію, який промивають до одержання безбарвного елюату з наступним його упарюванням до 2 л та змішуванням з 7 л 96 % спирту до випадання кристалів. Ці кристали відфільтровують, одержаний фільтрат упарюють під вакуумом до одержання цільового продукту - ліпофільного комплексу [1].

15 До недоліків зазначеного способу можна віднести високу вартість, багатостадійність та складність технологічного процесу.

Найближчим до заявленого за технологічними прийомами є спосіб одержання ліпофільного комплексу з рослинної сировини [2]. Зазначений спосіб полягає у екстракції рослинної сировини (квіток ромашки, квіток пижма, квіток календули, квіток звіробою або квіток золотушнику) органічним розчинником у співвідношенні сировина-екстрагент 1:5 - 1:10 з подальшим упарюванням отриманого екстракту під вакуумом до вилучення екстрагенту, змішування отриманого залишку з водою, очищеною у співвідношенні 1:10, трикратною обробкою залишку хлорвмісними похідними вуглеводню протягом 15 хвилин при перемішуванні та упарюванням отриманої ліпофільної фракції до повного вилучення розчинника. Як органічний розчинник використовують ацетон або нижчі спирти - спирт метиловий, спирт етиловий, спирт пропіловий, спирт ізопропіловий, спирт бутиловий; як хлорвмісні похідні вуглеводню використовують хлороформ або хлористий метилен, або чотирихлористий вуглець.

До недоліків зазначеного способу слід віднести використання великих об'ємів органічних розчинників, що веде до здорожчання виробництва, та послідовність технологічних стадій, яка унеможливує інтенсифікацію та спрощення процесу отримання цільового продукту.

Задачею корисної моделі є створення способу одержання ліпофільного комплексу антимікробної дії з рослинної сировини шляхом підбору технологічних операцій, які б забезпечили спрощення технологічного процесу та скорочення терміну його проведення.

35 Поставлена задача вирішується таким чином, що у способі одержання ліпофільного комплексу антимікробної дії шляхом багаторазової екстракції рослинної сировини органічним розчинником з наступним упарюванням та сушінням, згідно з корисною моделлю, як сировину використовують траву полину, екстракцію здійснюють хлороформом до знебарвлення останнього при загальному співвідношенні сировина:екстрагент - 1:10 - 1:15, при постійно підтримуваній температурі 55-60 °С з рециркуляцією екстрагенту у замкненому циклі протягом 40 20-24 годин.

Корисною моделлю передбачено, що як рослинна сировина використовується трава трьох видів полину - полину гіркого або полину звичайного, або полину австрійського. Ліпофільні комплекси цих рослин представлені біологічно активними речовинами з вираженими антимікробними властивостями - хлорофілами, терпеноїдами, ароматичними сполуками.

45 Вибір хлороформу як хлорорганічного розчинника обумовлений його здатністю максимально екстрагувати ліпофільні сполуки з рослинної сировини.

Експериментальним шляхом встановлено, що оптимальним при здійсненні заявленого способу є використання співвідношення сировини до екстрагенту як 1:10-1:15. При цьому, якщо співвідношення менше 1:10, не забезпечується достатня екстракція БАР, що призводить до зниження фармакологічної активності та виходу цільового продукту. Навпаки, якщо співвідношення більше 1:15, це веде до ускладнення та подовження технологічного процесу, збільшення використання розчинника та енерговитрат. Екстракція протягом 20-24 годин забезпечує максимальне вилучення ліпофільних сполук з сировини. Вихід ліпофільної фракції становить 3,46-5,12 %.

55 Згідно з заявленим способом упарювання проводять до видалення екстрагенту.

Отриманий залишок являє собою темно-зелену в'язку масу з характерним ароматним запахом.

Заявлений спосіб здійснюють в умовах рециркуляції екстрагента у замкненому циклі, що запобігає виходу хлороформу в оточуюче середовище.

Новий спосіб здійснюють за простою технологією, яку можливо здійснити на стандартному заводському обладнанні, екстракцію проводять до повного вилучення ліпофільного комплексу БАР з сировини. Одержують субстанцію рослинного походження з ефективною антимікробною дією. Для здійснення заявленого способу існує достатня вітчизняна сировинна база.

5 Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1. 1 кг заготовленої у фазу цвітіння і подрібненої трави полину гіркокого завантажують у циркуляційний екстрактор, заливають 10 л хлороформу та вичерпно екстрагують при постійно підтримуваній температурі 55 °С протягом 24 годин при загальному співвідношенні сировина:екстрагент 1:10 з рециркуляцією екстрагента у замкненому циклі до знебарвлення екстрагенту. Отриманий екстракт упарюють до видалення парів хлороформу у вакуумі до отримання в'язкої маси.

Вихід ліпофільної фракції становить 4,45 %.

Приклад 2.

15 Антимікробну дію ліпофільних комплексів трави трьох видів полину, отриманих за заявленим способом, вивчали у дослідях *in vitro* за відомими методиками [3, 4] методом дифузії в агар. Для оцінки активності ліпофільного комплексу використовували стандартні штами мікроорганізмів, регламентовані ВООЗ для вивчення антимікробної дії препаратів: *Staphylococcus aureus* ATCC 15923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 2789, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 885-663.

20 Для визначення антимікробної дії культури мікроорганізмів вирощували на м'ясо-пептонному агарі (*Candida albicans* - на середовищі Сабуро) при $t = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$. Термін культивування мікроорганізмів складав 24 години.

Ліпофільний комплекс використовували у вигляді 5 % розчину в 96 % етанолі. Результати проведених досліджень наведені в табл. 1.

25

Таблица 1

Протимікробна активність ліпофільних комплексів (ЛК) видів полину, одержаних за заявленим способом

Тест - штами мікроорганізмів	Діаметри зон затримки росту, мм		
	ЛК полину гіркокого	ЛК полину звичайного	ЛК полину австрійського
<i>S. aureus</i> ATCC 15923	32,2±0,4	28,2±0,3	30,3±0,5
<i>E. coli</i> ATCC 25922	13,1±0,2	13,1±0,3	12,2±0,2
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 2789	21,2±0,3	17,2±0,2	16,0±0,2
<i>P. vulgaris</i> ATCC 4636	17,2±0,3	15,1±0,2	16,2±0,3
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	30,2±0,4	30,4±0,4	27,3±0,4
<i>C. albicans</i> ATCC 885-563	-	16,2±0,2	-

30 Аналіз даних таблиці 1 свідчить про те, що діаметри зон затримки росту *S. aureus* та *B. subtilis* склали понад 25 мм, що вказує на високу чутливість мікроорганізмів до ліпофільних екстрактів. Діаметри затримки росту *P. aeruginosa* та *P. vulgaris* склали 15-22 мм, що свідчить про помірну чутливість цих мікроорганізмів. Чутливість щодо ліпофільних комплексів *E. coli* щодо ліпофільних комплексів виявилася низькою, *C. albicans* виявилася нечутливою до них (окрім ЛК полину звичайного). Отже, ліпофільні комплекси досліджених видів трави полину мають антимікробну дію відносно до грам-позитивних та грам-негативних бактерій. Досліджувані комплекси виявилися не активними лише відносно до *C. albicans* (окрім ЛК полину звичайного).

35

Таким чином, заявлено спосіб одержання ліпофільного комплексу з трави видів полину, який проявляє антимікробну дію. Заявлений спосіб простий, економічний, передбачає використання доступної вітчизняної сировини, є екологічно безпечним і може бути здійснений на будь-якому фармацевтичному підприємстві зі стандартним обладнанням. Ліпофільний комплекс БАР, одержаний заявленим способом, може бути використаний як лікарська субстанція для створення препаратів з антимікробною дією у різних лікарських формах.

40

Джерела інформації:

1. А. с. СССР № 449723, кл. А61К27/14, Опубл. 1974, Бюл. № 42.

2. Пат. 64075КА, Україна, Заявл. 21.08.2002, Опубл. 16.02.2004, Бюл. № 2/2004.

45

3. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: Метод. Реком. / Волянський Ю. Л., Гриценко І. С., Широбоков В. П. і співавт. – К.: - 2004. - 40 с.

4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод рекомендацій. / За ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. - К.: Здоров'я, 2002. - С. 79-95, 292-306.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

5

Спосіб одержання ліпофільного комплексу антимікробної дії шляхом багаторазової екстракції рослинної сировини органічним розчинником з наступним упарюванням до видалення, який **відрізняється** тим, що як сировину використовують траву полину, екстракцію здійснюють хлороформом при загальному співвідношенні сировина:екстрагент 1:10-1:15 до знебарвлення розчинника, при постійно підтримуваній температурі 55-60 °С, з рециркуляцією екстрагента у замкненому циклі протягом 20-24 годин.

10

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

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