



УКРАЇНА

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВО(19) UA (11) 26917 (13) C1
(51)6 A 61 K 35/78ОПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВІНАХІД

(54) БІОАКТИВНИЙ ЕКСТРАКТ ІЗ TANACETUM PARTHENIUM ТА СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ

1

(21) 93004405
(22) 12.05.93
(24) 29.12.99
(31) P 42 02 657.1
(32) 31.01.92
(33) DE
(46) 29.12.99. Бюл. № 8
(56) "The Lancet", 07.11.81, p.1053.
(72) Бейшер Норберт (DE), Віллігманн Інго (DE)
(73) ШАПЕР УНД БРЮММЕР ГМБХ УНД КО. КГ. (DE)

(57) 1 Біоактивний екстракт із *Tanacetum parthenium*, що містить сесквітерпенлактони, що відрізняється тим, що він представляє собою CO₂-екстракт, отриманий екстракцією сировини вуглекислим газом в надкритичному стані і що містить в якості сесквітерпенлактонів: партенолід, сантамарин і рейнозин.

2. Спосіб отримання біоактивного екстракта із *Tanacetum parthenium*, що містить сесквітерпенлактони, шляхом екстракції рослинної сировини, що відрізняється тим, що екстракцію проводять з допомогою CO₂ в надкритичному стані при температурі від 32 до 60°C і тиску від 150 до 350 бар.

2

3. Спосіб по п. 2, що відрізняється тим, що екстракцію проводять при 60°C і тиску від 300 до 350 бар.

4. Спосіб по пп. 2-3, що відрізняється тим, що екстракцію проводять при 40°C і тиску 200 бар.

5. Спосіб по пп. 2-4, що відрізняється тим, що CO₂ в надкритичному стані циклічно пропускають через тонко розмолотий *Tanacetum parthenium*.

6. Спосіб по пп. 2-5, що відрізняється тим, що виробляють циклічну циркуляцію CO₂ в надкритичному стані до повної екстракції.

7. Спосіб по пп. 2-6, що відрізняється тим, що в тонкорозмолоті рослини *Tanacetum parthenium* перед екстракцією з допомогою CO₂ додають силікагель.

8. Спосіб по пп. 2-7, що відрізняється тим, що кількість силікагеля становить 60-140 г на 1 кг тонко розмолотих рослин.

9. Спосіб по пп. 2-8, що відрізняється тим, що кількість силікагеля становить 100 г на 1 кг тонко розмолотих рослин.

10. Спосіб по пп. 2-9, що відрізняється тим, що отриманий екстракт фракціонують на сесквітерпенлактони: партенолід, сантамарин і рейнозин.

Изобретение относится к фармацевтическому составу на основе *Tanacetum parthenium* с сесквітерпен-лактон-партенолидом и партенолидоподобными соеди-

нениями. Изобретение также относится к способу получения состава с фармацевтической активностью из тонко измельченного *Tanacetum parthenium* путем экст-

(19) UA (11) 26917 (13) C1

рации, а также к лекарственному средству, полученному с помощью состава с фармацевтической активностью.

Для получения экстракта из измельченного растения *Tanacetum parthenium* в патенте EP 0098041 A1 описывается, что сесквитерпен-лактон экстрагируют посредством масла из растений. Вообще получение сесквитерпен-лактона из растений производят с помощью неполярного органического растворителя, причем речь идет также о петролейном эфире, гексане или хлороформе. При этом после экстракции с помощью первого неполярного растворителя его испаряют и затем экстракт хроматографируют посредством второго неполярного растворителя в качестве, по меньшей мере, первого элюата.

Известно получение экстракта из высушенного растения с помощью петролейного эфира. Последующая хроматография может быть проведена посредством бензола в качестве аполярного растворителя. В "Biochemical Systematics and Ecology", 1977, стр. 207-218, описывается экстракция сесквитерпен-лактонов из *Tanacetum parthenium* с помощью хлороформа, т.е. аполярного экстрагирующего средства.

Кроме того, известна также экстракция с помощью фосфатного буферного раствора.

Установлено, что известные способы экстракции обеспечивают относительно небольшой выход. Кроме того, сесквитерпен-лактоны, экстрагированные из *Tanacetum parthenium*, оказываются относительно нестабильными.

В основу изобретения положена задача получить новый фармацевтический состав и на его основе лекарственное средство, из *Tanacetum parthenium*, которое обладало бы более высокой стабильностью.

Предлагаемый состав с фармацевтической активностью из *Tanacetum parthenium* с сесквитерпен-лактон-партенолидами в качестве доминирующих в количественном отношении ингредиентов получают путем следующих технологических операций: тонкий помол растений; экстрагирование с помощью CO₂ в надкритическом состоянии при 32-60°C и давлении 150-350 бар.

Предлагаемый состав с фармацевтической активностью отличается от экстрактов из *Tanacetum parthenium*, полученных известными методами экстракции. Это отличие состоит в том, что содержание партенолида в предлагаемом составе при

хранении более одного года остается по существу постоянным, в то время как содержание партенолида в обычных экстрактах заметно снижается за этот промежуток времени. В сущности отличие предлагаемого фармацевтического состава от обычных экстрактов из *Tanacetum parthenium* объясняется тем, что при обычных способах характеристические реактивные группы сесквитерпен-лактонов, например, метиленовые группы и эпоксидная функция, разрушались, тогда как в предлагаемом согласно изобретению составе они сохраняются.

Указанная задача решается также с помощью способа, согласно которому экстракцию осуществляют посредством CO₂ в надкритическом состоянии при 32-60°C и давлении 150-350 бар.

Этот способ ведет к получению вышеуказанного состава с фармацевтической активностью, обладающего неожиданными преимуществами.

Кроме того, преимущество эксперта, полученного предлагаемым согласно изобретению способом, заключается в том, что он свободен от остатков растворителя и содержащихся в нем нелетучих загрязняющих примесей.

Экстракция с помощью надкритического CO₂ обеспечивает полное экстрагирование лекарственного сырья, что недостижимо посредством других растворителей.

Экстракцию осуществляют предпочтительно при 32-60°C. Предпочтительный диапазон давлений находится между 150 и 350 бар, при этом наиболее предпочтительными комбинациями параметров являются 60°C и 300-350 бар или 40°C и 200 бар.

Полная экстракция обеспечивается за счет того, что CO₂ в надкритическом состоянии циклически пропускают через измельченные растения. При этом в техническом масштабе продолжительность обработки надкритическим газом составляет около трех часов.

Экстракция из *Tanacetum parthenium* с помощью надкритического CO₂ ведет к получению стабильного экстракта, обогащенного сесквитерпен-лактонами, в частности партенолидом. Выход экстракта колеблется в зависимости от условия экстрагирования в диапазоне между 90 и 99%. Выход партенолида соответственно находится в пределах между 11,9 и 14,4%.

Экстракт, полученный согласно изобретению, может быть использован для приготовления лекарственного средства. Ле-

карственное средство применяется, в частности, для лечения мигрени, астмы, бронхита или артрита.

Обнаружено, что жирорастворимый экстракт может еще содержать около 5% остаточной воды. При этом полярные субстанции из растений заносятся в экстракт. Полярные ингредиенты – терпен и хлороформ – при покрытии лекарственного средства желатиновой оболочкой могут реагировать с аминогруппами желатина с образованием поперечных связей, которые препятствуют быстрому растворению желатиновой оболочки. Вызывающие поперечные связи ингредиенты после окончания дубления желатиновой оболочки больше не попадают в содержимое капсулы, но полностью связываются на оболочке капсулы. Такой нежелательный эффект можно предотвратить за счет добавки к подвергаемому экстракции лекарственному сырью силикагеля, предпочтительно в количестве 60–140 г на килограмм тонкоизмельченных растений (лекарственного сырья). Оптимальное количество добавки составляет 100 г на килограмм тонкоизмельченных растений. Добавка силикагеля может привести к снижению выхода экстракта.

Определяющие активность сесквитерпен-лактоны: партенолид, сантамарин и рейнозин могут быть также экстрагированы из *Tanacetum parthenium* по фракциям. Посредством такого фракционирования получают экстракт, который применим в маслянистой форме в капсулах из мягкого желатина и не обнаруживает никаких поперечных связей.

Экстракция с помощью сжатых газов в принципе известна. Обзор основных положений этого метода экстракции и областей его применения содержится в статье: Бруннер, Петер "Экстракция сжатыми газами", Хим.-Инж.-Тех., 53 (1981), стр. 529–542. Как из основных положений экстрагирования с помощью надкритических газов, так и из таблиц, содержащих примеры использования следует, что основными областями применения газовой экстракции являются нефть и аналогичные продукты, уголь, пищевые масла и жиры, а также извлечение кофеина из кофе. Приведен лишь один единственный (не раскрытый в подробностях) пример изготовления лекарственного вещества.

В работе Листа и Шмидта "Технология приготовления лекарств из растений", Штуттгарт, 1984, стр. 159–173, также описывается экстракция с помощью надкритических газов. При этом в качестве пред-

почтительного экстрагирующего газа называется CO_2 . Приводится несколько примеров использования в фармацевтике. В качестве существенного преимущества указывается гарантированное отсутствие в экстрактах растворителя. Из приведенного уровня техники не следует, что путем экстракции с помощью CO_2 в надкритическом состоянии получают иные, чем обычными способами экстракты и эти экстракты обладают другими свойствами.

Полученный способом согласно изобретению состав с фармацевтической активностью содержит сесквитерпен-лактон-партенолид в качестве доминирующего в количественном отношении ингредиента.

Полученные экстракты имеют жировидную консистенцию, интенсивный запах и становятся темнее с увеличением продолжительности экстрагирования. Экстракт преимущественно непосредственно растворяют или суспендируют в масле или в комбинации масел, которые обычно используют в фармации. Раствор в частности пригоден для употребления в виде капсул из мягкого желатина. Однако возможны и другие формы.

Полученный описанным способом экстракт в отношении противовоспалительных и спазмолитических свойств при сравнительных фармакологических экспериментах показал результаты, превышающие другие экстрактивные формы.

Физико-химические параметры экстрагирования и экстракта представлены в табл. 1.

В приведенных ниже примерах описывается получение экстракта в техническом масштабе.

Пример 1. В 10-литровый экстрактор, снабженный всеми приборами для контроля температуры и давления, загружают 3,2 кг тонко размолотого растительного сырья из *Tanacetum parthenium*. Затем после герметизации аппаратуры газообразным CO_2 из резервуара, доведенным до надкритического значения, заполняют установку и непрерывно перекачивают по замкнутому контуру. Эту операцию циклически повторяют через три часа при 350 бар и 60°C до полного экстрагирования растительного сырья.

Выход экстракта 99,9 г; выход партенолида 11,4 г; содержание партенолида в экстракте 11%; остаток партенолида в экстрагированном растительном сырье 0,9 г.

Пример 2. В 10-литровый экстрактор, снабженный всеми приборами для контроля температуры и давления, загрузили 3,1 кг тонко размолотого раститель-

ного сырья из *Tanacetum parthenium*. Затем после герметизации аппаратуры газообразным CO_2 из резервуара, доведенным до надкритического значения, заполнили установку и непрерывно перекачивали ее по замкнутому контуру. Эта операция повторялась циклически через 3 часа при 200 бар и 40°C до полного экстрагирования растительного сырья.

Выход экстракта 90,1 г; выход партенолида 11,9 г; содержание партенолида в экстракте 13,2%; остаточное содержание партенолида в экстрагированном сырье 1,1 г.

Экстракция с помощью надкритического CO_2 обеспечивает не только существенно более высокий выход экстракта, но и более высокую устойчивость активного вещества.

В табл. 2 показано сравнение между обычным водно-этаноловым экстрактом и предлагаемым CO_2 -экстрактом по содержанию партенолида при максимальном времени хранения около 1,5 г.

Из таблицы следует существенное падение процентного содержания партенолида в водно-этаноловом экстракте, в то время как содержание партенолида в CO_2 -экстракта остается практически неизменным.

Т а б л и ц а 1

Опыт	2	3
Параметры экстрагирования	350 бар/60°C	200 бар/40°C
Цвет	Темно-оливковый	Оливковый
Консистенция	Жировидная	Жировидная
Запах	Собственный ароматический	Собственный ароматический
Температура начала подъема жира в трубке при расплавлении	44-47°C	43-47°C

Т а б л и ц а 2

Продолжительность хранения, дни	Водно-этаноловый экстракт		CO_2 -экстракт	
	мг партенолида на 1 г сухого остатка	в % к начальному значению	мг партенолида на 1 г сухого остатка	в % к начальному значению
0	8,26	100,0	119,7	100,0
5	5,81	70,3	-	-
7	7,48	90,6	-	-
8	5,60	67,8	-	-
20	3,06	37,3	-	-
26	2,34	28,3	-	-
32	1,92	23,2	-	-
35	1,63	19,7	-	-
47	1,39	16,8	-	-
54	1,22	14,8	-	-
126	-	-	111,3	93,0
132	1,05	12,7	-	-
313	-	-	116,9	97,9
576	-	-	117,2	97,9
587	-	-	123,5	103,2

Упорядник

Техред М. Келемеш

Коректор М.Самборська

Замовлення 539

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101