

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045875**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.01.12(51) Int. Cl. **B01D 11/02** (2006.01)
A61K 36/00 (2006.01)(21) Номер заявки
202390726(22) Дата подачи заявки
2022.12.21(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ РАСТИТЕЛЬНОГО ЭКСТРАКТА С
КАРДИОПРОТЕКТОРНЫМ ДЕЙСТВИЕМ**(43) **2024.01.11****Тастамбек Куаныш Талгатулы,
Караубаева Айгерим Абаевна (KZ)**(96) **KZ2022/073 (KZ) 2022.12.21**(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**НАО "КАЗАХСКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. С.Д. АСФЕНДИЯРОВА" (KZ)**(74) Представитель:
Ердесбай Г.Н. (KZ)(72) Изобретатель:
**Жапаркулова Карлыгаш
Алтынбековна (KZ), Ивкин Дмитрий
Юрьевич (RU), Ибрагимовна Лилия
Николаевна (KZ), Семивеличенко
Евгений Дмитриевич (RU),
Жумагазеева Асель Жумагалеевна
(KZ), Тернинко Инна Ивановна (RU),
Кожанова Калданай Каржауовна,
Сакипова Зурияда Бектемировна
(KZ), Флисюк Елена Владимировна,
Наркевич Игорь Анатольевич (RU),**(56) **NELLY MEDINA-TORRES et al., Ultrasound
Assisted Extraction for the Recovery of Phenolic
Compounds from Vegetable Sources. AGRONOMY,
2017, Vol. 7, No. 3, p. 47-65, doi: 10.3390/
agronomy7030047****ЖАПАРКУЛОВА К.А. и др.,
ОПРЕДЕЛЕНИЕ КРИТЕРИЕВ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОЦЕССА ЭКСТРАКЦИИ
ТРАВЫ ZIZIPHORA BUNGEANA JUZ.
ВОПРОСЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ, МЕДИЦИНСКОЙ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2016, № 8,
с. 18-21****RU-C1-2104733
KZ-U-0000001862****KAREL SMEJKAL et al., Kazakh Ziziphora
Species as Sources of Bioactive Substances.
MOLECULES, 2016, Vol. 21, No. 7, p. 826-879**(57) Изобретение относится к области фармации, в частности к способу получения растительных субстанций, обладающих выраженным радиопротекторным действием, и может быть применено при производстве растительных препаратов с биологически активными компонентами. Техническим результатом является интенсификация технологического процесса с использованием шадящих технологий, позволяющая достичь наиболее полного извлечения биологически активных веществ и стабильного фармакопейного качества готового продукта. Это достигается тем, что способ получения растительного экстракта с кардиопротекторным действием включает экстракцию методом ультразвуковой мацерации с последующей фильтрацией и сушкой на роторном испарителе, согласно изобретению в качестве растительного сырья используют зизифора бунге (*Ziziphora bungeana*), и содержит следующие стадии: i) экстракцию растительного сырья проводят из высушенного фрагментированного сырья с размером частиц от 0,5 до 10 мм, в качестве экстрагента используют этанол с концентрацией 40-80% или воду при соотношении сырье:экстрагент 1:6-10 при температуре 20-80°C с использованием ультразвуковой установки при частоте 30-50 кГц в течение 1 ч с трехкратным повтором всего цикла; ii) полученные извлечения объединяют, осаждают балластные вещества и проводят трёхступенчатую фильтрацию; iii) полученный фильтрат сушат до остаточной влажности 2-10% на роторном испарителе при температуре 25-55°C. На стадии ii) балластные вещества осаждают методом отстаивания при температуре 5-25°C в течение 5-24 ч или применяют метод центрифугирования при 1000-5000 об/мин в течение 20-240 мин.**B1****045875****045875 B1**

Изобретение относится к области фармации, в частности к способу получения растительных субстанций, обладающих выраженным радиопротекторным действием, и может быть применено при производстве растительных препаратов с биологически активными компонентами.

Известен способ получения густого экстракта методом перколяции, для чего 100,0 г измельченного растительного сырья экстрагировали 1000 мл 70% раствора этилового спирта. Полученные водно-спиртовые экстракты очищали от балластных веществ отстаиванием при $t=8^{\circ}\text{C}$ в течение трех суток с последующим фильтрованием для отделения смолистых веществ и хлорофилла. Объединенные очищенные экстракты упаривали под вакуумом на роторном испарителе модели "ИР-1М" для отгонки экстрагента. Далее доводили до состояния густого экстракта в выпарительных чашах в сушильном шкафу при температуре 60°C . Полученный экстракт травы первоцвета весеннего представлял собой густую вязкую массу темно-зеленого цвета с приятным специфическим запахом, горьковатого вкуса, с влажностью не более 25%. Применение густого экстракта из травы первоцвета весеннего (*Primula veris* L.) в качестве кардиотонического средства при хронической сердечной недостаточности описано в патенте/ RU 2654706 C1, опубл. 22.05.2018 г.

К недостаткам данного аналога относится то, что применяемая технология имеет длительное время проведения технологического процесса, низкий выход биологически активных веществ.

Наиболее близким аналогом по технической сущности к заявленному изобретению является способ получения средства, обладающего кардиопротекторной активностью, путем экстрагирования этанолом и водой, упариванием и сушкой, отличающийся тем, что предварительно измельченное до размера частиц 0,5-1,0 мм сухое растительное сырье - листья какалии копьевидной - дважды экстрагируют при комнатной температуре 70%-ным этанолом при соотношении сырье:экстрагент (1:16) в течение 16 и 10 ч соответственно с последующим объединением экстрактов, отгоном этанола и дважды по 60 мин кипящей водой при соотношении сырье:экстрагент (1:15) с последующим объединением экстрактов, фильтрованием, объединением с водным остатком спиртового извлечения, упариванием и сушкой в вакуум-сушильном аппарате [RU 2240814 C1, опубл. 27.11.2004].

Недостаткам данного аналога являются недостаточный выход биологически активных веществ 70% спиртом этиловым и значительное время проведения технологического процесса.

Задачей изобретения является расширение кардиопротекторных лекарственных средств растительного происхождения с применением щадящих технологий для сохранения природных биологически-активных веществ.

Техническим результатом является интенсификация технологического процесса с использованием щадящих технологий, позволяющая достичь наиболее полного извлечения биологически активных веществ и стабильного фармакопейного качества готового продукта. Все известные технологии имеют длительный технологический процесс или недостаточный выход биологически активных веществ. Процесс интенсификации достигается за счет варьирования технологическими параметрами, таких как вид сырья (сухое фрагментированное сырье), дисперсность частиц лекарственного растительного сырья (0,5-10 мм), температурный режим, дополнительное использование ультразвука, время и частота ультразвуковой обработки, кратность экстрагирования. Обязательным элементом для уменьшения балластных веществ является отстаивание и/или центрифугирование после экстракции. Исключая данную операцию из технологического процесса, увеличивается его длительность за счет уменьшения скорости фильтрации или более частой смены фильтров разной пористости.

Это достигается тем, что способ получения растительного экстракта с кардиопротекторным действием включает экстракцию методом ультразвуковой мацерации с последующей фильтрацией и сушкой на роторном испарителе, согласно изобретению в качестве растительного сырья используют зизифора бунге (*Ziziphora bungeana*), и содержит следующие стадии:

i) экстракцию растительного сырья проводят из высушенного фрагментированного сырья с размером частиц от 0,5 до 10 мм, в качестве экстрагента используют этанол с концентрацией 40-80% или воду при соотношении сырье:экстрагент 1:6-10 при температуре $20-80^{\circ}\text{C}$ с использованием ультразвуковой установки при частоте 30-50 кГц в течение 1 ч с трехкратным повтором всего цикла;

ii) полученные извлечения объединяют, осаждают балластные вещества и проводят трёхступенчатую фильтрацию;

iii) полученный фильтрат сушат до остаточной влажности 2-10% на роторном испарителе при температуре $25-55^{\circ}\text{C}$.

На стадии ii) балластные вещества осаждают методом отстаивания при температуре $5-25^{\circ}\text{C}$ в течение 5-24 ч или применяют метод центрифугирования при 1000-5000 об/мин в течение 20-240 мин.

Растения рода Зизифора - однолетние или многолетние, травянистые или субкустарниковые растения. Род Зизифора (*Ziziphora* L.) семейства Губоцветные (*Lamiaceae*) включает в себя около 30 видов. Латинское название *Ziziphora* предположительно произошло от арабского (или индусского) "Zizi" и греческого слова "-rhegin" или "-phogos" - нести, несущий. В средней Азии зизифора известна как "кик-оты" или "райхан гул", в персидских странах также распространено название "kakuti-e kuh".

На территории Казахстана произрастают следующие виды рода Зизифора: Зизифора бунге (*Ziziphora bungeana*), зизифора памироалайская (*Ziziphora pamiroalaica*), Зизифора пахучковидная

(*Ziziphora clinopodioides*), Зизифора тонкая (*Ziziphora tenuior*), Зизифора выходцевского (*Ziziphora vichodceviana*), Зизифора прерванная (*Ziziphora interrupta*).

Зизифора бунге (*Ziziphora bungeana* Juz.) - ароматные полукустарники с деревянистыми корнями. Стебли многочисленные, отчасти восходящие до полупрямостоящих, длиной 12-30 см, одревесневающие у основания, ветвистые. Черешки опушены; листья узколанцетные, редко яйцевидные, полугладкие или опушенные, заметно утолщенные. Цветки собраны в шаровидные или полушаровидные концевые головки; цветочные листья уменьшаются в основном по возрастанию или по горизонтали. Ножка длиной 1-3 мм. Чашечка трубчатая 5-7 мм, слабо утолщенная; зубцы острые и почти одинаковые. Венчик розовый 8 мм, трубка опушенная и боковые лепестки круглые. Зизифора Бунге цветёт с июня по сентябрь месяцы.

Основными компонентами Зизифора бунге являются пулегон (72,8%), неоментол (23,1%), ментон (13,3%), пиперитенон (2,6%) и пиперитон (1,2%). Определены также β -гумулен (3,25%) и лимонен (5,06%), монотерпеновые гликозиды - зизиפורизиды, олеановая и урсоловая кислоты. Трава зизифоры богата фенольными соединениями, выделены также витамин С, каротины, алкалоиды, гликозиды, смолы, дубильные вещества, органические кислоты. Трава богата микроэлементами. Определены большие количества Са, Mg, К.

Биологический скрининг эфирного масла и густого экстракта З. бунге показал, что у эфирного масла имеется умеренная активность против грибов рода *Candida*, особенно штамма *Candida albicans*, высокая чувствительность также к микроорганизмам рода *Candida* и значительное замедление роста бактерий *Staphylococcus aureus* и *Methicillin-resistant Staphylococcus* фракции густого экстракта З. бунге.

Эфирное масло Зизифоры бунге демонстрирует умеренное ингибирование рецепторов CB1 (32,1%), Каппа (26,3%) и Ми (31,9%) опиоидных рецепторов.

Фракции густого экстракта показали более высокие активности ингибирования каннабиноидных и опиоидных рецепторов. По результатам биологического скрининга была установлена высокая активность ингибирования опиоидных и каннабиноидных рецепторов эфирного масла и густого экстракта Зизифоры Бунге.

Результаты исследования местно-раздражающего действия эфирного масла З. бунге показывают отсутствие раздражающего действия эфирного масла на конъюнктивы подопытных животных. При пероральном введении различных доз густого экстракта во внутренние органы экспериментальных животных наблюдается картина повреждения тканей в виде дистрофии и некроза.

Морфологическое исследование внутренних органов животных при определении острой токсичности растительного препарата при местном применении (наружно) структурных изменений во внутренних органах не выявляется. Фармакологические и токсикологические исследования разработанных фитосубстанций позволяют сделать предположение о возможности наружного применения эфирного масла и густого экстракта Зизифоры бунге. Эти субстанции могут быть использованы для разработки новых лекарственных форм для местного применения.

В народной медицине и научной литературе имеется достаточно сведений о хорошей эффективности лекарственных средств Зизифору бунге при лечении заболеваний, связанных с сердечно-сосудистой системой. Клиническими испытаниями установлено, что препараты З. бунге эффективны при ишемической болезни сердца, благотворно действуют на течение коронарного атеросклероза, при этом исчезают стенокардиогические и головные боли, улучшаются электрокардиографические показатели, нормализуется минеральный обмен миокарда.

На фиг. 1 показан доступ к сердцу через четвертое межреберье (А - переднебоковая поверхность сердца; Б - ранорасширители, разводящие края раны).

На фиг. 2 показаны изменения на электрокардиограмме в ходе эксперимента: А - до наложения лигатуры на ствол левой коронарной артерии; Б - через 10 мин после наложения лигатуры на ствол левой коронарной артерии.

На фиг. 3 показан трансмуральный крупноочаговый кардиосклероз с формированием аневризмы. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 50.

На фиг. 4 показан трансмуральный крупноочаговый кардиосклероз с формированием аневризмы. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 50.

На фиг. 5 показана диаграмма результатов исследования кардиотропного действия фракции укорочения (ФУ).

На фиг. 6 показана диаграмма результатов исследования кардиотропного действия фракции выброса (ФВ).

Впервые обнаружен выраженный кардиопротекторный эффект у растительных экстрактов зизифоры бунге (*Ziziphora bungeana*) - водный и водно-этанольный (60%) экстракты.

Предварительно перед проведением основного исследования проведена скрининговая оценка эффективности исследуемых экстрактов. Для этого была выбрана модель острой гемической гипоксии как наиболее подходящая. Исследования были выполнены на мышцах-самцах массой 18-20 г, полученных из питомника лабораторных животных ФГУП ПЛЖ "Рапполово". Все исследования были проведены в соответствии с Международными правилами по работе с лабораторными животными и согласованы

биоэтической комиссией ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Большое количество экстрактов не предполагало использование большого диапазона доз, в результате чего была выбрана одна, на которой проводилась оценка антигипоксической активности. Испытуемые экстракты Зизифоры бунге вводили в дозе 10 мг/кг перорально через зонд предварительно за 0,5ч до формирования патологии. Для создания модели острой гемической гипоксии животным вводили внутривенно натрия нитрит (300 мг/кг) в виде 10% раствора, а затем фиксировали продолжительность жизни мышей. В ходе полученных результатов были выбраны два наиболее эффективных образца: водный раствор и ультразвуковой экстракт 60% (ВР и УЗ 60%), которые были включены в основное исследование (см. таблицу).

Оценка гемической гипоксии

Порядковый номер	Наименование экстракта/контрольного вещества	Продолжительность жизни, сек
1	Вода очищенная	953,7±130,9
2	ЕА	745,5 ± 90,0
3	ДС	866,6 ± 133,1
4	РЕ	973,9± 255,7
5	В4ОН	861,0±281,2
6	Водный раствор	1149,2±280,2
7	ОЭ	826,0±136,2
8	Общий экстракт 96% мацрация	871,3±136,7
9	Ультразвуковой экстракт 50%	824,4±76,5
10	Ультразвуковой экстракт 60%	1120,3±417,1
11	Ультразвуковой экстракт 40%	911,3±127,5
12	Ультразвуковой экстракт 70%	967,7±236,6
13	Обр. холодильник 40%	908,4±162,9
14	Обр. холодильник 50%	904,4±238,8
15	Обр. холодильник 60%	907,1±150,5
16	Lipodolub	834,9±192,8

Моделирование постинфарктной хронической сердечной недостаточности включает в себя ряд обязательных этапов: 1) наркотизация, 2) искусственная вентиляция легких, 3) торакотомия, 4) моделирование перманентного ишемического или ишемически реперфузионного повреждения. Животных наркотизировали с помощью хлоралгидрата, который вводился внутривенно в дозе 450 мг/кг во время операции. Продолжительность наркоза составляла в среднем 1-1,5 ч. Животные располагались на термостатируемом столике. Искусственная вентиляция легких осуществлялась с помощью аппарата SAR830/AP (США). Частота дыхания: 60/мин, дыхательный объем: 3 мл/100 г массы тела. Подключение системы ИВЛ к дыхательной системе животного проводилось с помощью интубации трахеи. Для этого гортань обрабатывали 2% раствором лидокаина для подавления вагусных реакций, затем визуализировали гортань путем перерезывания шейного отдела позвоночника (продольная ось головы, совпадает с продольной осью тела крысы), после этого устанавливали проводник в трахею (во время открытия голосовой щели в фазу вдоха), устанавливали интубационную трубку в трахею по проводнику и удаляли проводник. Торакотомия (доступ к сердцу) производили через четвертое межреберье с предварительным L-образным разрезом кожи от верхнего края тела грудины до мечевидного отростка по средней линии и далее по ходу VII ребра до средней аксиллярной линии и с разведением грудных мышц (фиг. 1).

После осуществления торакотомии через четвертое межреберье производилась визуализация сердца. Далее, тупым способом, с помощью браншей анатомических пинцетов удалялся перикард. На границе свободного края ушка левого предсердия визуализировалась левая коронарная артерия (ЛКА), под которую подводилась лигатура (пролен 6/0, Ethicon, Германия), непосредственно у края ушка левого предсердия. В ходе эксперимента у животных проводилась запись ЭКГ в стандартных отведениях до операции и через 10 мин после наложения лигатуры на левую коронарную артерию. Наступление ишемии верифицировали визуально по электрокардиографическим критериям: элевации сегмента ST, наступлению ишемических аритмий. Далее проводилось послойное ушивание операционной раны. Шов на коже обрабатывали спиртовым 5% раствором йода. После операции внутривенно производили инъекцию цефтриаксона (50 мг/кг) для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений (фиг. 2).

Статистический анализ данных.

Для данных была применена описательная статистика: данные были проверены на соответствие за-

кону нормального распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk's W test). В случае несоответствия данных закону нормального распределения были рассчитаны медиана (Me) и квартильный размах (Q1; Q3). Межгрупповые различия были проанализированы с помощью критерия Манна-Уитни. Для данных нескольких групп (более двух), не подчиняющихся закону нормального распределения, был использован критерий Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis), с дальнейшим применением непараметрического метода средних рангов для множественных сравнений в случае обнаружения достоверного влияния исследуемого фактора. Различия были определены при 0,05 уровне значимости. Статистический анализ выполняли с помощью GraphPad Prism версия 8.0.

Комиссия по биоэтике.

Все процедуры с животными в исследовании были рассмотрены и утверждены комиссией по биоэтике ФГБОУ ВО СГГХФУ Минздрава России на предмет соответствия регулирующим актам. При работе с лабораторными животными были соблюдены правила гуманного обращения. К работе с животными допускались сотрудники, имеющие соответствующую квалификацию и прошедшие обучение. Настоящее исследование было проведено в соответствии со стандартами, международно-признанными в настоящий момент.

Результаты и обсуждение.

Процедура введения вещества.

Процедуру введения испытуемого препарата, препарата сравнения и контрольного вещества проводили в соответствии с Планом/Протоколом исследования, отклонений в процедуре зафиксировано не было. Все животные переносили введение хорошо: процедура не сопровождалась какими-либо негативными признаками болезненности.

Наблюдения и измерения в ходе исследования

Смертность. Гибели животных на протяжении 15 суток от момента первого введения препаратов не наблюдалось.

Внешний вид (клинический осмотр животных). По результатам проведенного клинического осмотра было выявлено, что изменения в поведении, общем состоянии и состоянии нервной системы на протяжении эксперимента у животных отсутствовали. Было отмечено, что животные опытных групп выглядят и ведут себя так же, как и животные контрольной группы. У всех подопытных животных нос был умеренно влажный, патологические выделения отсутствовали. Уши бледно-розовые, обычной температуры, нагноений, воспаления, загрязнений за весь период наблюдения ни у кого отмечено не было. Зубы у всех сохранены. Дыхание в целом было нормальным у всех экспериментальных животных, признаков одышки отмечено не было. Шерсть у всех животных опрятная, блестящая, без очагов облысения. Тонус мускулатуры у всех животных был нормальным. Видимые слизистые оболочки бледнорозовой окраски, блестящие. Деформации или отека конечностей нет. Кожа без признаков раздражения или воспаления. Половые органы самцов правильно выражены. Все животные нормального телосложения, удовлетворительного питания. У 100% животных всех групп двигательная активность была в норме. В целом поведение было стандартным. Кровотечений у животных не наблюдали.

Патоморфология.

Гистологическое исследование. Предварительно было проведено макроскопическое исследование сердца, печени и почек. В результате осмотра видимой патологии не наблюдалось. В ходе гистологического исследования были проанализированы сердце, печень и почки. Во всех случаях миокард левого желудочка с очагами трансмурального крупноочагового кардиосклероза с формированием аневризмы. В некоторых случаях обнаруживается слабо выраженный очаговый миокардит (фиг. 3, 4).

Почки обычного строения. Клубочки с умеренно полнокровными капиллярами, без патологии. Эпителий канальцев коркового и мозгового вещества с мелкоочаговой вакуольной дистрофией. Интерстиции с крайне скудной инфильтрацией лимфоцитами. Слизистая чашечек и лоханок без патологии. Ткани печени во всех группах без значимой патологии.

Оценка эхо-КГ.

Показатели фракции укорочения (ФУ) и фракции выброса (ФВ) сопоставимы с используемым ингибитором АПФ (Моноприл), отличные от группы контроля, что свидетельствует о кардиотропном действии экстрактов (фиг. 5, 6).

В результате скрининга на модели гемической гипоксии из 17 экстрактов были определены наиболее перспективные кандидаты - водный и ультразвуковой (60%) экстракты Зизифоры бунге. После включения в основное исследование кандидатов на крысах-самцах была смоделирована хроническая сердечная недостаточность и оценивалось кардиотропное действие выбранных экстрактов. По результатам проведенного исследования можно сделать вывод о выраженном кардиопротекторном эффекте испытуемых извлечений. Данные выводы подтверждаются результатами эхоК-Г (достоверное увеличение ФВ по сравнению с группой патология без лечения), ЭКГ и гистологического анализа.

Заявленный способ осуществляется следующим образом.

Пример 1.

600 г сухого фрагментированного сырья Зизифоры бунге (*Ziziphora bungeana*) с размером частиц 2-5 мм помещают в ультразвуковой экстрактор, прибавляют к нему 4800 мл воды, очищенной в соотно-

шении 1:6 при температуре 70-80°C, частотой 40 кГц, и проводят экстракцию в течение 1 ч. Стадию повторяют 3 раза, затем извлечения объединяют, отстаивают при температуре 5-10°C в течение 12 ч, надосадочную часть декантируют, пропуская через трёхступенчатую фильтрацию, и сушат до остаточной влажности 2-10% на роторном испарителе при температуре 45°C. Выход продукта составляет не менее 8%.

Пример 2.

600 г сухого фрагментированного сырья Зизифоры бунге (*Ziziphora bungeana*) с размером частиц 1 мм помещают в ультразвуковой экстрактор, прибавляют к нему 4800 мл этанола 50-70% в соотношении 1:8 при температуре 20-40°C, напряжении 35 кГц и проводят экстракцию в течение 1 ч. Стадию повторяют 3 раза, затем извлечения объединяют, отстаивают при температуре 10-20°C в течение 12 ч, надосадочную часть декантируют, пропуская через трёхступенчатую фильтрацию, и сушат до остаточной влажности 2-10% на роторном испарителе при температуре 45°C. Выход продукта составляет не менее 8%.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

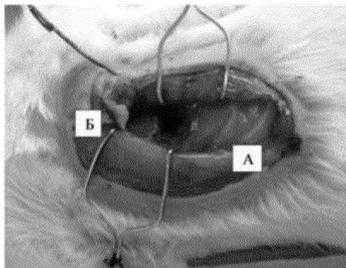
1. Способ получения растительного экстракта с кардиопротекторным действием, включающий экстракцию методом ультразвуковой мацерации, с последующей фильтрацией и сушкой на роторном испарителе, отличающийся тем, что в качестве растительного сырья используют Зизифора бунге (*Ziziphora bungeana*), и содержащий следующие стадии:

i) экстракцию растительного сырья проводят из высушенного фрагментированного сырья с размером частиц от 0,5 до 10 мм, в качестве экстрагента используют этанол с концентрацией 40-80% или воду при соотношении сырье:экстрагент 1:6-10 при температуре 20-80°C с использованием ультразвуковой установки при частоте 30-50 кГц в течение 1 ч с трехкратным повтором всего цикла;

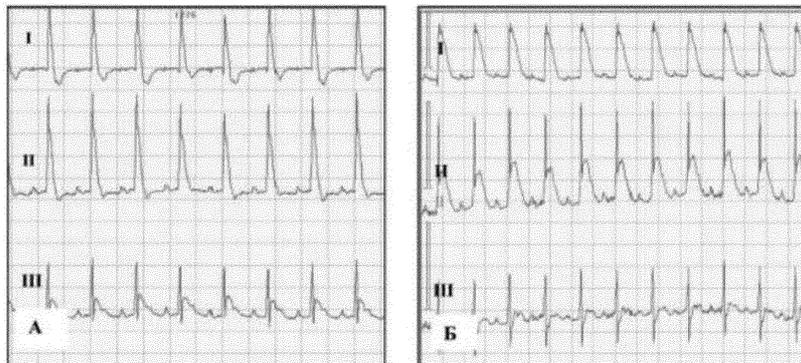
ii) полученные извлечения объединяют, осаждают балластные вещества и проводят трёхступенчатую фильтрацию;

iii) полученный фильтрат сушат до остаточной влажности 2-10% на роторном испарителе при температуре 25-55°C.

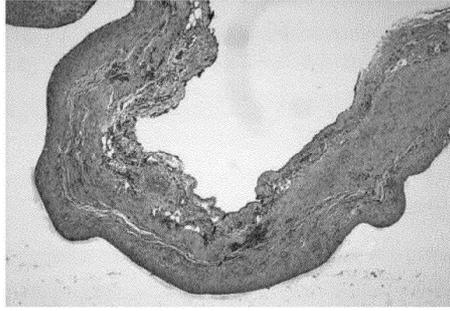
2. Способ по п.1, отличающийся тем, что на стадии ii) балластные вещества осаждают методом отстаивания при температуре 5-25°C в течение 5-24 ч или применяют метод центрифугирования при 1000-5000 об/мин в течение 20-240 мин.



Фиг. 1



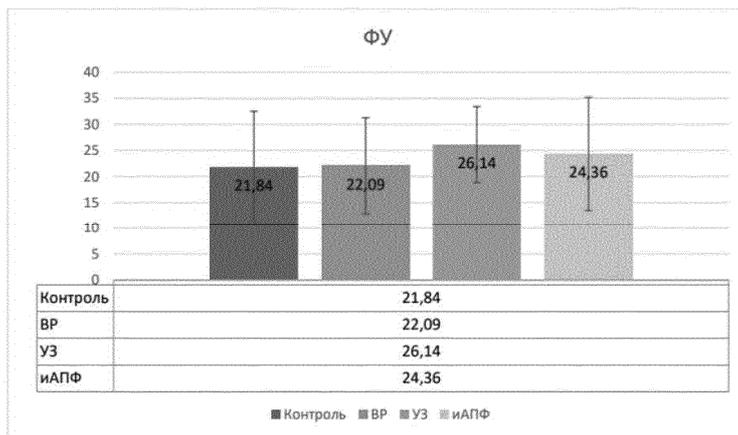
Фиг. 2



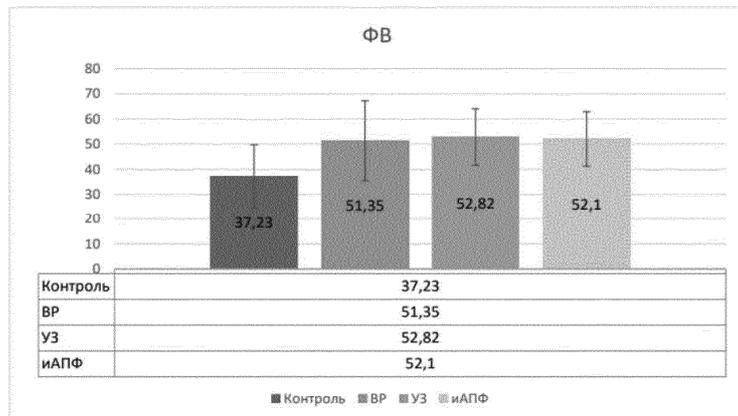
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6