

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091184** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.09.23

(51) Int. Cl. *A61K 31/05* (2006.01)
A61K 31/122 (2006.01)
A61K 36/53 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.12.26

(54) **КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ТИМОГИДРОХИНОН, И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ**

(31) **62/610,565**

(32) **2017.12.27**

(33) **US**

(86) **PCT/US2018/067478**

(87) **WO 2019/133587 2019.07.04**

(71) Заявитель:
САМИ ЛАБС ЛИМИТЕД (IN)

(72) Изобретатель:

**Маджид Мухаммед, Нагабхушанам
Кальянам (US), Бхат Беена (IN)**

(74) Представитель:

**Харин А.В., Буре Н.Н., Стойко Г.В.
(RU)**

(57) Раскрыты композиции, обогащенные тимогидрохиноном, дополнительно включающие тимохинон, гедерагенин и/или α -гедерин, приготовленные путем смешивания активных молекул, выделенных из семян *Nigella sativa*. Также раскрыты новые способы выделения биологически активных компонентов тимогидрохинона, тимохинона из семян *Nigella sativa*. Также раскрыт способ выделения α -гедерина и гедерагенина из отработанного материала *Nigella sativa*.

202091184

A1

A1

202091184

КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ТИМОГИДРОХИНОН,
И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка не является предварительной и испрашивает приоритет по предварительной заявке США № US 62610565, поданной 27 декабря 2017 г.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[001] Настоящее изобретение в целом относится к композициям, содержащим тимогидрохинон. Более конкретно, настоящее изобретение относится к способу выделения тимогидрохинона и других активных веществ из *Nigella sativa*.

Описание уровня техники

[002] *Nigella sativa* - это хорошо известное лекарственное растение, которое широко используется в медицинских системах Аюрведа, Унани и Сиддхи. Это растение содержит много активных ингредиентов, которые, как сообщается, проявляют терапевтические свойства. Некоторые из активных ингредиентов включают тимохинон, тимогидрохинон, дитимохинон, п-цимен, карвакрол, 4-терпинеол, т-анетол, сесквитерпен лонгифолен, α -пинен, тимол, α -гедерин и гедерагенин (Ahmad et al., A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb, Asian Pac J Trop Biomed. 2013; 3 (5): 337–352).

[003] Известно о различных способах выделения биологически активных веществ из *Nigella sativa*:

1. Salea et al., Supercritical fluid carbon dioxide extraction of *Nigella sativa* (black cumin) seeds using taguchi method and full factorial design, Biochemical Compounds 2013, doi: 10.7243/2052-9341-1-1.
2. Venkatachallam et al., Chemical composition of *Nigella sativa* L. seed extracts obtained by supercritical carbon dioxide, J Food Sci Technol, 2010; 47(6):598–605.
3. Baharetha et al., Use of *Nigella sativa* Linn. Supercritical Carbon Dioxide Extract for Targeting the Angiogenesis Cascade, Med Aromat Plants 2016, 5(3) 1-12.
4. Baharetha et al., Proapoptotic and Antimetastatic Properties of Supercritical CO₂ Extract of *Nigella sativa* Linn. Against Breast Cancer Cells, J Med Food, 2013;16(12): 20131121–1130.

[004] Однако эти способы либо дорогие, отнимающие много времени, либо промышленно не эффективные с низким выходом биологически активных веществ. Следовательно, существует техническая потребность в новом способе, который является одновременно экономичным, промышленно эффективным с высоким выходом выделенных биоактивных веществ. Настоящее изобретение решает указанную проблему, раскрывая новые высокопроизводительные способы выделения биологически активных веществ из *Nigella sativa*.

[005] Основная цель настоящего изобретения состоит в том, чтобы раскрыть неочевидный и промышленно применимый способ выделения биологически активных веществ из *Nigella sativa*.

[006] Другой целью настоящего изобретения является раскрытие композиции, содержащей тимогидрохинон, выделенный из семян *Nigella sativa*.

[007] Настоящее изобретение удовлетворяет вышеуказанным целям и обеспечивает дополнительные связанные преимущества.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

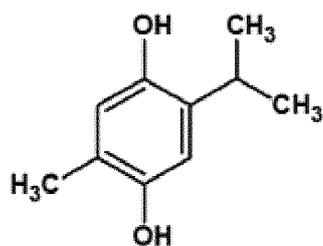
[008] Изобретение раскрывает композиции, обогащенные тимогидрохиноном (THQ), дополнительно включающие тимохинон (TQ), α -гедерин и/или гедерагенин, полученные путем смешивания активных молекул, выделенных из семян *Nigella sativa*. Изобретение также раскрывает новые способы выделения биоактивных компонентов тимогидрохинона и тимохинона из *Nigella sativa* с использованием экстракции сверхкритической жидкостью (SCFE). Также здесь раскрыт способ выделения α -гедерина и гедерагенина из отработанного материала *Nigella sativa*.

[009] Другие признаки и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из нижеследующего более подробного описания изобретения, рассматриваемого в сочетании с сопроводительными графическими материалами, иллюстрирующими, в качестве примера, принцип изобретения.

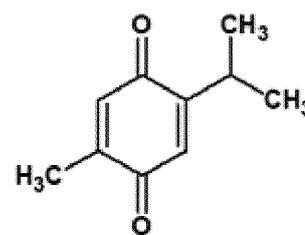
ОПИСАНИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫХ ВОПЛОЩЕНИЙ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[010] В наиболее предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей тимогидрохинон, представленный STR#1, выделенный из семян *Nigella sativa*, где указанную композицию получают с использованием способа, включающего стадии:

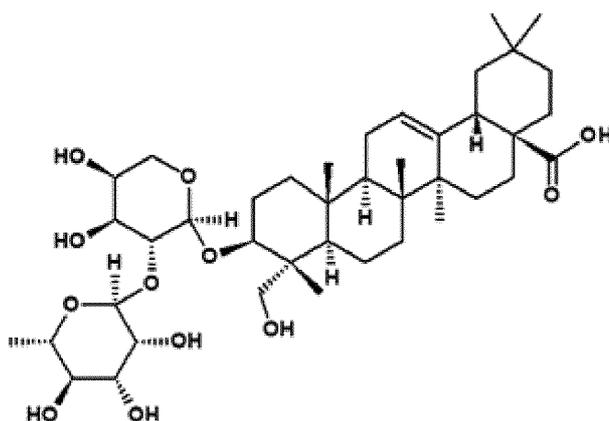
- a) измельчения в порошок семян *Nigella sativa*, распыления с использованием 1,5 мм сопла и пропускания через магнитный сепаратор с получением грубодисперсного порошка;
- b) подвергания порошка со стадии a) экстракции сверхкритической жидкостью (SCFE) с использованием жидкого CO₂ с получением трех фракций: низколетучих соединений – фракция S1, высоколетучих соединений – фракция S2 и отработанного остатка;
- c) идентификации соединений во фракциях с низкой летучестью и высокой летучестью как тимохинона, представленного STR#2, тимогидрохинона, представленного STR#1, и свободных жирных кислот (FFA) с использованием газовой хроматографии с общим выходом приблизительно 10-40 % во фракции S1 и приблизительно 1-6 % во фракции S2 соответственно;
- d) экстрагирования отработанного остатка со стадии b) 5 объемами этанола при 60-65 °C при перемешивании в течение 3 часов;
- e) фильтрования концентрированного этанольного экстракта со стадии d) с получением коричневатой пасты;
- f) растворения коричневатой пасты со стадии e) в воде и трехкратного фракционирования тремя объемами гексана с получением водной и гексановой фракций;
- g) трехкратного фракционирования водной фракции со стадии f) н-бутанолом;
- h) гашения фракции н-бутанола со стадии g) водой для удаления растворителя при сохранении 20-30 % общего количества растворенных твердых веществ;
- i) распылительной сушки с получением бледно-коричневатого порошка, идентифицированного с помощью ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) как α-гедерин (CAS № 27013-91-8), представленный STR#3, с выходом 0,001-5 % в пересчете на сухое вещество;
- j) смешивания фракции S2 со стадии c) с α-гедерином со стадии i) с получением смеси, содержащей тимогидрохинон, тимохинон, α-гедерин и свободные жирные кислоты;
- k) растворения смеси со стадии j) этанолом в реакторе с перемешиванием при 650-700 °C в течение 30 минут с получением гомогенной смеси;
- l) отгонки этанола из смеси со стадии k) в вакууме и фильтрования для удаления нерастворимых веществ с получением коричневато-желтой маслянистой жидкости;
- m) добавления стабилизаторов и усилителей биодоступности к смеси со стадии l);
- n) составления смеси со стадии m) в таблетки, капсулы, мягкие гели, порошок, пилюли, сиропы, пастилки, суспензию, эмульсии.



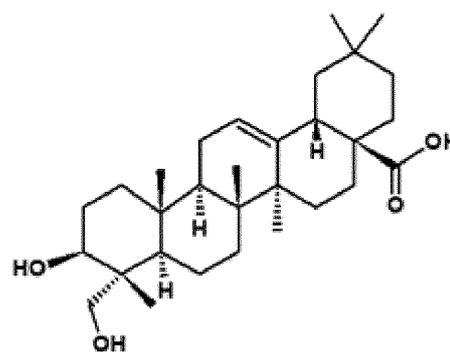
STR#1



STR#2



STR#3



STR#4

[011] В связанном варианте осуществления композицию стандартизируют так, чтобы она содержала приблизительно 0,1-5 мас./мас. % тимохинона, приблизительно 0,01-10 мас./мас. % тимогидрохинона, приблизительно 20-95 мас./мас. %, жирных кислот, приблизительно 0,001-3 мас./мас. % α -гедерина, 0,1-4,0 мас./мас. % стабилизатора и 0,2-2 мас./мас. % усилителя биодоступности. В другом связанном варианте осуществления свободные жирные кислоты в композициях содержат чем 0,5 мас./мас. % жирных кислот $\Omega 3$ (омега-3), 40-70 мас./мас. % жирных кислот $\Omega 6$ (омега-6) и 15-25 мас./мас. % жирных кислот $\Omega 9$ (омега-9). В другом связанном варианте осуществления стабилизатор выбран из группы, состоящей из розмариновой кислоты, бутилированного гидроксианизола, бутилированного гидрокситолуола, метабисульфита натрия, пропилгаллата, цистеина, аскорбиновой кислоты и токоферолов. В связанном варианте осуществления стабилизатор предпочтительно представляет собой розмариновую кислоту. В еще одном связанном варианте осуществления усилитель биодоступности выбран из группы пиперина, кверцетина, экстракта чеснока,

экстракта имбиря и нарингина. В связанном варианте осуществления усилитель биодоступности предпочтительно представляет собой пиперин.

[012] В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей тимогидрохинон, представленный STR#1, выделенный из семян *Nigella sativa*, где указанную композицию получают с помощью способа, включающего стадии:

a) измельчения в порошок семян *Nigella sativa*, распыления с использованием 1,5 мм сопла и пропускания через магнитный сепаратор с получением грубодисперсного порошка;

b) подвергания порошка со стадии a) экстракции сверхкритической жидкостью (SCFE) с использованием жидкого CO₂ с получением трех фракций: низколетучих соединений – фракция S1, высоколетучих соединений – фракция S2, и отработанного остатка;

c) идентификации соединений во фракции S1 и фракции S2 как тимохинона, представленного STR#2, тимогидрохинона, представленного STR#1, и свободных жирных кислот с использованием газовой хроматографии с общим выходом приблизительно 10-40 % во фракции S1 и приблизительно 1-6 % во фракции S2 соответственно;

d) экстрагирования отработанного остатка со стадии b) 5 объемами этанола при 60-65 °C при перемешивании в течение 3 часов;

e) фильтрования концентрированного этанольного экстракта со стадии d) с получением коричневатой пасты;

f) растворения коричневатой пасты со стадии e) в воде и трехкратного фракционирования тремя объемами гексана с получением водной и гексановой фракций;

g) трехкратного фракционирования водной фракции со стадии f) н-бутанолом;

h) гашения фракции н-бутанола со стадии g) водой для удаления растворителя при сохранении 20-30 % общего количества растворенных твердых веществ;

i) распылительной сушки с получением бледно-коричневатого порошка, идентифицированного с помощью ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) как α-гедерин (CAS № 27013-91-8), представленный STR#3, с выходом 0,001-5 % в пересчете на сухое вещество;

j) подвергания порошка со стадии i) мягкому гидролизу путем растворения в 2 объемах этанола, 1,4 объемах 2 н. HCl и нагревания смеси при 500-600 °C при перемешивании в течение 5-6 часов;

к) удаления фракции этанола из реакционной массы с получением фракции этилацетата;

л) промывания этилацетатной фракции 2 % раствором Na_2CO_3 для нейтрализации pH;

м) отделения этилацетатной фракции и концентрирования с получением бледно-коричневого порошка, идентифицированного с помощью ВЭЖХ как гедерагенин, представленный STR#4, с чистотой 40-70 %;

н) смешивания фракции S2 со стадии с) с гедерагенином со стадии м) для получения смеси, содержащей тимогидрохинон, тимохинон, гедерагенин и свободные жирные кислоты;

о) растворения смеси со стадии н) этанолом в реакторе с перемешиванием при 650-700 °C в течение 30 минут для получения гомогенной смеси;

р) отгонки этанола из смеси со стадии о) в вакууме и фильтрования для удаления нерастворимых веществ с получением коричневатой-желтой маслянистой жидкости;

q) добавления стабилизаторов и усилителей биодоступности к смеси со стадии р);

г) составления смеси со стадии q) в таблетки, капсулы, мягкие гели, порошок, пилюли, сиропы, пастилки, суспензию, эмульсии.

[013] В связанном варианте осуществления композицию стандартизируют так, чтобы она содержала приблизительно 0,1-5 мас./мас. % тимохинона, приблизительно 0,01-10 мас./мас. % тимогидрохинона, приблизительно 20-95 мас./мас. %, жирных кислот, приблизительно 0,001-3 мас./мас. % гедерагенина, 0,1-4,0 мас./мас. % стабилизатора и 0,2-2 мас./мас. % усилителя биодоступности. В другом связанном варианте осуществления свободные жирные кислоты в композициях содержат менее 0,5 мас./мас. % жирных кислот $\Omega 3$ (омега-3), 40-70 мас./мас. % жирных кислот $\Omega 6$ (омега-6) и 15-25 мас./мас. % жирных кислот $\Omega 9$ (омега-9). В другом связанном варианте осуществления стабилизатор выбран из группы, состоящей из розмариновой кислоты, бутилированного гидроксанизола, бутилированного гидрокситолуола, метабисульфита натрия, пропилгаллата, цистеина, аскорбиновой кислоты и токоферолов. В связанном варианте осуществления стабилизатор предпочтительно представляет собой розмариновую кислоту. В еще одном связанном варианте осуществления усилитель биодоступности выбран из группы пиперина, кверцетина, экстракта чеснока, экстракта имбиря и нарингина. В связанном варианте осуществления усилитель биодоступности предпочтительно представляет собой пиперин.

[014] В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей тимогидрохинон, представленный STR#1, выделенный из семян *Nigella sativa*, где указанную композицию получают с использованием способа, включающего стадии:

a) измельчения в порошок семян *Nigella sativa*, распыления с использованием 1,5 мм сопла и пропускания через магнитный сепаратор с получением грубодисперсного порошка;

b) подвергания порошка со стадии a) экстракции сверхкритической жидкостью (SCFE) с использованием жидкого CO₂ с получением трех фракций: низколетучих соединений – фракция S1, высоколетучих соединений – фракция S2 и отработанного остатка;

c) идентификации соединений во фракциях с низкой летучестью и высокой летучестью как тимохинона, представленного STR#2, тимогидрохинона, представленного STR#1, и свободных жирных кислот с использованием газовой хроматографии с общим выходом приблизительно 10-40 % во фракции S1 и приблизительно 1-6 % во фракции S2 соответственно;

d) экстрагирования порошка со стадии a) этанолом с получением этанольного экстракта и отработанного материала;

e) высушивания отработанного материала со стадии d) при температуре 60-70 °C, распыления и просеивания через сито с ячейками размером 40# с получением обезжиренного порошка *Nigella sativa*;

f) смешивания 2-5 % фракции S2, полученной на стадии b), с 30-40 % этанольного экстракта со стадии d) и 50-70 % обезжиренного порошка со стадии e) с получением композиции, содержащей тимогидрохинон, тимохинон и свободные жирные кислоты;

g) смешивания композиции со стадии f) с 0,001-1 % гедерагенина, представленного STR#4, полученного на стадии m), и/или 0,001-1 % α-гедерина, представленного STR#3, полученного на стадии i) способа, упомянутого во втором варианте осуществления, для получения композиции, содержащей тимогидрохинон, тимохинон, свободные жирные кислоты, α-гедерин и/или гедерагенин;

h) добавления стабилизаторов и усилителей биодоступности к композиции со стадии g);

i) составления смеси со стадии h) в таблетки, капсулы, мягкие гели, порошок, пилюли, сиропы, пастилки, суспензию, эмульсии.

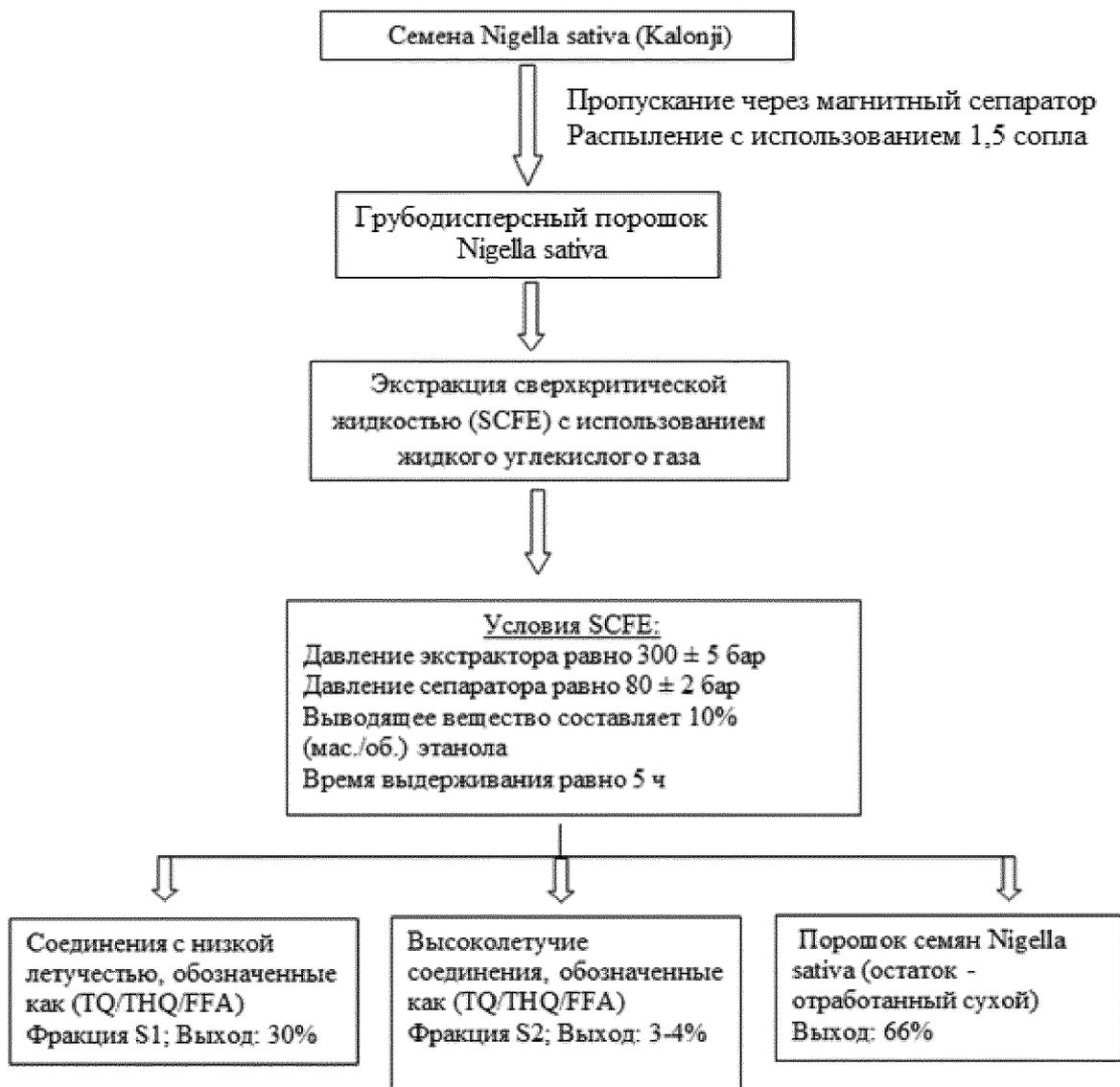
[015] В связанном варианте осуществления композицию стандартизируют так, чтобы она содержала приблизительно 0,1-5 мас./мас. % тимохинона, приблизительно 0,01-10 мас./мас. % тимогидрохинона, приблизительно 20-95 мас./мас. % жирных кислот, приблизительно 0,001-3 мас./мас. % α -гедерина и/или гедерагенина, 0,1-4,0 мас./мас. % стабилизатора и 0,2-2 мас./мас. % усилителя биодоступности. В другом связанном варианте осуществления свободные жирные кислоты в композициях содержат чем 0,5 мас./мас. % жирных кислот $\Omega 3$ (омега-3), 40-70 мас./мас. % жирных кислот $\Omega 6$ (омега-6) и 15-25 мас./мас. % жирных кислот $\Omega 9$ (омега-9). В другом связанном варианте осуществления стабилизатор выбран из группы, состоящей из розмариновой кислоты, бутилированного гидроксанизола, бутилированного гидрокситолуола, метабисульфита натрия, пропилгаллата, цистеина, аскорбиновой кислоты и токоферолов. В связанном варианте осуществления стабилизатор предпочтительно представляет собой розмариновую кислоту. В еще одном связанном варианте осуществления усилитель биодоступности выбран из группы пиперина, кверцетина, экстракта чеснока, экстракта имбиря и нарингина. В связанном варианте осуществления усилитель биодоступности предпочтительно представляет собой пиперин.

[016] Вышеупомянутые наиболее предпочтительные варианты осуществления, включающие технические признаки и технические эффекты настоящего изобретения, поясняются посредством иллюстративных примеров, приведенных ниже.

[017] Пример 1: Способ выделения активных молекул из *Nigella sativa* путем экстракции SCFE и получения композиции.

[018] Настоящее изобретение относится к композициям, содержащим тимогидрохинон и другие биологически активные вещества, выделенные из семян *Nigella sativa*. На блок-схеме № 1 показан процесс выделения тимохинона (TQ) и тимогидрохинона из семян *Nigella sativa*:

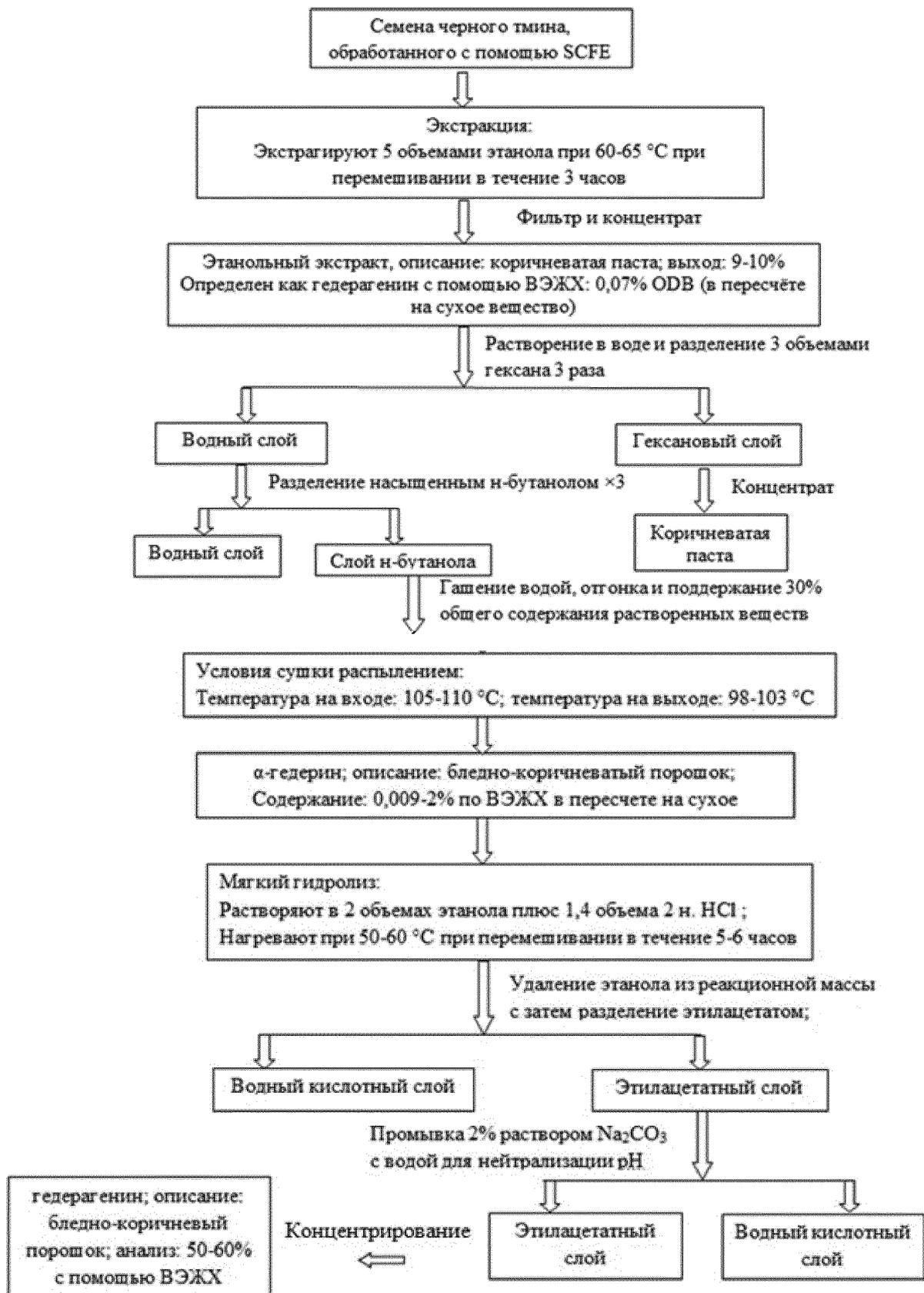
[019] Блок-схема № 1: способ выделения тимохинона (TQ) и тимогидрохинона (THQ)



[020] Вышеуказанный способ приводит к получению двух фракций, содержащих TQ, THQ и свободные жирные кислоты (FFA) с высокими общими выходами 30 % и 3-4 % соответственно. Содержание TQ, THQ во фракции S2 является пропорционально высоким.

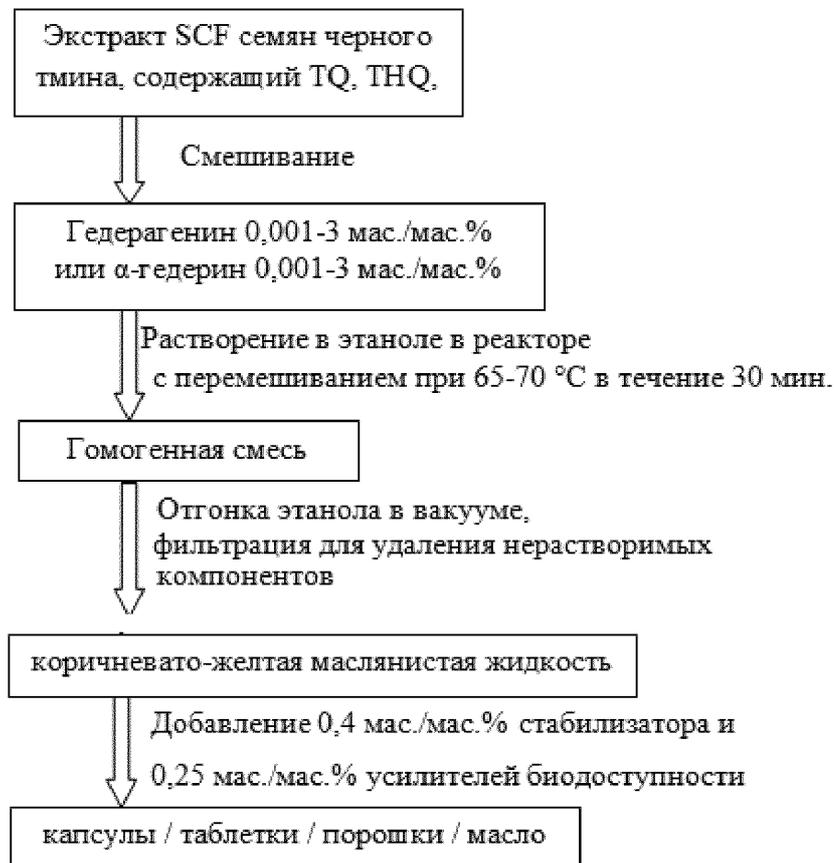
[021] Отработанный материал из вышеописанного способа обрабатывали для получения дополнительных компонентов, таких как гедерагенин и α -гедерин. На блок-схеме № 2 показан способ выделения гедерагенина и α -гедерина.

[022] Блок-схема № 2: способ выделения гедерагенина и α -гедерина



[023] Блок-схема ниже (блок-схема № 3) описывает способ смешивания состава, содержащего тимохинон, тимогидрохинон, α -гедерин или гедерагенин.

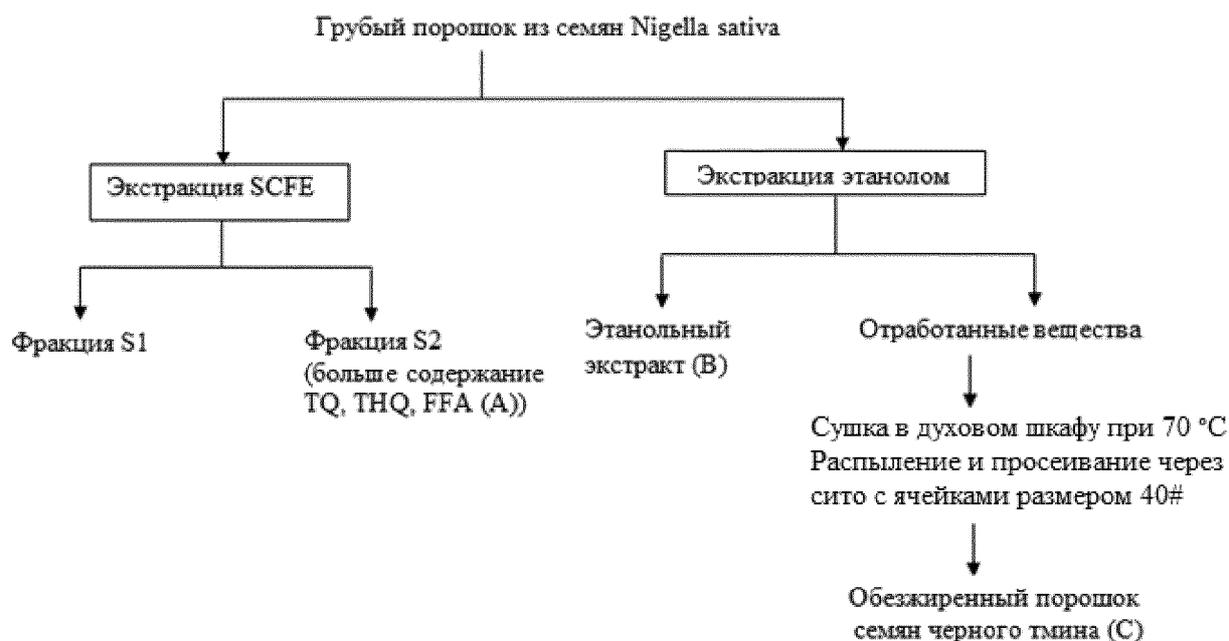
[024] Блок-схема № 3: Композиция, содержащая тимохинон, тимогидрохинон, α -гедерин или гедерагенин



[025] Пример 2. Способ выделения активных молекул из *Nigella sativa* путем экстракции этанолом и получение композиции.

[026] В альтернативном способе семена *Nigella sativa* подвергали экстракции этанолом и композицию составляли с биологически активными веществами, выделенными как путем SCFE, так и этанольной экстракцией. Блок-схема № 4 описывает способ выделения биологически активных веществ из *Nigella sativa*.

[027] Блок-схема № 4



[028] Композицию, содержащую тимохинон, тимогидрохинон, α -гедерин или гедерагенин и свободные жирные кислоты, смешивали с активными веществами, выделенными вышеуказанным способом, как описано в таблице 1.

[029] Таблица 1: Состав композиции

№ фракции	Наименование материала для смешивания	Название	Процентное содержание (%)
1	Экстракт SCFE из семян черного тмина (фракция S2)	A	2 - 5
2	Этанольный экстракт из семян черного тмина	B	30 - 40
3	Обезжиренный порошок	C	50 - 70
4	Гедерагенин или α -гедерин	-	0,001 - 1

[030] Пример 3: Композиции, содержащие тимогидрохинон

[031] С помощью способов, описанных выше, были приготовлены следующие композиции, включающие тимохинон, тимогидрохинон, гедерагенин или α -гедерин и свободные жирные кислоты. В таблице 2 раскрыты различные композиции и концентрации

отдельных активных веществ. Композиции дополнительно содержат стабилизаторы (розмариновая кислота) и усилители биодоступности (пиперин).

[032] Таблица 2: Композиции, содержащие тимогидрохинон

	TQ (%)	THQ (%)	Гедерагенин или α -гедерин (%)	Жирные кислоты (%)
Композиция 1	0,1 - 5,0	0,01-10	0,001 - 1	больше 85 %
Композиция 2 (Белый эксципиент)	0,1 - 5,0	0,01-10	0,001 - 1	больше 20 %
Композиция 3 (Этанольный экстракт - черный эксципиент)	0,1 - 5,0	0,01-10	0,001 - 1	больше 20 %

[033] Общие жирные кислоты в композиции были дополнительно охарактеризованы с помощью газовой хроматографии и, как было обнаружено, были богаты Ω 3, 6, 9. Результаты сведены в таблицу 3:

[034] Таблица 3: Жирные кислоты в композициях, содержащих тимогидрохинон

Название жирной кислоты	Композиция 1 (%)	Композиция 2 (%)	Композиция 3 (%)
Омега 3	0-0,2	0,2	0,0
Омега 6	50-66	55	44
Омега 9	16-23	22	18

[035] В данной области техники хорошо известно, что тимохинон и тимогидрохинон являются двумя основными компонентами эфирного масла семян черного тмина. Хотя тимогидрохинон является восстановленной формой тимохинона, химические и биологические свойства этих молекул отличаются друг от друга. Исследования

антиоксидантных и противовоспалительных свойств активных веществ показали, что тимогидрохинон является более мощным антиоксидантом и противовоспалительной молекулой, чем тимохинон. Большинство способов, которые используются для выделения биологически активных веществ из семян черного тмина, позволяют получать только тимохинон. В настоящем изобретении описан новый способ, в результате которого получают композицию с повышенным содержанием тимогидрохинона.

[036] Исследование стабильности с ускоренной деградацией показало, что наблюдается постепенное увеличение количества тимогидрохинона с уменьшением содержания тимохинона.

[037] Таблица 4: Исследование стабильности с ускоренной деградацией

Продолжительность исследования	Содержание TQ (%), определенное с помощью газовой хроматографии	Разница в содержании и TQ	Процентная разница в содержании и TQ	Содержание THQ (%), определенное с помощью газовой хроматографии	Разница в содержании THQ (%)	Процентная разница в содержании THQ
Первоначальное значение (0 месяцев)	0,733	0	0	0,033	0	0
1-й месяц	0,717	0,016	-2,18	0,037	0,004	+12,12
2-й месяц	0,706	0,027	-3,68	0,041	0,008	+24,24
3-й месяц	0,622	0,111	-15,14	0,092	0,059	+178,78
6-й месяц	0,548	0,185	-25,23	0,120	0,087	+263,63

[038] Исследование стабильности с ускоренной деградацией показывает постепенное увеличение количества тимогидрохинона с уменьшением содержания тимохинона.

[039] Таблица 5: Исследование долгосрочной стабильности

Продолж	Содержани	Разница в	Процентна	Содержание	Разница в	Процентна
---------	-----------	-----------	-----------	------------	-----------	-----------

ительность ь исследования	е TQ (%), определенн ое с помощью газовой хроматогра фии	содержани и TQ	я разница в содержани и TQ	ТНQ (%), определенно е с помощью газовой хроматогра фии	содержани и ТНQ	я разница в содержани и ТНQ
Первонач альное значение (0 месяцев)	0,733	0	0	0,033	0	0
3-й месяц	0,643	0,09	-12,27	0,095	0,062	+187,88
6-й месяц	0,634	0,099	-13,50	0,138	0,105	+318,18

[040] Таким образом, композиции, обогащенные тимогидрохиноном, могут проявлять улучшенные терапевтические свойства и могут вводиться для лечения многих заболеваний и расстройств.

[041] Другие модификации и изменения изобретения будут очевидны для специалистов в данной области техники из предшествующего раскрытия и идей. Таким образом, хотя в данном документе конкретно описаны только некоторые варианты осуществления изобретения, будет очевидно, что в него могут быть внесены многочисленные модификации, не выходящие за пределы сущности и объема изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, содержащая тимогидрохинон, представленный STR#1, выделенный из семян *Nigella sativa*, где указанную композицию получают с использованием способа, включающего стадии:

a) измельчения в порошок семян *Nigella sativa*, распыления с использованием 1,5 мм сопла и пропускания через магнитный сепаратор с получением грубодисперсного порошка;

b) подвергания порошка со стадии a) экстракции сверхкритической жидкостью (SCFE) с использованием жидкого CO₂ с получением трех фракций: низколетучих соединений – фракция S1, высоколетучих соединений – фракция S2 и отработанного остатка;

c) идентификации соединений во фракциях с низкой летучестью и высокой летучестью как тимохинона, представленного STR#2, тимогидрохинона, представленного STR#1, и свободных жирных кислот с использованием газовой хроматографии с общим выходом приблизительно 10-40% во фракции S1 и приблизительно 1-6% во фракции S2 соответственно;

d) экстрагирования отработанного остатка со стадии b) 5 объемами этанола при 60-65 °C при перемешивании в течение 3 часов;

e) фильтрования концентрированного этанольного экстракта со стадии d) с получением коричневатой пасты;

f) растворения коричневатой пасты со стадии e) в воде и трехкратного фракционирования тремя объемами гексана с получением водной и гексановой фракций;

g) трехкратного фракционирования водной фракции со стадии f) н-бутанолом;

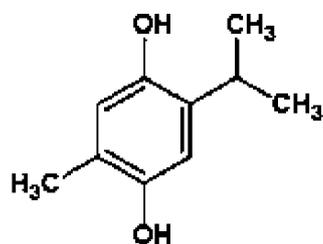
h) гашения фракции н-бутанола со стадии g) водой для удаления растворителя при сохранении 20-30% общего количества растворенных твердых веществ;

i) сушки распылением с получением бледно-коричневатого порошка, идентифицированного с помощью ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) как α-гедерин (CAS № 27013-91-8), представленный STR#3, с выходом 0,001-5% в пересчете на сухое вещество;

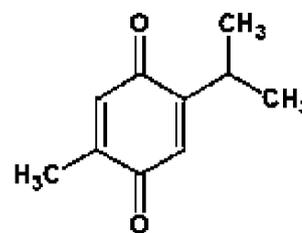
j) смешивания фракции S2 со стадии c) с α-гедерином со стадии i) с получением смеси, содержащей тимогидрохинон, тимохинон, α-гедерин и свободные жирные кислоты;

k) растворения смеси со стадии j) этанолом в реакторе с перемешиванием при 65-70 °C в течение 30 минут с получением гомогенной смеси;

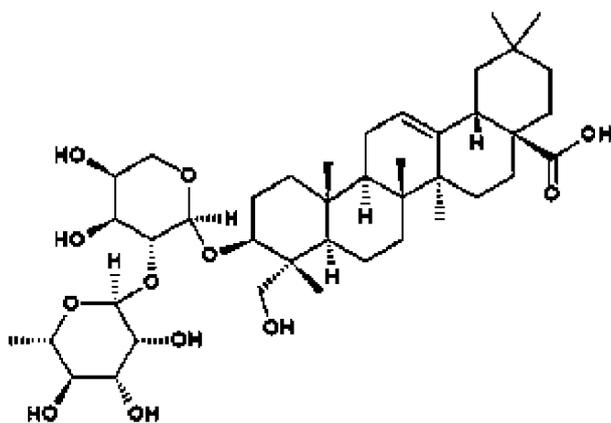
- l) отгонки этанола из смеси со стадии k) в вакууме и фильтрования для удаления нерастворимых веществ с получением коричневато-желтой маслянистой жидкости;
- m) добавления стабилизаторов и усилителей биодоступности к смеси со стадии l);
- n) составления смеси со стадии m) в таблетки, капсулы, мягкие гели, порошок, пилюли, сиропы, пастилки, суспензию, эмульсии.



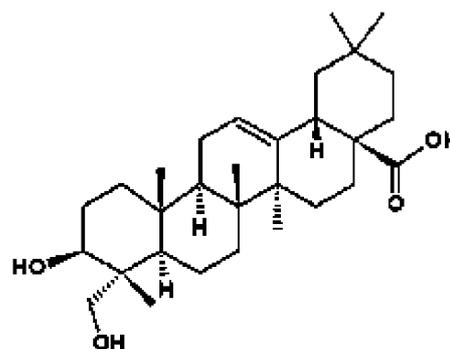
STR#1



STR#2



STR#3



STR#4

2. Композиция по п. 1, которая является стандартизированной, чтобы содержать приблизительно 0,1-5 мас./мас.% тимохинона, приблизительно 0,01-10 мас./мас.% тимогидрохинона, приблизительно 20-95 мас./мас.% жирных кислот, приблизительно 0,001-3 мас./мас.% α -гедерина, 0,1-4,0 мас./мас.% стабилизатора и 0,2-2 мас./мас.% усилителя биодоступности.

3. Композиция по п. 1, в которой свободные жирные кислоты в композициях содержат чем 0,5 мас./мас.% жирных кислот Ω 3 (омега-3), 40-70 мас./мас.% жирных кислот Ω 6 (омега-6) и 15-25 мас./мас.% жирных кислот Ω 9 (омега-9).

4. Композиция по п. 1, в которой стабилизатор выбран из группы, состоящей из розмариновой кислоты, бутилированного гидроксанизола, бутилированного гидрокситолуола, метабисульфита натрия, пропилгаллата, цистеина, аскорбиновой кислоты и токоферолов.

5. Композиция по п. 1, в которой стабилизатор предпочтительно представляет собой розмариновую кислоту. В еще одном связанном варианте осуществления усилитель биодоступности выбран из группы, состоящей из пиперина, кверцетина, экстракта чеснока, экстракта имбиря и нарингина.

6. Композиция по п. 1, в которой усилитель биодоступности предпочтительно представляет собой пиперин.

7. Композиция, содержащая тимогидрохинон, представленный STR#1, выделенный из семян *Nigella sativa*, где указанную композицию получают с использованием способа, включающего стадии:

a) измельчения в порошок семян *Nigella sativa*, распыления с использованием 1,5 мм сопла и пропускания через магнитный сепаратор с получением грубодисперсного порошка;

b) подвергания порошка со стадии a) экстракции сверхкритической жидкостью (SCFE) с использованием жидкого CO₂ с получением трех фракций: низколетучих соединений – фракция S1, высоколетучих соединений – фракция S2 и отработанного остатка;

c) идентификации соединений во фракции S1 и фракции S2 как тимохинона, представленного STR#2, тимогидрохинона, представленного STR#1, и свободных жирных кислот с использованием газовой хроматографии с общим выходом приблизительно 10-40% во фракции S1 и приблизительно 1-6% во фракции S2 соответственно;

d) экстрагирования отработанного остатка со стадии b) 5 объемами этанола при 60-65 °C при перемешивании в течение 3 часов;

e) фильтрования концентрированного этанольного экстракта со стадии d) с получением коричневатой пасты;

f) растворения коричневатой пасты со стадии e) в воде и трехкратного фракционирования тремя объемами гексана с получением водной и гексановой фракций;

g) трехкратного фракционирования водной фракции со стадии f) н-бутанолом;

h) гашения фракции н-бутанола со стадии g) водой для удаления растворителя при сохранении 20-30% общего количества растворенных твердых веществ;

i) сушки распылением с получением бледно-коричневатого порошка, идентифицированного с помощью ВЭЖХ как α -гедерин, представленный STR#3, с выходом 0,001-5% в пересчете на сухое вещество;

j) подвергания порошка со стадии i) мягкому гидролизу путем растворения в 2 объемах этанола, 1,4 объемах 2 н. HCl и нагревания смеси при 50-60 °C при перемешивании в течение 5-6 часов;

k) удаления фракции этанола из реакционной массы с получением фракции этилацетата;

l) промывания этилацетатной фракции 2% раствором Na₂CO₃ для нейтрализации pH;

m) отделения этилацетатной фракции и концентрирования с получением бледно-коричневого порошка, идентифицированного с помощью ВЭЖХ как гедерагенин, представленный STR#4, с чистотой 40-70%;

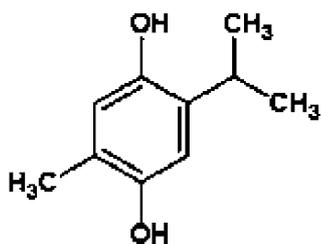
n) смешивания фракции S2 со стадии c) с гедерагенином со стадии m) с получением смеси, содержащей тимогидрохинон, тимохинон, гедерагенин и свободные жирные кислоты;

o) растворения смеси со стадии n) этанолом в реакторе с перемешиванием при 65-70 °C в течение 30 минут для получения гомогенной смеси;

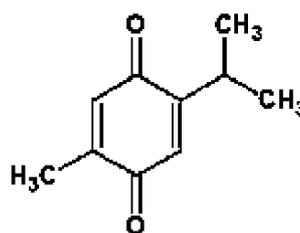
p) отгонки этанола из смеси со стадии o) в вакууме и фильтрования для удаления нерастворимых веществ с получением коричневатого-желтой маслянистой жидкости;

q) добавления стабилизаторов и усилителей биодоступности к смеси со стадии p);

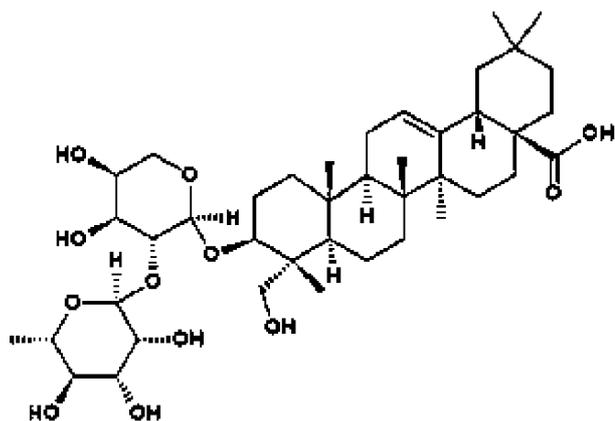
г) составления смеси со стадии q) в таблетки, капсулы, мягкие гели, порошок, пилюли, сиропы, пастилки, суспензию, эмульсии.



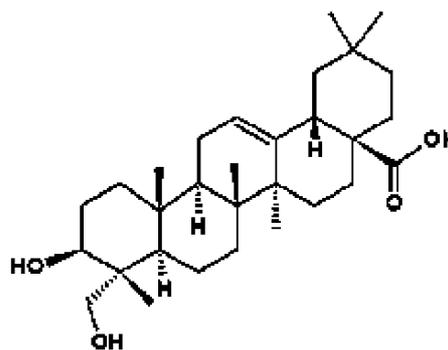
STR#1



STR#2



STR#3



STR#4

8. Композиция по п. 7, которая является стандартизированной, чтобы содержать приблизительно 0,1-5 мас./мас.% тимохинона, приблизительно 0,01-10 мас./мас.% тимогидрохинона, приблизительно 20-95 мас./мас.% жирных кислот, приблизительно 0,001-3 мас./мас.% гедерагенина, 0,1-4,0 мас./мас.% стабилизатора и 0,2-2 мас./мас.% усилителя биодоступности.

9. Композиция по п. 7, в которой свободные жирные кислоты в композициях содержат менее 0,5 мас./мас.% жирных кислот $\Omega 3$ (омега-3), 40-70 мас./мас.% жирных кислот $\Omega 6$ (омега-6) и 15-25 мас./мас.% жирных кислот $\Omega 9$ (омега-9).

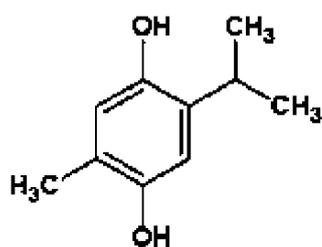
10. Композиция по п. 7, в которой стабилизатор выбран из группы, состоящей из розмариновой кислоты, бутилированного гидроксианизола, бутилированного гидрокситолуола, метабисульфита натрия, пропилгаллата, цистеина, аскорбиновой кислоты и токоферолов.

11. Композиция по п. 7, в которой стабилизатор предпочтительно представляет собой розмариновую кислоту. В еще одном связанном варианте осуществления усилитель биодоступности выбран из группы, состоящей из пиперина, кверцетина, экстракта чеснока, экстракта имбиря и нарингина.

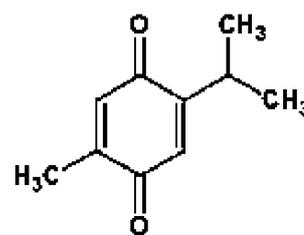
12. Композиция по п. 7, в которой усилитель биодоступности предпочтительно представляет собой пиперин.

13. Композиция, содержащая тимогидрохинон, представленный STR#1, выделенный из семян *Nigella sativa*, где указанную композицию получают с использованием способа, включающего стадии:

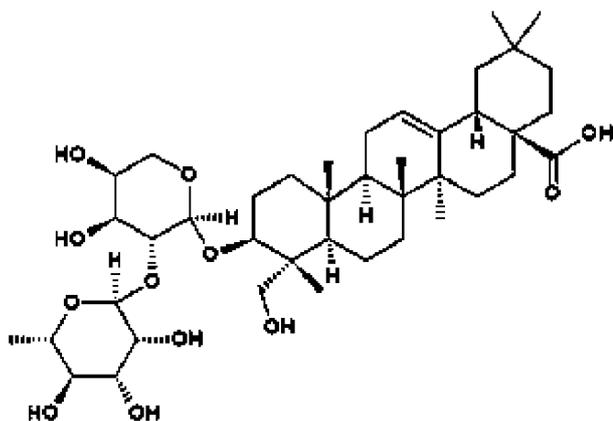
- a) измельчения в порошок семян *Nigella sativa*, распыления с использованием 1,5 мм сопла и пропускания через магнитный сепаратор с получением грубодисперсного порошка;
- b) подвергания порошка со стадии a) экстракции сверхкритической жидкостью (SCFE) с использованием жидкого CO₂ с получением трех фракций: низколетучих соединений – фракция S1, высоколетучих соединений – фракция S2 и отработанного остатка;
- c) идентификации соединений в низколетучих и высоколетучих фракциях как тимохинона, представленного STR#2, тимогидрохинона, представленного STR#1, и свободных жирных кислот с использованием газовой хроматографии с общим выходом приблизительно 10-40% во фракции S1 и приблизительно 1-6% во фракции S2 соответственно;
- d) экстрагирования порошка со стадии a) этанолом с получением этанольного экстракта и отработанного материала;
- e) сушки отработанного материала со стадии d) при температуре 60-70 °C, распыления и просеивания через сито с ячейками размером 40# с получением обезжиренного порошка *Nigella sativa*;
- f) смешивания 2-5% фракции S2, полученной на стадии b), с 30-40% этанольного экстракта со стадии d) и 50-70% обезжиренного порошка со стадии e) с получением композиции, содержащей тимогидрохинон, тимохинон и свободные жирные кислоты;
- g) смешивания композиции со стадии f) с 0,001-1% гедерагенина, представленного STR#4, полученного на стадии m) по п. 2, и/или 0,001-1% α-гедерина, представленного STR#3, полученного на стадии i) по п. 2, с получением композиции, содержащей тимогидрохинон, тимохинон, свободные жирные кислоты, α-гедерин и/или гедерагенин;
- h) добавления стабилизаторов и усилителей биодоступности к композиции со стадии g);
- i) составления смеси со стадии h) в таблетки, капсулы, мягкие гели, порошок, пилюли, сиропы, пастилки, суспензию, эмульсии.



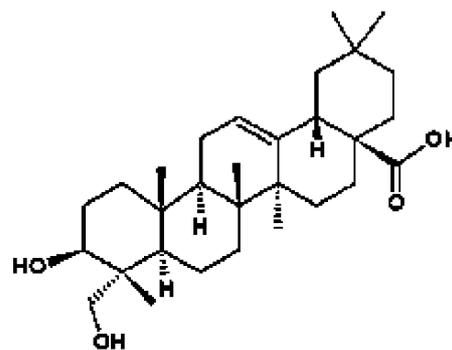
STR#1



STR#2



STR#3



STR#4

14. Композиция по п. 13, которая является стандартизированной, чтобы содержать приблизительно 0,1-5 мас./мас.% тимохинона, приблизительно 0,01-10 мас./мас.% тимогидрохинона, приблизительно 20-95 мас./мас.% жирных кислот, приблизительно 0,001-3 мас./мас.% α -гедерина и/или гедерагенина, 0,1-4,0 мас./мас.% стабилизатора и 0,2-2 мас./мас.% усилителя биодоступности.

15. Композиция по п. 13, в которой свободные жирные кислоты в композициях содержат чем 0,5 мас./мас.% жирных кислот $\Omega 3$ (омега-3), 40-70 мас./мас.% жирных кислот $\Omega 6$ (омега-6) и 15-25 мас./мас.% жирных кислот $\Omega 9$ (омега-9).

16. Композиция по п. 13, в которой стабилизатор выбран из группы, состоящей из розмариновой кислоты, бутилированного гидроксианизола, бутилированного гидрокситолуола, метабисульфита натрия, пропилгаллата, цистеина, аскорбиновой кислоты и токоферолов.

17. Композиция по п. 13, в которой стабилизатор предпочтительно представляет собой розмариновую кислоту.

18. Композиция по п. 13, в которой усилитель биодоступности выбран из группы, состоящей из пиперина, кверцетина, экстракта чеснока, экстракта имбиря и нарингина.

19. Композиция по п. 13, в которой усилитель биодоступности предпочтительно представляет собой пиперин.