



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

257289 ✓

(11)

(B2)

(51) Int. Cl.⁴

A 61 K 37/22
A 61 K 31/685

(22) Přihlášeno 17 07 86
(21) PV 5455-86.Q
(32) (31)(33) Právo přednosti od 17 07 85
(21602 A/85) Itálie

(40) Zveřejněno 17 09 87

(45) Vydáno 15 03 89

(72) Autor vynálezu GABETTA BRUNO, BOMBARDELLI EZIO, PIFFERI GIORGIO, MILANO (Itálie)
(73) Majitel patentu INVERNI DELLA BEFFA S.p.A. MILANO (Itálie)

(54) Způsob přípravy komplexní sloučeniny alespoň jednoho flavanolignanů s alespoň jedním fosfolipidem

Způsob přípravy lipofilní komplexní sloučeniny silybinu, silidianinu a silikristinu s fosfolipidy, která se dobře absorbuje v gastrointestinálním traktu a umožňuje vyšší koncentraci v plasmě než v případě jednotlivých samotných flavanolignanů. Zlepšení farmakokinetických a farmakologických charakteristik umožňuje použití k ošetřování akutních a chronických onemocnění jater toxického, metabolického, infekčního nebo degenerativního původu. Komplexní sloučenina se připravuje tak, že se nechává reagovat v aprotickém rozpouštědle alespoň jeden flavanolignan s alespoň jedním fosfolipidem v molárním poměru 1:0,3 až 1:2.

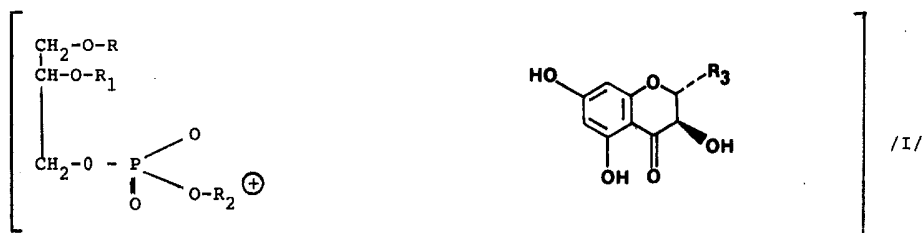
Vynález se týká způsobu přípravy nových komplexů fosfolipidů s hlavními složkami silymarinu, známého standardizovaného extraktu získatelného ze semen *Silybum marianum*. Komplexy jsou použitelné při ošetřování nemocí jater nejrůznějšího původu. Silymarin obsahuje tři hlavní složky: silybin, silidianin a silikristin, o nichž se předpokládá, že jsou účinnou složkou extraktu se zřetelem na terapeutické a ochranné působení na játra. Hlavní složkou je silybin, který je směsí dvou diastereomerů (Chem. Commun. 696, 1979) ve hmotnostním poměru přibližně 1:1, pro který je velké množství literatury týkající se farmako-toxikologie a klinického použití se zřetelem na ve vodě rozpustný diester hemijantarové kyseliny.

Účinnost silybinu a jiných složek silymarinu, zvláště při podávání vstříkáním, probíhá v jaterních buňkách, kde se flavanolignany podílí na procesu stabilizace a chránění membrány jaterních buněk proti nepříznivě působícím látkám, jako jsou například chlorid uhličitý, falloidin, amanitin, některé těžké kovy, galaktosamin a jako jsou různá antibiotika, která při svém působení uvolňují enzymy, čímž dochází k nekrose jater. Některé z uvedených škodlivých látek simulují poškození jater působené viry, které jsou původci běžných forem hepatitis u lidí, z čehož vyplývá terapeutický význam antihepatotoxických molekul uvedeného druhu.

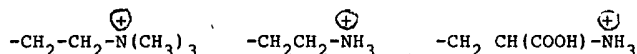
Z literatury je známo, že nejlepší ochranou proti shora uvedeným nepříznivě působícím látkám je intraperitoneální nebo intravenózní podávání sloučenin tak rychlé, jak je jen možné, k dosažení vysokých koncentrací v krevním oběhu a v chráněném orgánu. Přes občasné zprávy a orální absorpci silybinu (Arzneim. Forsch. 23, 1 322, 1973; Arzneim. Forsch. 25, 902, 1975; Planta Medica 45, 216, 1982), jsou příslušné farmakologické výzkumy nedostatečné a obtížně reprodukovatelné. To dokládá, že účinná látka nemá dostatečně vysokou nebo přiměřenou biologickou účinnost, jestliže je podávána touto metodou.

Vynález se týká způsobu přípravy nových sloučenin chemickou reakcí alespoň jednoho fosfolipidu a alespoň jednoho shora uvedeného flavanolignanu.

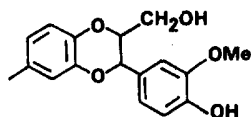
Sloučeniny, připravované způsobem podle vynálezu, mají obecný vzorec I



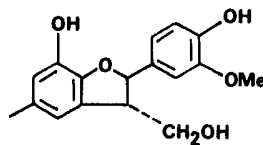
kde R a R₁ mohou mít stejný nebo různý význam a znamenají acylový zbytek palmitové, stearové, olejové, linolové nebo linolenové kyseliny, R₂⁺ znamená skupinu vzorce



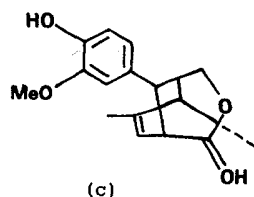
a R₃ znamená skupinu vzorce a, b nebo c



(a)



(b)



kde Me znamená metyl, přičemž hmotnostní poměr mezi flavanolignany a fosfolipidy může kolísat od 1:0,3 do 1:2.

Fosfolipidy, používané v prostředcích, mohou být přírodního nebo syntetického původu. S výhodou se používá přírodních fosfolipidů rostlinného původu /fosfolipidy soji/, jako je například Lipoid S 10^(R) (Lipoid společnosti KG-Ludwigshafen, NSR), majících obsah alespoň 90 % fosfatidylcholinu, obsahujícího průměrně 63 % linolové kyseliny, 16 % palmitové kyseliny, 3,5 % stearové kyseliny a 11 % olejové kyseliny, vztaženo na celkový obsah mastných kyselin; také se může používat přírodních fosfolipidů extrahovaných z jater.

Komplexní sloučeniny, připravované způsobem podle vynálezu, mají výrazný lipofilický charakter a s překvapením neočekávaně zlepšují orální absorpci komplexního flavanolignanů a tím vykazují zlepšenou specifickou účinnost při různých farmakologických testech prováděných experimentálními způsoby již popsány v literatuře při příležitosti zkoušení základních sloučenin.

Způsobem podle vynálezu se nové komplexní sloučeniny připravují tak, že se nechávají reagovat 0,3 mol až 2 mol, s výhodou avšak 1 mol přírodního nebo syntetického fosfolipidu, kterým může být například fosfatidylcholin, fosfatidyletanolamin nebo fosfatidylserin, s jedním mol silybinu, silidianinu nebo silikristinu, buď jednotlivě nebo v přírodních směsích (silymarin), v aprotických organických rozpouštědlech, jako je například dioxan nebo aceton; z rozpouštědla se komplexní připravená sloučenina může izolovat vysrážením nerozpouštědlem, jako jsou například alifatické uhlovodíky nebo lyofilizací nebo rozprašovací sušením.

Známé způsoby přípravy liposomálních účinných komplexních látek jsou založeny na přítomnosti vody nebo pufrovacího roztoku. Naproti tomu se při způsobu podle vynálezu pracuje pouze s rozpouštědlem majícím sníženou dielektrickou konstantu. Zatímco výchozí molekuly (silybin, silidianin atd) jsou nerozpustné v chloroformu, etyletheru nebo benzenu, jsou mimořádně rozpustné v těchto rozpouštědlech po vytvoření komplexu s fosfolipidem. Tato změna chemických a fyzikálních vlastností je způsobena vytvořením pravé stálé komplexní sloučeniny, jak je zřejmé ze změny IR, ¹H-NMR a ¹³C-NMR spektra sloučenin po vytvoření komplexu podle vynálezu.

Spektroskopické charakteristiky komplexní sloučeniny jsou výrazně odlišné od spektroskopických charakteristik jednotlivých samostatných složek a dokládají hlubokou vzájemnou reakci mezi flavanolignany a polárními konci fosfolipidu. Například IR spektrum fosfatidylcholinu (zvláště dipalmitoylfosfatidylcholinu) při 1 250 cm⁻¹ vykazuje pás v důsledku skupiny P=O; tento pás mizí ve spektru 1:1 komplexu se silybinem, zatímco je v mechanické směsi těchto dvou složek.

Vytvoření komplexní sloučeniny dokládá rovněž NMR spektrum a relaxační časy vodíkových a uhlíkových atomů podílejících se na vytvoření vazeb mezi komplexotvornými sloučeninami. Především protonové spektrum vykazuje podstatné rozšíření signálů hydroxylových protonů, aromatických protonů a methoxyskupin flavanolignanů a skupiny NMe₃ lipidu. Na druhé straně ¹H-NMR spektrum směsi fosfatidylcholinu a silybinu bez vytvoření komplexní sloučeniny je jednoduchým součtem spekter obou jednotlivých složek.

Ve spektru ^{13}C relaxační doba jádra nejtěsněji zahrnutého do vytváření komplexní sloučeniny je dostatečně snížena k vymizení všech signálů flavanolignanů a cholinové skupiny a glycerinové skupiny fosfolipidu.

Proto se předpokládá, aniž by se ovšem rozsah vynálezu vázal na tento předpoklad, že se silybin váže na fosfolipid prostřednictvím jeho polárního konce tak pevně, že se inhibuje inertní nebo intramolekulární rotace. Na druhé straně nepolární část lipidu, která se nepodílí na vzniku vazeb, je volně pohyblivá, takže je komplexní sloučenina silně liposolubilní.

Silidianin a silikristin mají fyzikální a chemické vlastnosti podobné jako silybin; totéž platí pro silymarin, který má tři aktivní centra navzájem smíšená. Ostatně shora uvedené fyzikální a chemické úvahy jsou za určitých kvantitativních rozdílů použitelné také pro flavanolignanfosfolipidové komplexní sloučeniny s molárním poměrem od 1:1.

Jak shora uvedeno, jsou se zřetele biologického tyto flavanolignanfosfolipidové komplexní sloučeniny neočekávatelně biologicky vhodnější pro podávání per os, čímž se předchází známým problémům s absorpcí běžně se vyskytujícím u četných fenolických sloučenin a zvláště u silymarinu. Proto je farmakologická účinnost nových sloučenin, připravených způsobem podle vynálezu, mnohem zřejmější a doložitelnější i při podávání per os.

Jak dokládá tabulka I (týkající se silybinu a jeho 1:1 komplexní sloučeniny s fosfatidylcholinem ze sojového fosfolipidu), je absorpce u krys výrazně příznivější v případě komplexní formy. Jiné složky silymarinu se chovají podobně jako silybin, jestliže se podávají v komplexní formě.

Tabulka II dokládá účinnost stejné 1:1 komplexní sloučeniny silybinu s fosfatidylcholinem ze sojového fosfolipidu při běžném testu otravy jater chloridem uhličitým. Komplexní sloučenina při orálním podání vede ke značnému snížení glutamooxalotové transaminasy (GOT) a glutamopyrohroznové transaminasy (GPT) zatímco ekvimolekulární dávky silybinu navozují pouze mírné snížení těchto enzymů. Podobné výsledky jsou uvedeny v tabulce III, týkající se 1:1 komplexní sloučeniny silymarinu s fosfatidylcholinem ze sojových fosfolipidů.

Rovněž je velmi významné farmakokinetické porovnání u člověka po orálním podání ekvimolárních dávek silybinu a jeho 1:1 komplexní sloučeniny s fosfatidylcholinem ze sojových fosfolipidů; viz tabulku IV.

Poznámky k tabulce I

+ ekvivalent k 200 mg/kg silybinu

0,00 nestanovitelné, jelikož je pod hranicí 0,05 $\mu\text{g/ml}$

Poznámky k tabulce IV

0,00 pod hranicí citlivosti metody (35 ng/ml)

T a b u l k a I

Farmakokinetické srovnání ekvimolárních dávek silybinu a 1:1 silybinfosfatidylcholinového komplexu u krys po orálním podání

T a b u l k a I pokračování

Ošetření	Dávka mg/kg os	Počet zvířat	Doba odebrání vzorku /hodiny/ μg/ml							
			0,25 h	0,50 h	1,00 h	2,00 h	3,00 h	4,00 h	6,00 h	8,00 h
Komplex	520*	4	4,12 ±	3,69 ±	4,60 ±	2,00 ±	0,38 ±	0,11 ±	0,05 ±	0,00 ±
			1,59	0,55	0,87	0,09	0,09	0,02	0,00	0,00
Silybin	200	4	0,07 ±	0,06 ±	0,11 ±	0,05 ±	0,05 ±	0,00 ±	0,00 ±	-
			0,01	0,01	0,2	0,00	0,00	-	-	-

T a b u l k a II

Antihepatotoxická účinnost silybinu a 1:1 silybinfosfatidylcholinového komplexu
v případě krys po otravě chloridem uhličitým

Ošetření	Dávka mg/kg os	Počet zvířat ve skupině	GPT U/L	GOT U/L
Normální kontrolní	-	10	22,40** ± 1,93	88,50** ± 5,20
otrávená kontrolní	-	10	145,40 ± 31,43	339,40 ± 59,07
Silybin	25	10	94,30 ± 21,87 (-35,2%)	252,60 ± 48,04 (-25,6%)
Silybin	250	10	94,90 ± 31,64 (-34,8%)	200,00* ± 33,01 (-41,1%)
komplex	65,8*	10	65,90 ± 20,49 (-54,7%)	181,80 ± 52,65 (-46,4%)
komplex	658**	10	46,90** ± 9,61 (-67,8%)	148,10** ± 16,96 (-56,8%)

* P < ,05

* ekvivalent pro 25 mg silybinu

** P < ,01

** ekvivalent pro 250 mg silybinu

T a b u l k a III

Antihepatotoxická účinnost silymarinu a 1:1 silymarinfosfatidylcholinového komplexu
v případě krys po otravě chloridem uhličitým

Ošetření	Dávka mg/kg os	Počet zvířat ve skupině	GPT U/L	GOT U/L
Normální kontrolní	-	10	26,33** ±2,26	105,44** ±4,98
otráven controls	-	10	146,50 ±45,10	358,50 ±64,15
Silymarin	25	10	125,30 ±32,20 (-14,5)	290,15 ±38,52 (-19,1)
Silymarin	250	10	82,44 ±21,90 (-43,7)	190,70* ±28,85 (-46,8)
Komplex	65 ^a	10	110,22 ±18,75 (-24,8)	247,50 ±26,52 (-31,0)
Komplex	650 ^b	10	50,48* ±8,52 (-55,0)	201,38* ±23,64 (-43,8)

* P < 0,05

a) ekvivalent pro 25 mg silymarinu

** P < 0,01

b) ekvivalent pro 250 mg silymarinu

T a b u l k a IV

Farmakokinetické srovnání ekvimolárních dávek silybinu a 1:1 silybinfosfatidylcholinového komplexu u člověka

Ošetření	Dávka per os	Počet pacientů	Doba odebrání vzorku /hodiny/ ng/ml							
			0,25 h	0,50 h	1,00 h	2,00 h	3,00 h	4,00 h	6,00 h	8,00 h
Komplex	700	4	0,00	46	78	79	108	112	50	40
Silybin	270	4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Sloučenina, připravená způsobem podle vynálezu, je vhodná pro ošetřování akutních nebo chronických onemocnění jater toxického, metabolického a/nebo infekčního původu, degenerativních onemocnění jater a preventivního ošetřování proti poškození jater působeného použitím léčiv a/nebo jiných látek nepříznivě působících na játra. Sloučeniny, připravené způsobem podle vynálezu, se mohou používat v běžné formě orálních farmaceutických prostředků, jako jsou pilulky, dražé, kapsle nebo balíčky a ve formě suspenzí.

Navrhovaná denní dávka pro dospělé 1:1 komplexní sloučeniny silybinu a sojového fosfatidylcholinu je 130 až 1 300 mg, což odpovídá 50 až 500 mg silybinu.

Následující příklady praktického provedení vynález objasňují, nijak jej však neomezují.

P ř í k l a d 1

1:1 silybin/dipalmitoylfosfatidylcholinová komplexní sloučenina (I, s R = R₁ = palmitoyl; R₂[⊕] = -CH₂-CH₂-N(CH₃)₃; R₃ = (a))

Rozpustí se 4,82 g (0,010 mol) silybinu ve 150 ml vroucího acetonu a zpracuje se 8,06 g (0,011 mol) dipalmitoylfosfatidylcholinu. Vzniklý roztok se vaří pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny a pak se zkoncentruje ve vakuu na objem 30 ml. Koncentrovaný roztok se vlije za míchání do 350 ml n-hexanu, nechá se stát přes noc při teplotě místnosti, pak se pevná sraženina oddělí filtrací, promyje se n-hexanem a vysuší se ve vakuu při teplotě 40 °C. Produktem je 11,6 g komplexní sloučeniny (výtěžek 95 %) ve formě žlutavě bílého prášku.

E_{1%} = 175,8 při 288 nm (CH₃OH)

Analýza pro C₆₅H₁₀₂NO₁₈P (molekulová hmotnost 1 216,48)

vypočteno % C 64,18 H 8,45 N 1,15 P 2,55

nalezeno % C 63,97 H 8,47 N 1,11 P 2,51

P ř í k l a d 2

1:1 silikristidin/dipalmitoylfosfatidyletanolaminová komplexní sloučenina (I, s R = R₁ = palmitoyl; R₂[⊕] = -CH₂-CH₂-NH₃; R₃ = (b))

Suspenze 4,82 g (0,010 mol) silikristidinu ve 100 ml dioxanu se zpracuje při teplotě místnosti a za míchání roztokem obsahujícím 6,91 g (0,010 mol) dipalmitoylfosfatidyletanolaminu ve 200 ml dioxanu. Směs se nechá reagovat po dobu 5 hodin a vysuší se vymražováním. Produktem je 11,7 g komplexní sloučeniny ve formě žlutavě bílého prášku.

E_{1%} = 174,6 při 288 nm (CH₃OH)

Analýza pro C₆₂H₉₆NO₁₈P (molekulová hmotnost 1 174,40)

vypočteno % C 63,41 H 8,24 N 1,19 P 2,63
nalezeno % C 63,27 H 8,26 N 1,17 P 2,59

P ř í k l a d 3

1:1 silydianin/distearoylfosfatidylcholinová komplexní sloučenina (I, s R = R₁ =
- stearyl; R₂⁺ = -CH₂-CH₂-N⁺(CH₃)₃; R₃ = (c))

Suspenze 4,82 g (0,010 mol) silidianinu ve 150 ml acetonu se vaří pod zpětným chladičem za míchání s 8,68 g (0,011 mol) distearoylfosfatidylcholinu po dobu přibližně jedné hodiny. Reakční směs se zkoncentruje ve vakuu na objem 35 ml a zředí se 400 ml n-hexanu. Nechá se stát přes noc při teplotě místnosti, pevná sraženina se oddělí filtrací, promyje se n-hexanem a vysuší se ve vakuu při teplotě 40 °C. Produktem je 11,1 g žlutobílé komplexní sloučeniny (výtěžek 87,4 %).

E_{1%} = 148,8 při 288 nm (CH₃OH)

Analýza pro C₆₉H₁₁₀NO₁₈P (molekulová hmotnost 1 272,59)

vypočteno % C 65,12 H 8,71 N 1,10 P 2,43
nalezeno % C 64,98 H 8,73 N 1,12 P 2,48

P ř í k l a d 4

1:silybin/fosfatidylcholinová komplexní sloučenina (fosfatidylcholin ze sóje)

Suspenze 4,82 g silybinu (0,010 mol) ve 150 ml acetonu se zpracovává při teplotě místnosti za míchání s 9,2 g (0,012 mol) "Lipoidu S 100^(R)" (střední molekulová hmotnost 770). Reakční směs se vyčechá za tři hodiny a zkoncentruje se ve vakuu na objem 30 ml. Po zředění 300 ml n-hexanu se komplexní sloučenina vysráží a oddělí se filtrací po ustání přes noc a vysuší se ve vakuu při teplotě 40 °C. Výtěžkem je 11,9 g (94 % teorie) produktu ve formě žlutavé bílého prášku.

E_{1%} = 172,8 při 288 nm (CH₃OH)

Analýza (molekulová hmotnost 1 252)

vypočteno % N 1,12 P 2,48
nalezeno % N 1,15 P 2,55

P ř í k l a d 5

1:1 silymarin/fosfatidylcholinová komplexní sloučenina (fosfatidylcholin ze sóje)

Roztok 5 g silymarinu ve 100 ml acetonu se zpracovává za míchání při teplotě místnosti s 8 g "Lipoidu S 100^(R)". Po ukončeném rozpouštění se reakční směs zahustí ve vakuu na objem 30 ml a vlije se za míchání do 300 ml ligroinu; sraženina, která se nechá ustát přes noc, se oddělí filtrací, promyje se ligroinem a vysuší se ve vakuu při teplotě 40 °C. Produktem je 11,1 g komplexní sloučeniny.

E_{1%} = 170,2 při 288 nm (CH₃OH)

Analýza: nalezeno % N 1,12 P 2,50

P ř í k l a d 6

1:2 silybin/fosfatidylcholinová komplexní sloučenina (fosfatidylcholin ze sóje)

Suspenze 4,82 g silybinu (0,010 mol) v 75 ml dioxanu se zpracovává za míchání roztokem obsahujícím 15,4 g (0,020 mol) "Lipoidu S 100^(R)". Reakční směs se vyčeří za čtyři hodiny a suší se vymrazováním, čímž se získá 20 g světle žluté komplexní sloučeniny.

$E_{1\%} = 160$ při 288 nm (CH_3OH)

Analýza (molekulová hmotnost 2 022)

Vypočteno % N 1,38 P 3,07

nalezeno % N 1,35 P 3,11

P ř í k l a d 7

1:0,3 silybin/fosfatidylcholinová komplexní sloučenina (fosfatidylcholin ze sóje)

Roztok obsahující 2,41 g (0,005 mol) silybinu a 100 ml dioxanu se zpracovává při teplotě 60 °C 0,770 g (0,001 mol) "Lipoidu S 100^(R)" po dobu jedné hodiny. Reakční směs se odpaří k suchu ve vakuu a zbytek se rozpustí ve 100 ml chloroformu; do komplexní sloučeniny nezreagovaný silybin se oddělí filtrací a matečný louh, obsahující komplexní sloučeninu, se odpaří ve vakuu k suchu. Zbytek, vysušený ve vakuu při teplotě 30 °C, představuje 2,3 komplexní sloučeniny ve formě žlutavě bílého prášku.

$E_{1\%} = 300$ 288 nm (CH_3OH)

Analýza (molekulová hmotnost 713)

vypočteno % N 0,59 P 1,30

nalezeno % N 0,56 P 1,34

P ř í k l a d 8

Pilulka obsahující silybin/fosfatidylcholinovou komplexní sloučeninu (fosfatidylcholin ze sóje)

Každá pilulka o hmotnosti 1,2 g obsahuje:

komplexní sloučenina (odpovídající 200 mg silybinu)	520 mg
granulovaná celulóza	390 mg
laktóza	100 mg
škrob	100 mg
PVP	10 mg
karboxymetylovaný škrob	60 mg
stearát hořečnatý	20 mg

P ř í k l a d 9

Kapsle obsahující 1:1 silybin/fosfatidylcholinovou komplexní sloučeninu (fosfatidylcholin ze soje)

Každá kapsle obsahuje při vlastní hmotnosti 0,275 g

komplexní sloučeninu (odpovídající 100 mg silybinu)	260 mg
práškovitý oxid křemičitý	10 mg
PVP	2,5 mg
stearát hořečnatý	2,5 mg

P ř í k l a d 10

Granulát pro suspendování ve vodě obsahující 1:1 silybin/fosfatidylcholinovou komplexní sloučeninu (fosfatidylcholin ze sóje)

Každý balíček o hmotnosti 3 g obsahuje:

komplex (odpovídající 200 mg silybinu)	520 mg
laktóza	2 000 mg
mannitol	238 mg
amoniumglycyrrhizinát	10 mg
natriumsacharin	2 mg
vysušená pomerančová šťáva	200 mg
ochucovací látka	30 mg

P ř í k l a d 11

Kapsle obsahující 1:1 silymarin/fosfatidylcholinovou komplexní sloučeninu (fosfatidylcholin ze soje)

Každá kapsle je stejná jako podle příkladu 9, obsahuje však 260 mg 1:1 silymarin/-fosfatidylcholinové komplexní sloučeniny (odpovídá 100 mg silymarinu) místo komplexní sloučeniny silybinu, uvedené v příkladu 9.

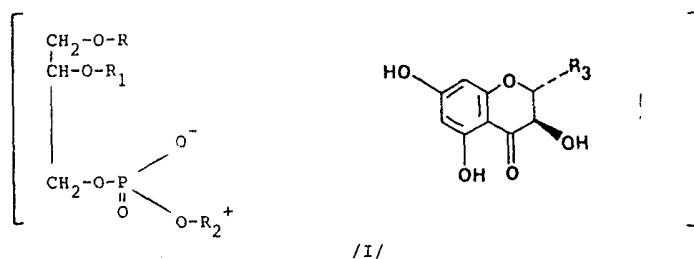
P ř í k l a d 12

Granulát pro suspendování ve vodě obsahující 1:1 silymarin/fosfatidylcholinovou komplexní sloučeninu

Každý balíček o hmotnosti 3 g má stejné složení jako balíček podle příkladu 10, obsahuje však 520 mg 1:1 silymarin/fosfatidylcholinovou komplexní sloučeninu (odpovídá 200 mg silymarinu) místo komplexní sloučeniny silybinu uvedené v příkladu 10.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob přípravy komplexní sloučeniny alespoň jednoho flavanolignanů s alespoň jedním fosfolipidem obecného vzorce I

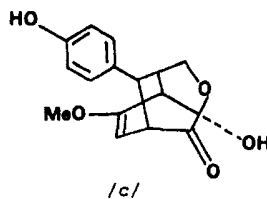
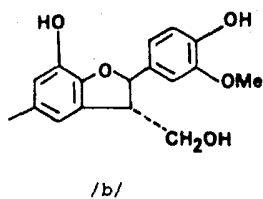
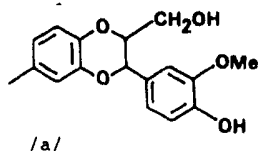


kde znamená

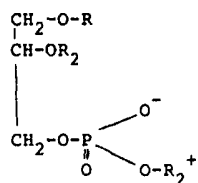
R a R₁ stejnou nebo odlišnou acylovou skupinu ze souboru zahrnujícího skupinu palmitovou, stearovou, olejovou, linolovou nebo linolenovou,

R₂⁺ jednu ze skupin vzorce
 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}^+(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}_3^+$ a $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})\text{-NH}_3^+$

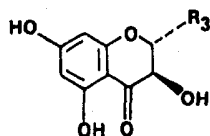
R₃ skupinu vzorce a, b nebo c



kde Me znamená metyl, za molárního poměru mezi flavanolignany a fosfolipidy 1:0,3 až 1:2, vyznačený tím, že se nechává reagovat alespoň jeden přírodní nebo syntetický fosfolipid obecného vzorce II



kde R, R₁ a R₂ mají shora uvedený význam, v aprotickém rozpouštědle s alespoň jedním flavanolignanem obecného vzorce III



kde R₃ má shora uvedený význam, v molárním poměru flavanolignanu k fosfolipidu 1:0,3 až 1:2 a vzniklá komplexní sloučenina se izoluje vysrážením nerozpouštědlem, vymražovacím sušením nebo rozprašovacím sušením.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako aprotického rozpouštědla použije dioxanu nebo acetonu a jako nerozpouštědla alifatických uhlovodíků jednotlivě nebo ve formě směsí.