

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра технологій фармацевтичних препаратів**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«ВИЗНАЧЕННЯ ПАРАМЕТРІВ ЕКСТРАКЦІЇ ЛІКАРСЬКОГО
ЗБОРУ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи Фс18(4,5з)-026
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Наталія ГЛЯНЕНКО

Керівник: завідувач кафедри технологій фармацевтичних
препаратів, д.фарм.н., професор Олександр КУХТЕНКО

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
косметології та аромології к.фарм.н.,
доцент Олександра КРАН

АНОТАЦІЯ

В роботі наведено результати фармакотехнологічних досліджень щодо вибору оптимальної технології проведення процесу фільтраційної перколяції для моно- та лікарського збору коренів валеріани, плодів глоду та трави кропиви собачої. Проведено аналіз ефективності екстрактів та досліджено вихід екстрактивних речовин в залежності від виду екстрагента та кратності екстракції.

Робота складається з наступних частин: вступ, огляд літератури, вибір методів дослідження, експериментальна частина, загальні висновки, перелік використаних літературних джерел, загальний обсяг роботи 55 сторінок, містить 7 таблиць, 10 рисунків, 55 джерел літератури.

Ключові слова: екстракт, збір, перколяція, етанол, лікарська рослинна сировина

ANNOTATION

The thesis presents the results of pharmacotechnological research on the selection of the optimal technology for the filtration percolation process for mono- and medicinal collection of valerian roots, hawthorn fruits, and nettle grass. An analysis of the effectiveness of the extracts was carried out and the yield of extractive substances was investigated depending on the type of extractant and the extraction frequency.

The work consists of the following parts: introduction, review of literature, selection of research methods, experimental part, general conclusions, list of used literary sources, total volume of work is 55 pages, contains 7 tables, 10 figures, 55 literature sources.

Key words: extract, collection, percolation, ethanol, medicinal plant material

ЗМІСТ

ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ ПРИ ЛІКУВАННІ НЕРВОВИХ УСКЛАДНЕНЬ. ТЕХНОЛОГІЯ ЕКСТРАКТИВ.....	9
1.1. Селективна екстракція біологічно активних сполук з рослин за допомогою сучасних методів екстракції	9
1.2. Методи фільтраційної перколяції.....	16
1.3. Фітотерапія нервових захворювань.....	20
1.4. Аналіз снодійних та седативних засобів на фармацевтичного ринку України	23
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	27
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	28
2.1. Об'єкт досліджень	28
2.2. Методи досліджень	31
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	34
РОЗДІЛ 3 ВИЗНАЧЕННЯ ПАРАМЕТРІВ ЕКСТРАКЦІЇ.....	35
3.1. Визначення ефективного екстрагенту	35
3.2. Визначення кратності екстракції.....	40
3.3 Технологія отримання екстракту.....	46
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	49
ВИСНОВКИ.....	50
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	51
ДОДАТКИ.....	57

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ – Акціонерне товариство

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

БАР – біологічно активна речовина

ВАТ – Відкрите акціонерне товариство

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ГФ XI – Государственная (державна) фармакопея

ДЗ – державний заклад

ДП – державне підприємство

ДФУ – Державна фармакопея України

ЕЗТ – екстракція зі змінним тиском

ЄФ – Європейська фармакопея

ЗАТ – Закрите акціонерне товариство

ЛЗ – лікарський засіб

ЛП – лікарський препарат

ЛРС – лікарська рослинна сировина

МКЯ – методика контролю якості

МНН – міжнародна непатентована назва

МОЗУ – Міністерство охорони здоров'я України

НВЦ – науково-виробничий центр

НФаУ – Національний фармацевтичний університет

ПАТ – Публічне акціонерне товариство

ПП – приватне підприємство

ПрАТ – приватне акціонерне товариство

СОП – стандартні операційні процедури

ТОВ – Товариство з обмеженою відповідальністю

ФФ – фармацевтична фабрика

ФП – фармацевтичне підприємство

ХНМУ – харківський національний медичний університет

ХФЗ – хіміко-фармацевтичний завод

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ЦНС – центрально-нервова система

DER (drug extract ratio) – співвідношення вихідного матеріалу до одержаного екстракту

GMP – Good Manufacturing Practice (Належна виробнича практика)

ВСТУП

Актуальність. Екстракція рослин існує давно і досі викликає інтерес. Завдяки технологічним удосконаленням тепер можна отримувати екстракти з більш високим виходом. Хоча загальний вихід є основним параметром, оскільки він оцінює продуктивність екстракції, може бути цікаво зосередитися на екстракції конкретних сполук (специфічних метаболітів), щоб збагатити зразок і уникнути екстракції небажаних, наприклад, первинних метаболітів (вуглеводи, триацилгліцерини).

На сьогодні, не дивлячись на значний асортимент сучасних оригінальних та генеричних синтетичних препаратів, лікарські засоби на основі лікарської рослинної сировини (ЛРС) не втрачають свого актуального значення в медичній практиці. З кожним роком все більше досліджень проводиться по видаленню та сертифікації нових біологічно-активних компонентів на основі ЛРС. Все це сприяє поглибленому вивченню різних груп природних сполук, що мають фармакологічну активність, а також супутніх до них речовин.

Особливу актуальність має створення лікарських форм у вигляді комбінованих фітопрепаратів, які проявляють комплексну фармакотерапевтичну дію.

На кафедрі технологій фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного університету (НФаУ, м. Харків) проводиться робота з підбору оптимальної технології отримання екстрактів із комплексу ЛРС (зборів). Прикладом такого комплексу є суміш наступної рослинної сировини: корені валеріани лікарської (*Valeriana officinalis L.*), плоди глоду (*Crataegus oxyacantha L.*) та трава кропиви собачої (*Leonurus cardiaca L.*).

Дана сировина при сумарному використанні може бути основою для створення лікарського препарату седативної дії. Всі складові комплексу при проведенні досліджень використовувалися у рівній пропорції один до одного.

Застосування різноманітних технологічних підходів до проведення процесу екстракції ЛРС (примусова екстракція, мацерація, перколяція, використання компресії-декомпресії, ультразвукової екстракції тощо) обмежується на фармацевтичному підприємстві тільки можливостями устаткування та кваліфікацією персоналу. На сьогодні одним із найбільш ефективних методів вилучення біологічно-активних сполук із ЛРС є перколяція (фільтраційна екстракція). Даний технологічний метод не потребує ускладнених автоматизованих систем (на відміну від методів компресії-декомпресії, ультразвукової, примусової екстракції) та за часом проведення процесу значно переважає мацерацію.

Мета дослідження. Здійснити дослідження показників отриманих моно- та комбінованих екстрактів за наявності виходу екстрактивних речовин і визначити оптимальні умови екстрагування (вид екстрагенту та кратність проведення екстракції).

Практичне значення отриманих результатів. Під час виконання експериментальних досліджень із визначення параметрів екстракції застосовуючи фільтраційну перколяцію, було визначено, як впливає кратність екстракції на вихід екстрактивних речовин в моноекстрактах та в комбінованих екстрактах.

Завдання дослідження. Дослідити фармацевтичний ринок препаратів із вмістом коренів валеріани лікарської (*Valeriana officinalis L.*), плодів глоду (*Crataegus oxyacantha L.*) та трави кропиви собачої (*Leonurus cardiaca L.*). Визначити кількість екстрактивних речовин в отриманих екстрактах диференціюючи екстрагент та кратність екстракції.

Об'єкт дослідження. Корені валеріани лікарської (*Valeriana officinalis L.*), плоди глоду (*Crataegus oxyacantha L.*) та трави кропиви собачої (*Leonurus cardiaca L.*). Отримані із даної сировини екстракти.

Предмет дослідження. Вихід екстрактивних речовин в екстрактах

досліджуємої сировини.

Методи дослідження. Загальноприйняті методики ДФУ: методика проведення фільтраційної екстракції (перколяції), методика визначення екстрактивних речовин.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 55 сторінках машинопису, складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаних джерел літератури та додатків. Робота ілюстрована 7 таблицями та 9 рисунками.

Список використаної літератури містить 55 джерел, у тому числі 16 іноземних авторів.

РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ ПРИ ЛІКУВАННІ НЕРВОВИХ УСКЛАДНЕНЬ. ТЕХНОЛОГІЯ ЕКСТРАКТІВ

1.1 Селективна екстракція біологічно активних сполук з рослин за допомогою сучасних методів екстракції

Первинні та вторинні метаболіти можна вилучати з рослин різними методами. Для нелетких сполук найстарішою технікою є просто приведення рослини в контакт із розчинником (вода, спирт, олія...). Ця техніка називається твердо-рідинною екстракцією або частіше мацерацією.

Вже декілька десятиліть розробляються так звані «сучасні» методи екстракції. Підвищення продуктивності відбувається завдяки використанню «допоміжної» технології (тобто ультразвукові хвилі, тиск, мікрохвилі), яка може скоротити тривалість процесу та сприяти економії енергії та розчинника за допомогою різних механізмів інтенсифікації. Ця фізична обробка також може вплинути на механізм екстракції, можливо підвищуючи продуктивність екстракції та викликаючи різну селективність екстракції порівняно з простою мацерацією. Щоб визначити найкращі робочі параметри, оптимізація процесу часто базується на загальному виході. Однак у деяких випадках необхідно виділити одне сімейство або одну сполуку замість іншої. Потім розглядається вибірковість для пошуку найкращих умов. Його можна використовувати для збагачення екстракту цільовими сполуками [1] або для уникнення небажаних сполук, таких як забруднювачі [2–5]. В останньому випадку оптимізованим параметром є чистота.

На сьогодні часто застосовують три методи екстракції: екстракція за допомогою ультразвуку (OAE), екстракція за допомогою мікрохвиль (MAE) і екстракція рідиною під тиском (PLE). Наприклад, вплив частоти та потужності на вибірковість вивчається для OAE, тиску для PLE тощо.

Моделі розчинності. Який би метод екстракції не використовувався, хімічна природа розчинника для екстракції має першорядне значення для сприяння розчинності сполуки, тобто відновлення екстракції та селективності екстракції. Знання цих хімічних властивостей, які є основою взаємодій, що розвиваються між розчинником і сполуками, керує вибором відповідного розчинника для максимізації виходу або чистоти цільових молекул. У цьому виборі можуть допомогти різні шкали хімічних властивостей розчинників і сполук. Наприклад, полярність описує одним загальним значенням здатність молекул розчинятися у воді або в алканах. Для оцінки та порівняння полярностей зазвичай використовується одна шкала полярності: $\log P$. Також відомий як $\log K_{o/w}$, цей параметр вимірюється як розподіл цільового аналіту між двома розчинниками (октанол і вода).

Подібно до параметра полярності, одне значення описує найкращу розчинність сполуки в полярному (водний) або неполярному (октанол) розчиннику.

Концентрації в кожній фазі вимірюються, а $\log K_{o/w}$ обчислюється за допомогою наступного рівняння.

$$\log K_{o/w} = \log \left(\frac{C_{\text{octanol}}}{C_{\text{water}}} \right)$$

Для того, щоб дати уявлення про полярність різних сполук, на малюнку 1 показано розташування різних родин сполук як функцію їх $\log P$, а в таблицях S1-S15 узагальнено всі дані для молекул, наведених як приклади в цьому огляді (хімічні структури та $\log P$).

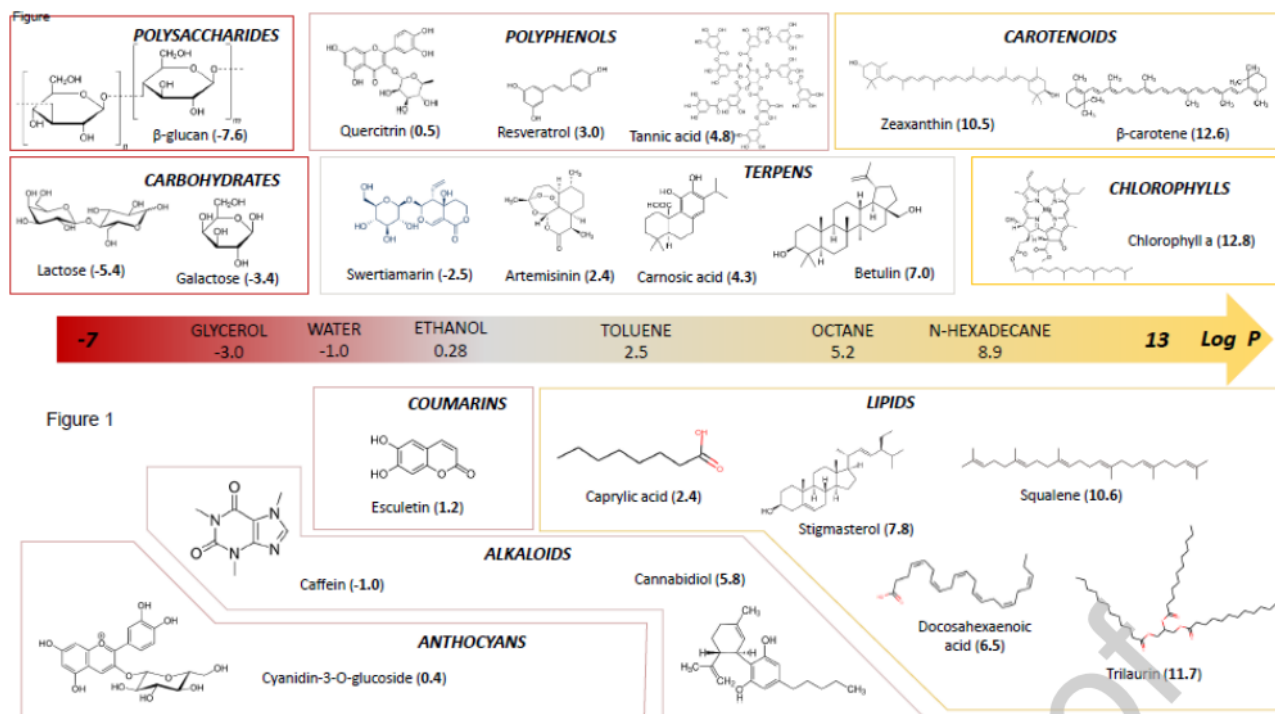


Рис. 1.1 Сімейства метаболітів і розчинники, організовані як функція log P і формули різних метаболітів.

Цю інформацію можна використовувати як значення першого рядка, щоб оцінити полярність розчинників і сполук. Серед різних типів презентацій, які використовуються для допомоги у виборі розчинника, наприклад сфера Хансена або трикутник Тіса, діаграма-павук є корисною фігурою для визначення місцезнаходження кожного розчинника відносно його трьох значень параметрів на плоскій проекції.

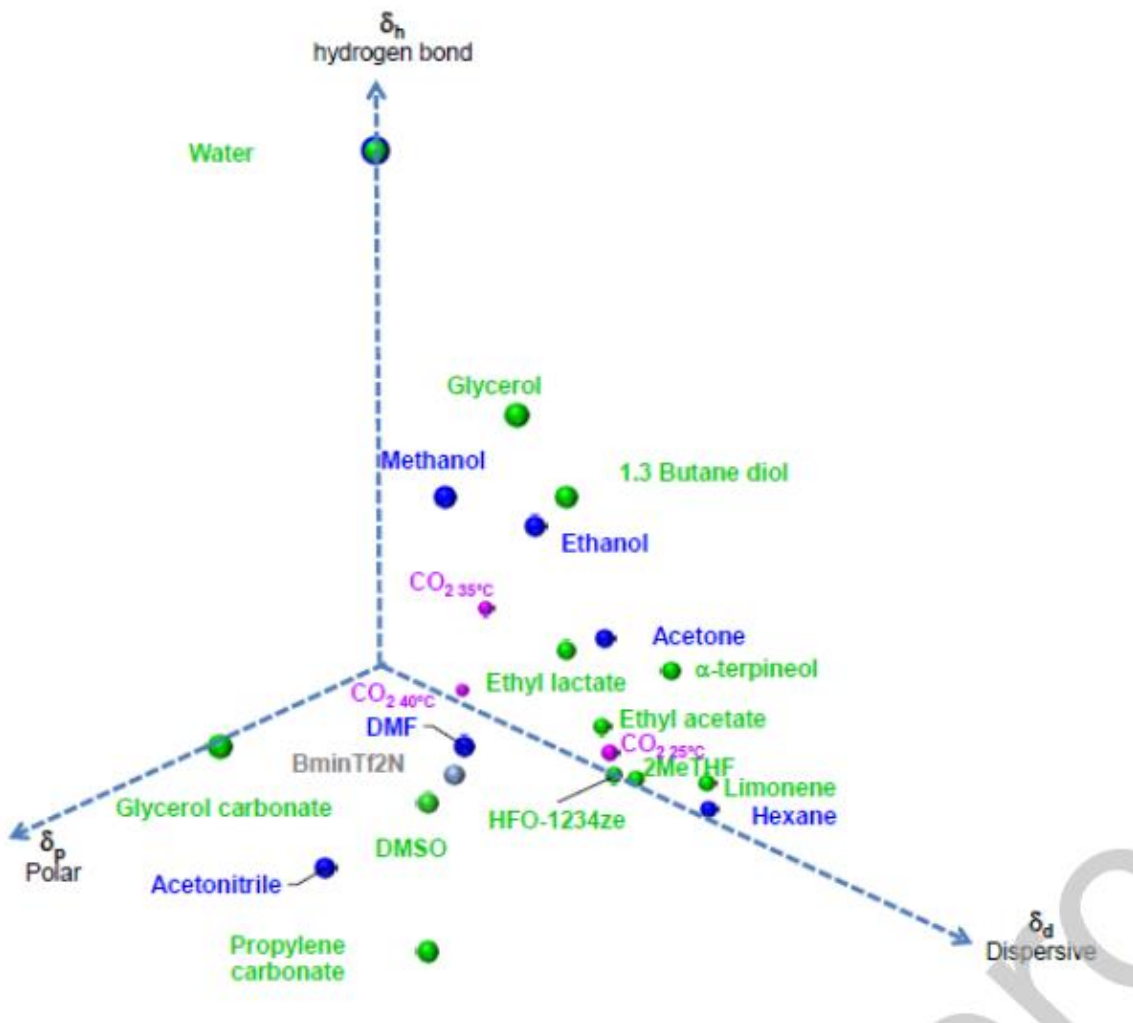


Рис. 1.2 Параметри розчинності Хансена розчинника (синій колір: класичні розчинники, зелений колір: зелені розчинники, фіолетовий колір: вуглекислий газ)

На малюнку 1.2 показано розташування класичних розчинників (блакитні бульбашки), які використовуються для екстракції, як обговорюється нижче, а саме вода, метанол, етанол, диметилформамід (ДМФА), гексан, ацетон і ацетонітрил. На цій діаграмі розмір бульбашки пов'язаний із загальним параметром Хансена. Як і очікувалося, вода розташована у верхній частині павутинної діаграми через високе значення параметра водневого зв'язку δ_h ;

гексан знаходиться внизу праворуч, має високий (і унікальний) дисперсійний внесок (δd); тоді як ацетонітрил знаходиться внизу ліворуч, через його великі диполь-дипольні взаємодії (δp). Класичні розчинники, представлені на цій діаграмі, добре розподілені по простору діаграми, показуючи різноманітні варіанти, які можуть бути пов'язані з різними хімічними структурами природних сполук. Однак через проблеми з екологією та токсичністю ці класичні розчинники все частіше замінюються «зеленими».

На основі попередніх робіт, що пропонують ці заміни [7,8,20], можна побачити розташування зелених розчинників (зелені бульбашки), які можна використовувати замість класичних (блакитні бульбашки). Вуглекислий газ також часто використовується для добування зелених. Як показано на рисунку 1.2, розташування вуглекислого газу при 10 МПа змінюється в залежності від температури (25-40°C) [10-18]. Через стисливість рідини щільність CO₂ частково пов'язана з температурою, яка може змінювати значення параметра Хансена. Крім того, розрахунок цих параметрів Хансена залежить від рівнянь і даних, що використовуються, що може призвести до відмінностей у результатах, пояснюючи деякі відмінності між опублікованими значеннями. На малюнку 1.3 показано розташування деяких біоактивних природних сполук на основі їхніх параметрів Хансена. Чотири з цих сполук (рутин, кверцетин, олеуропеїн і хлорофіл) демонструють високе значення як для полярних (δp), так і для значень водневого зв'язку (δh) і розташовані ліворуч від зайнятого простору, тоді як три інші сполуки (епікатехін, нарингін), катехін) відображають високе значення δh і розташовані у верхній і правій сторонах павутинної діаграми. П'ять сполук, що мають флавоноїдний скелет із численними гідроксильними групами, які можуть поглинати вільні радикали, щоб запобігти пошкодженню на клітинному рівні (катехін, епікатехін, рутин, нарингін, кверцетин), здається, найкраще екстрагуються водою або протонними розчинниками, наприклад, етанол, гліцерин або 1,3 бутандіол (рис.1.2).

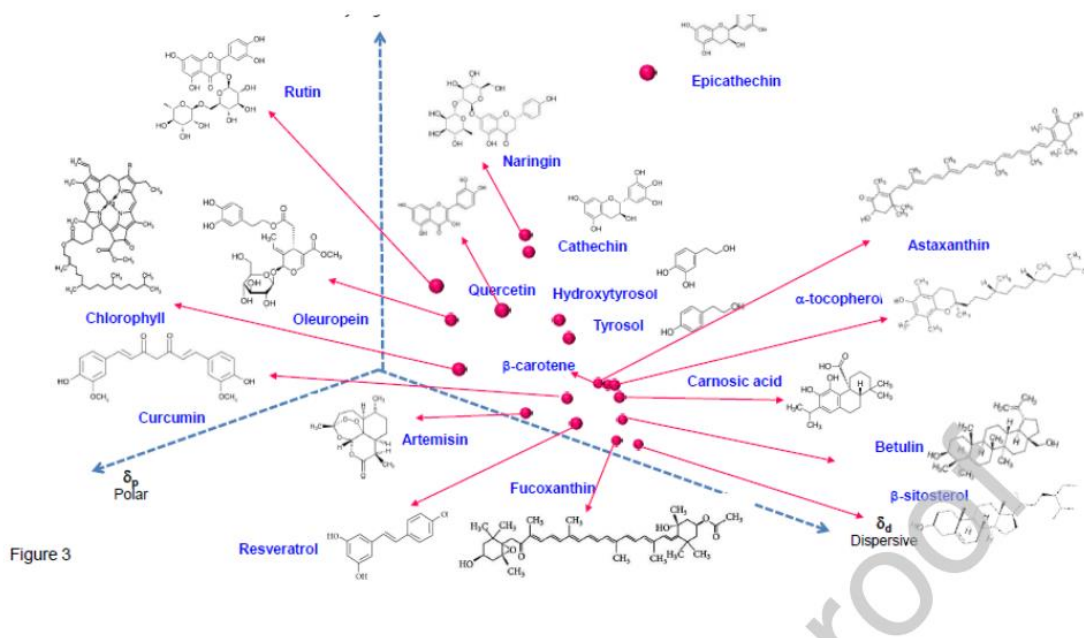


Рис. 1.3 Параметри розчинності Хансена різних метаболітів та їх формули

Для нарингіну, природного антиоксиданту, який використовується як харчова добавка для лікування ожиріння та діабету, його розчинність у водному гліцерині виявляється вищою, ніж у воді, оскільки параметри Хансена нарингіну найближчі до параметрів гліцерину [14]. Однак перехід від води до водного гліцерину не забезпечив вибіркової екстракції поліфенолів із плодів винограду (тобто антоціани краще розчиняються у воді, ніж у водному гліцерині). Кілька природних каротиноїдних пігментів (β -каротин, астаксантин, фукоксантин, куркумін) розташовані в тій же області, разом з α -токоферолом, β -ситостерином і ресвератролом. Усі ці сполуки мають біологічні властивості, такі як протизапальні, антиоксидантні або антиканцерогенні властивості, тоді як тритерпен бетулін діє як противірусний засіб [12].

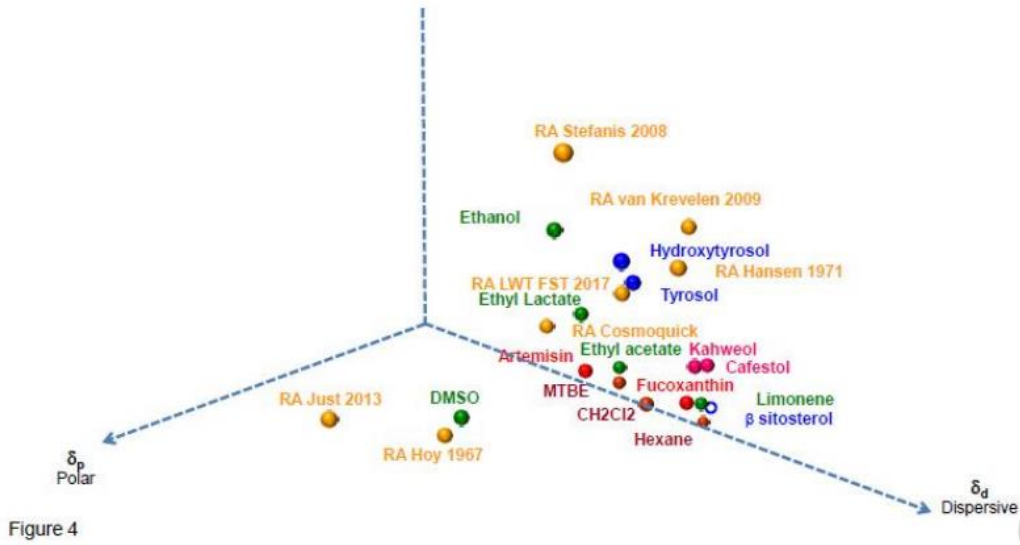


Рис. 1.4 Параметри розчинності Хансена (HSP) різних сполук (жовтий: різні HSP розмаринової кислоти (RA), зелений: зелені розчинники, коричневий: органічні розчинники, синій: полярні природні продукти, синій: середні та неполярні природні продукти)

На малюнку 1.4 показано розташування деяких досліджених природних продуктів і екстракційних розчинників. По-перше, як обговорювалося раніше, залежно від методу розрахунку отримані значення можуть різко відрізнятися. Наприклад, розташування розмаринової кислоти 6 (RA) [18, 21] може бути близьким до етанолу або 1,3-бутандіолу при використанні методу Стефаніса [22], тоді як воно близьке до гліцеринкарбонату при використанні методу Юста [23]. Відмінності між цими методами розрахунку нещодавно обговорював Матьє [24], який повідомив про перевагу моделі Стефаніса для полярних сполук, оскільки вона враховує локальні ефекти, пов'язані з кон'югацією. Артемізин, сесквітерпеноїд, відомий своєю протималарійною активністю, розташований нижче на діаграмі (рис. 1.4), має дуже високу розчинність у дихлорметані (DCM) (1195 мг/мл), досить високу розчинність у диметилсульфоксиді (DMSO) (103,7 мг/мл) і задовільний в етилацетаті (39,4 мг/мл) [9]. Однак діаграма показує, що розташування артемізину по відношенню до цих трьох розчинників не повністю

відповідає експериментальним вимірюванням розчинності. Так само була вивчена розчинність кахвеолу та кафестолю в різних розчинниках [12]. Нормовані значення коливаються від 100% для найкращої екстракції, отриманої в метил-трет-бутиловому ефірі (МТВЕ), до 0% для етилацетату, досягаючи 88% для DCM і 1,3% для гексану. Хоча ці чотири розчинники, здається, знаходяться на еквівалентних відстанях від двох дитерпенів, експериментальні значення розчинності досить різні. Інше дослідження було проведено щодо вилучення фенольних сполук (тирозолу, гідрокситирозолу) і фітостеролу (β -ситостеролу) з оливкової олії. Як і очікувалося, додавання гідроксильної групи до тирозолу покращило параметр δh гідрокситирозолу, але, незважаючи на ці високі значення δh , обидва були лише незначно розчинними у воді [16]. Розглядаючи відповідну розчинність цих сполук у зелених розчинниках, таких як етанол, етиллактат, етилацетат і лімонен, використання етанолу дозволяє селективне вилучення фенольних сполук, а використання лімонену селективне вилучення β -ситостерину.

Усі наведені вище дослідження показали, що непросто передбачити вплив температури, хоча температура може покращити вибірковість. Екстракція гарячою водою під тиском (PHWE) або екстракція субкритичною водою (SWE), які вважаються новими «зеленими» методами екстракції, засновані на різкій зміні діелектричної проникності води при високій температурі.

1.2. Метод фільтраційної перколяції

Технологія виробництва активних фармацевтичних інгредієнтів з лікарської рослинної сировини залежить від форми кінцевого продукту. Для екстрактів, загальна технологічна схема включає мінімальний набір основних стадій: підготовку сировини, екстрагування, відстоювання, фільтрування,

пакування. Для густих екстрактів, у технологічному ланцюзі додається стадія упарювання витягу.

Термічні процеси, що супроводжують видалення екстрагентів з випарюваних витягів, призводять до деструкції БАР, тому зазначений процес у фітохімічному виробництві проводять в умовах вакууму.

Виробництво сухих екстрактів має найбільш повний, з застосованих у виробництві рослинних препаратів, набір стадій [21, 31, 48, 53]. Сушка екстрактів має враховувати термолабільну природу рослинних сполук, тому повинна протікати швидко (розпилювальна сушка), або при ощадливих температурних умовах (ліофільна сушка та вакуумна сушка). Вибір способу сушки є надзвичайно важливим етапом в розробці технології АФІ, адже від обраного способу залежить не тільки кількісні характеристики продукту, а й його фармакотехнологічні властивості. Саме кристалічний або аморфний стан порошку є фактором впливу на сипучість, гігроскопічність, розчинність та пресування сухого екстракту [11, 12, 36, 40].

Зі всього переліку стадій процесу одержання екстрактів, найбільш важливою стадією є стадія екстрагування. На даній стадії процесу формується набір БАР та їх концентрація у кінцевому продукті, а також обумовлюється направленість його фармакологічної дії [16, 22, 23, 36, 37, 49, 52]. На теперішній час фармацевтична промисловість використовує ряд методів екстрагування рослинної сировини. Найбільш застосовними є перколяція, реперколяція, циркуляційне екстрагування, мацерація, ремацерація, екстрагування протитоком з перемішуванням. В останній час значної популярності набувають технічно складні методи ультразвукової, мікрохвильової, над- та докритичної CO₂ екстракції.

Кожен з вищеперерахованих методів мають суттєві недоліки: тривалість процесу, енергоємність, не повне виснаження сировини, висока вартість

обладнання, що у сукупності впливають на собівартість продукту [13, 18, 25, 32, 35, 48].

Класична перколяція, що полягає у проціджуванні екстрагенту скрізь рослинний матеріал, включає три послідовних стадії: намочування сировини (4-5 год.) , настоювання (24-48 год.) та безпосередньо перколяцію. Більш статична модифікація екстракційних методів – мацерація та її різновиди, до сьогодні є основними застосовуваними методами у процесі виготовлення рослинних препаратів (екстрактів, настоек, витягів) та лікарських засобів на їх основі. Але зазначений метод екстрагування, як і перколяційні методи є недостатньо ефективним. Головними критеріями негативної оцінки, є неповнота переносу активних компонентів з сировини та тривалість стадії одержання витягу [21]. Основним важливим фактором ефективності екстрагування та рушійної сили процесу є різниця концентрацій біологічно-активних речовин у рослинній сировині та у екстрагенті: чим вона більша, тим інтенсивніше речовини дифундують з сировини в розчинник.

Як наслідок, мацерація в будь яких її модифікаціях принципово не здатна підтримувати постійну різницю концентрацій, так як при настоюванні дана різниця поступово скорочується до встановлення її рівноваги, після чого процес масо-переносу БАР у екстракт сповільнюється та зупиняється. З цим фактором пов'язана довга тривалість як мацераційних, так і класичних перколяційних процесів, для інтенсифікації яких застосовують перекачування витягів з одного перколятора у інший та/або заливання свіжих порцій екстрагенту [22].

У якості альтернативного методу екстрагування може бути застосовано метод фільтраційної екстракції. Принцип даного методу виділення БАР з рослинної сировини базується на підтримці постійної різниці концентрацій БАР у екстрагенті та екстрагованій сировині - рушійної сили екстракції, як масообмінного процесу.

Зазначена підтримка різниці концентрацій забезпечується неперервною подачею свіжих порцій екстрагенту у екстракційне середовище та рівномірне його проходження скрізь шар екстрагованої сировини. Таким чином, метод фільтраційної екстракції здатен забезпечувати максимальне і направлене вилучення БАР з сировини у поєднанні з високою швидкістю процесу.

Крім того, умовою ефективного використання даного методу екстрагування є належна підготовка вихідної сировини, яка передбачає руйнування клітинних структур для додаткової інтенсифікації процесу [1, 2, 14, 22, 23]. Фільтраційні екстрактори є циліндричними ємностями, у яких у нижній частині вмонтована перфорована поверхня, яка покрита відповідним фільтрувальним матеріалом. Загальна будова фільтраційного екстрактора представлена на рисунку 1.5.

Процес екстрагування за даним методом включає наступні послідовні етапи: завантаження рослинної сировини; подачу екстрагента з верхньої частини екстрактора у шар сировини; видалення повітря з екстракційного середовища під тиском екстрагенту та утворення «дзеркала»; власне екстракцію з поступовим проходженням екстрагенту крізь шар сировини та фільтрувального матеріалу, вихід рідкого екстракту через нижню частину екстрактора та його збір у приймальну ємність.

Особливо слід відмітити, що використання методу фільтраційної екстракції дозволяє проводити упарювання рідкого витягу паралельно екстрагуванню, так як безперервність подачі екстрагенту забезпечує постійну наявність рідкого витягу. Даний фактор дозволяє суттєво скоротити загальний час виробничого процесу та зменшити кількість вихідного екстрагенту, оскільки одержаний відгін відразу передають на рецикл.

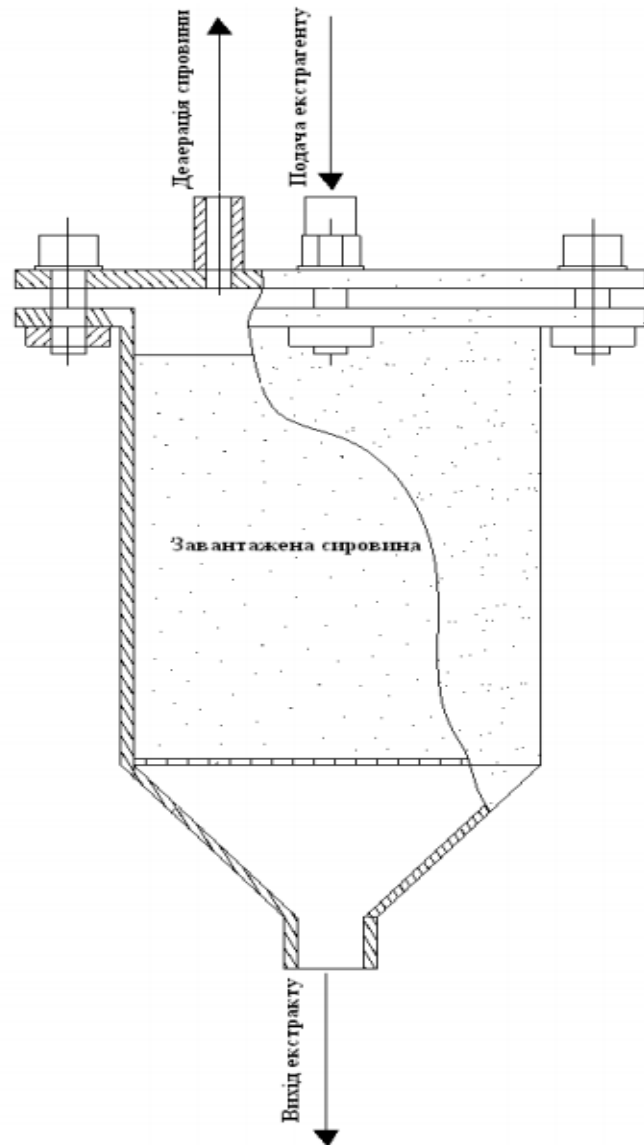


Рис. 1.5. Загальна будова фільтраційного екстрактора

Порівнюючи результати ефективності технологічного процесу із застосуванням вищенаведених методів виділення БАР з рослинної сировини, очевидним є перевага у застосуванні методу фільтраційної екстракції.

1.3. Фітотерапія нервових захворювань

Розлади настрою, тривоги та сну є поширеними та дуже супутніми психічними захворюваннями, які лікувались рослинними препаратами з

античних часів. Одночасно використання фітотерапії разом додатковою та альтернативною медициною широко поширене серед страждаючих розладами настрою та тривожності.

Дані національної вибірки США, що проводилася протягом 2010–2015 років, показали, що 57% тих, хто страждає від нападів тривоги, і 54% з тяжкою депресією повідомляли про використання фітотерапії протягом попередніх 12 місяців для лікування свого розладу [48]. Наукове дослідження психоактивних рослин суттєво просунулося за останні два століття після виділення активних компонентів, таких як морфій з опійного маку [50].

Сучасні дослідження фітотерапії в психіатрії, хоча вони ще і перебувають у зародковому стані, зросли за останні роки і збільшившись на 50% у літературі за 5 років до 2018 року [36].

Дослідження психоактивних рослин, які можуть впливати на центральну нервову систему (ЦНС), з кожним роком збільшуються. Окрім помітних психоактивних компонентів, виділених з рослин (які зазвичай містять алкалоїди), таких як кокаїн із *Erythroxylon coca*, морфін із *Papaver somniferum* (опійний мак) або ареколін із *Areca catechu* (бетель-горіх) та інших менш сильнодіючих рослин, таких як *Hypericum perforatum* (звіробій), отримані докази корисної терапевтичної активності за останні кілька десятиліть інших лікарських рослин [15]. Багато з них, які можна придбати як “безрецептурні” психотропні рослинні препарати, є досить безпечними та мають менше побічних ефектів у порівнянні із звичайною фармакотерапією, такою як антидепресанти (холінергічні симптоми, сексуальна дисфункція, безсоння та проблеми з абстиненцією) та бензодіазепіни (проблеми сонливості, залежності та відміни) [12].

Незважаючи на це, не всі загальнозживані фітозасоби є безпечними, наприклад, є повідомлення про випадки (хоча і рідкісні) наявності алергічних реакцій на фітозасоби.

На даний час седативні засоби рослинного походження мають досить велику питому вагу в групі седативних засобів [41].

Досягнення сучасної фармацевтичної хімії, біології, клінічної й експериментальної медицини сформували нові погляди на оздоровчу цінність лікарських рослин, окремих їх інгредієнтів, що спрямовані на корекцію неспецифічних процесів.

З літературних даних відомо, що найбільш популярними рослинами, що володіють седативною дією та використовуються у народній та традиційній медицині України, Росії, Польщі, Словачії, Чехії, Німеччини та Беларусі (всього 712 прописів), є: валеріана лікарська (82%), кропива собача і меліса лікарська (61%), глід (52%), півонія (48%), хміль звичайний (18%) [26].

Седативні засоби рослинного походження поділяються на моно- і багатокомпонентні. В якості монокомпонентних седативних засобів рослинного походження найбільш часто використовуються валеріана лікарська, материнка звичайна, м'ята перцева, пасифлора інкарнатна, кропива собача п'ятилопастна, кропива собача звичайна, хміль звичайний, меліса лікарська, півонія. Рідше застосовуються: валеріана кам'яна, синюха блакитна [23, 49, 50].

Перевагами седативних засобів рослинного походження є поєднання седативного, транквілізуючого ефекту з загальнозміцнюючою, вегетостабілізуючою, спазмолітичною, гіпотензивною дією. Також дані препарати можуть надавати жовчогінну, протизапальну, снодійну, протисудомну, аналгезуючу дію. Вони мають широкий спектр показань і відсутність побічних ефектів при застосуванні в терапевтичних дозах.

Безсумнівно, перелік седативних засобів рослинного походження може бути значно розширений, оскільки в даний час в результаті експериментальних та клінічних досліджень встановлено, що седативною активністю володіють більше 200 видів рослин.

Таким чином, незважаючи на наявність відносно широкого переліку засобів профілактики та терапії нервових розладів зберігається актуальність розробки і впровадження нових, більш ефективних і безпечних седативних засобів. Доцільно створення седативних засобів рослинного походження, що характеризуються низькою токсичністю, можливістю тривалого застосування без розвитку побічних ефектів.

1.4 Аналіз снодійних та седативних засобів на фармацевтичного ринку України

Нами було проведено аналіз фармацевтичного ринку України на предмет наявності седативних засобів. Аналіз ринку ми проводили користуючись державним реєстром лікарських засобів України та класифікатором АТС. Відповідно до АТС–класифікаційної системи лікарські препарати седативної дії, які застосовуються при лікуванні неврозів, належать до групи N05C M Інші снодійні та седативні засоби [9].

За результатом проведених досліджень було визначено 99 лікарських засоба (Додаток 1), що застосовуються в Україні. З них, більша частка – препарати рослинного походження (рис. 1.6).

Використовуючи аналіз отриманих даних за найменуваннями лікарських засобів, що зареєстровані на фармацевтичному ринку України, було досліджено кількість найменувань препаратів із вмістом коренів валеріани, плодів глуду та кропиви собачої (рисунок 1.7).

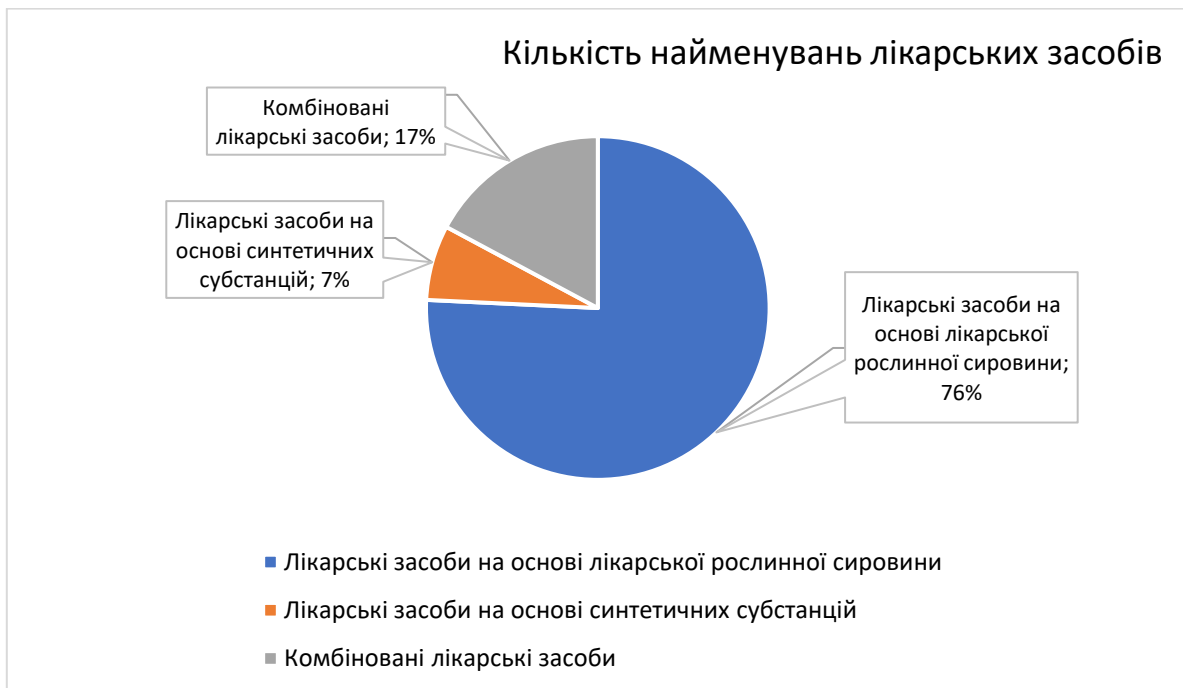


Рисунок 1.6. Аналіз фармацевтичного ринку України групи N05C M Інші снодійні та седативні засоби

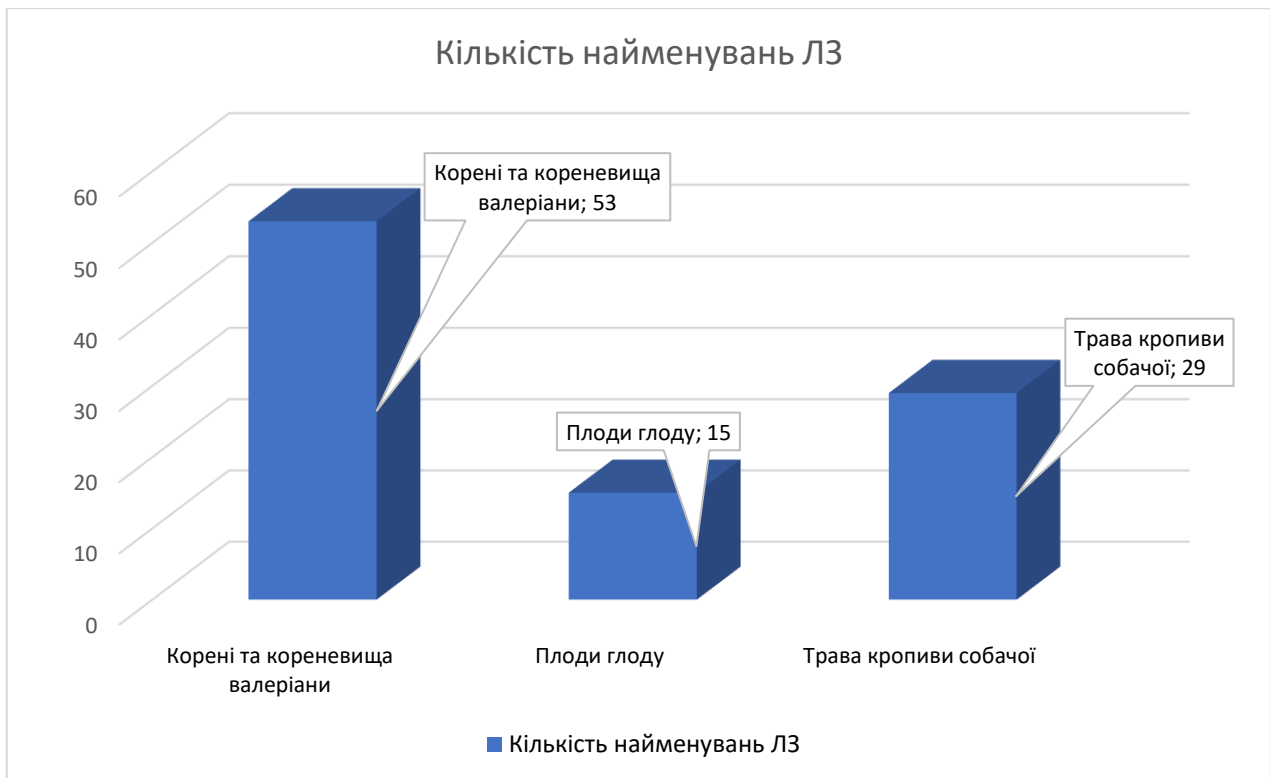


Рисунок 1.7. Кількість зареєстрованих препаратів із вмістом досліджуємої ЛРС

Слід відмітити, що лікарська рослинна сировина, що є об'єктом наших досліджень в кваліфікаційні роботі, зустрічається як в комплексних препаратах із синтетичними субстанціями, так і в моно- та комплексних фітопрепаратів (без наявності синтетичних субстанцій).

Загалом серед всіх лікарських засобів тільки рослинного походження на сьогодні дещо більшу кількість мають монопрепарати перед комбінованими (рис. 1.8). Монопрепарати представлені подрібненою травою, настоянками та капсулами, що включають в себе або витяги із лікарської рослинної сировини, або подрібнену сировину.



Рис. 1.8. Співвідношення моно- та комбінованих препаратів серед лікарських засобів на основі тільки ЛРС

Якщо розглядати рис. 1.8 у відсотковому відношенні, то кількість монопрепаратів 54,67 % проти комбінованих 45,33%.

Дані рисунків 1.6-1.8 дають можливість спрогнозувати затребуваність розробки комбінованого препарату на основі ЛРС. Обрані нами об'єкти

дослідження – корені валеріани, плоди глоду та трави кропиви собачої давно відомі на фармацевтичному ринку України та будуть користуватися попитом серед населення.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Здійснено аналіз даних літературних джерел стосовно сучасних поглядів офіційної медицини до фітотерапії. Все більшого поширення набувають фітопрепаратія як індивідуальної так і комбінованої (складної) ЛРС у терапії захворювань різного генезу.

2. За даними Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я України станом на листопад 2022 року, на вітчизняному ринку було зареєстровано 99 торговельних назви ЛЗ (з урахуванням форм випуску) з групи N05CM (седативні засоби). Аналіз встановив, що співвідношення монопрепаратів до комбінованих становить 54,67% до 45,33%. Аналіз за наявністю окремих видів лікарської рослинної сировини в складі лікарських засобів показав значну перевагу обраних нами об'єктів дослідження як в препаратах комбінованого складу, так і монопрепаратах.

3. Проведено літературний пошук щодо теоретичних основ екстрагування. Визначені основні критерії, що впливають на процес екстракції.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Об'єкти досліджень

2.1 Характеристика лікарської рослинної сировини

СОБАЧОЇ КРОПИВИ ТРАВА – *LEONURI CARDIACAE HERBA* (ДФУ 2.0, том 3, ст. 455)

Собача кропива звичайна (серцева) – *Leonurus cardiac* L., собача кропива п'ятилопатева – *L. Quinquelobatus* Gilib., род. Глухокропивні – *Lamiaceae*.

Хімічний склад. Сировина містить флавоноїди (апігенін, рутин, кверцетин, кверцитрин, ізокверцитрин, квінквелозид, кемпферол, генкванін, гіперозид, космосіїн); іридоїди (аюгозид, аюгол, леонурид, галіридозид, гарпагід); алкалоїди (леонуридин, леонурин, бетоніцин, стахідрин); сапоніни, ефірну олію, дубильні речовини, органічні кислоти, вітаміни, цукри.

Використання. Входить до ДФУ, БТФ, БФ, ЄФ, ДФ РФ.

Є компонентом препаратів: «Собачої кропиви екстракт густий», серцево-судинний збір, заспокійливий збір № 2, «Кратал», «Седафітон», «Трикардин» серцеві краплі, «Фітосед», «Антистрес Лабофарм», «Седофлор», «Клімапін», «Флорисед», «Кардіопасит», «Печаєвський валідол-натур», «Кардіофіт», «Карвеліс», які використовуються як седативні, гіпотензивні, спазмолітичні засоби; «А-дистон» – при порушеннях серцевого ритму, «Кратал для дітей» – при вегетативних розладах, «Геровітал Др. Тайсс» при гіповітамінозах, імунодефіцитних станах та захворюваннях ССС; сировина входить до складу збору «Детоксифіт».

Фітозасоби собачої кропиви мають седативну, спазмолітичну, гіпотензивну, слабку діуретичну, утеротонічну дію; внутрішньо застосовуються при вегетосудинних розладах, порушеннях роботи серця, порушеннях менструального циклу, особливо нервового генезу

ВАЛЕРІАНИ КОРЕНЕВИЩА З КОРЕНЯМИ – *VALERIANAE RHIZOMATA CUM RADICIBUS* (ДФУ 2.0, том 3, ст. 257)

Валеріана лікарська – *Valeriana officinalis* L., род. Валеріанові – *Valerianaceae*.

Хімічний склад. Сировина містить близько 0,2-2,8% ефірної олії, основним компонентом якої є борнілізовалеріанат і борнілацетат, також до складу ефірної олії входять і інші моно- і сесквітерпеноїди. Друга група діючих речовин валеріани лікарської – біциклічні іридоїдні монотерпенові епоксидні естери – валепотріати, їх вміст складає 0,05-0,67%. Основними валепотріатами є валтрат та ізовалтрат (які складають понад 90% від вмісту усіх валепотріатів). Валепотріати є досить нестійкими через їх епоксидну структуру і при переробці або зберіганні піддаються ензиматичному розщепленню з виникненням вільної ізовалеріанової кислоти та іридоїду балдриналю. При цьому процесі сировина набуває характерного для валеріани запаху.

Використання. Входить до ДФУ, ФСША, БТФ, ЄФ, ДФ РФ.

Препарати валеріани: рідкий екстракт, екстракт у таблетках, настоянка, Кардіофіт, Кардіовален, Валокармід, Персен, Доппельгерц, Антистрес, Релаксил, Лабофарм, Седафітон, краплі Зеленіна, Седавіт, Валеріана форте, Гастролін, Валерика, Седасен форте, Меновален, На сон, Трикардин серцеві краплі, Валевігран, Тривалумен, конвалійно-валеріанові краплі, Дорміплант, зубні краплі, Аллуна, Седаристон, Квайт, Карвеліс, А-дістон, Кардіопасит, Просталад, Ново-пасит, шлункові краплі, збори Флорисед-Здоров'я, заспокійливий, Детоксифіт, лікарсько-профілактичний №1 та №5, серцево-судинний та інші.

Препарати із вмістом валеріани мають седативну, м'яку снодійну, спазмолітичну і гіпотензивну, болезаспокійливу властивості. Їх рекомендують при істеричних станах, безсонні, збудливості, мігрени, іпохондрії, кишкових кольках, судомах, ревматичних болях. Сучасний інтерес до валеріани заснований на її використанні як седативного і снодійного засобу.

Побічна дія. При тривалому використанні препаратів спостерігалися невеликі побічні ефекти у вигляді головного болю, тривожності, дратівливості, безсоння. Дуже великі дози препаратів валеріани можуть призвести до брадикардії та аритмії, зниження перистальтики кишечника.

ГЛОДУ ПЛОДИ – *CRATAEGI FRUCTUS* (ДФУ 2.0, том 3, ст. 288)

Види глоду – *Crataegus* spp., род. Розоцвіті – *Rosaceae*.

Хімічний склад. Сировина містить флавоноїди (лютеолін, апігенін, гіперозид, спіреозид, рутин, кверцетин, кверцитрин, кемпферол, ізовітексин, вітексин, орієнтин, лейкоантоціанідини, катехін); органічні та фенолкарбонові кислоти (кофейна, хлорогенова); дубильні речовини; сапоніни (кислоти олеанолова та урсолова); жирні кислоти, полісахариди, ціаноглікозиди.

Використання. Входить до ДФУ, ЄФ, БФ, Ф США.

Є компонентом препаратів: глоду настойка, екстракт густий, екстракт сухий, Кардіофіт, серцево-судинний збір, А-дістон, Кратал, Трикардин серцеві краплі, Кралонін, Цефавора, Неокардил, Ауорокард, Пумпан, Алвісан Нео, Плантіскардіо, Ангіо-Ін'єль, Печаєвський валідол-натур, які застосовуються при порушеннях вегетативної нервової системи, ІХС та інших захворюваннях ССС; гомеопатичних засобів Кор Суіс Композитум Н, Хомвіокорин-Н Тонусин, Хомвіотензин, Мелілотус-Гомакорд Н – при нейроциркуляторній дистонії з АГ; Карвеліс, Персен Кардіо, Ново-пасит, Седафітон Форте, Кардіопасит, Фітосед, Седавіт, які проявляють седативну, заспокійливу дію, використовуються при порушеннях сну, Равісол – з гіполіпідемічною, використовуюється для поліпшення загального стану й працездатності людей літнього віку; Квайт з антигістамінною дією, Клімапін – для лікування клімактеричного синдрому.

ЛРС глоду проявляє гіпотензивну, кардіотонічну, седативну, спазмолітичну, десенсибілізуючу та антисклеротичну дію. Фітозасоби глоду регулюють артеріальний тиск (підвищений – знижують, знижений – підвищують), збільшують силу серцевих скорочень, нормалізують кровообіг у

судинах мозку, усувають тахікардію та аритмію, зменшують збудливість ЦНС, зумовлюють глибокий, спокійний і тривалий сон, не спричиняючи після пробудження станів психічного пригнічення. Великі дози мають седативну та спазмолітичну дію, малі – тонізують серцевий м'яз. Використовуються фітозасоби глоту при різних захворюваннях ССС, зокрема при ГХ, особливо при склеротичній та вегетативно-нервовій її формі; при коронаритах, які супроводжуються симптомами стенокардії; при артеріосклерозі, запамороченнях, нервово-психічному збудженні, при клімактеричному неврозі.

Побічна дія. Можливе виникнення нудоти, дискомфорту у животі, збудження, головного болю, запаморочення, безсоння, підвищеної втомлюваності, тахікардії та алергії, проте у більшості випадків побічні ефекти не виникають.

2.2. Методи досліджень

При виконанні роботи були використані сучасні технологічні та фармакотехнологічні методи досліджень.

Метод екстрагування рослинної сировини.

Для одержання рідких витягів використовували метод фільтраційної перколяції (екстракції).

Перколяція. Принцип застосованого методу виділення БАР з рослинної сировини базується на підтримці постійної різниці концентрацій БАР в екстрагенті та екстрагованій сировині – рушійної сили екстракції як масообмінного процесу. Зазначена підтримка різниці концентрацій забезпечується непереривною подачею свіжих порцій екстрагенту в екстракційне середовище та рівномірне його проходження скрізь шар екстрагованої сировини. Таким чином, метод фільтраційної екстракції здатен забезпечувати максимальне і направлене вилучення БАР з сировини в поєднанні з високою швидкістю процесу.

Принципово, фільтраційні екстрактори є циліндричними ємностями, в яких в нижній частині вмонтована перфорована поверхня покрита відповідним фільтрувальним матеріалом.

Процес екстрагування за даним методом включає наступні послідовні етапи: завантаження рослинної сировини; подачу екстрагенту з верхньої частини екстрактора в шар сировини; видалення повітря з екстракційного середовища під тиском екстрагенту та утворення «дзеркала» (настоювання); власне екстракцію з поступовим проходженням екстрагенту крізь шар сировини та фільтрувального матеріалу, вихід рідкого екстракту через нижню частину екстрактора та його збір в приймальну ємність.

Дослідження динаміки екстрагування біологічно активних речовин із рослинної сировини.

Визначення вмісту сухого залишку A_n в окремих порціях рідких витягів V_n , одержаних при відповідному DER (співвідношення сировина:екстрагент), г.

Розрахунок кількісного вмісту сухого залишку A_n проводили за формулою:

$$A_n = \frac{\omega_n \times V_n}{100}$$

де V_n - об'єм окремо зібраної порції рідкого витягу одержаного із кроком DER 1:1, мл;

ω_n – сухий залишок в окремо зібраній порції рідкого витягу n, %.

Визначення вмісту сухого залишку B_n в сумарних витягах V_{n+1} , одержаних при відповідному співвідношенні сировини : екстрагент тобто DER на стадії, г.

Розрахунок вмісту сухого залишку B_n в сумарних рідких витягах V_{n+1} одержаних на стадії проводили за формулою:

$$B_n = \sum_{n=1}^n A_n$$

де A_n - сухий залишок в окремо зібраній порції рідкого витягу V_n , г.

Визначення вмісту сухого залишку C_n в сумарних рідких витягах V_{n+1} , одержаних при відповідному співвідношенні DER на стадії, %.

Розрахунок вмісту сухого залишку C_n в сумарних рідких витягах V_{n+1} одержаних на стадії проводили за формулою:

$$C_n = \frac{B_n}{V_{n+1}} \times 100$$

де V_{n+1} - об'єм сумарного рідкого витягу на стадії, мл;

B_n – вміст сухого залишку в сумарних рідких витягах V_{n+1} , г.

Визначення кількості вилучених екстрактивних речовин (абсолютно сухого екстракту) D_n з екстрагованої рослинної сировини на кожній зі стадій екстрагування при відповідному DER, %

Розрахунок кількості вилучених екстрактивних речовин (абсолютно сухого екстракту) D_n проводили за формулою:

$$D_n = \frac{B_n}{m_c} \times 100$$

де m_c – маса рослинної сировини використаної для екстрагування, г;

B_n – вміст сухого залишку в сумарних рідких витягах V_{n+1} , г.

Статистична обробка результатів експериментальних досліджень.

Статистичну обробку результатів досліджень проводили за методикою наведеною в розділі “Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту” ДФУ 2.1, п. 5.3 N1, ст. 881).

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Наведено характеристику лікарської рослинної сировини та допоміжних речовин, що були використані при проведенні досліджень.
2. Визначено коло методів досліджень необхідних для визначення мети кваліфікаційної роботи.

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1. Визначення ефективного екстрагенту

Лише один із відомих нам виробників сухих /густих/рідких/ екстрактів (компанія «Віларіум», м. Ладижин) використовує в процесі екстракції установку, що працює за принципом «декомпресії- компресії». Більшість інших фармацевтичних виробників, що працюють з ЛРС, процеси отримання БАР, нових субстанцій та препаратів пов'язують з таким обладнанням як перколятор та екстрактор.

З урахуванням того, що впровадження методологічних підходів до розробки екстрактів та препаратів на їх основі повинно бути широко використане у фармацевтичній промисловості України найбільш доречним для дослідження технології отримання екстрактів є метод фільтраційної перколяції (екстракції).

Перед проведенням процесів екстракції кожний вид ЛРС був подрібнений, знепилений та визначені його основні фармакотехнологічні показники. Дані показники наведені в таблиці 3.1. Дослідження фармакотехнологічних показників проходило за стандартними методиками ДФУ.

Першим етапом нашої роботи стало визначення оптимального екстрагенту, що вивільняє максимальну кількість екстрактивних речовин.

В якості екстрагентів було використано етанол різної концентрації (40, 70, 96) та вода очищена при температурі 60 °С. Витяги аналізували за виходом екстрактивних речовин. В подальших дослідженнях, що будуть проводитися співробітниками кафедри технологій фармацевтичних препаратів, планується визначити вихід активних речовин кожної із ЛРС (поліфеноли, ефірні масла тощо).

Таблиця 3.1

Основні фармакотехнологічні показники сировини

№ п/п	Назва лікарської рослинної сировини	Фармакотехнологічні показники					
		Розмір подрібненої сировини	Об'ємна маса, г/см ³	Насипна маса, г/см ³	Питома маса, г/см ³	Коефіцієнт водопоглинання	Втрата маси при висушуванні
1	2	3	4	5	6	9	10
1.	Корені валеріани лікарської (<i>Valeriana officinalis</i>)	1,0-3,0 мм	0,514±0,011	0,325±0,012	0,802±0,018	2,89±0,12	Не більше 11%
2.	Трава кропиви собачої (<i>Leonurus cardiaca L.</i>)	2,0 - 5,0 мм	0,483 ± 0,018	0,081 ± 0,001	1,314 ± 0,034	1,88 ± 0,08	Не більше 13 %
3.	Плоди глоду (<i>Crataegus</i>)	0,5 -1,5 мм	0,159±0,007	0,151±0,004	1,410±0,021	2,11±0,02	Не більше 13%

Пошук оптимального екстрагенту проводили аналізуючи комбіновану суміш ЛРС. При екстракції комбінованого екстракту компоненти екстракту використовували у рівній пропорції – по 33,3%.

Аналіз вмісту екстрактивних речовин визначали в отриманих рідких екстрактах при таких умовах:

- співвідношення сировини до екстрагенту 1:10 в усіх зразках;
- сировина попередньо перед загрузкою в екстрактор була перемішана;
- кратність екстракції при проведенні методу фільтраційної перколяції 3;
- маса сировини складала в усіх зразках 100 г;
- екстракцію проводили при температурі $23 \pm 2^\circ\text{C}$.

Отримані дані щодо виходу екстрактивних речовин з комбінованого складу представлені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Вихід екстрактивних речовин в залежності від екстрагенту

Екстрагент	Вихід екстрактивних речовин, %
Вода очищена	$10,12 \pm 0,36$
Етанол 40%	$13,42 \pm 0,65$
Етанол 70%	$18,83 \pm 0,72$
Етанол 96%	$11,11 \pm 0,36$

Аналізуючі дані таблиці 3.2 можна зробити висновок, що використання в якості екстрагенту етанолу 70% значно підвищує вихід екстрактивних речовин із лікарської рослинної сировини.

Також слід відмітити, що підвищення концентрації етанолу до 96% знижує вихід екстрактивних речовин майже на 40 відсотків.

Процес фільтраційної екстракції передбачає багато факторів, які можуть впливати на вихід готового продукту. Це кратність екстракції, час проведення процесу фільтраційної перколяції, можливість зміни температури та тиску, час настоювання сировини, розмір (геометричні показники) перколятора тощо. Основоположним показником є насамперед вид екстрагента, за допомогою

якого проводиться процес екстракції. Попередніми дослідженнями було встановлено, що зміна концентрації етанолу значно впливає на вихід основних БАР та сухого залишку. Тому, першочерговим завданням є вибір ефективного екстрагенту, який би повною мірою вилучав активні діючі компоненти зі складу сумішей лікарської рослинної сировини.

Усі екстракти екстрагували при однакових умовах. Екстракцію проводили за допомогою лабораторного перколятора. Для замочування та настоювання використовували від 50 до 60 % екстрагенту відносно маси сировини. Після перемішування сировину залишали на 12 годин у закритій ємності протягом яких була досягнута рівноважна концентрація. Зверху притискали перфорованим диском і заливали екстрагентом так, щоб максимально витиснути повітря до отримання ефекту «дзеркала». Висота слою екстрагента над сировиною становила близько 30-40 мм. Зливання перколяту та одночасну подачу зверху екстрагента проводили зі швидкістю, що не перевищує $1/24$ для частини робочого об'єму перколятора за 1 годину. При цьому насичена витяжка витісняла екстрактивні речовини з рослинного матеріалу потоком свіжого екстрагенту і створювала різницю концентрацій речовин, що екстрагуються у сировину, і екстрагенту. Перколяцію закінчували одержанням приблизно десятих об'ємів (у залежності від властивостей сировини) витяжки стосовно маси завантаженої сировини [3].

Температура процесу становила 20-25 °С. В отриманому витягу визначали кількість екстрактивних речовин використовуючи експрес-аналізатор «SARTORIUS MA-150» [4]

На рисунку 3.1 наведена залежність виходу екстрактивних речовин залежно від концентрації та виду екстрагенту.

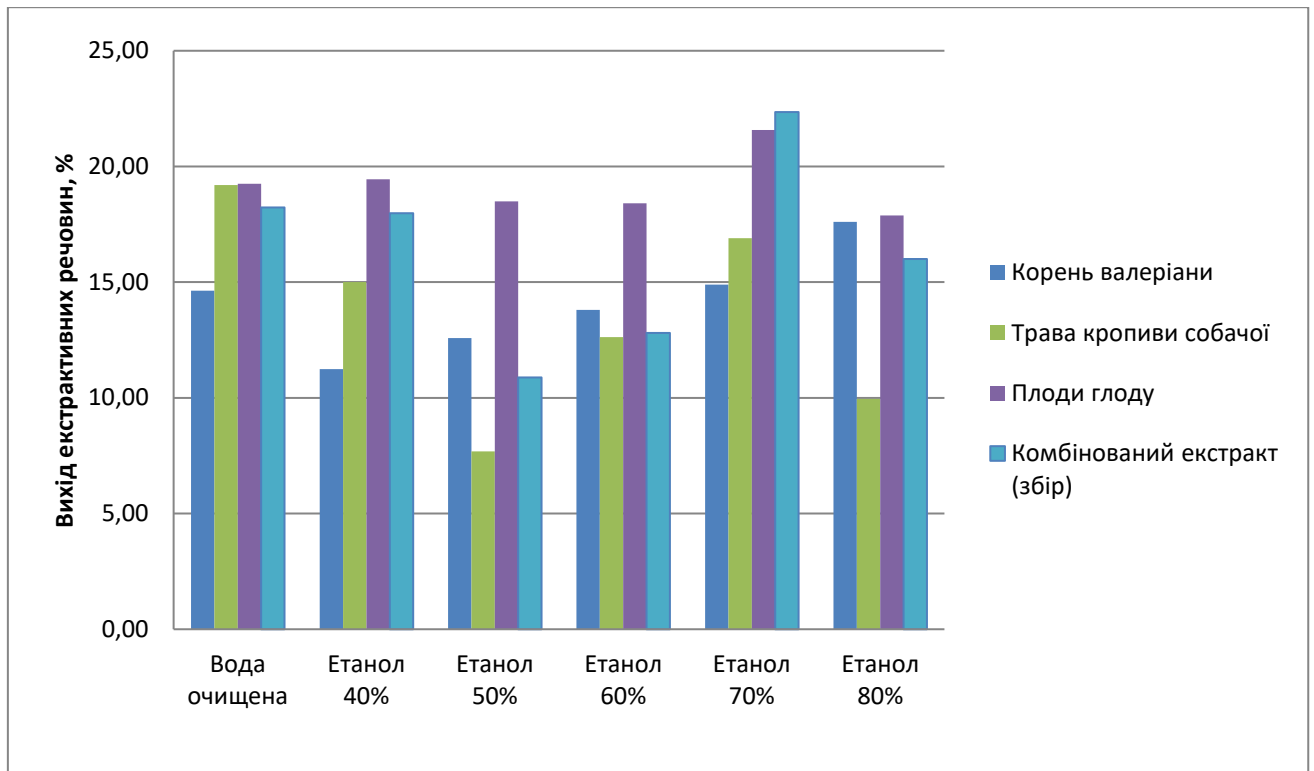


Рис. 3.1. Вихід екстрактивних речовин залежно від виду та концентрації екстрагенту

Згідно отриманих даних (рис. 3.1) видно, що максимальний вихід екстрактивних речовин спостерігається при екстрагуванні сировини етанолом в концентрації 70 %. Саме при цій концентрації спирту вихід екстрактивних речовин максимальний. У випадку з коренями валеріани та травою кропиви собачої – дещо вищі показники виходу екстрактивних речовин має використання етанолу в концентрації 80 % та води очищеної, відповідно, але вони знаходяться в межах статистичної похибки з виходом екстрактивних речовин при використанні етанолу 70 %.

При аналізі результатів сумарного екстракту видно, що використання спирту 70 % призводить до максимального виходу екстрактивних речовин із суміші ЛР.

Таким чином, в подальших дослідженнях з вибору оптимальної технології екстракції в умовах роботи із сумішшю ЛРС, що має седативну дію було використано етанол 70 %.

3.2. Визначення кратності екстракції

За проведеними попередніми експериментальними дослідженнями визначено оптимальний екстрагент, який сприятиме ефективному вивільненню діючих речовин із ЛРС седативної дії (як моносладів, так і комбінованого складу у рівних пропорціях).

Подальшим дослідженням стало визначення кратності екстракції, на основі визначення максимального виходу екстрактивних речовин.

Для визначення оптимальних умов екстрагування було одержано сумарний екстракт та витяжки індивідуальної ЛРС з використанням методу перколяції. Кожен з екстрактів/витяжок відбирався фракційно з кроком DER 1:1 (drug extract ratio – співвідношення вихідного матеріалу до одержаного екстракту).

Вміст сухого залишку (A_n , г) в окремих порціях рідких екстрактів V_n , вміст сухого залишку (B_n , г) в сумарних екстрактах V_{n+1} , одержаних екстрагентом при відповідному співвідношенні сировина : екстракт, вихід екстрактивних речовин (абсолютно сухого екстракту) (D_n , %) з екстрагованої сировини на кожній зі стадій екстрагування відповідним екстрагентом при відповідному співвідношенні сировина : екстракт, розраховували за методикою, наведеною в розділі 2. Характер зміни визначених критеріїв оцінки процесу в динаміці зміни співвідношення сировина : екстракт залежно від типу використаного екстрагенту наведено на прикладі ЛРС, що входить до складу складного екстракту седативної дії (табл. 3.3 – 3.6).

Згідно отриманих даних кількість екстрактивних речовин, що переходять при екстрагуванні у витяжку зростає поступово до 3 зразка. Аналізуючи витяжки від 4 і до 10, можна побачити, що кількість екстрактивних речовин та сухого залишку змінюється незначною мірою; перколяція з отриманням витяжок більше 3-4 призведе до збільшення витрат екстрагенту і зменшення виходу діючих речовин на весь об'єм екстрагенту.

Таблиця 3.3

Визначення виходу екстрактивних речовин у плодах глоду

№	DER	Об'єм окремої порції екстракту V_n , мл	Об'єм сумарного екстракта V_{n+1} на стадії, мл	Показник аналізатора вологості	Вміст сухого залишку, ω_n , %	Вміст сухого залишку, A_n , г	Вміст сухого залишку, B_n , г	Вміст сухого залишку, C_n , %	Вихід екстрактивних речовин, D_n , %
1	1:1	50	50,00	6,11	12,22	6,11	6,11	12,22	12,22
2	1:2	50	100,00	5,58	11,16	5,58	11,69	11,69	23,38
3	1:3	50	150,00	4,85	9,70	4,85	16,54	11,03	33,08
4	1:4	50	200,00	2,11	4,22	2,11	18,65	9,33	37,30
5	1:5	50	250,00	1,01	2,02	1,01	19,66	7,86	39,32
6	1:6	50	300,00	0,74	1,48	0,74	20,40	6,80	40,80
7	1:7	50	350,00	0,24	0,48	0,24	20,64	5,90	41,28
8	1:8	50	400,00	0,15	0,30	0,15	20,79	5,20	41,58
9	1:9	50	450,00	0,10	0,20	0,10	20,89	4,64	41,78
10	1:10	50	500,00	0,09	0,18	0,09	20,98	4,20	41,96

Аналізуючи отримані дані, можна стверджувати, що кількість екстрактивних речовин, які переходять при екстрагуванні у витяжку зростає поступово до 3-4 зразка. Перколяція з отриманням витяжок більше 4 приведе до збільшення виходу екстрагенту лише приблизно на 10 %, тоді як підвищення виходу екстрактивних речовин з 2 по 3 витяжку склало 28 %. Аналіз даних екстракції показав, що суттєве зменшення переходу екстрактивних речовин у витяжку відбувається після зразка № 3. Тим самим можна стверджувати про ефективну кратність екстракції – 3.

Згідно отриманих даних кількість екстрактивних речовин, що переходять при екстрагуванні у витяжку зростає поступово до 4 зразка. Аналізуючи витяжки від 4 і до 10, можна побачити, що кількість екстрактивних речовин та сухого залишку змінюється незначною мірою; перколяція з отриманням витяжок більше 4 призведе до збільшення витрат екстрагенту і зменшення виходу діючих речовин на весь об'єм екстрагенту.

Таблиця 3.4

Визначення виходу екстрактивних речовин у коренів валеріани

№	DER	Об'єм окремої порції екстракту V_n , мл	Об'єм сумарного екстракта V_{n+1} стадії, мл	Показник аналізатора вологості	Вміст сухого залишку, ω_n , %	Вміст сухого залишку, A_n , г	Вміст сухого залишку, B_n , г	Вміст сухого залишку, C_n , %	Вихід екстрактивних речовин, D_n , %
1	1:1	50	50,00	4,12	8,24	4,12	4,12	8,24	8,24
2	1:2	50	100,00	3,98	7,96	3,98	8,10	8,10	16,20
3	1:3	50	150,00	3,55	7,10	3,55	11,65	7,77	23,30
4	1:4	50	200,00	2,02	4,04	2,02	13,67	6,84	27,34
5	1:5	50	250,00	1,58	3,16	1,58	15,25	6,10	30,50
6	1:6	50	300,00	1,35	2,70	1,35	16,60	5,53	33,20
7	1:7	50	350,00	1,21	2,42	1,21	17,81	5,09	35,62
8	1:8	50	400,00	1,00	2,00	1,00	18,81	4,70	37,62
9	1:9	50	450,00	0,81	1,62	0,81	19,62	4,36	39,24
10	1:10	50	500,00	0,25	0,50	0,25	19,87	3,974	39,74

Таблиця 3.5

Визначення виходу екстрактивних речовин в траві кропиви собачої

№	DER	Об'єм окремої порції екстракту V_n , мл	Об'єм сумарного екстракта V_{n+1} стадії, мл	Показник аналізатора вологості	Вміст сухого залишку, ω_n , %	Вміст сухого залишку, A_n , г	Вміст сухого залишку, B_n , г	Вміст сухого залишку, C_n , %	Вихід екстрактивних речовин, D_n , %
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	1:1	50	50,00	3,85	7,70	3,85	3,85	7,70	7,70
2	1:2	50	100,00	3,21	6,42	3,21	7,06	7,06	14,12
3	1:3	50	150,00	2,99	5,98	2,99	10,05	6,70	20,10
4	1:4	50	200,00	2,05	4,10	2,05	12,10	6,05	24,20
5	1:5	50	250,00	1,25	2,50	1,25	13,35	5,34	26,70
6	1:6	50	300,00	0,80	1,60	0,80	14,15	4,72	28,30
7	1:7	50	350,00	0,51	1,02	0,51	14,66	4,19	29,32
8	1:8	50	400,00	0,32	0,64	0,32	14,98	3,75	29,96
9	1:9	50	450,00	0,21	0,42	0,21	15,19	3,38	30,38
10	1:10	50	500,00	0,09	0,18	0,09	15,28	3,06	30,56

З урахуванням необхідності отримання складного екстракту, що складається з комплексу БАР з трьох рослин, було проведено дослідження з визначення кратності екстракції комплексної сировини, куди в рівному об'ємі (по 33,3 %) були введені подрібнені корені валеріани, трава кропиви собачої та плоди глоду. Умови екстракції (перколяції) були ідентичні умовам екстракції (перколяції) кожної окремої сировини, сумарна маса наважки складала 50,0 г. Отримані дані щодо виходу екстрактивних речовин наведено в табл. 3.7.

Згідно даних табл. 3.6, ефективною кратністю екстракції є 3. При продовженні екстракції кількість екстрактивних речовин та сухого залишку в сумарному комплексі значно не підвищується. Була сформована таблиця (табл. 3.8) за всією сировиною, що використовувалася для досліджень із зазначенням оптимальної кратності екстракції, кількісного значення екстрактивних речовин та вмісту сухого залишку.

Таблиця 3.6

**Визначення виходу екстрактивних речовин у складному екстракті
седативної дії**

№	DER	Об'єм окремої порції екстракту V_n , мл	Об'єм сумарного екстракта V_{n+1} стадії, мл	Показник аналізатора вологості	Вміст сухого залишку, ω_n , %	Вміст сухого залишку, A_n , г	Вміст сухого залишку, B_n , г	Вміст сухого залишку, C_n , %	Вихід екстрактивних речовин, D_n , %
1	1:1	50	50,00	5,85	11,70	5,85	5,85	11,70	11,70
2	1:2	50	100,00	3,60	7,20	3,60	9,45	9,45	18,90
3	1:3	50	150,00	2,89	5,78	2,89	12,34	8,23	24,68
4	1:4	50	200,00	1,50	3,00	1,50	13,84	6,92	27,68
5	1:5	50	250,00	1,28	2,56	1,28	15,12	6,05	30,24
6	1:6	50	300,00	0,59	1,18	0,59	15,71	5,24	31,42
7	1:7	50	350,00	0,47	0,94	0,47	16,18	4,62	32,36
8	1:8	50	400,00	0,30	0,60	0,30	16,48	4,12	32,96
9	1:9	50	450,00	0,29	0,58	0,29	16,77	3,73	33,54
10	1:10	50	500,00	0,21	0,42	0,21	16,98	3,40	33,96

Згідно з отриманими даними екстракції сировини для досягнення ефективного виходу екстрактивних речовин кратність має бути від 3 до 4. Проведені дослідження вказують на те, що оптимальною кратністю екстракції при екстрагуванні методом фільтраційної перколяції складного екстракту є 3 і

подальше підвищення кратності екстракції не впливає суттєво на вихід екстрактивних речовин та БАР.

Таблиця 3.7

Аналіз кратності екстракції досліджуваної сировини

Сировина	Ефективна кратність екстракції	Вміст сухого залишку, ω_n , %	Вміст сухого залишку, V_n , г	Вихід екстрактивних речовин, D_n , %
Плоди глоду	3	9,70	16,54	33,08
Корені валеріани	3	7,10	11,65	23,30
Трава кропиви собачої	3	5,98	10,05	20,10
Сумарна витяжка	3	5,78	12,34	24,68

Отже, на підставі отриманих результатів експериментальних досліджень, можемо навести розробленого складного екстракту, що мають наступні технологічні параметри виробництва, а саме:

Збір седативної дії, що включає в себе витяжку зі взятої у рівних пропорціях такої сировини: корені валеріани лікарської (*Valeriana officinalis*), плоди глоду (*Crataegus*), трави кропиви собачої. Екстракт отримують методом перколяції з кратністю екстракції рівною 3; екстрагент етанол – 70 %. За результатами фізико-хімічних досліджень, кількість екстрактивних речовин в отриманому екстракті має складати не менше 20,0 %.

3.3 Технологія отримання екстракту

Таким чином можемо представити технологічну схему отриманого комбінованого екстракту (рис. 3.2).

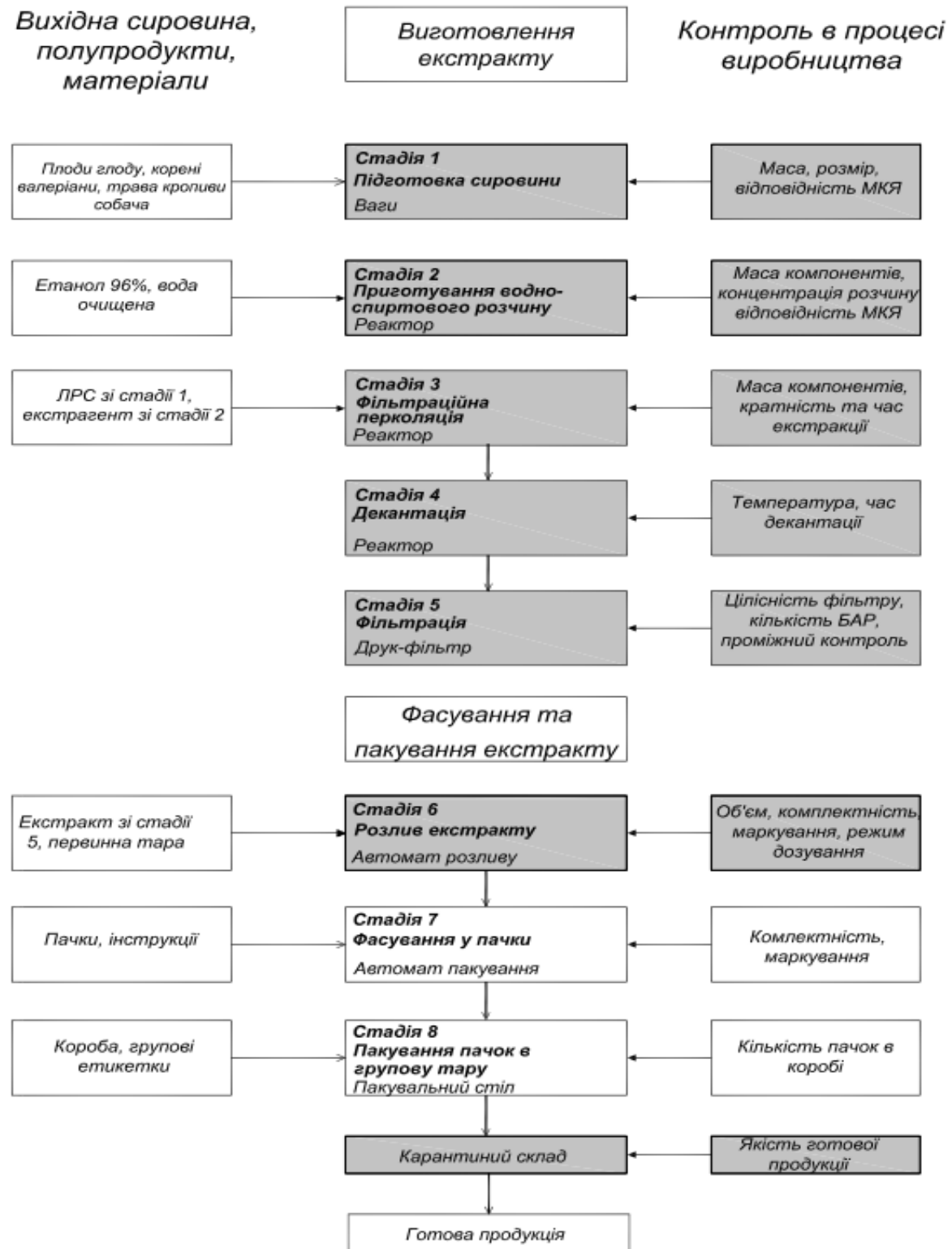


Рис. 3.2 – Технологічна схема отримання екстракту

Підготовка виробництва. Підготовку виробництва виконують згідно із заводськими умовами відповідно до стандартних операційних процедур та технологічних інструкцій.

У виробництві використовують сировину, що пройшла попередній контроль відділу контролю якості та відповідає всім показникам МКЯ.

Сировину і допоміжні матеріали зберігають на складах на піддонах або стелажах за назвами, за вибухонебезпечними і токсикологічними властивостями відповідно до вимог Правил пожежної безпеки для підприємств з виробництва лікарських засобів. Відбір проб здійснюють згідно із СОП «Порядок відбору проб вихідної сировини» на складі сировини в спеціально відведеному приміщенні класу D, обладнаному припливно-втяжною вентиляцією.

Стадія 1. Підготовка сировини. Сировина, що використовується для отримання екстракту, перевіряється на відповідність вимогам МКЯ.

За необхідності ЛРС подрібнюється за допомогою млинів (дезмембратори, дезінтегратори), просіюється і після зважування передається у збірниках на стадію 3 «Фільтраційна перколяція».

Стадія 2. Приготування водно-спиртового розчину. Як екстрагент використовують етанол заданої концентрації. Для отримання екстракту седативної дії використовуємо етанол 70 % концентрації.

Етанол заданої концентрації одержують шляхом змішування спирту етилового ректифікату з водою очищеною. Отриманий екстрагент передають на стадію 3 «Фільтраційна перколяція».

Стадія 3. Фільтраційна перколяція. Для екстрагування сировини зі стадії 2 використовують етанол заданої концентрації. Перед проведенням процесу перколяції сировину розміщують у перколяторі та заливають розрахованою кількістю екстрагенту до «дзеркала». Настоюють протягом 24 год при кімнатній температурі. Екстрагування сировини проводять фільтраційним методом при кімнатній температурі за розрахованою

кратністю екстракції відповідно до DER. Одержану водно-спиртову витяжку передають на стадію 4.

Стадія 4. Декантація. Декантацію водно-спиртової витяжки проводять у збірнику, що обладнаний оболонкою для охолодження. Водно-спиртовий екстракт декантують при температурі 3-5 °С не менше однієї доби для отримання прозорої рідини. Після відстоювання водно-спиртовий екстракт передають за допомогою вакуума на стадію фільтрації.

Стадія 5. Фільтрація. Відстояну витяжку фільтрують під вакуумом на фільтраційній устатковині, використовуючи в якості фільтруючого матеріалу бельтинг.

Стадії 6-7. Розлив, пакування та маркування готової продукції. Операцію розливу та пакування рідкого екстракту виконують на автоматах для фасування та на пакувальному столі.

Контроль якості готової продукції (у лабораторії відділу контролю якості) здійснюють згідно з МКЯ.

За необхідністю після проведення стадії фільтрації можуть використовувати стадію згущення витягу (з метою отримання густого екстракту) та стадії згущення та сушки (за умов отримання сухого екстракту).

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Експериментальними дослідженнями визначено ефективний екстрагент для моно- та комбінованих екстрактів. Оптимальним екстрагентом для екстракту седативної дії є етанол 70 % (об/об).

2. Проведені фармакотехнологічні дослідження з визначення кратності екстракції складних екстрактів за допомогою фракційного аналізу DER 1 : 1 (drug extract ratio) та аналізу екстрактивних речовин у витяжках надали вичерпну інформацію про ефективну кратність екстракції, що дорівнює 3.

3. За результатами досліджень кількість екстрактивних речовин в отриманому екстракті седативної дії екстрактивних речовин – 20,0 % при використанні в якості екстрагента етанолу 70% та кратності екстракції – 3.

4. Представлено опис технології отримання рідкого екстракта седативної дії.

ВИСНОВКИ

В кваліфікаційній роботі вирішено питання визначення кратності екстракції та ефективного екстрагента при проведенні екстракції методом фільтраційної перколяції (екстракції) наступної лікарської рослинної сировини: коренів валеріани, плодів глоду та трави кропиви собачої.

1. Проаналізовано та узагальнено дані літератури щодо основних аспектів фітопрепаратів, як комбінованих, так і індивідуальних видів ЛРС. Установлено значну роль лікарських засобів рослинного походження у комплексній терапії захворювань нервових розладів.

2. За аналізом даних Державного реєстру лікарських засобів встановлено, що вітчизняний фармацевтичний ринок досліджуваних препаратів, характеризується сприятливим середовищем для споживачів.

3. Визначено наповненість фармацевтичного ринку України моно- та комбінованими препаратами на основі лікарської рослинної сировини для лікування нервових та стресових розладів.

4. Експериментальними дослідженнями визначено ефективний екстрагент для кожної із лікарської рослинної сировини та сумарного комбінованого екстракта. Оптимальним екстрагентом для витяжок седативної дії є етанол 70 % (об/об).

5. Проведеними фармакотехнологічними дослідженнями з визначення кратності екстракції складних екстрактів за допомогою фракційного аналізу DER 1:1 (drug extract ratio) та аналізу наявності екстрактивних речовин у витяжках визначено, що кількість екстрактивних речовин в отриманому екстракті седативної дії повинна складати 20,0 %, а ефективною кратністю екстракції є 3.

6. Представлено опис технології отримання рідкого екстракту комбінованого складу, що включає в себе корені валеріани, плоди глоду та трави кропиви собачої у рівних співвідношеннях.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Белей С. Я., Грошовий Т. А. Вивчення оптимальних умов екстрагування та одержання сухого екстракту подорожника ланцетовидного. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 2. С.22-25.
2. Берестова С. І., Ковальов В. М., Ковальов С. В. Фенольні сполуки листя хмелю звичайного. *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики*. 2006. Т. 1, Вип. 15. С. 167–172.
3. Бойко М. М., Зайцев О. І. Вивчення кінетики поглинання екстрагенту під час процесу екстрагування з лікарської рослинної сировини. *Вісник фармації*. 2008. № 2 (54). С. 17–20.
4. Васенда М. М. Сучасний стан виробництва фітопрепаратів. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 4. С. 143-147.
5. Васенда М. М., Белей Н. М., Демчук М. Б. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 1. *Фармацевтичний часопис*. 2009. № 4. С. 77-80.
6. Гарна С. В., Ветров П. П., Георгіянц В. А. Взаємозв'язок основних технологічних параметрів рослинної сировини. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2012. № 1. С.54-57.
7. Григорчук О. Ю., Тихонов О. І., Грошовий Т. А. Вплив режимів екстракції на вихід діючих речовин суплідь хмелю. *Вісник фармації*. 2002. № 3. С. 47–50.
8. Гризодуб А. И. Стандартизованные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств. *Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств* : в 3-х т. / под ред. чл.-кор. НАН Украины В. П. Георгиевского. Харьков : НТМТ, 2011. Т. 3. 520 с.
9. Гриценко О. М. Технологічні аспекти ефективності фітозасобів. *Фітотерапія. Часопис*. 2008. № 1. С. 53-63.
10. Гудзенко А. В., Цуркан О. О., Ковальчук Т. В. Вітчизняний ринок

багатокомпонентних лікарських засобів рослинного походження: аналіз стану, структура та перспективи розвитку. *Фармац. журн.* 2012. № 1. С. 8–12.

11. Гудзенко А. В., Цуркан О. О., Ковальчук Т. В. Реалізація сучасних підходів до стандартизації полікомпонентних фітопрепаратів. *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2012. Т. 30, № 5. С. 99-106.

12. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.

13. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.

14. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.

15. Державний реєстр лікарських засобів України: Інформаційний фон. URL: <http://www.drlz.kiev.ua/>. (дата звернення: 20.11.2020)

16. Дослідження з розробки рідкого екстракту бронхолітичної дії / О. С. Кухтенко, Н. Ю. Бевз, Є. В. Гладух, Г. П. Кухтенко. *Соціальна фармація в охороні здоров'я.* 2018. Т. 4, № 4 С. 12–18.

17. Дячок В. В. Науково-теоретичні основи екстрагування лікарської рослинної сировини : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра. техн. наук. Київ, 2010. 41 с.

18. Дячок В. В., Ятчишин Ю. Й. Про коефіцієнт дифузії при екстрагуванні рослинної сировини. *Вопросы химии и химической технологии.* 2013. № 1. С. 47-49.

19. Зелиско Д. С., Кравчук Ж. Н. Современные требования к качеству и стандартизации лекарственного растительного сырья. *Агроекологічний*

журнал. 2016. № 2. С. 49-59.

20. Ідентифікація та визначення кількісного вмісту біологічно активних речовин у рослинному комбінованому екстракті кардіотонічної дії / О. С. Кухтенко, Н. Ю. Бевз, Г. П. Кухтенко, Є. В. Гладух. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин* : матеріали III Міжнар. наук.–практ. internet-конф., Харків, 26–28 листоп. 2018 р. Х. : НФаУ, 2018. С. 124.

21. Компендиум. Лекарственные препараты. URL: <https://compendium.com.ua/atc/> (дата обращения: 02.08.2018).

22. Куркина А. В. Актуальные аспекты стандартизации лекарственного растительного сырья, содержащего флавоноиды. *Бюллетень сибирской медицины*. 2011. № 5. С. 150–154.

23. Кухтенко А. С., Гладух Е. В. Исследование технологических параметров получения настойки бронхолитического действия. *Вестник ЮКМА «Хабаршысы»*. 2017. Т. 4 (77). С. 82–86.

24. Кухтенко А. С., Гладух Е. В., Назаркина В. Н. Фармакоэкономическая оценка лекарственных средств для лечения стенокардии и неврозов. *Рецепт*. 2017. Т. 20, № 4. С. 516–523.

25. Кухтенко О. С., Гладух Є. В. Визначення кратності екстракції рослинної сировини кардіотонічної дії. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : зб. наук. пр., м. Харків, 18 листоп. 2016 р. Харків : НФаУ, 2016. С. 348–350.

26. Кухтенко О.С., Чорновол О.Ю., Манський О.А., Кухтенко Г.П. Визначення параметрів екстракції комплексу лікарської рослинної сировини. Матеріали XIII Міжнародної науково-методичної інтернет-конференції «Сучасні концепції викладання природничих дисциплін у медичних освітніх закладах». 25.11.2020, Харків, ХНМУ. С. 109 -110.

27. Куценко С. А. Обґрунтування вибору екстрагенту для екстрагування багатокомпонентної суміші лікарської рослинної сировини для лікування варикозної хвороби вен. *Актуальні питання фармацевтичної і*

медичної науки та практики. 2012. № 1. С. 10–12.

28. Куценко С. А., Рубан О. А. Дослідження показників якості лікарської рослинної сировини настойки «Венотон». *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2013. № 2. С. 49–51.

29. Мінарченко В. М., Бутко А. Ю. Дослідження вітчизняного ринку лікарських засобів рослинного походження. *Фармацевтичний журнал*. 2017. № 1. С. 30-36.

30. Належні практики у фармації : практикум для студентів вищих мед. і фарм. навч. закладів 3-4 рівнів акредитації спец. «Фармація» / Н. І. Гудзь та ін. Вінниця : Нова Книга, 2013. 367 с.

31. Настанова. Лікарські засоби Фармацевтична розробка (ICH Q8) СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. / М. Ляпунов та ін. ; Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції». 42 с. URL: <http://www.koleso-to.narod.ru/quality/farmrazrab.pdf> (дата звернення: 02.04.2019).

32. Омельченко П. С., Гладух Є. В. Визначення технологічних параметрів собачої кропиви трави, яка є основою густого та сухого екстрактів. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2014. Вип. 23, кн. 4. С. 345–349.

33. Перцев І. М., Пімінов О. Х., Слободянюк М. М. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків. Вінниця : Нова книга, 2007. 725 с.

34. Світова флора седативних лікарських рослин, сучасний асортимент їх препаратів в Україні та доцільність створення нових засобів / С. А. Данилов та ін. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2011. № 5. С. 88–89.

35. Современные седативные фитопрепараты / И. В. Воскобойникова и др. *Российские аптеки*. 2005. № 12. С. 40–43.

36. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна, І. М. Владимірова, Н. Б. Бурд та ін. – Харків : «Друкарня Мадрид», 2016. – 580 с.

37. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : у 2 ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., переробл. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 2. 638 с.
38. Фармакогнозія : базовий підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. (фармац. ф-ів) IV рівня акредитації / В. С. Кисличенко та ін. ; за ред. В. С. Кисличенко. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2015. 736 с.
39. Фармацевтична енциклопедія / гол. ред. ради В.П. Черних. 2-ге вид. Київ : МОРІОН, 2010. С. 415, 416.
40. A overview of supercritical fluid extraction for herbal drugs / Karale Chandrakant et al. *Pharmacologyonline*. 2011. № 2. P. 575–596.
41. Ahmad I., Aqil F., Owais M. Modern Phytomedicine Turning Medicinal Plants into Drugs. Weinheim : Wiley, 2006. 405 p.
42. Antioxidative properties of *Plantago lanceolata* L. extracts evaluated by chemiluminescence method / C. Nichita et al. *AgroLife Scientific Journal*. 2016. Vol. 5, № 2. P. 95–102.
43. Assessment report on *Plantago lanceolata* L., folium. EMA/HMPC/437859/2010 / European Medicines Agency ; Committee on Herbal Medicinal Products. 2011. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-plantago-lanceolata-l-folium_en.pdf (Date of access: 12.01.2019).
44. British Pharmacopoeia. 12th ed. London : HMSO, 2014. 1796 p.
45. Comparative chemical attributes of native North American hop, *Humulus lupulus* var. *lupuloides* E. Small / R. Hampton et al. *Phytochemistry*. 2002. № 61. P. 855–862.
46. Comparative histological analysis of some vegetal products obtained from *Plantago* L. genus / M. B. Pașca et al. *Analele Universității din Oradea, Fascicula: Protecția Mediului*. 2016. Vol. 26. P. 85–92.
47. Evaluation of aldose reductase inhibition and docking studies of some secondary metabolites, isolated from *Origanum vulgare* L. ssp. *hirtum* / C. Koukoulitsa et al. *Bioorg. Med. Chem*. 2006. № 14 (5). P. 1653–1659.

48. Faleiro L., Miguel G., Gomes S. Antibacterial and antioxidant activities of essential oils isolated from *Thymbra capitata* L. (Cav.) and *Origanum vulgare* L. *J. Agric. Food Chem.* 2005. Vol. 53, № 21. P. 8162–1868.
49. Herbal antitussives and expectorants – a review / S. Gairola. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research.* 2010. Vol. 5, № 2. P. 5–9.
50. Kyslychenko V. S., Dyakonova Ya. V. The quantitative determination of fructosans in *Echinacea pallida*'s roots. *7th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds.* Tashkent, 2007. P. 248.
51. Moisture-activated dry granulation – Part II: the effects of formulation ingredients and manufacturing-process variables on granulation quality attributes / I. Ullah et al. *Pharmaceutical technology.* 2009. Vol. 33, № 12. P. 42–51.
52. Optimization of ultrasound-assisted extraction of artemisinin from *Artemisia annua* L. by response surface methodology / Haihui Zhang et al. *Journal Separation Science and Technology.* 2014. Vol. 49. P. 673–681.
53. Phytochemicals: extraction, isolation, and identification of bioactive compounds from plant extracts / A. Altemimi et al. *Plants.* 2017. № 6. 23 p.
54. Prenyl flavonoids from *Humulus lupulus* / J. F. Stevens et al. *Phytochem.* 1997. № 44. P. 1575–1585.
55. The comparison of antioxidative kinetics in vitro of the fluid extract from maidenhair tree, motherwort and hawthorn / J. Bernatoniene et al. *Acta Pol. Pharm.* 2009. Vol. 66, № 4. P. 415–421.

ДОДАТКИ

Додаток А

Рослинні лікарські засоби за класифікацією N05C M Інші снодійні та седативні засоби

№ п/п	Назва/лікарська форма	Склад діючих речовин	Заявник
1	ПЕРСЕН® КАРДІО капсули тверді, 200 мг/160 мг по 8 капсул у блістері; по 2 блістери у картонній коробці	1 капсула містить трави пасифлори сухий екстракт (<i>Passiflora incarnata</i> L., herba extractum, siccum) (5-7:1) (екстрагент – етанол 60 % (об/об)), що еквівалентно 200 мг нативного екстракту, та листя і квіток глоду сухий екстракт	Алвоген Мальта Оперейшенс (РОУ) Лтд, Мальта
2	СОННІКС® таблетки, вкриті оболонкою, по 15 мг	1 таблетка містить доксиламіну сукцинату 15 мг	ТОВ "АСТРАФАРМ", Україна
3	СЕДАСЕН капсули, по 40 капсул	1 капсула містить 50 мг валеріани екстракту сухого; 25 мг м'яти перцевої екстракту сухого; 25 мг м'яти лимонної (меліси) екстракту сухого	"СПЕРКО УКРАЇНА", Україна
4	ПУСТИРНИКА НАСТОЙКА настойка у флаконах	1 флакон містить настойки пустирника трави (<i>Herba Leonuri</i>) (1:5) (екстрагент – етанол 70 %) 25 мл або 40 мл, або 50 мл, або 100 мл	ПП "Кілафф", Україна
5	МЕЛІСИ ТРАВА трава по 50 г у пачках з внутрішнім пакетом;	1 пачка містить меліси трави (<i>Melissae herba</i>) – 50 г; 1 фільтр-пакет містить меліси трави (<i>Melissae herba</i>) – 1,5 г	ПрАТ ФФ "Віола", Україна
6	КАРВЕЛІС краплі оральні, розчин по 30 мл, по 50 мл, по 100 мл у флаконі	10 мл препарату містять: екстракт із суміші листя, квітів і плодів глоду; екстракт трави собачої кропиви; екстракт листя меліси; екстракт кореня валеріани	ПРОФАРМА Інтернешнл Трейдінг Лімітед, Мальта
7	КВАЙТ® розчин оральний по 100 мл у флаконі	1 мл розчину містить: екстракт складний заспокійливий, густий із суміші суцвіття глоду, шишок хмелю, трави звіробою, листя меліси, трави пасифлори, квіток бузини чорної, коріння валеріани; гуайфенезин	ПАТ "Фармак", Україна
8	СЕДІСТРЕС таблетки по 10 таблеток	1 таблетка містить: сухого екстракту пасифлори, етилового ефіру бромізовалеріанової кислоти 10,2 мг	ТОВ "АСІНО УКРАЇНА", Україна
9	ПЕРСЕН® НАЙТ капсули тверді	1 капсула містить екстракт пасифлори (трави) сухий; екстракт валеріани (коріння) сухий	Алвоген Мальта Оперейшенс (РОУ) Лтд, Мальта
10	ФІТОСЕДАН збір по 1,5 г у фільтр-пакеті	1 г збору містить пустирника трави, материнки трави, чебрецю трави, валеріани кореневищ з коренями, буркуну трави	ПрАТ "Ліктрави", Україна
11	КОРВАЛТАБ ЕКСТРА таблетки, вкриті плівковою оболонкою,	1 таблетка містить гвайфенезину 100 мг, доксиламіну гідроген сукцинату 3,5 мг, етилового ефіру альфа-бромізовалеріанової кислоти 8,2 мг	ТОВ "АСІНО УКРАЇНА", Україна
12	ПІВОНІЇ НАСТОЙКА настойка по 100 мл у флаконах або банках	1 флакон або банка препарату містить настойки трави, кореневищ з коренями півонії незвичайної	Приватне акціонерне товариство "Біолік", Україна

Продовження Додатку А

13	ВАЛЕВІТ таблетки, вкриті оболонкою	екстракт валеріани водноспиртовий сухий, екстракт листя меліси сухий	Фармацевтише фабрік Монтавіт ГмбХ, Австрія
14	ТРИВАЛУМЕН-ЗДОРОВ'Я ФОРТЕ капсули, по 10 капсул у блістері; по 2 блістери в пачці	1 капсула містить збору седативного екстракту сухого, збір седативний містить траву кропиви собачої, шишки хмелю звичайного, листя м'яти перцевої, кореневища з коренями валеріани, корені та кореневища солодки	ТОВ "ФАРМЕКС ГРУП", Україна
15	СОН-НАЙТ таблетки, вкриті плівковою оболонкою,	1 таблетка містить: доксиламіну сукцинату 15,00 мг	ТОВ "Харківське ФП "Здоров'я народу", Україна
16	ДОКСИЛАМІН-КРЕВЕЛЬ краплі оральні, розчин	1 мл (22 краплі) містить доксиламіну сукцинату 25 мг	Кревель Мойзельбах ГмбХ, Німеччина
17	ПУСТИРНИК-ВІШФА настоянка для орального застосування	1 флакон містить настоянки собачої кропиви трави (<i>Leonuri cardiacae herba</i>) (1:5) (екстрагент – етанол 70 %) – 25 мл	ТОВ "ДКП "Фармацевтична фабрика", Україна
18	СОН-НАЙТ таблетки шипучі по 15 мг	1 таблетка містить: доксиламіну сукцинату 15 мг	ТОВ «ФК "Здоров'я», Україна
19	ВАМЕЛАН капсули м'які	1 капсула м'яка містить: екстракту валеріани (коренів); екстракту листя меліси сухого; екстракту листя м'яти перцевої сухого	УОРЛД МЕДИЦИН ЛІМІТЕД, Британія
20	КВАЙТ® ЗАСПОКІЙЛИВИЙ таблетки, вкриті плівковою оболонкою	1 таблетка містить: екстракт кореневища валеріани водно-спиртовий; екстракт листя меліси сухий, екстракт трави пасифлори сухий	ПАТ "Фармак", Україна
21	СЛПЗОН® таблетки, вкриті плівковою оболонкою	1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 15 мг доксиламіну гідроксиду	КРКА, д.д., Ново место, Словенія
22	ГПНОС® таблетки, вкриті оболонкою	1 таблетка, вкрита оболонкою, містить доксиламіну сукцинату 15 мг	ПрАТ "ФФ "Дарниця", Україна
23	КАРДІОСЕД краплі оральні	1 мл настоянки (1 : 5–6) з суміші ЛРС: кореневищ з коренями валеріани, плодів глоду, трави пустирника, трави меліси	АТ "Лубнифарм", Україна
24	СЕДАФІТОН® краплі оральні	1 мл крапель містить: настоянки плодів глоду подрібнених, настоянки валеріани коренів, настоянки трави пустирника	ПрАТ "ФІТОФАРМ", Україна
25	НОВО-ПАСИТ таблетки, вкриті оболонкою	1 таблетка містить: екстракту Ново-Паситу сухого (квітки бузини, листя та квітки глоду, трава звіробою, трава меліси, трава пасифлори, шишки хмелю, корінь валеріани	ТОВ "Тева Україна", Україна
26	ЗАСПОКІЙЛИВИЙ ЗБІР № 2 збір по 50 г або по 75 г у пачці	1 г збору містить: пустирника трави, хмелю шишок, м'яти перцевої листя, валеріани кореневищ з коренями, солодки коренів	ПрАТ ФФ "Віола", Україна
27	ПУСТИРНИКА ТРАВА трава, по 50 г або по 100 г у пачках фільтр-пакетів у пачці	1 пачка містить трави пустирника (<i>Leonuri cardiacae herba</i>) – 50 г або 100 г; 1 фільтр-пакет містить трави пустирника (<i>Leonuri cardiacae herba</i>) – 1,5 г	ПрАТ ФФ "Віола", Україна

Продовження Додатку А

28	ПЕРСЕН® ФОРТЕ капсули тверді	1 капсула містить екстракту валеріани (коренів); екстракту листя меліси сухого; екстракту листя м'яти перцевої сухого (Алвоген Мальта Оперейшенс (РОУ) Лтд, Мальта
29	ПІВОНІЇ НАСТОЙКА настойка по 50 мл	настойки рівних співвідношень трави півонії ухильної, кореневищ та коренів півонії ухильної	ТОВ "Тернофарм", Україна
30	ФІТОСЕД® настойка, по 100 мл	100 мл препарату містять настойки з суміші лікарської рослинної сировини «Фітосед®» глоду плоди, собачої кропиви трава, хмелю шишки, вівса плоди, меліси лікарської трава, коріандру плоди, буркуну трава	ПАТ "Хімфармзавод "Червона зірка", Україна
31	ПУСТИРНИКА НАСТОЙКА настойка для орального застосування	настойка собачої кропиви трави (<i>Leonuri cardiacae herba</i>) (1:5) (екстрагент – етанол 70 %)	ТОВ "ДКП "Фармацевтична фабрика", Україна
32	ТРИВАЛУМЕН капсули по 10 капсул у блістері; по 2 блістери у пачці	1 капсула містить тривалумену (екстракт сухий суміші валеріани коренів, м'яти перцевої листя, бобівника трилистого листя, хмелю супліддя у співвідношенні, у перерахунку на суху речовину – 356 мг	ПАТ "НВЦ "Борщагівський ХФЗ", Україна
33	СЕДАФІТОН® таблетки № 24	1 таблетка містить: валеріани кореневищ з коренями екстракту густого, пустирника трави екстракту густого, глоду плодів екстракту густого	ПРАТ "ФІТОФАРМ", Україна
34	СЕДАФІТОН® ФОРТЕ капсули	1 капсула містить: валеріани кореневищ з коренями екстракту густого, пустирника трави екстракту густого, глоду плодів екстракту густого	ПРАТ "ФІТОФАРМ", Україна
35	СЕДАСЕН ФОРТЕ капсули	1 капсула містить валеріани екстракту сухого, м'яти перцевої екстракту сухого, меліси	Спільне українсько- іспанське підприємство "Сперко Україна", Україна
36	АЛОРА® сироп	5 мл сиропу містять рідкого екстрату пасифлори 694,444 мг	НОБЕЛ ІЛАЧ САНАЇ ВЕ ТІДЖАРЕТ А.Ш., Туреччина
37	АЛОРА® таблетки	1 таблетка містить сухий екстрат пасифлори 100 мг	НОБЕЛ ІЛАЧ САНАЇ ВЕ ТІДЖАРЕТ А.Ш., Туреччина
38	МЕНОВАЛЕН капсули	1 капсула містить валеріани комплексу ліпофільного, м'яти перцевої комплексу ліпофільного	ПАТ "НВЦ "Борщагівський ХФЗ", Україна
39	РЕЛАКСИЛ капсули тверді	1 капсула містить валеріани 0,8 % сухого водно-спиртового екстракту, м'яти перцевої екстракту сухого, меліси лікарської екстракту сухого	АТ "КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД", Україна
40	СОНМІЛ таблетки	1 таблетка містить доксиламіну сукцинат 15 мг	АТ "КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД", Україна

Продовження Додатку А

41	ПУСТИРНИКА ТРАВА трава різано-пресована по 100 г у пачках	1 пачка містить пустирника трави (Leonuri herba) 100 г	ПрАТ "Ліктрави", Україна
42	ЗАСПОКІЙЛИВИЙ ЗБІР № 2 (СЕДАТИВНИЙ) збір	1 г збору містить: пустирника трави, хмелю шишок, м'яти перцевої листя, валеріани кореневищ з коренями, солодки коренів	ПрАТ "Ліктрави", Україна
43	ФЛОРА еліксир для орального застосування	100 мл еліксиру містять екстракту рідкого з лікарської рослинної сировини: буркуну трави; солодки коренів; нагідок квіток; розторопші плямистої плодів; коріандру плодів	ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна
44	ПУСТИРНИКА НАСТОЙКА настойка	1 флакон містить настойки трави пустирника (Tinctura Leonuri) (1:5) (екстрагент – етанол 70 %) - 25 мл або 50 мл	ПрАТ ФФ "Віола", Україна
45	ПУСТИРНИКА НАСТОЙКА настойка	1 флакон містить настойки трави пустирника (Herbae Leonuri) (1:5) (екстрагент – етанол 70 %) 25 мл або 30 мл	ДП "Агрофірма "Ян" приватного підприємства "Ян", Україна
46	ПУСТИРНИКА НАСТОЙКА настойка	1 флакон містить настойки собачої кропиви трави (Leonuri cardiacaе herba) (1:5) (екстрагент – етанол 70 %) 25 мл або 50 мл	ПАТ "Біолік", Україна
47	ПУСТИРНИКА ТРАВА трава, по 50 г у пачках	Пустирника трава (Leonuri herba)	ПрАТ "Ліктрави", Україна
48	ДОНОРМІЛ таблетки шипучі	1 таблетка містить доксиламіну сукцинату 15 мг	УПСА САС, Франція
49	ДОНОРМІЛ таблетки, вкриті оболонкою	1 таблетка містить доксиламіну сукцинату 15 мг	УПСА САС, Франція
50	СОНДОКС® таблетки по 0,015 г	1 таблетка містить доксиламіну сукцинат (у перерахуванні на безводну речовину) - 0,015 г	ПАТ "Хімфармзавод "Червона зірка", Україна
51	ПУСТИРНИКА НАСТОЙКА настойка	1 флакон містить настойки трави пустирника (Leonuri cardiacaе herba) (1:5) (екстрагент – етанол 70 % (об/об)) 25 мл	АТ "Лубнифарм", Україна
52	ФІТОСЕД® капсули	1 капсула містить суміш лікарської рослинної сировини "Фітосед®": глоду плоди, собачої кропиви трава, хмелю шишки, вівса плоди, меліси лікарської трава, коріандру плоди, буркуну трава	ПАТ "Хімфармзавод "Червона зірка", Україна
53	СЕДАВІТ® таблетки	1 таблетка містить Седавіту® екстракту густого, вітаміну В6, вітаміну РР; Седавіту® екстракту густого містить із суміші: кореневищ з коренями валеріани, плодів глоду, трави звіробою, листя м'яти перцевої, шишок хмелю	ПАТ "Київмедпрепарат", Україна
54	ДОРМІПЛАНТ таблетки, вкриті плівковою оболонкою	1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить екстракт кореня валеріани, екстракт листя меліси	Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина

Продовження Додатку А

55	ПУСТИРНИКА НАСТОЙКА настойка	1 флакон містить настойки трави пустирника (Leonuri herba) (1 : 5) (екстрагент–етанол 70 %) 25 мл	ПРАТ "ФІТОФАРМ", Україна
56	ПУСТИРНИКА ТРАВА трава фільтр-пакетів у пачці з картону	1 пачка містить пустирника трави (Leonuri cardiacaе herba) 50 г або 100 г; 1 фільтр-пакет містить пустирника трави (Leonuri cardiacaе herba) 1,5 г	АТ "Лубнифарм", Україна
57	ПУСТИРНИКА НАСТОЙКА настойка	1 флакон містить настойки трави пустирника (tinctura herbae Leonuri) (1:5) (екстрагент – етанол 70 %) 25 мл	ТОВ "Тернофарм", Україна
58	ПІВОНІЇ НАСТОЙКА настойка,	1 флакон містить настойки півонії незвичайної трави, кореневищ із коренями	ТОВ "ДКП "Фармацевтична фабрика", Україна
59	ВАЛОКОРМІД краплі оральні	25 мл препарату містять: настойки валеріани кореневищ з коренями; настойки конвалії трави; настойки беладони листя; натрію броміду; ментолу рацемічного	ТОВ "ДКП "Фармацевтична фабрика", Україна
60	ВАЛОКОРМІД краплі оральні	1 мл препарату містить: валеріани настойки, конвалії настойки, красавки настойки, натрію броміду, ментолу	ТОВ "Тернофарм", Україна
61	ФЛОРИСЕД-ЗДОРОВ'Я капсули	1 капсула містить збору седативного екстракту сухого (збір містить траву кропиви собачої, шишки хмелю звичайного, листя м'яти перцевої, кореневища з коренями валеріани, корені і кореневища солодки)	ТОВ "ФК "Здоров'я", Україна
62	ФЛОРИСЕД-ЗДОРОВ'Я ФОРТЕ капсули	1 капсула містить збору седативного екстракту сухого (екстрагент – вода очищена) (збір седативний містить траву кропиви собачої, шишки хмелю звичайного, листя м'яти перцевої, кореневища з коренями валеріани, корені і кореневища солодки)	ТОВ "ФК "Здоров'я", Україна
63	ФЛОРИСЕД-ЗДОРОВ'Я сироп	5 мл сиропу містять збору седативного екстракту сухого (екстрагент – вода очищена) [збір седативний містить траву кропиви собачої, шишки хмелю звичайного, листя м'яти перцевої, кореневища з коренями валеріани, корені і кореневища солодки]	ТОВ "ФК "Здоров'я", Україна
64	МЕЛІСИ ТРАВА трава	меліси трава (Melissae herba)	ПРАТ "Ліктрави", Україна
65	СЕДАВІТ® розчин оральний	Седавіт® екстракт рідкий з суміші ЛРС: валеріани кореневища з коренями, глоду плоди, звіробою трава, м'яти перцевої листя, хмелю шишки; піридоксину гідрохлорид (вітамін В6) – 0,6 мг; нікотинамід (вітамін РР) – 3,0 мг	ПАТ "Галичфарм", Україна
66	ПІВОНІЇ НАСТОЙКА настойка	1 флакон містить настойки (1:10) півонії	ПАТ "Хімфармзавод "Червона зірка", Україна
67	НА СОН таблетки, вкриті оболонкою	1 таблетка містить сухий екстракт кореневищ із коренями валеріани; сухий екстракт шишок хмелю	ПРАТ "Технолог", Україна

Продовження Додатку А

68	ПЕРСЕН® таблетки, вкриті оболонкою коробці	1 таблетка містить екстракту валеріани (коренів) екстракту листя меліси сушого; екстракту листя м'яти перцевої сушого	Алвоген Мальта Оперейшенс (РОУ) Лтд, Мальта
69	КЛІМАПІН® настойка по 100 мл	100 мл настойки містять: глоду плоди, хмелю шишки; собачої кропиви трава, кропиви листя, шавлії листя, материнки трава, беладонни листя	ПАТ "Хімфармзавод "Червона зірка", Україна
70	СКРІПТА настойка	100 мл настойки з суміші рослинної сировини «Скріпта» глоду плоди, хмелю шишки, собачої кропиви трава, кропиви листя, шавлії листя, материнки трава, беладонни листя	ПАТ "Хімфармзавод "Червона зірка", Україна
71	БЕЛІСА краплі оральні	1 мл препарату містить екстракту суміші: пасифлори трави; липи квіток; материнки трави; шавлії листя ; меліси трави	ТОВ "ДКП "Фармацевтична фабрика", Україна
72	НОВО-ПАСИТ розчин оральний	1 мл розчину містить: екстракту для Ново-Паситу рідкого трава звіробою, трава пасифлори, корінь валеріани, листя та квітки глоду, шишки хмелю, трава меліси, квітки бузини, гвайфенезину	Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд., Ізраїль
73	ВАЛЕРІАНА ФОРТЕ таблетки, вкриті плівковою оболонкою,	1 таблетка містить валеріани екстракту густого	ПАТ "Галичфарм", Україна
74	АЛЛУНА таблетки, вкриті плівковою оболонкою,	1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою містить: екстракту з <i>Valeriana officinalis L., radix</i> (коріння валеріани), сушого нативного екстракту з шишок хмелю	Амакса Фарма ЛТД, Велика Британія
75	ВАЛЕМОНТ таблетки, вкриті оболонкою	екстракт валеріани водноспиртовий сухий	Фармацевтіше фабрік Монтавіт ГмбХ, Австрія
76	НОКСОН таблетки, вкриті плівковою оболонкою,	1 таблетка містить валеріани екстракту водно-спиртового сушого	ПАТ "Київмедпрепарат", Україна
77	ВАЛЕРІАНКА-ВІШФА настойка	1 флакон містить настойки валеріани коренів (<i>Valerianae radix</i>) (1:5)	ТОВ "ДКП "Фармацевтична фабрика", Україна
78	ВАЛЕРІАНА ФОРТЕ таблетки, вкриті плівковою оболонкою	1 таблетка містить валеріани коренів екстракту густого (<i>Valerianae radix extractum spissum</i>)	ТОВ "Тернофарм", Україна
79	ВАЛЕРІАНИ КОРЕНЕВИЩА З КОРЕНЯМИ у пачках	1 пачка містить кореневища з коренями валеріани лікарської (<i>Valerianae radix</i>) – 50 г; 1 фільтр-пакет містить кореневища з коренями валеріани лікарської (<i>Valerianae radix</i>) – 1,5 г	ПрАТ Фармацевтична фабрика "Віола", Україна
80	ВАЛЕРІАНИ НАСТОЙКА настойка	1 флакон містить настойки кореневищ з коренями валеріани (<i>Rhizomata cum radicibus Valerianae</i>) (1:5) (екстрагент – етанол 70 %)–25 мл або 50 мл.	ПрАТ Фармацевтична фабрика "Віола", Україна
81	ВАЛЕРІАНИ НАСТОЙКА настойка	1 флакон містить настойки валеріани коренів (<i>Valerianae radix</i>) (1:5) (екстрагент – етанол 70 %) – 25 мл	ТОВ "ДКП "Фармацевтична фабрика", Україна

Продовження Додатку А

82	ВАЛЕРИКА капсули	1 капсула містить валеріани коренів (Valerianae Radix) порошок – 350 мг	ПАТ "НВЦ "Борщагівський ХФЗ", Україна
83	ВАЛЕРІАНА настойка	1 флакон містить настойки валеріани (Tincturae Valerianae) (1:5)	АТ "Лубнифарм", Україна
84	ВАЛЕРІАНИ КОРЕНЕВИЩА З КОРЕНЬМИ у пачках	1 пачка містить валеріани кореневища з коренями (rhizomata cum radicibus valerianae) 50 г	АТ "Лубнифарм", Україна
85	ВАЛЕРІАНИ КОРЕНЕВИЩА З КОРЕНЬМИ у пачках	1 пачка містить: валеріани кореневищ з коренями (Valerianae rhizomata cum radicibus)	ПрАТ "Ліктрави", Україна
86	ВАЛЕРІАНИ НАСТОЙКА настойка	1 флакон містить настойки коренів валеріани (Radicis Valerianae) (1:5) (екстрагент – етанол 70 %) 25 мл або 30 мл	Підприємство "Агрофірма "Ян" ПП "Ян", Україна
87	ВАЛЕРІАНИ НАСТОЙКА настойка	1 флакон містить настойки валеріани коренів (Valerianae Radix) (1 : 5) (екстрагент – етанол 70 %) 25 мл або 50 мл	ПАТ "Біолік", Україна
88	ВАЛЕРІАНИ НАСТОЙКА настойка	1 флакон містить настойки валеріани коренів (Valerianae radix) (1:5) (екстрагент – етанол 70 %) 25 мл	ПРАТ "ФІТОФАРМ", Україна
89	ВАЛЕРІАНИ ЕКСТРАКТ таблетки, вкриті оболонкою	1 таблетка містить екстракту валеріани коренів (Valerianae radix) густого (екстрагент – етанол 40 %) (у перерахуванні на кислоту ізовалеріанову не менше 0,004 г) – 20 мг	ПРАТ "ФІТОФАРМ", Україна
90	ВАЛЕРІАНИ НАСТОЙКА настойка	1 флакон містить настойки з кореневищ та коренів валеріани	ТОВ "Тернофарм", Україна
91	ВАЛЕРІАНА таблетки, вкриті оболонкою	1 таблетка містить валеріани екстракту сухого (valerianae radix) (5-8:1) (екстрагент: водно-спиртовий розчин) 30 мг	АТ "Софарма", Болгарія
92	ВАЛЕРІАНИ ЕКСТРАКТ таблетки, вкриті оболонкою	1 таблетка містить валеріани кореневища з коренями (valerianae radix) екстракт густий (1:2) (екстрагент – етанол 40 % (об/об)) – 20 мг	АТ "Лубнифарм", Україна
93	ДЕКСДОР концентрат для розчину для інфузій	1 мл містить: дексмететомідину гідрохлорид 118 мкг, що еквівалентно 100 мкг дексмететомідину	Оріон Корпорейшн, Фінляндія
94	ДЕКСМЕДЕТОМІДИНУ ГІДРОХЛОРИД розчин для ін'єкцій	1 мл розчину містить: дексмететомідину гідрохлорид 118 мкг, що еквівалентно 100 мкг дексмететомідину	ТОВ "Юрія-Фарм", Україна
95	ДЕКСМЕДЕТОМІДИН ЕВЕР ФАРМА концентрат для розчину для інфузій	1 мл розчину містить 118,2 мкг дексмететомідину гідрохлориду, що еквівалентно 100 мкг дексмететомідину	ЕВЕР Валінджект ГмбХ, Австрія
96	МИРОДЕКС концентрат для розчину для інфузій	1 мл містить дексмететомідину гідрохлорид 118 мкг, що еквівалентно 100 мкг дексмететомідину	ТОВ "РОКЕТ- ФАРМ", Україна

Продовження Додатку А

97	ДЕКСМЕДЕТОМІДИН КАЛЦЕКС концентрат для розчину для інфузій	1 мл розчину містить дексмететомідин 100 мкг (у вигляді дексмететомідину гідрохлориду 118 мкг)	АТ "Калцекс", Латвія
98	ПУСТИРНИК таблетки	1 таблетка містить: пустирника трави екстракт густий	АТ "Лубнифарм", Україна
99	БІОСОН таблетки, вкриті плівковою оболонкою	1 таблетка містить сухого екстракту пасифлори, доксиламіну гідроген сукцинату 3,75 мг	ТОВ "АСІНО УКРАЇНА", Україна

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний
Кафедра Технологій фармацевтичних препаратів
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри технологій
фармацевтичних препаратів

Олександр КУХТЕНКО
«22» вересня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Наталії ГЛЯНЕНКО

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Визначення параметрів екстракції лікарського збору», керівник кваліфікаційної роботи: Олександр КУХТЕНКО, д. фарм. н., професор, затверджений наказом НФаУ від «01» листопада 2022 року №238
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: Обґрунтування параметрів екстракції (кратності) при дослідженні збору лікарської рослинної сировини та окремих його компонентів: коренів валеріани, плодів глоду, трави кропиви собачої. Аналіз фармацевтичного ринку седативних засобів.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ, огляд літератури, об'єкти та методи дослідження, експериментальна частина.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць - , рисунків -

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		Завдання видав	Завдання прийняв
1	Олександр КУХТЕНКО, завідувач кафедри технологій фармацевтичних препаратів	23.09.2022	20.10.2022
2	Олександр КУХТЕНКО, завідувач кафедри технологій фармацевтичних препаратів	05.10.2022	08.11.2022
3	Олександр КУХТЕНКО, завідувач кафедри технологій фармацевтичних препаратів	10.10.2022	10.12.2022

7. Дата видачі завдання 22 вересня 2022 _____

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Огляд літератури	Вересень 2022	виконано
2	Планування експерименту	Жовтень 2022	виконано
3	Проведення експерименту	Жовтень-грудень 2022	виконано
4	Оформлення результатів та подання роботи до ЕК	грудень 2022	виконано

Здобувач вищої освіти _____

Наталія ГЛЯНЕНКО

Керівник кваліфікаційної роботи _____

Олександр КУХТЕНКО

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 238
по Національному фармацевтичному університету

від 01 листопада 2022 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2023 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Гляненко Наталія Миколаївна	Визначення параметрів екстракції лікарського збору	Determination of the parameters of the extraction of the medical fee	проф. Кухтенко О. С.	доц. Кран О. С.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

Вірно: пров. фахівець деканату

Н. В. Фоменко

ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти**

№ 111175 від «13» січня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Гляненко Наталії Миколаївни, _____ курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Визначення параметрів екстракції лікарського збору / Determination of the parameters of the extraction of the medical fee», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (компіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

8%

16%

ВІДГУК

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
Наталії ГЛЯНЕНКО**

на тему: «Визначення параметрів екстракції лікарського збору»

Актуальність теми. На сьогодні, не дивлячись на значний асортимент сучасних оригінальних та генеричних синтетичних препаратів, лікарські засоби на основі лікарської рослинної сировини (ЛРС) не втрачають свого актуального значення в медичній практиці. Особливу актуальність має створення лікарських форм у вигляді комбінованих фітопрепаратів, які проявляють комплексну різноманітну фармакологічну дію. Застосування різних технологічних підходів до проведення процесу екстракції ЛРС (примусова екстракція, мацерація, перколяція, використання компресії-декомпресії, ультразвукової екстракції тощо) потребують визначення основних технологічних параметрів виробництва.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Під час виконання експериментальних досліджень із визначення параметрів екстракції застосовуючи фільтраційну перколяцію, було визначено, як впливає кратність екстракції на вихід екстрактивних речовин в моноекстрактах та в зборах (комбінованих екстрактах).

Оцінка роботи. Робота виконана на високому теоретичному та експериментальному рівні із використанням сучасним методів досліджень. Кваліфікаційна робота оформлена з дотриманням норм та правил встановлених у НФаУ.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ, а її виконавець заслуговує високої позитивної оцінки.

Науковий керівник _____

Олександр КУХТЕНКО

«07» грудня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу рівня вищої освіти магістр спеціальності 226 Фармація, промислова фармація

Наталії ГЛЯНЕНКО

на тему: «Визначення параметрів екстракції лікарського збору»

Актуальність теми. Терапевтична активність лікарського засобу на основі рослинної сировини залежить не тільки від самої сировини, але і від технології отримання і виділення активних компонентів для їх подальшого застосування в розроблених готових лікарських формах. Особливо важлива технологія отримання діючих речовин (комплексів активних речовин) при розробці препаратів комбінованих складів (зборів), що включають кілька видів лікарської рослинної сировини. Тому дослідження з вибору основних параметрів екстракції для запропонованої суміші лікарської рослинної сировини є актуальною темою.

Теоретичний рівень роботи. Кваліфікаційна робота виконана на високому теоретичному та практичному рівні із застосуванням сучасних методів дослідження при аналізі методу екстракції (фільтраційної перколяції) та експериментально обґрунтована.

Пропозиції автора по темі дослідження. Здобувачем вищої освіти проаналізовано метод екстрагування обраної лікарської рослинної сировини. Автором запропоновано ефективний екстрагент та кратність екстракції при застосуванні методу перколяції, що дасть змогу отримати готовий продукт із високою концентрацією екстрактивних речовин.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. У роботі наведені детальні експериментальні дослідження із обґрунтування визначення екстрагенту та методу екстракції. Досліджено вплив кратності екстракції на вихід екстрактивних речовин в моно- та комбінованих екстрактах (зборах). Дану роботу можна розглядати як розробку технології отримання екстрактивних препаратів із проведенням оптимальних умов

екстрагування. Результати експериментальних робіт можуть бути впроваджені у серійне промислове виробництво.

Недоліки роботи. У роботі зустрічаються поодинокі невдалі вислови, русизми, незначні зауваження по оформленню.

Загальний висновок і оцінка роботи. У цілому робота виконана на високому рівні, з логічним викладенням матеріалу та обговоренням. Оформлення роботи відповідає вимогам НФаУ до випускних кваліфікаційних робіт. Роботу рекомендовано до захисту в ЕК НФаУ.

Рецензент

доц. Олександра КРАН

«15» грудня 2022 р.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Витяг з протоколу

засідання кафедри технологій фармацевтичних препаратів НФаУ
№ 6 від 21 грудня 2022 року

Голова: завідувач кафедри, доктор фарм. наук, проф. Кухтенко О. С.

Секретар: к. фарм. н., доц. Січкара А. А.

ПРИСУТНІ: зав. каф., проф. Кухтенко О. С., доц. Безрукавий Є. А., доц. Кутова О. В., доц. Ляпунова О. О., доц. Манський О. А., доц. Ніколайчук Н. О., доц. Сайко І. В., доц. Січкара А. А., доц. Солдатов Д. П., доц. Трутаєв С. І., ас. Сердюк Є.В.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Про представлення до захисту в Екзаменаційну комісію кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти випускного курсу НФаУ 2023 року випуску

СЛУХАЛИ: Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційної роботи на тему Визначення параметрів екстракції лікарського збору

здобувача вищої освіти випускного курсу Фс18(4,5з)-02б групи НФаУ 2023 року випуску

ГЛЯНЕНКО Наталії

(прізвище, ім'я та по батькові)

Науковий (-ві) керівник (-ки) д.фарм.н., проф. КУХТЕНКО Олександр

Рецензент к.фарм.н., доц. КРАН Олександра

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти 5 курсу Фс18(4,5з)-02б групи ГЛЯНЕНКО Наталію

(прізвище, ім'я та по батькові)

на тему Визначення параметрів екстракції лікарського збору

Голова

завідувач кафедри,
д. фарм. н., проф.

Олександр КУХТЕНКО

_____ (підпис)

Секретар

к. фарм. н., доц.

Антоніна СІЧКАР

_____ (підпис)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувачка вищої освіти Наталія ГЛЯНЕНКО до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Визначення параметрів екстракції лікарського збору»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Наталія ГЛЯНЕНКО виконала кваліфікаційну роботу на високому рівні, з логічним викладенням матеріалу та обговоренням, оформлення роботи відповідає вимогам НФаУ до випускних кваліфікаційних робіт. Дана кваліфікаційна робота може бути рекомендована до захисту у ЕК НФаУ.

Керівник кваліфікаційної роботи

Олександр КУХТЕНКО

«07» грудня 2022 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувачка вищої освіти Наталія ГЛЯНЕНКО допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри
Технологій фармацевтичних препаратів

Олександр КУХТЕНКО

«21» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії

« 09 » лютого 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,
доктор фармацевтичних наук, проф.

_____ /Лена ДАВТЯН/