

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**фармацевтичний факультет
кафедра технологій фармацевтичних препаратів**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«ОТРИМАННЯ І ДОСЛІДЖЕННЯ ВОДНОГО
ЕКСТРАКТУ В УМОВАХ КОМПЛЕКСНОЇ ПЕРЕРОБКИ
КВІТІВ КАЛЕНДУЛИ ЛІКАРСЬКОЇ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фс18(4,5з)-03а
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Анна БАБИЧ

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
технологій фармацевтичних препаратів

к.техн. н., доцент Ольга КУТОВА

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри
фармакогнозії, д.фарм.н., проф. Олег КОШОВИЙ

АНОТАЦІЯ

В роботі наведено дослідження щодо опрацювання технології одержання водного екстракту шроту після виробництва настойки календули. Робота складається з наступних частин: вступ, огляд літератури, вибір методів дослідження, експериментальна частина, загальні висновки, перелік використаних літературних джерел, загальний обсяг роботи 43 сторінок, містить 4 таблиць, 3 рисунків, 22 джерел літератури.

Ключові слова: екстракція, екстракт, сировина, перколяція

ANNOTATION

The paper presents research on the development of the technology of obtaining an aqueous extract of meal after the production of calendula tincture. 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 43 pages, contains 4 tables, 3 figures, 22 literature sources.

Key words: extraction, extract, raw material, percolation

ЗМІСТ

Вступ	5
1 Сучасний стан досліджень квіток календули і питання раціональної переробки цінної лікарської сировини	8
1.1 Характеристика та вміст БАР в екстрактах календули лікарської	11
1.2 Дослідження методів екстрагування лікарської рослинної сировини	18
1.3 Стадії процесу екстрагування	21
1.4 Основні чинники впливу на повноту і швидкість екстрагування	22
1.5 Екстрагенти, що застосовуються для отримання густих і сухих екстрактів. Вимоги до екстрагентів, характеристика	27
2 Об'єкти та методи дослідження	29
2.1 Об'єкти дослідження	29
2.2 Методи дослідження	31
3 Експериментальна частина	34
3.1 Порівняльний аналіз фотохімічного складу квіток календули і їх шроту	34
3.2 Технологія водного екстракту з квіток календули в умовах мало- відхідної переробки сировини	35
Висновки	43
Список використаних джерел	44
Додатки	47

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АК – аскорбінова кислота

БАР – біологічно-активні речовини

БАС – біологічно активні сполуки

ВЕШКК – водний екстракт шроту квітів календули

ВМС – високомолекулярні сполуки

ДФУ – державна фармакопея України

ЛР – лікарські рослини

ЛРС –лікарська рослинна сировина

ПОЛ – пероксидне окислення ліпідів

ФП - фітопрепарати

ВСТУП

Актуальність теми. При виробництві настоянок і рідких екстрактів сотні тонн шроту лікарської рослинної сировини (ЛРС) як і раніше залишаються незатребуваними, незважаючи на вміст в них цінних біологічно активних речовин (БАР). Обумовлена їх значна наявність в шроті ЛРС, головним чином, двома причинами по-перше, низькою ефективністю використовуваних у виробництві сумарних фітопрепаратів способів екстрагування, що ледве досягає 70% виснаження сировини по цільових БАР, і, по-друге, відносною селективністю використовуваних в цьому випадку екстрагентів найчастіше використовуваний для отримання витягань у виробництві настоянок і рідких екстрактів 70% спирт етиловий не здатний або не повністю витягає з ЛРС багато БАР. Виходячи з цього виникає необхідність удосконалення використовуваних на фармацевтичних фабриках технології і, що шрот ЛРС може служити реальним джерелом додатково отримуваних фітопрепаратів і, одночасно, бути об'єктом маловідхідної переробки сировини. Можливість і доцільність використання шроту ЛРС було підтверджено окремими дослідженнями. В той же час, вони більшою мірою торкалися фармакогностичного дослідження шроту ЛРС, а не його вивчення з технологічних позицій.

Визнаючи важливість і доцільність створення маловідхідної переробки сировини, слід не упускати з виду зв'язану з нею і не менш значуще завдання по наданню отримуваним при її реалізації продуктам зручної для прийому форми як невід'ємної умови втілення даної ідеї в кінцеву практичну область. Представляється в цьому плані прогресивною розробка для фітопрепаратів не лише традиційних і найбільш прийнятних з урахуванням дозувань і специфіки їх властивостей лікарських форм, таких як гранули. Посилують цінність подібних лікарських форм включення до їх складу різних активних добавок, що оптимізують медико-біологічні властивості основного рослинного компонента, що вигідно відрізняє такі композиційні продукти від монопрепаратів.

У зв'язку з викладеним вище, видавалося актуальним дослідження по вдосконаленню технології настоянки календули, отриманню з шроту квіток календули в умовах маловідхідної переробки сировини водного екстракту і створенню на його основі оптимальних лікарських форм.

Мета дослідження : Метою дослідження була розробка водного екстракту з шроту квіток календули в умовах маловідхідної технології і його пероральних лікарських форм.

Задачі дослідження. Досягнення поставленої мети припускало рішення наступних завдань

- досліджувати шрот квіток календули, що залишається після виробництва настоянки календули відносно гідрофільних БАР;

- запропонувати стандарт якості на квітки календули для можливості їх використання за маловідхідною технологією переробки

- розробити оптимальну технологію водного екстракту з шроту квітів календули в умовах маловідхідного виробництва

- запропонувати ефективнішу технологію настоянки календули замість використовуваної нині на фармацевтичних фабриках і провести коригування норм її якості

Об'єкт дослідження - В якості об'єктів досліджень були використані квітки календули і настоянка календули, що відповідають фармакопейним вимогам, а також шрот що залишається після отримання з квіток настоянки і рекуперації спирту у фабричних чи лабораторних умовах.

Предмет дослідження – методи екстрагування лікарської рослинної сировини.

Методи дослідження – Фармакопейні методи визначення основних характеристик екстрактів.

Практичне значення отриманих результатів (за наявності) - Для оцінки якості квіток календули і їх шроту запропоновані методики кількісного визначення в них різних груп БАР, в тому числі суми і окремих фракцій полісахаридів На підставі проведених комплексних досліджень отриманий

сумарний фітопрепарат - екстракт з шроту квіток календули з використанням води для екстрагування, що має імуностимулюючу активність. Розроблена технологія водного екстракту з квіток календули після отримання з них настоянки прийнятна для реалізації у виробничих умовах фармацевтичних фабрик.

З метою розширення асортименту лікарських форм імуностимулюючої дії для продукту маловідхідної переробки квіток календули розроблений склад і технологія гранул.

Елементи наукових досліджень (за наявності) - Теоретично обгрунтована і експериментально підтверджена доцільність отримання водного екстракту з рослинного шроту, що залишається після виробництва настоянки календули. Визначений якісний і кількісний склад основних груп гідрофільних БАР шроту квіток календули і водного екстракту з нього. Запропонована технологічна схема маловідхідної переробки квіток календули, що дозволяє в одному виробничому циклі отримувати послідовно настоянку календули і водний екстракт імуностимулюючої дії. Розроблений стандарт якості квіток календули, що передбачає їх використання для отримання продуктів за маловідхідною технологією. Запропонована ефективніша технологія вакуум-фільтраційного екстрагування квіток календули замість перколювання у виробництві настоянки календули.

Апробація результатів дослідження і публікації (за наявності) – участь у конференції з написанням тез на «V Міжнародній науково-практичній internet-конференції «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин», НФаУ, кафедра фармакогнозії, 23-25 листопада 2022 р. (м. Харків, Україна).

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаної літератури та доповнень. Зміст роботи викладено на 43 сторінках основного тексту і містить 4 таблиць і 3 рисунків.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ДОСЛІДЖЕНЬ КВІТОК КАЛЕНДУЛИ І ПИТАННЯ РАЦІОНАЛЬНОЇ ПЕРЕРОБКИ ЦІННОЇ ЛІКАРСЬКОЇ СИРОВИНИ

У житті людини рослини мають дуже велике значення. Адже повітря, яким ми дихаємо, їжа, яку їмо, нерозривно пов'язані з рослинами. Рослини необхідні для життя людини, так як виділяють кисень, потрібний для дихання, ними харчуються домашні, дикі тварини. Навіть хижаки залежать від них, так як їх жертви зазвичай травоядні тварини. Трави, дерева, чагарники покривають землю щільним живим килимом, захищаючи її від пересихання. Рослини також використовують як сировину для промисловості, будівництва, медицини. Лікарські рослини застосовувалися людиною в медицині і мали винятково велике значення. Ми знаємо на сьогоднішній день, що фармацевтична промисловість виробляє величезну кількість різних препаратів хімічного походження. Однак, незважаючи на появу нових ліків, стрімко зростає кількість захворювань. Виникає парадокс - чим більше людина бореться з хворобами, тим більше їх з'являється. Повсюдне захоплення фармакохімії дало суперечливі результати: з одного боку, хімічні препарати діють максимально точно і швидко, але з іншого - практично всі дуже токсичні і не в змозі відновити порушені функції органів без негативного впливу на інші органи.

Нині в медичній практиці важливе місце належить лікарським засобам рослинного походження, оскільки вони мають широкий спектр біологічної дії, що дозволяє використовувати їх для профілактики і лікування багатьох захворювань.

Між тим потреба населення, можливості розширення застосування фітопрепаратів (ФП) в медичній практиці задовольняються далеко не повністю, головним чином із-за неефективної переробки лікарської рослинної сировини (ЛРС) і дефіциту деяких його видів. У зв'язку з цим особливого значення набувають дослідження по створенню ефективних, цілеспрямованих технологій

у виробництві фітохімічних лікарських засобів з метою комплексного використання ЛРС, досягнення вищих виходів, розширення спектру витягваних БАР і ресурсозберігання.

Ці проблеми можна вирішити, розробляючи прогресивні технології переробки ЛРС, що забезпечують максимальне витягання біологічно активних речовин (БАР).

Єдина альтернатива лікуванню хімічними препаратами - фітотерапія, яка має на увазі застосування натуральних біологічно активних речовин (БАР), що містяться в рослинах. В основному це органічні сполуки, що мають хорошу біодоступність і фармакологічну ефективність. До недавнього часу витяг біологічно активних речовин (БАР) з рослинної сировини здійснювалося переважно двома способами. Перший спосіб - за допомогою кип'ятіння, при якому більшість корисних речовин руйнувалося. Другий спосіб вилучення БАР передбачав застосування розчинників. Розчинниками служать різні хімічні речовини, такі як спирти, ефіри і т. Д. Найпоширеніші з них - етанол, хлороформ, ацетон, бутанол, етилацетат. Процес екстракції (вилучення активних речовин з рослинної сировини) має на увазі наступні стадії: 1) Занурення рослинної сировини в розчинник; 2) Витяг виснаженого сировини з розчинника, що містить БАР; 3) Видалення розчинника і отримання екстракту (причому цей процес часто супроводжується значним і тривалим нагріванням). Обидва способи вилучення БАР мають ряд негативних наслідків: 4) В готовому продукті-екстракті є залишки розчинника, а лєвова частка розчинників є токсичними. 5) Так як рослинна клітина залишається цілою і непроникною для більшості розчинників, з сировини витягується максимум 30-40% необхідних з'єднань. 6) Розчинник витягує тільки один клас речовин: спирт - спирторозчинні речовини; вода - водорозчинні; ацетон - жиророзчинні і т. д. А решта речовини, які також володіють чималим терапевтичним ефектом, залишаються витягнутими і викидаються. 7) Речовини, що мають великі розміри молекул, взагалі не екстрагуються з сировини (білки, амінокислоти і т. Д.). 8) Активні речовини, що знаходяться у зв'язаному стані з мо-

лекулами білка, не витягаються з сировини і залишаються небажаними. 9) Подрібнення рослинної сировини на механічних дробарках без охолодження супроводжується локальним нагріванням сировини до температури 300 ° C, а це, в свою чергу, згубно практично для всіх біологічно активних речовин. Через такого ряду недоліків, проблема виділення БАР з рослин стала такою складною в хімії та медицині. Хімічний і біологічний склад більшості рослин вивчений мало. З одного боку, це пов'язано з недостатньою увагою, яка приділяється фітохімії, а з іншого - з різноманітністю світу рослин, хімічний склад якого істотно залежить від кліматично-географічних особливостей регіону зростання, сезонних і річних циклів розвитку рослин. Кожна рослина, в тому числі і лікарський, містить одне або кілька специфічних діючих речовин. Біоактивні сполуки містяться у продуктах природного та синтетичного походження, за умови підтвердження їхньої безпеки для споживання людиною, і вони мають специфічні метаболічні або фізіологічні механізми дії. Рівні біоактивних сполук у плодах залежать від таких факторів, як сорт, умови вирощування, умови зберігання та транспортування. Біоактивні сполуки можна використовувати як харчові добавки завдяки їх антиоксидантним властивостям.

Антиоксиданти - це речовини, що зменшують окислювальний стрес у продуктах харчування. Синтетичні антиоксиданти широко використовуються завдяки своїй стабільності та широкій доступності; однак припускається що вони причетні до мутагенних та канцерогенних ефектів, і це призвело до пошуку антиоксидантів, вилучених з рослинної сировини.

Екстракція біоактивних сполук залежить від кількох факторів, таких як технологія екстракції, сировини та екстракційного розчинника, що використовуються. Методи можна класифікувати на традиційні та нетрадиційні. Традиційні методи потребують використання органічних розчинників, вищих температур та перемішування. Прикладами цих типів технологій є метод Сокслета, мацерація та гідродистиляція. Сучасні методи, або нетрадиційні технології, це ті методи та засоби, які зменшують енергозатрати та застосовують

органічні розчинники, які є безпечними для навколишнього середовища та є більш фізіологічними для людського організму. До сучасних методів екстрагування можна віднести технології, які використовують надкритичну екстракцію, екстракцію під високим тиском, ультразвук, мікрохвильове випромінювання, імпульсне електричне поле, електричні розряди високої напруги та високий гідростатичний тиск. Небезпечні фактори, такі як токсичність розчинників та наявність залишків розчинників в екстрактах, разом із низьким виходом кінцевих БАР в екстрактах стимулювали розвиток інших технологій екстракції, так звані чисті або екологічні технології екстрагування, які можуть мінімізувати або виключити використання органічних розчинників. Ці методи також відомі як методи холодної екстракції, коли стабільність екстрагованих сполук не порушується, а енерговитрати для процесу екстракції зменшуються. Дослідники прагнуть визначити основні моменти або елементарні принципи вище згаданих технологій. В основному, при впровадженні нових технологій необхідно враховувати наступні 12 факторів: уникання відходів; максимізація включення всіх вихідних матеріалів у кінцевий продукт; синтез менш небезпечних продуктів (незначна або відсутність токсичності щодо здоров'я людини); безпечність продукту (який виконує бажану функцію і в той же час є нетоксичним); використання безпечніших розчинників та допоміжних речовин; пошук енергоефективності (зменшення екологічних та економічних наслідків); використання сировини з відновлюваних джерел; запобігання утворенню похідних; каталіз (реагент максимально селективний).

1.1. Характеристика та вміст БАР в екстрактах календули лікарської

Календула лікарська (*Calendula officinalis*) – це однорічна невибаглива рослина заввишки 30-60 см, яка дико росте або культивується в середземноморських країнах, Північній Африці, Азії, Північній та Середній Америці. Цінні частини рослини – це квіти від жовтого до темнопомаранчевого кольору, які можна збирати протягом усього літнього сезону. Квіти календули, арніки і ромашки, є одними з найвідоміших лікарських рослин. Усі три нале-

жать до однієї рослини сімейства айстрових (*Asteraceae*) і мають подібні фізіологічні властивості, але календула, на відміну від інших айтрових, не містить сесквітерпенових лактонів (*Sesquiterpene lactones*), які можуть викликати алергію. Серед різних видів роду Календула в усьому світі використовуються лише Календула лікарська та Календула польова (*Calendula Arvensis*). Терапевтичне використання квітів і мазей на основі календули згадується у багатьох популярних медичних книгах написаних ще у 12 столітті. Рослина занесена до фармакопей, європейських країн, Європейської наукової кооперація з фітотерапії (ESCOP), фармакопеї британії та США. Лікарські препарати на основі календули використовують при запаленнях шкіри та слизової порожнини рота, для загоєння ран, а також у медичній косметиці та засобах по догляду за шкірою. Міністерство охорони здоров'я у багатьох країнах відносить календулу в категорії товарів для здоров'я. Основними інгредієнтами квіток календули лікарської є 2-10% тритерпенові сапоніни, вільні та етерифіковані тритерпенові спирти з приблизно 4% діолами, вільні тритерпенові моноли та приблизно 0,8% тритерпенові триоли.

Нагідки лікарські (*Calendula officinalis* L.) – трав'яниста однорічна рослина з родини Айстрових (*Asteraceae*) роду Нагідки (*Calendula*), заввишки 30–70 см. Рослина характеризується гіллястою стрижневою кореневою системою, прямостійним, вгорі гіллястим, ребристим стеблом. Листки *C. officinalis* здебільшого чергові, рідше – супротивні, нижні – черешкові, довгасто-оберненояйцеподібні, завдовжки 10–20 см та завширшки 1–4 см, верхні – сидячі, ланцетні, завдовжки 4–7 см [6]. Для рослин *C. officinalis* важливою зовнішньою морфологічною ознакою є тип суцвіття. Культурному виду притаманні такі типи суцвіття: немахрові із слабким забарвленням, містять блідо-жовті язичкові та жовті трубчасті квітки; немахрові, у яких язичкові квітки мають яскраво-рожеве забарвлення, а трубчасті – коричневе; немахрові, у яких язичкові квітки біля основи характеризуються темно рожевим забарвленням, а на кінці – майже білим, трубчасті квітки жовтого забарвлення; махрові, у яких яскраво рожеві язичкові та темно-коричневі трубчасті квітки

[14]. Рослина цвіте з червня до кінця вересня, однак масове цвітіння спостерігається у липні – серпні [6]. Плоди – сім'янки, що значно відрізняються за розмірами та формою, проте всі зігнуті, мають характерні шипи на випуклій стороні та вузький носик; здебільшого сіро-коричневого або ж світло-бурого забарвлення; зовнішні – серпоподібні, відрізняються найбільшими лінійними розмірами – до 3 см, середні, переважно, у формі дуги, внутрішні – гачкоподібні, завдовжки приблизно 1 см [5]. Батьківщиною *C. officinalis* вважають Центральну та Південну Європу, ареал рослини розміщений у країнах Південної Європи, Передньої Азії та на Близькому Сході. Уперше лікувальні властивості рослини засвідчили давньогрецькі лікарі ще у I ст. н.е. З XII ст. її використовують для лікування у Київській Русі. *C. officinalis* почали культивувати як декоративну та лікарську рослину з XVII ст. і на сьогоднішній день вирощують у багатьох країнах Європи, зокрема, Франції, Німеччині, Австрії, Угорщині, а також у США, Аргентині, Австралії, Росії тощо [9]. Основною сировиною рослин *C. officinalis* є висушені квіткові кошики (суцвіття), проте у деяких країнах використовують усю рослину. Зокрема, насіння збагачене жирною олією і алкалоїдами, корені використовують головню як джерело інуліну, сапоніни містяться у всіх органах рослини тощо [14]. Суцвіття (квітки) *C. officinalis* містять каротиноїди (загалом приблизно 3 % у перерахунку на суху масу), зокрема каротин (30 мг%), лікопін, ксантофіли (оксигеновмісні похідні каротину) – віолаксантин, цитроксантин, рубіксантин, флавоксантин, неуроспорин, лютеїн, зеаксантин, флавохром, хризантемаксантин [73], 0,33–0,88 % флавоноїдів, представлених 3-О- глікозидами ізорамнетину та кверцетину, а також виявлені гіперозид, астрагалін, рутин, ізокверцитрин [7], ефірну олію (приблизно 0,02 %), сапоніни, гірку речовину календен, смоли (3,0–3,44 %), дубильні речовини (6,4 %), слиз (до 2,5–4 %), інулін, аскорбінову та інші органічні кислоти (яблучну – до 6 %, саліцилову, пантадецилову), фітостерини, ензими, алкалоїди та тритерпендіоли (арнідіол, календулодіол (похідне лупеолу), фарадіол) тощо [1]. Якість сировини *C. officinalis* регламентується, згідно з ДФУ та Європейською фармакопеею, за вмістом флавоноїдів

[8]. Серед флавоноїдів у квітках рослин *C. officinalis* міститься також ізорамнетин-3-рутинозид. У дослідженнях О. Гудзенко [2] показано, що ізорамнетин-3-рутинозид можна використовувати як маркер для якісної та кількісної стандартизації квіток *C. officinalis* у фітозборах, до складу яких входять плоди шипшини, плоди та квітки глоду, шишки хмелю, листя м'яти перцевої, листя подорожника великого, квітки ромашки аптечної. Флавоноїди в організмі людини спричиняють значний антиоксидантний ефект, беручи участь у окисно-відновних процесах. Фенольна структура цих речовин забезпечує їхню здатність протидіяти процесам пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), а також утворювати хелатні комплекси з металами. Флавоноїди інгібують активність ензимів у циклі арахідонової кислоти, що пригнічує утворення АФК. Особливістю цих сполук є виражений синергізм дії з антиоксидантними вітамінами, зокрема, з аскорбіновою кислотою (АК) [13]. Окрім антиоксидантної дії, для флавоноїдів характерна Р-вітамінна активність, жовчогінна, спазмолітична, сечогінна, кардіо- та радіопротекторна, гіпоазотемічна, гіпоглікемічна, седативна, естрогенна, гіпотензивна, протизапальна дії. Так, рутин і кверцетин входять до групи вітаміну Р; рутин зумовлює зменшення проникності та ламкості судин; кверцетин має сечогінний, спазмолітичний, протизапальний ефект; гіперозид виявляє кардіотонічну, гіпотонічну, седативну дію [4]. Кліматичні умови та фенологічні фази вегетації впливають на накопичення сапонінів. Їх кількісний вміст у сировині рослини варіює від 2 до 10 %, причому у результаті гідролізу вміст олеанолової кислоти становить понад 4 %. Завдяки поверхневій активності ці речовини здатні до регуляції проникності рослинних клітин. Значна кількість сапонінів приводить до пригнічення процесів росту у рослин і навпаки, коли їхня кількість є незначною, відбувається прискорення процесів проростання та розвитку рослин [15]. Сапоніни виявляють протифунгіцидну дію стосовно *Trichoderma viride*, а олеанолова кислота та її похідні зумовлюють бактерицидну дію щодо грамнегативної бактерії *Escherichia coli* тощо. Тритерпеноїди *C. officinalis* мають протизапальні властивості, особливо виражені у моноестера фарадіолу [16].

Каротиноїди є речовинами полієнової природи, належать до тетратерпенів, а за хімічною будовою поділяються на дві групи – вуглеводні (каротини) та похідні вуглеводних з кисневмісними групами (ксантофіли). Виділяють три ізомери каротинів ($C_{40}H_{64}$): α -, β - і γ -каротин, з яких у кишківнику людського організму за участю ензиму каротинази синтезується ретинол (вітамін А). З α - і γ -каротину утворюється лише одна молекула, а з β -каротину – дві. Ретинол сприяє нормальному функціонуванню печінки, підвищує гостроту зору, забезпечує регуляцію росту та поділу клітин, синтез імуноглобулінів, пригнічує розмноження онкоклітин, стимулює синтез стероїдних гормонів [10]. На думку науковців, серед ксантофілів у суцвіттях рослини особлива роль належить неоквантину, лютеоксантину антроксантину та лютеїну. Японські вчені S. Kishimoto, T. Maoka, K. Sumitomo, A. Ohmiya [17] виявили 19 каротиноїдів у пелюстках різних сортів *S. officinalis*, зокрема флавоксантин, лютеїн, лютеоксантин, ауроксантин, антераксантин, рубіксантин, лікопін, α -, β - і γ -каротин тощо. Відомо, що зеаксантин та лютеїн містяться у сітківці та кришталіку ока. За фізико-хімічними властивостями каротиноїди є стійкими до зміни рН середовища, температур та витримують нагрівання до $130\text{ }^{\circ}\text{C}$. Це – відновники, тому при взаємодії з такими антиоксидантами, як АК та токоферол, їх стабільність зростає. За рахунок гідрофобних властивостей каротиноїди вбудовуються у мембрани клітин, зумовлюючи зміни їх проникливості та вплив на активність ензимів і рецепторів. Науковці І. Тернинко та В. Кисличенко [14] методом газохромато-графічного аналізу встановили наявність у траві рослин *S. officinalis* 17 жирних кислот. Серед них: пальмітинова (26,12 %), міристинова (22 %), ліноленова, лінолева, лігноцеринова, лауринова, стеаринова, олеїнова, пальмітинолеїнова, бегенова, арахінова. При цьому у траві рослин *S. officinalis* переважають насичені жирні кислоти (76,58 %). АК (вітамін С, антискорбутний) – речовина, яка за хімічною структурою є похідною поліокси- γ -лактонів ненасичених карбонових (L-гулових) кислот [11]. Найважливіші з них – фізіологічно активний ізомер L-аскорбінова кислота й дегідроаскорбінова кислота, які при відповідних умовах легко переходять

одна в одну. АК в організмі взаємодіє з глутатіоном, токоферолом, забезпечує реакції мікросомального окиснення ендогенних речовин, активізує процес гідроксилування. Також зумовлює активність цитохрому Р-450, макрофагів, нейтрофілів, сприяє фагоцитозу. АК притаманні антибактерійні властивості та підвищення неспецифічної резистентності організму. Завдяки протизапальним властивостям мазі, екстракти, до складу яких входять суцвіття *C. officinalis* широко застосовуються при порізах, ранах, опіках, відмороженнях, для лікування фурункульозу, гангрені, імпетигінозних екзем тощо. Терапевтичний ефект застосування настоянки календули відомий при захворюваннях ротової порожнини та горла, зокрема гінгівітах, пародонтитах, ангіні, кандидозах у дітей, а також при різних формах блефариту. Для лікування пародонтиту ефективно також застосування настою *C. officinalis* на оливковій олії (1:10), при афтозному стоматиті – відвар суцвіть [3]. ЛРС *C. officinalis* входить до складу комплексної терапії при таких захворюваннях шлунково-кишкового тракту, як гастрит, коліт, ентероколіт, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки. Також ефективна сировина рослини і при спленомегалії (збільшенні селезінки). Відомо про лікувальний ефект рослини при хворобах гепатобіліарної системи, таких як холецистит (запалення жовчевого міхура); холангіт (запалення жовчних проток); жовтяниця; гепатит. Крім того, у результаті дії календулозидів спостерігається поліпшення секреторної і видільної функції печінки, зменшення концентрації білірубину та холестерину в крові. При цьому склад понад десяти фітозборів гепатопротекторної дії, які містять квітки нагідок, запатентовано. На думку науковців, сильно виражена антиоксидантна активність рослини зумовлена головню наявністю флавоноїдів (зокрема, кверцетину і рутину), поліфенолів, конденсованих дубильних речовин. Отже, можна сказати, що фармацевтичний ринок України наповнений достатньою кількістю препаратів вітчизняного виробництва, у складі яких є суцвіття *C. officinalis* або їх екстракти. Це – «Нагідок квітки», ПрАТ «Ліктрави», ТОВ «Тернофарм» та ін.; Календули настойка, ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика» та ін.; Мазь «Календула», ПрАТ Фармацевтична фаб-

рика «Віола» та ін.; комбінований рослинний препарат «Ротокан», Державне підприємство «Експериментальний завод медпрепаратів Інституту біоорганічної та нафтохімії Національної академії наук України»; у стоматології застосовується настоянка «Фітодент», ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», ополіскувач порожнини рота «Доктор Біокон «Ромашка і календула», «Біокон»; при набряках та гематомах ефективний крем «Бальзам бодяга з екстрактом календули»,

Відомі фітозбори, що містять сировину рослини: «Елекасол» (ПрАТ «Ліктрави») застосовується як антисептичний та дезінфікувальний засіб; «Гастрофіт» (ТОВ «Науково-виробнича фармацевтична компанія «Ейм») – засіб, який впливає на систему травлення і метаболічні процеси; «Фітогепатол» (ПрАТ «Ліктрави») ефективний при біліарній патології; «Фітобронхол» (ПрАТ «Ліктрави») виявляє відхаркувальну дію, застосовується при кашлі та застудних захворюваннях тощо. Серед імпортованих препаратів, які містять екстракт *C. officinalis*, варто назвати гомеопатичний препарат «Traumeel S» («Biologische Heilmittel Heel GmbH», Germany), у таких лікарських формах, як таблетки, розчин для ін'єкцій, мазь, гель; комплексний гомеопатичний засіб, що має протизапальну та муколітичну дію – таблетки «Гомеовокс» («Laboratoires BOIRON», Франція); ангіопротекторний гель «Venen Theiss» («Dr. Theiss Naturwaren GmbH», Germany); гомеопатичний засіб для місцевого застосування – настоянка «Календула» («Weleda», Швейцарія); спрей «Ангінал» («Д-р Мюллер Фарма», Чехія), у складі якого екстракт суцвіть *C. officinalis* забезпечує антибактеріальний, протизапальний, репаративний, капіляропротекторний, антиоксидантний ефекти. Екстракти суцвіть *C. officinalis* останніми роками активно використовуються у складі БАД для виготовлення білково-вітамінних препаратів різної функціональної дії (наприклад, натуральний гепатопротектор «Hepanase» (ТОВ «Новалік-Фарм», Україна), «Perfect vision» («BIOrganic pharmlaboratories»), «Lutein» («California Gold Nutrition», USA) та ін.).

Календула в останні роки привертає все більшу увагу завдяки новим науковим даним та відомими цілющими силами рослини в дерматологічних та косметичних засобах. Одним з методів отримання біоактивних речовин з квітів календули є екстрагування з використання апаратів, які працюють у режимі пониженого тиску та явищ кавітації. Пентациклічні тритерпенові спирти, такі як фарадіол-3-моноефіри та моноли, такі як таракастероли (антистерин), є важливими лікарськими речовинами і були визначені як проти-запальні засоби. Таким чином, екстракти з календули забезпечують основу для лікарських та стандартизованих косметичних препаратів, особливо для мазей проти шкірних захворювань. На відміну від інших айстрових, нагідки не містять сесквітерпенових лактонів, які могли б мати сенсibilізуючу дія. Інші інгредієнти квіток календули лікарської: 0,2-0,9% флавоноїди [10], 1,5% і більше каротиноїдів [11,12], полісахаридів [13], 0,6% стеролів [14], 0,2-0,3% ефірні олій [15], 0,1 % фенольних кислот [16] та сліди кумаринів [17].

1.2. Дослідження методів екстрагування лікарської рослинної сировини

Віддавна багато ліків використовували у формі висушених трав або витяжок з рослин і тварин, які були сумішшю біологічно активних і супутніх їм речовин. Сьогодні фітопрепарати отримують зі свіжих рослин (натуральні і згущені соки й витяжки) і висушеної сировини (настойки, екстракти, максимально очищені препарати та індивідуальні речовини). З тваринної сировини одержують органопрепарати (гормони, ферменти, простагландини тощо), деякі біогенні стимулятори і т. п.

Особливості екстрагування БАР з матеріалів із клітинною структурою пов'язані з тим, що на шляху до речовин, що містяться в клітині, знаходиться клітинна стінка, будова і фізіологічний стан якої може бути різним. Жива рослинна клітина має пристінний шар протоплазми певної товщини, щільно притиснутий до оболонки. Цей шар протоплазми накладає особливий відбиток на властивості клітинної стінки як перегородки, що відділяє клітинний сік усере-

дині клітини від рідини поза клітиною. Доки протоплазма жива, клітинна стінка є напівпроникною перегородкою, яка не пропускає назовні речовини, розчинені в клітинному соку. У цьому випадку можливо лише проникнення екстрагенту всередину клітини за рахунок явища осмосу.

Абсолютно інакше поводитья висушена (мертва) клітина. Унаслідок плазмолізу і загибелі протоплазми клітинна стінка втрачає характер напівпроникної перегородки. Вона починає пропускати речовини в обидва боки (явище діалізу), тобто клітинна оболонка набуває властивості пористої перегородки, крізь яку можуть дифундувати речовини, молекули яких не перевищують розміру отворів.

Нині переважну більшість екстракційних препаратів отримують з висушеної рослинної сировини, тобто зневодненої шляхом природного або теплового висушування.

Витяжки, отримані з висушеної лікарської сировини, за якісним і кількісним складом не завжди рівноцінні свіжозібраним рослинам. Дослідження багатьох вчених показують, що під час заготівлі, висушування і зберігання протягом року вміст БАС зменшується в кілька разів. Особливістю препаратів зі свіжих рослин є те, що в них міститься весь комплекс БАР, що входять до складу сировини в найбільш природному їх стані. Тому доцільно одержувати препарати зі свіжих рослин шляхом пресування або екстрагування сировини. Витяжки речовин зі свіжих рослин методом екстрагування сировини отримують у разі, якщо сировина малосоковита і пресування виявляється недостатньо ефективним. У таких випадках необхідною умовою є тонке подрібнення сировини, оскільки жива клітина знаходиться в стані тургору (напружений стан клітини, зумовлений внутрішнім тиском цитоплазми на клітинну стінку, що виникає при повному насиченні клітини водою) і клітинна стінка не пропускає назовні БАР. Тому при одержанні препаратів зі свіжої рослинної і тваринної сировини, клітини якої не зневоднені, скоріше має місце вимивання клітинного соку із зруйнованих клітин і відкритих отворів, ніж процес екстрагування.

Отримуючи препарати зі свіжих рослин, клітини можна зневоднювати спиртом етиловим високої концентрації, який дуже гігроскопічний і при зіткненні з рослинною клітиною зневоднює її, викликаючи сильний плазмоліз. Убивання клітин сировини тваринного походження досягається тими ж способами: висушуванням або зневодненням органічними розчинниками (спиртом, ацетоном тощо).

Обираючи технологію екстрагування БАР, необхідно також враховувати місце знаходження їх в клітині, хімічну будову, властивості й концентрацію діючих речовин та інші чинники.

У матеріалі, що екстрагується, є найрізноманітніші хімічні сполуки, багато з яких справляють на організм людини лікувальну дію. Такі сполуки прийнято називати *біологічно активними* або *лікарськими речовинами*. Разом з ними екстрагуються й інші речовини, які не проявляють фармакологічного ефекту, а інколи навіть викликають небажану побічну дію та негативно впливають на стабільність БАР. Ці речовини називаються *баластними*. Є й такі, що не мають власної фармакотерапевтичної дії, але сприяють розчиненню та екстрагуванню БАР, потенціюють активність і стабільність ЛР. Такі речовини називають *супутніми*.

Основною метою виробництва екстракційних препаратів є максимальне вилучення БАР з клітини при мінімальному вмісті в екстракті баластних речовин, що досягається шляхом вивчення теоретичних основ процесу екстрагування і, як наслідок, правильним вибором методу екстрагування та очищення отриманої витяжки.

Основу виробництва екстракційних препаратів становить процес екстрагування сировини, який визначається законами масопередачі. Вирізняють екстрагування в системі *тверде тіло—рідина* і в системі *рідина—рідина*, або рідинну екстракцію. Найширше у фармацевтичному виробництві застосовують екстрагування в системі *тверде тіло—рідина*, де твердим тілом є лікарська рослинна сировина або сировина тваринного походження, а рідиною — екстрагент. Рідинна екстракція потрібна для очищення витяжок у виробницт-

ві максимально очищених препаратів і для виділення препаратів індивідуальних речовин.

Екстрагування лікарської сировини — складний масообмінний процес, який визначається основними законами масопередачі, складається з кількох окремих процесів, що тісно переплітаються між собою: *дифузії; осмосу; діалізу; розчинення; десорбції речовин.*

1.3 Стадії процесу екстрагування

Процес екстрагування висушеної рослинної сировини починається з проникнення екстрагента в матеріал, змочування речовин, що знаходяться всередині клітин, потім їх розчинення і десорбції, далі дифузиею крізь отвори клітинної оболонки, а закінчується масопереносом речовин від поверхні матеріалу до розчину.

Проникнення екстрагента всередину рослинного матеріалу відбувається по макро-, потім мікротріщинах, по міжклітинних ходах, отворах, численних капілярах, заповнюючи клітини та інші порожнечі в сировині.

Процес змочування речовин тісно пов'язаний з проникненням екстрагента в сировину і також залежить від їх спорідненості. Для полегшення змочування висушеного вмісту клітин інколи рекомендується додати ПАР в концентрації 0,01—0,1 %, що забезпечує зниження поверхневого натягу на межі розділення фаз.

Після проникнення до клітин екстрагент взаємодіє з речовинами, що знаходяться в них: розчинні в екстрагенті речовини розчиняються; ВМС, що необмежено набрякають, - набрякають і пептизуються (десорбція і розчинення); ВМС, що обмежено набрякають, - набрякають, утворюючи при цьому гелі. Усередині клітин утворюється концентрований розчин розчинених в екстрагенті речовин. Далі відбувається молекулярне перенесення розчинених речовин. Розчинені речовини спочатку переносяться в екстрагент, що знаходиться в міжклітинному просторі, потім - в екстрагент, який заповнює мікро-

і макротріщини, і далі - на поверхню шматочків матеріалу - в екстрагент, що омиває сировину.

1.4. Основні чинники впливу на повноту і швидкість екстрагування

Гідродинамічні умови. Загальновідомо, що дифузія в рідинах без стороннього впливу відбувається досить повільно. Аби прискорити процес екстрагування, використовують різні способи інтенсифікації процесу, у тому числі й перемішування. Це приводить до того, що концентровані шари рідини піднімаються у верхні шари, а чистий екстрагент або менш концентрована витяжка знов поступають на рослинний матеріал. При цьому створюється різниця концентрацій розчину всередині клітин і в оточуючій рідині, що прискорює процес екстракції речовин з рослинної сировини.

Останнім часом запропоновано екстрагування із застосуванням ультразвуку, за допомогою електричних зарядів, з використанням електроплазмолізу і електродіалізу.

Поверхня розділення фаз F . Швидкість дифузії в системі тверде тіло—рідина залежить від ступеня здрібненості сировини і буде тим більшою, чим менші її частинки. Але з практики відомо, що при надмірному здрібненні сировина може злежуватись, а за вмісту слизових речовин - ослизнюватись, внаслідок чого крізь такі маси екстрагент проходить дуже повільно. При надто тонкому здрібненні різко зростає кількість зруйнованих клітин, що призводить до вимивання супутніх речовин, які забруднюють витяжку (білки, слизи, пектини та інші високомолекулярні сполуки). До того ж в екстрагент переходить велика кількість завислих частинок. У результаті витяжки виходять каламутні, їх важко прояснювати і відфільтровувати.

При використанні більш крупних частинок рослинного матеріалу ці негативні явища не виявляються. Але процес екстрагування сповільнюється і кількість екстрагованих речовин упродовж того ж періоду часу буде значно меншою.

Коефіцієнт вимивання характеризує ступінь зруйнованих клітин у здрібненій сировині. Якщо він низький, це означає, що в сировині мало зруйнованих клітин, екстрагування відбувається повільно і визначається в основному швидкістю молекулярної дифузії. За величину *коефіцієнта вимивання* приймають кількість речовин у витяжці, отриману з певної наважки сировини, при певному співвідношенні (сировина—екстрагент) екстрагуванням сировини протягом однієї години при певній швидкості перемішування.

Різниця концентрацій. Під час екстракції необхідно прагнути до максимального перепаду концентрацій, що досягається частішою зміною екстрагента (ремацерація замість мацерації), проведенням протитечійного процесу тощо.

Тривалість екстрагування. З основного рівняння масопередачі виходить, що кількість речовини, яка продифундувала крізь умовний шар, прямо пропорційна тривалості екстракції. Однак потрібно прагнути до максимальної повноти витягання в найкоротший термін, максимально використовуючи всі інші чинники інтенсифікації процесу.

Надмірна тривалість екстрагування призводить до забруднення витяжок супутніми високомолекулярними сполуками, швидкість дифузії яких значно менша, ніж БАР. Тривале екстрагування може спричинити небажані процеси під впливом ферментів. Загальна тривалість екстракції часто диктується економічними міркуваннями. Іноді буває доцільно припинити процес у певний момент, якщо кількості речовин, які додатково добувають, не окуплять надлишкових витрат, зокрема цінних екстрагентів (спирту, етеру тощо).

При тривалому контактуванні екстрагента із сировиною інколи спостерігається явище, коли БАР з витяжок сорбуються рослинними клітинами і тканинами, що призводить до зниження їх концентрації у витяжках.

Особливості анатомічної будови сировини. Як зазначалося вище, для екстрагування застосовують переважно висушену рослинну сировину. При екстрагуванні екстрагент проникає крізь клітинні стінки, витісняючи звідти повітря і розчиняючи речовини, які там знаходяться. Також відомо, що процес прохо-

дження рідини крізь пористі перегородки відбувається по-різному. Наприклад, крізь тонкостінні паренхімні клітинні оболонки, що вирізняються тендітністю (трав'янисті частини рослин, листя, квітки), екстрагент і речовини, які містяться в ньому в молекулярно-дисперсному стані, дифундують відносно легко. Якщо ж стінки клітин товсті, здерев'янілі, просочені пробкою, лубом або гідрофобними речовинами (церином, кутином, смолою тощо), то дифузія або діаліз проходить повільно, а інколи майже не відбувається.

На швидкість і повноту екстракції (дифузії, осмосу, діалізу) значною мірою впливає і анатомічна будова рослинних матеріалів, які мають довгі розтягнуті клітини, безліч міжклітинних ходів, судин і т. под.

На процес екстрагування впливає наявність живої плазми. Плазма живих рослин заповнює в молодих клітинах усю внутрішню їх порожнину, а в старіших клітинах вона вистилає внутрішню поверхню клітинної оболонки більш-менш товстим шаром. Ця плівка плазми колоїдного походження перешкоджає процесові екстрагування.

Пористість і порозність сировини. *Пористість сировини* — це наявність порожнин усередині рослинної тканини. Чим вона вища, тим більше утворюється внутрішнього соку при набуханні. *Порозність* — це розмір порожнин між шматочками здрібненого матеріалу. Від розмірів пористості й порозності залежать швидкість змочування і набухання матеріалу. Швидкість набухання зростає при попередньому вакуумуванні сировини, а також при підвищенні тиску і температури.

Вибір екстрагента. Екстрагент у процесі екстракції відіграє особливо важливу роль. Він має бути здатний проникати крізь стінки клітин, вибірково розчиняти всередині клітин «потрібні» лікарські речовини, після чого розчиненим речовинам разом з екстрагентом необхідно пройти крізь різні оболонки і вийти за межі рослинного матеріалу. Вибір екстрагенту має ґрунтуватись на максимальному екстрагуванні БАР і мінімальному – баластних речовин.

Як відомо, в рослинах є велика кількість найрізноманітніших речовин, що інколи мають протилежну фармакологічну дію. При неправильному виборі

екстрагента замість БАР можна отримати інші сполуки. Тому правильний вибір екстрагента для отримання доброякісної витяжки вкрай важливий. Швидкість екстрагування одних і тих же речовин залежить також від значень рН екстрагента.

Особливо важлива в екстрагуванні хімічна чистота екстрагента. Дуже несприятливо в деяких випадках на екстрагування впливають двовуглекислі солі кальцію і магнію, присутні у воді. тверда вода витягує танідів на 2-3 % менше, ніж очищена вода за тих же самих умов. Солі кальцію можуть утворювати з кислотами або іншими речовинами, що містяться в рослинах, нерозчинні сполуки, що перешкоджають екстрагуванню БАР. Підвищена твердість води - також негативний чинник при одержанні глікозидів, солей алкалоїдів та інших ЛР.

Температура. Підвищення температури прискорює процес екстрагування, але в умовах фітохімічних виробництв підігрівання застосовують лише для водних і олійних витяжок. Спиртову і етерну екстракцію проводять при кімнатній (або навіть нижчій) температурі, оскільки з її підвищенням зростають втрати екстрагентів, а отже шкідливість і небезпека роботи з ними. Виключення становить циркуляційний метод екстрагування, коли використовують леткі органічні екстрагенти, які мають низьку температуру кипіння (етер етиловий, метиленхлорид, хлороформ та ін.).

Для деяких термолабільних речовин застосування гарячого екстрагента допустиме упродовж короткого часу. Підвищення температури екстрагента небажане для ефіроолійної сировини, оскільки при нагріванні ефірні олії в значній мірі втрачаються. Необхідно пам'ятати, що при використанні гарячої води відбувається клейстеризація крохмалю, пептизація речовин; витяжки стають слизуватими і в подальшому працювати з ними значно важче. Підвищення температури доцільне при екстрагуванні з коренів, кореневищ, кори і шкірястого листа. Гаряча вода в цьому випадку сприяє кращому відділенню тканин і розриванню клітинних стінок, прискорюючи тим самим перебіг дифузійного процесу.

Характер завантаження сировини в екстрактори має якнайбільше сприяти обмиванню екстрагентом кожної частинки сировини. При дуже щільному укладанні екстрагент не проходитиме крізь увесь шар сировини і не витягуватиме БАР. При дуже рихлому укладанні між частинками сировини збільшуватиметься велика кількість екстрагента і тому витяжки не будуть насиченими, тобто не буде використана повністю екстрагувальна здатність екстрагента.

Спосіб подачі екстрагента значно впливає на повноту вичерпування БАР. Так, при заливанні шару сировини екстрагентом екстрагування припиняється з досягненням рівноважної концентрації, у сировині ще залишається певна кількість БАР. Якщо цей же об'єм екстрагента розділити на порції (як при дробній мацерації), то ступінь вичерпування БАР із сировини буде вищим, оскільки кожного разу заливають порцію свіжого екстрагента і виникатиме різниця концентрацій БАР в екстрагенті і сировині. Ще більшого виснаження сировини можна добитися, коли подавати на сировину свіжі порції екстрагента, що проціджується крізь сировину. При цьому нижня подача екстрагента дозволяє добитися більшого виснаження сировини, оскільки в цьому разі не буде повітряних зон, екстрагент рівномірно омиватиме кожну частинку сировини по всьому перетину апарата, усуваючи при цьому поперечну нерівномірність, яка має місце при верхній подачі.

Методи екстрагування. Всі існуючі способи екстрагування *за характером перебігу* процесу класифікують на статичні і динамічні. У статичних методах сировину періодично заливають екстрагентом і настоюють певний час. У динамічних - передбачається безперервна зміна екстрагента або сировини та екстрагента.

За періодичністю процесу виділяють періодичні - коли подача сировини (екстрагента і рослинного матеріалу) в екстракційні апарати здійснюється періодично і безперервні (з безперервною подачею сировини).

За досягненням стану рівноваги - рівноважні та нерівноважні. Кожне досягання при екстрагуванні рівноважного стану, називається ступенем рівноваги.

За кількістю рівнів рівноваги розрізняють одноступінчаті та багатоступінчаті методи.

За напрямом потоку екстрагента і сировини - прямотечійні (екстрагент і матеріал в одному потоці) і протитечійні (активний рух назустріч один до одного екстрагента і рослинного матеріалу).

За закінченістю циклу - із закінченим та незакінченим циклом.

За розподіленням сировини - з рівним розподіленням ЛРС і нерівним розподіленням.

За швидкістю процесу екстрагування сировини - швидкоплинні та повільноплинні методи.

Вибір методу екстрагування диктується ефективністю виробництва і залежить від властивостей екстрагента і рослинного матеріалу.

1.5. Екстрагенти, що застосовуються для отримання густих і сухих екстрактів. Вимоги до екстрагентів, характеристика

Екстрагент в процесі екстракції БАР відіграє особливо важливу роль. Він повинен мати здатність проникати через стінки клітини, вибірково розчиняти всередині клітини біологічно активні речовини, після чого останнім необхідно пройти через різні тверді оболонки і вийти за межі рослинного матеріалу. До екстрагентів пред'являються певні вимоги, що впливають із специфічних особливостей фармацевтичного виробництва. Екстрагент повинен володіти:

- вибірковістю, тобто максимально розчиняти лікарські речовини, і мінімально - баластні речовини;
- високу змочувальну здатність, що забезпечує гарне проникнення його через пори матеріалу і стінки клітин;
- здатністю перешкоджати розвитку в витяжці мікрофлори;

- летючість, можливо низькою температурою кипіння, легкої регенерації;
- мінімальну токсичність і вогненебезпечність;
- доступністю за вартістю.

З двох рівноцінних екстрагентів обирають менш вогненебезпечний, доступний за ціною, менш шкідливий за фармакологічною дією і т.д. Якщо ж екстрагент не задовольняє зазначеним вимогам, то застосовують суміші, наприклад, підкислену воду, спирт з водою, ефір зі спиртом і т.п.

Одним з найбільш часто вживаних екстрагентів є вода, яка володіє наступними перевагами:

- добре проникає через клітинні оболонки, не просочені гідрофобними речовинами;
- розчиняє і витягує багато речовини краще за інші рідини;
- фармакологічно індиферентна;
- розповсюджена;
- негорюча і невибухонебезпечна;
- доступна за вартістю.

Однак як екстрагент має ряд негативних сторін, наприклад:

- розчиняє і не витягає гідрофобні речовини;
- не володіє антисептичними властивостями, внаслідок чого у водних витягах можуть розмножитись мікроорганізми, які здатні викликати псування одержуваного вилучення;
- за рахунок води відбувається гідролітичні розщеплення багатьох речовин, особливо при високій температурі;
- у водному середовищі ферменти можуть розщеплювати лікарські речовини і т.д.

Із двох рівноцінних екстрагентів обирають менш пожежонебезпечний, доступний за ціною, менш токсичний і т. д. Якщо ж екстрагент не відповідає вказаним вимогам, то застосовують суміші, наприклад, підкислену воду, спирт з водою, етер зі спиртом, спирт із хлороформом тощо.

РОЗДІЛ 2.

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єкти дослідження

Об'єктом дослідження є **Календула лікарська (officinalis)**.

Календула починає квітнути з червня. За умови регулярного збору суцвіть цвітіння триває до заморозків, зав'язь не утворюється. Зовнішні ознаки квіток можуть трохи відрізнятися від стандартного опису, тому що виведені садові види, нагідки з високою врожайністю і махрові сорти. В основному рослина культивується, але через самосів насіння зустрічаються дикорослі нагідки. Календула надає перевагу достатньо зволоженому ґрунту, вимагає багато світла.

Квітки календули містять каротиноїди, смоли, слизу, гіркоти (календен), флавоноїди, саліцилову і яблучну кислоти, тритерпенові глікозиди, сапонін, фітонциди. Концентрує цинк, мідь, молібден і селен.

Вода очищена:

Вода очищена (ДФУ), Aqua purificata (Ph Eur), Purified Water (BP; JP; USP), Water (CAS № 7732–18–5); син.: Aqua; hydrogen oxide. Загальна формула – H_2O . Молекулярна маса – 18,02.

Температура кипіння 100 °С; $T_{\text{крит}}$ – 374,2°С; критичний тиск — 22,1 МПа (218,3 атм); діелектрична константа $D^{25}=78,54$; дипольний момент — 1,76 (у бензені при 25°С) та 1,86 (у діоксані при 25°С); константа іонізації — $1,008 \cdot 10^{-14}$ (25°С); Температура плавлення – 0°С; питома вага — 0,9971 (25°С); показник заломлення — 1,3330; динамічна в'язкість — 0,89 МПа·с; поверхневий натяг — 71,97 мН/м (25°С). Змішується з усіма полярними розчинниками. У складі лікарського препарату може реагувати з АФІ або наповнювачами, здатними до гідролізу, та з лужними і лужноземельними металами та їх оксидами (наприклад кальцію та магнію оксид), ангідридами солей з утворенням гідратів різного складу, кальцію карбідом.

У фармацевтичній промисловості використовують воду очищену та воду для ін'єкцій, які отримують на підприємстві з води питної методами

іонного обміну, дистиляції та зворотного осмосу.

Зберігається вода очищена протягом 3 діб у контейнерах – щільно закритих, в умовах, які унеможливають розвиток мікроорганізмів

Етиловий спирт (C_2H_5OH) — теж дуже часто використовують як екстрагент. Безбарвна прозора легкокорухлива рідина з характерним запахом і пекучим смаком. Гігроскопічний, змішується з водою, а також з етером і хлороформом у будь-яких співвідношеннях. Густина спирту-ректифікату 0,808—0,812, абсолютного — 0,789 г/см³ (при 20 °С). Температура кипіння безводного спирту 78,39 °С. Легко займається, горючий, температура спалаху 13 °С.

Спирт етиловий виробляють з харчових видів сировини: крохмалевмісної (зернові, картопля) і цукровмісної (бурякоцукрова і тростинна меласа, цукровий буряк) мікробіологічним способом, в основі якого лежить зброджування сировини дріжджами родини цукроміцетів. При цьому для фармацевтичної промисловості 55—65 % спирту отримують із зернових, 10—15 % — з картоплі, 2—3 % — з буряку і 20—25% — з меласи.

Спирт як екстрагент є добрим розчинником багатьох сполук, які не витягуються водою (наприклад, жирів, алкалоїдів, хлорофілу, глікозидів, олій ефірних, смол тощо); має антисептичні властивості (у спирто-водних розчинах з концентрацією понад 20 % не розвиваються мікроорганізми і гриби); чим вища концентрація спирту, тим менша можливість гідролітичного розщеплювання речовин; спирт інактивує ферменти; досить леткий, тому спиртові витяжки легко згущуються і висушуються до порошкоподібних речовин, для збереження термолабільних речовин випарювання і сушіння проводяться під вакуумом.

Етанол має ширший діапазон добування БАР, ніж вода, причому його екстрагувальна здатність залежить від концентрації. При екстрагуванні етанолом в концентрації не менше 70 % отримують витяжки, вільні від біополімерів (білків, слизів, пектинів). Коли етанол проникає крізь стінки клітин, він зневоднює білки і слизисті речовини, перетворюючи їх на осад, які закупорю-

ють отвори мембран клітин і тим самим погіршують дифузію. Слід пам'ятати, що чим нижча концентрація спирту, тим легше він проникає всередину клітини.

Недоліки: фармакологічно неіндиферентний; він проявляє як місцеву, так і загальну дію, що необхідно враховувати при одержанні витяжок; горючий і вогнебезпечний. Етанол також є лімітованим продуктом, відпускається фармацевтичним виробництвом у встановленому порядку

Етиловий спирт - найбільш часто застосовуваний екстрагент після води. Якість спирту-ректифікату регламентується ДФУ, і ГОСТ 5962-51. Спирт як екстрагент: є хорошим розчинником багатьох сполук, які не витягаються водою, наприклад жири, алкалоїди, хлорофіл, глікозиди, ефірні олії, смоли і ін; має антисептичні властивості (в спиртоводних розчинах більше 20% не розвиваються мікроорганізми і цвілі); чим міцніше спирт, тим менш можливі у його середовищі гідролітичні процеси. Для збереження термолабільних речовин випарювання і сушка проводяться під вакуумом; є лімітованим продуктом, відпускається фармацевтичним виробництвом в установленому порядку; значно важче, ніж вода, проникає через стінки клітин, віднімаючи воду у білків і слизових речовин, перетворюючи їх в опади, що закупорюють пори клітин і тим самим погіршує дифузію. Чим нижче концентрація спирту, тим легше він проникає всередину клітин; фармакологічно неіндиферентний; він надає як місцеве, так і загальну дію, що необхідно враховувати при виробництві витягів.

2.2. Методи дослідження

Визначення вмісту екстрактивних речовин у сировині

Близько 1 г подрібненої сировини (точна наважка), просіяної крізь сито з отворами діаметром 1 мм, поміщали в конічну колбу місткістю 200-250 мл, додавали 50 мл розчинника, зазначеного у відповідній нормативно-технічній документації (НТД) на лікарську рослинну сировину, колбу закривали пробкою, зважували (з похибкою $\pm 0,01$ г) і залишали на 1 год. Потім колбу з'єднували зі зворотнім холодильником, нагрівали, підтримуючи слабке ки-

піння протягом 2 год. Після охолодження колбу із вмістом знову закривали тією ж пробкою, зважували і втрату в масі заповнювали розчинником. Вміст колби ретельно збовтували і фільтрували через сухий паперовий фільтр у суху колбу місткістю 150-200 мл. 25 мл фільтрату піпеткою переносили у попередньо висушену при температурі 100-105 °С до постійної маси і точно зважену порцелянову чашку діаметром 7-9см і випарювали на водяній бані насухо. Чашку з залишком сушили при температурі 100-105 °С до постійної маси, потім охолоджували протягом 30 хв у ексікаторі, на дні якого знаходився безводний кальцію хлорид, і негайно зважували. Вміст екстрактивних речовин у відсотках (X) у перерахунку на абсолютно суху сировину обчислювали за формулою:

$$X = \frac{m \cdot 200 \cdot 100}{m_1 (100 - W)},$$

де: m – маса сухого залишку, г;

m_1 – маса сировини, г;

W – втрата в масі при висушуванні сировини, %.

Визначення сухого залишку екстрактів проводили згідно з методикою ДФУ 1 вид., доп. 1, п. 2.8.16 N, с. 63-64) [49].

5 мл рідкого екстракту поміщали у зважений бюкс, випарювали на водяній бані, сушили при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 3 год, потім охолоджували в ексікаторі протягом 30 хв і зважували. Результат виражали у вагових відсотках.

Визначення втрати в масі при висушуванні

Випробування проводили за ДФУ 1 вид., доп. 4, п. 2.2.32, с. 39–40, Значення втрати в масі при висушуванні лікарської рослинної сировини повинно бути не більше за 14,0 %.

По 3,0 г (з точністю до 0,01 г) препарату поміщали у попередньо висушені і зважені разом із кришкою бюкси. Висушування проводили у сушильній шафі при температурі від 100 °С до 105 °С до постійної маси. Перше зважування проводили через 2 год.

Втрату в масі при висушуванні (X), у відсотках, обчислювали за формулою:

$$X = \frac{(m - m_1) \times 100}{m_1}, \%$$

де: m – маса наважки сировини до висушування, г;

m_1 – маса наважки сировини після висушування, г.

За остаточний результат визначення брали середнє арифметичне двох паралельних визначень. Розбіжність, що допускається між результатами двох паралельних визначень, не має перевищувати 0,5 %.

РОЗДІЛ 3

В якості об'єктів досліджень були використані квітки календули і настоянка календули, що відповідають фармакопейним вимогам, а також шрот що залишається після отримання з квіток настоянки і рекуперації спирту у фабричних чи лабораторних умовах.

Порівняльний аналіз фотохімічного складу квіток календули і їх шроту

Основними за кількісним вмістом біологічно активними речовинами шроту квіток календули після отримання з них настоянки виявилися водорозчинні полісахариди. Їх виділення проводили по загальноприйнятій методиці. Дослідження з використанням тонкошарової і паперової хроматографії у різних системах розчинників і достовірних зразків-свідків показали, що домінуючими моносахаридами полігліканів квіток календули являються глюкоза, арабіноза, галактоза, ксилоза, рамноза, галактуронова кислота. Вміст полісахаридів визначали гравіметрично, їх кількість і в квітках календули, і в їх шроті було більше 14% (таблиця 1) доля в полісахаридному комплексі нейтральних і кислих моносахаридів, встановлених спектрофотометрично, складо, відповідно, в квітках календули 31,55% і 25,67%, шроті - 31,19% і 24,81% в перерахунку на абсолютно сухий об'єкт.

В якості інших компонентів квіток календули, що екстрагуються водою, і їх шроту були досліджені амінокислоти, органічні кислоти і дубильні речовини. Амінокислоти квіток календули і шроту були представлені десятьма сполуками з кількісним переважанням в їх ряду аспарагінової глютаміновою кислот і гліцину. Серед ідентифікованих амінокислот чотири відносилися до незамінних - треонін, валін, ізолейцин і лейцин. З органічних кислот були виявлені яблучна, винна, лимонна, аскорбінова і бурштинова, а дубильні речовини були представлені конденсованими сполуками.

Для виконання цільових завдань дослідження представлялося доцільним також встановлення кількісного змісту тритерпенових глікозидов і флавоноїдів в самій сировині і шроті з квіток календули. Для кількісного визна-

чення сапонінів в цій сировині був використаний метод, заснований на специфічній здатності цього класу сполук утворювати при взаємодії з концентрованою сірчаною кислотою сполук з зв'язаними дієними угрупованнями, що мають максимум поглинання при 315-320 нм. Зміст тритерпенових сапонінів в квітках календули склав в середньому 2,09%, а в їх шроті - 0,27%. При використанні розробленої методики кількісного визначення суми флавоноїдів диференціальною спектрофотометрією було встановлено, що в квітках календули флавоноїдів містилося в середньому 1,65%, в їх шроті - 0,20% (таблиця 3.1).

Таблиця 3.1. Вміст біологічно активних речовин у квітках календули і в їх шроті

Група біологічно активних речовин	Вміст %	
	Квіти календули	Шрот квітів календули
Полісахариди	14,55±0,35	14,30±0,60
-нейтральні	31,55±0,35	31,19±0,47
-кислі	25,67±0,07	24,81±0,23
Амінокислоти		
- пов'язані	3,42	1,15
- вільні	0,50	0,50
Тритерпенові сапоніни	2,09±0,09	0,27±0,06
Флавоноїди	1,65±0,02	0,20±0,001
Дубильні речовини	3,24±0,02	1,92±0,04
Органічні кислоти	1,85±0,06	0,17±0,04
Аскорбінова кислота	0,61±0,03	0,08±0,01

Далі проводили дослідження по нормуванню якості квіток календули для використання їх в якості об'єкту маловідхідної переробки. З цією метою аналізували зразки сировини, заготовлені з різних місць збору і зберігання, що відрізняються часом. В результаті були введені додаткові до наявних показники і норми якості сировини - зміст полісахаридів (не менше 10%) і флавоноїдів (не нижче 1,5%)

Технологія водного екстракту з квіток календули в умовах маловідхідної переробки сировини

Вихід екстрактних речовин, витягваних водою з шроту після вичерпного екстрагування 70% спиртом квіток календули, виявився від 20,56 до

28,70% Цей факт підтверджував доцільність розробки водного екстракту з сировини після виробництва настоянки календули.

Орієнтуючись на полісахариди квіток календули як на переважаючу у шроті фракцію БАР і їх відому за даними літератури імунотропну активність, в якості екстрагента для отримання водного екстракту використовували гарячу воду. З урахуванням специфіки властивостей екстрактивних речовин, що підлягають витяганню полісахаридів і екстрагента, нами був вибраний ремацераційний спосіб екстрагування шроту квіток календули.

Для встановлення і обґрунтування найбільш оптимальних технологічних умов проведення екстрагування досліджувалися основні чинники, що забезпечують максимальне витягання суми гідрофільних БАР з шроту. Оскільки шрот після обробки його гострою парою для рекуперації спирту був досить зволженим матеріалом (близько 55-60% вологи), то коефіцієнт водопоглинання не враховували, як і не було необхідності у використанні великих значень об'єму екстрагента, що витрачається.

В той же час, невеликий об'єм води був також нераціональний, оскільки знижувався вихід суми витягуваних речовин. З урахуванням такого обґрунтування і енерговитратності видалення води з витягання, розглядався діапазон співвідношення сировина - екстрагент від 1:6 до 1:10. При виборі між двох- чи триразовою мацерацією брали різні співвідношення шроту і екстрагента, і у отриманих об'єднаних витяганнях визначали вихід екстрактних речовин в % від їх початкового змісту в шроті. Результати цього дослідження представлені на рис. 3.1.

Як видно з діаграм рис 3.1, триразова мацерація значно ефективніша чим бісмацерація по виходу БАР з шроту квіток календули. Дослідження за визначенням кількості екстрагента, необхідного на кожній стадії триразовій мацерації і що задовольняє по виходу суми БАР, показало, що його досить використовувати в триразовому об'ємі по відношенню до маси шроту на першому ступені і двократному — на кожній наступній. Для встановлення оптимального часу контакту фаз на кожному ступені екстракції визначали

концентрацію насичення (рівноважного стану), яка досягалася на будь-якій з них впродовж однієї години. У таблиці 3.2 вказані значення ефективності екстракції при одногодинному настоюванні і періодичному перемішуванні шроту з гарячою водою (1:3, 1:2 і 1;2) по екстрактних речовинам і окремо - полісахаридам.

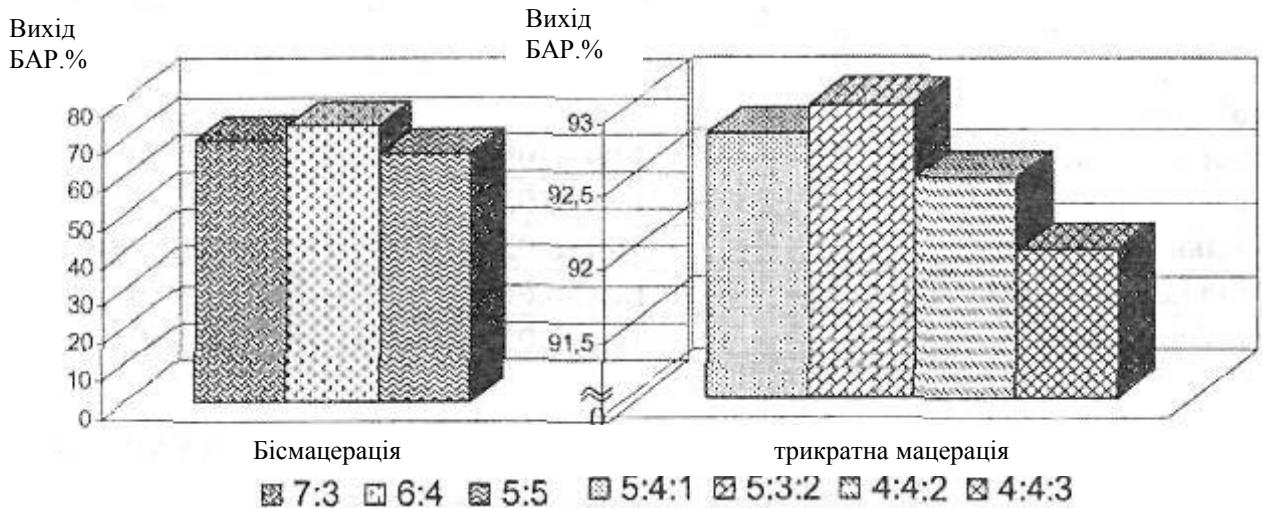


Рисунок 3.1. Діаграма по виходу біологічно активних речовин з шроту квіток календули при використанні ремацераційного екстрагування.

Таблиця 3.2 Ефективність витягання БАР з шроту квіток календули на кожному ступені ремацерації і її сумарне значення

Ступінь екстракції (контакт фаз)	Ефективність процесу %	
	За екстрактивними речовинами	За полісахаридами
I	51,29±1,03	54,53±0,81
II	27,85±0,61	21,38±0,44
III	9,99±0,22	13,41±0,31
I-III	89,13±1,78	89,32±0,62

Таким чином, триразова екстракція шроту квіток календули гарячою водою забезпечує витягання більше 89% від початкового вмісту полісахаридів і стільки ж суми гідрофільних БАР.

Розроблена технологія водного екстракту і використовувані на фармацевтичних фабриках умови виробництва настоянки календули дозволили запропонувати маловідхідну схему переробки квіток календули. Пропонована схема, зображена на рис 3.2, складається з двох основних технологічних блоків і може бути реалізована в умовах багатьох з діючих фармацевтичних фа-

брик і виробництв.

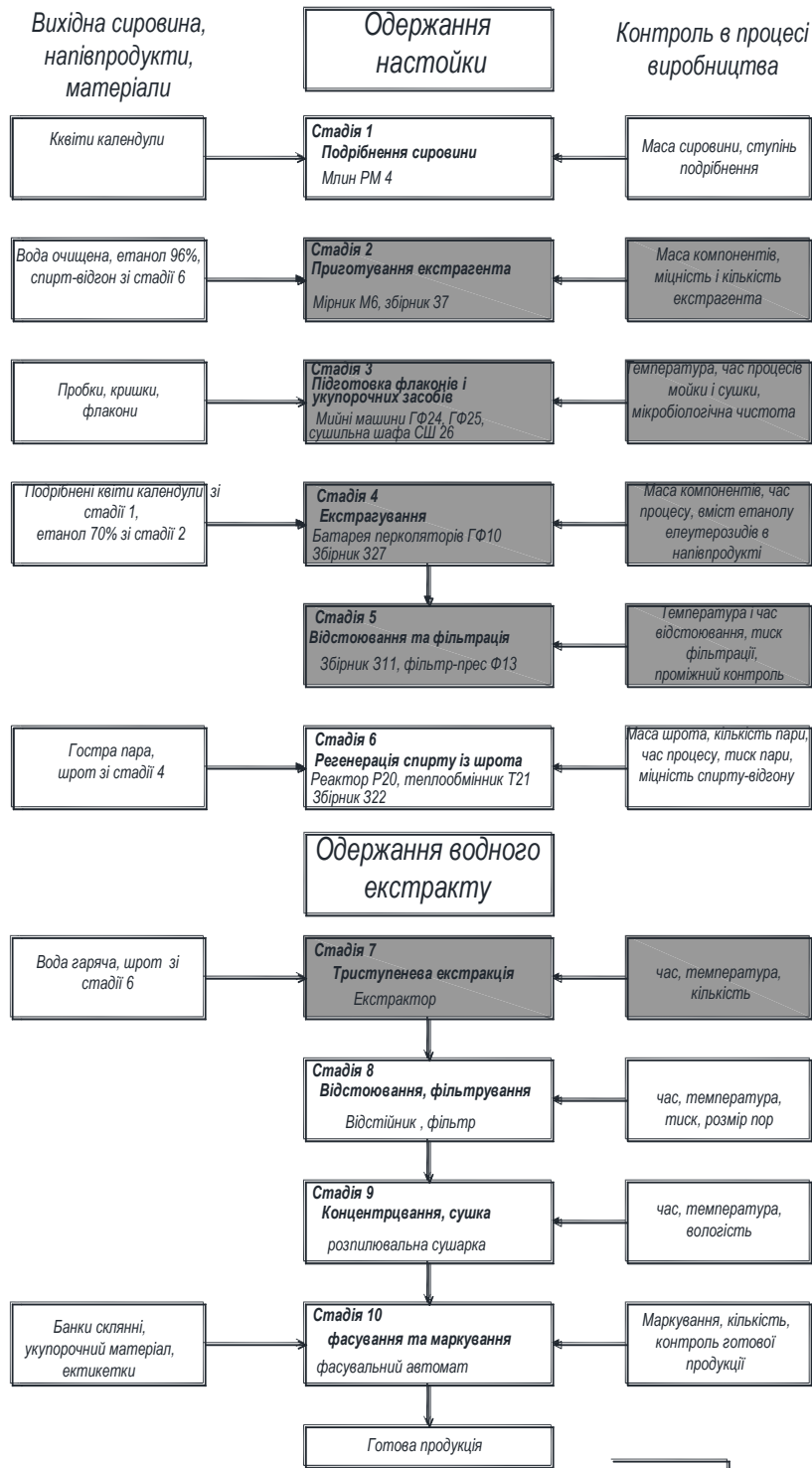


Рисунок 3.2. Технологічна схема маловідхідної переробки квіток календули

За розробленою технологією було напрацьовано 6 серій водного екстракту з шроту квіток календули (далі по тексту ВЕШКК). ВЕШКК у висушеному стані представляє собою мало гігроскопічний, коричневий аморфний

порошок зі своєрідним запахом, солонувато-кислим смаком, добре розчинний в гарячій воді, нерозчинний в спирті. Був вивчений якісний і кількісний склад в ньому полісахаридів, органічних кислот, флавоноїдів, сапонінів і дубильних речовин.

Отримані результати кількісного змісту БАР у ВЕШКК представлені в таблиці 3.3

Таблиця 3.3 Вміст біологічно активних речовин у водному екстракті з шроту квіток календули

Номер серії	Полісахариди,%	Органічні кислоти,%	Дубильні речовини,%	Флавоноїди,%	сапоніни,%
1	54,55±0,22	6,31±0,31	6,37±0,02	6,37±0,02	0,64±0,35
2	52,46±0,36	6,11±0,16	6,07±0,01	6,07±0,01	0,67±0,75
3	53,23±0,28	6,12±0,13	6,16±0,05	6,16±0,05	0,65±0,49
4	54,28±0,25	6,29±0,20	6,19±0,04	6,19±0,04	0,63±0,66
5	53,78±0,25	6,19±0,20	6,10±0,04	6,10±0,04	0,68±0,39
6	54,48±0,25	6,28±0,20	6,23±0,04	6,23±0,04	0,64±0,35

З метою розробки норм якості ВЕШКК в його зразках визначали наступні показники опис, достовірність, втрату в масі при висушуванні вміст діючих речовин, важких металів. Оскільки домінуючими за вмістом в екстракті і відповідальними за виявлене їм в експерименті на тваринах стимулюючий вплив на гуморальну ланку імунітету являлися водорозчинні полісахариди, то кількісна оцінка їх суми, а також окремих фракцій (нейтральних і кислих моносахаридів) була віднесена нами до основного показника якості ВЕШКК. Окрім встановленої у експерименті на тваринах імуностимулюючої дії ВЕШКК мав властивість активації мікросомальних ферментів печінки (цитохром-450) і мав незначну токсичність (LD₅₀ per os 4302 мг/кг)

Мінімальний вміст полісахаридів у ВЕШКК був рекомендований встановити не нижче 50%, а нейтральних і кислих їх фракцій - 30% і 20% відповідно. Результати перевірки стабільності показників якості ВЕШКК показали, що вони залишалися незмінними впродовж 2-х років зберігання його в

щільно укуполеній скляній тарі в прохолодному і захищеному від світла місці.

У зв'язку з низькою ефективністю способу отримання настоянки календули, була розглянута можливість апробації для її виробництва вакуум-фільтраційного методу екстрагування сировини Вакуум-фільтраційний спосіб екстракції, заснований на принципах розчинення і змиву речовин з високорозвиненої поверхні рослинного матеріалу в динамічно нерівноважних умовах, дозволяє різко скоротити час екстракції виснажити сировину по екстрактних і діючих речовинах до 90-95%.

Екстрагування здійснювали методом ремацерації при нагріванні та методом перколяції у екстракторі Timatic Micro (фірма «Technolab», Італія).

Для визначення оптимальних умов екстрагування був отриманий екстракт за допомогою 70 % етанолу. Кожен з екстрактів відбирався фракційно з кроком DER 1:1.

Процес екстракції проводили в лабораторному фільтраційному екстракторі. У екстрактор завантажили 100 г або 150 г подрібнених квітів календули. У мірник залили етанол і настоювали 24 ч. Після цього почали процес екстракції, встановивши швидкість приблизно 3-4 мл/хв. Зразки екстракту збирали окремо з кроком DER 1:1. Процес екстракції проводили до отримання сумарного екстракту DER 1:10. Для кожного зразка екстракту визначені основні фізико-хімічні характеристики.

Екстрактори серії Timatic Micro призначені для лабораторного використання при роботі з невеликими кількостями продукту й розчинника. Вони застосовуються для екстракції лікарської рослинної сировини у фармації, гомеопатії, харчовій та косметичній промисловості, в лабораторних науково-дослідних розробках.

Оскільки процес екстракції в цьому обладнанні здійснюється за кімнатної температури, отриманий екстракт зберігає природні властивості та характеристики активних компонентів. Значення виснаження сировини значно вище за традиційні методи екстракції. Ця технологія дозволяє викорис-

товувати різні типи розчинників (спирти, вода, гліцерин, олії) і базується на дії надлишкового тиску – зниження тиску (компресія-декомпресія) та перколяції.

Серія Timatic від Technolab – це твердорідинні екстрактори, які ефективно поєднують різні технології, щоб гарантувати високі результати при вилученні активних компонентів з біологічних та інших матеріалів. Цикл екстракції чергує динамічну фазу, отриману через запрограмований тиск, зі статичною фазою для перенесення екстракту в розчинник. Під час первинної, динамічної фази, тиск створюється в межах рециркуляції екстрагуючої рідини, щоб забезпечити ефективне просочування. У той же час не виникають вільні канали та не відбувається перенасичення продукту.

Прилад оснащений потужним мікропроцесором для зберігання даних і автоматичного виконання виробничих циклів. Він забезпечує постійний контроль виконання всіх циклів і етапів, здатний зберігати великі масиви даних з програмами, заданими користувачем. Кількість повторень циклу задається шляхом вибору необхідного значення.

Схема роботи Timatic Micro наведена на рис. 3.3.

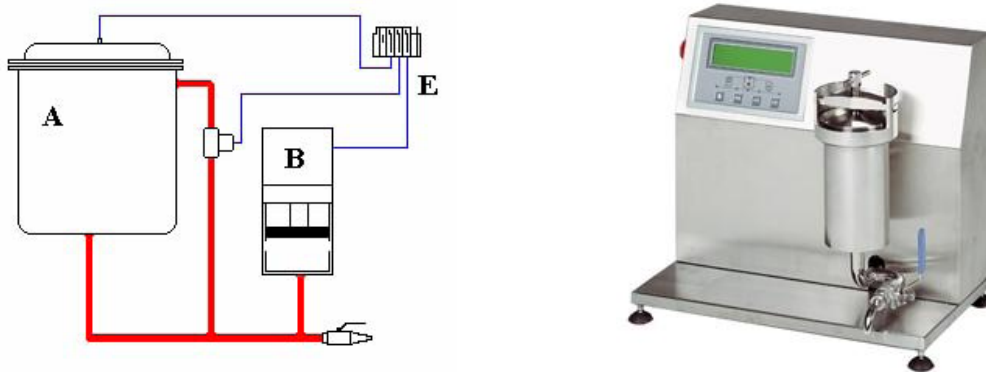


Рис. 3.3 Схема роботи лабораторного екстрактора Timatic Micro: А – екстракційна камера; В – активний шток; Е – пневматичний клапан

Технологічний вихід настойки по екстрактних речовинах склав 92,64%, за флавоноїдами 94,47%.

Для порівняння двох методів екстрагування в кожному зливі встановлювали реальну ефективність екстракції квіток календули (таблиця 3.4)

Таблиця 3.4 Порівняльна оцінка ефективності екстракції по БАР при отриманні настоянки календули

№ зливу	Метод ремацерації	Вакуум-фільтраційний метод		
	Ефективність, % по:			
	Екстрактивним речовинам	флавоноїдам	Екстрактивним речовинам	флавоноїдам
1	31,44	29,33	50,18	55,62
2	17,11	14,93	20,48	22,47
3	12,77	8,44	10,27	9,55
4	5,93	5,77	5,13	4,39
5-10	6,06	3,81	5,68	1,69
1-10	73,31	76,77	92,64	94,47

Як випливає з приведених в таблиці 3.4 даних, вакуум-фільтраційний спосіб на 15-18% більше виснажує сировину по БАР, чим ремацераційний. Окрім того, використання фільтраційного методу дозволило отримати календули настоянку в 10 разів швидше, ніж при застосуванні класичного варіанту. При застосуванні вакуум-фільтрації вміст екстрактних речовин у настоянці календули можливо нормувати не нижче 3,15%, а у випадку традиційній технології цей показник зменшиться до 2,4%

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ:

1. В результаті проведеного фітохімічного аналізу шроту квіток календули після отримання з них настоянки календули, встановлено, що він є потенційним джерелом суми БАР, що екстрагується водою. При вмісті в квітках календули флавоноїдів 1,65%, тритерпенових глікозидів - 2,09%, окислюваних (дубильних) речовин - 3,24%, органічних кислот - 1,85%, у шроті їх залишається 0,21%, 0,27%, 1,92% і 0,17%, відповідно.

2. Вивчений якісний і кількісний склад водорозчинних полісахаридів квіток календули і виявлено, що, як в сировині, так і в шроті потім отримання настоянки календули, їх міститься близько 14%, і вони складаються з глюкози, арабінози, галактози, ксилози, рамнози, галактуранової кислоти.

Визначена доля кислих (25%) і поновлюючих (31%) цукрів у водорозчинному полісахаридному комплексі.

3. На підставі комплексних досліджень розроблений водний екстракт з шроту квіток календули і запропонована технологічна схема його виробництва, що передбачає як основну стадію триразову екстракцію сировини гарячою водою в співвідношенні фаз 1:3 на першому ступені і 1 :2 – на двох наступних.

4. Запропонований доступний для реалізації фармацевтичними фабриками варіант маловідхідної технології переробки квіток календули, що включає виробництво на першому етапі настоянки календули, на другому - водного екстракту.

5. Удосконалений спосіб отримання витягання у виробництві настоянки календули 1:10 на 70% спирті за допомогою застосування вакуум- фільтраційного методу екстрагування. Показано, що запропонована технологія ефективніше за перколювання на 15-18% по виходу екстрактних речовин і флавоноїдів і часу, що витрачається на отримання витягання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Безкоровайна О. І., Терещенкова І. І. Лікарські трави в медицині : монографія. Харків : Факт, 2002. С. 152–155.
2. Гудзенко А. В. Розробка ВЕРХ методики визначення ізорамнетин-3-рутинозиду в лікарських засобах квіток нагідок лікарських (*Calendula officinalis* L.). Фармакологія та лікарська токсикологія. 2015. Вип. 42. № 1. С. 82-87.
3. Двудіт І. П. Актуальність застосування фітопрепаратів як лікувально-профілактичних засобів у пародонтологічних хворих. Клінічна стоматологія. 2016. № 2. С. 8–13.
4. Деркач Т. М., Страшний В. В., Старікова О. О., Лисенко С. М. Вміст біологічно активних речовин та елементарний склад трави звіробою різних виробників. Фармацевтичний часопис. 2018. № 4. С. 5–13. URL: <https://doi.org/10/11603/2312-0967.2018.4.9576>.
5. Дюсембаева К. К. Влияние гетерокарпии на развитие растений *Calendula officinalis* L. Вестник науки Акмолинского аграрного университета им. С. Сейфуллина. 2001. Т. 2. С. 160–164.
6. Лихочвор В. В., Борисюк В. С., Дубковецький С. В., Онищук Д. М. Лікарські рослини. Значення, ботанічні і біологічні особливості, технологія вирощування, заготівля. Львів : НВФ «Українські технології», 2003. С. 208–211.
7. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / за ред. А. М. Гродзінського. Київ : Голов. ред. УРЕ, 1990. С. 291–292; 383–384.
8. Нагідок квітки. Державна Фармакопея України. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. С. 400–401.
9. Попова Н. В., Литвиненко В. И., Куцанян А. С. Лекарственные растения мировой флоры: энциклопед. справочник. Харків : Діса плюс, 2016. С. 186–187; 365–367.

10. Сімахіна Г. О. Функціональна роль каротиноїдів та особливості їх використання у харчових технологіях. Наукові праці НУХТ. 2010. № 33. С. 45–48.
11. Смойловська Г. П., Гречана О. В., Фуклева Л. А. Фітохімічне вивчення кислоти аскорбінової у рослинній сировині. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2010. Вип. 23. № 4. С. 58–59.
12. Тернинко І. І., Кисличенко В. С. Фітохімічне вивчення ліпофільних фракцій з трави *Calendula officinalis* (L.) та *Chamomilla recutita* (L.). Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки і практики. 2011. Вип. 14. № 3. С. 82–85.
13. Чекман І. С. Флавоноїди – клініко-фармакологічний аспект. Фітотерапія в Україні. 2000. № 2. С. 3–5.
14. Шелудько Л. П., Куценко Н. І. Лікарські рослини (селекція і насінництво) : монографія. Полтава, 2013. С. 183–189.
15. Akihisa T., Yasukawa K., Oinuma H. et al. Triterpene alcohols from the flowers of Compositae and their antiinflammatory effects. *Phytochemistry*. 1996. Vol. 43. P. 1255–1260. URL: [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(96\)00343-3](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(96)00343-3).
16. Della Loggia R., Tubaro A., Sosa S., Becker H., Saar St., Isaac O. The role of triterpenoids in the topical antiinflammatory activity of *Calendula officinalis* flowers. *Planta Med*. 1994. Vol. 60. P. 516–520. URL: <https://doi.org/10.1055/s-2006-959562>.
17. <https://www.thiemeconnect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2006-959562>.
18. Kishimoto S., Maoka T., Sumitomo K., Ohmiya A. Analysis of carotenoid composition in petals of *Calendula* (*Calendula officinalis* L.). *Biosci Biotechnol Biochem*. 2005. Vol. 69. Iss. 11. P. 2122–2128. URL: <https://doi.org/10.1271/bbb.69.2122>.
19. Мазнев Н. И. Золотая книга лекарственных растений / Н. И. Мазнев. — 15-е изд., доп. — М.: ООО «ИД РИПОЛ Классик», ООО Издательство «ДОМ. XXI век», 2008. — 621 с.

20. Мазнев Н. И. Травник / Н. И. Мазнев. — М.: ООО «Гамма Пресс 2000», 2001. — 512 с. с илл.
21. Товстуха Є. С. Фітотерапія / Є. С. Товстуха. — К.: Здоров'я, 1990. — 304 с., іл., 6,55 арк. іл.
22. Чухно Т. Большая энциклопедия лекарственных растений / Т. Чухно. — М.: Эксмо, 2007. — 1024 с.

ДОДАТКИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАКОГНОЗІЇ



МАТЕРІАЛИ V МІЖНАРОДНОЇ
НАУКОВО – ПРАКТИЧНОЇ ІNTERNET-КОНФЕРЕНЦІЇ

**ТЕОРЕТИЧНІ ТА ПРАКТИЧНІ
АСПЕКТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН**



23-25 листопада 2022 року
на базі кафедри фармакогнозії
Національного фармацевтичного університету
(м. Харків, Україна)

Продовження додатку А

родів, які можуть мати подібну або більш потужну дію.

Література

1. "Medicinal plants' proposed nanocomposites for the management of endocrine disorders", Raghdaa HamdanAl Zarzour
2. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник /Л-56 Відп. ред. А. М. Гродзінський.— К.: 1992.—544 с
3. Фармацевтична енциклопедія. Черних В.П., Авраменко Н.М. (<https://www.pharmencyclopedia.com.ua/>)
4. Фитотерапия при эндокринной патологии : пособие для студентов лечебного, медико-психологического, медикодиагностического факультетов и врачей / О.В. Гулинская [и др.] . – Гродно : ГрГМУ, 2011. – 144 с.

Розробка технології водного екстракту в умовах комплексної переробки квітів календули лікарської

Бабич А. М., Ніколайчук Н. О.

*Національний фармацевтичний університет,
Кафедра технологій фармацевтичних препаратів (м. Харків, Україна)
tfp@nuph.edu.ua*

Вступ: При виробництві настоянок і рідких екстрактів сотні тон шроту лікарської рослинної сировини (ЛРС) як і раніше залишаються незатребуваними, незважаючи на вміст в них цінних біологічно активних речовин (БАР). Обумовлена їх значна наявність в шроті ЛРС, головним чином, двома причинами по-перше, низькою ефективністю використовуваних у виробництві сумарних фітопрепаратів способів екстрагування, що ледве досягає 70% виснаження сировини по цільових БАР, і, по-друге, відносною селективністю використовуваних в цьому випадку екстрагентів. Найчастіше використовуваний для отримання витяжок у виробництві настоянок і рідких екстрактів 70% спирт етиловий не здатний або не повністю витягає з ЛРС багато БАР. З цього виходить, що підлягають удосконаленню використовувані на фармацевтичних підприємствах технології і шрот ЛРС, що може служити реальним джерелом додатково отримуваних фітопрепаратів і, одночасно, бути об'єктом маловідхідної переробки сировини.

Мета: Метою дослідження була розробка водного екстракту з шроту квіток нагідків в умовах маловідхідної технології.

Досягнення поставленої мети необхідно вирішення наступних завдань:

- дослідити шрот, що залишається після виробництва настоянки календули, відносно водоекстрагуємих БАР;
- розробити оптимальну технологію водного екстракту з шроту квіток нагідків в умовах маловідхідного виробництва.

Матеріали та методи: Одним з найбільш відповідних об'єктів дослідження у рамках викладеної вище проблеми являються квітки нагідків, виходячи з масштабів їх переробки у настоянку і екстрагента 70% спирту, що використовується для її виробництва. Екстрагування здійснювали методом мацерації при нагріванні і методом перколяції в екстракторі Timatic Micro (фірма

Продовження додатку А

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАКОГНОЗІЇ



Сертифікат

цим засвідчується, що

Бабич А. М.

брав(ла) участь у роботі

V Міжнародної науково – практичної Internet-конференції

ТЕОРЕТИЧНІ ТА ПРАКТИЧНІ АСПЕКТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН

23-25 листопада 2022 року, м. Харків, Україна

Ректор НФаУ



Алла КОТВИЦЬКА

Проректор з НІР

Інна ВЛАДИМИРОВА

Завідувач кафедри фармакогнозії

Ольга МАЛА



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

Анни БАБИЧ

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Отримання і дослідження водного екстракту в умовах комплексної переробки квітів календули лікарської»
керівник кваліфікаційної роботи: Ольга КУТОВА, к.техн.н., доцент
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: подрібнені квіти календули, шрот після виробництва настойки календули, водний екстракт.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ, дослідження літератури, методи і об'єкти дослідження, експериментальна частина та висновки.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
таблиць – 4, рисунків – 3, схем – 1

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Ольга КУТОВА, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	Вересень 2022 р	Жовтень 2022 р
2	Ольга КУТОВА, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	Жовтень 2022 р	Листопад 2022 р
3	Ольга КУТОВА, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	Листопад 2022	Січень 2023 р

7. Дата видачі завдання: « 22 » вересня 2022 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Огляд літератури	Вересень	виконано
2	Планування експерименту	Жовтень	виконано
3	Проведення експерименту	Листопад	виконано
4	Оформлення результатів	Грудень	виконано
5	Подання до ЕК	Січень	виконано

Здобувач вищої освіти

Анна БАБИЧ

Керівник кваліфікаційної роботи

Ольга КУТОВА

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.	Бабич Анна Миколаївна	Отримання і до-слідження вод-ного екст-ракту в умо-вах ком-плексної пере-робки квітів календули лі-карської	Obtaining and re- searching the aqueous extract in conditions of complex processing of medici- nal calendu-la flowers	доц. Кутова О. В.	проф. Кошовий О. М.

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**

№ 111054 від «5» січня 2022 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Бабич Анни Миколаївни, _____ курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Отримання і дослідження водного екстракту в умовах комплексної переробки квітів календули лікарської / Obtaining and researching the aqueous extract in conditions of complex processing of medicinal calendula flowers», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

7%

19%

ВІДГУК

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

Анни БАБИЧ

на тему: «Отримання і дослідження водного екстракту в умовах комплексної переробки квітів календули лікарської».

Актуальність теми. Фітотерапію використовують і як самостійний вид лікування, і як допоміжний у комплексі з іншими лікарськими засобами. Особливо ефективні фітотерапевтичні препарати в лікуванні й профілактиці хронічних захворювань.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Проведено аналіз даних наукової літератури щодо історії фітотерапії та виробництва препаратів на рослинній основі. Розглянуто методи виробництва екстракційних препаратів з метою отримання водного екстракту зі шроту після виробництва настойки календули.

Оцінка роботи. Кваліфікаційна робота виконана на достатньо високому науковому рівні. Результати експериментів статистично оброблені та представлені у роботі у вигляді таблиць та рисунків. Висновки узагальнено, які є логічним завершенням проведених теоретичних та експериментальних досліджень.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота Анни БАБИЧ відповідає всім вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт, і може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії Національного фармацевтичного університету.

Науковий керівник _____

Ольга КУТОВА

«07» грудня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Анни БАБИЧ

на тему: «Отримання і дослідження водного екстракту в умовах комплексної переробки квітів календули лікарської».

Актуальність теми. На сьогодні понад 80 % населення планети використовують лікарські препарати рослинного походження. Комплексно впливаючи на організм, вони реалізують декілька лікувальних ефектів. Кваліфікаційна робота присвячена дослідженням з комплексної переробки сировини, одержання водного екстракту зі шроту квітів календули після одержання настоянки календули.

Теоретичний рівень роботи. Для оцінки якості квіток календули і їх шроту запропоновані методики кількісного визначення в них різних груп БАР, в тому числі суми і окремих фракцій полісахаридів. На підставі проведених комплексних досліджень отриманий сумарний фітопрепарат - екстракт з шроту квіток календули з використанням води для екстрагування, що має імуностимулюючу активність. Розроблена технологія водного екстракту з квіток календули після отримання з них настоянки прийнятна для реалізації у виробничих умовах фармацевтичних фабрик.

Пропозиції автора з теми дослідження. Теоретично обгрунтована і експериментально підтверджена доцільність отримання водного екстракту з рослинного шроту, що залишається після виробництва настоянки календули. Визначений якісний і кількісний склад основних груп гідрофільних БАР шроту квіток календули і водного екстракту з нього. Запропонована технологічна схема маловідхідної переробки квіток календули, що дозволяє в одному виробничому циклі отримувати послідовно настоянку календули і водний екстракт імуностимулюючої дії. Розроблений стандарт якості квіток календули,

що передбачає їх використання для отримання продуктів за маловідхідною технологією. Запропонована ефективніша технологія вакуум-фільтраційного екстрагування квіток календули замість перколювання у виробництві настоянки календули.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у роботі, базуються на експериментальних даних і є логічними та послідовними.

Недоліки роботи. Слід зауважити, що у тексті зустрічаються граматичні помилки та невдалі вирази.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Анни БАБИЧ за результатами досліджень і виконаному об'ємі може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії НФаУ.

Рецензент _____

проф. Олег КОШОВИЙ

«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. Січкач А. А.

ПРИСУТНІ: зав. каф., проф. Кухтенко О. С., доц. Безрукавий Є. А., доц. Кухтова О. В., доц. Ляпунова О. О., доц. Манський О. А., доц. Ніколайчук Н. О., доц. Сайко І. В., доц. Січкач 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: «Отримання і дослідження водного екстракту в умовах комплексної переробки квітів календули лікарської»

здобувача вищої освіти випускного курсу Фс18(4,5з)-03а групи НФаУ 2023 року випуску Анни БАБИЧ
(ім'я, прізвище)

Науковий (-ві) керівник (-ки) к.тех.н., доц. Ольга КУТОВА

Рецензент к.фарм.н., доц. Юлія АЗАРЕНКО

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти 5 курсу Фс18(4,5з)-03а групи Анни БАБИЧ
(ім'я, прізвище)

на тему: «Отримання і дослідження водного екстракту в умовах комплексної переробки квітів календули лікарської»

Голова

завідувач кафедри,
доктор фарм. наук, проф.

(підпис)

Олександр КУХТЕНКО

Секретар

к. фарм. н., доцент

(підпис)

Антоніна СІЧКАЧ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ

ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ

ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Анна БАБИЧ до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Отримання і дослідження водного екстракту в умовах комплексної переробки квітів календули лікарської»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Анна БАБИЧ в процесі роботи провела літературний пошук щодо історії фітотерапії та розробка складу фітопрепаратів. Обрані методи одержання водного екстракту з шроту квітів календули.. Здобувач вищої освіти Анна БАБИЧ допускається до захисту кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

Ольга КУТОВА

«7» грудня 2022 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Анна БАБИЧ 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

« 10 » лютого 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Лена ДАВТЯН/