

препаратів. Завдяки такій методиці лікар може призначити пацієнтові високі дози хімії і таким чином знищити усі пухлинні клітини. Трансплантація донорських стовбурових клітин сприяє боротьбі з онкологічними захворюваннями відразу у кількох напрямках. Донорські клітини виявляють та знищують пухлину набагато ефективніше, ніж імунні клітини хворого, що і є найбільш цінним в даній терапії.

Висновки. Використання зрілих стовбурових клітин в терапії колоректального раку – питання, що нині інтенсивно розвивається. Водночас із цим, трансплантація стовбурових клітин, як метод боротьби з онкологічними захворюваннями проводиться комбіновано з хіміо- або радіотерапією, що визначається типом онкологічного захворювання, поширенням метастазів та особливостями організму пацієнта.

ТЕХНОЛОГІЯ ОТРИМАННЯ ЕКСТРАКТУ СУХОГО ФЕНХЕЛЮ ЗВИЧАЙНОГО ПЛОДІВ У ЛАБОРАТОРНИХ УМОВАХ

Шмалько О. О., Филипюк О. М., Вишневська Л. І.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. За визначенням Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я, раціональне використання лікарських засобів (ЛЗ) це таке їх застосування, коли хворі отримують препарати згідно з клінічною необхідністю, в дозах, що відповідають індивідуальним потребам, впродовж адекватного періоду часу і з найменшими витратами для себе і суспільства. Використання біологічно активних сполук природного походження є актуальним для застосування у різних галузях промисловості. Одним із перспективних джерел для одержання субстанцій з вмістом біологічно активних речовин (БАР) є лікарська рослинна сировина (ЛРС). Раціональне використання сировинних ресурсів є одним із першочергових сучасних завдань передових сучасних технологій, спрямованих на вирішення економічних та екологічних питань у багатьох розвинених країнах світу. Оскільки сировина рослинного походження та потенціал БАР використовуються недостатньо, для підприємств, які займаються екстракцією рослинної сировини, актуальним є питання раціонального її використання, з метою максимального вилучення БАР, оптимізації та інтенсифікації технологій для підвищення якості препаратів та підвищення ефективності технологічного процесу [1-3].

До початку ХХ ст. кількість препаратів із свіжої лікарської рослинної сировини зменшилася, однак, у номенклатурі гомеопатичних аптек вони залишаються донині. Наразі галенові і новогаленові лікарські препарати виготовляють із висушеної ЛРС, що за якісним і кількісним складом біологічно активних речовин не завжди є рівноцінною відносно свіжозібраних рослин. Під час заготівлі, сушіння і зберігання вміст БАР, тобто і вітамінна та фітонцидна активність може змінюватися унаслідок низки чинників (ензиматичних процесів дії кисню повітря, температури, світла і багатьох інших). Дослідження низки вчених показують, що після 1 / 2–1 року зберігання ЛРС вміст БАР (особливо серцевих глікозидів, ефірної олії) зменшується. У деяких випадках препарати із

свіжих рослин мають більшу активність, ніж відповідні препарати, отримані із сухої сировини. Наприклад, настоянка із свіжих коренів валеріани лікарської, суплідь хмелю звичайного, ромашки лікарської, квіток лаванди вузьколистої тощо в 2–3 рази активніша за настоянку, отриману із їх висушених частин [4–6].

Таким чином, забезпечення раціонального підходу до розроблення оптимальної технології виробництва екстрактів та удосконалення вже існуючої технології екстракції БАР із ЛРС і отримання на їх основі оригінальних лікарських препаратів залишається актуальним завданням вітчизняної фармацевтичної технології, попри різноманіття фітопрепаратів на фармацевтичному ринку України.

Метою роботи було дослідження параметрів екстракції фенхелю звичайного плодів для оптимізації процесу вилучення комплексу БАР та подальше розроблення лікарських препаратів на його основі.

Об'єктом дослідження були фенхелю звичайного плоди; предметом дослідження — процес екстрагування БАР.

Для реалізації поставленої мети необхідно було провести аналіз існуючих технологій та визначити напрями вдосконалення процесу вилучення цільових компонентів із ЛРС фенхелю звичайного; встановити вплив та обґрунтувати вибір технологічних параметрів (вид екстрагенту, концентрація екстрагенту, тривалість процесу екстрагування, згущення та сушіння, температура згущення рідкого екстракту та сушіння густого) на вилучення суми екстрактивних речовин; вивчити кінетику екстрагування суми БАР із рослинної сировини. Також розробити концептуальну технологічну схему одержання екстракту з урахуванням існуючих підходів, дослідити та визначити оптимальні умови технологічних операцій з наступним розробленням загальної технології сухого екстракту.

Технологія виробництва активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) з ЛРС залежить від виду форми кінцевого продукту. Для настоянок загальна технологічна схема включає мінімальну кількість основних стадій: підготовку сировини, екстрагування, відстоювання, фільтрування, пакування. Для густих екстрактів, у технологічному процесі виробництва додається стадія упарювання витягу. Термічні процеси, що супроводжують видалення екстрагентів із витягів ЛРС, що випарюються, можуть призводити до деструкції біологічно активних речовин, тому зазначений процес у фітохімічному виробництві проводять в умовах вакууму. Виробництво сухих екстрактів має найбільше стадій у виробництві фітосубстанцій. При процесі сушіння екстрактів необхідно враховувати термолабільну природу рослинних сполук, тобто він має відбуватися при максимально можливих ощадливих температурних умовах (ліофільна сушка та вакуумна сушка). Вибір способу сушіння екстрактів є важливим етапом у розробленні їх технології, оскільки від нього залежать не лише кількісні, але й фармакотехнологічні характеристики отриманого продукту (фізичний стан порошку впливає на сипкість, гігроскопічність, розчинність та пресування) [4, 7].

Однією із найбільш важливих у технології отримання екстрактів є стадія екстрагування. На ній формується комплекс БАР та їх концентрація у кінцевому

продукті, від чого залежить направленість фармакологічної дії отриманого екстракту [8].

Наразі фармацевтична промисловість використовує такі методи екстрагування ЛРС: мацерація, ремацерація, перколяція, реперколяція, фільтраційна екстракція, циркуляційне екстрагування, екстрагування протитоком з перемішуванням, ультразвукова, мікрохвильова, над- та докритична CO₂-екстракції. Кожен із методів мають свої особливості [2, 4, 7, 9].

Методи дослідження. Бібліосемантичний, фізико-хімічні, біофармацевтичні, фармакотехнологічні методи дослідження. Для обробки експериментальних даних та розрахунків застосовували математичне моделювання з використанням програмного пакету Excel.

Результати дослідження та їх обговорення. Ми обрали метод фільтраційної екстракції, перевагою якого є підтримка постійної різниці концентрацій БАР у екстрагенті та екстрагованій сировині, що забезпечується безперервною подачею свіжих порцій екстрагенту у екстракційне середовище та рівномірне його проходження скрізь шар екстрагованої ЛРС.

Екстрагент повинен мати здатність проникати через стінки клітини, вибірково розчиняти БАР, а також сприяти їх виходу за межі рослинного матеріалу. Екстрагент підбирається відповідно до природи діючих речовин у сировині й залежить від ступеня їх гідрофільності. До традиційних екстрагентів у фармацевтичній промисловості належать вода та водно-спиртові розчини [5, 7]. Важливим завданням є визначення оптимальних умов процесу екстрагування для одержання максимальної кількості цільових компонентів. Одним із методів для визначення цих параметрів є експериментальне дослідження кінетики екстрагування.

У першу чергу нами було досліджено вплив концентрації етанолу на процес екстрагування та вихід екстрактивних речовин із рослинної сировини. Екстракцію проводили методом мацерації, співвідношення сировини екстрагент становило 1 : 10, час екстрагування становив 24 години. Оскільки, маркерною групою БАР нашої сировини є ефірні олії, ми використовували як екстрагент водно-спиртові розчини з вмістом етанолу 50 % і вище. В отриманих витягах визначали показник сухого залишку. Результати досліджень наведені на рис. 1.

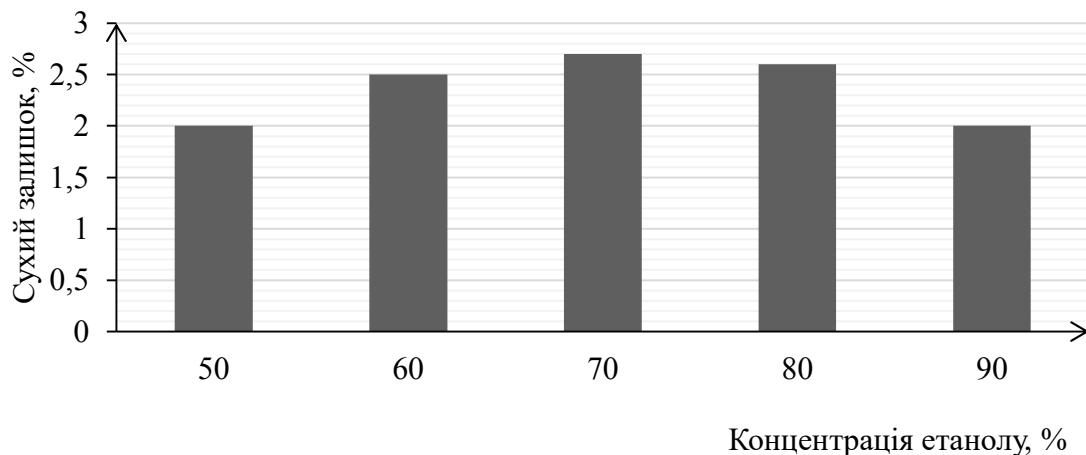


Рис. 1. Залежність виходу екстрактивних речовин від концентрації етанолу в екстрагенті

Як видно з рис. 1, вихід екстрактивних речовин з плодів фенхелю поступово зростає зі збільшенням концентрації етанолу, найбільший показник сухого залишку мають витяги на 70 та 80 % етанолі. За вмістом екстрактивних речовин та ефірної олії у отриманих витягах для подальших досліджень нами було обрано етанол 80 %.

Фільтраційну екстракцію проводили в лабораторних умовах. Вихідну сировину (плоди фенхелю звичайного) подрібнювали та просіювали крізь відповідні сита і отримували фракції з розміром частинок плодів фенхелю 1-2 мм. В екстрактор завантажували 100,0 г подрібнених плодів, заливали 80 % етанолом у співвідношенні «сировина: екстрагент» 1 : 2 і настоювали протягом 24 годин. Після настоювання проводили злив витягу та подачу свіжого екстрагента зі швидкістю 3-4 мл / хв. Зразки витягів збирали послідовно, з кроком DER 1 : 1, отримали 10 витягів (табл. 1). Процес екстракції здійснювали до одержання сумарного екстракту DER 1 : 10. Для кожного окремо зібраного зразка рідкого екстракту було визначено сухий залишок [10, 11] за допомогою аналізатора вологи Sartorius MA150C (Germany) та кількісний вміст ефірної олії титриметричним методом.

Із метою визначення оптимальних умов екстракції сировини фенхелю звичайного було побудовано діаграми залежності виходу екстрактивних речовин та ефірної олії від кратності процесу екстракції (рис. 2 і 3).

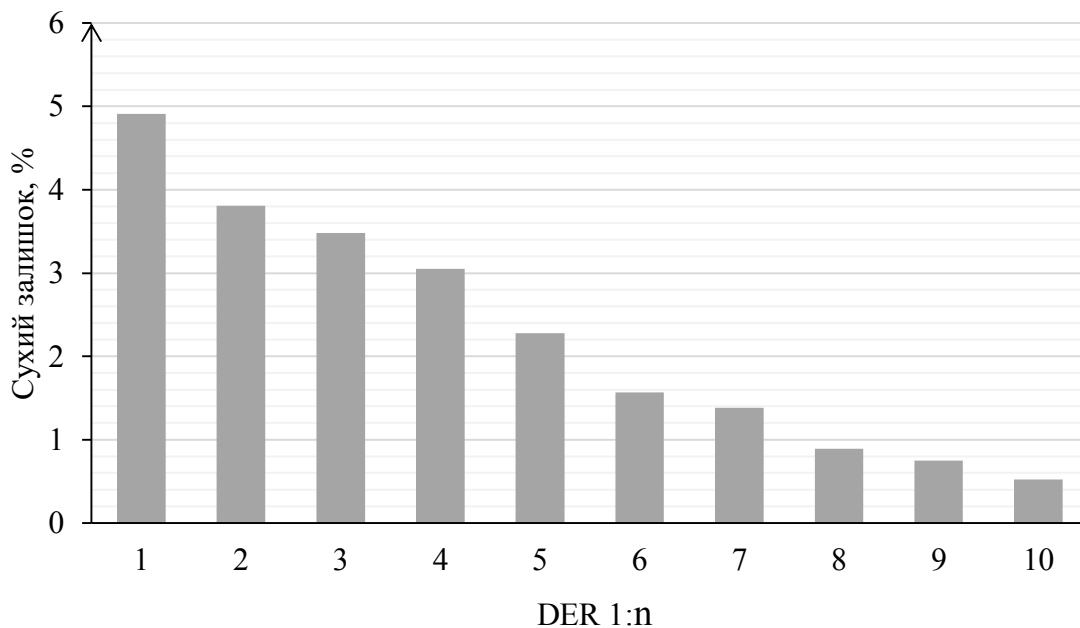


Рис. 2. Залежність виходу екстрактивних речовин від кратності процесу екстракції (DER)

Як видно з рис. 2, значне зменшення вмісту екстрактивних речовин відбувається коли DER становить більше 1 : 7, вміст сухого залишку в кожній наступній порції екстракту не перевищує 1 %.

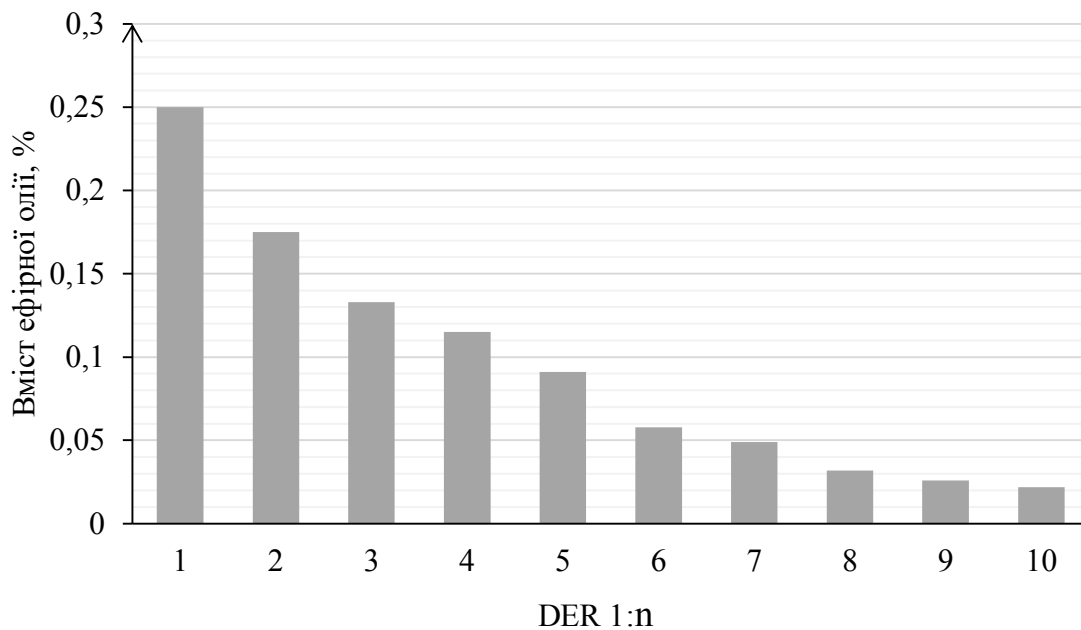


Рис. 3. Залежність виходу ефірної олії від кратності процесу екстракції (DER)

Як видно з рис. 3, кількісний вміст ефірної олії досить різко падає вже на другій стадії екстрагування, при DER від 1 : 2 до 1 : 7 концентрація ефірної олії в екстракті поступово зменшується від 0,17 до 0,05 %. Враховуючи отримані результати, оптимальна кількість ступенів екстракції для отримання етанольно-водного витягу з плодів фенхелю дорівнює 7, подальше збільшення порцій екстрагента не призводить до значного збільшення виходу готового продукту, що свідчить про виснаження досліджуваної лікарської рослинної сировини.

Процес екстрагування відбувався у такому порядку: завантажували в лабораторний перколятор подрібнені плоди фенхелю звичайного; подавали етанольно-водний розчин із верхньої частини екстрактора у лікарську сировину до утворення «дзеркала»; після проходження екстрагента крізь шар рослинної сировини та фільтрувального матеріалу, збирали рідкий екстракт через нижню частину екстрактора у контейнер. Упарювання витягу проводили на лабораторному ротаційному вакуумному випарнику при температурі 55 ± 5 °С, залишковому тиску 0,05-0,1 атм до отримання густого екстракту з вологістю 25-30 %. Згущений екстракт із товщиною шару 2-3 мм висушували у вакуум-сушильній шафі при температурі 55 ± 5 °С, залишковому тиску 0,1 атм протягом 1 доби. Отримали суху спінену масу коричневого кольору зі специфічним запахом.

Технологічна схема виробництва сухого екстракту фенхелю звичайного плодів наведена на рис. 4.

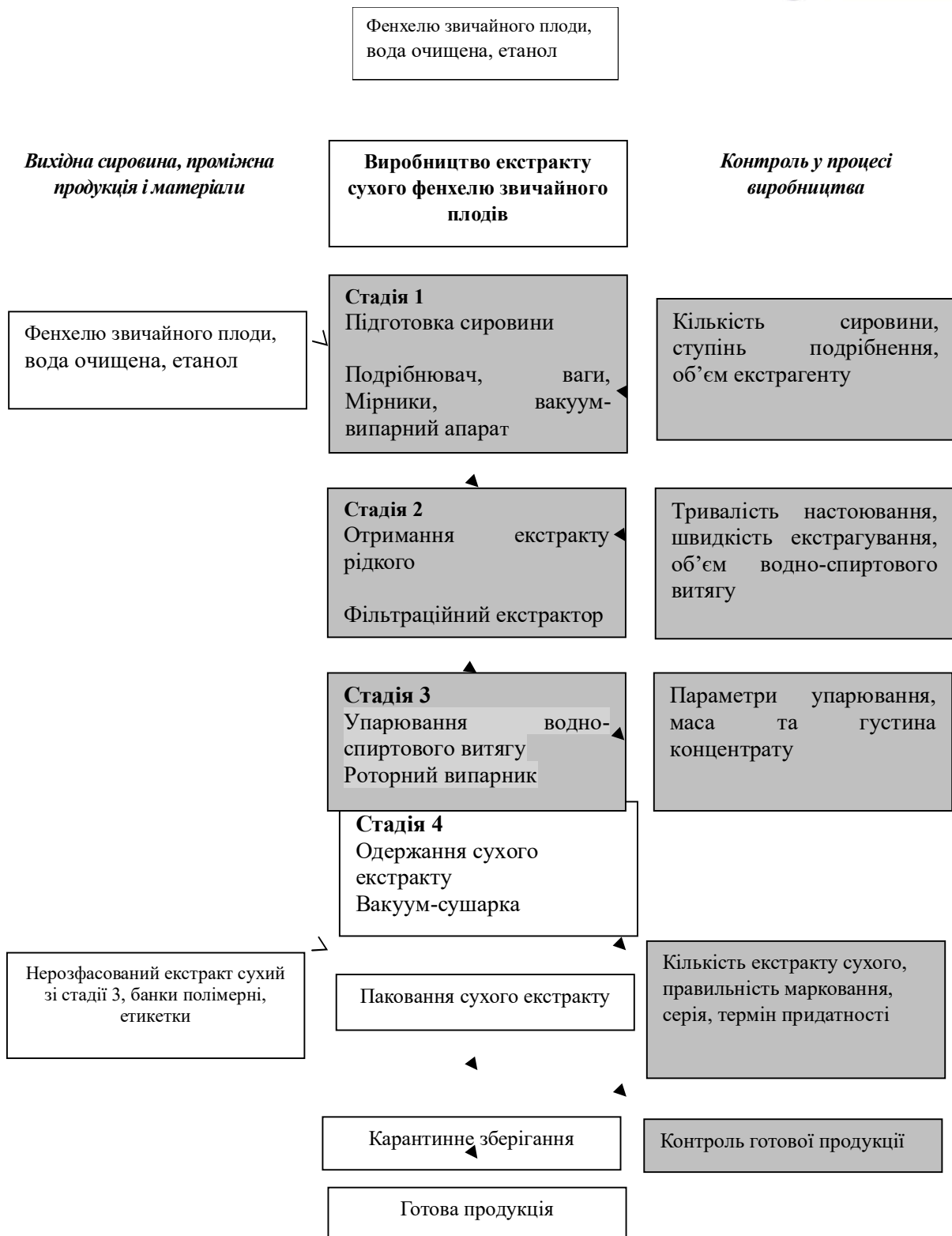


Рис. 2. Технологічна схема виробництва сухого екстракту фенхелю звичайного плодів

Таким чином, у результаті проведеної науково-експериментальної роботи отримано сухий екстракт фенхелю звичайного плодів. Найвищий вихід екстрактивних речовин із плодів фенхелю звичайного відбувається в таких

умовах проведення фільтраційної екстракції в лабораторних умовах: маса завантаженої сировини – 100,0 г; екстрагент – 70 % етанол; температура екстракції – 21 ± 3 °С; швидкість екстракції – 3-4 мл / хв; співвідношення «сировина: екстрагент» (DER) – 1 : 4. Отримані дані можуть бути використані при розробці технологічної специфікації, специфікації якості екстракту, а також при розрахунку матеріального балансу технологічного регламенту.

Висновки. Отже, наукові дослідження, спрямовані на розроблення технології сухого екстракту фенхелю звичайного плодів із стандартизованим вмістом біологічно активних речовин є перспективним напрямом одержання АФІ для отримання нових оригінальних лікарських препаратів.

Література

1. Павлюк І. В. Оптимізація процесу використання лікарської рослинної сировини / І. В. Павлюк, Н. Є. Стадницька, І. Ясічка-Місяк [та ін.] // Науковий вісник НЛТУ України. 2015. № 25(6). С. 216-220.
2. Конечна Р. Т. Пошук альтернативних природних джерел біологічно активних речовин / Р. Т. Конечна, А. С. Кривавич, І. В. Павлюк [та ін.] / Науковий семінар "Синтез, структура, властивості біологічно активних сполук", 29 вересня – 2 жовтня 2015 : Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». 2013. Том 26 (65). № 4. С. 276-280.
3. Чекман І. С. Клінічна фітотерапія. Київ: ТОВ «РАДА». 2006. 150 с.
4. Stadnytska N. E. Confirmation of advisability for improving technology of extraction for biologically active substaces from medicinal plants / N. E. Stadnytska, I. V. Pavlyuk, I. Jasicka-Misiak, P. P. Wiczorek, V. P. Novikov // Міжнародного наукового конгресу «Сучасні напрямки в хімії, біології, фармації і біотехнології», 29 вересня–2 жовтня 2015 : матеріали конф. Львів : Видавництво Львівської політехніки. 2015. С.103.
5. Signicance of antioxidant potential of plants and its relevance to therapeutic applications / D. M. Kasote, S. S. Katyare, M. V. Hegde [et al.] // *International Journal of Biological Sciences*. 2015. Vol. 11, № 8. P. 982–991.
6. Fylypiuk O., Shmalko O., Vyshnevskaya L. Aqua foeniculi: different approaches to the compounded technology. *PharmacologyOnline*. Vol. 3. 2021. P. 1256–1264.
7. Perez Armada L., Rivas S., Gonzalez B., Moure A. (2019). Extraction of phenolic compounds from hazelnut shells by green processes. *J. Food Eng*, (255), 1-8.
8. Пономарев В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья. М. 1982. 204 с.
9. Фильтрационная экстракция и ее аппаратурное оформление / Т. П. Попова, А. С. Аммосов, В.И. Литвиненко [и др.] // *Фармаком*. 1994. № 2–3. С. 43–49.
10. Державна фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». 2-е вид., том 3. X. : РІПЕГ. 2018. 415 с. European Pharmacopoeia 9.0 [9th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Strasbourg: Council of Europe, 2017. [Електронний ресурс].