

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
кафедра біотехнології**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «ТЕХНІЧНЕ ПЕРЕОСНАЩЕННЯ ВИРОБНИЦТВА
ГУСТОГО ЕКСТРАКТА КОРИ ДУБА»**

Виконав : здобувач вищої освіти 5 курсу, гр. БТ620(4,6з)-01
спеціальності 162 Біотехнології та біоінженерія
освітньої програми Біотехнологія
Юлія ШУМИЛО

Керівник: завідувачка кафедри біотехнології,
д.фарм.н., професорка Наталя ХОХЛЕНКОВА

Рецензент: Завідувачка кафедри фармацевтичної технології,
стандартизації та сертифікації ліків ІПКСФ НФаУ д.фарм.н.,
проф. Ріта САГАЙДАК-НІКІТЮК

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена технічному переоснащенню виробництва густого екстракту кори дуба, виробництва ПАТ ХФЗ «Червона зірка». Проаналізовано дані літератури щодо методів екстракції рослинної сировини, сучасного технологічного обладнання, яке застосовується при цьому.

В роботі запропоноване технічне переоснащення стадії екстракції шляхом заміни екстрактора на фільтраційний. Це дозволить збільшити обсяг виробництва, підвищити рівень автоматизації та покращити якість проміжного продукту.

Робота складається з вступу, чотирьох розділів, графічних матеріалів, висновків, списку літератури з 35 джерел та додатків. Загальний обсяг роботи становить 67 сторінок, містить 14 рисунків, 11 таблиць та 2 креслення формату А1.

Ключові слова: лікарська рослинна сировина, методи екстракції, кора дуба, екстракт.

ANNOTATION

The qualification work is devoted to the technical re-equipment of the production of thick oak bark extract produced by PJSC Chervona Zvezda CPP. The literature data on the methods of extraction of plant raw materials and modern technological equipment used in this process are analyzed. The paper proposes a technical re-equipment of the extraction stage by replacing the extractor with a filtration one. This will increase production, increase the level of automation and improve the quality of the intermediate product.

The work consists of an introduction, four chapters, graphic materials, conclusions, a list of references from 35 sources and appendices. The total volume of the work is 67 pages, contains 14 figures, 11 tables and 2 drawings of A1 format.

Keywords: medicinal plant material, extraction methods, oak bark, extract.

ЗМІСТ

Вступ.....	4
1 Аналітичний огляд.....	6
2 Характеристика готового продукту, сировини, матеріалів, напівпродуктів.....	27
2.1 Характеристика готового продукту.....	27
2.2 Характеристика сировини, матеріалів, напівпродуктів	29
2.3 Характеристика біологічного(их) об'єкту.....	30
3 Технологічна частина.....	35
3.1 Розрахунок матеріального балансу.....	35
3.2 Розрахунок і вибір технологічного обладнання (із кресленням основного апарату).....	40
3.3 Опис технологічного процесу.....	46
3.4 Схеми виробництва (зі специфікацією обладнання).....	49
3.5 Критичні параметри виробництва.....	53
3.6 Екологічні аспекти виробництва.....	58
Висновки.....	60
Список використаної літератури.....	61
Додатки.....	65

					162.01.15.00 000 ПЗ			
Змн..	Арк.	№ докум.	Підпис	Да-				
Розробив		Шуміло Ю. С.			Технічне переоснащення виробництва густого екстракта кори дуба Пояснювальна записка	Літ.	Арк.	Аркушів
Перевірив		Хохленкова Н.В..					2	90
.						НФаУ Кафедра біотехнології		
Н. контр.								
Затвердив		Хохленкова Н.В.						

ВСТУП

Актуальність теми. Вилучення біологічно активних компонентів з природних джерел привертає значну увагу в останні роки через зростаючий попит на натуральні та функціональні компоненти в різних галузях промисловості, включаючи фармацевтику, харчову промисловість та косметику.

Екстракція лікарських рослин — це процес виділення активних рослинних матеріалів або вторинних метаболітів, таких як алкалоїди, флавоноїди, терпени, сапоніни, стероїди та глікозиди, з інертного або неактивного матеріалу за допомогою відповідного розчинника та стандартної процедури екстракції. Встановлено, що рослинні матеріали з високим вмістом фенольних сполук і флавоноїдів володіють антиоксидантними властивостями, тому використовуються для лікування вікових захворювань, таких як хвороба Альцгеймера, паркінсонізм, тривога та депресія.

Вибір відповідного методу екстракції залежить від природи рослинного матеріалу, використовуваного розчинника, рН розчинника, температури та співвідношення розчинника до зразка. Це також залежить від передбачуваного використання кінцевих продуктів.

У зв'язку з цим, вдосконалення виробництва стандартизованої рослинної субстанції – густого екстракту кори дуба шляхом впровадження нового сучасного фільтраційного реактора є актуальним.

Мета роботи полягає в удосконаленні виробництва стандартизованої вітчизняної субстанції - густого екстракта кори дуба шляхом оновлення апаратурного забезпечення на стадії екстракції, а саме заміни екстрактору на фільтраційний, що забезпечить для збільшення обсягу готової продукції, підвищити ефективність екстракції, скоротити втрати робочого часу.

Завдання для досягнення мети були визначені такі:

- проаналізувати сучасний стан методів екстракції рослинної сировини;
- узагальнити інформацію про обладнання, що застосовується при різ-

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						4
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

них методаї екстракції;

- дослідити особливості технологічного процесу отримання густого екстракту кори дуба;
- обґрунтувати вибір обладнання з метою технічного переоснащення виробництва густого екстракту кори дуба;
- розробити технологічну та апаратурну схеми виробництва.

Об'єктом роботи є густий екстракт кори дуба, по 250,0 у банках із скломаси з гвинтовою горловиною.

Предметом роботи є розгляд технології отримання густого екстракту кори дуба та удосконалення його виробництва впровадження сучасного обладнання.

Методи дослідження. Інформаційно-пошуковий, літературно-аналітичний, математичний, порівняльний, графічний.

Практичне значення отриманих результатів. Запропоновані у роботі заходи щодо технічного переоснащення виробництва густого екстракту кори дуба дозволять підвищити ефективність процесу екстракції, збільшити продуктивність праці, зменшити повну собівартість продукції. Також запропоноване обладнання можливо використовувати при виробництві на ПАТ ХФЗ «Червона зірка» інших екстрактів з лікарської рослинної сировини.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		5

1 АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД

1.1 Лікарські рослини – цінне джерело біологічно активних речовин

Рослинні препарати відіграють важливу роль у сучасній медицині та фармацевтиці. Вони базуються на використанні природних компонентів, які проявляють біологічну активність, забезпечуючи м'яку дію на організм. Популярність таких засобів зростає через їх численні переваги, серед яких висока біодоступність, мінімальний ризик побічних ефектів та ефективність у комплексній терапії хронічних захворювань.

Основна перевага рослинних препаратів – їх природне походження. Рослини містять активні речовини, які за своєю структурою близькі до біологічних молекул людського організму, що забезпечує високу біодоступність. Наприклад, дубильні речовини, які виділяють з кори дуба, здатні проникати у верхні шари шкіри та слизових оболонок, де вони проявляють свою в'язучу, антимікробну та протизапальну дію [1,4,8,10] .

Природні активні компоненти, такі як алкалоїди, флавоноїди, ефірні олії, органічні кислоти та інші, синтезуються рослинами у вигляді вторинних метаболітів. Вони виконують захисну функцію для самої рослини, а в організмі людини демонструють адаптогенну, імуностимулюючу, антиоксидантну та протизапальну активність.

Рослинні препарати також відзначаються відсутністю штучних домішок, які іноді присутні у синтетичних лікарських засобах. Завдяки цьому вони менш токсичні, що є важливим для лікування дітей, людей похилого віку та пацієнтів із хронічними захворюваннями.

Однією з основних причин, чому пацієнти обирають рослинні препарати, є їх відносна безпека. На відміну від синтетичних засобів, які можуть спричиняти алергічні реакції, порушення роботи внутрішніх органів чи інші негативні ефекти, рослинні препарати зазвичай характеризуються м'якістю впливу.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						6
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Наприклад, кора дуба, завдяки вмісту дубильних речовин, ефективно використовується для лікування запальних процесів шкіри та слизових оболонок. Її препарати рідко викликають подразнення чи алергічні реакції, навіть при тривалому застосуванні. Це дозволяє використовувати їх у складі терапії для різних вікових груп, включаючи дітей та людей похилого віку.

Додатково, рослинні препарати не спричиняють медикаментозної залежності та мають мінімальний ризик накопичення токсичних метаболітів в організмі. Це робить їх більш безпечними для довготривалого використання у профілактиці та лікуванні захворювань.

Хронічні захворювання, такі як цукровий діабет, гіпертонія, артрит, захворювання шлунково-кишкового тракту та інші, часто потребують довготривалої терапії. У таких випадках рослинні препарати можуть використовуватися як самостійні засоби або як доповнення до основного лікування.

Екстракт кори дуба, наприклад, ефективно застосовується для лікування хронічних запальних процесів шкіри, виразкових уражень слизових оболонок, а також у складі полоскання при запальних захворюваннях ротової порожнини. Дубильні речовини, що містяться у корі дуба, зменшують проникність капілярів, чинять антибактеріальну дію та стимулюють регенерацію тканин [16,17] .

Крім того, рослинні препарати сприяють покращенню загального стану організму. Наприклад, фітозасоби, які містять адаптогени, підвищують імунітет та допомагають організму адаптуватися до стресових умов. Ці властивості особливо важливі у лікуванні хронічних захворювань, де ключовим аспектом є підтримка загального стану пацієнта.

Рослинні препарати є ефективним і безпечним засобом лікування багатьох захворювань, особливо у випадках, коли необхідна м'яка дія на організм. Висока біодоступність, низький ризик побічних ефектів та можливість використання у комплексній терапії роблять їх важливим інструментом у сучасній медицині. Використання кори дуба є одним із найяскравіших прикла-

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						7
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

дів ефективності природних засобів, які поєднують у собі традиційний досвід і сучасні наукові досягнення..

Лікарські рослини містять широкий спектр біологічно активних речовин (БАР), які визначають їхні терапевтичні властивості [12-15, 18-23] .

Ці сполуки можна класифікувати на кілька основних груп:

Алкалоїди: азотовмісні органічні сполуки, які мають виражену фізіологічну активність. Вони можуть діяти як знеболювальні, спазмолітичні або стимулюючі засоби. Приклади включають морфін з маку снодійного та атропін з беладонни.

Глікозиди: сполуки, що складаються з цукрової та нецукрової частин. Вони можуть мати кардіотонічну, сечогінну або проносну дію. Наприклад, дигіталіс, отриманий з наперстянки, використовується для лікування серцевої недостатності.

Флавоноїди: поліфенольні сполуки, які мають антиоксидантні, проти-запальні та капіляророзміцнювальні властивості. Вони присутні в багатьох фруктах, овочах та травах, таких як гінкго білоба та зелений чай.

Ефірні олії: леткі ароматичні сполуки, які мають антисептичні, проти-запальні та спазмолітичні властивості. Вони широко використовуються в ароматерапії та фітотерапії. Прикладом є ментол з м'яти перцевої.

Дубильні речовини (таніни): сполуки, що мають в'язучу дію, використовуються для лікування запальних процесів шкіри та слизових оболонок. Містяться в корі дуба, листі шавлії та інших рослинах.

Сапоніни: глікозиди, які при струшуванні з водою утворюють стійку піну. Вони мають відхаркувальні, сечогінні та тонізуючі властивості. Зустрічаються в корені солодки та алтеї.

Вітаміни: органічні сполуки, необхідні для нормального функціонування організму. Багато лікарських рослин є джерелом вітамінів, таких як аскорбінова кислота (вітамін С) у плодах шипшини.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						8
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Фітонциди: біологічно активні речовини, що мають антимікробну дію. Вони допомагають рослинам захищатися від патогенів і можуть бути використані для лікування інфекцій у людини. Прикладом є аліцин з часнику.

Органічні кислоти: сполуки, що беруть участь у регуляції обміну речовин і мають антисептичні властивості. Наприклад, саліцилова кислота, отримана з кори верби, використовується як протизапальний засіб.

Смоли: густі речовини, що виділяються деякими рослинами, мають антисептичні та протизапальні властивості. Використовуються в медицині для лікування ран та опіків.

Кожна з цих груп БАР має специфічний механізм дії та використовується в медицині для профілактики та лікування різних захворювань. Розуміння хімічного складу лікарських рослин дозволяє ефективно застосовувати їх у фармакотерапії та розробляти нові лікарські засоби.

1.2 Методи екстракції з лікарської рослинної сировини

Екстракти лікарських та ароматичних рослин (ЛАР) в даний час привертають велику увагу через їх цікавий фітохімічний склад, що призвело до розробки нових фармакологічних та косметичних препаратів [1]. Екстрагування є важливим етапом на шляху до фітохімічних відкриттів [13,14]. На кінцевий отриманий екстракт може суттєво впливати тип використовуваної процедури екстракції [19,25]. Протягом тривалого часу підготовка екстракту здійснювалася за допомогою численних етнічних груп, використовуючи методи мацерації, перколяції, настоювання та відварювання. Ці методи екстракції вважаються традиційними. Методи екстракції лікарських рослин є важливими для отримання біоактивних сполук, які використовуються в фармацевтичній, харчовій та хімічній промисловості. Існує безліч методів, які можна класифікувати на традиційні та сучасні.

Традиційні методи екстракції

Мацерація

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						9
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Це процедура екстракції, під час якої грубо подрібнену лікарську сировину - листя, кору стебел або кору коренів - поміщають у ємність; зверху заливають екстрагентом до повного покриття лікарської сировини. Потім контейнер закривають і витримують щонайменше три дні [7-10,23-25].

Вміст періодично перемішують, щоб забезпечити повну екстракцію. Після закінчення екстракції екстрагент видаляють фільтруванням або декантацією. Згодом екстрагент відокремлюють випарюванням у сушильній шафі або на водяній бані. Цей метод є зручним і дуже підходить для термолабільних рослинних матеріалів.

Настоювання.

Це різновид мацерації, під час якого ЛРС подрібнюють на дрібний порошок, а потім поміщають у чистий контейнер. Потім вливають екстрагент гарячий або холодний поверх лікарської сировини, вбирають і витримують протягом короткого періоду часу. Цей метод підходить для екстракції біологічно активних компонентів, які легко розчиняються. Крім того, він підходить для приготування свіжого екстракту перед використанням. Співвідношення розчинника до ЛРС зазвичай становить 4:1 або 16:1 залежно від мети використання [19].

Відварювання.

Це процес, який передбачає безперервне нагрівання. Висушену, подрібнену в порошок рослинну сировину поміщають у чистий контейнер. Потім заливають водою і перемішують. Потім протягом усього процесу застосовують нагрівання, щоб прискорити екстракцію. Процес триває недовго, зазвичай близько 15 хвилин. Співвідношення розчинника до ЛРС зазвичай становить 4:1 або 16:1. Застосовується для екстракції водорозчинних і термостабільних рослинних матеріалів [19-21].

Перколяція.

Апарат, що використовується в цьому процесі, називається перколятором. Він являє собою вузьку конусоподібну скляну посудину з отворами на обох кінцях. Висушену, тонко подрібнену рослинну сировину змочують екс-

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						10
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

трагентом в чистому контейнері. Додають більшу кількість розчинника, і суміш витримують протягом 4 годин. Потім вміст переносять у перколятор і залишають на 24 години [19-21, 23]. Потім екстрагент подають зверху до повного насичення ЛРС. Деяка кількість розчинника додається безперервно і екстракція відбувається під дією гравітаційної сили, яка проштовхує розчинник через ЛРС.

Екстракція Сокслета. Цей процес також відомий як безперервна гаряча екстракція. Екстрактор Сокслета наведений на рис.1.1 [19, 26] .

. Він складається з круглої нижньої колби, екстракційної камери, сифонної трубки і конденсатора у верхній частині. Висушений, подрібнений і тонко подрібнений рослинний матеріал поміщають у пористий мішечок (наперсток) з чистої тканини або щільного фільтрувального паперу і щільно закривають.

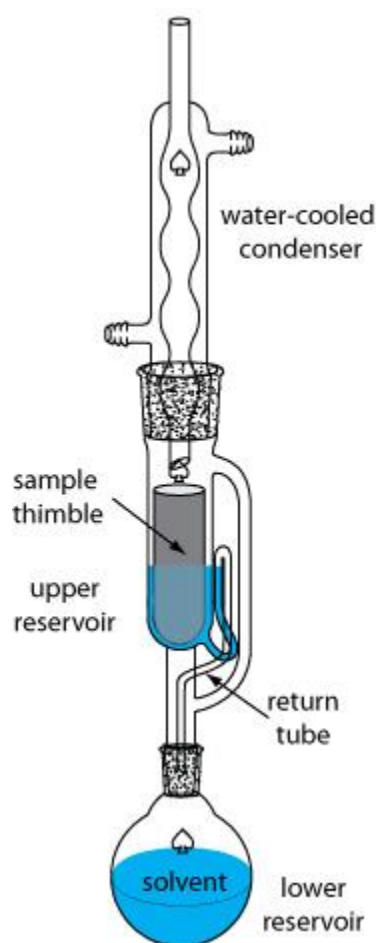


Рис. 1.1 Апарат Сокслета

Розчинник для екстракції наливають у нижню колбу, а потім наперсток опускають в екстракційну камеру. Потім розчинник нагрівається з нижньої колби, випаровується і проходить через конденсатор, де він конденсується і стікає в екстракційну камеру, де при контакті з препаратом екстрагує його. Отже, коли рівень розчинника в екстракційній камері досягає верхньої частини сифона, розчинник і екстрагований рослинний матеріал повертаються назад в колбу. Весь процес повторюється до тих пір, поки препарат не буде повністю екстрагований, тобто до моменту, коли розчинник, що витікає з екстракційної камери, не залишить після себе ніяких залишків. Цей метод підходить для рослинних матеріалів, які частково розчиняються у вибраному розчиннику, а також для рослинних матеріалів з нерозчинними домішками. Однак він не підходить для термолабільних рослинних матеріалів [19, 21] .

Сучасні методи екстракції

Історія вдосконалених методів екстракції сягає корінням у пошуки більш ефективних і точних методів вилучення цінних сполук з природних джерел. Традиційні методи екстракції, засновані на простих процесах, таких як мацерація, дистиляція, екстракція Сокслета, відварювання тощо, часто виявлялися трудомісткими та неефективними. Потреба в удосконалених методологіях призвела до розробки передових методів. Екстракція надкритичними рідинами (SFE) стала значним досягненням у 20-му столітті, використовуючи надкритичні рідини, такі як вуглекислий газ, для підвищення ефективності екстракції [12-14, 19] .

Цей метод набув популярності у фармацевтичній та харчовій промисловості завдяки своїй здатності вибірково екстрагувати сполуки, не залишаючи після себе залишків розчинника. Наприкінці 20-го століття набула популярності екстракція за допомогою ультразвуку (UAE). Спочатку використовувана в аналітичній хімії, UAE виявилася ефективною в руйнуванні клітинних стінок і прискоренні масопереносу, що призводить до більш швидкої та

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		12

ефективної екстракції. Цей метод знайшов застосування в різних галузях, від фармацевтики до аналізу навколишнього середовища.

Екстракція за допомогою мікрохвиль (MAE) також стала популярною наприкінці 20-го століття. Використовуючи мікрохвильову енергію, цей метод сприяв швидкому та селективному вилученню сполук, особливо в галузі фітотерапії та синтезу натуральних продуктів.

21 століття стало свідком подальших інновацій з інтеграцією таких технологій, як нанотехнології та принципи зеленої хімії, в методології екстракції. Ці досягнення спрямовані на підвищення стійкості, зменшення впливу на навколишнє середовище та покращення масштабованості процесів екстракції.

Оскільки попит на натуральні продукти у фармацевтиці, нутрицевтиці та косметичі зростає, дослідники постійно шукали інноваційні способи екстракції та концентрації біологічно активних сполук. Передові методи екстракції стали ключовими у задоволенні цих потреб, пропонуючи рішення, які були не тільки ефективними, але й екологічно чистими. Постійна еволюція методів екстракції відображає динамічний перетин наукових, технологічних і промислових досягнень з акцентом на оптимізацію процесів для сталого та ресурсоефективного майбутнього.

1.2.1 Мікрохвильова екстракція

Екстракція за допомогою мікрохвиль (MAE) - це сучасний метод екстракції, який використовує мікрохвильову енергію для покращення процесу екстракції. Вона широко використовується в різних галузях промисловості, включаючи фармацевтику, харчову промисловість та екстракцію натуральних продуктів [15, 19 -24] .

При MAE матеріал зразка змішують з відповідним розчинником в екстракційній посудині. Потім застосовується мікрохвильова енергія, яка швидко нагріває суміш, викликаючи кипіння розчинника і створюючи внутрішній тиск всередині зразка. Цей тиск допомагає розірвати клітинні стінки і полегшити екстракцію цільових сполук.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		13

Детальна технічна ілюстрація процесу мікрохвильової екстракції (МАЕ) показана на рис. 1.2.

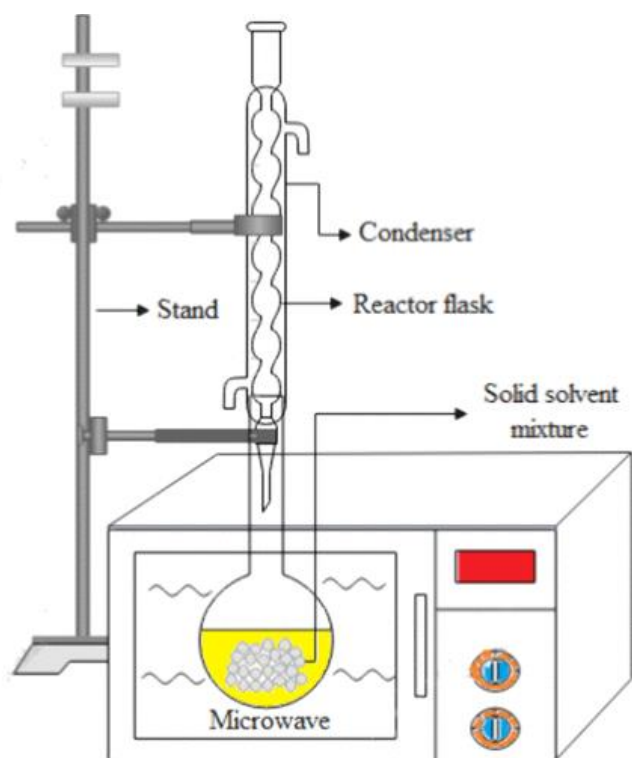


Рис. 1.2 Схема екстракції за допомогою мікрохвильової печі.

Ємність для екстракції - це безпечний для використання в мікрохвильовій печі контейнер, в якому міститься суміш зразка і розчинника. Зазвичай його виготовляють зі скла або інших придатних матеріалів, які витримують мікрохвильове випромінювання.

Зразок зазвичай дрібно подрібнюють або нарізають, щоб збільшити площу поверхні, доступну для екстракції. Потім його змішують з відповідним розчинником у посудині для екстракції. Вибір розчинника залежить від природи цільових сполук та їх розчинності.

Ємність для екстракції поміщається під мікрохвильове опромінення, яке генерує і доставляє мікрохвильову енергію до розчину. Аплікатор забезпечує рівномірне і контрольоване нагрівання всієї ємності для екстракції. Рівень потужності мікрохвильового випромінювання може змінюватися в залежності від конкретного застосування і характеристик зразка. Коли застосовується мікрохвильова енергія, розчинник поглинає енергію і швидко нагрівається. Тепло викликає кипіння розчинника і створює внутрішній тиск все-

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		14

редині зразка, що призводить до розриву клітинних стінок і вивільнення цільових сполук.

Для покращення масопереносу і забезпечення рівномірного нагрівання зразок можна перемішувати або перемішувати під час процесу екстракції. Це сприяє ефективній екстракції, полегшуючи контакт між розчинником і молекулами субстрату. Такі параметри, як потужність мікрохвиль, температура і час екстракції, можуть потребувати оптимізації залежно від характеристик зразка і бажаних сполук. Під час проведення екстракції за допомогою мікрохвиль необхідно дотримуватися заходів безпеки, оскільки мікрохвильове випромінювання може бути небезпечним [19, 27] .

Таким чином, МАЕ — це сучасна технологія, яка використовує мікрохвильову енергію для підвищення ефективності вилучення біологічно активних сполук з різних матеріалів. Нижче наведено таблицю з основними перевагами та недоліками МАЕ:

Таблиця 1.1

Переваги та недоліки методу мікрохвильової екстракції

Переваги	Недоліки
Висока швидкість екстракції МАЕ значно скорочує час екстракції завдяки швидкому та рівномірному нагріванню, що призводить до прискорення процесу.	Обмежена глибина проникнення Мікрохвильова енергія має обмежену здатність проникати вглиб зразка, що може призвести до нерівномірного нагрівання та неповної екстракції.
Покращена ефективність та якість Ефективна передача енергії в МАЕ часто забезпечує вищі виходи цільових сполук, зберігаючи їх якість та біоактивність.	Можливість локального перегріву Без належного контролю мікрохвилі можуть спричинити локальний перегрів, що може призвести до деградації термочутливих сполук.
Зменшене споживання розчин-	Висока вартість обладнання

ників МАЕ часто потребує менше розчинників, що робить процес більш екологічним та економічно вигідним.	Системи для МАЕ можуть бути дорогими, а їх обслуговування може вимагати додаткових витрат порівняно з традиційними методами.
Селективність екстракції Мікрохвилі можуть вибірково нагрівати певні сполуки залежно від їх полярності та діелектричних властивостей, що сприяє цільовій екстракції.	Проблеми безпеки Використання мікрохвиль піднімає питання безпеки, зокрема щодо можливого впливу електромагнітного випромінювання. Необхідні відповідні заходи безпеки та екранування для захисту операторів.
Збереження термочутливих сполук Здатність контролювати температуру під час екстракції допомагає зберегти термолабільні біоактивні сполуки, які можуть розкладатися при вищих температурах.	Виділення побічних речовин Взаємодія мікрохвиль з компонентами матриці може іноді призводити до вивільнення небажаних речовин, що впливає на чистоту екстрагованих сполук.
Простота та зручність МАЕ є відносно простою та зручною технікою екстракції, яка не потребує складних налаштувань та тривалого часу екстракції, що робить її придатною для лабораторних та промислових застосувань.	Обмежена селективність у складних матрицях Досягнення високої селективності може бути складним для складних зразків з різноманітним хімічним складом.
Енергоефективність Завдяки нижчим температурам та коротшому часу екстракції, МАЕ сприяє зниженню енергоспоживання та загального впливу на навколишнє	Обмеження для певних типів зразків МАЕ може бути менш ефективною для зразків з низькою діелектричною проникністю або високим вмістом

Незважаючи на певні обмеження, мікрохвильова екстракція залишається потужним та ефективним методом, особливо для термостабільних сполук та в умовах, коли важлива швидкість процесу. Дослідники продовжують працювати над подоланням цих недоліків та розширенням застосування МАЕ в різних галузях.

1.2.2 Надкритична рідинна екстракція (SFE)

Надкритична рідинна екстракція (SFE) - це метод, який використовується для вилучення потрібних сполук з різноманітних матеріалів за допомогою надкритичних рідин як розчинника. Надкритична рідина - це речовина, яка знаходиться при температурі і тиску вище критичної точки, де вона проявляє властивості як рідини, так і газу [19, 23-25, 28] .

Схематично процес екстракції виглядає так, як показано на рисунку 1.3.

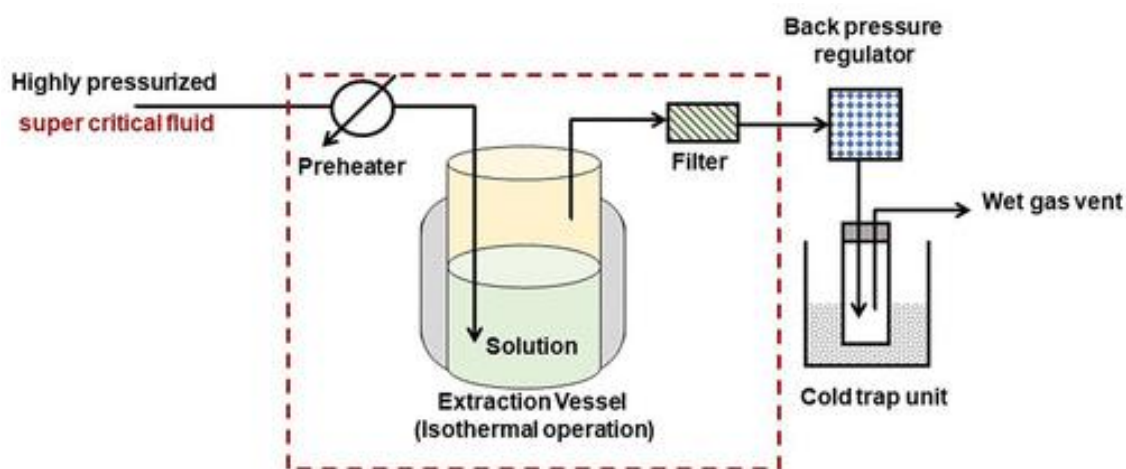


Рис. 1.3 Схеми надкритичної рідинної екстракції.

У SFE найчастіше використовується надкритична рідина - діоксид вуглецю (CO₂) через його сприятливі властивості, такі як низька токсичність, доступність і відносно низька критична точка. Однак інші надкритичні рідини, такі як етан, пропан і вода, також можуть бути використані в залежності від застосування. SFE передбачає використання спеціалізованої екстракційної системи.

Ємність для екстракції - це камера високого тиску, в яку поміщають зразок, що підлягає екстракції. Зазвичай вона виготовляється з нержавіючої сталі і оснащується регуляторами температури і тиску. Ємність високого тиску містить надкритичну рідину, зазвичай вуглекислий газ (CO₂), який є найпоширенішим розчинником в SFE. Рідина нагнітається під тиском за допомогою насоса і нагрівається до надкритичного стану.

Насос використовується для перекачування надкритичної рідини з ємності для зберігання до ємності для екстракції. Швидкість потоку і тиск рідини ретельно контролюються для оптимізації ефективності екстракції. Перед тим, як потрапити в екстракційну ємність, надкритична рідина проходить через попередній нагрівач, щоб забезпечити досягнення необхідної температури для екстракції. Підігрівач, як правило, являє собою спіральну трубку, занурену в нагрівальну ванну.

Надкритична рідина вводиться в ємність для екстракції, де вона вступає в контакт зі зразком. Рідина проникає в матрицю зразка, розчиняючи і витягуючи цільові сполуки. Тривалість екстракції може варіюватися в залежності від природи зразка і бажаних сполук. У деяких випадках для посилення екстракції певних сполук можна додавати розчинник.

Розчинник можна вводити в певний момент процесу, до або під час екстракції, в залежності від вимог. Після проходження через зразок надкритична рідина, тепер вже з екстрагованими сполуками, потрапляє в посудину-сепаратор. У сепараторі тиск знижується, в результаті чого надкритична рідина переходить назад в газоподібний стан. Цей процес відомий як етап розширення або розгерметизації.

БАР, що вилучились, тепер у газоподібному стані або у вигляді розчинника в рідкому розчиннику, збирають в окремій посудині. Якщо використовували рідкий розчинник, його можна випарювати для отримання чистих екстрагованих сполук.

Надкритична рідина, яка повернулася до газоподібного стану, може бути перероблена і знову введена в систему для подальшого вилучення. Крім

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						18
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

того, вона може бути безпечно випущена або піддана подальшим процесам очищення, залежно від екологічних норм і конкретних вимог до екстракції. Важливо зазначити, що фактичне налаштування і компоненти системи SFE можуть відрізнятися залежно від таких факторів, як масштаб екстракції, природа зразка і бажані сполуки.

Однак, як у кожного метода, SFE має свої переваги та обмеження у застосування, які наведено у табл. 1.2 [19, 23-25, 29]

Таблиця. 1.2.

Переваги та недоліки надкритичної рідинної екстракції

Переваги	Недоліки
Висока селективність За допомогою налаштування температури й тиску суперфлюїди дозволяють вибірково екстрагувати певні сполуки.	Дороге обладнання Устаткування для SFE є дорогим, що може бути бар'єром для малих лабораторій чи виробництв.
Відсутність залишкових розчинників Використання CO ₂ як розчинника гарантує чистоту продуктів, що особливо важливо для харчової та фармацевтичної промисловості.	Необхідність кваліфікованого персоналу Керування тиском і температурою потребує спеціальної підготовки.
Зниження термічного розкладу Метод зазвичай проводиться за низьких температур, що знижує ризик деградації термолабільних сполук.	Обмежена розчинність полярних сполук Суперкритичний CO ₂ має низьку розчинність для полярних сполук, що знижує ефективність екстракції.
Висока продуктивність SFE є швидшим, ніж традиційні методи, що підвищує ефективність.	Проблеми масштабування SFE зазвичай обмежена лабораторним процесом, а масштабування на великі обсяги є складним.
Екологічність CO ₂ є доступним, нетоксичним, него-	Енергозатратність Стискання CO ₂ до суперкритично-

рючим і безпечним для довкілля розчинником.	го стану потребує значних витрат енергії.
Висока чистота продукту Цільові сполуки екстрагуються без небажаних домішок.	Чутливість до вологості Присутність вологи може впливати на ефективність екстракції та якість продукту.
Універсальність Метод застосовний для широкого спектра сполук: ліпідів, ефірних олій, ароматизаторів, біоактивних речовин.	Складність оптимізації Невеликі варіації параметрів можуть суттєво впливати на ефективність і селективність екстракції.

1.2.3 Екстракція за допомогою ультразвуку

Екстракція за допомогою ультразвуку (UAE) - це метод, який використовує високочастотні звукові хвилі для посилення процесу вилучення цільових сполук з різних зразків. UAE використовує механічні коливання, кавітацію та мікропотоки, що генеруються ультразвуковими хвилями, для збільшення масопереносу та руйнування клітинних структур, полегшуючи вивільнення бажаних сполук [19, 22-25].

На ефективність екстракції в UAE впливає кілька факторів. До них відносяться частота та інтенсивність ультразвукових хвиль, вибір екстракційного розчинника, час екстракції, температура тощо. Ці фактори повинні бути ретельно відрегульовані, щоб максимізувати ефективність екстракції, не викликаючи деградації або термічного пошкодження цільових сполук.

UAE охоплює різні методи, два основні з яких - екстракція у ванні та рогова екстракція. Екстракція у ванні передбачає або занурення посудини зі зразком у рідке середовище (переважно у воду), або безпосереднє поміщення у ванну, що піддається впливу ультразвукових хвиль.

При рупорній екстракції, однак, використовуються ультразвукові рупори, які безпосередньо наносяться на зразок. В обох технологіях вібрації створюють кавітацію, руйнуючи клітинні бар'єри і прискорюючи вивільнен-

ня потрібних сполук. Обидва методи мають унікальні переваги, такі як скорочення часу обробки і підвищення продуктивності, що робить їх універсальними інструментами для вилучення біологічно активних компонентів з різних джерел у різних галузях - від фармацевтики до харчової промисловості.

Ультразвукова екстракція у ванні - це потужний і широко використовуваний метод для вилучення біологічно активних сполук з різних матеріалів, включаючи рослинні екстракти, фармацевтичні препарати та натуральні продукти. [19, 22] У цьому методі зразок занурюється в рідкий розчинник у ванні або резервуарі, а ультразвукові хвилі застосовуються до всього розчину. Принципова схема експериментального набору для екстракції ультразвукової ванни показана на рис. 1.4.

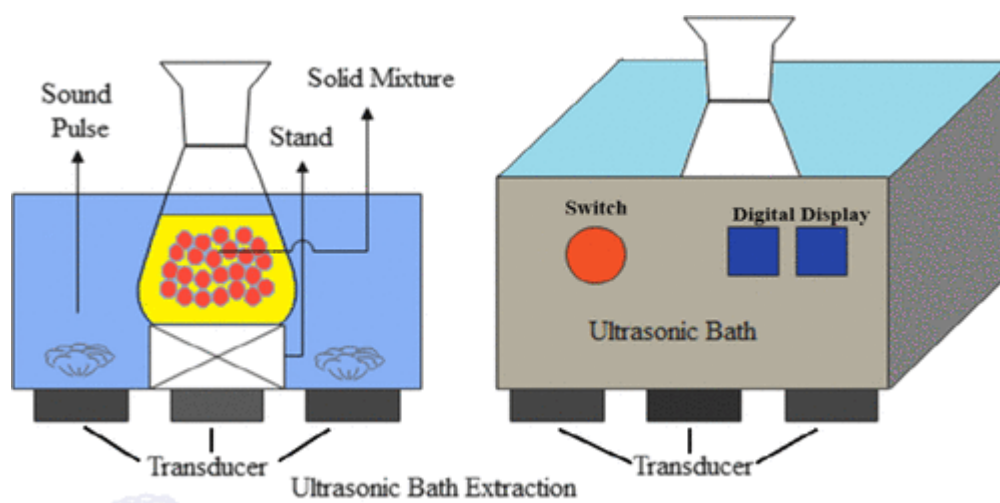


Рис. 1.4 Схема експериментального набору для екстракції ультразвукової ванни

Ультразвуковий генератор виробляє високочастотні звукові хвилі, як правило, в діапазоні від 20 кГц до декількох мегагерц, залежно від застосування. Датчик перетворює електричну енергію від генератора в механічні коливання, створюючи ультразвукові хвилі. «Ванна» або “резервуар” містить рідкий зразок і сприяє рівномірному розподілу ультразвукових хвиль по всьому розчину. Ультразвукові хвилі викликають кавітацію, утворення і руйнування мікроскопічних бульбашок. Вибух цих бульбашок генерує інтенсив-

не локальне нагрівання і тиск, руйнуючи клітинні стінки і посилюючи вивільнення біологічно активних сполук. (33) Для запобігання надмірного нагрівання під час процесу видобутку, система контролю температури може бути інтегрована в ультразвукову ванну. Екстракція в ультразвуковій ванні має такі переваги, як швидка екстракція, збільшення виходу та зменшення споживання розчинника. Це особливо ефективно для термочутливих речовин. Метод можна масштабувати, що робить його придатним як для лабораторних досліджень, так і для промислового виробництва.

Екстракція за допомогою ультразвукового зонда

Екстракція за допомогою ультразвукового зонда (сонотрода) — це спеціалізований метод, що ефективно застосовується для виділення біологічно активних сполук із різних матеріалів. У процесі використовується металевий зонд, який безпосередньо контактує зі зразком. Зонд передає ультразвукові вібрації, а його форма забезпечує посилення інтенсивності на кінчику. Ультразвукові хвилі з частотою 20 кГц і більше генеруються трансдюсером і передаються через зонд.

Вібрації зонду створюють кавітацію — формування мікробульбашок у рідкому середовищі, які під час імплзії викликають локальні зміни тиску й температури. Це дозволяє руйнувати клітинні структури та ефективно виділяти цільові сполуки. Зразок поміщають у рідкий розчинник, а ультразвуковий зонд занурюють у розчин.

Процес екстракції можна оптимізувати шляхом налаштування частоти, потужності ультразвуку та тривалості процесу. Цей метод особливо ефективний для обробки жорстких і волокнистих матеріалів, які складно обробляти традиційними методами. Він застосовується для екстракції біологічно активних сполук із рослинної сировини, трав і природних джерел.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		22

Переваги та недоліки ультразвукової екстракції (UAE)

Переваги	Недоліки
Покращена масопередача завдяки ультразвуковим хвилям, які руйнують клітинні стінки та мембрани, що підвищує ефективність екстракції.	Висока вартість ультразвукового обладнання та його обслуговування, особливо для великих масштабів.
Прискорення процесу екстракції, значне скорочення часу порівняно з традиційними методами.	Споживання енергії для генерації високочастотних хвиль може бути значним у великомасштабних додатках.
Ефект кавітації сприяє вивільненню внутрішньоклітинних компонентів, забезпечуючи вищий вихід цільових сполук.	Складнощі у розробці обладнання для забезпечення рівномірного розподілу ультразвукових хвиль у зразку.
Можливість налаштування ультразвуку на певні частоти, що дозволяє проводити селективну екстракцію окремих сполук.	Надмірно інтенсивні ультразвукові умови можуть викликати деградацію зразків, особливо для термолабільних сполук.
Використання менших об'ємів розчинників завдяки покращеній масопередачі, що сприяє екологічності та економічності процесу.	Ультразвукова екстракція створює шум, що може бути проблемою в промислових умовах.
Робота при низьких температурах зменшує ризик термічної деградації теплочутливих сполук.	

Таким чином, існує широкий спектр методів екстракції лікарських рослин, які можуть бути обрані в залежності від цілей дослідження, типу рослинного матеріалу та бажаних властивостей екстракту. Традиційні методи, такі як мацерація і декокція, є простими і доступними, тоді як сучасні методи, такі як мікрохвильова та ультразвукова екстракція, забезпечують вищу ефективність і швидкість процесу.

1.2. Розчинники, що використовуються як екстрагенти

Вибір розчинника залежить від виду рослини, частини рослини, яку потрібно екстрагувати, природи біологічно активних сполук та доступності розчинника. Загалом, полярні розчинники, такі як вода, метанол та етанол, використовуються для екстракції полярних сполук, тоді як неполярні розчинники, такі як гексан і дихлорметан, використовуються для екстракції неполярних сполук. Під час екстракції рідина-рідина традиційним способом можливий вибір двох змішуваних розчинників, таких як вода-дихлорметан, вода-ефір та вода-гексан [8-11, 28].

У всіх комбінаціях присутня вода через її високу полярність і змішуваність з органічними розчинниками. Сполука, що екстрагується методом екстракції рідина-рідина, повинна бути розчинною в органічному розчиннику, але не у воді, щоб полегшити розділення.

Крім того, розчинники, що використовуються для екстракції, класифікуються відповідно до їх полярності, від *n*-гексану, який є найменш полярним, до води, яка є найбільш полярною. У табл.1.4 наведено 11 різних розчинників, що використовуються для екстракції, розташованих у порядку зростання їх полярності.

Таблиця 1.4

Розчинники, що використовуються для екстракції БАР з ЛРС

	Назва розчинника	Полярність
1.	<i>n</i> -Гексан	0.009
2.	Петролейний етер	0.117
3.	Діетиловий ефір	0.117
4.	Етилацетат	0.228
5.	Хлороформ	0.259
6.	Дихлорметан	0.309
7.	Ацетон	0.355
8.	<i>n</i> -Бутанол	0.586
9.	Етиловий спирт	0.654
10.	Метанол	0.762
11.	Вода	1.000

Під час фракціонування обраний розчинник додають у порядку зростання полярності, починаючи з н-гексану, найменш полярного, до води з найвищою полярністю [19].

ВЛАСТИВОСТІ ЕКСТРАГЕНТІВ

Вода.

Найбільш полярний розчинник, використовується для екстракції широкого спектру полярних сполук Розчиняє широкий спектр речовин, дешевий, нетоксичний, незаймистий і високополярний розчинник. Сприяє росту бактерій і плісняви; може викликати гідроліз, а для концентрування екстракту потрібна велика кількість тепла.

Спирт етиловий.

Він також полярний за своєю природою, змішується з водою і може екстрагувати полярні вторинні метаболіти. Самоконсервується при концентрації вище 20%. Нетоксичний при низьких концентраціях, оскільки для концентрування екстракту потрібна невелика кількість тепла. Не розчиняє жири, смоли і віск; легкозаймистий і летючий.

Хлороформ.

Це неполярний розчинник, корисний для екстракції таких сполук, як терпеноїди, флавоноїди, жири та олії. Безбарвний, має солодкий запах, добре розчиняється в спиртах. Також добре всмоктується і метаболізується в організмі. Недоліки - має седативні та канцерогенні властивості.

Ефір. Неполярний розчинник, корисний для екстракції таких сполук, як алкалоїди, терпеноїди, кумарини та жирні кислоти. Змішується з водою, має низьку температуру кипіння і не має смаку. Це також дуже стабільна сполука, яка не реагує з кислотами, лугами та металами.

Фактори, які слід враховувати при виборі розчинників для екстракції

При виборі розчинника для екстракції слід враховувати наступні фактори:

Селективність - здатність обраного розчинника екстрагувати активний компонент і залишати інертний матеріал.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						25
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Безпека - ідеальний екстрагенти повинен бути нетоксичним і незаймистим.

Вартість - він повинен бути якомога дешевшим.

Реакційна здатність - розчинник не повинен вступати в реакцію з екстрактом.

Відновлення - екстрагент повинен швидко відновлюватися і відокремлюватися від екстракту.

В'язкість - повинен мати низьку в'язкість, щоб забезпечити легке проникнення.

Температура кипіння - повинна бути якомога нижчою, щоб запобігти деградації при нагріванні.

Висновок до розділу 1

В розділі наведено аналіз сучасного стану екстракції біологічно активних речовин з лікарської рослинної сировини. Наведена характеристика традиційних та сучасних методів екстракції, їх переваги та недоліки. Наведена інформація щодо основних типів екстракційного обладнання, яке використовується при екстракції різними методами.

Також узагальнено інформацію щодо розчинників, які використовуються як екстрагенти для вилучення БАР, наведено фактори, які слід враховувати при виборі екстрагенту.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		26

2 ХАРАКТЕРИСТИКА ГОТОВОГО ПРОДУКТУ, СИРОВИНИ, МАТЕРІАЛІВ, НАПІВПРОДУКТІВ

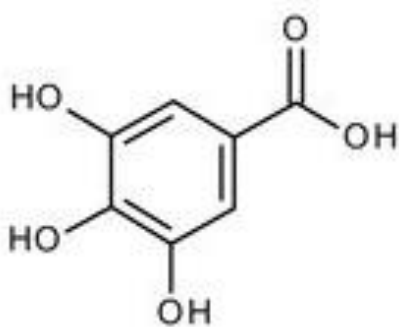
2.1 Характеристика готового продукту

Назва лікарського засобу:

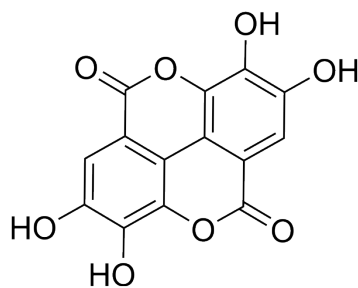
Густий екстракт кори дуба ТУ У 24.5-31342973-017:2010

Густий екстракт кори дуба отримують із висушеної різаної кори пагонів дуба – *Quercus robur* (L.), *Quercus petraea* (Matt.) Liebl. та *Quercus pubescens* Willd.

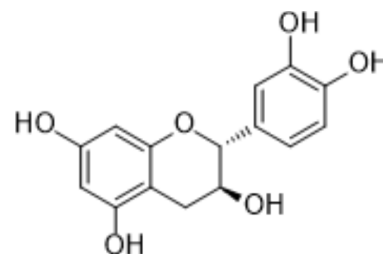
Основними БАР ГЕКД є похідні галової, елагової, фенолкарбонової кислот, катехинів та ін. (рис. 2.1).



Галова кислота



Елагова кислота



Катехін

Рис. 2.1. Хімічна структура основних БАР ГЕКД

Завдяки наявності широкого спектра біологічно активних речовин, густий екстракт кори дуба має виражені протизапальні, мембраностабілізуючі та антимікробні властивості.

Доведено, що ГЕКД практично не токсичний, підходить для тривалого використання без негативних побічних ефектів і є перспективною основою для створення лікарських засобів у різних лікарських формах [16,17].

У табл. 2.1. наведені основні показники якості ГЕКД.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		27

Показники якості ГЕКД та їх допустимі межі

Найменування показника	Характеристика та допустимі межі показника якості
Опис	Густа однорідна маса без сторонніх включень темно-коричневого кольору, зі специфічним запахом.
Розчинність	Легко розчинний у воді, 40 % спирті, не розчинний в хлороформі і етилацетаті.
Ідентифікація: Фенольні сполуки	- Реакція з розчином <i>ваніліну в кислоті хлористоводневій Р</i> : з'являється червоне забарвлення. - <i>ТШХ</i> Мають бути плями на рівні плями катехіну, галової кислоти, пірогалолу. Допускається наявність інших плям.
Сухий залишок, %	Не менше 75 % (за п. 3, ДФУ 1.1 2.8.16)
Важкі метали	Не більше 0,01 % (за п. 4, ДФУ 1.0, 2.4.8 метод А)
Мікробіологічна чистота	ТАМС (2.6.12) 10^5 КУО/г або КУО/мл (максимально допустиме число 50000 КУО/г або КУО/мл); ТУМС (2.6.12) 10^4 КУО/г або КУО/мл (максимально допустиме число 50000 КУО/г або КУО/мл); толерантні до жовчі грам негативні бактерії (2.6.31) 10^4 КУО/г або КУО/мл. Відсутність <i>Escherichia coli</i> у 1 г або 1 мл. Відсутність <i>Salmonella</i> у 25 г або у 25 мл.
Кількісний вміст танінів в перерахунку на пірогалол та суху речовину, %	Не менше 10 % (абсорбційна спектрофотометрія)

Упаковка: Первинна упаковка – банки із скломаси з винтовою горловиною з накручуючими пластмасовими кришками і прокладками із картону прокладочного. Вторинна упаковка пачка з картону (по 1 б.).

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		28

Умови зберігання: Зберігати в оригінальному упакованні для захисту від впливу світла при температурі від 2 до 8 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Термін придатності: 2 роки. Термін придатності після відкриття банки, при зберіганні при температурі від 2 до 8 °С, 10 діб.

2.2 Характеристика сировини, матеріалів та напівпродуктів

Характеристика сировини що використовуються при виробництві ГЕ-КД наведена у таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Характеристика сировини для виробництва лікарського засобу «Густий екстракт кори дуба», по 250,0 г у банках, по 1 банці у пачці з картону

Найменування	Категорія та номер НТД	Показники НТД, обов'язкові для перевірки	Примітка
1	2	3	4
1. Основна сировина			
Дуба кора	ДФУ 1.4, С. 306	Опис, Ідентифікація С Якісна реакція, Сторонні домішки,%, Втрата в масі при висушуванні, %, Загальна зола, % Кількісний вміст танінів,%	Лікарська рослинна сировина
Вода очищена ПАТ «ХФЗ «Червона зірка»	СТП 64-00481241, ДФУ 2.0	Зовнішній вигляд. Нітрати – не більше 0,00002%. Питома теплопровідність не більше 4,3 мкС. Важкі метали – не більше 0,00001%. Мікробіологічна чистота.	Екстрагент

3. Матеріали:			
Банки зі скломаси з гвинтовою горловиною	Сертифікат виробника	Опис, технологічні вимоги, розмір, номінальний вміст. Маркування. Упаковка. Мікробіологічна чистота. Гарантійний строк – 24 місяці.	Перинний пакувальний матеріал
Етикетки са-моклеїлки	ТУ 9570-001-13866117-2009	Щільність, товщина, тип клею	Для маркування препарату
Інструкція з медичного застосування	СПЦ-ПМ -	Зовнішній вигляд, відповідність макету. Цілісність упаковки	Для комплектування упаковки

2.3 Характеристика біологічного агента

Дуба кора (ДФУ 1.4, С. 306) – подрібнена і висушена кора молодих гілок дубу звичайного - *Quercus robur* L., дубу скельного - *Quercus petraea* і дубу пухнастого *Q. pubescens*. Сировина містить не менше 3,0 % танінів, в перерахунку на пірогалол ($C_6H_6O_3$; М.м. 126,1), у перерахунку на суху сировину [3].

Макроскопічні ознаки

Шматки кори мають характерну ребристу поверхню, товщиною не більше 3 мм. З зовнішньої сторони має світло сірий, сіро-зелений колір, гладка з рідкими черевичками. З внутрішньої сторони матового коричневого чи червонокоричневого кольору, має повздовжні при піднятті борозенки шириною 0,5-1 мм. На зломі – волокниста шорстка.

Мікроскопічні показники кори дуба з діагностичними анатомічними структурами, характерні для дуба звичайного, наведені на рис. 2.2-2.6).



Рис. 2.2 Групи товстостінних волокон, оточених помірно потовщеними паренхімними обкладками, що містять призми кальцію оксалату



Рис. 2.3 Фрагменти корка, змішані з тонкостінними плоскими клітинами із кори-чнюватим або червонуватим вмістом



Рис. 2.4 Численні поодинокі або згруповані склереїди, деякі – великі, із потовщеними багат шаровими оболонками та розгалуженими порами, інші – менші за розміром, із тоншими оболонками та простими порами

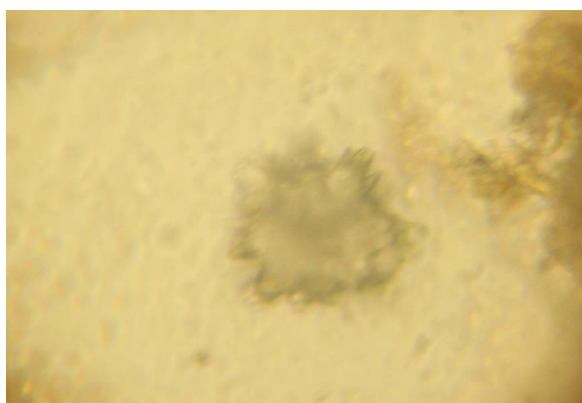


Рис. 2.5 Фрагменти паренхіми, що містять друзи кальцію оксалату.

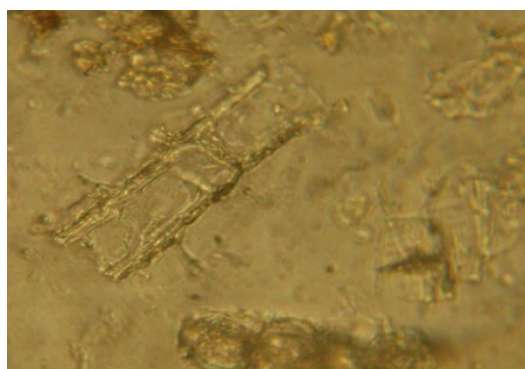


Рис. 2.6 Фрагменти тонкостінних ситовидних трубок із ситовидними полями на скошених кінцях

Кора дуба містить 10–20% дубильних речовин, а також органічні кислоти, вуглеводи, слиз, пентозани (13–14%), флавоноїд кверцетин, білки, мікро- та макроелементи. Дубильні речовини є комплексом рослинних поліфенолів, танінів і флобафенів. За хімічною структурою їх поділяють на гідролізовані та конденсовані. У складі дубильних речовин дубової кори наявні як гідролізовані, так і конденсовані сполуки (рис. 2.7)

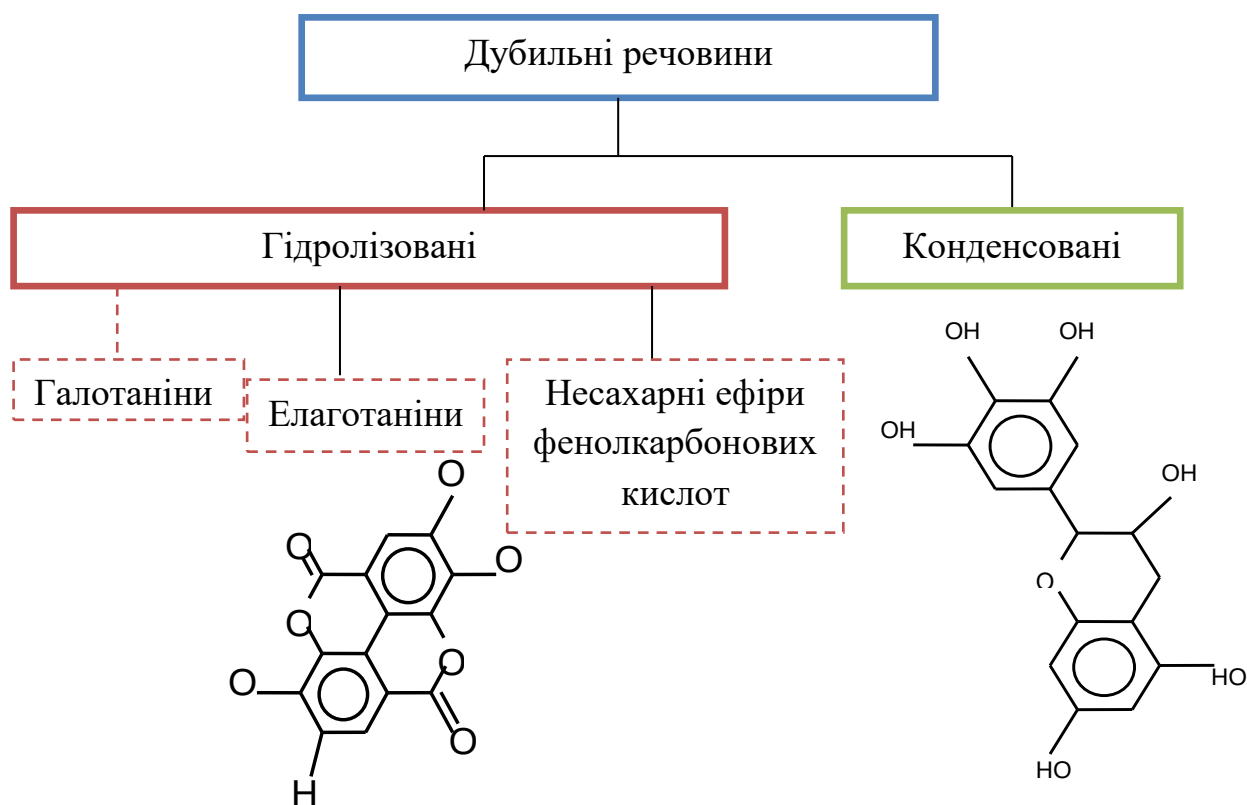


Рис. 2.7. Класифікація дубильних речовин

Дослідження та клінічні спостереження підтверджують, що лікарські засоби з кори дуба завдяки високому вмісту дубильних речовин мають в'язучу, протизапальну, антимікробну та противірусну дію [16,17].

Механізм місцевої дії дубильних речовин ґрунтується на їх здатності викликати денатурацію білків тканин, з якими вони безпосередньо контактують. Ефект дубильних речовин залежить від їх концентрації. У низьких концентраціях вони взаємодіють лише з поверхневим шаром клітин біологічних мембран, роблячи його менш проникним. Це захищає глибші шари від дії бактерій і хімічних агентів, зменшує подразнення слизової оболонки, сприяє загоєнню ерозій і виразок [30].

При цьому зменшується кровопостачання тканин через звуження дрібних судин, що знижує їхню функціональну активність. На клітинному рівні низькі концентрації дубильних речовин ущільнюють протоплазму та міжклітинну речовину, стабілізуючи клітинну мембрану, що ускладнює проникнення шкідливих агентів. У відношенні мікроорганізмів дубильні речовини в малих дозах чинять бактеріостатичну дію.

У високих концентраціях дубильні речовини викликають коагуляцію білків цитоплазми клітин, що може спричинити їх загибель. Таким чином, бактерицидний ефект дубильних речовин проявляється у разі використання високих доз [16,17,30].

Показники контролю якості кори дуба згідно вимог ДФУ наведені у табл. 2.3

Таблиця 2.3

Показники якості кори дуба відповідно до вимог ДФУ

Показник	Вимоги ДФУ
Ідентифікація А	шматочки кори завтовшки звичайно не більше 3 мм (до 6 мм).
Ідентифікація С Якісна реакція	Червоне забарвлення. Із розчином <i>ваніліну у кислоті хлористоводневій</i>
Ідентифікація D	послідовність зон на хроматограмах розчину порівняння та також інші зони.
Сторонні домішки	Не більше 5 % шматків кори, потемнілої із внутрішньої поверхні; не більше 5 % шматків кори більше 6 мм завтовшки; не більше 2 % сторонніх часток, у тому числі не більше 1 % домішок мінерального походження.
Втрата в масі при висушуванні, %	Не більше 15,0
Загальна зола, %	Не більше 8,0
Кількісний вміст танінів, %	Не менше 2,5 % у перерахунку на пірогалол і суху сировину.

Висновок до розділу 2

Наведено характеристики готового продукту, густого екстракту кори дуба, зокрема, його основні фізико-хімічні властивості та умови зберігання.

Проведено детальний аналіз сировини, матеріалів і напівпродуктів, що застосовуються у виробництві, а також визначено ключові вимоги до якості вихідних компонентів, які забезпечують стабільність і якість технологічного процесу.

Надано характеристику біологічного агента, коли дуба, що використовується для отримання густого екстракту кори дуба.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						34
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

З ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА

3.1 Розрахунок матеріального балансу

Матеріальний баланс — це систематичний облік усіх матеріалів (сировини, напівпродуктів, допоміжних речовин, побічних продуктів, відходів тощо), які входять у виробничий процес і виходять із нього. Іншими словами, це баланс між кількістю вхідних компонентів і кінцевим результатом, який враховує втрати на різних стадіях процесу.

Розрахунок матеріального балансу виконує декілька важливих функцій:

- Контроль виробничих процесів: дозволяє оцінити ефективність технології, виявити надмірні втрати або недоліки у процесах.
- Планування ресурсів: допомагає визначити необхідну кількість сировини, розчинників, допоміжних матеріалів та енергії.
- Оптимізація виробництва: дає змогу мінімізувати витрати та відходи, підвищити продуктивність.
- Контроль якості: забезпечує стабільність виходу готового продукту відповідно до нормативних вимог.
- Дотримання регуляторних вимог: для фармацевтичної промисловості це важливо для дотримання стандартів GMP (Good Manufacturing Practice).

Розрахунок матеріального балансу базується на законі збереження маси, який свідчить, що маса вхідних речовин дорівнює масі вихідних речовин, враховуючи втрати.

Загальна формула:

Маса вхідних речовин = Маса вихідних речовин + Втрати

Основні етапи розрахунку:

1. Опис процесу.

- Визначаються всі стадії виробничого процесу.
- Фіксуються вхідні матеріали (сировина, розчинники, допоміжні речовини).

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		35

- Оцінюється кількість кінцевого продукту, побічних продуктів та відходів.

2. Визначення коефіцієнтів виходу.

Теоретичний вихід — максимальна кількість продукту, яку можна отримати при ідеальних умовах.

Практичний вихід — реальна кількість продукту з урахуванням втрат.

Коефіцієнт виходу (K):

$$K = (\text{Практичний вихід} / \text{Теоретичний вихід}) \times 100\%$$

3. Обчислення балансу.

Для кожної стадії процесу складається баланс:

$$\text{Вхідні компоненти} = \text{Вихідні компоненти} + \text{Втрати}$$

4. Розподіл втрат: Втрати можуть виникати через:

- Випаровування розчинників.
- Нерівномірність процесів (наприклад, адсорбція речовин на обладнанні).
- Технологічні відходи.

Матеріальний баланс виробництва субстанції рослинного походження «Густий екстракт кори дуба», по 250,0 г у банках зі скломаси з гвинтовою горловиною, 1 банка у пачці наведено в таблиці 3.1.

Для отримання густого екстракту кори дуба регламентовано використання 10 кг сировини, тобто подрібненої кори дуба.

Кількість залитого екстрагенту для проведення вакуум-фільтраційної екстракції розраховували за формулою 3.1:

$$V = (m \cdot 5) + (m \cdot K), (3.1.)$$

де: V — кількість екстрагенту;

m — маса кори дуба, що використовується для екстракції;

K — коефіцієнт водопоглинання кори дуба (K=2,3);

5 — кількість зливів.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		36

Матеріальний баланс стадій виробництва субстанції рослинного походження «Густий екстракт кори дуба»

Витрачено				Отримано			
№	Найменування сировини та напівпродуктів	Од. виміру кг або шт	Кількість	№	Найменування кінцевого продукту, відходів та витрат	Од. виміру кг або шт	Кількість
1	2	3	4	5	6	7	8
Стадія 1 Зважування компонентів							
	<i>А Сировина</i>				<i>Б Напівпродукт</i>		
1	Кора дуба	кг	10,3	1	Кора дуба зважена	кг	10,2
	Всього	кг	10,3		Втрати	кг	0,1
					Всього	кг	10,3
Стадія 2 Подрібнення сировини							
	<i>Б Напівпродукт</i>				<i>Б Напівпродукт</i>		
1	Кора дуба зважена	кг	10,2	1	Кора дуба подрібнена	кг	10,0
					<i>В Втрати</i>	кг	0,2
	Всього	кг	10,2		Всього	кг	10,2
Стадія 3 Екстракція							
	<i>Б Напівпродукт</i>				<i>Б Напівпродукт</i>		
1	Кора дуба подрібнена	кг	10,0	1	Витяг з кори дуба	кг	50

	А Сировина						
	Вода очищена	кг	73				
					В Втрати	кг	
					Шрот кори дуба	кг	33,0
	Всього	кг	83,0		Всього	кг	83,0

Стадія 4 Фільтрація витягу

	Б Напівпродукт				Б Напівпродукт		
1	Витяг з кори дуба	кг	50	1	Витяг з кори дуба фільтрований	кг	49,25
					В Втрати		
					Осад з витягу	кг	0,5
					Витяг з кори дуба (технологічні втрати)		0,25
	Всього	кг	50,0		Всього	кг	50,0

Стадія 5 концентрування витягу

	Б Напівпродукт				Б Напівпродукт		
1	Витяг з кори дуба фільтрований	кг	49,25	1	Густий екстракт кори дуба (нефасований)	кг	13,24
					В Втрати		
					Волога (випаровування)	кг	35,76

Продовження табл. 3.1

1	2	3	4	5	6	7	8
					Густий екстракт кори дуба (технологічні втрати та контроль якості полупродукту)		0,25
	Всього	кг	49,25		Всього	кг	49,25
Стадія 6 Фасування та пакування							
	<i>Б Напівпродукт</i>				<i>Б готовий продукт</i>		
1	Густий екстракт кори дуба (нефасований)	кг	13,24	1	Густий екстракт кори дуба по 250,0 г в банках	кг	13,0
	В матеріали					шт	52
	Банки з кришками	шт	54		В Втрати		
					Густий екстракт кори дуба (технологічні втрати та контроль якості готового продукту)	кг	0,24
					Банки	шт	2
	Всього	кг	13,24		Всього	кг	13,24
		шт	54			шт	54

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

162.01.15.00 000 ПЗ

Арк.

39

3.2 Розрахунок і вибір основного та допоміжного обладнання

Під час розроблення технології виготовлення лікарських засобів рослинного походження важливим є дослідження основних характеристик рослинної сировини, які необхідно враховувати для вибору способів транспортування, подрібнення, дозування, завантаження та вивантаження, встановлення параметрів екстракції, визначення норм витрат основних і допоміжних матеріалів, а також підбору оптимальних схем виробництва.

До ключових параметрів рослинної сировини належать вологість, вміст екстрактивних речовин, густина (питома, насипна, об'ємна), пористість, нарізність, об'єм вільного шару, розміри та площа часток, кут природного укосу, швидкість і ступінь набухання, поглинання екстрагенту, коефіцієнти вимивання та дифузії.

Технологічні властивості сировини визначаються її природою, а також ступенем і способом подрібнення. Спосіб подрібнення впливає на характеристики сировини. При роздавлюванні або ударі клітинна структура руйнується, формуючи нерівну поверхню. Розрізання чи розпилювання зберігає структуру клітин, надаючи часткам рівні форми. Водночас, при стиранні структура руйнується повністю. Сировина, подрібнена методом розрізання або розпилювання, екстрагується повільніше через перевагу внутрішньої дифузії над процесами вимивання.

Найбільш ефективним методом подрібнення є вальцювання, при якому руйнується найбільша кількість клітин, а сировина перетворюється на тонкі пелюстки. Це забезпечує вищий вихід речовин завдяки інтенсивному вимиванню із зруйнованих клітин, а не за рахунок внутрішнього масопереносу.

Подрібнення зводить до мінімуму дифузію через клітинні мембрани, сприяючи швидкому розчиненню екстрактивних речовин. Чим більше пошкоджена клітинна тканина, тим швидше відбувається процес екстрагування.

Подрібненість сировини оцінюється розмірами, поверхнею часток і ступенем руйнування тканини, що є основою для визначення якісної підготовки до екстракції та розрахунку масопередачі.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						40
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

При виробництві ГЕКД кору дуба подрібнюють методом вальцювання. Враховуючи це, нами запропоновано замінити перколятор, який застосовувався для отримання водного витягу з кори дуба на вакуум-фільтраційний екстрактор.

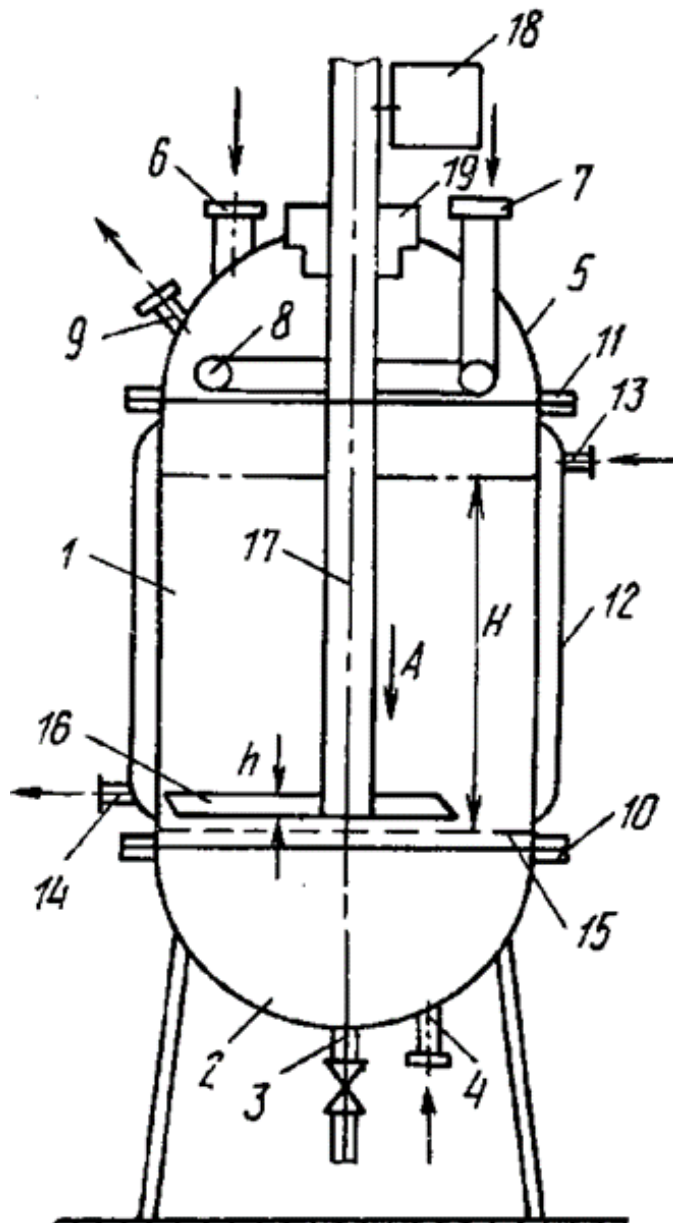


Рисунок 3.1 - Схема фільтраційного екстрактора:

1 – циліндричний корпус; 2 – збірник екстрактора; 3, 4, 6, 7, 9, 13, 14 – штуцери; 5 – кришка, 8 – кільцеподібний розпилювач; 10,11 – фланци; 12 – парова сорочка; 15 – сітчаста перегородка; 16 – робочі елементи; 17 – вертикальний вал; 18 – приводний пристрій; 19 – ущільнювальний вузол.

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

162.01.15.00 000 ПЗ

Арк.

41

Конструктивною особливістю екстрактора є наявність ножа-маніпулятора, який виконує зворотно-поступальні та реверсивно-обертальні рухи.

Екстрактор включає вертикальний циліндричний корпус (1), збірник екстрактора (2) із штуцерами (3) і (4) для виведення екстракту та подачі пари відповідно, а також кришку (5), у якій розташовані штуцер (6) для завантаження подрібненої сировини, штуцер (7) для введення розчинника через кільцеподібний розпилювач (8), і штуцер (9) для відведення газів і пари.

Корпус (1) з'єднаний із збірником (2) і кришкою (5) за допомогою фланців (10) і (11). Навколо корпусу може бути встановлена парова сорочка (12) зі штуцерами (13) і (14) для подачі та відведення пари. У корпусі (1) та паровій сорочці (12) передбачено люк для видалення використаної сировини та доступу до внутрішніх компонентів.

У нижній частині корпусу (1) встановлено горизонтальну сітчасту перегородку (15), над якою розташовані робочі елементи (16). Робочі елементи прикріплені до вертикального вала (17), що з'єднаний із приводним механізмом (18) і встановлений в ущільнювальному вузлі (19) кришки (5). Вал здатен обертатися навколо своєї осі та рухатися поступально.

Робочі елементи (16) виконані у формі ножів із боковими ріжучими крайками, жорстко закріпленими на валу (17). Приводний механізм (18) забезпечує переміщення ножів.

Конструкція екстрактора дозволяє завантажувати сировину як за допомогою вакууму вільною укладкою, так і пошарово за допомогою ножа-маніпулятора. Ножі-маніпулятори рівномірно розподіляють подрібнену сировину по дну корпусу екстрактора. Кожна точка руху ножа описує гвинтову лінію, що відповідає кроку гелікоїда. Завдяки гострим крайкам ножі руйнують застійні зони на гвинтовій поверхні, забезпечуючи рівномірний доступ розчинника до частинок твердої фази. Це мінімізує ущільнення сировини та унеможливорює її зміщення в поздовжньому й поперечному напрямках.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						42
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Подача екстрагента на сировину може здійснюватися двома способами: через розпилювач (8) або через отвори у валу ножа-маніпулятора та перфоровану поверхню самих ножів.

Метод фільтраційної екстракції базується на принципах розчинення та фронтального змивання речовин із поверхні подрібненого матеріалу в умовах динамічної нерівноваги. На відміну від інших методів, він дає змогу використовувати сировину з частками розміром 0,02–1 мм, що значно скорочує час екстракції, підвищує вихід активних речовин і дозволяє отримати екстракти з високою концентрацією сухого залишку (до 30%). Характеристика фільтраційного екстрактора наведена у табл. 3.2

Таблиця 3.2

Характеристика фільтраційного екстрактора марки Е-500

Показник	Од.вим.	Фільтраційний екстрактор Е-500
Місткість	л	500
Продуктивність за сировиною, що переробляється	Кг/цикл	До 150
Площа поверхні фільтрації	м ²	0,5
Робочий тиск	МПа	0,02
Робоча температура процесу екстракції	°С	20-95
Частота обертання ножа-маніпулятора	об/хв	От 0 до 20 ^х)
Рух ножа-маніпулятора	мм	750 реверсивне обертальне та зворотно-поступальне
Споживана потужність	КВт	5
Габаритні розміри	мм	4600 x 1300x2300
Маса в робочому стані	кг	2500

Екстракція є ключовим етапом у технологічному процесі отримання густого екстракту дубової кори (ГЕДК).

Проведемо розрахунок основних параметрів процесу екстракції для сировини з масою 10 кг, що містить 10% екстрактивних речовин. Враховано вплив висоти шару сировини, набухання та особливості організації апаратурного оформлення процесу.

Для розрахунків було прийнято такі умови:

Маса сировини (P): 10 кг;

Вміст екстрактивних речовин (C₀): 10%;

Насипна щільність сировини (ρ_n): 0,5 кг/дм³;

Приріст концентрації (C_a): 0,3%;

Гранична концентрація (C_p): 80% від масового вмісту екстрактивних речовин;

Висота шару (H): 20–50 см;

Набухання сировини: 23%;

Об'єм екстрагента над шаром сировини: 10–60 л.

Розрахунки:

1. Об'єм шару сировини (V):

$V = P/\rho_n$, де

P – маса сировини

ρ_n – насипна маса

$V = P/\rho_n = 10/0,5 = 20$ л

2. Об'єм сировини з урахуванням набухання (V_h):

$V_h = V + 0,2V = 20 + 0,2 \cdot 20 = 24$ л

3. Висота шару (H):

Обираємо висоту шару: H=0,5 м=50 см

4. Площа перерізу шару (S):

$S = V/H = 20/0,5 = 40$ дм²=4000 см²

5. Радіус шару (R):

$S = \pi R^2$

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						44
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

$$R2=S/\pi=4000/3,14=1273,89 \text{ см}^2$$

$$R\approx 35,7 \text{ см}$$

5. Об'єм екстрактора з урахуванням шару екстрагента:

Для врахування шару екстрагента додаємо 10 л до загального об'єму:

$$V_{\text{екстрактора}}=V_h+V_{\text{екстрагента}}=24+10=34 \text{ л.}$$

Таким чином, для екстракції кори дуба масою 10 кг із вмістом екстрактивних речовин 10% оптимальними параметрами є:

Мінімальна висота шару сировини: 27 см;

Рекомендована висота шару: 50 см;

Радіус шару: 39 см;

Загальний об'єм екстрактора: 84 л.

Ці параметри забезпечують ефективний процес екстракції при використанні води гарячої як екстрагента, дозволяючи досягти граничної концентрації екстрактивних речовин у перших порціях екстракту до 6,4%. Розрахунок враховує властивості сировини, набухання та необхідність створення шару екстрагента над сировиною. Отримані результати є основою для подальшого вибору конструкції екстрактора та оптимізації технологічного процесу.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						45
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

3.3 Опис технологічного процесу

Процес виробництва густого екстракту кори дуба (ГЕКД) необхідно проводити відповідно до встановлених санітарно-гігієнічних норм, що спрямовані на запобігання мікробного забруднення як вихідної сировини, так і кінцевого продукту, з дотриманням технологічного регламенту. Кожен етап виробництва лікарських засобів, гігієна персоналу та заходи безпеки мають забезпечувати високу якість продукції, мінімізувати ризики контамінації під час виробництва, транспортування та зберігання, а також створювати безпечні умови праці.

Виробництво ГЕКД складається з таких стадій:

- підготовка сировини;
- отримання водного витягу;
- фільтрація витягу;
- концентрування;
- фасування, пакування та маркування.

Під час розробки технології ГЕКД ретельно проаналізовано всі етапи, щоб визначити ключові параметри для моніторингу та валідації у промисловому масштабі. Вхідний контроль якості сировини, допоміжних і пакувальних матеріалів здійснюється відділом контролю якості (ВКЯ) відповідно до нормативних документів. Сировина має супроводжуватися сертифікатом аналізу та, за необхідності, інформацією про безпеку. Для рослинної сировини обов'язкова документація щодо радіологічного контролю.

Особливу увагу приділяють зберіганню сировини, оскільки її склад може змінюватися. Відповідно до Настанови, сировина має відповідати встановленим стандартам якості. Зберігання рослинної сировини організовується у спеціально обладнаних приміщеннях, які забезпечують захист від комах, тварин, грибків і мікроорганізмів. Приміщення повинні бути добре вентильовані, контейнери — розташовані для забезпечення циркуляції повітря, а умови зберігання мають відповідати вимогам щодо вологості, температури та освітлення.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						46
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Щоб уникнути забруднень, обладнання очищають і дезінфікують згідно з графіком, віддаючи перевагу вакуумному чи вологому прибиранню. Використовуване обладнання повинно бути сумісним із розчинниками, що застосовуються у процесі екстракції, для уникнення небажаних реакцій або контамінацій.

Технологічний процес починається з підготовки приміщень, персоналу, обладнання та документації. Потім сировину подрібнюють, просіюють, зважують і передають на етап екстракції. Для екстрагування використовують воду, очищену методом зворотного осмосу, яку нагрівають до необхідної температури. Подрібнену кору дуба екстрагують у вакуум-фільтраційному екстракторі, після чого витяг фільтрують, концентрують у вакуумі та фасують у банки. На етикетках зазначають назву, масу, умови зберігання, серійний номер і термін придатності. Продукцію зберігають за температури 2–8 °С.

Опис технологічного процесу

Стадія 1. Підготовка сировини

Кору дуба, що надходить на виробництво, перевіряють у ВКЯ. Після отримання аналітичного паспорта, який підтверджує якість, сировину подрібнюють за допомогою валкової дробарки ВП-320-160/160. Додаткове подрібнення здійснюється на молотковому млині, після чого матеріал просіюють через вібросито із заданими розмірами отворів ($0,5 \pm 0,05$ мм та $1,0 \pm 0,03$ мм). Подрібнену сировину зважують, фасують у паперові мішки та передають на наступний етап.

Стадія 2. Підготовка екстрагенту

Очищену воду отримують обробкою питної води методом зворотного осмосу. Воду очищену, яка пройшла вхідний контроль на відповідність вимогам діючої НД, самопливом з мірників подають у збірник 3-4, нагрівають до температури $90 \pm 5^\circ\text{C}$. Одержаний екстрагент подають на стадію 3 «Екстракція».

Стадія 3. Екстракція сировини

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						47
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Подрібнену кору дуба зважують і завантажують у вакуум-фільтраційний екстрактор ВФ-5. Укладку сировини проводять використовуючи ніж-маніпулятор, шляхом занурювання ножа-маніпулятора з наступною пошаровою укладкою при зворотньому обертанні та підйому ножа-маніпулятора та виводу його з шару сировини.

На сировину крізь відтвори на валу ножа-маніпулятора та його лопаті подають воду очищену з температурою $90 \pm 5^\circ\text{C}$ таким чином, щоб сировина повністю була змочена екстрагентом і залишають для зволоження на 20 хв.

Вмикають безперервну подачу екстрагенту «до дзеркала» та проводять екстракцію. Відбір витягу проводять за допомогою вакууму. Після отримання 6-кратного об'єму витягу по відношенню до маси сировини в збірнику 3-6 екстракцію зупиняють. Отриманий витяг передають на стадію 4.

Стадія 4. Фільтрація витягу

Зі збірника 3-6 витяг подають на нутч-фільтр 3-7 для фільтрації під вакуумом. Після цього ВКЯ відбирає пробу для перевірки якості. За позитивних результатів витяг передають на концентрування.

Стадія 5. Концентрування витягу

Профільтрований витяг із збірника 3-8 подають у роторний вакуум-випарний апарат Р-9. Витяг упарюють при температурі 60°C під вакуумом і залишковому тискові 60-80 кПа/см² до залишкової вологості не більше 25%. Контроль упарювання проводять за кількістю відгону у збірнику. Відбирають пробу нефасованого продукту та аналізують на відповідність вимогам МКЯ. Після одержання позитивних результатів аналізу густий екстракт зливають у збірник 3-10 та передають на стадію 6.

Стадія 6. Фасування

Готовий екстракт фасують у банки із скломаси з гвинтовою горловиною з накручуючими пластмасовими кришками і прокладками із картону прокладочного з відповідним маркуванням, що містить назву препарату, умови зберігання, серійний номер і термін придатності. Продукцію зберігають у холодильниках за температури $2-8^\circ\text{C}$.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						48
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

3.4 Схеми виробництва (зі специфікацією обладнання)

На рис. 3.2 представлено технологічну схему густого екстракту кори дуба

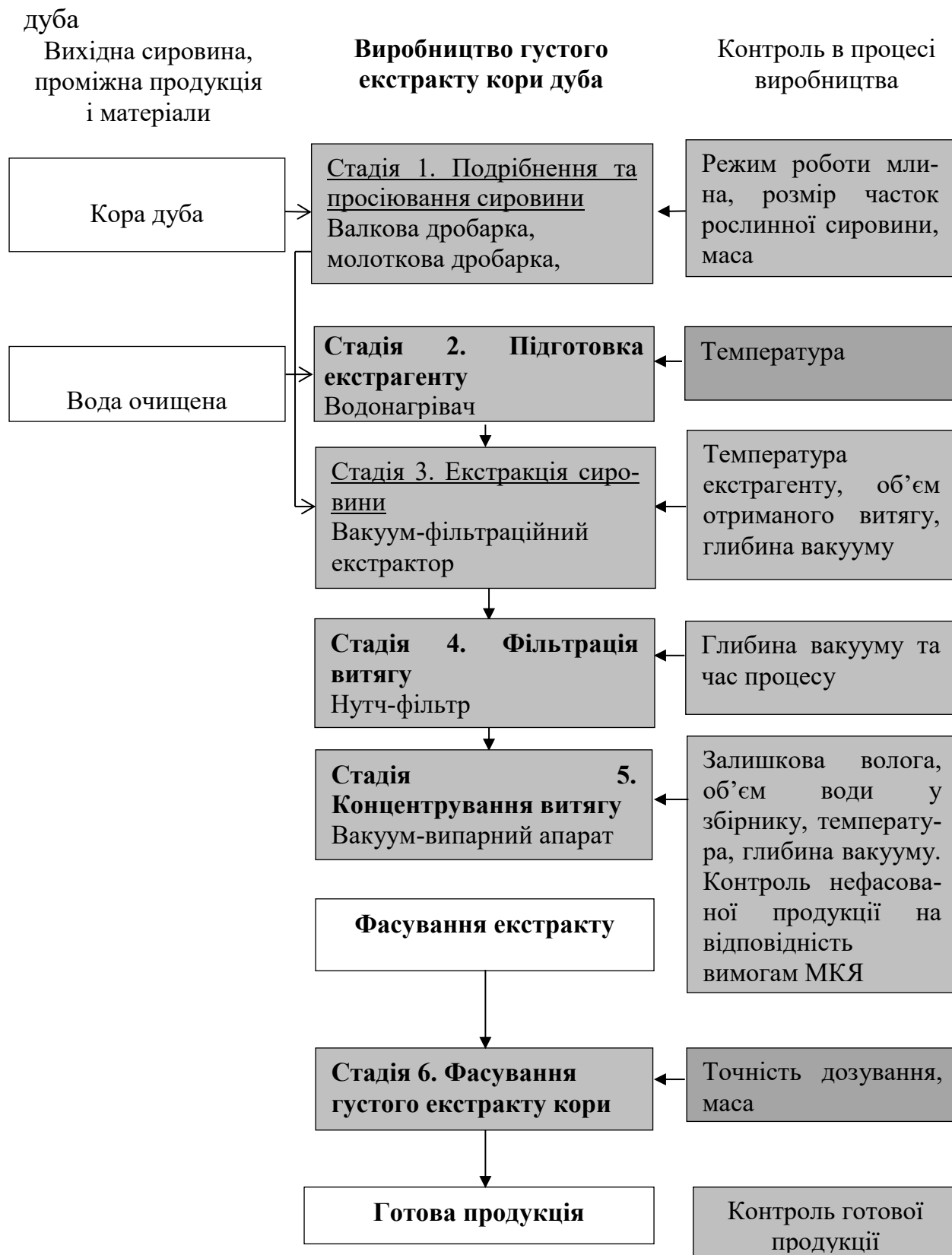


Рис. 3.2. Блок-схема технологічного процесу виробництва густого екстракту кори дуба

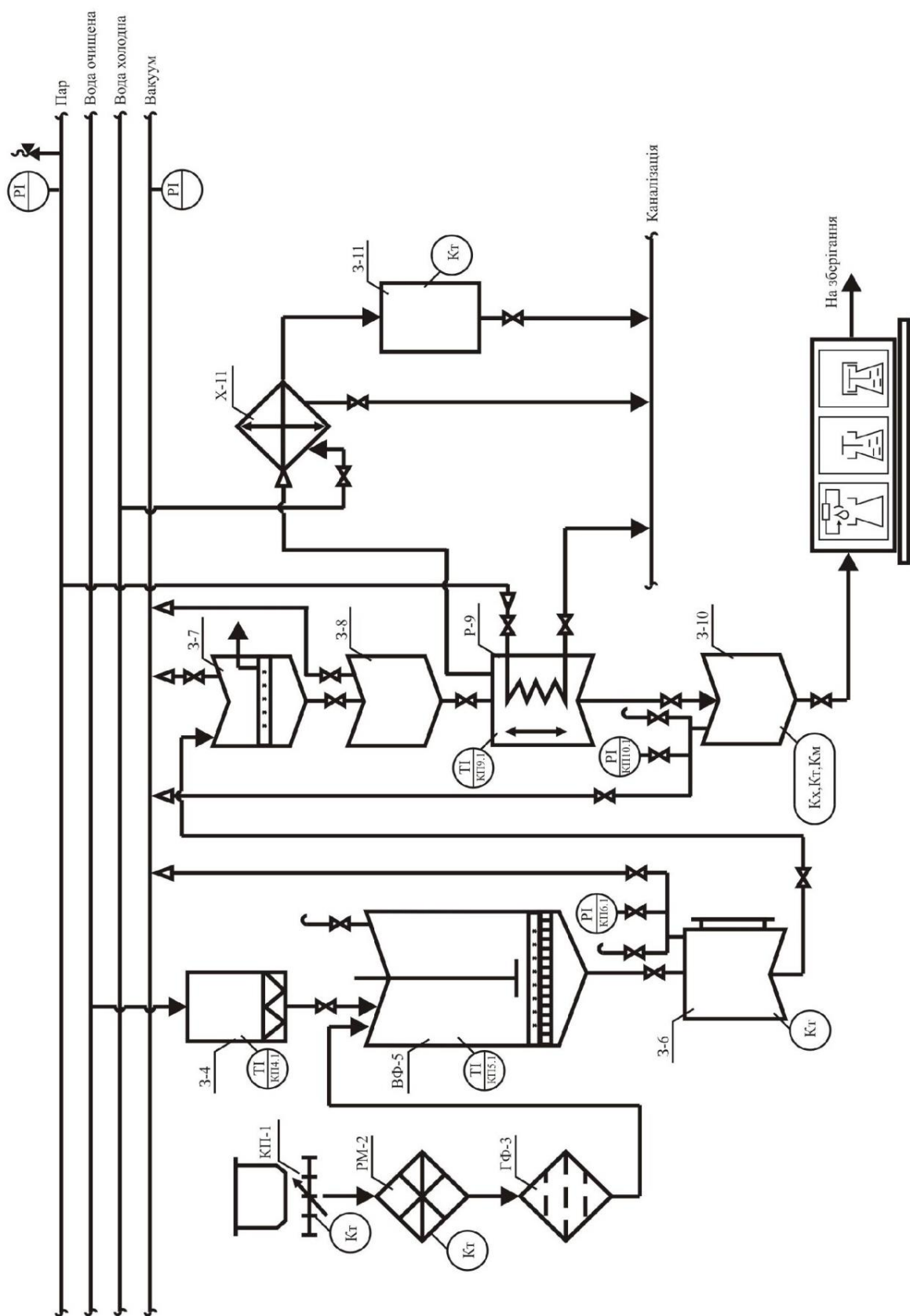


Рис. 3.3. Апаратурна схема виробництва густого екстракту кори дуба

Специфікація обладнання виробничої ділянки отримання стандартизованої субстанції – густого екстракту кори дуба представлена у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Специфікація обладнання ділянки з виробництва густого екстракту кори дуба

Позначення на схемі	Найменування	Матеріал	Виробник
З-1	Ємність для зважування, місткість 50 мл. Лабораторні ваги. Макс. наважка 3100 г. Мін. вага 0,04 г. Мін поділка 0,01 г. Точність $\pm 0,1$ %. Габаритні розміри: 660x470x320 мм.	Скло	Venta Lab
ВП-320-160/160	Валкова дробарка для подрібнення сировини. Продуктивність до 600 кг/год. Розмір дроблення до 8 мм. Потужність 3 кВт. Габаритні розміри: 900x600x1200 мм.	Нержавіюча сталь	Rubins
ММ-15	Молотковий млин для додаткового подрібнення. Потужність 15 кВт. Продуктивність до 500 кг/год. Розмір зерна 0,5-2 мм. Габаритні розміри: 1200x800x1300 мм.	Нержавіюча сталь	Materials Lab
ВС-0.5	Вібросито з розміром отворів 0,5 мм та 1,0 мм. Продуктивність до 1000 кг/год. Вага: 50 кг. Габаритні розміри: 800x600x500 мм.	Нержавіюча сталь	GVP Equipment
ВФ-5	Вакуум-фільтраційний екстрактор. Продуктивність до 100 л/год. Вакуумний тиск 600-700 мм рт. ст.	Нержавіюча сталь	SINOPED

									Арк.
									51
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата					

162.01.15.00 000 ПЗ

	Об'єм екстрактора 50 л. Габаритні розміри: 1500x800x1000 мм.		
З-4	Збірник для нагрівання очищеної води. Об'єм 200 л. Нагрівання до 90°C. Потужність 5 кВт. Габаритні розміри: 900x600x600 мм.	Нержавіюча сталь	Asco Pumps
НФ-7	Нутч-фільтр для фільтрації витягу. Продуктивність 20 л/год. Об'єм 50 л. Потужність 2 кВт. Габаритні розміри: 600x500x800 мм.	Нержавіюча сталь	Venta Lab
Р-9	Роторний вакуум-випарний апарат. Потужність 5 кВт. Температурний режим до 60°C. Вакуум 600 мм рт. ст. Продуктивність до 50 л/год.	Нержавіюча сталь	Rubins
З-10	Збірник для густого екстракту. Об'єм 100 л. Матеріал: нержавіюча сталь. Потужність 2 кВт. Габаритні розміри: 1000x800x800 мм.	Нержавіюча сталь	Materials Lab
ФБ-250	Фасувальна машина для розливу по 250 мл у банки зі скломаси. Продуктивність до 300 упаковок/год. Об'єм 250 мл. Потужність 3 кВт. Габаритні розміри: 1200x700x1000 мм.	Нержавіюча сталь	GVP Equipment
ЕМ-1	Етикетувальна машина для маркування банок. Продуктивність до 200 упаковок/год. Потужність 1,5 кВт. Габаритні розміри: 800x600x500 мм.	Нержавіюча сталь	Євроджет

									Арк.
									52
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата					

162.01.15.00 000 ПЗ

ПП-100	Підйомний візок для транспортування матеріалів. Вантажопідйомність до 100 кг. Висота підйому 2 м. Потужність 1,2 кВт. Габаритні розміри: 600х500х1200 мм.	Нержавіюча сталь	TAWI
--------	---	------------------	------

3.5 Критичні параметри виробництва

Контрольовані технологічні параметри кожної стадії технологічного процесу представлені в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Критичні параметри технологічного процесу виробництва ГЕКД

Номер контрольної точки та назва стадії	Об'єкт контролю і показник, що визначається	Метод контролю	Періодичність перевірки та порядок відбору проб	Нормативна характеристика показника, що визначається
1	2	3	4	5
Стадія 1 Зважування та подрібнення сировини				
К 1.1 Контроль маси сировини	Кора дуба	Ваговий. Ваги КП-1.	Перед приготування серії	10,3 кг
К 1.2 Контроль якості подрібнення	Подрібнена кора дуба — швидкість обертів вальців — зазор між валками	Фізичний.	В ході подрібнення	16-20 об/хв 3-5мм
К 1.3 Контроль маси подрібненої сировини	Подрібнена сировина кора дубу маса сировини;	Ваговий. Ваги КП-1.	Після подрібнення	10,00 кг
Стадія 2 Приготування екстрагенту				
К 2.1 Контроль об'єму води очищеної	Вода очищена із проміжних ємностей	Об'ємний. Мірник	Перед нагріванням	Об'єм 73 л
К 2.3 Підігрів очищеної води	Вода очищена з мірника температура	Фізичний (термометр)	Перед завантаженням у екстрактор	90±5°C

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						53
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Продовження табл. 3.4

1	2	3	4	5
Стадія 3 Екстракція				
К 3.1 Завантаження сировини	Подрібнена кора дуба з проміжної ємності - маса сировини; - режим руху ножа-маніпулятора: частота обертів ; - висота шару сировини	Фізичний	В ході завантаження	3-5 об/хв, швидкість вертикального руху (2-5 мм/об) 20-50 см
К 3.2 Подача екстрагенту	Вода очищена з мірника - об'єм екстрагенту, - температура екстрагенту, - спосіб подачі екстрагенту	Об'ємний. Мірник Фізичний	В ході подачі	73 л 90±5°C крізь отвори ножа-маніпулятора
К 3.3 Екстракція	Отриманий витяг - режим вакуумування - об'єм отриманого витягу - вміст екстрактивних речовин	Фізичний Об'ємний. Мірник	В ході екстракції	глибина вакууму 0,06-0,08 МПа; 50 л Не менше 10,0%
Стадія 4 Фільтрування витягу				
К 4.1. Фільтрування витягу	Витяг з мірника - режим вакуумування - об'єм профільтрованого витягу	Фізичний Об'ємний. Мірник	В ході фільтрування	глибина вакууму 0,06-0,08 МПа; 49,25 л
Стадія 5 Концентрування витягу				
К 5.1. Концентрування витягу	Профільтрований витяг з мірнику - режим вакуумування; - температура - кількість отриманого відгону	Фізичний Об'ємний. Мірник	В ході концентрування	глибина вакууму 0,06-0,08 МПа 60-70 °C 35,76 л

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

162.01.15.00 000 ПЗ

Арк.

54

Продовження табл. 3.4

1	2	3	4	5
К 5.2 Контроль не- фасованого екстракту	Густий екстракт кори дуба, нерозфасований - Опис - Розчинність - Ідентифікація: -	Фізико-хімічний. Лабораторія ВКЯ згідно ТУ У 24.5-31342973-017:2010	Перед фасуванням у банки. Відбирають середню пробу	Густа однорідна маса без сторонніх включень темно-коричневого кольору, зі специфічним запахом. Легко розчинний у воді, 40 % спирті, не розчинний в хлороформі і етилацетаті. - Реакція з розчином ваніліну в кислоті хлористоводневій Р : з'являється червоне забарвлення.
	- Фенольні сполуки - Сухий залишок, % - Важкі метали - Кількісний вміст танінів в перерахунку на пірогалол та суху речовину, %			- ТШХ Мають бути плями на рівні плями катехіну, галової кислоти, пірогалолу. Допускається наявність інших плям. Не менше 75 % Не більше 0,01 % Не менше 10 % (абсорбційна спектрофотометрія)

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

162.01.15.00 000 ПЗ

Арк.

55

Продовження табл. 3.4

1	2	3	4	5
Стадія 6 Фасування та пакування				
К 6.1 Контроль нефасованого екстракту на- стоянки	Нефасований екстракт: - маса	Ваговий.	Перед пере- дачею екст- ракту на фасування	Не менше 13,24 кг
К 6.2 Контроль на- повнення ба- нок	Маса наповнення банок	Ваговий	Під час фа- сування.	250 г
К 6.3 Контроль проміжного продукту	Банки з ГЕКД: - маса вмісту упаковки, - якість закупорювання - кількість банок	Ваговий, візуальний.	Після фасу- вання	- 250 г ; -відсутність від- колів, тріщин скла банки, пе- рекоосу і дефек- тів кришок, герметичність - 52 шт.
К 6.4 Контроль мік- робіологічної чистоти	Закупорені банки: - мікробіологічна чистота	Мікробіо- логічний	Перед мар- куванням та етикетуван- ням	ТАМС (2.6.12) 105 КУО/г або КУО/мл); ТУМС (2.6.12) 104 КУО/г або КУО/мл (макси- мально допус- тиме число 50000 КУО/г або КУО/мл); толе- рантні до жовчі грам негативні бактерії (2.6.31) 104 КУО/г або КУО/мл. Відсутність Escherichia coli у 1 г або 1 мл. Ві- дсутність Salmonella у 25 г або у 25 мл

Продовження табл. 3.4				
1	2	3	4	5
К 6.5 Контроль етикетування	Банки з ГЕКД: - якість етикетування	Візуальний	Протягом етикетування	Правильність і чіткість нанесення номера серії, терміну придатності на кліше і флаконі або на етикетці, відповідність етикетки макету графічного зображення
К 6.6 Контроль пакування	Упаковка банок з ГЕКД: - якість упаковки	Візуальний	Протягом пакування	Кількість пачок в ящику, правильність маркування
К 6.7 Контроль готової продукції	«Густий екстракт кори дуба» у банках по 250,0 г: - відповідність всім показникам МКЯ	Фізико-хімічний, мікробіологічний, згідно МКЯ. Контролер ВКЯ	Перед відправкою в приміщення карантинного зберігання. Відбирають пробу від серії готової продукції	Відповідає вимогам МКЯ

3.6 Екологічні аспекти виробництва

Промислове виробництво густого екстракту кори дуба є складним технологічним процесом, який включає кілька етапів, таких як заготівля сировини, екстрагування активних речовин, очищення, концентрація та утилізація побічних продуктів. Однак, попри значну користь продукту для різних галузей, цей процес може мати як позитивний, так і негативний вплив на навколишнє середовище [5,7,13,14].

1. Заготівля сировини

Для виробництва густого екстракту кори дуба необхідна велика кількість кори дуба. Заготівля повинна проводитися з урахуванням принципів сталого лісокористування, щоб уникнути виснаження лісових ресурсів.

Масове вирубування дубових дерев або їх пошкодження може негативно вплинути на екосистему лісу, що вимагає ретельного планування і контролю.

2. Енерговитрати та споживання води

Процеси екстрагування, випарювання та концентрації екстракту є енергоємними. Використання відновлюваних джерел енергії, наприклад, сонячної або біогазу, може зменшити вплив на довкілля.

Вода є основним компонентом на всіх стадіях виробництва. Впровадження систем рециркуляції води та очищення стічних вод допомагає мінімізувати негативний вплив на екосистеми.

3. Вплив на повітря

Використання викопного палива для нагрівання екстракційних апаратів та іншого обладнання може призводити до викидів вуглекислого газу та інших забруднювачів.

Необхідно впроваджувати фільтри та системи очищення, щоб зменшити шкідливі викиди в атмосферу.

4. Утилізація відходів

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		58

Кора дуба після екстрагування (шрот) містить залишкові органічні речовини, які можуть бути використані для виробництва біогазу, добрив або компосту, а також на виробництво паливних брикетів.

Стічні води від промислового процесу можуть містити залишки активних речовин, які потребують очищення перед скиданням у природні водойми. Біологічні методи очищення можуть бути екологічно безпечними.

5. Соціально-екологічна відповідальність виробника

Екологічна сертифікація: Впровадження міжнародних стандартів (ISO 14001) у виробничий процес гарантує дотримання екологічних норм.

Просвітницька діяльність: Популяризація сталих підходів у виробництві серед партнерів і споживачів.

Висновки

Екологічні аспекти виробництва густого екстракту кори дуба є важливими для забезпечення балансу між промисловими потребами та захистом довкілля. Використання екологічно безпечних технологій, раціональне управління ресурсами та контроль за утилізацією відходів сприяють зменшенню негативного впливу на природу та сприяють сталому розвитку.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		59

ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано сучасний стан методів екстракції рослинної сировини.
2. Узагальнено інформацію про обладнання, що застосовується при різних методах екстракції.
3. Проаналізовано особливості технологічного процесу отримання густого екстракту кори дуба.
4. Проаналізоване технологічне обладнання та проведені технологічні розрахунки.
5. Обґрунтувати вибір фільтраційного екстрактора з метою технічного переоснащення виробництва густого екстракту кори дуба.
6. Розроблено технологічну та апаратурну схеми виробництва.
7. Встановлено критичні параметри виробництва.
8. Проаналізовано екологічні аспекти промислового виробництва густого екстракту кори дуба.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						60
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Баула О. П., Деркач Т. М. Забезпечення якості лікарських засобів рослинного походження: стан та перспективи. *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 2. С. 79–86. DOI: 10.11603/2312-0967.2017.2.7816.
2. Васенда М. М. Сучасний стан виробництва фітопрепаратів. *Фармацевтичний часопис*. 2014. № 4. С. 143–147.
3. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів. 2–ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
4. ДСТУ ГОСТ 2.612:2014. Єдина система конструкторської документації. Електронний формуляр. Загальні вимоги. (ГОСТ 2.612-2011, IDT). Офіц. вид. Вперше ; чинний від 2014-11-01. Київ : Мінекономрозвитку України, 2014. 47 с.
5. Екологічна біотехнологія : навч. посіб. : у 2 кн. / О. В. Швед та ін. Львів : Львів. політехніка, 2018. Т. 1. 424 с.
6. Кисличенко О. А., Кошовий О. М., Комісаренко А. М. Оптимізація процесу спиртової екстракції біологічно активних речовин з травами деревію звичайного (*Achillea millefolium*). *Фармацевтичний журнал*. 2012. № 6. С. 51–54.
7. Кіріна І. Вплив діяльності фармацевтичних підприємств на навколишнє середовище та моніторинг поверхневих вод від компанії «Хімлаборреактив». *Фармацевтична галузь*. 2023. № 5(98). С. 42–45.
8. Крюкова А. І., Кваша Д. М. Вивчення процесу екстракції трави звіробою в присутності поверхнево активних речовин. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : матеріали IX Міжнар. наук.–практ. конф., м. Харків, 11–12 листоп. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 118–121.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		61

9. Методичні рекомендації до виконання кваліфікаційної роботи бакалавра для здобувачів вищої освіти спеціальності 162 «Біотехнології та біоінженерія» ОП «Біотехнологія» / О. С. Калюжная та ін. Харків : НФаУ, 2024. 128 с.
10. Оптимізація процесу спиртової екстракції біологічно активних речовин з листя шавлії лікарської / О. М. Кошовий та ін. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2010. Т. 5, № 4. С. 196–198.
11. Стешенко О. М., Арсеньєва Л. Ю. Визначення параметрів екстракції фенольних сполук фітоадаптаційної суміші. *Наукові праці ОНАХТ*. 2014. Т. 2, № 46. С. 51–56.
12. Технологічне обладнання біотехнологічної і фармацевтичної промисловості : підруч. для вищ. навч. закл. / Л. С. Стрельников та ін. Львів : Новий Світ, 2016. 410 с.
13. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., перероб. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с.
14. Технологія ліків промислового виробництва : підручник для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., перероб. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2013. Ч. 2. 638 с.
15. Унгурян Л. М., Лук'янчук І. І., Образенко М. С. Мікрохвильова екстракція біологічно активних речовин з рослинної сировини пружнов'язкими середовищами. *Фармацевтичний журнал*. 2011. № 3. С. 75–79.
16. Хохленкова Н. В. Теоретичне та експериментальне обґрунтування фармацевтичної розробки лікарських препаратів на основі кори дуба для комплексної терапії раневого процесу : автореф. дис. ... д-ра фармацевт. наук : 15.00.01. Харків, 2013. 42 с.
17. Хохленкова Н. В., Ярних Т. Г., Буряк М. В. Експериментальне обґрунтування основних параметрів екстракції кори дуба. Повідомл. П. *Вісник фармації*. 2010. № 1. С. 13–15.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		62

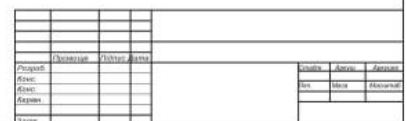
- 18.Чумак О. О., Безрукавий Є. А. Дослідження параметрів екстракції листя берези бородавчастої та вибір оптимального режиму отримання екстракту. *Військова медицина України*. 2015. Т. 15, № 2. С. 70–77.
- 19.A Comparative Study between Conventional and Advanced Extraction Techniques: Pharmaceutical and Cosmetic Properties of Plant Extracts / E. El Maaiden et al. *Molecules*. 2022. Vol. 27(7). P. 2074.
- 20.A Glimpse into the Extraction Methods of Active Compounds from Plants / S. C. Chuo et al. *Crit. Rev. Anal. Chem.* 2022. Vol. 52(4). P. 667–696.
- 21.Chemat F., Vian M. A., Cravotto G. Green extraction of natural products: concept and principles. *International Journal of Molecular Sciences*. 2012. Vol. 13, № 7. P. 8615–8627.
- 22.Christou A., Stavrou I. J., Kapnissi-Christodoulou C. P. Continuous and pulsed ultrasound-assisted extraction of carob's antioxidants: Processing parameters optimization and identification of polyphenolic composition. *Ultrason. Sonochem.* 2021. Vol. 76. P. 105630.
- 23.Effect of extraction methods on yield, phytochemical constituents and antioxidant activity of *Withania somnifera* / T. Dhanani et al. *Arabian Journal of Chemistry*. 2017. Vol. 10, № 1. P. 1193–1199.
- 24.Extraction, isolation and characterization of bioactive compounds from plants' extracts / S. Sasidharan et al. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*. 2011. Vol. 8, № 1. P. 1–10.
- 25.Khoddami A., Wilkes M. A., Roberts T. H. Techniques for analysis of plant phenolic compounds. *Molecules*. 2013. Vol. 18, № 2. P. 2328–2375.
- 26.Luque de Castro M. D., García-Ayuso L. E. Soxhlet extraction of solid materials: an outdated technique with a promising innovative future. *Analytica Chimica Acta*. 1998. Vol. 369, № 1–2. P. 1–10.
- 27.Mali P. S., Kumar P. Optimization of microwave assisted extraction of bioactive compounds from black bean waste and evaluation of its antioxidant and antidiabetic potential in vitro. *Food Chem. Adv.* 2023. Vol. 3.

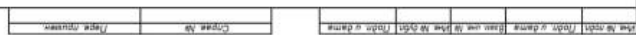
					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		63

28. Modern Methods of Pre-Treatment of Plant Material for the Extraction of Bioactive Compounds / A. Krakowska-Sieprawska et al. *Molecules*. 2022. Vol. 27(3). P. 730.
29. Palaric C., Atwi-Ghaddar S., Gros, Q. Sequential selective supercritical fluid extraction (S3FE) of triglycerides and flavonolignans from milk thistle (*Silybum marianum* L, Gaertn). *J. CO2 Util.* 2023. Vol. 77. P. 102609
30. Polyphenol Profile and Pharmaceutical Potential of *Quercus* spp. Bark Extracts / O. Hosam et al. *Plants*. 2019. Vol. 8. P. 97–112.
31. Stalikas C. D. Extraction, separation, and detection methods for phenolic acids and flavonoids. *Journal of Separation Science*. 2007. Vol. 30, № 18. P. 3268–3295.
32. Techniques for extraction of bioactive compounds from plant materials: A review / J. Azmir et al. *Journal of Food Engineering*. 2013. Vol. 117, № 4. P. 426–436.
33. Yogesh A. Bhadange, Jitendra Carpenter, Virendra Kumar Saharan. A comprehensive review on advanced extraction techniques for retrieving bioactive components from natural sources. *ACS Omega*. 2024. Vol. 9, №29. P. 31274–31297.
34. Wang L., Weller C. L. Recent advances in extraction of nutraceuticals from plants. *Trends in Food Science Technology*. 2006. Vol. 17, № 6. P. 300–312.
35. Zhang Y., Lei, Y., Qi S. Ultrasonic-microwave-assisted extraction for enhancing antioxidant activity of *Dictyophora indusiata* polysaccharides: The difference mechanisms between single and combined assisted extraction. *Ultrason. Sonochem.* 2023. Vol. 95. 106356.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		64

ДОДАТКИ





Komponent	Gesamt Af
-----------	-----------