

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

**Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
Кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему «Розробка технології екстрактів з чорнобривців розлогих»

Виконав: здобувач вищої освіти групи ТФПм19 (5,5з)-02
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Технологія фармацевтичних препаратів

Владислав МАКСИМОВ

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
промислової технології ліків та косметичних засобів

к.фарм. н., доцент **Ніна НІКОЛАЙЧУК**

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
біотехнології к.фарм.н., доцент **Ольга КАЛЮЖНАЯ**

Харків – 2025 рік

АНОТАЦІЯ

В роботі наведено результати досліджень щодо опрацювання технології одержання сухого та олійного екстракту. Проведено вибір методу екстрагування ЛРС згідно з вимогами, що пред'являються нормативною документацією, за фармакопейними методиками визначено основні показники якості.

Робота складається з наступних частин: вступ, огляд літератури, вибір методів дослідження, експериментальна частина, загальні висновки, перелік використаних літературних джерел, загальний обсяг роботи 41 сторінка, містить 10 таблиць, 1 рисунок, 32 джерел літератури.

Ключові слова: екстрагування, фітокомпоненти, настоювання, параметри якості.

ANNOTATION

Results over of researches are in-process brought in relation to working of technology of receipt of dry and oil-bearing extract. The choice of method of extracting of medicinal plant raw materials is conducted according to requirements which are produced by normative documentation, after pharmacopoeial methodologies the basic indexes of quality are certain.

Work consists of next parts: an entry, review of literature, choice of research methods, experimental part, general conclusions, list of the used literary sources general volume of work a 41 page, contains 10 tables, 1 drawing, 32 sources of literature.

Keywords: extracting, phytocomponents, insisting, parameters of quality.

ЗМІСТ

	Вступ	5
1	Розділ 1	9
1.1	Класифікація фітопрепаратів.	9
1.2	Теоретичні основи процесу екстрагування	11
1.3	Олії як екстрагенти. Олійні екстракти	14
1.4	Методи екстрагування лікарської сировини	15
1.5	Сфера застосування чорнобривців розлогих	19
1.6	Фармакологічна активність рослинної сировини і речовин виділе- них з чорнобривців розлогих	20
2	Об'єкти та методи дослідження	22
2.1	Об'єкти дослідження	22
2.2	Методи досліджень	27
3	Розділ 3	30
3.1	Розробка технології сухого екстракту квіток чорнобривців розло- гих	30
3.2	Розробка технології олійного витягання квіток чорнобривців роз- логих	35
	Висновки	41
	Список використаних джерел	42
	Додатки	45

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БАР – біологічно активні речовини

БАД – біологічно активні добавки

ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія

ДФУ – державна фармакопея України

КЗО – коефіцієнт збільшення об'єму

Кп – коефіцієнт поглинання

КУВС – коефіцієнт утворення внутрішнього соку

ЛЗ – лікарські засоби

ЛРС – лікарська рослинна сировина

ЛФ – лікарська форма

НД – нормативна документація

ТОВ – товариство з обмеженою відповідальністю

ШКТ – шлунково – кишковий тракт

ФП – фітопрепарати

ВСТУП

Актуальність теми. Рослинні засоби, що широко зарекомендували себе в народній медицині, завжди привертали велику увагу вчених. Це пов'язано з тим, що багато рослин містять значну кількість біологічно активних сполук. Крім того рослинні лікарські засоби, як правило, не проявляють побічної дії і можуть використовуватися як в дитячій, так і геріатричній практиці.

Одним з таких рослинних об'єктів є чорнобривці розпростерті, які широко культивуються, характеризуються високим вмістом біологічно активних сполук і здавна застосовуються в народній медицині в якості водного настою квіток чорнобривців, як сечогінний, потогінний і антигельмінтний засіб. Ефірна олія з чорнобривців позбавляє від неврозів, циститів, уретритів, затримки сечовипускання, глистів. У народній медицині настій квіток чорнобривців розлогих застосовують при «курячій сліпоті», сечокам'яній хворобі.

Нині в офіційній медичній практиці лікарські препарати з квіток чорнобривців розлогих не знайшли широкого застосування з ряду причин. Однією з них можна рахувати недосконалість технології отримання лікарських препаратів, а саме недостатнім вивченням параметрів методів екстракції і їх ефективності. Проте, однією з головних проблем, що стосуються технології і застосування препаратів з квіток чорнобривців розлогих являється те, що в різних фракціях витягань (гідрофільною і гідрофобною) містяться різні групи біологічно активних сполук (флавоноїдів і каротиноїдів). Кожна з вказаних фракцій не може виявити повний фармакологічний потенціал усієї рослини. Розробка такого препарату, який об'єднав би біологічно активні речовини гідрофільного і гідрофобного характеру, дозволила б об'єднати увесь фітокомплекс квіток чорнобривців розлогих в одній лікарській формі.

До теперішнього часу таких досліджень не проводилося. Це пов'язано з тим, що не розроблений метод технологічного вирішення питання отримання комплексу, що включає гідрофільну і гідрофобну частину, оскільки ці компонен-

ти витягаються з рослини різними екстрагентами і несумісні за своїми фізичними властивостями.

В той же час існує метод отримання ліпофільних речовин у вигляді сухих порошків за рахунок утворення сполук включення. Це дозволяє отримати можливість технологічного поєднання гідрофільну і ліпофільну фракцій в одному комплексі і отримання на його основі лікарської форми. Для вирішення такого завдання необхідно, в першу чергу розробити оптимальну технологію отримання гідрофільною і гідрофобною фракцій з квіток чорнобривців розлогих.

Тому дослідження за комплексною маловідходною технологією отримання окремих фракцій з квіток чорнобривців розлогих, що дозволяє витягнути в одному технологічному циклі як ліпофільну, так і гідрофільну фракцію з наступною розробкою на їх основі твердої лікарської форми є актуальною проблемою для фармацевтичної технології.

Мета дослідження. Метою цієї роботи є розробка технології отримання лікарської форми, що містить гідрофільну (сухий екстракт) і ліпофільну (олійний екстракт) фракції квіток чорнобривців розлогих, на основі маловідходної технології.

Задачі дослідження. Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- Обґрунтувати технологію отримання сухого екстракту (гідрофільна фракція) і олійного екстракту (ліпофільна фракція) квіток чорнобривців розлогих.
- Обґрунтувати методики і провести аналіз сухого і олійного екстрактів квіток чорнобривців розлогих.

Об'єкт дослідження Об'єктами досліджень стали: суцвіття та трава чорнобривців розлогих, наповнювачі для сухих екстрактів, екстрагенти для виробництва сухих та олійних екстрактів.

Предмет дослідження склад, технологія одержання сухих та олійних екстрактів, методи контролю якості екстракційних препаратів.

Методи дослідження. Експериментальна частина цієї роботи проводилася з використанням сучасних фізико-хімічних методів дослідження і сертифікованого устаткування. Статистична обробка отриманих результатів досліджень виявила їх відтворюваність і правильність. Результати, отримані різними незалежними методами, узгоджуються між собою і доповнюють один одного.

Практичне значення отриманих результатів (за наявності) - Розроблена ресурсозберігаюча технологія переробки квіток чорнобривців розлогих.

Здійснений підбір допоміжних речовин, що забезпечують оптимальні технологічні характеристики і стабільність олійного і сухого екстрактів квіток чорнобривців розлогих з метою їх введення в тверді лікарські форми.

Елементи наукових досліджень (за наявності) Теоретично обґрунтована і експериментально розроблена технологія екстрагування квіток чорнобривців розлогих, що дозволяє витягнути широкий спектр біологічно активних речовин. Вивчені процеси екстракції гідрофільної і ліпофільної фракцій і знайдені умови, що дозволяють досягти максимального виходу біологічно активних речовин (флавоноїдів до 89%, каротиноїдів до 94%).

Розроблена методика переведення ліпофільної фракції в суху субстанцію шляхом отримання сполук включення. Вивчена і експериментально показана можливість поєднання отриманих гідрофільної і ліпофільної фракції в одній лікарській формі.

Апробація результатів дослідження і публікації (за наявності) участь у конференції з доповіддю та написанням тез «Сучасні досягнення фармацевтичної технології»: Матеріали XI Міжнародної науково-практичної конференції, (27 листопада 2024 р., м. Харків). – Х.: Вид-во НФаУ, 2024.

Доповідь та тези на конференції « V Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE», 10-11 грудня 2024 рік, м. Харків

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаної

літератури та доповнень. Зміст роботи викладено на 41 сторінках основного тексту і містить 10 таблиць і 1 рисунок.

РОЗДІЛ 1

1.1 Класифікація фітопрепаратів.

Фітопрепарати (ФП) - це затверджені в установленому порядку готові лікарські засоби (ЛЗ), які містять біологічно активні речовини рослинного походження (БАР) або лікарську рослинну сировину (ЛРС) і застосовуються для лікування/профілактики різних захворювань людини. ФП застосовуються в основному для лікування хронічних, уповільнених захворювань майже усіх органів або систем організму людини (серцево-судинної системи, дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту, нервової системи, печінки, шкіри, ясен, горла і так далі)[1; 2]. За складом ФП розділяють на п'ять основних груп: лікарська рослинна сировина (у тому числі збори), екстракційні препарати (екстракти, настоянки), високоочищені препарати, препарати індивідуальних речовин, а також комбіновані препарати (у цих препаратах містяться БАР, як рослинного, так і синтетичного походження)[9]. На даний момент ФП представлені широким асортиментом лікарських форм: рідкими (у вигляді екстрактів, настоянок, сиропів, ін'єкційних розчинів і ін.), твердими (у вигляді таблеток, капсул, гранул, порошків, зборів, подрібненого ЛРС і ін.), м'якими (у вигляді мазей, гелів і ін.).

Фітопрепарати мають, як переваги, так і недоліки порівняно з ЛЗ на основі синтетичних субстанцій. До основних переваг ФП відносяться: широкий спектр дії, низький рівень токсичності, доступність. Основні недоліки: відсутність доведеного рівня ефективності за допомогою клінічних досліджень для більшості «традиційних» і давно ФП, що випускаються, трудність в стандартизації, непередбачувані в побічних ефектах. При цьому слід зазначити, що деякі біологічно активні речовини, які містяться в ЛРС і препаратах на його основі, а також у біологічно активних добавках (БАД), можуть проявляти фотосенсибілізуючий ефект, гепатотоксичність, нефротоксичність, канцерогенність, а також провокувати алергічні реакції і навіть впливати на гормональний баланс [5; 11; 12]. Тому, безконтрольний прийом ФП або БАД на основі ЛРС може призводити до серйозних наслідків для людини, що вимагає додаткових дій з боку держави для змен-

шення подібних ризиків. Проте, незважаючи на перераховані недоліки, все більше людей у всьому світі віддають перевагу ФП. Фахівці компанії Global Industry Analysis, пояснюють це доступною ціною, лояльним відношенню людей до ФП (особливо літнього віку), а також з вірою людей у безпеку і ефективність препаратів природного походження. Окремо слід згадати застосування екстрактів або БАР з ЛРС в товарах косметики і БАД. З метою привертання уваги покупців, виробники цих видів продукції інтенсивно використовують в її складі інгредієнти природного походження, що значно розширює круг покупців стурбованих своїм здоров'ям і зовнішністю. При цьому, ринок БАД, дещо поступається фармацевтичному ринку лікарських засобів, але має тенденцію до постійного росту [4].

Кількість зареєстрованих ФП на фармацевтичному ринку залежно від їх складу розподіляються в наступному порядку: «Комбіновані препарати» (8,54 %) > «Екстракційні препарати» (5,27 %) ≥ «Препарати індивідуальних речовин» (5,00 %) > »Лікарська рослинна сировина« (3,95 %) > «Високоочищені препарати» (1,91 %). При цьому сумарний відсоток зареєстрованих ФП складає більше 9000 найменувань, що еквівалентно приблизно 25 % від їх загальної кількості (36724 шт.). Ця цифра показує значущу питому вагу номенклатури ФП серед усього асортименту ЛЗ на фармацевтичному ринку.

ФП найчастіше зустрічаються в наступних фармакотерапевтичних групах: А Травний тракт і обмін речовин, N Нервова система, R Дихальна система, L Протипухлинні і імуномодуючі препарати, С Серцево-судинна система. Можна відмітити, що захворювання цих систем організму відносяться до що найчастіше зустрічається і відповідно препарати, спрямовані для лікування цих систем організму постійно затребувані. В цілому, в результаті проведених досліджень можна зробити укладення, що ФП досі займають гідне місце серед асортименту ЛЗ на фармацевтичному ринку (близько 25 % від усіх зареєстрованих ЛЗ). Найчастіше ЛФ, що зустрічаються, серед ФП: таблетки, капсули, настоянки, розчини, трава, листя і збори. Велика частина ФП відносяться до препаратів спрямованих для лікування найбільш захворювань нервової, серцево-судинної, дихальної системи, що часто зустрічаються, а також ШКТ. Виявлено, що близько 2,4 % ФП

у вигляді «Препарати індивідуальних речовин» (від усієї кількості зареєстрованих), відносяться до групи життєво-важливих препаратів, які використовуються для лікування онкологічних захворювань.

1.2. Теоретичні основи процесу екстрагування

Процес екстракції має місце в технології усіх екстракційних препаратів (водні витягання, настоянки, екстракти та ін.) і при отриманні індивідуальних речовин з рослинної і тваринної сировини.

Екстракція - окремий випадок процесів масообміну, в яких має місце перехід маси речовини з одного середовища в інше. При екстракції здійснюється перехід речовини з сировини (віддаюче середовище) в екстрагент (сприймаюче середовище).

Екстракція - складний процес, що об'єднує дещо простіших процесів, що відносяться за своєю суттю теж до масообмінних.

Процес екстракції включає наступні процеси:

- дифузія;
- діаліз;
- розчинення;
- десорбція;
- осмос;
- механічне вимивання.

Усі вони йдуть одночасно, взаємно впливають один на одного і складають процес екстракції. Основним процесом, що забезпечує витягання речовин з сировини, являється дифузія.

Дифузія - це процес поступового взаємного проникнення речовин, що граничать один з одним. Вона заснована на вирівнюванні концентрації речовини в тій, що віддає і сприймає середовищах. Рушійною силою дифузії є різниця концентрацій. При вирівнюванні концентрацій дифузія припиняється. Розрізняють молекулярну і конвективну дифузії, вільну і внутрішню.

Молекулярна дифузія обумовлена хаотичним рухом молекул. Відмітною особливістю її являється те, що перенесення речовини здійснюється у вигляді молекул, а середовища нерухомі один відносно одного.

Швидкість молекулярної дифузії визначається рівнянням Фіка :

$$\frac{dM}{d\tau} = -DF \frac{dc}{dx} \quad (1), \text{ де}$$

$\frac{dM}{d\tau}$ - швидкість дифузії, визначувана масою речовини, що перейшла з одного середовища в інше за одиницю часу;

F - площа контакту що віддає і сприймає середовища;

dc - різниця концентрацій речовини в середовищах;

dx - зміна товщини дифузійного шару;

D - коефіцієнт молекулярної дифузії :

$$D = -\frac{RT}{N_0} \cdot \frac{1}{6\pi r \eta} \quad (2), \text{ де}$$

R - універсальна газова постійна;

T - абсолютна температура;

N_0 - число Авогадро;

r - в'язкість екстрагента;

η - радіус часток (молекул) речовини.

Як видно з рівнянь, швидкість молекулярної дифузії прямо пропорційна поверхні контакту середовищ, різниці концентрацій, температурі. Зворотна залежність від товщини дифузійного шару, в'язкості екстрагента і радіусу часток.

Конвективна дифузія відрізняється від молекулярної тим, що перенесення речовини здійснюється не окремими молекулами, а об'ємами його розчину. Відбувається конвективна дифузія в результаті переміщення екстрагента відносно сировини, а швидкість її виражається наступним рівнянням:

$$\frac{dM}{d\tau} = -\beta \cdot F \frac{dc}{dx} \quad (3), \text{ де}$$

β - коефіцієнт конвективної дифузії;

$\frac{dM}{d\tau}$ - швидкість дифузії, визначувана масою речовини, що перейшла з одного середовища в інше за одиницю часу;

F - площа контакту що віддає і сприймає середовищ;

dc - різниця концентрацій речовини в середовищах;

dx - зміна товщини дифузійного шару.

Коефіцієнт конвективної дифузії показує кількість речовини, що переходить через 1 м поверхні контакту в сприймаюче середовище (екстрагент) впродовж 1с при різниці концентрацій, рівній 1.

Швидкість конвективної дифузії значно вища за молекулярну. Молекулярну і конвективну дифузії можна віднести до вільної дифузії, якщо між тією, що віддає і сприймає середовищами немає перегородки. Якщо рослинна клітина жива (свіжа сировина), вона має пристінний шар протоплазми, який робить оболонку напівпроникною, тобто вона проникна для екстрагента і непроникна для речовин, що містяться в клітині. Поглинання живою клітиною екстрагента є процесом **осмосу** екстрагування речовин з клітини при цьому не спостерігається.

Внутрішня дифузія. По-іншому поводить ся клітина висушеної сировини (мертва клітина). Внаслідок загибелі протоплазми клітинна оболонка втрачає характер напівпроникною і набуває властивість пористої перегородки, а характер дифузії через неї складає процес **діалізу**. Діаліз, що має місце при екстракції рослинної сировини можна вважати також внутрішньою дифузією, оскільки вона відбувається усередині частинок сировини.

Складовим процесом екстракції є **десорбція** - процес протилежний до адсорбції. Десорбція має місце в клітинах, коли в них проникає екстрагент. Екстрактні речовини в клітинах знаходяться в адсорбованому стані, тобто вони міцно пов'язані силами адсорбції з внутрішньоклітинним вмістом. Екстрагент долає ці сили, десорбує речовини. Процес екстракції йде за наступною схемою:

1. Екстрагент проникає в шматочки сировини, по міжклітинних каналах досягає поверхні клітини, через просту клітинну оболонку поступає всередину клітини.

2. Усередині клітини після десорбції екстрактні речовини розчиняються в екстрагенті.

3. За рахунок різниці концентрацій починається діаліз - перехід речовин з клітини через клітинну перегородку.

4. В результаті діалізу на поверхні рослинної сировини утворюється нерухомий дифузійний шар. У нім має місце молекулярна дифузія. Товщина його різна і залежить від швидкості руху екстрагента відносно сировини. Дифузійний шар є опором для екстракції речовин, оскільки уповільнює вихід речовин з сировини.

5. Здолавши дифузійний шар, екстрактні речовини розподіляються за усім обсягом екстрагента за законами вільної конвективної дифузії.

1.3 Олії як екстрагенти. Олійні екстракти.

Олійні екстракти отримують шляхом екстракції корисних речовин з рослинної сировини із застосуванням олійної основи. Існує декілька видів екстракції : водна, олійниста і спиртова. Але у будь-якому випадку потрібна термічна обробка сировини, що призводить до руйнування деяких речовин і зниження біологічної цінності отриманого екстракту. Найбільш нові способи - використання спеціальних органічних розчинників. Але і цей метод має свої негативні наслідки, оскільки розчинники можуть міняти властивості компонентів.

Одним з оптимальних варіантів отримання екстракту олійного — на основі ялівцевого масла. Процес отримання такого екстракту включає сушку сировини, його подрібнення, витягання екстракту олійним способом і відділення твердої речовини від олійного екстракту. Такий спосіб унеможливорює отримання з ефірноолійних лікарських рослин олійного екстракту. До того ж отримані цим способом олійні екстракти мають невисоку біологічну активність. Також олійні екстракти отримують шляхом екстрагування за допомогою маслинової олії рослинної сировини.

Олійні екстракти мають ряд переваг в порівнянні з іншими біологічно активними речовинами, використовуваних в косметології і лікуванні. Зокрема, це:

- Легке поєднання з іншими оліями, що з порошкоподібними екстрактами зробити важко;
- При нанесенні на шкіру створюють плівку, завдяки якій активні речовини краще проникають всередину;
- Не є алергеном;
- Мають потрійну дію на шкіру: пом'якшують, звожують і живлять усі види шкіри.

Іноді косметична формула не дозволяє використання інших видів екстрактів, спиртового або порошкового, окрім олійного. Такий екстракт легко використовувати, він дуже економічний. Як правило, для косметичних засобів застосовують від 2 до 5% олійного екстракту, але при цьому навіть такої кількості вистачає для відмінного ефекту.

Будь-який початківець і досвідчений косметолог знає, що олійний екстракт - справжня криниця молодості і здоров'я шкіри. Обличчя дійсно перетворюється, адже маслинава олія, яка є основою екстракту, омолоджує і надає пружності усім типам шкіри обличчя. Додаючи в кремову основу олійні екстракти, можна створити справжній шедевр домашньої косметики. Складні речовини, наприклад, емульгатори і консерванти, добре поєднуються з олійним екстрактом, дозволяючи косметологові створювати різноманітні косметичні засоби.

1.4. Методи екстрагування лікарської сировини

Екстрагування лікарської сировини широко використовується в приготуванні різних препаратів природних сполук.

На повноту екстрагування природних сполук з лікарської сировини істотно впливає вибір екстрагента, який визначається властивостями витягваних речовин, а також видом препарату (рідкий екстракт або сухий екстракт, або індивідуальна речовина), що готується.

До екстрагентів пред'являють наступні основні вимоги:

- здатність витягати певну групу діючих речовин;
- хімічна і фармакологічна індиферентність;

- можливість регенерації.

Вибір екстрагента визначається мірою гідрофільності витягуваних речовин: для витягання полярних речовин з високим значенням діелектричною постійною використовують полярні екстрагенти: воду, гліцерин, метанол; для неполярних - кислоту оцтову, хлороформ, ефір етиловий, ацетон, рослинні олії.

Крім того, слід брати до уваги вимоги до готового препарату. Для препаратів, у складі яких передбачений вміст екстрагента (настоянки, рідкі екстракти), не можуть бути використані фармакологічно неіндиферентні екстрагенти (метанол, ацетон). Для препаратів, в технології яких передбачається видалення екстрагента (сухі екстракти, новогаленові препарати, індивідуальні речовини) можливий ширший вибір екстрагента.

Перспективними екстрагентами слід вважати зріджені гази: вуглецю діоксид, пропан, бутан, рідкий аміак. Найчастіше використовується зріджений вуглецю діоксид, що являється хімічно індиферентним до великого числа діючих речовин, він добре витягає ефірні, жирні олії та ін. Процес екстрагування зрідженими газами проводиться під тиском, при знятті якого екстрагент випаровується, а екстрактні речовини залишаються в чистому вигляді.

У фармацевтичній технології використовують різні методи екстрагування. Їх можна класифікувати **на статичні і динамічні**.

У статичних способах екстрагування сировину періодично заливають екстрагентом і наполягають певний час. Динамічні передбачають постійну зміну екстрагента і сировини один відносно одного. Динамічні способи ефективніші, оскільки в них витягання речовин відбувається за рахунок конвективної дифузії.

Серед статичних і динамічних способів екстрагування можна виділити періодичні і безперервні. До періодичних відносяться усі способи, де робиться екстрагування однієї або декількох порцій сировини впродовж певного часу, тобто завантаження екстракційних апаратів робиться періодично. До безперервних відносяться способи, в яких сировина безперервно поступає в екстракційний апарат.

Із статичних способів екстрагування використовуються мацерація і ремацерація.

Мацерація - метод полягає в настоюванні в мацераційному баку необхідної кількості сировини з екстрагентом при кімнатній температурі впродовж 7 діб з періодичним перемішуванням. Після наполягання витягання зливають з бака, сировину віджимають. Метод малоефективний, оскільки витягання екстрактних речовин йде в основному за рахунок молекулярної дифузії. Тому спосіб в цьому варіанті застосовується рідко: при отриманні препаратів свіжої сировини і сировини тваринного походження.

З метою інтенсифікації екстрагування процес ведуть при перемішуванні мішалками, у баках, що обертаються, або робиться циркуляція екстрагента.

Ремацерація (дробна мацерація). Екстрагент ділиться на 2-3-4 частини і послідовно екстрагують сировину кожною частиною. Усі отримані витягання об'єднують. Періодична зміна екстрагента дозволяє впродовж усього процесу підтримувати різницю концентрацій, а отже швидкість дифузії.

До динамічних методів відносяться: перколювання, циркуляція, реперколяція, протитечійне екстрагування.

Перколювання - полягає в пропусканні через сировину безперервного потоку екстрагента з певною швидкістю. Екстрагування здійснюється в перколяторах.

Метод перколювання включає 3 послідовних стадій: намочування сировини, наполягання, перколювання.

Намочування проводиться половинною або рівною кількістю екстрагента впродовж 4-5 год. При намочуванні сировина набрякає і стає доступнішою для проникнення екстрагента. Крім того, усередині клітин сировини утворюється концентрований розчин екстрактних речовин.

Намочування проводиться поза перколятором, набряклу сировину поміщають в перколятор, додають екстрагент "до дзеркала" і починається стадія наполягання, яка триває 24-48 год. По ефективності екстрагування ця стадія аналогічна способу мацерації. Після наполягання починається перколювання із швид-

кістю 1/48 використовуваного об'єму перколятора за 1 год при постійній подачі екстрагента на сировині з тією ж швидкістю. Залежно від виду отриманого препарату перколювання проводять до повного виснаження сировини або до отримання необхідного об'єму препарату, або отримують 2 перколята: первинний і вторинний. Спосіб перколювання ефективніший, ніж мацерація, оскільки за рахунок рухливості екстрагента підтримується висока швидкість внутрішньої дифузії.

Реперколяція або повторне (багатократна) перколяція. Суть методу полягає в тому, що сировину ділять на частини і кожен наступну порцію екстрагують витягом, отриманим з попередньої. Застосовується батарея перколяторів (3-5). Екстрагент від перколятора до перколятора збагачується екстрактними речовинами. Основним принципом будь-якого варіанту реперколяції є вступ чистого екстрагента (без витягнутих речовин) на найбільш виснажену сировину, готове витягання отримують з перколятора останнього завантаження, де сировина найменш виснажена. Такий порядок дозволяє зберігати максимально можливу різницю концентрації екстрактних речовин між сировиною і екстрагентом.

Відомі багато варіантів методу реперколяції: з діленням сировини на рівні і нерівні частини, із закінченим і незавершеним циклом. Метод здійснюється у батареї перколяторів.

Протитечійне екстрагування - метод активної протитечії. Принцип методу полягає у безперервному русі сировини і екстрагента один назустріч одному. При цьому екстрагент поступово насичується екстрактними речовинами, а сировина відповідно виснажується.

Екстрагування здійснюється в екстракторах різної конструкції : дисковому, пружинно-лопатевому, шнековому.

Циркуляційне екстрагування полягає у багатократному екстрагуванні рослини сировини однією і тією ж порцією леткого екстрагента в замкнутому циклі. Метод застосовується у разі використання леткого екстрагента і термічно стійких діючих речовин. Метод здійснюється в апараті Сокслета.

1.5. Сфера застосування чорнобривців розлогих

Чорнобривці розлогі культивують всюди в якості садового декоративної рослини [27]. Квітки *Tagetes patula* L. широко застосовуються в парфюмерно-косметичній промисловості. В період масового цвітіння їх збирають для отримання ефірної олії шляхом дистиляції, яка використовується в парфюмерній продукції. Разом з маслом сандалового дерева використовують для виготовлення аромату «Genda Attar». Ефірна олія чорнобривців використовують також в харчовій індустрії в якості ароматизатора для тютюну алкогольної і безалкогольної продукції, мороженого, льодяників, випічки пудингів і приправ.

Чорнобривці розлогі широко культивуються в Центральній Америці і використовується в якості харчового барвника, схваленого Управлінням по харчовим продуктам Європейського Союзу [19, 21, 29]. Квіткам знайшлося застосування і в кулінарії. У Грузії чорнобривці використовуються в якості спеції і називають імеретинським шафраном, хоча до справжнього шафрану, у якого використовують тільки рильця товчачиків, вони не відносяться.

У культурі і духовному житті різних країн існують звичаї і обряди у яких представники роду *Tagetes* є невід'ємними атрибутами. Індуси використовують квітки рослини під час богослужінь, прикрашаючи свої храми і святі місця, під час релігійних і шлюбних церемоній.

Чорнобривці - одні з символів Мексики. Суцвіття чорнобривців являються невід'ємним елементом традиційного Дня Мертвих (*Día de los Muertos*). Завдяки насиченому оранжево-червоному забарвленню їх використовують в якості підношень на вівтарях в приміщеннях і будинках, а також використовують для прикраси вулиць і громадських місць. Мексиканці вважають, що яскраві кольори і сильні аромат квіток допомагає духам предків знайти шлях додому, у світ живих.

Завдяки змісту тіофенів і флавоноїдів *T. patula* L. Володіють вираженою нематотичною активністю, а також здатністю очищення ґрунту від важких металів, що робить їх перспективними в сільському господарстві. Надземна частина чорнобривців має також інсектицидний дією.

У народній медицині водний настій квіток використовують в якості сечогінного, потогінного і протиглистового засобу [22]. Екстракти квіток чорнобривців здавна застосовуються як засіб для лікування захворювання шлунково-кишкового тракту.

Ефірну олію застосовують для лікування неврозів, а також хвороб сечовидної системи.

Листя вживається в Мексиці від лихоманки, запорови, як сечогінне і потогінне засоби. Цей вид рослинної сировини застосовується також для лікування геморою, проблем з бруньками, м'язових болів, відомий спосіб зовнішнього застосування листя у вигляді аплікації на рани і набряки.

У літературі описано також застосування чорнобривців в якості протипухлинного рослинного засобу.

1.6. Фармакологічна активність рослинної сировини і речовин виділених з чорнобривців розлогих

Ефірна олія чорнобривців має антиоксидантну, антисептичну і бактерицидну дію [4, 38, 93, 105, 107].

Каротиноїди чорнобривців, лютин і зексантин, застосовуються в якості біологічно активної добавки під час терапії офтальмологічних захворювань. У літературі є дані про антиоксидантній і протизапальній активності цієї групи БАР в сухому екстракті квіток *T. patula* L. .

Екстракт квіток чорнобривців, отриманий 70% етиловим спиртом, проявляє гепатопротекторное, жовчогінну і гіпохолестеринемічну дію. Причому ця дія обумовлена переважно флавоноїдами [21]. Деякі дослідження вказують, що вклад в гепатопротекторну активність вносить також ефірна олія.

Судиття *T. patula* мають виражену антиоксидантну активність порівнянної з активністю аскорбінової кислоти. Ця властивість обумовлена високим вмістом флавоноїдів, у тому числі патулетина, потужного природного антиоксиданту, що також має властивості, і здатного покращувати вазодилатуючу і антитромботич-

ну функцію ендотелію і мікроциркуляцію, внаслідок чого прискорюється загоєння ран.

Фармакологічній активності окремих флавоноїдів з чорнобривців розлогих присвячена безліч досліджень. Окрім антиоксидантної активності, для патулетина і кверцетагетина встановлена протипухлинна активність. Флавоноїди і полісахариди *T. patula* L. проявляють виражену протизапальну дію, а також впливають на процеси метаболізму, що рекомендує використання рослинної сировини чорнобривців в терапії різних запальних захворювань.

Завдяки флавоноїдам водно-спиртові витягання з квіток чорнобривців розлогих відрізняються високою антибактеріальною, протималярійною протигрибковою і противірусною активністю. Сухий екстракт також має протимікробну фармакологічну дію в відношенні кокової і споротвірної мікрофлори, а також бактеріостатична дія відносно *Escherichia coli*. Флавоноїди чорнобривців вносять вклад в антибактеріальну дію, причому патулетин проявляє цю фармакологічну активність сильніше, ніж його глікозид - патулитрин.

Незважаючи на усі вищеперелічені фармакологічні властивості *Tagetes patula* L., ця рослина не являється офіційальною на території України і препаратів на його основі не розроблено.

Висновки до розділу 1

1. Згідно з літературними даними представники роду *Tagetes* L., у тому числі чорнобривці розлогі *T. patula* L. є рясноквітнучими невибагливими до багатьох екологічних і агротехнічних чинників рослинами. Це свідчить про можливість культивування цього виду на території України, а значить і промислового отримання рослинної сировини для створення лікарського рослинного препарату.
2. Проаналізовано методи одержання екстракційних препаратів.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єкти дослідження

Рід *Tagetes* належить до сімейства Айстрові (*Asteraceae*), або Складноцвіті (*Compositae*) і містить більше 50 культивованих і дикорослих видів. Чорнобривці родом з Америки, але деякі види зустрічаються в Африці, Азії і Європі [21, 23, 28]. Представники роду *Tagetes* є одними з найпоширеніших садових рослин в всьому світі. Чорнобривці популярні серед садівників завдяки простоті вирощування, широкої адаптивності, низької вимогливості до екологічних і технологічних чинникам, а також тривалому цвітінню.

Найбільший інтерес викликають такі види, як *Tagetes patula* L., *T. erecta* L. і *T. signata* L., що належать до найбільш відомих і поширених представників роду Чорнобривці (рисунк 2.1).



Рис 2.1 Представники роду *Tagetes* L. .

Позначення: 1 - *T. patula* L.; 2 - *T. signata* L.; 3 - *T. erecta* L.

Вид *T. patula* (чорнобривці розлогі) росте в гірських районах Мексики і Аргентини, але нині широко культивується у всьому світі. Дата його інтродукції в Європу невідома, але уперше про цей вид повідомили у Франції близько 1880 р., тому в літературних джерелах можна зустріти його синонімічна назва «Чорнобривці французькі» (*French marigold*). Цей вид також добре акліматизувався і на території України, де його розводять в садах і на клумбах в якості рясноквітнучої декоративної рослини [21, 27, 28]. Це свідчить про можливості промислового культивування цього виду рослини з метою отримання сировини для створення лікарських рослинних препаратів або виділення біологічно активних сполук.

Чорнобривці розлогі (*Tagetes patula* L.) - однорічна пахуча трав'яниста рослина, заввишки від 15 до 100 см залежно від умов зростання і сорту.

Коренева система цієї рослини сильно розгалужена, потужна, без явно вираженого стержневого кореня. Одним з характерних морфологічних ознак цієї рослини являється пряме стебло з множиною розлогих гілок. Листя пір'ясторозітнуте, по краю пилчасті, загострені. Забарвлення листа чорнобривців розлогих темно-зелене. Квітки дрібні, зібрані в суцвіття. Суцвіття - поодинокий чашоподібний кошик. Обгортка складається з п'яти зрощених листочків з гострими вільними верхівкам. Квітколоже голе, зовнішні квітки язичкові, внутрішні, - трубчасті, обидва типи квіток дають плід. Забарвлення квіток, а також кількість кошиків на одній рослині залежить від сортових форм чорнобривців розлогих, а також від умов зростання. Плоди - сім'янки, за формою довгасті коричневого або чорного кольору.

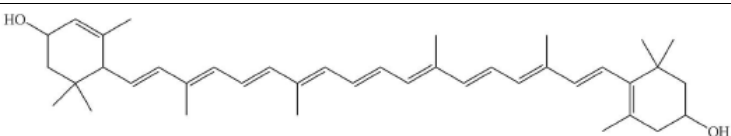
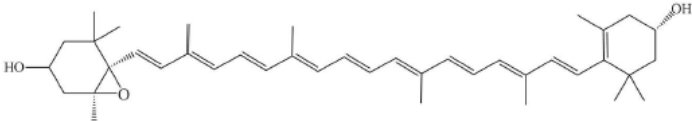
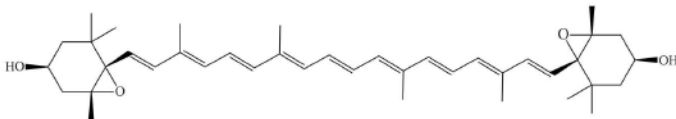
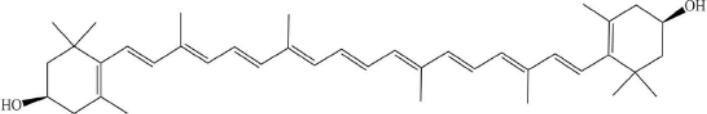
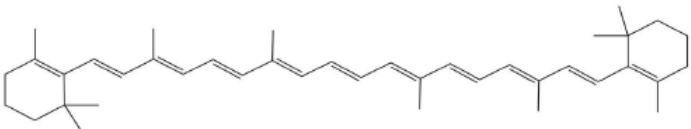
Хімічний склад різних морфологічних органів рослини Суцвіття чорнобривців розлогих (*Tagetes patula* L.) характеризуються широким набором біологічно активних речовин. Домінуючими групами БАР для цього виду сировини являються каротиноїди, ефірна олія і флавоноїди. У літературі для суцвіть описана також наявність дубильних і пектинових речовин, простих фенолів, керамідів, антоціанів, кумаринів, ферментів і жирних кислот.

Вміст каротиноїдів варіюється залежно від сорту чорнобривців, морфологічного органу рослини, клімату, місця зростання. Квітки чорнобривців розлогих відрізняються високим вмістом каротиноїдів серед яких домінуючим є лютеїн.

Лютеїн зустрічається в цьому виді сировини не лише у вільній формі, але і у вигляді складних ефірів, таких як мономіристат, диміристат, монопальмітат, дипальмітат, моностеарат і пальмітат-стеарат. Іншими основними виділеними каротиноїдами в квітках *T. patula* являються антераксантин, віолаксантин і зеаксантин і β -каротин [19, 27]. Каротиноїди чорнобривців розлогих представлені в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Формули каротиноїдів квіток *Tagetes patula* L.

№	Хімічна формула
1	Лютеїн 
2	Антераксантин 
3	Віолаксантин 
4	Зеаксантин 
5	β-каротин 

Ефірна олія у чорнобривців розлогих локалізується переважно в суцвіттях і листі [21, 29]. Згідно з літературними даними хімічний склад ефірної олії квіток чорнобривців непостійний і залежить від селекційних особливостей рослини і

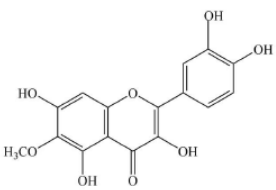
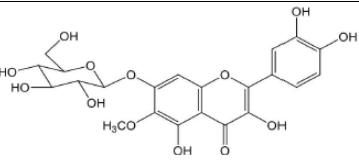
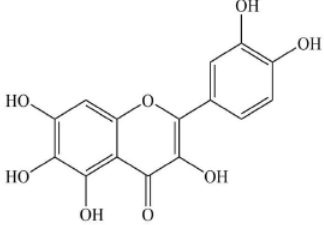
терміну його заготівлі, а також географії місця вирощування. Зазвичай ефірна олія квіток містить до 50% монотерпенових кетонів, у тому числі тагетон (15-20%), дигідротагетон (10-18%), бета-оцименон(до 15%), який іноді називають дегідротагетоном, і карвон (до 6%).

Є присутніми також бета-оцимен, ліналоол і ліналілацетат, а також деякі монотерпенові і сесквітерпенові вуглеводні [21, 29].

Рід *Tagetes* характеризується значним вмістом флавоноїдів. Для *T. patula* L. домінуючими і специфічними для даного виду являються флавоноїди патулетин і патулитрин. У літературних даних також зустрічаються згадки про виділення з квіток чорнобривців розлогих таких флавоноїдів, як кверцетагетинізокверцитрин, кверцимеритрин, ізорамнетин і його глікозид, а також кверцетин кемпферол, лутеолін і його глікозиди, рутин (таблиця 2.2).

Таблиця 2.2

Флавоноїди, виділені з квіток чорнобривців розлогих

№	Сполука	Хімічна формула
	Патулетин	
	Патулитрин	
	Кверцетагетин	

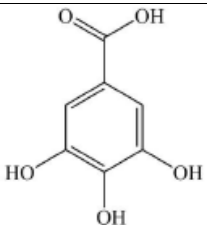
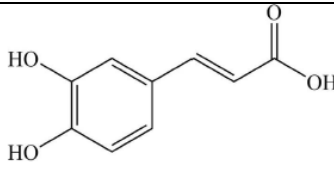
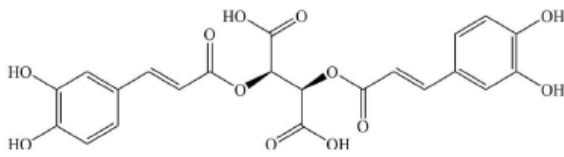
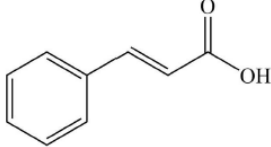
	Ізокверцитрин	
	Кверцимерицитрин	
	Ізорамнетин	
	Кверцетин	
	Кемпферол	
	Лютеолін	
	Рутин	

Флавоноїдний склад надземної частини рослини (стебел, що залишилася, і листя) менш вивчений. За наявними літературними даними в цій сировині містяться переважно глікозиди флавоноїдів.

Ще однією групою фенольних сполук, представленою в суцвіттах чорнобривців розлогих являються фенолкарбонові кислоти. З сухого екстракту виділені і ідентифіковані речовини, представлені в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Фенолкарбонові і гідроксикоричні кислоти сухого екстракту суцвіть *Tagetes patula* L.

№	Сполука	Хімічна формула
1	Галова кислота	
2	Кавова кислота	
3	Цикорієва кислота	
4	Корична кислота	

2.2 Методи досліджень

Відповідно до вимог Державної фармакопеї України сухі екстракти контролюють за такими показниками якості: опис, ідентифікація, важкі метали і вміст органічних розчинників, мікробіологічна чистота, кількісне визначення.

Сухі екстракти стандартизують за вмістом діючих речовин, вологи (не більше 5%).

Олійні екстракти стандартизують за такими показниками якості органолептичні властивості, достовірність, кислотне число, вміст суми каротиноїдів.

Визначення вмісту екстрактивних речовин.

Випробування проводили за методикою ДФУ вип. 1 с. 271.

Вода (2.2.13). У необхідних випадках вміст води в сухому екстракті має відповідати межам, зазначеним в окремій статті.

Втрата в масі при висушуванні (2.8.17). У необхідних випадках значення втрати в масі при висушуванні сухого екстракту має відповідати межам, зазначеним в окремій статті.

0,50 г здрібненого у тонкий порошок екстракту поміщають у плоскодонну чашку діаметром близько 50 мм і заввишки близько 30 мм і сушать у сушильній шафі при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 3 год.

Охолоджують в ексикаторі над *фосфору (V) оксидом Р* або *силікагелем безводним Р* зважують. Результат виражають у вагових відсотках.

Розчинники. У необхідних випадках межі вмісту і метод визначення розчинника зазначені в окремій статті.

Для отримання сухого екстракту нами був заздалегідь отриманий рідкий екстракт. Його отримували методом реперколяція в батареї з 4 перколяторів в співвідношенні «сировина-етанол 70% - й» 1:1 [9]. Очищення витягу здійснювали методом відстоювання в температурному режимі не вище 10 °С в течії двох діб з наступною фільтрацією. Кінцевий продукт отримували з рідкого екстракту шляхом висушування під вакуумом при температурі 55 °С.

Висновки до розділу 2

1. Хімічний склад квіток чорнобривців розлогих представлений переважно флавоноїдами, провідною групою БАР в цьому виді сировини. Домінуючими флавоноїдами рослини є патулетин, патулитрин кверцетагетин, ізокверцитрин, кверцетин, кемпферол та ін. До інших груп БАР квіток *T. patula* L. відносяться ефірна олія, склад якої залежить безпосередньо від ареалу зростання і сорту рослини, а також каротиноїди серед яких виділяють лютеїн, зеаксантин, антераксантин, віолаксантин і β -каротин. У сировині відзначається наявність дубильних і

пектинових речовин, простих фенолів, фенолкарбонових кислот і деяких інших біологічно активних груп сполук.

2. Квітки *Tagetes patula* L., а також виділені з них БАР володіють широким спектром фармакологічної активності : протизапальною антиоксидантною, гепатопротекторною, жовчогінною, протипухлинною, нейропротекторною.

3. Флавоноїди цього виду сировини мають виражену антибактеріальну, протигрибкову і противірусну дію. Згідно літературним даним активність суми флавоноїдів переважно визначає патулетин.

РОЗДІЛ 3.

3.1. Розробка технології сухого екстракту квіток чорнобривців розлогих

Для стандартизації квіток чорнобривців розлогих сорти Orange як початкової сировини відповідно до вимог НД було проведено визначення товарознавських показників і основних груп фармакологічно активних речовин квіток. Дослідження проводили з партіями квіток чорнобривців розлогих, зібраних в умовах культивування різних виробників. Дані про проведені дослідження представлені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Товарознавські показники сировини і вміст БАР в квітках чорнобривців розлогих

Місце збору	Волога, %	Сума флавоноїдів в перерахунку на патулетин	Каротиноїди в перерахунку на β -каротин, мг%
ТОВ «Полтава-сад» Полтавська обл.	4,67 $\pm$ 0,25	9,62 $\pm$ 0,45	92,80 $\pm$ 0,12
ТОВ «Поліський стандарт» Рівненська обл.	4,86 $\pm$ 0,12	9,58 $\pm$ 0,48	92,92 $\pm$ 0,17
ТОВ «Південь агропереробка» Одеська обл.	4,72 $\pm$ 0,28	9,60 $\pm$ 0,31	92,98 $\pm$ 0,29
ТОВ «Прогрес» Чернігівська обл.	4,84 $\pm$ 0,24	9,52 $\pm$ 0,25	92,85 $\pm$ 0,23
ТОВ «Сумифітофармація» Сумська обл.	4,70 $\pm$ 0,39	9,66 $\pm$ 0,41	92,99 $\pm$ 0,25
ТОВ «Фітосвіт ЛТД» Вінницька обл.	4,81 $\pm$ 0,27	9,57 $\pm$ 0,33	92,83 $\pm$ 0,31

З даних таблиці виходить, що вміст вологи в сировині складає від 4,67% до 4,86%; вміст флавоноїдів в перерахунку на патулетин від 9,52% до 9,66%, вміст каротиноїдів від 92,80 мг% до 92,99 мг%.

Далі нам були проведені ряд досліджень для підбору найбільш оптимальних умов екстрагування сировини для точнішого визначення суми флавоноїдів в суцвіттях чорнобривців розлогих. Були досліджені такі параметри як концентрація етилового спирту (у %), час екстракції на киплячій водянній лазні (у хв.), розмір часток сировини (у мм.), співвідношення частин сировини до частини екстрагента. Результати дослідження впливу різних параметрів екстракції на вихід діючих речовин з сировини представлений в таблиці 3.2.

Оптимальними параметрами екстракції суми флавоноїдів в суцвіттях чорнобривців розлогих являються: міра подрібнення сировини до розміру часток 3 мм, одноразове витягання 70% етиловим спиртом на киплячій водянній лазні в течія 45 хвилин в співвідношенні «сировина-екстрагент» - 1:50 (таблиця. 3.2).

Був проведений фармакологічний скринінг витягань з квіток чорнобривців розлогих (отриманих за допомогою спирту етилового в концентрації від 40 до 96%), в результаті встановлено, що найбільшою гепатопротекторною і жовчогінною активністю характеризується витягання, отримане на 70% спирті етиловому.

Протягом цих досліджень в результаті фотохімічного скринінгу витягань з квіток чорнобривців розлогих, отриманих з допомогою спирту етилового в концентрації від 40 до 96%, встановлено, що 70% спирт етиловий дозволяє отримувати витягання, що містять найбільша кількість флавоноїдів (8,3%).

Для вирішення наступних завдань по розробці технології сухого екстракту були визначені технологічні характеристики сировини при використанні 70% спирту етилового в якості екстрагента. На 6 досліджуваних партіях сировини по відомих методах визначені показники насипної маси, коефіцієнт поглинання сухого і набряклого сировини, коефіцієнт витіснення сировини, необхідні для визначення параметрів екстрактора.

Вплив різних факторів на повноту вивільнення флавоноїдів з суцвіть чорнобривців розлогих

Концентрація етилового спирту, %	Час екстракції, хв	Розмір часток сировини, мм	Співвідношення сировина : екстрагент	Вміст суми флавоноїдів в перерахунку на патулитрин і абсолютно суху сировину, %
Екстрагент				
40	60	2	1:50	5,93 ± 0,04
50	60	2	1:50	6,08 ± 0,04
60	60	2	1:50	6,69 ± 0,04
70	60	2	1:50	7,87 ± 0,05
80	60	2	1:50	7,81 ± 0,05
96	60	2	1:50	7,02 ± 0,05
Час екстрагування				
70	30	2	1:50	6,31 ± 0,04
70	45	2	1:50	6,56 ± 0,04
70	60	2	1:50	5,35 ± 0,04
70	90	2	1:50	5,07 ± 0,04
70	120	2	1:50	4,14 ± 0,03
Розмір часток сировини				
70	45	2	1:50	8,08 ± 0,04
70	45	3	1:50	9,39 ± 0,04
70	45	5	1:50	8,80 ± 0,04
Співвідношення сировина : екстрагент				
70	45	3	1:30	9,07 ± 0,05
70	45	3	1:50	9,39 ± 0,05
70	45	3	1:100	7,61 ± 0,05

В результаті досліджень встановлені наступні технологічні показники сировини : коефіцієнт поглинання (K_p); коефіцієнт утворення внутрішнього соку ($K_{УВС}$) і коефіцієнт збільшення об'єму ($K_{ЗО}$) при розчиненні екстрактних речовин, які використані при теоретичному розрахунку параметрів екстракції.

Аналіз отриманих даних показує, що сировина - квітки чорнобривців розлогих має малу насипну масу і тому добитися утворення «дзеркала» в екстракторі можливо лише при збільшенні об'єму зовнішнього соку $y =$ від 3,5 до 4,0 об'ємів.

Таблиця 3.3

Залежність ефективності процесу екстракції квіток чорнобривців розлогих від кількості екстракторів і технологічних параметрів сировини

Кількість екстракторів (п)	1	2	3	4	5	6
Ефективність екстракції (%)	65,0	75,5	81,5	86,3	89,4	92,1
Приріст ефективності (%)	-	10,0	5,9	4,8	3,1	2,8

При наступних технологічних параметрах сировини :

Екстрактні речовини (x) = $29,63 \pm 0,15\%$;

Коефіцієнт поглинання (K_p) = $2,47 \text{ см}^3/\text{г}$;

Коефіцієнт утворення внутрішнього соку (K) = $2,68 \text{ см}^3/\text{г}$;

Коефіцієнт знімання готової продукції (y) = 3,8;

Коефіцієнт розподілу речовин між внутрішнім і зовнішнім соком

(η) = 1,418;

Коефіцієнт збільшення об'єму при розчиненні екстрактних речовин

(Z) = $0,787 \text{ см}^3/\text{г}$

Крім того, процес необхідно проводити багатоступінчасто, оскільки одноступінчата екстракція дозволить виснажити сировину лише на 65 %. Далі, провівши розрахунки визначення ефективності екстракції залежно від числа ступенів екстракції - n і коефіцієнта знімання готової продукції – y ми дійшли висновку, що при $K_p = 2,47 \text{ см}^3/\text{г}$ і $K_{УВС} = 2,68 \text{ см}^3/\text{г}$ потрібне проведення процесу екстракції у батареї з 4 перколяторів при $y=3,8$.

Ефективність екстракції при цих параметрах склала 86,3% при використанні чотирьох екстракторів. Подальше збільшення східців екстракції n (числа екстракторів) приводить до незначного приросту міри виснаження сировини.

На підставі проведених теоретичних розрахунків нами отримано витягання з квіток чорнобривців розлогих методом реперколяції в батареї з 4 екстракторів завершеним циклом. Час настоювання по ступеням екстракції як при введенні батареї екстракторів, так і в період знімання готової продукції склало 8, 16 годин.

Результати аналізу спиртового витягання представлені в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Якість спиртового витягання квіток чорнобривців розлогих, отриманого методом реперколяції

Показник якості	Знайдено, %	Ефективність екстракції, %
Сухий залишок	$6,28 \pm 0,61$	-
Зміст флавоноїдів(у перерахунку на патулетин)	$2,07 \pm 0,03$	81,60

Ці таблиці показують, що фактична ефективність спиртового витягання з квіток чорнобривців розлогих по діючих речовинам складає 81,6%, що наближається до теоретичних розрахунків.

Далі спиртове витягання упарювали під вакуумом до консистенції густого екстракту і висушували при $t=50^\circ\text{C}$.

Отриманий сухий екстракт був коричневим дуже гігроскопічну масу, яка не відповідала вимогам сипучості. Для зменшення гігроскопічності і забезпечення сипучості нами здійснений вибір допоміжних речовин, які були б наповнювачами сухого екстракту. В якості наповнювачів досліджені карбонат кальцію крохмаль, аеросил, оксид магнію, карбонат магнію, лактоза в різних співвідношеннях. При визначенні кількості наповнювача ми враховували, що такі наповнювачі як карбонат кальцію, аеросил, карбонат магнію мають згідно ДФУ обмеження в застосуванні всередину, являються речовинами, що порошать і легкими, а так само були узяті до уваги їх органолептичні властивості і економічна доцільність.

Встановлено, що задовільними органолептичними властивостями (за методикою Єгорова І.А.) володіє наповнювач - лактоза, крім того, цей наповнювач економічно вигідніший, ніж магнію оксид. Інші наповнювачі не забезпечували задовільної сипучості в нормованих межах або не відповідали органолептичним вимогам (крохмаль). В результаті знайдено співвідношення наповнювача - лактози і екстракту 1:2, 5, при подрібненні, змішуванні і просіюванні яких утворюється сухий екстракт з квіток чорнобривців розлогих у вигляді світло-коричневого порошку. Вихід екстракту склав 23,15% по відношенню до сировини.

Встановлена якість отриманого сухого екстракту. Вміст води в сухому екстракті - $3,9\% \pm 0,04\%$; Вміст флавоноїдів в сухому екстракті (у перерахунку на патулетин) - $11,84\% \pm 0,02\%$.

Аналіз шроту, отриманого після екстракції спиртом, показав що в йому міститься досить велика кількість каротиноїдів (90,8 мг%). Тому подальшим завданням наших досліджень стала розробка технології олійного екстракту квіток чорнобривців розлогих з метою отримання ліпофільної фракції безпосередньо після стадії отримання сухого екстракту.

3.2. Розробка технології олійного витягання квіток чорнобривців розлогих

Для отримання олійних витягань з квіток чорнобривців розлогих нами були використані метод репресування і дифузійний метод - метод реперколяції.

При цьому були апробовані два варіанти: 1 варіант – екстрагування шроту олією безпосередньо після завершення процесу реперколяції спиртом і 2 варіант - екстрагування шроту, що заздалегідь пройшов віджимання від надлишку спирту за допомогою ручного пресу.

Метод реперколяції здійснювали за класичною схемою у батареї з 4 екстракторів при співвідношенні сировина-екстрагент 1:1. В якості екстрагента використовували підігріту до 50°C соєву олію. Результати представлені в таблиці 3.4.

Аналіз результатів по олійній екстракції шроту квіток чорнобривців розлогих методом реперколяції показав, що зміст каротиноїдів у витяганні, отриманому після екстрагування шроту заздалегідь віджатого від екстрагента склало 8,4 мг%, а при екстракції без віджимання - 5,6 мг%.

Як впливає з таблиці, дифузійний метод реперколяції дозволяє отримати невисокий вихід каротиноїдів від 16,0 % до 20,7%. Тому з метою максимального витягання каротиноїдів, нами був використаний метод репресування сировини, що залишилася після отримання спиртового витягання.

Екстракцію методом репресування проводили також в 2-х варіантах використовуючи сировину після спиртової екстракції, в першому варіанті без віджимання сировини, а в другому варіанті з попереднім віджиманням сировини.

Соєвою олією рівномірно замочували сировину і настоювали суміш в мацераційному баці на кожному ступені екстракції при температурі 50°C, протягом 1 години з періодичним перемішуванням.

Після настоювання сировину з мацераційного бака переносили в перфорований циліндр, підігрітий до 70°C, для примусового відділення рідкої фази з сировини і приступали до пресування.

Витягання, отримане при віджиманні сировини, збирали у збірник і використовували для чергового ступеня екстракції або відбирали в якості готового продукту, якщо воно було отримане з головного масообмінника.

Віджата сировина, виймали з перфорованого циліндра і направляли на черговий ступінь екстракції. Результати представлені в таблиці 3.5.

Порівняльна характеристика олійних екстрактів квіток чорнобривців розлогих, отриманих дифузійним методом і методом репресування

Показники	Спосіб екстракції			
	Реперколяція 1:1(потім отримання спиртового витягання без віджимання сировини)	Реперколяція 1:1 (потім отримання спиртового витягання, з заздалегідь віджатою сировиною)	Репрессування 1:1 (після отримання спиртового витягання, без віджимання сировини)	Репресування (після отримання спиртового витягання, з заздалегідь віджатою сировиною)
Маса сировини, г	160	160	160	160
Маса отриманого олійного витягання, г	538	276	372	108
Вміст каротиноїдів, мг%	5,6	8,4	7,7	124,5
Вихід, % (по каротиноїдам)	20,7	16,0	19,7	93,4

Як впливає з даних таблиці 3.5 при отриманні олійного екстракту методом репресування вміст каротиноїдів у витяганні і вихід їх вище у разі використання заздалегідь віджатого від надлишку спирту сировини.

Екстракти, отримані дифузійним методом і репресуванням були олійнистими рідинами з характерним запахом помаранчевого кольору, причому екстракт, отриманий репресуванням, мав більше інтенсивне забарвлення.

Результати порівняльної оцінки методів отримання олійних екстрактів квіток чорнобривців розлогих представлені в таблиці 3.6.

В результаті проведеного порівняльного аналізу методів отримання олійного екстракту з квіток чорнобривців розлогих, нами було встановлено, що метод репресування дозволяє якнайповніше витягнути ліпофільну фракцію - з квіток чорнобривців розлогих і отримати препарат з високим вмістом каротиноїдів. Крім того, варіюючи кількістю проведених ступенів пресування можна отримати витягання із заданим вмістом каротиноїдів, проводячи процес з незавершеним циклом.

Таблиця 3.6

Порівняльна оцінка методів отримання олійних екстрактів з квіток чорнобривців розлогих (заздалегідь віджатих від спирту)

Параметри	Репресування	Реперколяція
Витрата сировини (на один ступінь екстракції)	40,0 г	40,0 г
Витрата екстрагента (на один ступінь екстракції)	40 г	76 г
Час, витрачений на процес екстракції	2 доби	4 доби
Вихід екстракту, г	108 г	276 г
Вміст каротиноїдів в екстракті	124,5 мг%±0,9	8,4 мг%±0,2
Міра виснаження сировини	93,4%	16,0%

Так само використання методу репресування, знижує витрату екстрагента (соєвої олії), а також час, витрачений, на процес отримання готового продукту. Оцінку якості отриманого олійного екстракту з квіток чорнобривців розлогих проводили за показниками представленими в таблиці 3.7.

Далі методом ВЕРХ було вивчено вміст каротиноїдів і токоферолів в олійному витяганні квіток чорнобривців розлогих.

Дослідження показали, що використовуючи як екстрагент соєву олію (при вмісті в ньому вітаміну Е - 170,59 мг/г), в олійних витяганнях міститься значна кількість вітаміну Е (до 223,9 мг/г) при вмісті суми каротиноїдів 124,5 мг%, а в спиртових витяганнях вказані вітаміни були відсутні.

Таблиця 3.7

Оцінка якості олійного екстракту з квіток чорнобривців розлогих

Показник	Олійний екстракт, отриманий методом репресування
Органолептичні властивості	Олійниста рідина, темно-помаранчевого кольору, з характерним запахом
Достовірність каротиноїдів	- з конц. азотною кислотою утворюється синьо-зелене забарвлення, що переходить в червоно-фіолетове; - спектр поглинання в діапазоні довжин хвиль від 240 нм до 640 нм має 2 максимуми поглинання при довжинах хвиль 440 ± 2 нм і 470 ± 2 нм
Щільність г/см ³	0,922-0,930
Кислотне число	Не вище 5
Число омилення	108-120
Йодне число	100,6-102,8
Показник заломлення	1,4748-1,4751
Індекс окислення	Не більше 6,5
Вміст суми каротиноїдів	Не менше 120,0 мг%
Розчинність	Практично нерозчинний у воді, розчинний в діетиловому ефірі, петролейному ефірі, хлороформі гексані.

Висновки до розділу 3

Вивчений мікроелементний склад квіток чорнобривців розлогих і спиртового витягання квіток чорнобривців розлогих. Показано високий вміст в спиртовому витяганні чорнобривців розлогих нікелю фосфору, міді, ванадію, титану, хрому, барію.

Вивчені спиртове і олійне витягання квіток чорнобривців розлогих на наявність компонентів ефірної олії квіток чорнобривців розлогих. З отриманих даних виходить, що в спиртовому і олійному витяганнях квіток чорнобривців розлогих є присутніми компоненти ефірної олії квіток чорнобривців розлогих, причому більше кількість компонентів витягається 70% спиртом.

ВИСНОВКИ:

1. Проведено фітохімічні дослідження витягань з квіток чорнобривців розлогих, отриманих з використанням спирту етилового різній концентрації (від 40% до 96%) і встановлено, що 70% спирт етиловий дозволяє отримувати витягання, що містять найбільше кількість флавоноїдів (8,3%).

Визначені основні технологічні характеристики квіток чорнобривців розлогих : коефіцієнт поглинання сировини - $2,47 \text{ см}^3/\text{г}$ коефіцієнт утворення внутрішнього соку - $2,68 \text{ см}^3/\text{г}$, коефіцієнт збільшення об'єму - $0,787 \text{ см}^3/\text{г}$.

2. Розроблена технологія спиртового витягання квіток чорнобривців в якості напівпродукту, і визначені оптимальні умови екстрагування методом реперколяції, що дозволяють виснажити сировину на 81,60% (по змісту флавоноїдів). Отриманий і стандартизований сухий екстракт квіток чорнобривців розлогих і встановлені норми якості по наступним показникам: зміст флавоноїдів - не менше 11,8% в перерахунку на патулетин; вміст важких металів - менше 0,01%; втрата в масі при висушуванні - не більше 5%.

3. Проведена порівняльна оцінка отримання олійного екстракту методом реперколяції і методом репресування. Показано, що при використанні методу репресування зменшується витрата екстрагента скорочується час екстракції (з 4 діб до 2 діб), збільшується зміст каротиноїдів в готовому продукті з 8,4 мг% до 124,5 мг%

4. Встановлені показники і норми якості олійного екстракту квіток чорнобривців: органолептичні властивості, достовірність, щільність $\text{г}/\text{см}^3$ (0,922 - 0,930), кислотне число (не вище 5), число омилення (108-120), йодне число (100,6-102,8), показник заломлення (1,4748 - 1,4751), індекс окислювання (не більше 6,5), вміст суми каротиноїдів (не менше 120,0 мг%).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Біофармація : підруч. для студентів фармац. закладів вищої освіти / О. І. Тихонов та ін. 2–ге вид., перероб. та доп. Харків : НФаУ, 2019. 224 с.
2. Вишневська Л. І., Половко Н. П., Толочко К. В. Мистецтво фармацевтичної справи: від витоків до сьогодення. : моногр. / за ред. Л. І. Вишневської. Харків : НФаУ, 2021. 116 с.
3. Державна Фармакопея України / 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. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
5. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 3. 732 с.
6. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/> (дата звернення: 10.09.2024).
7. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищих фармац. навч. закладів / О. А. Рубан та ін. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.
8. Вимоги до виконання кваліфікаційної роботи : метод. рек. для здобувачів вищ. освіти, що навчаються за освітньою програмою «Технології фармацевтичних препаратів» / Є. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ, 2021. 110 с.
9. Компендіум. Лікарські препарати. URL: <http://compendium.com.ua/> (дата звернення: 10.10.2024).
10. Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація : Настанова СТ–Н МОЗУ 42-01-2003. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2003. 42 с. URL: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiyafarmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-01-2003/> (дата звернення: 30.04.2024).

11. Наукова бібліотека НФаУ. URL: <https://lib.nuph.edu.ua>. (дата звернення: 30.04.2024).
12. Про лікарські засоби : Закон України від 28.07.2022 р. № 2469–ІХ. Відомості Верховної Ради України. 2023. № 20-21. Ст. 84. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/246920> (дата звернення: 09.01.2024).
13. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищих навч. фармац. закладів (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ : Новий Світ–200, 2018. 526 с.
14. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищих навч. фармац. закладів (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ : Оригінал, 2016. 632 с.
15. Самохвалов Ю. Я., Бурба О. І. Оцінка ефективності наукових та науково–технічних проєктів на основі узагальненої функції Харрінгтона. *Системи управління, навігації та зв'язку*. 2018. № 4. С. 77–85.
16. Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали IV Міжнар. наук.–практ. інтернет–конф., м. Харків, 14–15 листоп. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. 248 с.
17. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів ВНЗ : в 2–х ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2–ге вид., перероб. та доп. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с.
18. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студентів ВНЗ : в 2–х ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2–ге вид., перероб. та допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2013. Ч. 2. 638 с.
19. Фармацевтична енциклопедія / голова ред. ради та авт. передм. В. П. Черних. 3–те вид., доп. Київ : Моріон, 2016. 1952 с.
20. Хімія природних сполук : матеріали VI Всеукр. наук.–практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27–28 жовт. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. 205 с.
21. Чорнобровці. URL: <https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%A7%D0%BE%D1%80%D0%BD%D0%BE%D0%B1%D1%80%D0%B8%D0%B2%D1%86%D1%96> (дата звернення: 12.10.2024)

22. Енциклопедія українознавства. Словникова частина : [в 11 т.] / Наукове товариство імені Шевченка; гол. ред. проф., д-р Володимир Кубійович. — Париж — Нью-Йорк : Молоде життя, 1955—1995.
23. Christian Grunert: Gartenblumen von A bis Z, Neumann Verlag, Radebeul 1984.
URL:
<https://www.booklooker.de/B%C3%BCcher/Angebote/autor=Christian+Grunert&titel=Gartenblumen+von+A+bis+Z> (Date of access: 02.04.2024)
24. Пількевич А. В. Сорти квіткових і декоративних культур. Київ, 1986. 142с.
25. Сікура Й. Й., Сікура А. Й., Капустян В. В. Морфологія плодів та насіння квіткових рослин світової флори. Київ : Знання України, 2008. Т. Кн. 4. 80 с.
26. Кобів Ю. Словник українських наукових і народних назв судинних рослин. Київ : Наукова думка, 2004. 800 с. (Словники України).
27. Plants Profile for Tagetes lemmonii (Lemmon's marigold). URL:
[https://plants.sc.egov.usda.gov/plant-profile/TALE plants.usda.gov](https://plants.sc.egov.usda.gov/plant-profile/TALE_plants.usda.gov). (Date of access: 02.04.2024)
28. Олейнікова О. М. Садові декоративні рослини. Чорнобривці. Харків : Веста, 2010. С. 59.
29. Носова Г. Чай з чорнобривців від 100 хвороб: від чого лікує та захищає квітка. URL: <https://tsn.ua/zdorovya/korysni-statti/chay-z-chornobriviciv-vid-100-hvorob-vid-chogo-likuye-ta-zahischaye-kvitka-2375977.html> (дата звернення: 12.11. 2024).
30. Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин : матеріали IV Міжнар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 26-27 листоп. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. 308 с.
31. Актуальні питання створення нових лікарських засобів : матеріали ХХІХ міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, м. Харків, 19-21 квіт. 2023 р. Харків: НФаУ, 2023. 606 с.
32. Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин : матеріали V Міжнар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 23-25 листоп. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. 130 с.

ДОДАТКИ