

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Д. І. Дмитрієвським  
УДК 615.417:615.322

## СУЧАСНИЙ СТАН ВИРОБНИЦТВА ФІТОПРЕПАРАТІВ

©М. М. Васенда

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

**Резюме:** у статті представлено літературний огляд виробництва фітопрепаратів, нові методи екстрагування.

**Ключові слова:** фітопрепарати, екстракція, методи екстрагування.

Останніми роками спостерігається розширення діапазону наукових пошуків щодо вивчення властивостей лікарських засобів рослинного походження та наукового обґрунтування доцільності широкого впровадження фітотерапії в клінічну медицину [1]. Це пояснюється перевагами фітотерапії при лікуванні різних захворювань, оскільки фітопрепарати проявляють виражену терапевтичну активність та мають менший спектр побічних ефектів, що дозволяє застосовувати ці лікарські засоби без ризику серйозних ускладнень [2].

Основною стадією виробництва фітопрепаратів є екстрагування рослинної сировини, зумовлене загальними законами масопередачі, властивостями рослинної клітини й фізико-хімічною спорідненістю екстрагенту й речовин, що витягуються. Екстракція – це складний процес, що включає діаліз, десорбцію, розчинення й дифузію, що перебігають довільно й одночасно як один загальний процес. У фармацевтичній промисловості екстрагування широко використовують при отриманні препаратів з лікарської рослинної сировини (настойки, екстракти рідкі, густі та сухі, екстракти-концентрати, максимально очищені (новогаленові) препарати, вилучення зі свіжих рослин тощо) та із сировини тваринного походження (препарати гормонів, ферментів і препарати "специфічної дії") [3].

Крім того, витяжки із рослиної сировини у вигляді настоек, густих, сухих екстрактів, застосовують для одержання таблеток [4, 5, 6], капсул [7, 8, 9], мазей, гелів [10, 11, 12, 13], супозиторіїв [14] та інших лікарських форм.

Усі існуючі способи екстрагування рослинної та тваринної сировини класифікують на статичні і динамічні. У статичних способах сировину періодично заливають екстрагентом і настоюють з перемішування чи без перемішуванням. У динамічних передбачається постійна зміна екстрагента або екстрагента та сировини. Серед статичних і динамічних способів екстрагування розрізняють періодичні, коли екстрагування однієї або декількох порцій сировини проводиться протя-

гом певного часу, та безперервні, що характеризуються безперервною подачею сировини та екстрагента в одному потоці – прямоточний або зустрічний рух сировини з екстрагентом – протитечійне екстрагування. В періодичних методах екстрагування подавання сировини і екстрагента здійснюють послідовно, періодично. До цих методів відносять мацерацію як одноступінчасту, так і багаступінчасту, перколяцію, реперколяцію, циркуляційну екстракцію, так звані "традиційні" методи екстрагування [15, 16, 17]. Але наука не стоїть на місці – вона інтенсивно розвивається, розробляють сучасне обладнання, створюються нові технології – передові методи одержання екстрактивних препаратів.

Прогресивним методом для повного вилучення природних фітокомплексів є метод двофазного екстрагування рослинної сировини системами незмішуваних розчинників різної полярності. Застосування як екстрагента однорідної суміші з двох, а іноді і більшої кількості розчинників дає змогу підвищити селективність екстрагента, а також змінити деякі властивості, що впливають на масопередачу (знизити міжфазний натяг, зменшити в'язкість). Цей метод відрізняється найбільшою роздільною здатністю, дозволяє одночасно екстрагувати ліпідні та гідрофільні сполуки [18, 19, 20].

Для покращення масообміну між твердою фазою та розчинником використовують механічні коливання сировини в екстрагенті. Це сприяє безперервному обтіканню твердих частинок рідиною. Низькочастотні коливання екстрагента можна створити за допомогою коливань усього корпусу апарату або застосувати окремі віброелементи; пульсаційно або періодично із змінною швидкістю подавати екстрагент на сировину. Поряд із вібраційними апаратами в процесах екстрагування широко застосовують і пульсаційні апарати, що мають значні переваги. При пульсаційному подаванні рідини підвищується швидкість масообміну, оскільки виникає рух рідини у тих ділянках, де він не виникає при механічних коливаннях [3, 16].

Фізичні властивості рослинної сировини під час екстрагування значною мірою змінюються і це негативно впливає на усі стадії технологічного процесу одержання концентрованої витяжки. Тому перспективним та актуальним напрямком розвитку технологічних рішень екстрагування рослинного матеріалу є розробка фізичних способів. Особливої уваги заслуговують ультразвукові кавітаційні технології [21]. Процес екстрагування ефективно відбувається за умов створення та підтримання в рідинному середовищі "розвиненої кавітації" при накладанні потужного ультразвукового поля, що забезпечує ефективне диспергування та перемішування сировини з екстрагентом [22]. Застосування ультразвуку прискорює процес екстрагування, покращує вилучення біологічно активних речовин. Поширення звукових хвиль в середовищі відбувається шляхом періодичного розрідження та стискування з частотою, що відповідає частоті коливань звукових хвиль, і амплітудою розрідження, що дорівнює амплітуді стискування. Це призводить до перемішування, нагрівання та кавітації екстрагента із сировиною, яку обробляють [3]. До недоліків даного методу можна віднести тривалу та потужну дію ультразвуку, це призводить до розігрівання розчину, а отже, до руйнування деяких біологічно активних речовин, крім того, ультразвукова обробка несприятливо діє на обслуговуючий персонал, а обладнання, що використовують, є складним та високочастотним.

Останнім часом для інтенсифікації умов впливу на процес екстрагування застосовують різноманітні фізико-механічні ефекти, зокрема такі, що супроводжують гідродинамічну кавітацію [23, 24]. Гідродинамічна кавітація дозволяє інтенсифікувати процес масопередачі. Цей спосіб полягає в наступному: на подрібнену рослинну сировину подають екстрагент через так звані кавітаційні генератори (гідродинамічний, ультразвуковий, імпульсно-вихровий, електромагнітний).

Процес екстракції здійснюється за рахунок виникнення кавітаційно-кумулятивного поля, в якому використовується руйнуюча дія мікрострумків, шляхом високошвидкісного проникнення їх до твердої частинки. Перевагою даного методу є відсутність механічної дії, скорочення часу екстрагування, а також збільшується вихід екстрактивних речовин.

Перспективним є використання і вібраційних багатофункціональних апаратів, що дозволяють проводити кілька технологічних процесів: розчинення, розпарювання, фільтрацію, очищення витяжки від залишкової кількості екстрагента, кондуктивне сушіння й подрібнювання у вібро-

киплячому шарі. Відсутність газового теплоносія, повна герметизація робочого об'єму, скорочення часу технологічного процесу, екологічна чистота дозволяють отримати якісний продукт та зменшити праце-енерго витрати.

Процес екстрагування можна проводити в умовах кипіння рідини під вакуумом. Енергія, що виникає за рахунок вакуум-парогазового гідравлічного удару, руйнує кліткову оболонку. При цьому опір процесу екстрагування зникає і процес проходить значно швидше, а отриманий екстракт має вищу якість за рахунок відсутності мікрофлори в ньому. Інтенсифікація процесу відбувається завдяки періодичному утворенню та руйнуванню бульбашок газу, які утворюються на поверхні та всередині твердого тіла (рослинної сировини), що сприяє руйнуванню зовнішнього пограничного дифузійного шару [3, 25].

На кінетику екстрагування впливає попереднє оброблення сировини іонізуючим випромінюванням, що вносить зміни до структури твердих тіл. Раціональний вибір виду випромінювання і дози опромінення дають змогу збільшити швидкість процесів розчинення та екстрагування з сировиною мінерального і рослинного походження [3], одержувати продукт із необхідним рівнем мікробіологічної чистоти без застосування стерилізаційної обробки [26].

На сьогодні найефективнішою з усіх існуючих є технологія криодроблення. Її використовують для запобігання руйнуванню активних компонентів рослини в процесі екстрагування. Криодроблення вперше було застосовано в 1982 році з метою збереження цілісності компонентів рослин, що мають цілющі властивості. Суть методу полягає у подрібненні рослинної сировини до пилоподібного стану, що виключає використання високих температур, при яких відбувається втрата корисних речовин, що містяться в сировині. Подрібнення проводять в середовищі рідкого азоту при температурі  $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ , що дозволяє уникнути окислення біологічно активних речовин, а отже, зберегти корисні властивості компонентів рослинної сировини з метою досягнення найбільшого терапевтичного ефекту [27, 28].

Перспективною технологією фітопрепаратів, що містять леткі та нестійкі речовини (ефірні олії, серцеві глікозили, фітонциди), є екстракція зрідженими газами та екстракція надкритичними флюїдами (НКФ). При використанні як екстрагента зріджених газів таких, як бутан, пропан, азот, амоніак, діоксид вуглецю, фреони, аргон із температурою кипіння нижче кімнатної, процеси окислення, розкладання, втрати цінних речовин та зміна їх властивостей при випаруванні не відбудеться, оскільки дані екстрагент-

ти випаровуються при кімнатній температурі. Одержані витяжки зберігаю всі екстрагованні речовини в їх природному стані.

Перевага методу екстракції НКФ полягає в їх унікальних властивостях: густина і розчинювальна здатність близькі до рідини, а дифузійні властивості близькі до зріджених газів, а отже, забезпечується висока проникна здатність. Завдяки нульовому поверхневому натягу проходить миттєве заповнення порів та капілярів розчинником (екстрагентом) [29, 30, 31, 32]. Важливою характеристикою НКФ є те, що полярність та розчинювальна здатність залежать від температури та тиску. Так, при тиску 100-150 атм. надкритичний діоксид вуглецю екстрагує переважно гідрофобні компоненти, як при екстрагуванні зрідженими газами, а при тиску 400-600 атм., екстрагуються більш гідрофільні речовини, особливо якщо додати невелику кількість співрозчинників [31, 33, 34]. Різкі зміни розчинювальної здатності НКФ пояснюються тим, що при невеликому підвищенні тиску збільшується густина, яка має важливе значення при екстрагуванні [31, 33, 35]. Але, на жаль, надкритична технологія не може бути універсальним методом одержання фітопрепаратів, оскільки для конкретної лікарської рослинної сировини та біологічно активних речовини необхідно підбирати умови НКФ- екстракції [36].

Інтерес становлять результати екстрагування рослинної сировини водою, що була не у надкритичному, а в субкритичному стані. Висока ефективність екстрагування субкритичною водою зумовлена зростанням розчинювальної здатності органічних сполук. Принципова відмінність даної технології від НК-екстракції полягає в тому, що при збільшенні температури (100 – 374 °С) та тиску змінюються фізико-хімічні властивості води, а саме зменшується її діелектрична проникність та в'язкість. Це призводить до того, що вода за полярністю стає близькою до органічних розчинників, таких, як метанол, етанол, тим самим забезпечує максимальне вилучення тих біологічно активних речовин, які не розчиняються у звичайній воді [37].

Таким чином, застосування нових технологій в процесі вилучення екстрактивних речовин дозволяють одержати доброякісні та ефективні лікарські засоби на основі рослинної сировини.

## Література

1. Москаленко Д. Фітотерапія: стан и перспективи розвитку / Д. Москаленко // Здоров'я України – 2003. – № 81. Режим доступу до журналу <http://www.health-ua.org/archives/health/407.html>
2. Литвинець Є. А. Застосування та ефективність фітопрепаратів у лікуванні хворих на хронічний абактеріальний простатит / Є. А. Литвинець // Український науково-практичний журнал урологів, андрологів та нефрологів. – С. 29-32.
3. Вітенько Т. М. Теорія і практика екстрагування у фармацевтичній і харчовій промисловостях / [Т. М. Вітенько, Л. В. Соколова, Н. М. Белей та ін.]. – Тернопіль: В-во "Крок", 2012. – 200 с.
4. Логойда Л. С. Вивчення впливу допоміжних речовин на основні показники таблеток, що містять рослинні екстракти та гліцин / Л. С. Логойда, Л. В. Вронська, Т. А. Грошовий // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики – 2011. – № 3. – С. 52-55.
5. Денис А. І. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для створення таблеток на основі екстракту листя тополі китайської / А. І. Денис, Т. А. Грошовий // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – № 1. – С. 58-62.
6. Онишків О. І. Розробка складу та технології таблеток на основі фітоекстракту кори осики : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацев. наук : спец. 15.00.01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація / О. І. Онишків. – Львів, 2013. – 20 с.
7. Дем'яненко Д. В. Технологічні властивості наповнювачів для капсул із фреоновими екстрактами суцвіт'я липи / Д. В. Дем'яненко // Вісник фармації. – 2012. – № 2. – С. 18-20.
8. Вибір допоміжних речовин для отримання твердої лікарської форми Уролесану / М. Б. Чубка, Л. В. Вронська, Т. А. Грошовий [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2010. – № 2. – С. 46-49.
9. Чубка М. Б. Розробка і стандартизація капсул "Уролесан": автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацев. наук : спец. : 15.00.03 – Стандартизація і організація виробництва лікарських засобів / М. Б. Чубка. – Харків, 2012. – 21 с.
10. Чорна Н. А. Розробка складу та технології гомеопатичної мазі для застосування в дерматології: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацев. наук : спец. 15.00.01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної справи / Н. А. Чорна. – Харків, 2009. – 23 с.
11. Ковальов В. В. Розробка складу та технології м'якої лікарської форми з екстрактом хлорофіліпту: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацев. наук : спец. 15.00.01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної справи / В. В. Ковальов. – Харків, 2009. – 23 с.
12. Ролік С. М. Розробка складу, технології та дослідження комбінованого стоматологічного гелю : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацев. наук : спец. 15.00.01 – Технологія ліків, організація

- фармацевтичної справи / С. М. Ролік. – Львів, 2009. – 22 с.
13. Буряк М. В. Фізико-хімічні дослідження мазі на основі густого екстракту кори дуба / М. В. Буряк, Н. В. Хохленкова, Т. Г. Ярних // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – № 1. – С. 81-82.
14. Визначення показників якості та вивчення стабільності ректальних супозиторіїв з екстрактом солодкового кореня для дітей / Т. Г. Ярних, Г. М. Мельник, О. А. Рухмакова [та ін.] // Ліки України – 2013. – № 2. – С. 16-18.
15. Минина С. А. Химия и технология фитопрепаратов / С. А. Минина, И. Е. Каухова. – Москва : Издательский дом "ГЭОТАР – МЕД", 2004. – 560 с.
16. Сидоров Ю. І. Процеси і апарати хіміко-фармацевтичної промисловості / Ю. І. Сидоров, В. І. Чуєшов, В. П. Новіков. – Вінниця : НОВА КНИГА, 2009. – 816 с.
17. Технологія лікарських препаратів промислового виробництва : навчальний посібник / [Дмитрієвський Д. І., Богуславська Л. І., Хохлов Л. М. та ін.]. – Вінниця : НОВА КНИГА, 2008. – 280 с.
18. Каухова Н. Е. Особенности экстрагирования БАВ двухфазной системой экстрагентов при комплексной переработке лекарственного растительного сырья / Н. Е. Каухова // Растительные ресурсы. – 2006. – Вып. 1. – С. 82-90.
19. Никитина Н. В. Изучение условий получения двухфазного экстракта из тополя черного почек (*Populus nigra* L.), семейства Salicaceae и его анализ / Н. В. Никитина, С. Н. Степанюк // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. трудов. – Пятигорск, 2009. – Вып. 64. – С. 198-199.
20. Сорокин В. В. Экстрагирование растительного сырья системами ограниченно смешивающихся растворителей в технологии сухих экстрактов на примере зверобоя продырявленного и клевера лугового: дис ... канд. фарм. наук : 05.00.01 / Владислав Валерьевич Сорокин. – Санкт-Петербург, 2009. – 174 с.
21. Хмелёв В. Н. Многофункциональные ультразвуковые аппараты и их применение в условиях малых производств, сельском и домашнем хозяйстве: [науч. монография] / В. Хмелёв, О. Попова. – Барнаул: изд. АлтГТУ, 1997. – 160 с.
22. Берник І. М. Ультразвукова кавітаційна технологія для екстрагування рослинного матеріалу та обладнання для її реалізації / І. М. Берник, О. Ф. Луговський, А. В. Мовчанюк // Вибрації в техніці та технологіях. – 2011. – № 3. – С. 86-91.
23. Кавітаційні пристрої в харчовій, переробній та фармацевтичній промисловості / [Литвиненко О. А., Некоз О. І., Немирович П. М., Кондрат З.]. – К. : УДУХТ, 1999. – 87 с.
24. Пласконіс Ю. Ю. Розробка складу та технології настойки із листя шовковиці методом гідродинамічної кавітації: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук : спец. 15.00.01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація / Ю. Ю. Пласконіс. – Київ, 2012. – 24 с.
25. Стратієнко О. В. Дослідження процесу екстрагування цільового компоненту з рослинної сировини / О. В. Стратієнко, І. Ф. Малезик, Л. В. Зоткіна // Вдосконалення процесів та апаратів хімічних та харчових виробництв : тези доповідей X міжнародної конференції. – Львів, 1999. – С. 43.
26. Дем'яненко Д. В. Розробка методів деконтамінації та технології препаратів із листя подорожника і коренів валеріани : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук : спец. 15.00.01 – Технологія ліків та організація фармацевтичної справи / Д. В. Дем'яненко. – Харків, 2003. – 21 с.
27. Сязин И. Е. Технологические аспекты криосепарации пищевого растительного сырья // Электронное периодическое издание Интернет-газета Холодильщик. RU [Электронный ресурс] / И. Е. Сязин, Г. И. Касьянов, М. И. Лугинин. – М. : Холодильщик. RU, 2011. – № 3. – Режим доступа: [http://www.holodilshchik.ru/Tehnolog\\_aspecty\\_crioseparatsii\\_pishchevogo\\_syrya.pdf](http://www.holodilshchik.ru/Tehnolog_aspecty_crioseparatsii_pishchevogo_syrya.pdf)
28. Криогенные технологии в производстве фармацевтических, косметических, агротехнических препаратов и биологически активных пищевых добавок / А. И. Осецкий, В. И. Грищенко, А. Н. Гольцев [и др.] // Проблемы криобиологии. – 2009. – № 4 – С. 488-499.
29. Дослідження процесу екстракції суцвіть липи надкритичним діоксидом вуглецю / Д. В. Дем'яненко, В. Г. Дем'яненко, Д. І. Дмитрієвський [та ін.] // Вісник фармації. – 2010. – № 4. – С. 22-26.
30. Добровольний О. О. Перспективи екстрагування лікарської рослинної сировини надкритичними газами / О. О. Добровольний, А. С. Шаламай // Фармаком. – 2005. – № 4. – С. 48-52.
31. Зилфикаров И. Н. Обработка лекарственного растительного сырья сжиженными назами и сверхкритическими флюидами / И. Н. Зилфикаров, В. А. Челомбитко, А. М. Алиев. – Пятигорск, 2007 – 244 с.
32. Аминов М. С. Установка для сверхкритической экстракции пектиновых веществ / М. Аминов, М. Сафиханов // Пищ. пром-сть. – 2005. – № 1. – С. 40-41.
33. Hugh M. A. Supercritical Fluid Extraction: Principle and Practice / M. A. Hugh, V.J. Krukonis // 2-nd ed. – Boston. – 1994. – 512 p.
34. Optimisation of supercritical fluid extraction of flavonoids from *Pueraria lobata* / W. Lingzhao, Y. Bao, D. Xiuqiao, Y. Chun // Food Chem. – 2008. – Vol. 108, № 2. – P. 737-740.
35. Taylor L.T. Supercritical fluid chromatography / L. T. Taylor // Anal Chem. – 2010. – Vol. 82, № 12. – P. 4925-4935.
36. Касьянов Г. И. До- и сверхкритическая экстракция: достоинства и недостатки / Г. И. Касьянов, О. Н. Стасьева, Н. Н. Латин // Пищ. пром. – 2006. – № 1. – С. 36-39.
37. Экстракция субкритической водой биологических активных соединений из плодов расторопши пятнистой (*Silybum marianum* L.) / И. А. Платонов, Н. В. Никитченко, Л. А. Онучак [и др.] // Сверхкритические флюиды: теория и практика. – 2010. – № 3. – С. 67-75.

## **СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОИЗВОДСТВА ФИТОПРЕПАРАТОВ**

**М. Н. Васенда**

*Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского*

**Резюме:** в статье представлен литературный обзор производства фитопрепаратов, новые методы экстрагирования.

**Ключевые слова:** фитопрепараты, экстракция, методы экстрагирования.

## **MODERN STATUS OF THE PRODUCTION OF PHITOPREPARATIONS**

**M. M. Vasenda**

*Ternopil State Medical University by I. Ya Horbachevsky*

**Summary:** the literature review on the production of phitopreparation, new methods of extraction were presented in the article.

**Key words:** phitopreparations, extraction, methods of extraction.