

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ХАРЧОВИХ ТЕХНОЛОГІЙ**

Інститут (факультет) Навчально-науковий інститут харчових технологій

Кафедра технології жирів, хімічних технологій харчових добавок та косметичних засобів

«До захисту в ЕК»

Директор інституту ННІХТ

Оксана КОЧУБЕЙ-ЛИТВИНЕНКО

(підпис)

(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

«__» лютого 2024 р.

«До захисту допущено»

Завідувач кафедри ТЖХТ

Тамара НОСЕНКО

(підпис)

(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

«__» лютого 2024 р.

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
НА ЗДОБУТТЯ ОСВІТНЬОГО СТУПЕНЯ МАГІСТРА**

зі спеціальності 161 Хімічні технології та інженерія

(код та назва спеціальності)

освітньо-професійної програми Хімічні технології харчових добавок та косметичних засобів

на тему: Розроблення технології одержання комплексу біологічно активних речовин кошиків арніки гірської (Arnica montana)

Виконав: здобувач(ка) 2 курсу, групи ЗХТ-2-1М

ЛИХАЧОВ Дмитро Олександрович

(ПРІЗВИЩЕ, Ім'я, по батькові повністю)

(підпис)

Керівник ПОДОБІЙ Олена Валеріївна

(ПРІЗВИЩЕ, ім'я та по батькові повністю)

(підпис)

Консультанти

(прізвище та ініціали)

(підпис)

(прізвище та ініціали)

(підпис)

Рецензент

СТЕЦЕНКО Наталія

(ПРІЗВИЩЕ Ім'я)

(підпис)

Я як здобувач(ка) Національного університету харчових технологій розумію і підтримую політику університету з академічної доброчесності. Я не надавав(-ла) і не одержував(-ла) незарядженої допомоги під час підготовки цієї роботи. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

Здобувач(ка) _____

Дмитро ЛИХАЧОВ

(підпис)

Київ – 2024 р.

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ХАРЧОВИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Інститут Навчально-науковий інститут харчових технологій

Кафедра технології жирів, хімічних технологій харчових добавок та косметичних засобів

Освітній ступінь магістр

Спеціальність 161 Хімічні технології та інженерія
(код і назва)

Освітньо-професійна програма Хімічні технології харчових добавок та косметичних засобів
(назва)

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри ТЖХТ

Тамара НОСЕНКО

“ 06 ” листопада 2023 року

З А В Д А Н Н Я

НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА

Лихачова Дмитра Олександровича

(прізвище, ім'я, по батькові)

1. Тема роботи Розроблення технології одержання комплексу біологічно активних речовин кошиків арніки гірської (*Arnica montana*)

керівник роботи Подобій Олена Валеріївна, к.т.н., доц.,
(прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання)

затвержені наказом закладу вищої освіти від 06.11. 2023 року № № 907-кв

2. Строк подання здобувачем роботи 01.02.2024

3. Вихідні дані до роботи: _____

4. Зміст пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити) Вступ, аналітичний огляд науково-технічної літератури, об'єкти та методи досліджень, експериментальна частина, технологічна частина, розрахунок економічної ефективності, охорона навколишнього середовища, охорона праці, висновки, список використаної літератури

5. Перелік графічного матеріалу

Лист 1. Принципова-технологічна схема, формат аркушу А1

Лист 2. Апаратурно-технологічна схема, формат аркушу А1

6. Консультанти розділів роботи

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв

7. Дата видачі завдання 06.11.2023

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№	Назва етапів виконання кваліфікаційної роботи	Строк виконання етапів роботи	Примітка
1	ВСТУП	06.11.2023	
2	РОЗДІЛ 1. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД НАУКОВО-ТЕХНІЧНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	06.11.2023-09.11.2023	
3	РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	10.11.2023-17.11.2023	
4	РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	18.11.2023-29.11.2023	
5	РОЗДІЛ 4 ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА	30.11.2023-07.12.2023	
6	РОЗДІЛ 5 РОЗРАХУНОК ЕКОНОМІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ	08.12.2023-15.12.2023	
7	РОЗДІЛ 6 ОХОРОНА НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА	16.12.2023-21.12.2023	
8	РОЗДІЛ 7. ОХОРОНА ПРАЦІ	22.12.2023-29.12.2023	
9	ВИСНОВКИ	30.12.2023-05.01.2024	
10	СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	06.11.2023-07.01.2024	
11	ГРАФІЧНИЙ МАТЕРІАЛ. ПРИНЦИПОВА-ТЕХНОЛОГІЧНА СХЕМА	10.11.2023-18.11.2023	
12	ГРАФІЧНИЙ МАТЕРІАЛ. АПАРАТУРНО-ТЕХНОЛОГІЧНА СХЕМА	10.11.2023-09.01.2024	
13	ГРАФІЧНИЙ МАТЕРІАЛ. ТЕХНІЧНИЙ ПРЕКТ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВІДДІЛЕНЬ З КОМПАНОВКОЮ ОБЛАДНАННЯ	10.11.2023-10.01.2024	
14	ПЕРЕДЗАХИСТ, ПЕРЕВІРКА НА АКАДЕМПЛАГІАТ, РЕЦЕНЗУВАННЯ КР	21.01.2024-31.01.2024	

Здобувач

_____ (підпис)

Дмитро ЛИХАЧОВ

_____ (Ім'я ПРІЗВИЩЕ)

Керівник роботи

_____ (підпис)

Олена ПОДОБІЙ

_____ (Ім'я ПРІЗВИЩЕ)

РЕФЕРАТ

Лихачов Д.О. Розроблення технології одержання комплексу біологічно активних речовин кошиків арніки гірської (*Arnica montana*)

Пояснювальна записка: 93 с., 12 рис., 18 табл., 38 літературних джерел

Графічний матеріал: 2 креслення формату А-1

У першому розділі наведена загальна інформація про екстракти з багаторічної трав'янистої рослини родини айстрових (*Asteraceae*) – Арніку гірську (*Arnica montana*): її фізико-хімічні властивості та методи одержання екстрактів. Детально описано методи отримання екстрактів лікарських рослин.

Другий розділ включає в себе опис об'єкту дослідження та методики кількісного визначення ідентифікації рослинних екстрактів та методи визначення вмісту складових компонентів рослинних екстрактів.

У третьому розділі наведено результати експериментальних досліджень, та їх обговорення.

Розраховано матеріальний баланс виробництва 41,7 кг водно-етанольного екстракту за одну годину безперервної роботи обладнання при переробці 405,72 кг сировини, що в перерахунку на добу складає 1000 кг. Проведено підбір основного технологічного обладнання за всіма стадіями технологічного процесу. Відповідно до розрахованих даних матеріального балансу та обраного обладнання запропоновано апаратурно-технологічну схему виробництва екстракту календули із використанням етилового спирту 70% в якості екстрагенту.

Розраховано собівартість виробництва одиниці споживчого пакування екстракту об'ємом 100 мл, що становить 82,24 грн грн. Наведено показники якості готового продукту та контроль за небезпечними чинниками виробництва згідно INCI: *Arnica montana flower extract*.

Запропоновані заходи з охорони праці на фармацевтичному виробництві та заходи з охорони довкілля, обґрунтовано екологічну безпеку запропонованої технології.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: Арніка гірська (*Arnica montana*) ЕКСТРАКТ, ТЕХНОЛОГІЯ, СИРОВИНА, ПРИНЦИПОВА СХЕМА

ABSTRACT

Likhachev D.O. Development of a technology for obtaining a complex of biologically active substances from baskets of mountain arnica (*Arnica montana*)

Explanatory note: 93 pp., 12 figures, 18 tables, 38 literary sources

Graphic material: 2 drawings of A-1 format
The first chapter provides general information about extracts from the perennial herbaceous plant of the aster family (*Asteraceae*) – *Arnica montana*: its physicochemical properties and methods of obtaining extracts. Methods of obtaining extracts of medicinal plants are described in detail.

The second section includes a description of the research object and methods of quantitative identification of plant extracts and methods of determining the content of constituent components of plant extracts.

The third section presents the results of experimental studies and their discussion.

The material balance of the production of 41.7 kg of water-ethanol extract for one hour of continuous operation of the equipment during the processing of 405.72 kg of raw materials was calculated, which is 1000 kg per day. Selection of the main technological equipment for all stages of the technological process was carried out. According to the calculated data of the material balance and the selected equipment, an apparatus and technological scheme for the production of calendula extract using 70% ethyl alcohol as an extractant is proposed.

The cost of production of a unit of consumer packaging of extract with a volume of 100 ml was calculated, which is UAH 82.24. The indicators of the quality of the finished product and the control of dangerous production factors according to INCI: *Arnica montana* flower extract are given.

Proposed labor protection measures in pharmaceutical production and environmental protection measures, the environmental safety of the proposed technology is substantiated.

KEY WORDS: Mountain Arnica (*Arnica montana*) EXTRACT, TECHNOLOGY, RAW MATERIAL, PRINCIPAL SCHEME

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ СКОРОЧЕНЬ

ЛРС – лікарська рослинна сировина

БАР – біологічно активні речовини

ЛЗ – лікарський засіб

АОА – антиоксидантна активність

АскК – аскорбінова кислота

ЗМІСТ

ВСТУП.....	8	
РОЗДІЛ I АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД НАУКОВО-ТЕХНІЧНОЇ ЛІТЕРАТУРИ		
1.1 Загальна характеристика арніки.....	11	
1.2 Хімічний склад і біологічно активні речовини арніки.....	12	
1.3 Біологічна активність деяких компонентів арніки.....	16	
1.4 Застосування арніки гірської як лікарської сировини.....	18	
1.5 Аналіз ринку фітоекстрактів.....	21	
1.6 Аналіз сучасних методів екстракції лікарської рослинної сировини.....	24	
РОЗДІЛ II ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ		
2.1 Об'єкти та предмети дослідження.....	29	
2.2 Методи дослідження.....	35	
РОЗДІЛ III ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....		43
3.1 Визначення режимів технології екстрагування арніки гірської.....	44	
3.2 Математичне моделювання процесу екстрагування арніки гірської.....	49	
3.3 Визначення вмісту біологічно активних речовин в екстракті арніки гірської.....	50	
РОЗДІЛ IV ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА		
4.1 Опис інноваційної апаратурно-технологічної схеми.....	54	
4.2 Розрахунок матеріального балансу.....	58	
4.3 Розрахунок та підбір основного технологічного обладнання.....	62	
4.4 Розроблення апаратурно-технологічної схеми виробництва.....	67	
4.5 Контроль якості готової продукції.....	70	
РОЗДІЛ V РОЗРАХУНОК ЕКОНОМІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ.....		73
Розділ VI ОХОРОНА НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА		
7.1 Вимоги охорони праці на підприємстві.....	80	
7.2 Вимоги GMP в галузі охорони праці.....	86	
РОЗДІЛ VII ОХОРОНА ПРАЦІ.....		80
ВИСНОВКИ.....		89
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....		90

ВСТУП

Актуальність теми. Використання рослин родини Айстрові (*Asteraceae*), зокрема Арніка (*Arnica*), а також синтезованих ними БАР у сучасній медицині постійно зростає. Найбільше зацікавлення викликають можливості створення ЛП з протипухлинною активністю, що підвищують тривалість і якість життя (адаптогени, біостимулятори, імуностимулятори), а також кардіологічні та протимікробні лікарські засоби [1, 2].

Однак технологія виробництва лікарських засобів на основі ЛРС суттєво відрізняється від виробництва інших ЛЗ. Основними параметрами, що формують специфічність технологічних операцій, є варіативність показників якості вихідної сировини. Ці показники визначаються її природним походженням, умовами заготівлі та зберігання, пов'язані із різномірністю фізико-хімічних параметрів (питома вага, ступінь подрібнення, волога тощо). Це унеможлиблює застосування стандартних технологічних прийомів фармацевтичної розробки [3, 5, 6].

Особливої уваги потребує стандартизація ЛРС та одержаних на її основі субстанцій та засобів, приведення у відповідність до певного вмісту компонентів з відомою фармакологічною дією в межах прийнятності [7].

З огляду на соціально-економічну кризу в Україні процес виведення на ринок нових лікарських засобів, забезпечення їх доступності для усіх верств населення залишається в умовах сьогодення досить важливою проблемою в системі охорони здоров'я країни. Останнім часом лікарські засоби та дієтичні добавки на основі лікарської рослинної сировини вітчизняного походження знайшли досить широке застосування в сучасній фармакотерапії. Це пов'язано з унікальним фітохімічним складом, що включає низку потужних антиоксидантів та інших активних речовин.

Сьогодні увага науковців зосереджена на застосуванні в медичній практиці та дієтології засобів на основі натуральних екстрактів завдяки їх природному походженню та багатовекторному діапазону фармакотерапії. Попри зацікавленість науковців до фармакологічних властивостей екстрактів з сировини арніки гірської *Arnica montana*, майже відсутні відомості про доцільність пошуку та розроблення нових засобів рослинного походження на її основі. Арніка є лікарською, медоносною і декоративною рослиною. У Європі культивують і широко використовують у медицині, косметології, декоративному садівництві вид *Arnica*

montana, який водночас занесено до Червоного списку Міжнародного союзу охорони природи та Європейського червоного списку (European Red List) Вищевикладене обумовило доцільність роботи, визначило її мету, завдання, структуру та логічну побудову послідовності дослідження.

Екстракти трав – це біологічно активні речовини, вилучені з рослини з використанням різних розчинників або їх сумішей: певних комбінацій води, спирту або інших хімічних розчинників. Екстракти набагато простіше стандартизувати за біологічною дією і концентрацією. Стандартизація, як правило, проводиться шляхом вимірювання кількості принаймні однієї чи двох біологічно активних сполук, які були досліджені та визначені як такі, що мають лікувальний ефект. Якщо ці сполуки присутні на очікуваних концентраціях, то решта сполук рослинної сировини, ймовірно, є за замовчуванням.

Як правило, концентрація біологічно активних речовин в екстрактах набагато вища, ніж у вихідній рослинній сировині. Через те екстракти застосовують у невеликих кількостях – від 15 до 30 крапель. Часто такі краплі використовують під язик, тоді вони швидко попадають у кров і швидко діють.

Метою цих досліджень є розроблення технології вилучення біологічно цінних компонентів арніки гірської методом екстрагування. У зв'язку з цим до вирішення поставлено наступні завдання:

- проаналізувати науково-технічну і патентну інформацію за темою дослідження;
- вивчити властивості і склад лікарської рослинної сировини, екстрагенту та готового продукту;
- удосконалити технології виробництва екстракту арніки настоюванням з 70%-м етиловим спиртом з гідромодулем 1:10;
- підібрати обладнання для практичної реалізації розробленої технології.

Об'єкт дослідження – технологія екстрагування біологічно активних речовин кошичків арніки гірської *Arnica montana*.

Предметом дослідження є лікарська рослинна сировини арніки гірської *Arnica montana* та її водно-етанольний екстракт.

Наукова новизна: встановлено оптимальні режими екстрагування лікарської сировини арніки гірської *Arnica montana* (температура 20 ± 2 °C, тривалість 60 хвилин, гідромодуль 1:10), що дозволяють вилучити комплекс біологічно активних сполук, зокрема феноли, аскобінову кислоту, дубильні речовини та каробин.

Практичне значення одержаних результатів. Запропоновано технологію одержання екстракту з арніки гірської *Arnica montana*, розроблено принципову та апаратурно-технологічну схеми виробництва екстракту, яку можна в подальшому використовувати для підготовки технологічного процесу виробництва. Оптимізовано процес за такими параметрами, як розмір частинок рослинної сировини, концентрація екстрагента та співвідношення сировина – екстрагент. Запропоновано 70 % водно-етанольну суміш для вилучення фенольних сполук та флавоноїдів. Екстракт застосовують у засобах для догляду за жирною, схильною до вугрової висипки шкірою, проти лупи та випадання волосся. Арніка прискорює загоєння ранок та саден, знеболює забиття, знімає набряки. Її часто вводять у склади від синців.

Апробація. Дмитро Лихачов, Олена Подобій. Біологічно активні речовини та антиоксидантна активність арніки гірської *ARNICA MONTANA L.* Матеріали 89 Міжнародної наукової конференції молодих учених, аспірантів і студентів «Наукові здобутки молоді – вирішенню проблем харчування людства у XXI столітті», 3-7 квітня 2023 р. Київ: НУХТ. Ч.2. С. 242.

РОЗДІЛ I АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД НАУКОВО-ТЕХНІЧНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Загальна характеристика арніки

Лікувальні властивості рослин є наслідком вмісту в них в більшій мірі специфічних хімічних речовин. Крім мікроелементів, іонів калію та деяких інших мінеральних елементів, органічні речовини є більшістю лікувальних сполук. Зараз відомо понад чотири мільйони органічних сполук, велика кількість з яких має лікувальні властивості [1].



Рисунок 1.1 – Арніка гірська (*Arnica montana*)

Рід арніка налічує близько 30 видів. Багаторічні трав'яні рослини, 5–100 см заввишки у період цвітіння. За класифікацією Раункієра, належать до групи гемікриптофітів. Коренева система стрижнева дерев'яниста. Кореневище горизонтальне або висхідне, товсте, інколи розгалужене. Корінь довгий і тонкий, додаткові корені ниткоподібні. Рослини опушені. Стебла улиснені, прямі, прості, рідше розгалужені. Листки прості, сидячі або черешкові. Листкорозміщення супротивне, у деяких видів чергове. Стеблові листки менші від базальних, зібраних у прикореневу розетку. Листкові пластинки в рослин роду різноманітні за формою, здебільшого яйцеподібні та ланцетні, бувають видовжені, дельтоподібні, дрібнолопатчасті, еліптичні, лінійні, обернено ланцетоподібні, обернено яйцеподібні, серцеподібні. Край листової пластинки цілісний, зрідка зубчастий чи городчастий. Квітки зібрані в верхівкові суцвіття-кошики, які є поодинокими чи повторно зібраними в нечисленні цимозні суцвіття або в ботричне суцвіття-щиток.

Обгортка суцвіття-кошик дзвоникуватої чи напівкулястої форми, 1–2-рядна, складається з неопадних зелених ланцетних 5–23 листочків оцвітини. Квітколоже опукле, залежно від виду гладеньке, виїмчасте чи опушене. Крайові квітки язичкові (5–22, або зрідка відсутні), жіночі, від золотаво-жовтих до оранжевих. Серединні – трубчасті (10–120 штук), правильні, двостатеві, жовті, темно-жовті. В обох типів квіток чашечка видозмінена – чубок із розміщених в один ряд тонких жорстких волосків. Тичинок 5, прикріплені до трубочки віночка; пиляки видовжені, майже дорівнюють тичинковим ниткам, жовті, в окремих видів пурпурові. Маточка із нижньою зав'яззю, стовпчик підноситься над віночком, приймочка тонка дволопатева, з внутрішньої сторони жолобчаста, зовні із сосочками. Плід – лінійно-циліндричний, дещо звужений на кінцях. Поздовжньо ребриста коротко-опушена сім'янка з однорядним летючим чубком (видозмінена чашечка) із жорстких білих або жовто-коричневих волосків. Цвіте в червні–серпні. Квітки мають характерний приємний аромат.

Ареал роду лежить у межах Циркумбореальної флористичної області, здебільшого в альпійському і субальпійському поясах. Найбільше таксономічне різноманіття представлене в західній частині Північної Америки (26 ендемічних видів). У Європі в дикій природі трапляються 2 види (*Arnica montana*, *Arnica angustifolia*). У флорі західних регіонів України зростає *Arnica montana*.

Арніка є лікарською, медоносною і декоративною рослиною. У Європі культивують і широко використовують у медицині, косметології, декоративному садівництві вид *Arnica montana*, який водночас занесено до Червоного списку Міжнародного союзу охорони природи та Європейського червоного списку (European Red List) [2].

1.2 Хімічний склад і біологічно активні речовини арніки

Більшість наукових і науково популярних видань, які були опубліковані за останні 30-40 років, про лікарські рослини і їх використання в медицині, включають також дані про хімічні компоненти квітки, листка, кореневища арніки гірської (*Arnica flos – folium – radix*).

В основному вказуються компоненти суцвіття (так як ця частина рослини використовується як лікарська сировина), але є також дані про хімічні речовини листка і кореневища. Аналізуючи науково-популярні видання, підраховано декілька основних компонентів, більшість яких органічної природи: алкалоїди, арніфолін, арніцін, аскорбінова кислота, бетаїн, білки, віск, вуглеводи, галенін, декстро́за, дубильні речовини, ефірні олії, жири, жирні кислоти, інулін, камідь, каротиноїди, лютеїн, органічні кислоти (ізомасляна, ангеликова, молочна, мурашина, фумарова, яблучна), слиз, смолисті речовини, ситостерин, фітостерин, флавоноїди, хлорофіли, холін, цинарин, цукри (сахароза, фруктоза), а також мінеральні речовини. Досить рідко в літературних першоджерелах можна знайти вказівки про кількісний склад біологічно активних речовин, перерахованих вище.

Аналізуючи декілька джерел приведемо приклад кількісного вмісту біологічно активних речовин в арніці гірській:

арніцину до 4%;

ефірної олії в суцвіттях 0,016 – 0,5%,

в кореневищах – 0,4–0,6%; дубильних речовин до 5%;

аскорбінова кислота до 21 мг %;

жири до 40%; вуглеводи – до 0,1% (С° плавлення 68°С);

фруктози 2,5%;

інших редукуючих цукрів – 0,5%;

сахароза – 1%; інуліну,

декстро́за – 12,1%

Більшість літературних джерел називає лише 10-15 із вищезгаданих речовин, але метою цих видань є застосування арніки гірської, як лікарської рослини, а не детальне вивчення її складу. Деякі автори окремо вказують хімічні речовини суцвіття і кореня.

Арніка гірська, як лікарська рослина, зацікавила і хіміків, про що свідчать наукові статті останніх років в галузі органічної та біологічної хімії. М. Friedrich в метаноловому екстракті із висушених квітів арніки гірської визначив 2 флавонових глюкозидів і ідентифікував їх як кверцетин – 3 глюкозид (ізокверцитрин) і 3 –

глюкозид камфорої олії (астрагалін). Із петролейного екстракту листків арніки гірської виділяють 7 сесквітерпенових лактонів і флавіон – пекталінарігенін (Poplawski et. al.). Л. Свионтек і Ю. Гура (Swiatek, Góra,) вивчають фенольні кислоти *A. montana* L. і *Calendula officinalis* L.

В квітколожах і квітках арніки встановлюють наявність таких кислот: оксибензолної; протокатехінової; гентигової; ванілінової; кумарової; кофейної і ферулової. Одночасно вивчають фенольні сполуки *A. montana* L. і *A. foliosa* Nutt. G. Willuhn і P. Röttger протягом двох років публікують результати своїх дослідів по вивченню геленаліну, 11,13 – дигідро-геленалін ацетату і 6-0 – ізобутирил – тетрагідрогеленаліну в суцвіттях арніки гірської. Детальне вивчення флавоноїдів в *A. montana* L. і *A. chamissonis* Less. Проводив I. Merfort.

На основі багаторічних дослідів стало можливим узагальнити дані про хімічний склад роду *Arnica*. Це зробили вчені Т. М. Pinchon і М. Pinkas, що опублікували у вагомій статті (використовуючі 133 першоджерел. Стаття об'єднує дані про хімічні компоненти всіх вивчених видів роду, дає загальний біохімічний аналіз роду і на цій основі вказує на систематичне положення, а також узагальнює дані по кожному виду.

Приведені дані і по вивченню арніки гірської:

а) підземні частини містять ефірну олію. В коріннях ефірні олії накопичуються в межах 2,7-6,3%; в кореневищах 1,8-3,7%. Підземні частини характеризуються низьким вмістом жирних кислот та інших фенолів; в тому числі 50% – диметилового ефіру, 4 – гідрокситимолу, характерним є достатньо високий вміст диметилового ефіру 4 – гідрокси – 8,9 – дегідротимолу і 24 металевого ефіру тимола.

Виявлено також сірчаний компонент і α (-) – мурален:

- цукри (глюкоза, фруктоза, галактоза, сахароза і полімери фруктози – інулін);
- органічні кислоти (молочна, фумарова, янтарна);
- стероли (ϵ – ситостерол);
- поліацатилени (вміст до 0,2%) і їх похідні;

- фенольні кислоти (в основному галлова, хлорогенова, кофейна і цинарінова);
- таніни (катехінові таніни);
- мінеральні речовини (Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Fe^{3+} , SO_4^{2-} , PO_4^{3-}) Дані про наявність сапонінів в підземних органах не достовірні, так як результати суперечать одне одному.

б) Суцвіття:

- ефірні олії (від 0,25 до 0,34%) густої консистенції, багатий жирними кислотами (45%) насиченими і ненасиченими, містить також парафіни. Є також різні терпени (β – терпинеол, бергамотен, каріофілен, α (-) мурален і т.ін.) і похідні флорола, тимола і 3,9 – дегідротимолу;
- цукри присутні у вигляді глюкози, гетероксилана і полісахаридних кислот, галактози, маннози, арабінози, рамнози і уронових кислот;
- похідні азоту (гістидін, аспарагінова кислота, холін, триметіламін, бетаїн);
- стероли (β – сітостерол; цитростадієнол);
- терпени (β – атірин, тараксастерол, псевдотараксастерол, арнідіол, фарадіол);
- каротиноїди;
- кислоти (виявлена поки що малонова);
- фенольні кислоти (кофейна, хлорогенова, р-кумарова, ферулова, галлова, гентіоза, ванільна і цинарінова), зміст яких до 0,25%;
- флавоноїди 7 – глюкозид, пектолінарігенін, астралалозид, кверцитрозид та інші флавоноїди.

Вміст флавоноїдів у суцвіття складає 0,2-0,3%;

- таніни;
- кумаріни (умбеліферон, скопалетин);
- сесквітерпенові лактони (від 0,20 до 0,56% сухої ваги суцвітть. Сюди входять:
 - 1) геленалін і його складні ефіри;
 - 2) 11, 13 дегідрогеленалін і його складні ефіри;
 - 3) ізобутират тетрагідрогеленаліну;
 - 4) 2- етокси-6-0-ізобутиріл-2,3-гідрогеленалін;
- поліацетилени (0,2 мг%);

- мінеральні речовини (Berger,) (від 6,35% до 8,35%).

в) Листки:

- ефірні олії (від 0,21% до 0,5% рідкої консистенції, містить жирні кислоти;
- фенольні кислоти;
- флавоноїдн;
- сесквітерпенові лактони.

Біохімічні дослідження видів роду Арніка продовжуються і в останні роки. Так вивчався, наприклад, флавоноїдний склад *A. sachalinensis* (Pabreiter et al.), *A. acaulis*, *A. viscosa*, *A. nevadensis* (Ebert et al.) флавоноїдні глікозидни *A. chamissonis* ssp. *Foliosa* (Merfort), а також сесквітерпенові лактони *A. chamissonis* ssp. *Genuina* (Willunh et al.) і *A. parryi* (Westhaus, Willuhn). Н.Б.Реррі з своїми колегами досліджував сесквітерпенові лактони геланін та дигідрогеланін арніки гірської на території Іспанії (Perry et. al., 2009).

Як бачимо, хімія активних компонентів є одним із найбільш детально досліджених розділів при вивченні арніки гірської. Досконаліше вивчено суцвіття – первинна лікарська сировина.

1.3 Біологічна активність деяких компонентів арніки

Коротко проаналізуємо основні компоненти, завдяки яким види роду арніки (в перішу чергу арніка гірська) використовуються як лікарські рослини:

- а) ефірні олії мають анестезуючі, антимікробні, антигрибкові властивості;
- б) цукрова фракція відіграє важливу роль при лікуванні шкірних проявів алергічного характеру, арніка гірська має також імуностимулюючий ефект;
- в) фенольні кислоти мають антибактеріальні властивості, складні ефіри кофейної кислоти мають антиалергічні і протизапальні властивості, хлорогенова кислота має сечогінну дію;
- г) флавоноїди з одного боку стимулюють біосинтез простагландинів (гідрофільні флавоноїди) і на цій основі мають сечогінну і протинабрякову дію, а з другого боку гальмують біосинтез простагландин і тому мають і протизапальну, і локальну анестезуючу дію, а також гальмують нагромадження тромбоцитів. Лютеолін, кверцетин і еріодіктіол блокують липоксигеназу, чим можна пояснити

антиасматичну, антизапальну дію флавоноїдів, а також антипухлинні властивості. Спазмолітична дія і послаблюючий ефект по відношенню до дихальних м'язів пов'язані із здатністю флавоноїдів гальмувати фосфодіестерази. Внаслідок гальмування гіалуронідази і стимуляції пролін-гідроксилази флавоноїди зміцнюють сполучну тканину і збільшують опір капілярів. Крім цього відомі і такі властивості флавоноїдів: антибактеріальна, антигрибкова, імуностимулююча, анальгетична дія;

д) сесквітерпенові лактони також мають багатосторонню дію: антибактеріальну, протизапальну, вплив на імунну систему, дихальний апарат (послаблена дихання) і серцевосудинний апарат (ізотропний ефект), а також знижують вміст холестерину в крові;

е) поліацетилени мають антимікробну та антигрибкову дію. Особливо виражені фунгіцидні властивості має основний поліацетилен арніки гірської. Правда в зв'язку з його нестабільністю і токсичністю виникають труднощі при його застосуванні.

Очевидно, найбільш специфічними речовинами арнік (*A. montana* L., *A. foliosa* Nutt., *A. chamissonis* Less.) в арніцин і арніфолін. Арніцин (4%) – це суміш двох ізомерних тритерпеноїдних речовин – арнідіолу і фарадіалу із групи люпеолу.

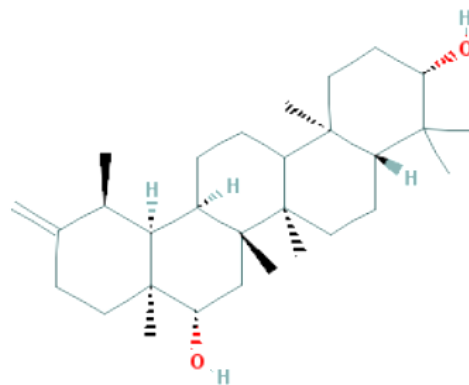


Рисунок 1.2 – Арнідіол

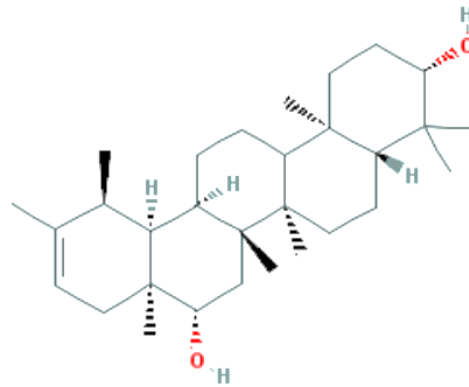


Рисунок 1.3 – Фарадіол

Арніфолін – являє собою складний ефір сесквітерпенового оксикетолактону і тиглинової кислоти. Арніфолін має тонізуючий вплив на гладку мязеву тканину матки [7].

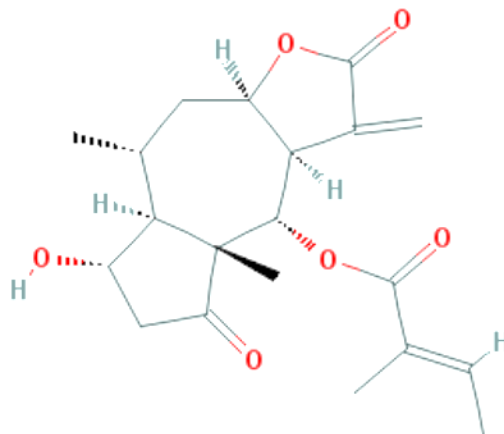


Рисунок 1.4 – Арніфолін

1.4 Застосування арніки гірської як лікарської сировини

Рослина використовується в народній медицині Західної Європи з XI. століття. Всі її частини застосовувались для стимуляції кровообігу, а квітки зовнішньо при забох. Офіційна медицина визнала арніку набагато пізніше. Описуючи лікарські рослини, які використовувалась в народній медицині до 1970 року, О. П. Попов вказує на те, що арніка гірська «в науковій медицині» не використовується. Сучасний посібник по фармакотерапії для лікарів (Машковскнй) вже вказує на використання квітів арніки, як препарату, що застосовують для припинення кровотеч в акушерській та гінекологічній практиці, при недостатній зворотній інволюції матки і запальних захворювань. Фармацевтична промисловість виробляє настій арніки (Tinctura Arnicae) у флаконах по 15, 25 і 40 мл. В науковій медицині

припускається також застосування квітів *A. foliosa* Nutt. і *A. chamissonis* Less., не дивлячись на те, що багато авторів згодні з тим, що заміна арніки гірської на ці види роду не повністю оправдовує себе [8].

Арніка гірська використовується при багатьох захворюваннях. Про те, що рослина є перспективною лікарською рослиною свідчить той факт, що і тепер проводяться інтенсивні дослідження її цінних властивостей (Товстуха). Настій із арніки гірської має багатосторонню дію: прискорює серцебиття і збільшує амплітуду серцевої діяльності, розширює коронарні і мозкові судини, покращує живлення м'язів серця, знижує рівень холестерину в крові (Комендар), має також протисклеротичну і потогінну дію. Сума флавоноїдів настою має жовчогінну дію. На нервову систему в малих дозах діє тонізує й стимулює, а в більш високих дозах діє заспокійливо.

Препарати з коренів арніки гірської прискорюють серцебиття і збільшують амплітуду серцевої діяльності, розширюють коронарні судини, поліпшують живлення м'язів серця, знижують рівень холестерину в крові, що обумовлено наявністю в арніці цинарину. Ці властивості коренів арніки дають можливість використовувати їх при артеріосклерозі, міокардитах, серцевих ангіоспазмах.

Настій із свіжих квітів арніки на спирту призначають як внутрішнє по 40 капель 3 рази на день, до їди.

Водний настій з квіток арніки (10 г на 200 г води) призначають як внутрішнє по одній столовій ложці 3 рази на день. Відвар з коренів (10 г на 200 г води) вживають по одній ложці 2 рази на день. В народній медицині відвари і настої вживають при вивихах, синяках, пораненнях, при безсонні і деяких інших захворюваннях [9].

Експериментальним методом було доведено (Аксельрод та ін.; Muresanu et al.), що настій арніки в дуже малих концентраціях здатний викликати скорочення матки. З зв'язку з вищеперерахованими властивостями арніка гірська широко використовується для лікування і профілактики багатьох захворювань [10].

І Всередину (перорально у вигляді настою та відвару).

а) При захворюваннях органів кровообігу: стенокардії, міокардітах, кардіосклерозі, гіпертонічній хворобі, ішемічній хворобі серця, а також після інфаркту і мозкових крововиливів для швидкого відновлення функціонального стану центральної нервової системи (Остапчук);

б) Рослина використовується також при захворюваннях верхніх дихальних шляхів при бронхіті, грипі, ларингіті, інтенсивному кашлі;

в) Дуже часто використовується при захворюваннях шлунково-кишкового тракту як самостійний засіб (при зниженні кислотоутворюючої функції шлунку, спазмах кишок та запорах, обумовлених атонією товстої кишки), а також у комплексі з іншими лікарськими рослинами (при лікуванні гепатитів, холециститу, холангіту);

г) Оправдовує себе рослина і при лікуванні урологічних захворювань (при нічному мимовільному сечовиділенні, при певних концентраціях як сечогінний засіб) (Мамчур). В поєднанні з іншими лікарськими рослинами рекомендують вживати хворим на гломерулонефрит та сечокам'яну хворобу (Крылов та ін.);

д) Своєрідна дія настою із арніки дає можливість використовувати її при епілепсії, струсі мозку і для зняття нервових перевантажень;

е) Широко використовується і в акушерстві та гінекології (Михайленко та ін.), при маткових кровотечах (після пологів, викідів, абортів), при порушенні функції залоз внутрішньої секреції і запальних захворюваннях статевих органів, а також при фіброміомі матки. Є також дані про те, що арніка використовується як жаропонижувачий та потогінний препарат.

II. Зовнішньо (у вигляді компресів, примочок) використовують:

а) при шкірних захворюваннях різної етіології (гноячкових захворюваннях, трофічних виразок, герпесі, при опіках та відмороженнях);

б) при пошкодженнях і захворюваннях опорно-рухового апарату (ревматизм, подагра, люмбаго, біль у м'язах, гематома) при переломах кісток та вивихах в суглобах;

в) зовнішньо використовується також при невралгіях та при зубній болі. Рослина використовується також і в ветеринарії (Ráróti, Romvári).

Загальний принцип приготування настою арніки гірської однаково описується як в науковій, так і з народній медицині: 10 гр. лікарської сировини квіток на 100 мл. 70° спирту. Приймають всередину по 30-40 крапель 3 рази в день до їди, розміщуючи у воді. Настій можна використовувати і зовнішньо, якщо розводити його водою у відношеннях 1:5 або 31 1:10. Відвар (10 гр. на 200 мл води) приймають по 1 ст. ложці 3 рази в день. Однак слід відмітити, що передозування препаратів арніки гірської спричиняє отруєння.

Компреси не можна ставати безпосередньо на рани та на поверхні, розташовані поблизу слизових оболонок (поблизу рота, очей, статевих органів), також не застосовують при лікуванні малих дітей.

Невелику токсичність арніки пояснюють з першу чергу наявністю в рослині поліацетиленів, сесквітерпенових лактонів.

Крім фармацевтики арніка гірська використовується з парфюмерії, косметології, а також як жовтий барвник з харчовій промисловості багатьох країн (Leung). Мед із арніки славиться цілючими властивостями. В деяких країнах Західної Європи листки арніки використовують замість тютюну (Шпилея, Иванов) і можливо звідси і походить її місцева назва – тютюнова квітка [11].

Одними з головних переваг екстракту квіток Арніки, що використовуються в косметології, є її здатність блокувати на клітинному рівні речовини, що викликають запалення, покращувати лімфодренаж, стимулювати кровообіг, звужувати та зміцнювати судини, чинити дезінфікувальну дію на шкіру. А це своєю чергою допомагає впоратися з акне та куперозом, заспокоїти чутливу шкіру, а також ефективно усунути синці, набряки та темні кола під очима.

1.5 Аналіз ринку фітоекстрактів

Основу багатьох фітопрепаратів складають екстракти із лікарської рослинної сировини [12]. В Україні фармацевтичні підприємства (табл. 1.1) випускають досить широкий асортимент галенових, новогаленових препаратів, екстрактів та харчових продуктів для спеціального дієтичного споживання, функціональних харчових продуктів до складу яких входить сировина рослинного походження.

Таблиця 1.1 – Фармацевтичні фабрики на яких зосереджено виробництво настоянок, густих, сухих і рідких екстрактів

Місто	Назва фабрики, заводу
Київ	Київське обласне державне комунальне підприємство «Фармацевтична фабрика»
	ЗАТ «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод»
	ВАТ «Фітофарм»
	ВАТ «Фармак»
	ПАТ «Біофарма»
Харків	ПАО «Хіміко-фармацевтичний завод «Червона зірка»
	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»
	ТОВ «Науково-виробнича фармацевтична компанія «ЕЙМ»
Кіровоград	ПАТ «Ліки Кіровоградщини»
Львів	ТОВ «Львівська фармацевтична фабрика»
	ПАТ «Галичфарм»
Тернопіль	ТОВ «Тернофарм»
	ПрАТ «Ліктрави»
Запоріжжя	ПрАТ «Запоріжбіосинтез»
	ТОВ «Исток-Плюс»
	ПАТ фармацевтична фабрика «Віола»
Лубни	ВАТ «Лубнифарм»
Полтава	ТОВ «Євразія»
Житомир	ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика»

Провідні позиції у виробництві екстрактів займають наступні вітчизняні виробники:

- ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків;
- ВАТ «Тернопільська фармацевтична фабрика», м. Тернопіль;
- ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», м. Київ;
- АТ «Галичфарм», м. Львів;
- «Біостимулятор», м. Одеса.

Серед іноземних фірм, які найбільш широко представлені на ринку фітоекстрактів можна виділити: «Finzelberg GmbH & Co.KG», Німеччина; «EXXENTIA», Іспанія; «Naturex», Франція [13].

Асортимент екстрактів в Україні збільшується з кожним роком завдяки розвитку фармацевтичної промисловості та імпорту готових субстанцій.

Високий рівень технологічних процесів і різноманіття сировини рослинного походження дозволяють забезпечити виробництво великої кількості рідких, густих і сухих екстрактів (табл. 1.2).

Таблиця 1.2 – Асортимент екстрактів на ринку України

№	Найменування екстракту	Фармакологічна дія
1	Авісан (амі зубної екстракт сухий)	Спазмолітична
2	Алое екстракт сухий Алое екстракт рідкий	Загально тонізуюча, регенеруюча, імуномодулююча, антигіпоксична
3	Алтеї кореня екстракт сухий	Протизапальна, відхаркуючи
4	Альтан (вільхи клейкої екстракт сухий)	Протизапальна
5	Артишоку сухий екстракт 2% цинарин	Жовчогінна, гепатопротекторна
6	Беладони густий екстракт	М-холінолітична
7	Бефунгін (чаги екстракт рідкий)	Імуностимулююча
8	Валеріани густий екстракт Валеріани сухий екстракт	Седативна, снотворна
9	Водоростей бурих сухий екстракт	Послаблююча
10	Водяного перцю екстракт рідкий	Гемостатична
11	Гарцинії камбоджийської екстракт, порошок 50%	Гіпохолестеринемічна
12	Геримакс женьшень	Седативна
13	Гірчака перцевого рідкий екстракт	Гемостатична
14	Грициків екстракт рідкий	Гемостатична
15	Елеутерококу екстракт рідкий	Імуностимулююча
16	Ехінацеї пурпурної екстракт рідкий	Імуностимулююча
17	Звіробою сухий екстракт	В'язуча, антисептична, протизапальна; антидепресивна, протизапальна
18	Красавки екстракт сухий	М-холінолітична
19	Меліси екстракт сухий	Седативна
20	М'яти перцевої екстракт сухий	Спазмолітична, протирвотна, седативна, відхаркуюча; місцево - подразнююча
21	Родіоли екстракт рідкий	Імуностимулююча
22	Ромашки рідкий екстракт	Протизапальна, протимікробна, спазмолітична, регенеруюча
23	Сереноа репенс очищений екстракт	Простатопротекторна
24	Споришу звичайного екстракт сухий	Літолітична
25	Хвоща польового екстракт сухий	Діуретична, літолітична
26	Флавін (цмину піщого екстракт сухий)	Жовчогіна
27	Чебрецю повзучого екстракт рідкий	Відхаркувальна
28	Чистотілу екстракт густий	Жовчогінна, цитостатична
29	Чорниці сухий екстракт	Ангіопротекторна, антиоксидантна, імуномодельююча, в'язуча
30	Шипшини екстракт рідкий	Жовчогінна, полівітаміна, репаративна
31	Шоломниці байкальської екстракт	Седативна

1.6 Аналіз сучасних методів екстракції лікарської рослинної сировини

На сьогоднішній день однією із основних стадій в технології екстрактів із різної рослинної сировини є процес отримання витягу. Ефективність виробництва суттєво залежить від рівня апаратурно-технологічного рішення даного процесу, який повинен забезпечити повноту екстракції діючих речовин із рослинної сировини, а також мати мінімальні затрати в роботі. Адже від якості і кількості витягу залежить подальша технологічна схема виробництва.

Сьогодні фармацевтичними підприємствами використовуються різні способи отримання витягу [14, 15]. В загальному вигляді їх можна класифікувати на статичні і динамічні.

Статичні способи екстракції передбачають періодичне додавання екстрагенту до сировини і настоювання даної суміші протягом певного часу. Динамічні способи екстракції характеризуються постійною зміною екстрагенту або екстрагенту і сировини.

Вказані способи екстракції можна класифікувати:

- за тривалістю процесу екстракції: періодичні та безперервні;
- за можливістю досягнення концентрації: рівновісні та нерівновісні;
- за направленням потоку екстрагенту і сировини: прямоточні та протivotочні [16, 17].

До *періодичних* відносяться всі способи, в яких екстракція однієї або декількох порцій сировини проходить протягом певного часу, тобто подача сировини в екстракційні апарати відбувається періодично. Серед них розрізняють: одноступінчастий, простий багатоступінчастий та протivotочний багатоступінчастий способи.

До статичних періодичних способів відносяться: одноступінчасті – мацерація, та багатоступінчасті – ремацерація, циркуляція з періодичним зливом, а також багатоступінчасті протivotочні – реперколяція з періодичним зливом по Чулкову.

До *безперервних* відносяться способи, в яких сировина та екстрагент безперервно надходять до екстракційного апарату. При цьому безперервно

відбувається злив витягу і вивантаження шроту [14]. Безперервні способи екстракції використовуються при багатомаштабному та масовому виробництві галенових препаратів. Дані способи можна розділити на прямоточні та противоточні. Для їх оснащення використовуються апарати багаторазового зрошення або занурюючого типу.

До періодичних відносяться всі способи, де екстрагування однієї або декількох порцій сировини проходить на протязі певного часу, тобто подача сировини в екстракційні апарати відбувається періодично. Серед них розрізняють одноступінчатий, простий багатоступінчатий та противоточний багатоступінчатий.

Найбільш простими способами екстракції є *статичні* та, в їх числі, найпростіший метод – метод настоювання або мацерація (лат. *macerare* – вимочування, настоювання) [18]. Перевагами вказаного способу є простота методу та обладнання, що використовується. Тому, в аптечній технології, на сьогодні – це основний спосіб отримання екстракційних препаратів.

Але, на сьогоднішній день мацерація в «класичному» вигляді не відповідає вимогам інтенсифікації промислового виробництва і використовується дужерідко, за рахунок наступних недоліків: неповнота екстракції діючих речовин (менше 90 %); довготривалість процесу; високий вміст баластних речовин у витяжках (ВМС, пектини, слизи, білки та ін.); трудомісткість (подвійне пресування, промивання шроту).

До статичних багатоступінчатих способів екстракції відносяться більш складні ремацераційні методи (неоднократне настоювання), які використовуються у виробництві густих і сухих екстрактів. Ремацерацію по характеру протікання можна віднести до прямоточного періодичного методу, коли свіжий екстрагент подається на виснажену сировину. Найчастіше використовується різновид ремацерації – бісмацерація [19] Так, наприклад методом бісмацерації з коренів та кореневищ солодки густий отримують екстракт солодки.

На сьогоднішній день досліджуються та застосовуються на виробництві нові форми мацерації з максимальною динамізацією всіх видів дифузії. До таких модифікацій мацерації відносяться – вихрова екстракція (турбоекстракція),

екстракція з використанням ультразвуку (акустична), центробіжна екстракція, а також методи імпульсної обробки сировини (електроімпульсна обробка).

Серед *динамічних способів* екстракції найбільш часто використовується перколяція та її модифікації. Метод перколяції – основний метод виготовлення настоек та екстрактів в умовах промислового виробництва. Його відмінність від методу мацерації полягає в тому, що після нетривалого часу настоювання створюється максимальна різниця концентрацій завдяки поступовому витісненню витягу чистим екстрагентом. Переваги даного методу перед мацерацією є наступні: процес протікає більш швидко і повно; досягається достатньо високий вихід діючих речовин; у витяг переходить менша кількість баластних речовин.

В умовах промислового виробництва методом перколяції отримують сухий та рідкий екстракт валеріани, сухий екстракт крушини.

Одним з різновидів перколяції є реперколяція, який відносять до динамічного багатоступінчатого методу екстракції. В основі цього методу є повторення процесу екстракції в батареї екстракторів. Метод реперколяції використовується при отриманні густого екстракту красавки, густого та рідкого екстрактів кропиви, рідких екстрактів перцю водяного, чаги, родіоли, тим'яну, глоду та женьшеню.

Відомо декілька варіантів реперколяції, які відрізняються кількістю екстракторів в батареї, ступенем закінченості процесу, виходом діючих речовин із сировини. Різновидами реперколяції є екстракція сировини з частковим упарюванням або без упарювання витягу з закінченим або незакінченим циклом.

По мірі розвитку досліджень, освоєння виробництва нових об'єктів з'являються оригінальні аспекти як в області застосування фітопрепаратів, так і в їх технології, апаратурному оформленні технологічних процесів, використання нових видів екстрагентів, шляхів інтенсифікації процесів екстракції [20]. На сьогоднішній день напрацьований значний досвід із впровадження нових методів екстракції, які призводять до інтенсифікації масообміну в системі тверде тіло – рідина. В основі даних методів лежать процеси передачі системі вібрацій, пульсацій або коливань різної амплітуди, частоти та інтенсивності [21]. Крім того, широко використовуються промисловістю й інші методи екстракції, а саме:

екстракція з використанням шарових млинів; екстракція з використанням роторно-пульсаційних апаратів; екстракції зрідженими газами; фільтраційна екстракція тощо.

В основі методу екстракції з використанням шарових млинів лежить процес подрібнення сировини в середовищі екстрагенту. Даний метод дозволяє більш повно вимивати речовини із зруйнованих клітин, проте велика питома поверхня подрібненої сировини адсорбує частину діючих речовин. В результаті, при тривалій обробці сировини загальна кількість як екстрактивних так і діючих речовин у готовому продукті зменшується [22].

В основі екстракції з використанням роторно-пульсаційних апаратів лежить вплив гідродинамічних умов на рослину сировину. Недоліком цього методу є нагрівання робочого корпусу апаратів, можливе вивітрювання екстрагенту, інтенсивне подрібнення сировини та утворення мутних витягів [23].

Метод фільтраційної екстракції заснований на принципах розчинення і фронтального змиву речовин із високо розвинутої поверхні подрібненого рослинного матеріалу в динамічно нерівновісних умовах. Метод фільтраційної екстракції, на відміну від існуючих, дозволяє використовувати в процесі більш тонко подрібнену сировину (розмір часток 0,02 – 1 мм). Це дозволяє різко зменшити час екстракції (до 5-6 годин), підвищити вихід діючих речовин (до 90 % від вмісту в сировині) і отримати висококонцентровані витяги (до 30 % від сухого залишку) [24].

На сучасних хіміко-фармацевтичних підприємствах України використовують різні модифікації наведених методів екстракції, що можуть відрізнятися один від одного різними параметрами: часом екстракції, кількістю дифузorzів у батареї, кількістю сировини в кожному дифузorzі, типом апарату, об'ємом екстракту, що зливається тощо (табл. 1.3).

Таблиця 1.3 – Методи екстракції лікарської рослинної сировини

Назва методу екстракції	Найменування екстракту	Вихідна сировина, екстрагент
Перколяція	Екстракт жостеру сухий	кора; 70 % спирт етиловий
	Екстракт жостеру рідкий	
	Екстракт безсмертника сухий	квітки, 30 % спирт етиловий
	Екстракт бобівника трилистого густий	листя, гаряча вода очищена
	Екстракт валеріани густий	корені і кореневища; спирт етиловий 40 %
	Екстракт елеутерококу рідкий	кореневища, 40 % етиловий спирт
	Екстракт чебрецю рідкий	кореневища, 30 % етиловий спирт
	Екстракт родіоли рідкий	корені, 40 % спирт етиловий
	Екстракт собачої кропиви рідкий	трава, 70 % спирт етиловий
	Екстракт грициків рідкий	трава, 70 % спирт етиловий
Екстракт валеріани рідкий	корені і кореневища, 70 % спирт етиловий	
Реперколяція	Екстракт глоду рідкий	плоди, 70 % спирт етиловий
	Екстракт водяного перцю рідкий	трава, 70 % спирт етиловий
	Екстракт елеутерококу рідкий	кореневища, 40 % етиловий спирт
	Екстракт красавки густий	листя, 20 % спирт етиловий
	Екстракт горицвіту сухий	трава, 25 % спирт етиловий
	Екстракт жостеру сухий	кора, 70 % спирт етиловий
	Екстракт термопсису сухий	трава, 25 % етиловий спирт
	Екстракт горицвіту сухий	трава, 20 % спирт етиловий
Циркуляційна екстракція	Екстракт папороті чоловічої густий	кореневища, ефір, дихлоретан або тетрахлорометан
Противоточної періодичної екстракції	Екстракт полину густий	трава; хлороформна вода
Методом бісмацерації	Екстракт солодкового кореня густий	корені і кореневища; 1 %-вий водний розчин амоніаку
Мацерація	Екстракт кореня алтеї сухий	корінь, 25 % спирт етиловий

Таким чином, проаналізувавши літературні дані щодо методів екстракції лікарської рослинної сировини нами встановлено, що при виборі методу екстракції для кожного виду сировини необхідний науково обґрунтований підхід, з урахуванням особливостей конкретної ЛРС. Обраний метод повинен максимально виснажувати лікарську рослинну сировину та бути економічно доцільним. Підводячи підсумок, треба сказати, що не дивлячись на різноманіття методів екстрагування на сьогоднішній день питання екстракції рослинної сировини є актуальним.

РОЗДІЛ II ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Об'єкти та предмети дослідження

Арніки квіти сухі

З лікувальною метою використовують квітки (*Flos arnicae*), кореневище і корінь (*Rhizoma et Radix arnicae montanae*), в меншій мірі листя (*Folium arnicae*). Сухі квіткові кошики містять ефірне масло, барвники – арніцин, лютеїн, жир, смолу, віск, камедь, вуглеводень, органічні кислоти (фумарову, яблучну і молочну), вітамін С (близько 21 мг%), фруктозу, сахарозу, декстрозу, дубильні речовини, білки.



Рисунок 2.1 – Арніки гірської квітки

Багаторічна трав'яниста рослина з родини складноцвітних (Compositae), з товстим коротким кореневищем, від якого відходить багато коренів, трохи залозисто-пухнаста. Стебло пряме, 20 - 60 см заввишки, з кількома супротивними гілками. Листки супротивні, нижні зближені біля основи стебла розеткою. На стеблі одна-дві пари супротивних дрібних листків. Квітки у великих кошичках, оранжево-жовті. Цвіте в червні – липні.

Росте на відкритих місцях, починаючи з 500 м над рівнем моря до найвищих вершин: на лісових полянах, полонинах, на гірських хребтах Чорногори, в Гуцульських Альпах, на Свидовецькому хребті, Горганах, Бескидах. Щорічно для промислових цілей можна заготовляти тут 2 - 3 т сухих суцвіть арніки. Характеристика сухої сировини арніки наведена в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Характеристика сировини арніки

INCI	Arnica montana
Вид	трава суха
Виробник	Україна
Придатний до	не обмежен
Застосування	скраби, мило ручної роботи, косметика для волосся, в косметичні засоби, для салонів краси, чай, відвари, народна медицина, домашня косметика
Колір товару	відповідний
Найменування	Сухоцвіт Арніка гірська квітки, 1 кг
Опис запаху	характерний
Синоніми	гірський баранник, горляшня трава, Іванів колір, баранячий колір, гірський тютюн, купальник гірський, купала, бублик, пуповнік, борідка, бороваї гвоздик, леопард смерть, гарник, тур Зелле, лісової тютюн, пералет, чамярица, заяча капуста, буквиця
Умови зберігання	в захищеному від світла та вологи місці, в щільно закритій тарі
Упаковка	тара для транспортування
Фасовка	1 кг
Якість	100% натуральний

Спирт етиловий ректифікований 90% (лат. *Spiritus aethylicus*), Ethanolum (90%, Ph Eur), Alcohol (USP), Ethanol (90% BP, CAS № 64-17-5); син.: спирт винний, ethyl alcohol, ethyl hydroxide, methyl carbinol. Відповідно до ДФУ – безбарвна, прозора, летка, легкозаймиста гігроскопічна рідина, що містить $\geq 00,1\%$ об./об. C_2H_5OH , та воду; має характерний запах та пекучий смак. За фармакологічними властивостями належить до наркотичних речовин похідних жирного ряду.



Рисунок 2.2 – Спирт етиловий

Якість спирту етилового ректифікованого має відповідати вимогам діючого ДСТУ 4221: 2003 «Спирт етиловий ректифікований. Технічні умови» (таблиця 2.2), який виробляють із різних видів зерна, картоплі, цукрового буряка, цукру-сирцю, меляси та іншої цукро- і крохмалевмісної харчової сировини (за винятком плодово-ягідної), та одержують його у процесі брагоректифікації спиртової бражки або ректифікації етилового спирту-сирцю, а також головної фракції етилового спирту, яку одержують під час виробництва спирту з харчової сировини. В залежності від ступеня очистки виділяється чотири сорти: «Пшенична сльоза», «Люкс», «Екстра» та «Вищої очистки».

Таблиця 2.2 – Норми для сортів спирту за ДСТУ 4221:2003

Показник	Пшенична сльоза	Люкс	Екстра	Вищої очистки
1	2	3	4	5
Об'ємна частка етилового спирту, за температури 20°C, %, не менше	96,3	96,3	96,3	96,0
Масова концентрація альдегідів, перерахунку на оцтовий альдегід у безводному спирті, мг/дм ³ , не більше	2,0	2,0	2,0	2,0

1	2	3	4	5
Масова концентрація сивушног масла: пропіловий, ізопропіловий, бутиловий, ізобутиловий та ізоаміловий спирти в перерахунку на суміш пропілового, ізобутилового та ізоамілового спиртів (3:1:1) в безводному спирті, мг/дм ³ , не більше	2,0	2,0	2,0	2,0
Масова концентрація сивушного масла, в перерахунку на суміш ізобутилового та ізоамілового спиртів (1:1) в безводному спирті, мг/дм ³ , не більше	2,0	2,0	2,0	2,0
Масова концентрація естерів, у перерахунку на оцтовоетиловий естер в безводному спирті, мг/дм ³ , не більше	1,5	2,0	3,0	5,0
Об'ємна частка метилового спирту, в перерахунку на безводний спирт, %, не більше	0,005	0,01	0,02	0,03

Етанол має широкий спектр застосувань, серед яких найбільш значущими є виробництво спиртних напоїв, використання як розчинника, палива, а також синтез інших хімічних речовин.

Екстракт арніки

Витяжка із арніки гірської має багатосторонню дію: прискорює серцебиття і збільшує амплітуду серцевої діяльності, розширює коронарні і мозкові судини, покращує живлення м'язів серця, знижує рівень холестерину в крові [11], має також протисклеротичну і потогінну дію. Сума флавоноїдів настою має жовчогінну дію. На нервову систему в малих дозах діє тонізуюче й стимулююче, а в більш високих дозах діє заспокійливо.



Рисунок 2.3 – Екстракт арніки

Доведено [12], що настій арніки в дуже малих концентраціях здатен викликати скорочення матки. З зв'язку з вищеперерахованими властивостями арніка гірська широко використовується в гінекології для лікування і профілактики багатьох захворювань.

Всередину (перорально у вигляді екстракту та відвару):

а) При захворюваннях органів кровообігу: стенокардії, міокардітах, кардіосклерозі, гіпертонічній хворобі, ішемічній хворобі серця, а також після інфаркту і мозкових крововиливів для швидкого відновлення функціонального стану центральної нервової системи (Остапчук);

б) Рослина використовується також при захворюваннях верхніх дихальних шляхів при бронхіті, грипі, ларінгіті, інтенсивному кашлі;

в) Дуже часто використовується при захворюваннях шлунково-кишкового тракту як самостійний засіб (при зниженні кислотоутворюючій функції шлунку, спазмах кишок та запорах, обумовлених атонією товстої кишки), а також у комплексі з іншими лікарськими рослинами (при лікуванні гепатитів, холециститу, холангіту);

г) Оправдовує себе рослина і при лікуванні урологічних захворювань (при нічному мимовільному сечовиділенні, при певних концентраціях як сечогінний засіб) (Мамчур). В поєднанні з іншими лікарськими рослинами рекомендують вживати хворим на гломерулонефрит та сечокам'яну хворобу (Крылов та ін.);

д) Своєрідна дія настою із арніки дає можливість використовувати її при епілепсії, струсі мозку і для зняття нервових перевантажень;

е) Широко використовується і в акушерстві та гінекології (Михайленко та ін.), при маткових кровотечах (після пологів, викідів, абортів), при порушенні функції залоз внутрішньої секреції і запальних захворюваннях статевих органів, а також при фіброміомі матки. Є також дані про те, що арніка використовується як жаропонижувачий та потогінний препарат.

Зовнішньо (у вигляді компресів, примочок) використовують:

а) при шкірних захворюваннях різної етіології (гноячкових захворюваннях, трофічних виразок, герпесі, при опіках та відмороженнях);

б) при пошкодженнях і захворюваннях опорно-рухового апарату (ревматизм, подагра, люмбаго, біль у м'язах, гематома) при переломах кісток та вивихах в суглобах;

в) зовнішньо використовується також при невралгіях та при зубній болі. Рослина використовується також і в ветеринарії (Rápóti, Romvári,).

Загальний принцип приготування екстракту арніки гірської однаково описується як в науковій, так і з народній медицині: 10 гр. лікарської сировини квіток на 100 мл. 70° спирту. Приймають всередину по 30-40 крапель 3 рази в день до їди, розміщуючи у воді. Екстракт можна використовувати і зовнішньо, якщо розводити його водою у відношеннях 1:5 або 3:10. Відвар (10 гр. на 200 мл води) приймають по 1 ст. ложці 3 рази в день. Однак слід відмітити, що передозування препаратів арніки гірської спричиняє отруєння.

Компреси не можна ставати безпосередньо на рани та на поверхні, розташовані поблизу слизових оболонок (поблизу рота, очей, статевих органів), також не застосовують при лікуванні малих дітей. Невелику токсичність арніки пояснюють з першу чергу наявністю в рослині поліацетиленів, сесквітерпенових лактонів.

2.2 Методи дослідження

2.2.1 Дослідження якісного складу екстрактів

I. Для попередньої оцінки якісного складу екстрактів виконують якісні реакції згідно з стандартними методиками.

Для визначення фенольних сполук [25]:

- до 1 мл екстракту додають 1% розчин феруму (III) хлориду, у присутності поліфенолів спостерігають появу фіолетового забарвлення;

- до 1 мл екстракту 3-5 крапель щойно приготованої суміші рівних об'ємів розчинів 1% феруму (III) хлориду та 1% калію фериціаніду і 10 крапель концентрованої нітратної кислоти, у присутності поліфенолів спостерігають появу темно-бурого забарвлення;

- до 1 мл екстракту 2-4 краплі 1% розчину ваніліну в концентрованій хлоридній кислоті, у присутності поліфенолів спостерігають появу червоного забарвлення.

Для виявлення кислот до 1 мл екстракту додають 2-3 краплини 0,05% розчину бромтимолового синього і спостерігають появу жовтого забарвлення.

Для ідентифікації дубильних речовин:

- до 2 мл водних витяжок краплями додають 2 мл щойно приготованого 1% розчину желатину і 2 краплі 10% розчину хлоридної кислоти, в присутності дубильних речовин спостерігають утворення осаду;

- до 3 мл водних витяжок додають краплями розчин хініну гідрохлориду, в присутності дубильних речовин спостерігають утворення осаду (помутніння);

- до 1 мл водних витяжок додають 2 краплі розчину заліза (III)-амонію сульфату, в присутності дубильних речовин спостерігають чорно-синє забарвлення;

- до 2 мл екстракту по краплях додають бромну воду (5 г/л) до появи запаху бромиду, в присутності конденсованих дубильних речовин спостерігають утворення осаду.

Для виявлення алкалоїдів:

- з реактивом Вагнера та Бушарда (розчин йоду в розчині калію йодиду) у присутності дельсиміну спостерігають цегляно-червоне забарвлення;
- з реактивом Драгендорфа (розчин вісмуту нітрату основного, калію йодиду та кислоти оцтової) у присутності елатину спостерігають коричневе забарвлення;
- з реактивом Майєра (розчин дихлориду ртуті та йодиду калію) у присутності делартину спостерігають дрібнодисперсний світло-жовтий осад;
- з реактивом Марме (розчин кадмію йодиду в калію йодиді) у присутності кондельфіну спостерігають білий осад.

II. Тонкошарова хроматографія застосовується для ідентифікації фенольних сполук за таких умов: проводять на пластинках, як елюент використовують: суміш розчинників етилацетат – метанол – вода (100:6:20), або суміш хлороформ – етилацетат – мурашина кислота (5:4:1), розділення речовин спостерігають при денному та УФ-світлі до і після обробки церійфосфомолібденовим реактивом складу: 12 г $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 20 г $\text{H}_3[\text{P}(\text{Mo}_3\text{O}_{10})_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$ у 1000 мл 10% H_2SO_4 .

2.2.2 Кількісні визначення БАР

Кількісний вміст фенолів

Кількісне визначення фенольних сполук спектрофотометричним методом у перерахунку на галову (3,4,5-триоксибензойну) кислоту проводять за методикою з реактивом Фоліна-Чокальтеу [25].

Готують стандартний розчин галової кислоти, для чого 0,1г триоксибензойної кислоти розчиняють у дистильованій воді у мірній колбі місткістю 100 мл (доводять до мітки при температурі 20°C). Зі стандартного розчину готують розведені розчини з концентраціями від 1 мг/мл до 0,1 мг/мл.

Беруть проби об'ємом 0,02 мл усіх розведених розчинів, додають до кожної по 1,58 мл води очищеної та 0,1 мл реактиву Фоліна-Чокальтеу. Витримують проби 8 хв без доступу світла, додають по 0,3мл насиченого розчину карбонату натрію і знову поміщують в темне місце на 2 год. Таким же чином готують розчини досліджуваних екстрактів. Вимірювання проводять в кюветі товщиною 10 мм при 760 нм на спектрофотометрі. Обчислення проводять за рівнянням лінії тренду

графічної залежності оптичної густини розчинів галової кислоти від їх концентрації.

Кількісне визначення флавоноїдів

Кількісне визначення флавоноїдів проводять спектрометричним методом за методикою Кріста Мюллера. Готують контрольний розчин складу: 0,8 мл метанолу, 0,2 мл етанолу 96%, 60 мкл розчину натрію нітриту з концентрацією 5%. Свіжоприготований розчин витримують 5 хв, додають 60 мкл розчину алюмінію хлориду з концентрацією 10%. Витримують 5 хв., додають 0,4 мл 1М розчину натрію гідроксиду та 0,48 мл етанолу. Витримують протягом 5 хв без доступу світла.

Для приготування досліджуваного розчину до 0,8 мл метанолу додають 0,2 мл розчину, що складається з 500 мкл екстракту та 1500 мкл етанолу, 60 мкл розчину натрію нітриту з концентрацією 5%. Тоді, як і стандартний розчин, витримують 5 хв., додають 0,4 мл 1М розчину натрію гідроксиду та 0,48 мл етанолу. Витримують протягом 5 хв. Обчислення проводять за рівнянням лінії тренду графічної залежності оптичної густини розчинів кверцетину від їх концентрації. Оптичну густину розчинів вимірюють при 510 нм.

2.2.3 Кількісне визначення гідроксикоричних кислот

Для кількісного визначення гідроксикоричних кислот використовують спектрофотометричний метод. Вимірювання проводять за довжини хвилі 327 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм [25].

Точну наважку, а саме 2,5 г ЛРС , просіюють крізь сито з діаметром отворів 1 мм, поміщають в колбу місткістю 200 мл. Туди ж додають 60 мл води очищеної. Колбу приєднують до зворотнього холодильника та протягом 15 хв нагрівають на водяному нагрівнику. Екстрагування проводять ще двічі при тих самих умовах. Витяжки об'єднують і фільтрують. Фільтрат переносять у мірну колбу місткістю 200 мл і доводять об'єм розчину водою очищеною до позначки (розчин А).

У мірну колбу місткістю 25 мл вносять 1 мл розчину А і розчиняють у 20% етиловому спирті, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до мітки.

Оптичну густина одержаного розчину вимірюють на спектрофотометрі за довжини хвилі 327 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм.

Сумарний вміст (у %) гідроксикоричних кислот (X) у перерахунку на хлорогенову кислоту обчислюють за формулою:

$$X = \frac{G_1 \cdot m_0 \cdot 1 \cdot 100 \cdot 25 \cdot 100 \cdot 100}{G_0 \cdot m_1 \cdot 50 \cdot 1 \cdot 100 \cdot (100 - W)}, \quad (2.1)$$

де G_1 – оптична густина досліджуваного розчину;

m_0 – наважка стандартного зразка кислоти хлорогенової, г;

G_0 – оптична густина розчину кислоти хлорогенової;

m_1 – наважка сировини, г;

W – втрата в масі при висушуванні, % [25].

Кількісне визначення антоціанів

Вміст антоціанів визначають спектрофотометрично. До 5 г сировини (точна наважка) додають 95 мл метанолу та протягом 30 хв механічно розмішують. Фільтрують в мірну колбу на 100 мл, доводять об'єм розчину метанолом до 100 мл. Готують 50-кратне розведення цього розчину в розчині 0,1% хлористоводневої кислоти в метанолі.

Оптичну густина розчину вимірюють за 528 нм, використовуючи як компенсаційну рідину розчин 0,1% хлористоводневої кислоти в метанолі. Вміст антоціанів (у %) у перерахунку на ціанідин-3-О-глюкозиду хлорид розраховують за формулою:

$$X = \frac{G \times 5000}{718 \times m} \times 100\%, \quad (2.2)$$

де G – оптична густина випробуваного розчину за довжини хвилі 528 нм;

m – маса наважки випробуваної сировини, г.

Використовують питомий показник поглинання ціанідин-3-О-глюкозиду хлориду що становить 718.

Кількісне визначення дубильних речовин

Кількісне визначення дубильних речовин (танінів) проводять спектрофотометрично у перерахунку на пірогалол [25].

До 10 мл профільтрованого екстракту додають 0,1 г шкірного порошку і енергійно струшують протягом 60 хв. Знов фільтрують, відбирають 5 мл фільтрату і доводять водою до 25 мл (P1).

Змішують 2 мл P1, 1 мл фосфорномолібденово-вольфрамового реактиву (ФМВР) і 10 мл води і доводять розчином натрію карбонату до 25 мл, одержують розчин P2. Оптичну густина P2 вимірюють через 30 хв.

Розчин порівняння: беруть свіжоприготований розчин 0,05 г у 100 мл води дистильованої (P3), 5 мл P1 розводять водою до 100 мл (P4).

Суміш 2 мл P4, 1 мл ФМВР і 10 мл води доводять розчином натрію карбонату до 25 мл (P5). Через 30 хв вимірюють оптичну густина розчину P5 при 760 нм. Вміст танінів (X), у перерахунку на пірогалол обчислюють за формулою:

$$X = \frac{62,5 \cdot (G_1 - G_2) \cdot m_2}{G_3 \cdot m_1}, \quad (2.3)$$

де m_1 – маса досліджуваного зразка, г;

m_2 – маса пірогалолу, г;

$(G_1 - G_2)$ – різниця оптичних густин стандартного (відомого) та досліджуваного розчину;

G_3 – оптична густина розчину порівняння.

Кількісне визначення гідрокінонпохідних сполук

Визначення проводять спектрофотометрично. Вихідний розчин готують наступним чином: до 0.4 г подрібненої досліджуваної сировини додають 50 мл очищеної, витримують на киплячій водяній бані зі зворотним холодильником протягом 30 хв (P1). Охолоджують та кількісно переносять у мірну колбу місткістю 250 мл, доводять водою до позначки та перемішують. Витримують до осадження частинок і використовують надосадову рідину (P2). 5.0 мл розчину P2 поміщають у ділильну лійку, додають 45 мл води, 1 мл розчину 2 % (м/об) розчину амінопіразолону, 0.5 мл розчину аміаку розведеного та 1 мл розчину 8 % (м/об) калію фероціаніду, ретельно перемішуючи після додавання кожного з реактивів (P3). Витримують протягом 5 хв, одержаний водний шар струшують не менше як із трьома порціями, по 25 мл кожна, хлороформу, хлороформний шар кожний раз фільтрують крізь попередньо промитий хлороформом фільтр у мірну колбу

місткістю 100 мл, доводять об'єм розчину хлороформом до позначки та перемішують (P4).

Для порівняння використовують як вихідний розчин арбутину (0.015 г, точна наважка) у 100 мл води очищеної, з яким проводять операції аналогічні тим, які здійснюють для одержання P2, P3, P4.

Оптичну густина вимірюють за довжини хвилі 455 нм, використовуючи як компенсаційну рідину хлороформ.

Вміст гідрокінонпохідних, у перерахунку на арбутин, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{G \times m_0 \times 2,5 \times P}{G_0 \times m_0}, \quad (2.4)$$

де: G – оптична густина випробовуваного розчину;

G₀ – оптична густина розчину порівняння;

m₀ – маса арбутину, г;

P – вміст арбутину безводного у зразку арбутину, %;

m – маса досліджуваної проби, г.

Рідинна хроматографія

Аналіз вмісту фенолів та флавоноїдів проводять методом високоефективної рідинної хроматографії на рідинному хроматографі. До 0,2 мл готового екстракту додають 1,8 мл етанолу. До 100 мкл отриманого розчину додають 900 мкл метанолу і вносять в хроматограф. Ідентифікацію БАР проводять співставленням піків в УФ-діапазоні та часу утримання.

Газова хроматографія

Аналіз біологічно активних речовин ліофільної фракції проводять за допомогою газової спектрометрії з використанням газового хроматографа. Компоненти розділяють в плавленому діоксиді кремнію. Використовують колонку Restek Rtx-5MS довжиною 30 м з внутрішнім діаметром 0,32 мм., нерухомою фазою товщиною 0,25 мкм, яка складається з 95% поліметилсилоксану і 5% фенілполісилоксану. Газом-носієм є гелій. Швидкість газу-носія становить 2,0 мл/хв. Термостат колони нагрівається за такою програмою: початкова температура 60°C витримується протягом 10 хвилин, підвищення температури відбувається зі

швидкістю 20 °С/хв, кінцева температура 280 °С витримується протягом 30 хв. Температура детектора та випаровувача 280°С. БАР ідентифікуються за часом їх утримання, через порівняння їх зі стандартами з бібліотек мас-спектрів, загальна кількість спектрів більше 470000.

2.2.4 Визначення антиоксидантної дії екстрактів

Визначення сумарної антиоксидантної дії екстрактів

Визначення загальної (сумарної) антиоксидантної дії екстрактів визначають за знешкодженням катіон-радикалу 2,2'-азино-біс(3-етилбензтіазолін-6-сульфонової кислоти) (АТБС) у відповідності до наступної методики. АТБС - стабільний катіон-радикал, який отримують витримкою суміші, що містить діамонійної солі 2,2'-азинобіс-3-етілбензтіазолін-6-сульфонової кислоти (ДС АТБС) і калію персульфату ($K_2S_2O_8$) у співвідношенні об'ємів розчинів 1:1, за умови, що концентрація ДС АТБС дорівнює 7 мМ, концентрація $K_2S_2O_8$ дорівнює 2,45 мМ. Витримування відбувається при кімнатній температурі в темному місці протягом 20 год. З'являється характерне темно-зелене або синьо-зелене забарвлення притаманне АТБС, оптична густина розчину має максимум поглинання (λ макс.) при довжині хвилі 734 нм. У присутності антиоксидантів забарвлений АТБС відновлюється до вихідної безбарвної форми.

Проведення досліду здійснюється наступним чином: до 100 мкл екстракту додають 1 мл Р1, одержують розчин для вимірювання Р2. Через 5 хв проводять вимірювання оптичної густини одержаного розчину. Оптичну густина визначають у порівнянні з контрольним розчином, до 100 мкл екстракту додають 1 мл дистильованої води. Вимірюють зміни оптичної густини при довжині хвилі 734 нм після витримки 6 хв у темному місці.

Антирадикальну активність розраховують за формулою:

$$X = \frac{G_0 - G_{\text{вим}}}{G_0 \cdot 100\%}, \quad (2.5)$$

де: G_0 – оптична густина розчину Р1; $G_{\text{вим.}} = G_{\text{досл.}} - G_{\text{контр.}}$;

$G_{\text{досл.}}$ – оптична густина досліджуваного розчину Р2;

$G_{\text{контр.}}$ – оптична густина контрольного розчину.

Визначення часткової антиоксидантної дії екстрактів

Визначення часткової антиоксидантної дії (гідрофобних сполук) екстрактів проводять методом визначення радикал-поглинальної активності, що базується на реакції з відносно стабільним радикалом 2,2-дифеніл-1-пікрилгідрозилом (DPPH). Розчин DPPH (використовується одразу після приготування) має глибокий фіолетовий колір. Молекули антиоксидантів здатні відновлювати вільні радикали DPPH і перетворювати їх у безбарвний або слабо-жовтий продукт (як правило 2,2-дифеніл-1 гідрозин або інші аналоги), що призводить до зменшення оптичної густини при довжині хвилі $\lambda_{\text{макс.}} = 517 \text{ нм}$.

Дослід проводять за наступною методикою: до 500 мкл екстракту додають 4,5 мл DPPH (концентрація 0,1 моль). Витримують одержану суміш в темному місці протягом 90 хв. Відбирають пробу, проводять вимірювання оптичної густини на спектрофотометрі.

Результати розраховують за формулою

$$X = \frac{G_{\text{контр.}} - G_{\text{реч}}}{G_{\text{контр}}} \times 100\%, \quad (2.6)$$

де: $G_{\text{контр.}}$ – оптична густина контрольного розчину вільного DPPH.

$G_{\text{реч.}}$ – оптична густина розчину DPPH з досліджуваною речовиною

Як еталони порівняння для усіх дослідів з визначення антиоксидантної активності використовувались аскорбінова кислота та кверцетин.

Статистичну обробку виконували за допомогою комп'ютерної програми пакету статистичних функцій програми Microsoft Excel, 2019 з урахуванням середніх арифметичних величин M та стандартної похибки середнього арифметичного m у вигляді $(M \pm m)$ при $n=5$. Відмінності між експериментальними даними визначали за допомогою тесту Тьюкі однофакторного аналізу (ANOVA), відмінності вважали достовірними у випадку $P < 0,05$ [14].

РОЗДІЛ III

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Останнім часом розширюється діапазон наукових пошуків щодо вивчення та раціонального застосування лікарських засобів рослинного походження (ЛЗРП) та наукового обґрунтування доцільності широкого впровадження фітотерапії у медичну практику. Використання фітозасобів у багатьох розвинутих країнах світу невпинно збільшується як через підвищену сенсибілізацію населення до синтетичних лікарських засобів (ЛЗ), так і через високий ризик виникнення медикаментозних ускладнень, терапевтичних помилок та ятрогенії. За даними ВООЗ, близько 80% пацієнтів застосовують ЛЗРП для первинної медичної допомоги. Концепція оздоровлення, прийнята ВООЗ на XXI сторіччя, актуалізує проблему пошуку та розширення арсеналу ефективних, безпечних лікарських та профілактичних засобів. Серед лікарських рослин (ЛР) Західної України перспективною, на нашу думку, для використання є арніка гірська *Arnica montana* L. (Asteraceae). *A. montana* L. – вічнозелений кореневищний полікарпічний багаторічник, ареал якого проходить між 51°30' та 55° пн.ш. на півночі та 30° сх.д. на сході.

Сировинна база *A. montana*, яка зростає у високогір'ї Карпат і яка широко використовувалась для лікування тридцять-тридцять п'ять років тому настільки скоротилась, що рослина була занесена до Червоної книги України (1980), а після відновлення запасів у наступні двадцять років виведена з неї (1996) [26]. Таким чином, рослина стала доступною для використання з природи. *A. Montana* застосовують при захворюваннях гепатобіліарної та ураженнях серцево-судинної систем, артеріосклерозі, ішемічній хворобі серця, для лікування неврологічних синдромів, як матковий кровоспинний засіб та регулятор функції щитоподібної залози [27], а також як гомеопатичний засіб, що чинить аналгетичну та ранозагоювальну дію у післяопераційний період.

Протипоказань до застосування арніки у гомеопатичних дозах майже немає, однак щодо вищих доз не існує однозначних висновків, її препарати протипоказані вагітним і дітям, можуть викликати пошкодження слизових оболонок травного

тракту при пероральному вживанні, хоча ніякої карциногенної або токсичної дії на репродукцію і розвиток організмів не виявлено.

Після виведення арніки гірської з Червоної книги України дослідження її властивостей майже не проводилось. З іншого боку, вимоги та положення звіту ВООЗ «The World Medicines Situation 2011» та програми Єврокомісії «Together for Health: Health Programme 2008-2013» вказують на необхідність проведення ретельних досліджень ЛРС, зібраної в природних умовах та культивованої.

На користь необхідності проведення досліджень у теперішній час свідчить той факт, що вміст основних фізіологічно активних речовин у арніці може змінюватись залежно від географії місцезростання.

3.1 Визначення режимів технології екстрагування арніки гірської

Різноманітність хімічного складу рослинної сировини вимагає ретельного вибору екстрагентів для виділення певної групи біологічно активних речовин з метою подальшої розробки, створення, вивчення фармакологічної активності та стандартизації отриманої нової субстанції.

Екстрагування в системі тверде тіло – рідина – це складний процес, який включає чотири стадії:

- 1) дифузія розчинника (екстрагента) в пори твердого тіла;
- 2) розчинення цільового компонента (або декількох компонентів);
- 3) перенесення екстрагованої речовини в капілярах усередині твердого тіла до поверхні поділу фаз (внутрішня дифузія);
- 4) перенесення екстрагованої речовини в рідкому розчинникові від поверхні поділу фаз через пограничну плівку в ядро потоку екстрагента (зовнішня дифузія).

На ефективність процесу екстрагування з рослинної сировини впливає правильний вибір розчинника. Він полягає в тому, що екстрагент повинен добувати з сировини тільки потрібний компонент без сторонніх домішок. Екстрагент повинен також відповідати таким вимогам: бути хімічно чистим, не спричинювати корозії апаратури, легко відокремлюватися від екстрагованої речовини шляхом перегонки або випаровування, не залишаючи шкідливих для організму сполучень і не змінюючи запаху і кольору продукту.

Для екстрагування біологічно активних речовин арніки використовували наступні екстрагенти: воду очищену, водно-спиртові суміш в різних співвідношеннях спирт етиловий – вода (40 % та 70 % спиртом етиловим) та чистим етанолом (96 %). Розміри частинок матеріалу, який екстрагується, повинні бути настільки малі, щоб створити найбільшу поверхню зіткнення з розчинником і найменший шлях для внутрішньої дифузії. Проте не треба припускати переподрібнення матеріалу, а також неоднорідного подрібнення, бо при цьому переподрібнені частинки утворять густий шар, перегороджуючи шлях розчиннику. Виконували однократне настоювання протягом 1 години подрібненої до розміру 1 мм сировини, на кожні 10 г сировини використовували 100 г екстрагенту. Матеріалом досліджень була ЛРС – суцвіття-кошички арніки гірської, зібрані на горі Великий камінь хребта Чорний Діл Путильського району Чернівецької області на висоті 1360 м над рівнем моря є придбані через інтернет-магазин Biosvit.in.ua. Результати проведених досліджень представлені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 – Результати визначення екстрактивних речовин в кошичках арніки гірської *Arnica montana*

№ дослідю	Екстрагент	Вміст екстрактивних речовин, %
1	Вода очищена	12,04
2	Спирт етиловий 40%	14,13
3	Спирт етиловий 70%	18,14
4	Спирт етиловий 96%	18,69

Як видно з таблиці 3.1, найбільшу кількість сухих речовин вдається вилучити концентрованим етиловим спиртом, а 70%-й спирт дещо поступається концентрованому. Мінімальний вихід речовин спостерігається при екстрагуванні водою. Таким чином, прослідковується чітка залежність – зі збільшенням концентрації етанолу в екстрагенті, вміст екстрактивних речовин в одержаному екстракті зростає, що показано на рисунку 3.1. Високий вихід екстрактивних речовин, що вилучаються спиртом, вказує на наявність великої кількості спирторозчинних біологічно активних речовин в сировині, зокрм фенольних сполук). Це вказує на доцільність подальших досліджень для інтенсифікації

процесу екстрагування з метою одержання максимального виходу цінних компонентів з лікарської сировини.

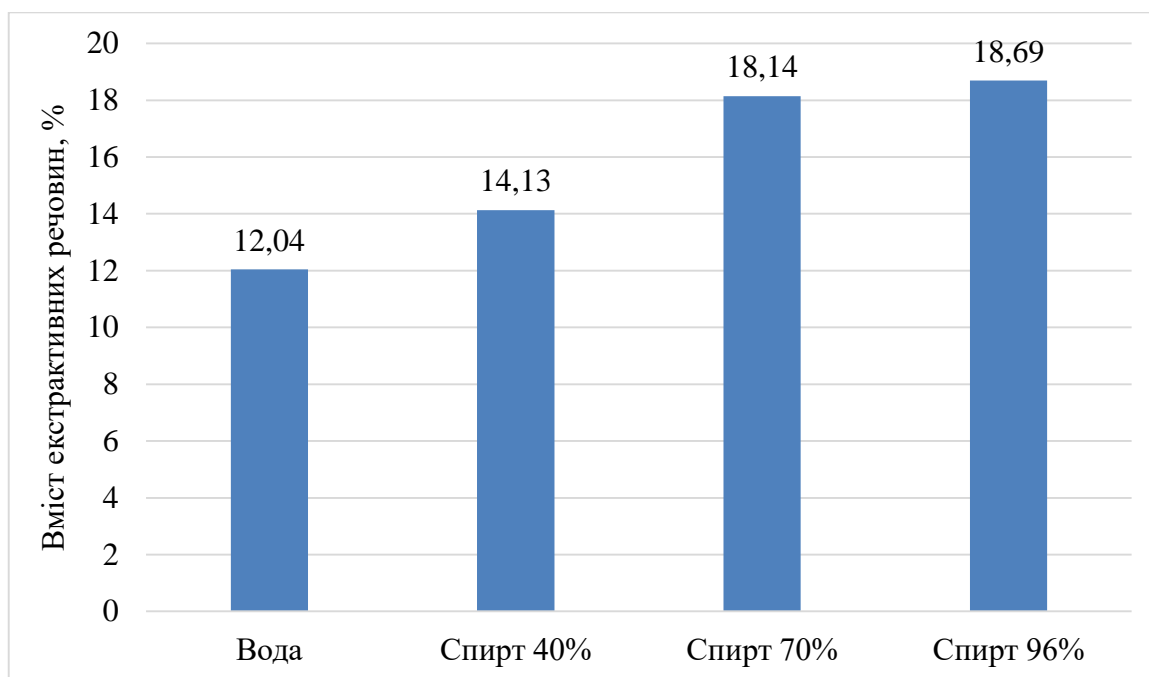


Рисунок 3.1 – Залежність виходу екстрактивних речовин від концентрації екстрагенту

З огляду на близькі результати, одержані при використанні 70%-го та 96%-го екстрагенту та з метою зниження витрат на виробництво екстракту, для наступних досліджень використано 70%-й етанол. Експериментально одержані дані можуть бути використані при розробці технології одержання нової фітокомпозиції з досліджуваної лікарської рослинної сировини.

Сам механізм екстрагування включає в себе проникнення екстракту в пори твердого матеріалу, розчинення там цільових компонентів, перенесення екстрагованих речовин із глибини твердої частинки до поверхні розділу фаз за допомогою молекулярної дифузії або масопровідності й, у подальшому, перенесення речовин від поверхні розділу в глибину екстрагента за допомогою конвективної дифузії.

Підвищення температури зумовлює прискорення процесу дифузії внаслідок прискорення теплового руху молекул і зменшення при цьому в'язкості середовища, що полегшує і прискорює пересування компонента, який екстрагується, і розчинника. Підвищення температури (до 60° C) сприяє також руйнуванню

оболонки клітин рослинної і тваринної сировини. У зв'язку з тим, що сировина містить вітамін С, що руйнується під впливом високих температур, дослідження проведено за кімнатної температури $20 \pm 2^\circ\text{C}$.

Як було помічено, процес вилучення екстрактивних речовин з рослинної сировини супроводжується процесом її замочування та набухання. Водопоглинання, або здатність матеріалу вбирати і утримувати в собі воду, визначається у відсотках. Це значення показує відношення маси води, яку поглинає матеріал, при максимальному насиченні рідиною, до маси повністю сухого матеріалу. Тому було проведено ряд досліджень з визначення кінетики поглинання екстрагенту в залежності від співвідношення екстрагенту і сировини. На рис. 3.2 зображено графік залежності водопоглинальної здатності сировини з розмірами частинок 1 мм від тривалості процесу екстрагування водно-спиртовою сумішшю 70 %об та водою.

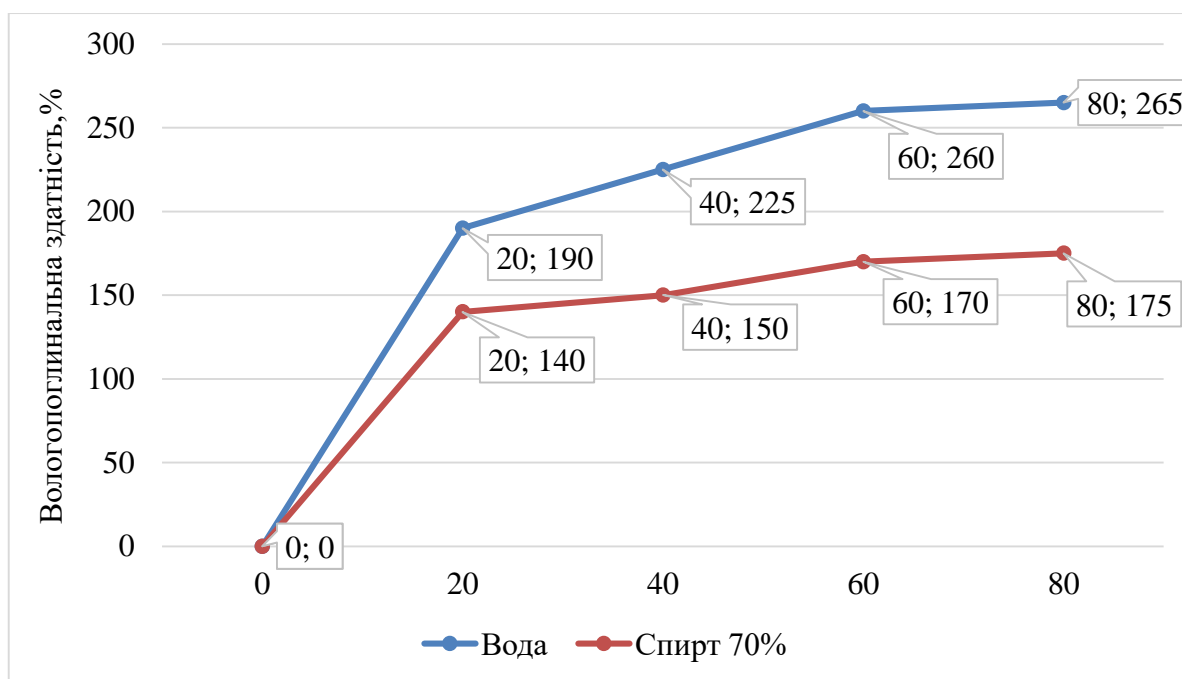


Рисунок 3.2 – Залежність водопоглинальної здатності сировини від тривалості процесу екстрагування

Виходячи з графіку 3.2, процес набухання триває близько 60 хв. Надмірна тривалість процесу (>80 хв) сприятиме вилученню супутніх сполук, швидкість дифузії яких значно менша, ніж у біологічно активних речовин.

Важливим параметром технології екстрагування є оптимальне співвідношення розчинника й сировини, що надходять на екстрагування. Збільшення кількості розчинника сприяє повнішому добуванню речовин, які екстрагуються, але може екстрагувати небажані домішки. Крім того, концентрація екстрагованої речовини в екстрагенті при цьому буде невисокою, що робить важким їхній наступний розподіл. Занадто малі кількості розчинника, що подається на екстрагування, призведуть до неповного добування продукту із сировини, що економічно недоцільно.

Швидкість екстрагування визначається рушійною силою процесу, сумарним опором на всіх стадіях, співвідношенням маси екстрагента і рідини у твердій фазі, які можна регулювати шляхом зміни гідромодуля. При збільшенні гідромодуля зростає рушійна сила процесу, але одночасно утруднюється і дорожчає подальше виділення цільового компонента. Вплив гідромодулю на ефективність вилучення БАР із сухої рослинної сировини наведено в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 – Вилучення БАР арніки гірської за різних значень гідромодуля

Гідромодуль	Показник	
	Концентрація фенольних речовин, %	Вміст аскорбінової кислоти, мг/100 мл
1:10	13,64	597,04
1:20	12,20	421,65
1:30	8,80	395,98

Гідромодуль 1:10 створює достатні гідродинамічні умови, які сприяють повноцінному виходу БАР в екстрагент, тому збільшувати обсяги екстрагенту недоцільно. Подальше збільшення порцій екстрагента призводить до значного збільшення виходу готового продукту, однак погіршує його біологічну цінність.

3.2 Математичне моделювання процесу екстрагування арніки гірської

Для математичного опису процесу екстрагування було запропоновано математичну модель, в основі якої лежать рівняння регресії, побудовані на

основі методу планування багатофакторного експерименту. При цьому для дослідження було обрано такі основні показники процесу:

t – температура екстрагування, °С;

τ – тривалість екстрагування, хв;

Гідромодуль (співвідношення твердої і рідкої фаз) за результатами попередніх досліджень становить 1:10.

Швидкість перемішування $const$ 100 об/хв.

Параметр оптимізації Y – вміст екстрактивних речовин в екстракті, %

Визначення коефіцієнтів нелінійних рівнянь регресії здійснювалося шляхом побудови матриці планування, де було визначено кількість досліджень і межі зміни факторів. У результаті проведених досліджень і регресійного аналізу отримано рівняння регресії, які в натуральному вигляді представлені таким чином.

Для розрахунку коефіцієнтів регресії всі фактори варіюють тільки на двох рівнях, що відповідають значенням кодованих змінних $+1$ і -1 . При двох рівнях факторів їхнього значення відповідають верхній і нижній границям інтервалу варіювання. У матриці планування фактори записуються в кодованому виді. Матриця планування експерименту (таблиця 3.3) – це таблиця кодованих значень варійованих факторів, що включає умови проведення експериментів відповідно до обраного плану.

Таблиця 3.3 – План ПФЕ 2^2 моделювання процесу екстрагування арніки

№	Змінні фактори в кодованих змінних		Змінні фактори в натуральних величинах		Параметр оптимізації
	X_1	X_2	t	τ	
1	+	-	40	30	16,44
2	-	+	20	90	14,16
3	+	+	40	90	18,14
4	-	-	20	30	12,50

Основний рівень для фактору X_1 становить 30 °С, інтервал варіювання 10 °С; основний рівень для фактору X_2 60, інтервал варіювання 30 хв.

Одержані згідно матриці експерименту зразки зображені на рисунку 3.3.



Рисунок 3.3 – Експериментальні зразки

Розраховують середнє значення вихідної змінної по рядках матриці:

$$y = \frac{1}{m} \sum_{k=1}^m y_{uk} \quad (3.1)$$

$$y = (16,44+14,16+18,14+12,50) / 4 = 15,31$$

Розраховують коефіцієнти рівняння регресії

$$b_i = \frac{1}{N} \sum_{u=1}^N x_{iu} \cdot y_u; \quad i = 0, n \quad (3.2)$$

Множник x_{iu} представляє собою знаки у відповідних стовпчиках факторів (індекс i) та рядках (індекс u) матриці планування:

$$b_0 = (16,44+14,16+18,14+12,50) / 4 = 15,31,$$

$$b_1 = (16,44-14,16+18,14-12,50) / 4 = 7,92,$$

$$b_2 = (16,44+14,16-18,14-12,50) / 4 = -0,04.$$

Одержане безрозмірне рівняння регресії набуває вигляду:

$$y = b_0 + \sum_{i=1}^n b_i x_i \quad (3.3)$$

$$Y = 15,31 + 7,92x_1 - 0,04x_2$$

Результати апроксимації наведені в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4 – Результати апроксимації $y=a+bx$

i	x_i	y_i	ω_i	$y_i, \text{расч.}$	Δy_i	$S_{x_i}(x_i)$
1	30	16.44	1	14.5	-1.97	± 122
2	90	14.16	1	16.1	1.99	± 122
3	90	18.14	1	16.1	-1.99	± 122
4	30	12.5	1	14.5	1.97	± 122

З урахуванням отриманої залежності визначено, що найбільш прийнятними технологічними режимами процесу є:

- температура процесу $t = 20...30$ °С;
- тривалість процесу $\tau = (1,0-1,1) \cdot 60$ хв;
- гідромодуль $q = 1: 10$;
- екстрагент спирт етиловий 70%.

3.3 Визначення вмісту біологічно активних речовин в екстракті арніки гірської

Метою наступного етапу роботи було визначити в кошичках *A. montana* L. вміст біологічно активних речовин: флавоноїдів, дубильних речовин, вітаміну Е та аскорбінової кислоти, каротиноїдів, а також загальної антиоксидантної активності (АОА) витяжок з кошичків та порівняти одержані дані з даними інших авторів.

Біологічно активні речовини(БАР) – це неорганічні і органічні сполуки, що містяться в рослинних клітинах у незначних кількостях, мають високу активність, відносяться до продуктів первинного або вторинного біосинтезу та приймають участь у біохімічних процесах в рослинному організмі. За рахунок вмісту в рослинах біологічно активних речовин вони набувають лікувальних властивостей і використовуються у медицині для лікування захворювань різних систем і органів, як окремо у вигляді лікарської рослинної сировини так і у складі лікарських засобів, фітопрепаратів. На накопичення діючих речовин в рослині впливають різні

чинники у тому числі і екологічні, такі як вміст вологи, освітленість, температура, ґрунт і багато інших.

Визначення вмісту хлорофілів та каротиноїдів проводили в загальному екстракті пігментів без попереднього їх розділення, вимірюючи оптичну густина, та розраховували за відповідними формулами Хольм-Веттштейна [28]. Кількісне визначення АскК, дубильних речовин, флавоноїдів проводили методами водного титрування з 2,6-дихлорофеноліндофенолом натрію, перманганатометрії, прямої спектрофотометрії, відповідно [28]. Загальну антиоксидантну активність визначали за допомогою реактиву DPPH ($C_{34}H_{45}N_5O_6$, 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) методом Gao et al. у модифікації Budzianowski, Budzianowska. АОА обчислювали у відсотках у перерахунку на мг сировини. Результати опрацьовували статистично, визначаючи $M \pm m$ [28]. Опис екстракту наведений в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5 – Опис екстракту арніки гірської *Arnica montana*

Показник	Значення
Опис	
Зовнішній вигляд	Однорідна рідина; допускається незначний осад чи опалесценція, яка не впливає на якість продукції
Колір	Темно-бурий
Запах	Легкий, характерний для рослини
Розчинність	Легко у воді, спирті, гліцерині
Вміст БАР [28]	
Аскорбінова кислота, мг/100 мл	597,04
Дубильні речовини, %	4,40
Каротиноїди та хлорофіли, мг%	93,70
Флавоноїди, % в перерахунку на кверцетин	13,64
Загальна антиоксидантна активність, %	38,46
Ідентифіковані кверцетин, рутин, кверцитрин, кемпферол, лютеолін, апігенін	

Результати досліджень свідчать про наявність у кошичках арніки гірської значного переліку біологічно активних речовин: каротиноїдів, флавоноїдів, дубильних речовин, вітаміну С.

Відомо, що всі рослини мають здатність синтезувати та акумулювати АскК у нефотосинтезуючих та фотосинтезуючих тканинах. Рівень вмісту аскорбінової кислоти, показаний нами в кошичках арніки, є високим у порівнянні з іншими видами рослин.

Вважають, що антиоксидантна дія АскК пов'язана з декількома механізмами – з безпосереднім зв'язуванням різних радикалів та активних молекул та опосередкованим впливом. АскК є первинним антиоксидантом, який реагує головним чином з гідроксильними радикалами, супероксидом і синглетним киснем. Аскорбат є також вторинним антиоксидантом, який відновлює окиснену форму токоферолу.

Вміст дубильних речовин, виявлений нами у кошичках арніки (табл. 3.3), є оптимальним для всмоктування у кишково-шлунковому тракті та виявлення ними фізіологічної активності – захищати слизові оболонки, шкіру, нервові закінчення, хоча і значно нижчий, ніж показаний іншими авторами [29].

Вміст суми флавоноїдів у дослідженій ЛРС у перерахунку на кверцетин виявлений нами значний (13,64%) і середній порівняно з тим, що був показаний іншими дослідниками [17], в той час вміст інших БАР не відрізнявся.

Крім того, показник АОА підтверджує цінність арніки гірської у якості засобу, який має антиоксидантні властивості. На нашу думку, зважаючи на можливість негативного впливу витяжок з арніки при пероральному вживанні, найбільш перспективним є подальше вивчення безпечних доз вживання рослини, а також з метою створення і використання ЛЗ екзогенно.

Рекомендації застосування арніки у косметичних та терапевтичних засобах:

- доглядова косметика за шкірою навколо очей (набряки, темні кола);
- косметика для догляду за куперозною шкірою та розацеа різних форм;
- противарикозні засоби;
- лікування порожнини рота та ясен (стоматити, гінгівіти, пародонтози, у тому числі у діабетиків);
- кровоспинні засоби;

- засоби для проблемної шкіри з частими запаленнями, фурункульозі, застійні запальні елементи;
- терапевтичні засоби для лікування герпесу;
- засоби, що покращують кровообіг, зміцнюють судини;
- терапевтичні засоби при забоях садна, гематомах;
- у терапії целюліту як лімфодренажний засіб;
- Антисептичні, антибактеріальні засоби;
- догляд за шкірою голови (себорея, лупа), зміцнення волосся;
- терапевтичні засоби при опіках для стимуляції загоєння ран (грануляції тканин);
- терапевтичні засоби після пластичних операцій та мезотерапії
- креми, як профілактика утворення судом та зняття м'язової втоми;
- усунення попрілоостей та висипу, у тому числі пролежні або пелюшковий дерматит.

Протипоказання: індивідуальна нестерпність рослини.

Рекомендоване дозування: 0,2 – 2% для незмивних засобів, 3,0 – 8,0 для змивних засобів.

Спосіб введення в рецептуру:

- додавати в жиророзчинні/олійні продукти
- додавати в теплу емульсію крему при температурі не більше 40°C.

Зберігання: у прохолодному та темному місці за температури від -10 °C до +25 °C (що нижча температура зберігання, тим довше термін придатності)

РОЗДІЛ IV

ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА

4.1 Опис інноваційної апаратурно-технологічної схеми

Принципова технологічна схема процесу виробництва екстракту арніки представлена на рисунку 4.1.

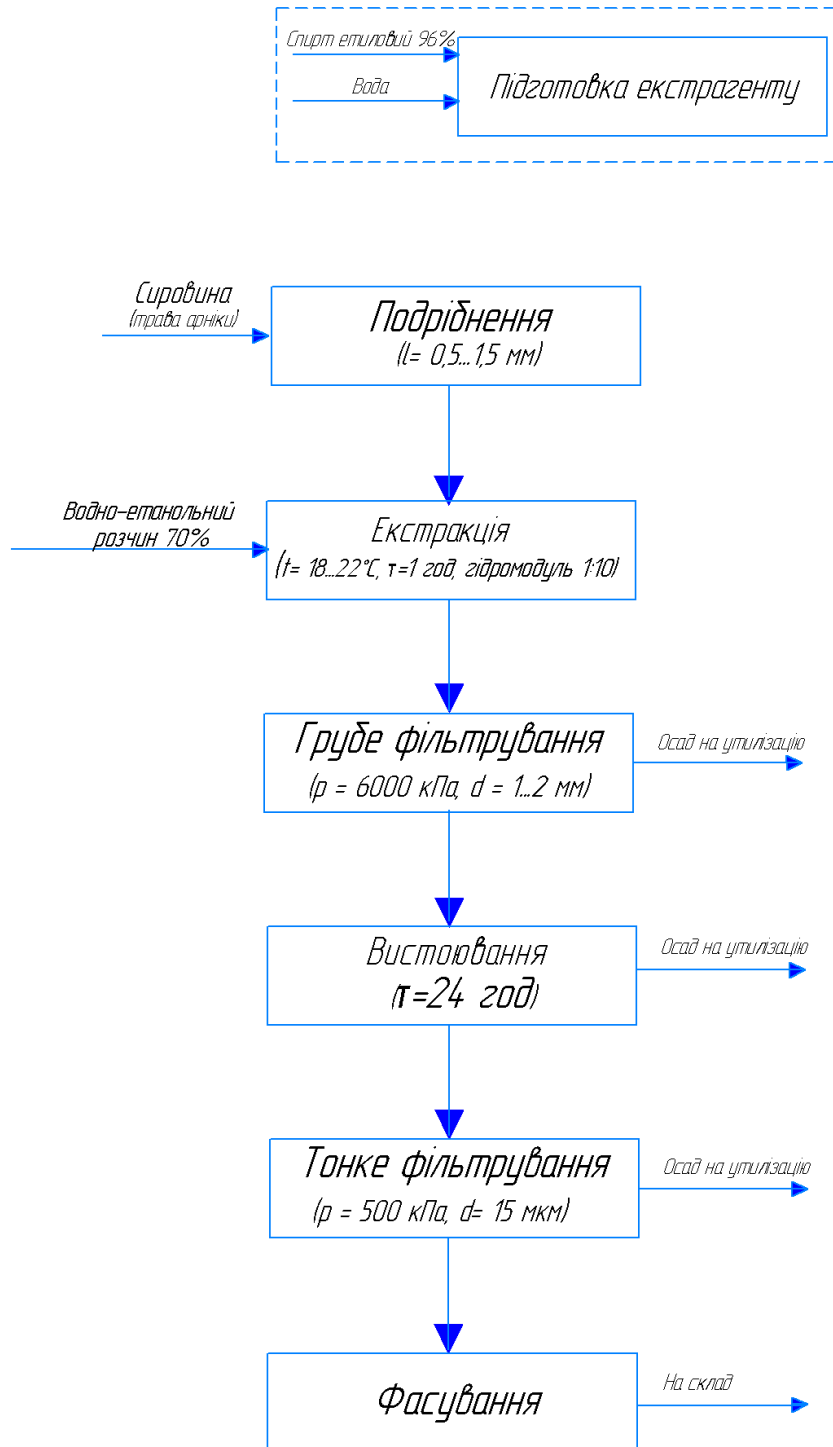


Рисунок 4.1 – Принципова технологічна схема

Перколяція (від лат. percolatio – проціджування крізь), тобто проціджування екстрагенту крізь рослинний матеріал з метою одержання витяжки розчинних в екстрагенті речовин. Процес проводиться в ємкостях різної конструкції, названих перколяторами-екстракторами.

Вони можуть бути циліндричної або конічної форми, із паровою оболонкою в або без неї, що перекидаються і саморозвантажуються, виготовлені з нержавіючої сталі, алюмінію, лудженої міді та інших матеріалів. У нижній частині перколятора є перфорована сітка, на якій розташовують фільтрувальний матеріал і завантажують сировину. Циліндричні перколятори зручні в роботі при вивантаженні сировини, конічні – забезпечують більш рівномірне екстрагування

Подрібнення сировини. Ступінь подрібнення – одна з найважливіших технологічних властивостей, що впливає як на густину, коефіцієнти поглинання і набухання ЛРС, так і на швидкість дифузії та повноту вилучення екстрактивних речовин

Метод перколяції включає три стадії, які послідовно проходять одна за одною:

1. замочування сировини (набухання сировини),
2. настоювання,
3. власне перколяція.

Замочування (набухання). Для замочування використовують від 50 до 100 % екстрагенту відносно маси сировини. Після перемішування сировину залишають на 2 - 3 год. у закритій ємкості. За цей час екстрагент проникає між частинками рослинного матеріалу та усередину клітин, сировина набухає, збільшуючись в об'ємі. При цьому відбувається розчинення діючих речовин усередині клітини.

У виробничих умовах замочування може бути поєднане з настоюванням, але якщо сировина здатна сильно набухати, стадію замочування обов'язково проводять в окремій ємкості, тому що внаслідок значного збільшення об'єму матеріалу в перколяторі сировина може сильно спресуватися і не пропустити екстрагент.

Настоювання – друга стадія процесу перколяції. Набухлий або сухий матеріал завантажують у перколятор на перфороване дно з оптимальною щільністю, щоб у сировині залишалось якнайменше повітря. Зверху накривають фільтрувальним матеріалом, притискають перфорованим диском і заливають екстрагентом так, щоб максимально витиснути повітря. Можливе завантаження матеріалу в мішок із фільтрувального матеріалу, який заповнює весь об'єм перколятора.

У верхній частині мішок зав'язують і кладуть тягар. Сировину заливають екстрагентом до утворення «дзеркала», товщина шару якого над сировиною має дорівнювати 30 - 40 мм, і проводять настоювання 24 - 48 год., протягом яких буде досягнута рівноважна концентрація. Для багатьох видів сировини час настоювання може бути скороченим внаслідок особливостей її морфолого-анатомічної будови.

Власне перколяція – безперервне проходження екстрагента через шар сировини та збір перколяту. При цьому зливання перколяту та одночасна подача зверху екстрагента проводяться зі швидкістю, що не перевищує $1/24$ або $1/48$ (для великих виробництв) робочого об'єму перколятора за 1 год. При цьому насичена витяжка витісняється з рослинного матеріалу потоком свіжого екстрагента, і утворюється різниця концентрацій речовин, що екстрагуються, у сировині і екстрагенті. Швидкість перколяції повинна бути такою, щоб встигала відбутися дифузія екстрагованих речовин у витяжку.

При одержанні екстрактів у промисловості для максимальної інтенсифікації екстрагування в процес перколяції вносять зміни. Часто замість звичайної перколяції використовують настоювання, циркуляцію та їх поєднання.

Очищення екстрактів проводять відстоюванням при температурі не вище 10 °С до одержання прозорої рідини. При цій температурі зменшується розчинність екстрагованих речовин і тому надалі, у процесі зберігання екстрактів при температурі 15 °С, імовірність появи осаду незначна. Після відстоювання понад добу проводять фільтрування декантацією (тобто без скаламучування) осаду).

Завершальною стадією процесу одержання препаратів із сировини з клітинною структурою є фільтрація. Для фільтрування використовують різні фільтри, крім тих, які працюють під вакуумом, оскільки в них проходить інтенсивне випаровування спирту.

Вибір екстрагента. Для забезпечення повноти вилучення діючих речовин і максимальної швидкості екстрагування до екстрагента висувають такі вимоги: селективність (вибіркова розчинність); хімічна і фармацевтична індиферентність; мала токсичність; доступність.

Спирт як екстрагент:

— є розчинником багатьох сполук, що не вилучаються водою, наприклад жирів, алкалоїдів, хлорофілу, глікозидів, ефірних масел, смол та ін.;

— має антисептичні властивості (у спирто-водних розчинах з концентрацією понад 20 % не розвиваються мікроорганізми та цвіль);

— чим міцніший спирт, тим менш можливі в його середовищах гідролітичні процеси. Спирт інактивує ферменти;

— достатньо леткий, тому спиртові екстракти легко згущуються і висушуються до порошкоподібних речовин.

— є лімітованим продуктом, відпускається фармацевтичним виробництвом за встановленим порядком;

— значно важчий ніж вода, проникає крізь стінки клітин, віднімаючи воду в білків та слизуватих речовин, перетворюючи їх на осад, що закупорюють пори клітин, а відтак погіршує дифузію. Чим нижча концентрація спирту, тим легше він проникає всередину клітин;

— фармакологічно неіндиферентний; проявляє як місцеву, так і загальну дію, що необхідно враховувати при виробництві екстрактів;

— вогнебезпечний.

Отже, спирт як екстрагент, має ширший діапазон вилучення БАР порівняно з водою, причому його екстрагуюча здатність залежить від концентрації. При екстрагуванні етанолом з концентрацією не менше 70 % одержують екстракти, вільні від біополімерів (білків, слизу, пектинів).

4.2 Розрахунок матеріального балансу

Матеріальний баланс складається на одну серію продукції за об'єктивними результатами запропонованого рівня технології виготовлення продукції. Завдяки матеріальному балансу розраховуються основні технічні та економічні показники виробництва, такі, як регламентовані норми витрат сировини, матеріалів, напівпродуктів та енергоресурсів на одиницю фармацевтичної продукції.

У прибутковій частині балансу зазначається кількість матеріалів, уведених у виробництво, а у видатковій частині — кількість отриманих матеріалів і витрат. У підсумку прибуткова і видаткова частини балансу повинні становити однакові суми. Складається матеріальний баланс як для технологічного процесу загалом, так і на кожен окрему стадію або технологічну операцію (постадійний матеріальний баланс). Він може охоплювати всі матеріали (загальний, сумарний баланс) або кожний окремий компонент.

Маса вихідної сировини, що підлягає екстракції становить 414 кг. Приймаємо, що витрати сировини становлять 2%, тоді кількість подрібненої сировини становить 405,72 кг.

Таблиця 4.1 – Матеріальний баланс стадії подрібнення

Прихід, кг	Кількість, кг	Витрата	Кількість, кг
Вихідна сировина	414	Подрібнена сировина	405,72
		Витрати	8,28
Разом	414	Разом	414

Гідромодуль процесу – 10, Отже для екстракції потрібно взяти:

$$405,72 \times 10 = 4057,20 \text{ кг етанолу.}$$

1 м³ етанолу містить 0,1 м³ води і 0,9 м³ чистого етанолу.

Густина етанолу 790 кг/м³, $\rho(\text{H}_2\text{O}) = 1000 \text{ кг/м}^3$. Густина розчину становить:
 $0,7 \times 790 + 0,3 \times 1000 = 853 \text{ кг/м}^3$.

Вилучені екстрактивні речовини заміщуються на етанол кількістю 18,14 кг. В результаті екстракції утворився розчин, що містить 500,25 кг води, 3556,95 кг етанолу і 18,14 кг екстрактивних речовин і разом 4075,34 кг.

Таблиця 4.2 – Матеріальний баланс стадії настоювання

Прихід, кг	Кількість, кг	Витрата, кг	Кількість, кг
Маса в перколяторі в тому числі:	4462,92	Маса в перколяторі в тому числі:	4391,43
Подрібнена сировина	405,72	Подрібнена сировина	397,60
Етанол 70% в тому числі:	4057,20	Етанол 70% в тому числі:	3993,83
-етанол	3556,95	- екстракт	17,78
-вода	500,25	- етанол	3485,81
		- вода	490,24
		Втрати	71,49
Разом:	4462,92	Разом:	4391,43

Таблиця 4.3 – Матеріальний баланс стадії грубого фільтрування

Прихід, кг	Кількість, кг	Витрата, кг	Кількість, кг
Маса в перколяторі в тому числі:	4391,43	Залишок маси в перколяторі	389,65
Подрібнена сировина	397,60	Розчин екстракту у бак- відстійник	4286,19
Етанол 70% в тому числі:	3993,83	в тому числі:	17,42
- екстракт	17,78	- екстракт	3416,09
- етанол	3485,81	- етанол	480,43
- вода	490,24	- вода	
		Втрати	87,47
Разом:	4373,66	Разом:	4286,19

Залишок маси в перколяторі після стадії фільтрації у вигляді відпрацьованої рослинної сировини масою 389,65 кг виводять з виробництва на утилізацію.

Таблиця 4.4 – Матеріальний баланс стадії вистоювання

Прихід, кг	Кількість, кг	Витрата, кг	Кількість, кг
Розчин екстракту у бак-відстійник в тому числі:	3913,94	Розчин екстракту на фільтрацію	3835,66
- екстракт	17,42	в тому числі:	
- етанол	3416,09	- екстракт	17,07
- вода	480,43	- етанол	3347,77
		- вода	470,82
		Втрати	78,28
Разом:	3913,94	Разом:	3835,66

Таблиця 4.5 – Матеріальний баланс стадії тонкого фільтрування

Прихід, кг	Кількість, кг	Витрата, кг	Кількість, кг
Розчин екстракту на фільтрацію	3835,66	Розчин екстракту після фільтрації	3758,93
в тому числі:		в тому числі:	
- екстракт	17,07	- екстракт	16,72
- етанол	3347,77	- етанол	3280,81
- вода	470,82	- вода	461,40
		Втрати	76,73
Разом:	3835,66	Разом:	3758,93

Таблиця 4.6 – Матеріальний баланс стадії фасування

Прихід, кг	Кількість, кг	Витрата, кг	Кількість, кг
Розчин екстракту після фільтрації	3758,93	Фасований екстракт	3683,75
в тому числі:		Втрати	75,18
- екстракт	16,72		
- етанол	3280,81		
- вода	461,40		
Разом:	3758,93	Разом:	3683,75

4.3 Розрахунок та підбір основного технологічного обладнання

Перколятор [30] застосовується для отримання екстрактів на водній або спиртовій основі переважно з рослинної сировини. Отримані екстракти можуть бути кінцевим продуктом або використовуватися для подальшого перероблення.

Вони можуть бути циліндричної та конічної форми, з паровою сорочкою або без неї, що перекидаються та саморозвантажуються (рисунок 4.2), зроблені з нержавіючої сталі, алюмінію, лудженої міді та інших матеріалів.

Зверху перколятори закривають кришкою, що має один або кілька патрубків для введення екстрагента, виведення відпрацьованої пари з парової сорочки і т. д. Внизу зі спускним краном.

Перколятори мають фальшиве дно, на яке поміщається фільтруючий матеріал (мішковина, полотно, деревна стружка) та завантажуються сировина. Циліндричні перколятори зручні в роботі при завантаженні та вивантаженні сировини, конічні - забезпечують більш рівномірне екстрагування та отримання за той же період витяжки, більш збагаченої діючими речовинами.

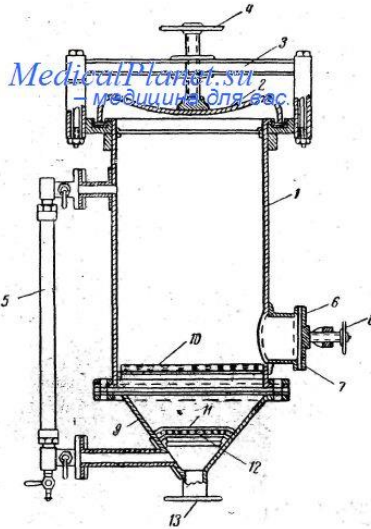


Рисунок 4.2 – Перколятор

Перколятор складається з корпусу 1; сталевій паровій сорочці 2 з патрубками для входу пари в сорочку 3 і 6 та патрубком для виходу конденсату 4; завантажувального люка 5; опорних лап 7; фальшивого днища 8; барботера 9; патрубка для випуску 10 перколята; гільзи для термометра 11; патрубка для пари 12; патрубка для стисненого повітря 13; патрубка для наповнення перколятора розчинником 14; люка для вивантаження матеріалу 15.

Молоткова дробарка [31]. Залежно від структури і фізико-хімічних властивостей харчового продукту вибирають і відповідні види подрібнення: для рослинної сировини – розтирання, різання, удар.

В цих дробарках за один цикл досягається висока ступінь подрібнення матеріалів (коріння і стебла рослинної сировини, цукор, сіль тощо). В молотковій дробилці матеріал поступає зверху і дробиться на льоту ударами молотків 1, шарнірно підвішених за допомогою стержнів 2, до ротора 3, що швидко обертається. Дроблення матеріалу відбувається також при ударах шматків матеріалу, що відкидаються молотками, об плити 7, якими оснащений кожух 5. Для виготовлення молотків використовують зносостійку сталь. Диски поміщені в кожусі 5, що оснащений плитами 7, з внутрішньої рифленою поверхнею і змінним ситом 6.

Матеріал, що підлягає подрібненню, потрапляє із завантажувальної лійки в камеру подрібнення і подрібнюється ударами молотків, що обертаються зі

швидкістю 3 : 70 м/с. об рифлену поверхню плит, а також тертям між молотками. Ступінь подрібнення регулюється розміром отворів сита.

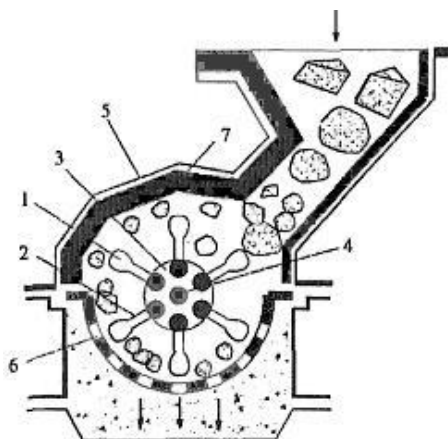


Рисунок 4.3 – Молоткова дробарка

Рамний прес-фільтр [32] відноситься до фільтрів періодичної дії, що працюють під тиском. Напрями сили тяжкості та руху фільтрату в них взаємно перпендикулярні.

Фільтр являє собою збірку з плит, що чергуються, і рам, між якими закріплюється фільтрувальна тканина. Плити мають вертикальні рифлення, що запобігають прилипанню фільтрувальної тканини до плит і забезпечують дренаж фільтрату. Порожниста рама прес-фільтру поміщається між двома плитами, утворюючи камеру для осаду. Отвори в плитах та рамах збігаються, утворюючи канали для проходу суспензії, фільтрату та промивної рідини. Між плитами та рамами затискаються фільтрувальні перегородки. Стиснення плит і рам проводиться за допомогою гвинтового або гідравлічного затискача. Для отримання осаду необхідно послабити затискач і розсунути плити і рами.

На стадії фільтрування суспензія каналами розподіляється по камерах всередині рам. Під тиском рідина проходить через фільтрувальні перегородки і, рухаючись по жолобках рифлень плит вниз, виходить у результаті через отвори в плитах канал фільтрату. Після заповнення камер рам осадом припиняють подачу суспензії і замість неї подають промивну рідину. Після закінчення промивання осад зазвичай продувають стисненим повітрям видалення залишків промивної рідини. Видалення осаду проводять вручну, розсунувши плити та рами.

До переваг прес-фільтрів відносяться велика площа поверхні фільтрування, можливість проведення процесу при високих тисках (до 1,5 МПа), простота конструкції, відсутність рухомих частин, можливість відключення окремих несправних плит закриттям вихідного каналу. Подача суспензії прес-фільтр за допомогою плунжерного насоса дозволяє проводити фільтрування при постійній швидкості, при цьому зростає тиск (рушійна сила).

Недоліками є ручне обслуговування, неможливість фільтрування густих суспензій через швидке заповнення рам осадом.

Прес-фільтри [32] зазвичай застосовують для ретельного очищення тонких суспензій з невисоким вмістом твердої фази, використовуючи при цьому фільтрувальну тканину з дрібними порами. Гідравлічний опір такої фільтрувальної перегородки досить великий, незважаючи на це продуктивність фільтра залишається хорошою через високу рушійну силу і велику площу поверхні фільтрування.

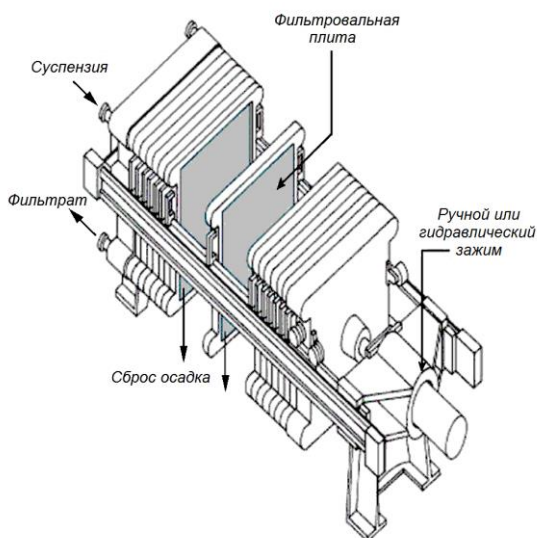


Рисунок 4.4 – Рамний прес-фільтр

Центрифуга [33]. За величиною фактора розділення Fp , центрифуги умовно поділяють на три класи: тихохідні ($Fp < 1000$), швидкісні ($1000 \leq Fp \leq 5000$), високошвидкісні, або надцентрифуги ($Fp > 5000$); за технологічним призначенням: фільтруючі, відстійні, комбіновані; за способом вивантаження осаду із ротора: ручні, гравітаційні, інерційні з пульсуючими поршнями, шнеками, ножами і

скребками; за характером розміщення вала, на якому закріплюється ротор: з вертикальним і горизонтальним розміщенням вала. Центрифуги з вертикальним валом залежно від розміщення опори вала можуть бути підвісними, коли опора розміщена вище центра тяжіння ротора, а ротор закріплений внизу вала, і центрифуги, ротор яких розміщений на верхньому кінці вала. В харчовій промисловості переважно використовуються фільтруючі і відстійні центрифуги. При цьому частіше всього переробці підлягають системи, які складаються з двох компонентів: рідкого і твердого, або двох рідких, які взаємно нерозчинні й мають різну густину.

Прикладом фільтруючої центрифуги є автоматична центрифуга циклічної дії типу ФПН-1251Л-02. Центрифуга ФПН-1251Л-02 складається із ротора 12 підвішеного на валу 6 в верхній опорі, п'ятишвидкісного асинхронного електродвигуна 3, механізму зрізу 2, пристрою для промивання 1, підвісної головки 5, пульта керування 7, розподільчого диска 10, кожуха 11, станини 13, труби для підведення води 15, патрубка для відведення утвореної пари 16, труби для підводу пари 17 і пневмоциліндра заслінки лотка 20.

Працює центрифуга наступним чином. При досягненні частоти обертання ротора 23 с^{-1} відкривається шиберна заслінка і розчин лотком 19 поступає в ротор центрифуги. Після завантаження ротора до заданого об'єму датчик 9 завантаження дає команду на закриття шиберної заслінки. Потім вал електродвигуна набирає максимальну частоту обертання 150 с^{-1} , при якій здійснюється фуговка розчину, тривалість якої регулюється реле часу.

Після закінчення фуговки включається електромагнітний клапан, і вода поступає в пристрій для промивання. Одночасно сегрегатор 18 переключається на відведення осаду.

Після промивання і пропарювання відбувається переключення електродвигуна на меншу швидкість, і центрифуга починає гальмуватися. При частоті обертання ротора 5 с^{-1} вмикається механічне гальмо 4 і електродвигун вимикається, а потім перемикається на зворотне обертання ротора.

При досягненні ротором частоти обертання $7 \dots 10 \text{ с}^{-1}$ піднімається запірний конус 14 і до шару осаду пневмоциліндром 8 підводиться ніж. По вертикалі ніж переміщується від електродвигуна. Після закінчення вивантаження механізм зрізу займає початкове положення, запірний конус опускається, сита промиваються водою і починається наступний цикл роботи.

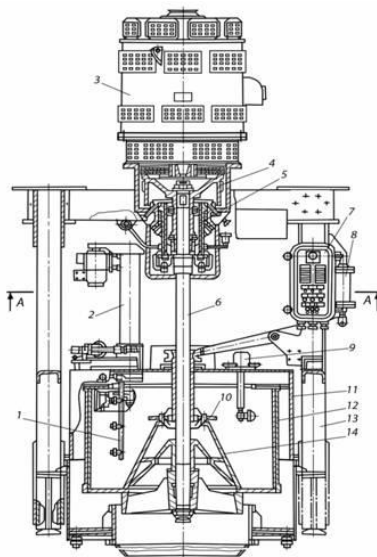


Рисунок 4.5 – Автоматична центрифуга ФПН-1251Л-02:

Автомат розливу XRB-6 [34] є розливною машиною карусельного (роторного) типу сконструйованою для автоматичного розливу в скляні та пластикові ПЕТ пляшечки рідин.

Технічною особливістю даного автомата розливу є розлив води за рівнем без відкачування повітря з тари. Налив рідини відбувається під час одного повороту колони автомата розливу.

Автомат розливу XRB-6 ідеально підходить для застосування в харчовій промисловості для розливу води, рідин з невисоким вмістом цукру та ін.

Автомат розливу XRB-6 складається із зварної основи, на якій встановлені вузли приводу, розливний стіл, кронштейни захисних кожухів, а також корпусу, на якому встановлена карусельна частина машини розливу. Основними складовими вузлами частин автомата розливу, що обертаються, є: купажна ємність (бак) для прийому рідини з розливними головками і поплавцями, які регулюють рівень рідини, а також вузол основного колеса з встановленими на ньому підйомними

плунжерами. Рідина надходить в автомат розливу знизу, а повітря по трубках, які розміщені зверху частини автомата розливу, що обертається. Захисні екрани, розташовані на рухомих частинах та передній панелі автомата розливу, виготовлені із високоякісної нержавіючої сталі. На їх кронштейнах встановлені механізми керування. З лівого боку автомата розливу XRB-6 встановлена панель контролю та регулювання пневматичної системи. Це розташування відповідає лівому виконанню машини. Можливе інше розташування панелі керування.

Всі деталі, що стикаються з продуктами та їх компонентами, виготовлені з нержавіючої сталі.

Порожня тара поставляється конвеєром на стіл автомата розливу і вирівнюються за допомогою шнека. притискають головки тари до розливних голівок. Початком процесу розливу є вирівнювання тиску в резервуарі та пляшці. Далі слідує наповнення пляшки кінцевим продуктом. Потім, після повороту каруселі, наповнені пляшки надходять на транспортер, що зазвичай веде до закупорювальної машини.

Стандартна комплектація автомата розливу XRB-6 підготовлена для розливу рідини в тару, ємність якої міститься в технічних характеристиках.

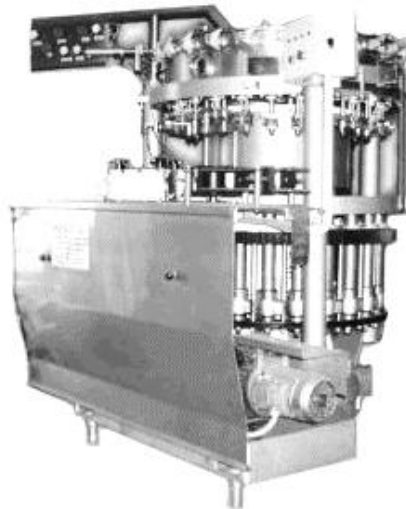


Рисунок 4.6 – Автомат розлива XRB-6

4.4 Розроблення апаратурно-технологічної схеми виробництва

Суцвіття арніки надходять на подрібнення в дробарку 1. З дробарки 1 подрібнена зелень у вигляді м'ятки шнеком 2 подається в перколятор 3. Після

подачі сировини в перколятор 3 насосом 5 з бака 4 подають 70%-вий етиловий спирт.

Стадія настоювання в перколяторі 3 триває 24 години, після завершення процесу екстракції, отриманий екстракт насосом 11 передають на стадію фільтрації в фільтр-прес 12, а відпрацьовану рослинну сировину скидають в прийомний бак 10. Відфільтрований екстракт арніки насосом 13 перекачують в бак-відстійник 14, стадія відстоювання триває 24 год.

Відстояний екстракт череди насосом 15 передають в центрифугу 16, отриманий екстракт проходить лабораторне дослідження на відповідність і насосом 17 готовий екстракт череди подають в фасувальний апарат 18.

4.5 Контроль якості готової продукції

Екстракти – (від латин. Extractum – витяжка) є концентрованими витяжками різної консистенції з рослинної або тваринної сировини.

Вони можуть бути класифіковані в залежності від консистенції на:

- екстракти рідкі (Extracta fluida) екстракти густі (Extracta spissa) та
- екстракти сухі (Extracta sicca);

Або від екстрагенту, що використовується: водні (Extracta aquosa), спиртові (Extracta spirituosa), ефірні (Extracta aetherea), масляні (Extracta oleosa) та отримані за допомогою зріджених газів. Крім того, виділяють стандартизовані екстракти (Extracta standartisata) або екстракти-концентрати.

Рідкі екстракти – це рідкі концентровані водно-спиртові вилучення з ЛРС, які отримують у співвідношенні 1:1. На фармацевтичних підприємствах рідкі екстракти готують по масі (з 1 кг сировини одержують 1 кг рідкого екстракту). Рідкі екстракти бувають лише спиртовими.

Рідкі екстракти знайшли широке поширення фармацевтичної промисловості, т.к. мають такі переваги:

- 1) однакові співвідношення між діючими речовинами, що містяться в лікарській сировині та готовому препараті;
- 2) зручність у відмірюванні в умовах аптек;
- 3) можливість одержання без застосування випарювання дозволяє отримати рідкі екстракти, що містять леткі речовини (ефірні олії).

До недоліків рідких екстрактів відносяться:

- 1) насиченість їх супутніми речовинами, витягнутими з рослинної сировини;
- 2) поява осадів при незначних пониженнях температури або частковому випаровуванні спирту;
- 3) необхідність у герметичному закупорюванні та зберіганні при температурі 15-20°C;
- 4) для отримання рідких екстрактів використовуються великі обсяги екстрагента, які потім упарюють.

Оскільки екстракти є концентрованими вилученнями, то для максимального вилучення БАВ використовують свідомо надмірну кількість екстрагента, яку потім необхідно упарити до співвідношення 1:1 по відношенню до маси сировини. Як екстрагент при виробництві рідких екстрактів зазвичай використовують 50-70% етанол, рідше за інші концентрації.

Стандартизація. У рідких екстрактах вміст діючих речовин визначають інструментальними методами. Кількісні показники деяких рідких екстрактів встановлюють сумою екстрактивних речовин. Проводять перевірку органолептичних ознак, визначають вміст спирту, важких металів, а також точність дозування, мікробіологічну чистоту та щільність екстракту.

Зберігання. Рідкі екстракти зберігають у добре закупорених флаконах при температурі 12-15°C, у захищеному від світла місці [35].

Відсутність мікробної контамінації

Випробування на відсутність мікробного забруднення проводять наступним чином: 10 мл засобу поміщають у колбу і доводять об'єм до 100 мл буферним розчином із натрію хлориду і пептону рН 7,0 та перемішували (зразок № 1).

Для визначення загального числа аеробних мікроорганізмів (ТАМС) по 1 мл випробовуваного зразка №1 вносять в дві чашки Петрі, після чого додають по 20 мл розплавленого і охолодженого до температури 4°C соєво-казеїнового агару.

Для визначення загального числа дріжджових і плісневих грибів по 1 мл випробовуваного зразка №1 вносять в дві чашки Петрі і додають по 20 мл розплавленого і охолодженого до температури 45°C сабуро-декстрозного агару.

Посіви на соєво-казеїновому агарі інкубують протягом 3-5 діб при температурі 30°C, на сабуро-декстрозному агарі 5-7 діб при температурі 20°C.

Для виявлення *Escherichia coli* 10 мл випробовуваного зразка №1 поміщають в 100 мл соєво-казеїнового бульйону, інкубують протягом 18-24 год при температурі 30°C. Після закінчення інкубації струшують колбу і 1 мл її вмісту вносять в 100 мл бульйону Мак-Конкі. Інкубують протягом 24-48 год при температурі 40°C. Після закінчення інкубації пересівають на чашку з агаром Мак-Конкі. Посіви інкубують протягом 36 год при температурі 30°C.

В препараті дозволяється загальна кількість життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше, ніж 10^4 бактерій та не більш, ніж 10^2 грибів в 1 мл. Не дозволяється наявність бактерій *Escherichia coli* в 1 мл і *Salmonella* в 25 мл. Не дозволяється наявність *Staphylococcus aureus* в 1 мл. Не дозволяється наявність *Pseudomonas aeruginosa* в 1 мл толерантних до жовчі грамнегативних бактерій: не більше 10^2 КУО/мл.

Визначення протимікробної та протигрибкової активності екстрактів

Протимікробну та протигрибкову дію екстрактів ЛРС визначають методом дифузії в агар (відомим як метод «колодязів») та методом серійних розведень . (розщеплення резазурину в бульйоні), використовуючи 10 референс-культур та 4 клінічні ізоляти мікроорганізмів, виділених від пацієнтів з інфекціями.

В основному використовують такі референс-культури: *Staphylococcus aureus* ATCC 26923 (F-49), *Staphylococcus epidermidis* 191, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus licheniformis* ВКПМ-7038, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (F-51), *Candida albicans* ATCC 885/653, *Candida albicans* ATCC 668-853; а також клінічні ізоляти: *Staphylococcus aureus* № 142, *Escherichia coli* №5, *Proteus vulgaris* 165, *Candida albicans* №60, *Candida membranifaciens* 117.

Всі клінічні ізоляти є полірезистентними до антибіотиків (multiple drug resistance (MDR)), а саме: *Candida albicans*, резистентних до ністатину (*nis*) та *Candida non-albicans*, резистентних до азолів (кетоконазол - *ket*). Метод дифузії в агар передбачає внесення 50 мкл досліджуваного екстракту у лунку діаметром $5,5 \pm 0,5$ мм, з попередньо нанесеною на пластинку агару (МПА, Сабуро для грибків) суспензію культури мікроорганізму (McFarland 2.0).

Метод серійних розведень (Resazurin Reduction-Based Assay) передбачає внесення в 96-лункову планшетку по 50 мкл поживного середовища (бульйон Мюллера-Хінтона, глюкозний МПА для грибів), 100 мкл досліджуваного екстракту та 50 мл суспензії мікроорганізму (McFarland 2.0), з додаванням 15 мкл 0,02 % резазурину в кожен лунку. При рості культури мікроорганізмів в бульйоні відбувається розщеплення резазурину, що викликає зміну кольору проби із синього на прозору. В тих лунках, у котрих ріст мікроорганізмів пригнічується БАР

екстракту ЛРС чи КБ, росту мікроорганізмів не відбувається, отже колір індикатора зберігається синім. З кожної лунки (96 проб) після 24 годин інкубації проводиться посів на тверде поживне середовище з метою приблизного визначення мінімальної бактерицидної концентрації.

Визначення гострої токсичності

Дослідження гострої токсичності проводиться на щурах з масою тіла у межах 190–220 г. Тестовані екстракти вводять піддослідним тваринам одноразово внутрішньошлунково за допомогою металевого зонда в дозах 5000, 10000 та 15000 мг/кг.

РОЗДІЛ V
РОЗРАХУНОК ЕКОНОМІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ

Вартість сировини для виробництва екстракту арніки наведені в таблиці 5.1

Таблиця 5.1 – Витрати на сировину та основні матеріали

Сировина та матеріали	Норми витрат на 1000 кг	Ціна одиниці сировини, грн./кг	Сума, грн
Кошички арніки	414,00	322,00	133308,00
Спитр етиловий 70%-й	2434,32	210,00	511207,20
Всього			644515,20

Транспортно-заготівельні витрати на сировину та основні матеріали становлять 2%: $644515,20 \cdot 0,02 = 12890,30$ грн./1000кг

Всього по статті витрати становлять: $644515,20 + 12890,30 = 657405,50$ грн./1000кг.

Таблиця 5.2 – Витрати на допоміжні та таропакувальні матеріали

Сировина та матеріали	Од. вим.	Норми витрат на 1 кг	Ціна одиниці, грн.	Сума, грн
Пляшка пластикова коричнева, ємкістю 100 мл	шт	10000	2,00	20000,00
Копачок гвинтовий	шт	10000	0,50	5000,00
Етикетка паперова самоклеїтка	шт	10000	0,50	5000,00
Всього				30000,00

Транспортні витрати на допоміжні та таропакувальні матеріали приймаємо в розмірі 2%, що складає: $30000,00 \cdot 0,02 = 600,00$ грн./1000кг

Отже, витрати становлять: $30000,00 + 600,00 = 30600,00$ грн./100кг

Таблиця 5.3 – Витрати на енергоресурси

Енергоресурс	Одиниця виміру	Норма витрат на 1 т	Ціна, грн	Вартість, грн
Електроенергія	кВт	150	2,50	375,00
Вода холодна	м ³	70	22,00	1540,00
Всього				1915,00

Таблиця 5.4 – Розрахунок основної заробітної плати робітників

Професія	К-ть на зміну	Тарифний розряд	Годинна тарифна ставка, грн	Тривалість зміни, год	Тарифний фонд заробітної плати, тис.грн
Оператор-наладчик лінії	1	5	55,03	12	660,31
Оператор-електрик лінії	1	5	55,03	12	660,31
Оператор-технолог лінії	1	5	55,03	12	660,31
Всього					1980,92

Витрати на утримання та обслуговування обладнання приймаємо у розмірі 200% від основної заробітної плати:

$$1980,92 \cdot 2,00 = 3961,84 \text{ грн/1000 кг}$$

Витрати пов'язані з підготовкою і освоєнням виробництва продукції приймаємо у розмірі 10 % від основної заробітної плати:

$$1980,92 \cdot 0,10 = 198,09 \text{ грн/1000 кг}$$

Загальновиробничі витрати приймаємо в розмірі 300 % від основної заробітної плати робітників:

$$1980,92 \cdot 3,00 = 5942,76 \text{ грн/1000 кг}$$

Виробнича собівартість виробництва 1000 кг спиртового екстракту арніки складає:

$657405,50 + 30600,00 + 1915,00 + 1980,92 + 3961,84 + 198,09 + 5942,76 = 702004,11$ грн./1000 кг

Адміністративні витрати приймаємо в розмірі 2,5% від виробничої собівартості: $702004,11 \cdot 0,025 = 17550,10$ грн/1000 кг

Витрати на збут приймаємо в розмірі 3% від виробничої собівартості: $702004,11 \cdot 0,03 = 21060,12$ грн/1000 кг

Операційні витрати приймаємо в розмірі 1% від виробничої собівартості: $702004,11 \cdot 0,01 = 7020,04$ грн/1000 кг

Повна собівартість виробництва 100 кг спиртового екстракту календули становить: $702004,11 + 17550,10 + 21060,12 + 7020,04 = 747634,37$ грн/1000кг

Таблиця 5.5 –Калькуляція по статтям витрат

№	Статті калькуляції	Витрати на 1000 кг, грн
1	Сировина та основні матеріали	657405,50
2	Допоміжні та таропакувальні матеріали	30600,00
3	Енергоресурси	1915,00
4	Основна заробітна плата робітників	1980,92
5	Витрати на утримування та експлуатацію устаткування	3961,84
6	Витрати пов'язані з підготовкою і освоєнням виробництва	198,09
7	Загальновиробничі витрати	5942,76
Виробнича собівартість		702004,11
1	Адміністративні витрати	17550,10
2	Витрати на збут	21060,12
3	Інші операційні витрати	7020,04
Повна собівартість виробництва		747634,37

Згідно проведеного розрахунку, витрати на виробництво 1000 кг екстракту становлять 747634,37 грн. Оскільки 1000 кг спиртового екстракту арніки – це 10000 одиниць готової продукції, то собівартість 1 пляшечки складе:

$$747634,37 / 10000 = 74,76 \text{ грн.}$$

Оптова ціна підприємства складається з виробничої собівартості, адміністративних витрат, витрати на збут, суми прибутку.

Визначимо суму прибутку, прийнявши рівень рентабельності у 10%:

$$74,76 \cdot 0,1 = 7,48 \text{ грн.}$$

Оптова ціна підприємства складає: $74,76 + 7,48 = 82,24$ грн.

Розділ VI

ОХОРОНА НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА

Згідно національних екологічних вимог щодо експлуатації підприємств, встановлених низкою нормативно правових документів, вони зобов'язані вживати ефективні заходи з дотримання технологічного режиму і виконання вимог з охорони природи, раціонального використання і відтворення природних ресурсів, оздоровлення довкілля.

Для запобігання негативному впливу на довкілля та здоров'я населення на підприємстві повинні бути передбачені такі заходи:

Заходи щодо охорони атмосферного повітря та зменшення обсягів викидів забруднюючих речовин. Контроль за дотриманням нормативів викидів забруднюючих речовин в атмосферу проводиться підприємством (виробничий контроль). Зовнішній контроль здійснюється відповідними державними контролюючими органами. Контроль викидів забруднюючих речовин в атмосферу передбачає:

- контроль обсягів викидів, у тому числі: утримання (масової концентрації) і кількості викидів (масової витрати) забруднюючих речовин;
- порівняння кількості викидів і вмісту забруднюючих речовин з нормативами гранично допустимих викидів і технологічними нормативами.

Заходи щодо контролю за викидами забруднюючих речовин в атмосферне повітря повинні забезпечити виконання вимог, передбачених Законом України «Про охорону атмосферного повітря», галузевими нормативними документами. Використання серійного технологічного обладнання з двигунами внутрішнього згорання, що має відповідні сертифікати з умов викидів шкідливих газів.

Впровадження сучасного обладнання та прогресивних планувальних рішень, що веде до зниження енергозатрат, а також забруднення атмосфери. Необхідність розробки по врегулюванню викидів забруднюючих речовин в період НМУ (несприятливих метеорологічних умовах) узгоджується з управлінням по гідрометеорології та контролю природного середовища.

Шумозахисні заходи. Використання сучасного низько-шумного технологічного та енергетичного обладнання. Застосування звукоізолюючих стін і перегородок в приміщеннях, в яких розміщене обладнання, що є джерелами шуму та вібрацій. Вентиляційні установки, та обладнання, які є джерелами шуму і вібрації, встановлені на віброізолюючих амортизаторах, в шумозахищених секціях.

Озеленення території. Заходи щодо забезпечення належного поводження з відходами. Операції щодо збирання, зберігання, транспортування та утилізації відходів повинні здійснюватись з дотримання норм екологічної безпеки та законодавства України. Всі типи відходів, що утворюватимуться в процесі роботи запроєктованого підприємства, підлягають вилученню, накопиченню і розміщенню їх у спеціально відведених місцях з метою подальшої утилізації чи видалення.

Місця тимчасового зберігання відходів повинні відповідати вимогам ДСан-ПіН 2.2.7.029-99. З метою уникнення можливого потрапляння відходів в навколишнє середовище передбачено забезпечення повного збирання, належного зберігання та недопущення знищення і псування відходів. В обов'язки особи, яку буде призначено відповідальною у сфері поводження з відходами на підприємстві буде входити моніторинг місць зберігання відходів та ведення первинного поточного обліку кількості, типу і складу відходів, що утворюються, збираються, зберігаються та передаються на утилізацію.

Захист геологічного та водного середовищ, ґрунтів. Стічні води передбачається відводити мережею самопливної каналізації до септика з наступним скиданням до фільтруючого колодязя. Дощова каналізація не проектується. Відвід дощових та талих вод передбачений вертикальним плануванням.

Заходи щодо пожежобезпеки. На території підприємства забороняється розведення вогнищ, спалювання відходів. Плануються завчасні заходи по недопущенню виникнення надзвичайних ситуацій техногенного характеру. З цією метою розроблені переліки заходів з попередження надзвичайних ситуацій окремих видів, які регламентують поточну діяльність.

Ресурсозберігаючі заходи:

- збереження та раціональне використання енергетичних ресурсів шляхом використання сучасного високоефективного теплового та електроосвітлювального обладнання.

Відновлюванні заходи. Створення рослинного шару на відкритому ґрунті. Засівання травами передбачене шляхом гідропосіву, а дерева та чагарники – вручну. На всіх етапах реалізації проектні рішення будуть здійснюватися в відповідності з нормами і правилами охорони навколишнього середовища і вимог екологічної безпеки, в тому числі вимоги Закону України «Про охорону земель»; Закону України «Про охорону навколишнього природного середовища»; Закону України «Про охорону атмосферного повітря» тощо.

Заходи, що передбачається вжити для запобігання, зменшення та пом'якшення негативних наслідків виконання документа державного планування. Зважаючи на державну політику в галузі енергозбереження, забезпечення екологічної безпеки, раціонального використання природних ресурсів, при будівництві об'єкту доцільно максимально повно використовувати сучасні високоефективні екоенергозберігаючі технології та матеріали, інженерне обладнання з високим коефіцієнтом корисної дії, тощо.

Заходи, спрямовані на запобігання, відвернення, уникнення, зменшення, усунення значного негативного впливу на навколишнє середовище:

- облаштування ділянок водопровідних споруд з бурінням нової свердловини;
- прокладка мереж водопостачання по території;
- улаштування локальних очисних споруд побутової каналізації та очисних споруд відведення поверхневого стоку з території;
- встановлення контейнерів для збору побутових відходів. Всі технічні рішення, що застосовані в даному проекті, відповідають вимогам протипожежних, санітарно-гігієнічних, екологічних та інших норм, які діють на території України [36].

РОЗДІЛ VII

ОХОРОНА ПРАЦІ

17 червня 2015 року в Кабінеті Міністрів України затверджено постанову №423. В ній встановлені і затверджені правила охорони праці для працівників виробництва солоду, пива та безалкогольних напоїв відповідно до статті 28 Закону України «Про охорону праці». Ці правила передбачають гарантовану безпеку працівника на його робочому місці та при роботі на устаткуванні ділянки, на якій він працює, забезпечують здоров'я та працездатність працюючих.

7.1 Вимоги охорони праці на підприємстві

Охорона праці і техніка безпеки – це основні поняття нормальної діяльності на будь-якому підприємстві. Має бути наступний перелік основних документів з охорони праці, які повинні бути розроблені в організації:

- Вимоги до виробничого обладнання;
- Вимоги до розміщення та організації робочих місць;
- Вимоги безпеки, що пред'являються до організації виробничих процесів іспрямовані на попередження виробничого травматизму, закріплюються в правилах по техніці безпеки.

Здійснення даного завдання затверджено відповідною системою законодавчих актів, соціально-економічних, організаційних засобів, що забезпечують безпеку і збереження здоров'я і працездатності людини в процесі праці. За проведенням практичної роботи з охорони праці в цілому відповідає головний інженер з безпеки життєдіяльності. Основними обов'язками посадових осіб є: полегшення умов праці, впровадження комплексної механізації і сучасних засобів техніки безпеки, своєчасне забезпечення працюючих спецодягом, спецвзуттям, санітарним одягом, організація періодичних медичних оглядів, проведення інструктажів з навчання безпечним методом праці, безпеки та виробничої санітарії, правил внутрішнього розпорядку. При влаштуванні на роботу інженер з техніки безпеки проводить вступний інструктаж з записом в особистій книжці по техніці безпеки.

Для кожного апарату і установки є відповідна інструкція з технічного обслуговування. Місця, що знаходяться під електричним напруженням найбільш небезпечні і ці місця огорожені. Під час роботи апарату підходити до нього забороняється.

Протипожежні правила, узгоджені з Інспекцією пожежного нагляду, повинні бути вивішені на підприємстві. На заводах промисловості повинні бути вогнегасники. Обов'язково треба вміти користуватися ними. Евакуацію людей при виникненні пожежі проводять відповідно до плану евакуації, наявними на підприємстві. В коридорі і на сходовому майданчику на 1,35м від рівня підлоги розташовуються внутрішні пожежні крани з викидати рукавами і стволами для гасіння пожежі водою.

На всіх ділянках є план евакуації при пожежі. Повідомлення про пожежу здійснюється автоматичними датчиками, що спрацьовують при підвищенні температури.

Освітлення виробничих приміщень повинно відповідати вимогам СНіП «Природне і штучне освітлення. Норми проектування».

У виробничих приміщеннях найбільш підходить природне освітлення. При недостатньому природному освітленні слід застосовувати штучне освітлення – переважно люмінесцентними лампами. При виконанні виробничих операцій, які потребують особливої зорової напруги, слід використовувати комбіноване або місцеве освітлення залежно від обсягу і характеру роботи.

У приміщеннях, які потребують особливого санітарного режиму (заквасок, лабораторних приміщеннях та ін.), слід передбачати установку бактерицидних ламп для знезараження повітря. Підприємства повинні бути забезпечені крім основного освітлення ще і аварійним. При фільтруванні квасу для подовження термінів його придатності також слід дотримуватись знезаражуючого освітлення бактерицидними лампами.

У виробничих і допоміжних будівлях, приміщеннях повинна бути передбачена природна, механічна, змішана вентиляція або кондиціонування повітря відповідно до вимог «санітарних норм проектування промислових

підприємств», глави БНіП «Опалення, вентиляція і кондиціонування повітря». У виробничих і побутових приміщеннях, мийних, лабораторіях і деяких інших приміщеннях слід передбачати припливно-витяжну загальнообмінну механічну вентиляцію (або кондиціонування) в поєднанні, при необхідності з місцевою витяжною вентиляцією.

Для попередження розвитку цвілевих грибів треба регулярно дезінфікувати, очищати, білити і фарбувати виробничі приміщення, користуючись фарбою і побілкою, в яку додані фунгіциди. Необхідна регулярна чистка, мийка та дезінфекція обладнання і трубопроводів. Приміщення повинні добре вентилюватися чистим, бажано беззараженим, повітрям.

Кожен працівник підприємства промисловості несе відповідальність за виконання правил особистої гігієни, стан свого робочого місця, суворе виконання технологічних і санітарних вимог на своїй ділянці.

Особи, які приймаються на роботу і працюють на підприємстві проходять попередні та періодичні медичні обстеження. На кожного працівника оформлена медична книжка, в яку вносять результати обстежень, відомості про перенесені інфекційні захворювання. Особи, які не пройшли своєчасно медичний огляд, можуть бути відсторонені від роботи відповідно до чинного законодавства.

Працівники виробничих цехів перед початком роботи надягають санітарний одяг, щоб повністю закрити особистий одяг, підбирають волосся під косинку, миють руки в теплій воді, обробляють хлораміном 0,2%, чистоту рук контролюють 1 раз в зміну крохмальною пробою працівники лабораторії.

При виході з будівлі на територію і відвідуванні невиробничих приміщень (їдальні, туалету, медпункту тощо) санітарний одяг необхідно знімати. Забороняється надягати на санітарний одяг верхній одяг. Категорично забороняється приносити в цех сторонні предмети (годинник, сірники, сигарети, сумки і т.д.) і носити ювелірні вироби. Особливо ретельно працівники повинні стежити за чистотою рук. Мити руки потрібно перед початком роботи і після кожної операції при переході на іншу і перервах.

Інструктажі з питань охорони праці Інструктажі з питань охорони праці проводяться на всіх підприємствах, установах та організаціях незалежно від характеру їх трудової діяльності, підлеглості і форми власності. **Мета інструктажу** – навчити працівника правильно і безпечно для себе і оточуючого середовища виконувати свої трудові обов'язки.

Інструктажі за часом і характером проведення бувають вступними, первинними, повторними, позаплановими та цільовими.

Вступний інструктаж проводиться з усіма працівниками, щойно прийнятими на роботу (на постійну або тимчасову), незалежно від їх освіти, стажу роботи за фахом і спрямованістю робіт та посади. Також даний вид інструктажу здійснюють для працівників, які знаходяться у відрядженні на підприємстві і беруть безпосередню участь у виробничому процесі (монтаж нового обладнання фірмами-виробниками, ремонтні роботи існуючого обладнання запрошеними спеціалістами, впровадження та поставлення технологічного процесу запрошеними спеціалістами тощо); з водіями транспортних засобів, які вперше в'їжджають на територію підприємства; учнями, вихованцями та студентами навчально-виховних закладів перед початком трудового і професійного навчання в лабораторіях, майстернях, виробничих цехах тощо.

Вступний інструктаж проводить спеціаліст з охорони праці або людина, призначена наказом для проведення цієї роботи. Місце для проведення вступного інструктажу – кабінет охорони праці або обладнане наочними матеріалами інше приміщення.

Програма вступного інструктажу розробляється відділом охорони праці згідно із встановленим переліком питань. Програму та тривалість інструктажу затверджує керівник підприємства.

Запис про проведення вступного інструктажу робиться в спеціальному журналі, а також в документі про прийняття працівника на роботу, де розписуються інструктуючий та проінструктований працівники.

Первинний інструктаж проводиться на робочому місці до початку роботи з

новоприйнятим працівником або працівником, який буде виконувати нову для нього роботу.

Первинний інструктаж проводиться індивідуально або з групою осіб спільного фаху за програмою, складеною з урахуванням вимог відповідних інструкцій з охорони праці, інших нормативних актів про охорону праці, технічної документації та орієнтованого переліку питань первинного інструктажу.

Програма первинного інструктажу розробляється керівником цеху або дільниці, узгоджується зі службою охорони праці і затверджується керівником підприємства.

Усі робітники або випускники професійних навчальних закладів після первинного інструктажу на робочому місці повинні пройти стажування протягом 2 - 15 робочих змін під керівництвом досвідчених кваліфікованих робітників або спеціалістів, що призначаються наказом (розпорядженням) по підприємству, цеху, дільниці. В окремих випадках стажування може не призначатися, якщо робітник має стаж роботи за своєю професією не менше трьох років, а робота, яку він виконуватиме, для нього знайома з попереднього місця роботи.

Повторний інструктаж проводять на робочому місці з усіма працівниками: на роботах із підвищеною небезпекою – один раз на квартал, на інших роботах – один раз на півріччя. Проводиться індивідуально або з групою працівників, що виконують однотипні роботи, за програмою первинного інструктажу в повному обсязі.

Позаплановий інструктаж проводиться з працівниками на робочому місці або в кабінеті охорони праці в таких випадках:

✓ При введенні в дію нових або змінених нормативних актів про охорону праці;

✓ При зміні технологічного процесу, заміні або модернізації устаткування, приладів та інструментів, вихідної сировини, матеріалів та інших факторів, що впливають на охорону праці;

✓ При порушенні працівником нормативних актів, що може призвести до травми, отруєння або аварії;

✓ На вимогу працівника органу державного нагляду або вищої державної чи господарської організації при виявленні недостатнього знання працівником безпечних прийомів праці і нормативних актів про охорону праці;

✓ При перерві в роботі виконавця робіт більше ніж 30 календарних днів (для робіт з підвищеним рівнем небезпеки), а для решти робіт – понад 60 календарних днів

Позаплановий інструктаж проводиться індивідуально або з групою працівників спільного фаху. Обсяг і зміст інструктажу визначається в кожному окремому випадку залежно від обставин, що спричинили необхідність його проведення.

Цільовий інструктаж проводять із працівниками у таких випадках:

✓ При виконанні разових робіт, що не пов'язані безпосередньо з основними роботами працівника;

✓ При ліквідації наслідків аварії та стихійного лиха;

✓ При виконанні робіт, що оформлюються нарядом-допуском, письмовим дозволом та іншими документами;

✓ У разі екскурсій або організації масових заходів з учнями, студентами Цільовий інструктаж фіксується нарядом-допуском або іншою документацією, що дозволяє проведення робіт.

Всі види інструктажів проводить безпосередньо керівник робіт (начальник виробництва, цеху, дільниці, майстер, інструктор виробничого навчання, викладач тощо). Перевірка знань здійснюється усним опитуванням або за допомогою технічних засобів навчання, а також перевіркою навичок виконання робіт відповідно до вимог безпеки.

Оформляються первинний, повторний та позаплановий інструктажі, стажування та допуск до роботи реєстрацією в спеціальному журналі. При цьому обов'язкові підписи як інструктованого, так і інструктуючого. Журнали інструктажів повинні бути пронумеровані, прошнуровані і скріплені печаткою.

Деякі працівники, що не пов'язані з обслуговуванням обладнання, використанням інструменту, збереженням сировини, матеріалів, можуть бути

звільнені від первинного, повторного та позапланового інструктажів наказом (розпорядженням) керівника підприємства за узгодженням з державним інспектором Держнаглядохоронпраці,

Керівник підприємства зобов'язаний видати працівнику примірник інструкції з охорони праці за його професією або вивісити її на робочому місці [37].

7.2 Вимоги GMP в галузі охорони праці

Система належної виробничої практики (GMP) – це система, яка гарантує, що продукція виробляється і контролюється послідовно відповідно до стандартів якості. Покриття багатьох секторів дає змогу мінімізувати ризики для продукту.

Фактично, всі правила цієї системи базуються на декількох основних принципах. Наприклад, виробнича та розподільча діяльність продукції повинна мінімізувати ризики з точки зору їх якості. Для виробничих приміщень, лабораторій та складських приміщень повинна бути передбачена чиста і гігієнічна виробнича площа. Конструкція заводу-виробника, принципи роботи та умови навколишнього середовища повинні бути перевірені для запобігання перехресного забруднення продуктів.

Виробничі процеси повинні бути чітко визначені, перевірені та контрольовані для забезпечення відповідності специфікаціям. Будь-які зміни в діяльності повинні оцінюватися з точки зору безпеки продукту та якості продукції, а будь-які зміни, які можуть вплинути на якість продукції, повинні бути передані через необхідні заходи з ухвалення.

Процеси та процедури повинні бути написані чіткою мовою. Під час виробництва та контролю якості повинні виконуватися всі необхідні кроки у визначених процесах та процедурах, як визначено, і слід вести записи про те, що продукція відповідає зазначеним специфікаціям якості. Крім того, відхилення, якщо такі є, слід досліджувати і реєструвати.

Виробничі записи повинні зберігатися в чіткому і доступному форматі, включаючи розповсюдження. Необхідно встановити систему, що визначає ці процеси, особливо якщо будь-яка сторона, що була розміщена на ринку, має бути відкликана з продажу чи постачання.

Ці особливості є основними принципами GMP Good System Practices System. Ці принципи не є набором інструкцій щодо виробництва продукції, а набором загальних принципів, які необхідно застосовувати під час виробництва. Існує багато способів задоволення вимог GMP, коли підприємства встановлюють систему якості та визначають виробничі процеси та механізми контролю. Відповідальність підприємств полягає в тому, щоб знайти найбільш ефективний і ефективний спосіб.

Система GMP Good Manufacturing Practice гарантує, що якісні заходи, як Низька якість продукції загрожує здоров'ю та безпеці людей. Наприклад, якщо компанії у фармацевтичному секторі не можуть виробляти ліки відповідної якості через низку проблем, це може створити ризик дефіциту на ринку, і пацієнти, можливо, не зможуть приймати ліки, що відпускаються за рецептом, коли вони це потребують. Фармацевтичний сектор відповідає за забезпечення безпечного та достатнього постачання. У цьому відношенні GMP Good System Practices System дисциплінує виробничу діяльність і дозволяє вчасно вживати необхідні застережні заходи шляхом своєчасного визнання можливих ризиків.

Перший проект тексту Всесвітньої організації охорони здоров'я щодо належної виробничої практики GMP був прийнятий у 1968. У 1969 була запропонована перша версія про якість фармацевтичної продукції, що рухається на світовому ринку. Однак, GMP Good Manufacturing Practices були розроблені в реальних 1990s, як сьогодні використовуються американським управлінням харчових продуктів і ліків. Цей стандарт є стандартом якості охорони здоров'я, який визначає критерії, які слід дотримуватися у всіх процесах від етапу виробництва до постачання всіх видів продукції та послуг споживачам. Сьогодні більш ніж сто країн включили GMP Good Manufacturing Practices у своє національне законодавство, і багато країн визначили свої власні національні вимоги щодо належної виробничої практики.

GMP Good Manufacturing Practices пропонує високоефективний метод захисту здоров'я споживачів і в той же час виробляє якісну їжу, ліки, медичні прилади або активні фармацевтичні продукти. Незважаючи на те, що всі

специфікації були прийняті, продукти харчування, медикаменти або медичні засоби, які виявляються виробленими на об'єкті, що суперечить чи не відповідає існуючим критеріям GMP Good Manufacturing Practices, не вважаються якісними.

Критерії GMP Good Manufacturing Practices не можуть розглядатися як інструкції щодо виробництва продукції. Вона описує набір загальних принципів, які необхідно дотримуватися лише під час виробничої діяльності. При визначенні програм якості та виробничих процесів підприємства повинні відповідати вимогам належної виробничої практики.

Як результат, сертифікат GMP Good Manufacturing Practices System підтверджує можливість підприємств щодо якості та надійності продукції. Завдяки такому системному підходу співробітники розвивають свої навички з точки зору хороших виробничих критеріїв і знижують ризики для безпеки продукції та безпеки на підприємстві. Проблеми, пов'язані з виробничою діяльністю та управлінням, виявляються своєчасно, що знижує експлуатаційні витрати. Підприємства краще розуміють, дотримуються та регулюють відповідні закони та правила. Надійність і репутабельність бізнесу зростає в усьому світі.

GMP Good Manufacturing Practices розроблена з метою забезпечення того, щоб підприємства виробляли товари та виробництво безперервно та контролювано. Ця система містить основні правила для заводських і заводських робіт. Іншими словами, це частина системи, спрямованої на підтримку високих стандартів. Завдяки цій системі мінімізуються ризики, які неможливо усунути шляхом тестування кінцевої продукції.

Таким чином, GMP Good System Practices System – це набір рекомендованих керівних принципів для компаній, що виробляють, розповсюджують і продають фармацевтичні препарати, харчові компанії, косметичні компанії та виробників медичних виробів. Це система, призначена для того, щоб виробництво здійснювалося і контролювалося відповідно до заданих стандартів якості. Вона охоплює всі аспекти виробництва від закупівлі сировини до виробничих потужностей та діяльності співробітників [38].

ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано ботанічні особливості, вміст біологічно активних речовини в зеленій масі, суцвіттях і плодах рослин виду Арніка (*Arnica*). Рослина використовується в народній медицині Західної Європи з XI. століття. Всі її частини застосовувались для стимуляції кровообігу, а квітки зовнішньо при забоях.

2. Вивчено процес виробництва рідких екстрактів, який включає стадії: підготовка сировини й екстрагенту, одержання витяжки, очищення витяжки, стандартизація, фасування, пакування й маркування. Оптимізовано процес за такими параметрами, як розмір частинок рослинної сировини (0,5 - 1,5 мм), концентрація екстрагента (70%) та співвідношення сировина – екстрагент (1:10). Тривалість процесу виробництва екстракту з врахуванням стадій підготовки сировини та екстрагента, фасування і пакування становить не повинна перевищувати 24 години.

3. В екстракті, одержаному за розробленою технологією визначено 597,04 мг/100 мл аскорбінової кислоти, 4,40 % дубильних речовин, 93,70 мг% каротиноїдів та хлорофілів (сумарно), 13,64 % флавоноїдів, а також якісно ідентифіковано рутин, кверцитрин, кемпферол, лютеолін, апігенін, що підтверджує цінність арніки гірської як засобу, який має антиоксидантні властивості. Рекомендовано використовувати екстракт у виробництві доглядової косметики, як противарикозний і кровоспинний засіб.

4. В результаті проведених економічних розрахунків встановлена оптова ціна від підприємства однієї пляшки екстракту об'ємом 100 мл, що становить 82,24 грн.

5. Визначено перелік заходів для мінімізації навантаження на довкілля, зокрема облаштування локальних очисних споруд каналізації та відведення стоку з території, встановлення контейнерів для збору побутових відходів.

6. Проаналізовано положення з охорони праці та складено список заходів яких повинні дотримуватись співробітники підприємства.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Європейські вимоги до харчових добавок: довідник. Львів: Ленорам, 1997. 126 с.
2. Про затвердження переліку харчових добавок, дозволених для використання у харчових продуктах: Постанова Кабінету Міністрів України № 12 від 4 січня 1999 р.
3. Про внесення змін до переліку харчових добавок, дозволених для використання у харчових продуктах: Постанова Кабінету Міністрів України № 342 від 17 лютого 2002 р.
4. ДСТУ 3893-99. Карамель. Загальні технічні умови. Введ. 01.01.2000. К.: Держстандарт України, 2001. 14с.
5. ДСТУ 4518:2008. Продукти харчові. Маркування для споживачів. Загальні правила. Введ. 01.11.2008. К.: Держстандарт України, 2008. 40с.
6. Кухтіна Н.М., Колесніченко Ю.М. Оцінка якості та формування нових споживчих властивостей карамелі льодяникової. Наукові праці ОНАХТ, випуск 46, том 1. Одеса: Одеська національна академія харчових технологій, 2013. № 6 (980). С. 274-276.
7. Ластухін Ю.О. Харчові добавки. Е-коди. Будова. Одержання. Властивості. Навч. посібник. Львів: Центр Європи, 2009. 836 с
8. Ed. A.L. Branen, P.M. Davidson, S. Salminen, J. Thorngate. Food Additives New York and Basel: Marcel Dekker, Inc., 2001. 953 P.
9. Комендар В.І. Лікарські рослини Карпат. Арніка гірська. URL: <http://carpaty.net/?p=30293> (дата звернення 01.02.2024)
10. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial / D. McCann, and all. Lancet, 2007. 370(9598). P.1560–1567.
11. Boyce M.C. Determination of additives in food by capillary electrophoresis. Electrophoresis. 2001. № 22 (8). P. 1447–1459.
12. Технологія ліків промислового виробництва: Підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III-IV рівнів акредитації /

В.І. Чуєшов, Л.М. Хохлова, О.О. Ляпунова та ін.; Під ред. Проф.. В.І. Чуєшова. Х.: НФаУ «Золоті сторінки», 2003. 720 с.

13. Хохленкова Н.В., Ярних Т.Г., Буряк М.В. Аналіз сучасного ринку фітоекстрактів в Україні. Фітотерапія. Часопис. 2009. № 2. С. 68–72.

14. Ncube N.S., Afolayan A.J., Okoh A.I. Assessment techniques of antimicrobial properties of natural compounds of plant origin: current methods and future trends. African Journal of Biotechnology, 2008. №7 (12). p. 1797-1806.

15. Bhattacharjee S.K. Handbook of Medicinal Plants / S.K. Bhattacharjee. - India: Pointer Publishers, 2001. 540 p.

16. Handa S.S., Khanuja S.P.S., Longo G. Extraction Technologies for Medicinal and Aromatic Plants. International centre for science and hightechnology, Trieste. – 2008. – p. 21-25.

17. Modern Phytoedicine: turning Medicinal Plants into Drugs. Iqbal Ahmad, Farrukh Agil and Mohammad Owais (Ed.). WILEY-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA, Weinheim. 2006. p. 384.

18. Phytochemical screening and Extraction: A Review/ Prashant Tiwari, and all. Internationale Pharmaceutica Scientia. 2011. Vol. 1. Issue 1. p. 98-106.

19. Remington J.P. Remington: The science and practice of pharmacy, 21st edition, Lippincott Williams & Wilkins. p. 773-774.

20. Das K., Tiwari R.K.S., Shrivastava D.K. Techniques forevaluation of medicinal plant products asantimicrobial agent: Current methods and future trends/ Journal of Medicinal Plants Research. 2010. №4(2). p. 104-111.

21. Ейбен Г.С. Принципи функціонування системи якості суб'єктів фармацевтичної діяльності: дис... канд. фарм. наук, спец.: 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. К.: МОЗ України, Нац. мед. акад. післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, 2011. 208 с.

22. Ляпунов М., Безугла О., Соловйов О. та ін. Стандартизація фармацевтичної продукції. Харків: Морион, 2012. 728 с.

23. Убогов С. Г. Щодо проблеми нормативно-правового регулювання питань якості лікарських засобів в умовах євроінтеграції України. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика. 2013. Вип. 22, Кн. 2. С. 557–565.

24. Підбір медичного екстрагенту для мацерації насіння календули лікарської / Єренко Г.П. та ін. Сучасні досягнення фармацевтичної технології : зб. наук. праць ІХ Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (5 листоп., м. Харків). Х.: НФаУ, 2021. Вип. 9. С. 131-134.

25. Практикум з ідентифікації лікарської рослинної сировини: навч. посіб. / Ковальов та ін.; за ред. В. М. Ковальова, С. М. Марчишин, О. П. Хворост, Т. І. Ісакової. Тернопіль: ТДМУ, 2014. 264 с.

26. Кобів Ю.Й. Екологія та популяційно-онтогенетичні особливості *Arnica montana* L. (*Asteraceae*) в Українських Карпатах. Укр. ботан. журн. 1992. Т. 49, №3. С. 46-51.

27. Кобзар А.Я. Фармакогнозія в медицині: навч. посібник. К.: Медицина, 2007. 544 с. 7.

28. Воробець Н.М., Піняжко О.Б. Фізіологічно активні речовини та антиоксидантна активність суцвіть арніки гірської (*Arnica montana*). Український біофармацевтичний журнал. 2012. № 1-2. С. 82-85.

29. Демидяк О.Л. Біологічно активні речовини рослин роду Арніка. Всеукр. конгр.: Сьогодення і майбутнє фармації. 16-19 квітня 2008 р.: тези доп. Х., 2008. С. 124.

30. Перколятор URL: <https://wise-master.com.ua/ua/p595417261-perkolyator-farmatsevticheskij-250.html> (дата звернення: 04.02.2024)

31. Дробарка молоткова А1-ДМ2Р URL: <https://simo.com.ua/ua/obladnannya/drobilka-molotkovaya-a1-dm2r> (дата звернення: 04.02.2024)

32. Рамний прес-фільтр URL: <https://studfile.net/preview/15300460/page:4/> (дата звернення: 04.02.2024)

33. Технологічне обладнання для розділення рідинних харчових продуктів URL: https://elib.lntu.edu.ua/sites/default/files/elib_upload/%D0%9F%D0%BE%D1%81%D1%96%D0%B1%20%D0%A1%D0%B0%D0%B9/page10.html (дата звернення: 04.02.2024)

34. Автомат розливу URL: XRB-6 https://prnc.ru/Pages/avtomat_rozliva_XRB-6.htm (дата звернення: 04.02.2024)
35. Фармакогнозія. Лабораторний практикум : навч. посібник для здобувачів вищої освіти / В. С. Кисличенко та ін.; за ред. В. С. Кисличенко, І. О. Журавель. Х.: НФаУ, 2017. 224 с.
36. Охорона навколишнього природного середовища. Звіт про стратегічну екологічну оцінку. URL: https://mena.cg.gov.ua/web_docs/18717/2019/02/docs/1.pdf (дата звернення: 04.02.2024)
37. Лапицька Н.В. Технологія напоїв, екстрактів та концентратів. Навчальний посібник. Чернігів: НУЧК імені Т.Г. Шевченка, 2021. 217 с.
38. GMP Система належної виробничої практики. URL: <https://www.belge.com/uk/belgelendirme/spesifik/gmp-iyi-uretim-uygulamalari-sistemi/> (дата звернення: 04.02.2024)