

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ АВІАЦІЙНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ФАКУЛЬТЕТ ЕКОЛОГІЧНОЇ БЕЗПЕКИ, ІНЖЕНЕРІЇ ТА ТЕХНОЛОГІЙ  
КАФЕДРА БІОТЕХНОЛОГІЇ

ДОПУСТИТИ ДО ЗАХИСТУ  
Завідувач випускової кафедри  
\_\_\_\_\_ М.М. Барановський  
«\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 р.

## **ДИПЛОМНА РОБОТА**

**(ПОЯСНЮВАЛЬНА ЗАПИСКА)**

ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ ОСВІТНЬОГО СТУПЕНЯ «БАКАЛАВР»  
СПЕЦІАЛЬНІСТЬ 162 «БІОТЕХНОЛОГІЇ ТА БІОІНЖЕНЕРІЯ»  
ОСВІТНЬО-ПРОФЕСІЙНА ПРОГРАМА «ФАРМАЦЕВТИЧНА БІОТЕХНОЛОГІЯ»

**Тема: «Технологія отримання біологічно активних речовин з Подорожника  
великого *Plantago major*»**

Виконавець: студентки групи ФЕБІТ-402

Скорик Н.В.

Керівник: д.б.н., професор кафедри біотехнології

Гаркава К.Г.

Нормоконтролер:

Дражнікова А.В.

КИЇВ 2021

# НАЦІОНАЛЬНИЙ АВІАЦІЙНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Факультет екологічної безпеки, інженерії та технологій

Кафедра біотехнології

Спеціальність 162 «Біотехнології та біоінженерія»

Освітньо-професійна програма «Фармацевтична біотехнологія»

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач випускової кафедри

\_\_\_\_\_ М.М. Барановський

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 р.

## ЗАВДАННЯ

на виконання дипломної роботи

Скорик Наталії Володимирівни

1. Тема дипломної роботи: «Технологія отримання біологічно активних речовин з Подорожника великого *Plantago major*» затверджена наказом ректора від «11» травня 2021 р. № 715/ст.

2. Термін виконання роботи: з 10 травня по 20 червня 2021 р.

3. Вихідні дані роботи: Об'єктом дослідження є технологія отримання біологічно активних речовин з Подорожника великого *Plantago major*.

4. Зміст пояснювальної записки: Вступ. Властивості та використання біологічно активних речовин з Подорожника великого *Plantago major*. Матеріали та методи отримання біологічно активних речовин із рослин. Технологія отримання біологічно активних речовин з Подорожника великого *Plantago major*. Висновки. Список використаних джерел.

5. Перелік обов'язкового графічного (ілюстративного) матеріалу: таблиць 3, рисунків 5.

## 6. Календарний план-графік

№	Завдання	Термін виконання	Підпис керівника
1	Узгодження змісту дипломної роботи з дипломним керівником.	10-12 травня 2021 р.	
2	Збір інформації за темою дипломної роботи: «Технологія отримання біологічно активних речовин із Подорожника великого <i>Plantago major</i> ».	12-16 травня 2021 р.	
3	Складання плану виконання бакалаврської дипломної роботи.	17 травня 2021 р.	
4	Оформлення першого розділу: «Властивості та використання біологічно активних речовин з Подорожника великого <i>Plantago major</i> ».	17-21 травня 2021 р.	
5	Ознайомлення з методами екстракції біологічно активних речовин із рослин, аналіз та підбір необхідного методу для біологічно активних речовин Подорожника великого <i>Plantago major</i> .	22-24 травня 2021 р.	
6	Оформлення третього розділу: «Технологія отримання біологічно активних речовин з Подорожника великого <i>Plantago major</i> ».	25-28 травня 2021 р.	
7	Формулювання висновків та рекомендацій.	29 травня 2021 р.	
8	Перевірка дипломної роботи керівником.	30 травня 2021 р.	
9	Попередній захист дипломної роботи.	2 червня 2021 р.	

10	Захист дипломної роботи.	16 червня 2021 р.	
----	--------------------------	----------------------	--

7. Дата видачі завдання: «10» травня 2021 р.

Керівник дипломної роботи \_\_\_\_\_ Гаркава К.Г.

Завдання прийняла до виконання \_\_\_\_\_ Скорик Н.В.

## РЕФЕРАТ

Пояснювальна записка до дипломної роботи «Технологія отримання біологічно активних речовин з Подорожника великого *Plantago major*»: 49 с., 5 рис., 3 табл., 40 літературних джерел, 1 додаток.

Об'єкт дослідження: технологія отримання біологічно активних речовин з Подорожника великого *Plantago major*.

Предмет дослідження: біологічно активні речовини з Подорожника великого *Plantago major*.

Мета роботи: описати технологію отримання біологічно активних речовин з Подорожника великого *Plantago major*.

Методи дослідження: порівняльний аналіз, обробка літературних джерел.

Наукова новизна дипломної роботи полягає в наступному:

Було підібрано сучасний ефективний метод виділення біологічно активних речовин із Подорожника великого *Plantago major*. На основі цього, була розроблена загальна технологічна схема отримання препарату з вмістом біологічно активних речовин Подорожника великого *Plantago major*.

Практична значимість. Практична цінність даної роботи свідчить про швидке впровадження нових форм екстракції біологічно активних речовин із рослин та дає можливість ефективно виділяти необхідні речовини, зокрема з Подорожника великого *Plantago major*.

Особистий внесок випускника. Було проведено аналітичний огляд літератури, запропоновано ефективний метод екстракції біологічно активних речовин досліджуваної рослини, розроблено та описано технологічну схему отримання препарату з вмістом біологічно активних речовин Подорожника великого *Plantago major*.

БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ РЕЧОВИНИ, ПОДОРОЖНИК ВЕЛИКИЙ, ВИКОРИСТАННЯ, МЕТОДИ ЕКСТРАКЦІЇ, ВЛАСТИВОСТІ, ФЕРМЕНТАЦІЯ, ТЕХНОЛОГІЯ.

## ЗМІСТ

стор.

ВСТУП .....	8
РОЗДІЛ 1. ВЛАСТИВОСТІ ТА ВИКОРИСТАННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН З ПОДОРОЖНИКА ВЕЛИКОГО <i>PLANTAGO MAJOR</i> .....	10
1.1. Загальна характеристика Подорожника великого .....	10
1.2. Поширення Подорожника великого .....	11
1.3. Біологічно активні речовини Подорожника великого та їх властивості ...	12
1.4. Лікарські форми і застосування Подорожника великого .....	13
1.5. Порівняльний аналіз біологічно активних речовин та їх властивостей Подорожника великого, Подорожника блошиного і Подорожника піщаного .....	16
1.6. Висновки до розділу .....	20
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ОТРИМАННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН ІЗ РОСЛИН .....	21
2.1. Метод вихорової екстракції (турбоекстракції) .....	21
2.2. Пульсаційний метод .....	22
2.3. Високочастотний і надвисокочастотний метод .....	22
2.4. Електричний метод .....	23
2.5. Ультразвуковий метод .....	23
2.6. Метод екстракції зрідженими газами .....	24
2.7. Фактори, які впливають на ефективність та швидкість екстракції .....	26
2.7.1. Співвідношення кількості сировини та екстрагента .....	27
2.7.2. Гістологічна будова сировини .....	28
2.7.3. Ступінь подрібнення рослинного матеріалу .....	28
2.7.4. Температура і тривалість процесу екстракції .....	29
2.7.5. Ферменти і мікрофлора .....	30
2.8. Висновки до розділу .....	32
РОЗДІЛ 3. ТЕХНОЛОГІЯ ОТРИМАННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН З ПОДОРОЖНИКА ВЕЛИКОГО <i>PLANTAGO MAJOR</i> .....	33

3.1. Заготівля і зберігання сировини .....	33
3.2. Передферментація .....	34
3.3. Процес ферментації та технологія виділення й очищення кінцевих продуктів ферментації .....	40
3.4. Висновки до розділу .....	43
ВИСНОВКИ .....	44
СПИСОК БІБЛІОГРАФІЧНИХ ПОСИЛАНЬ ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	45
ДОДАТКИ .....	49

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Подорожник великий – найдревніший лікарський засіб. Біологічно активні речовини Подорожника великого часто використовуються при лікуванні різних хвороб, наприклад, захворювання печінки і жовчного міхура, при анемії, гастритах, пародонтозі, для компресів при кон'юктивітах, хворобах шлунково-кишкового тракту, захворювання верхніх дихальних шляхів та багато інших. Обширні лікувальні властивості Подорожника великого, легкість його добування та широке фармацевтичне використання – підтверджують актуальність даної теми.

**Метою роботи є** описати технологію отримання біологічно активних речовин з Подорожника великого *Plantago major*.

**Завданням роботи є:**

1. Розглянути властивості та використання біологічно активних речовин з Подорожника великого *Plantago major* та зробити їх порівняльний аналіз з іншими видами подорожника.

2. Описати декілька методів отримання біологічно активних речовин із рослин та підібрати найефективніший для біологічно активних речовин Подорожника великого *Plantago major*.

3. Розробити технологію отримання препарату з вмістом біологічно активних речовин Подорожника великого *Plantago major*.

**Об'єкт дослідження** – технологія отримання біологічно активних речовин з Подорожника великого *Plantago major*.

**Предмет дослідження** – біологічно активні речовини з Подорожника великого *Plantago major*.

**Методи дослідження:** порівняльний аналіз, обробка літературних джерел.

**Наукова новизна** дипломної роботи полягає в наступному:



Було підібрано сучасний ефективний метод виділення біологічно активних речовин із Подорожника великого *Plantago major*. На основі цього, була розроблена загальна технологічна схема отримання препарату з вмістом біологічно активних речовин Подорожника великого *Plantago major*.

**Практична значимість.** Практична цінність даної роботи свідчить про швидке впровадження нових форм екстракції біологічно активних речовин із рослин та дає можливість ефективно виділяти необхідні речовини, зокрема з Подорожника великого *Plantago major*.

**Особистий внесок випускника.** Було проведено аналітичний огляд літератури, запропоновано ефективний метод екстракції біологічно активних речовин досліджуваної рослини, розроблено та описано технологічну схему отримання препарату з вмістом біологічно активних речовин Подорожника великого *Plantago major*.

## РОЗДІЛ 1

### ВЛАСТИВОСТІ ТА ВИКОРИСТАННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН З ПОДОРОЖНИКА ВЕЛИКОГО *PLANTAGO MAJOR*

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].

Подорожник великий – найдревніший лікарський засіб. В Китаї спеціальні збирачі заготовляли насіння Подорожника великого ще у XII столітті до нашої ери; а древні греки та римляни використовували насіння Подорожника великого для лікування дизентерії [2].

#### **1.1. Загальна характеристика Подорожника великого**

Подорожник великий – назва походить від латин. *planta* – підшва і *ago* – вожу, іду; *major* – великий. Народні назви трипутник, ранник, припутник, порізник, бабка та інші. Подорожник великий – *Plantago major*, рід – *Plantago*, родина подорожникові – *Plantaginaceae*, вид – *Plantago* [3].

Подорожник великий є багаторічною трав'янистою рослиною, відноситься до родини подорожникових. Стебло Подорожника великого безлисте та тонкоборознисте, його висота досягає 10-60 см. Листки бувають яйцевидні або еліптичні, цілокраї, голі або дещо опушені. Листки звужені в широкий черешок, з 3-9 поздовжніми жилками, які зібрані прикореневою розеткою; черешки коротші пластинки чи вони майже однокові. Квітки Подорожника великого двостатеві, дрібні, сидячі, правильні, зібрані на верхівці стебла циліндричним колосом. Віночок квітки буруватий, з чотирироздільним відгином і циліндричною трубочкою [1].

Плід – це яйцевидна, двогніздова еліптична коробочка багатонасінна з дрібним та гранистим, бурим або сірувато-коричневим насінням, його довжина 1-1,7 мм, який містить від 4 до 8 насінин в кожному гнізді. Розмноження Подорожник великий відбувається тільки насінням. Маса тисячі насінин дорівнює 0,14-0,25 г. Плід Подорожника великого цвіте з травня-червня на півдні, по серпень-вересень на півночі. Плоди досягають в серпні-жовтні [4]. Зовнішній вигляд Подорожника великого представлено на рис. 1.1.



Рис. 1.1. Зовнішній вигляд Подорожника великого *Plantago major*

## 1.2. Поширення Подорожника великого

Росте Подорожник великий біля доріг, на городах та смітниках, на вологих трав'янистих місцевостях по всій Україні.

Подорожник великий є рудеальним бур'яном, що поширився за допомогою людини. Він розміщений по всій території України, але на півдні та сході зустрічається не часто. В горах Подорожник великий досягає висоти 2000-2500 м над рівнем моря. Часто створює невеликі зарослі, Подорожник великий культивується в Україні [5].

### 1.3. Біологічно активні речовини Подорожника великого та їх властивості

Біологічно активні речовини (БАР) – це сполуки, що через свої фізико-хімічні властивості, мають деяку специфічну активність та здійснюють, змінюють або чинять вплив на енергетичну, каталітичну, регуляторну, пластичну чи інші функції в організмі людини. Вони мають високу фізіологічну активність при невеликих концентраціях відносно певних груп живих організмів чи їх тканин, клітин. Необхідність в БАР пов'язана з вирішенням широкого спектру проблем, наприклад:

- отримання нових видів продуктів різноманітного призначення й, насамперед, препаратів профілактичної й терапевтичної дії;
- утилізація відходів сільськогосподарського, промислового призначення;
- отримання екобезпечних засобів для захисту сільськогосподарських рослин від шкідників й хвороб, підвищення їх біологічної ефективності та боротьби із бур'янами.

Функції біологічно активних речовин:

- перетворення речовин;
- клітинний обмін речовин в організмі;
- каталізація біореакцій в організмі.
- синтез необхідних речовин.

Характерні властивості біологічно активних речовин:

- біологічна активність;
- термолабільність;
- вплив активаторів та інгібіторів на них;
- отримуються стерильно [6].

Подорожник великий *Plantago major* містить багато пектинових речовин (листки – до 20 %, насіння – до 40 %); пектин володіє ранозагоювальною властивістю. Також, Подорожник великий містить органічні кислоти, такі як: саліцилова, сиреневу, бензойна, гентицинову та інші к-ти; оксикоричні кислоти – хлоргенову, п-кумарову, кофейну, коричну, нехлоргенову та інші. До складу входять флавоноїди – похідні

лютеоніна (7-глікозид і 7-глюкуронід), апігеніна, кверцетина, байкалеїна, skutellariїна, метилоксискутеляреїна, гіспідуліна; сапоніни; каротин; сім амінокислот; аскорбінова к-та, філохінон, вітамін U. Із іридоїдних глікозидів входять до складу Подорожника великого – аукубін і каталол; іридоїдний глікозид аукубін і продукти його розпаду мають виражену протизапальну дію. Невелика частина дубильних речовин; сліди алкалоїдів; віразол, ескулетин; ситостерин. Флавоноїди сапоніни, пектинові кислоти та оксикоричні кислоти зумовлюють зниження кількості холестерину в крові та володіють гіпохолестеринемічною властивістю [7].

#### **1.4. Лікарські форми і застосування Подорожника великого**

Відвар листя – 10 г або 2 столові ложки сировини на 200 мл окропу – приймати внутрьшньо по половині або третині склянки за 10-15 хвилин до їжі 3-4 рази на день. Препарат плантаглюцид (*Plantaglucidum*) приймати внутрьшньо по 0,5-1 г – це половина чайної ложки або ціла – 2-3 рази в день за 20-30 хвилин до їжі в чверті склянки теплої води. Для профілактики рецидивів споживають плантаглюцид по 1 г 1-2 рази на день протягом від одного до двох місяців. Також, приймають внутрьшньо сік Подорожника великого, його готують наступним чином: свіже дрібно порізане листя змішують з рівною кількістю цукру й настоюють протягом 2 тижнів у теплому місці; вживають сік по 1 столовій ложці 3-4 рази на день за 20 хвилин до їжі (при раку шлунка). Настій 2 столових ложок суміші листя Подорожника великого та Шавлії лікарської, на 2 склянках окропу вживають при виразковій хворобі 3 рази на день до їжі, в перші 10 днів по третині склянки, а далі від 1 до 2 місяців по півсклянки за призначенням лікаря [8].

Компреси з соку Подорожника великого для лікування злоякісних пухлин використовують зовнішньо місцево. Також, настій листя, складом 50 г сировини на 200 мл окропу, використовують для полоскання і компресів, а мазь, складом 10 г порошку з листя на 90 г вазеліну, використовують для лікування гнійових захворювань шкіри [1].

Галенові препарати з листя Подорожника великого проявляють багатосторонній терапевтичний ефект: кровоспинний, ранозагоювальний секретолітичний, протизапальний, бактеріостатичний, знеболюючий, седативний (навіть снотворний), та протиалергічний. Відвари на основі листя Подорожника великого лікарі призначають при туберкульозі легень, бронхітах, пневмосклерозі, коклюші та ще деяких захворюваннях дихальної системи, які супроводжуються виділенням густих секретів. Прикладом таких при хвороб є гастрити, ентерити, ентероколіти катар шлунку з недостатньою кислотністю, гострі та хронічні коліти, хронічні нефрити та виразкова хвороба. При створенні аптечних препаратів застосовують сік Подорожника великого і плантаглюцид. Як спазмолітичний та протизапальний засіб при виразковій хворобі шлунка, гіпоацидних гастритах і хворобі дванадцятипалої кишки з нормальною та недостатньою кислотністю використовують Плантаглюцид. В період загострення даних захворювань, тривалість лікування складає 3-4 тижні. Є протипоказання на Плантаглюцид і відвар листя Подорожника великого при виразковій хворобі шлунка з підвищеною кислотністю та гіперацидних гастритах.

До складу грудного чаю входить листя Подорожника великого. Як «кровоочисний» засіб в народній медицині настій листя Подорожника великого або відвар приймають від кропив'янки, при гарячці, цинзі, атеросклерозі, коли турбує печія, пронос, метеоризм та геморої. Також настій із листя та відвар застосовують при раку легень і шлунка, при злоякісних виразках шкіри та слонової, при запаленні сечового міхура, приймають від нічного нетримання сечі та набряків [9].

Пом'якшувальну, обволікаючу та протизапальну дію спричиняє насіння Подорожника великого. Відвар насіння приймають по 1 столовій ложці 3 рази на день, терміном від 1 до 2 місяців (при жіночому безплідді, яке було спричинене гормональною недостатністю та при цукровому діабеті).

Свіже листя Подорожника великого застосовують зовнішньо місцево до опіків, забиттів, нарівів, ран, виразок, порізів і фурункулів. Дерматити від укусів комах лікують соком потовченого листя. Для присипки ран, з метою кровоспинення, застосовують порошок з листя Подорожника великого, також, його використовують

для виготовлення мазі, що є ефективним препаратом для лікування гнійних захворювань шкіри. Відваром листя полощуть рот при запаленні ясен, роблять примочки при запальних процесах очей і дерматитах, промивають рани та виразки. У гомеопатії застосовують есенцію із свіжої рослини [10].

Лікарські препарати листків Подорожника великого підвищують кислотність шлункового соку, бактеріостатично впливають на патогенні мікроби в ранах, на синьо гнійну паличку, гемолітичний стафілокок і стрептокок, кишкову паличку і протей. Швидше очищується поверхня рани від гнійних виділень, пригнічується запальний процес і підвищується швидкість грануляції під дією біологічно активних речовин соку Подорожника великого [11].

Лікарські речовини Подорожника великого обширно застосовуються в алопатії при комплексному лікуванні різних хвороб. Українська фармацевтика промисловість на даний момент випускає наступні лікарські засоби.

Відхаркувальною дією володіють листки Подорожника великого. Вони використовуються при захворюваннях дихальних шляхів. П'ють по 1 столовій ложці 3-4 рази на день. Препарат відпускається в коробках по 100 г.

Протизапальною дією володіє сік Подорожника великого, він стимулює секрецію травних залоз. Його готують зі свіжих листків наступним чином: промивають кип'яченою водою листки, потім пропускають їх через м'ясорубку і далі суміш віджимають. Можна внести до соку таку ж кількість меду або цукру, а потім отриману суміш необхідно прокип'ятити 20 хвилин. П'ють дану лікарську суміш по 1 столовій ложці 3 рази на день за 15-30 хвилин до їжі. Прийом ліків становить, в середньому, 30 днів. Препарат відпускається у флаконах по 250 мл. Зберігання має відбуватися в прохолодному місці та гарно закритих банках [12].

Плантаглюцид – лікарський засіб, який отриманий з водного екстракту листків Подорожника великого. Препарат в складі містить слиз, вільні неорганічні солі та один із глікозидів. Лікарський засіб у вигляді порошку, є розчинним у воді з утворенням колоїдного розчину.

Для лікування різних захворювань в народній медицині застосовують листки та насіння Подорожника великого. Насіння збирають після дозрівання, а листки – під час цвітіння. Ножом зрізають листки, щоб не порушити кореневу систему [13].

В корейській народній медицині часто застосовують Подорожник великий і його лікарські засоби при відтоках в період вагітності, асциті при серцевих і ниркових набряках; для прискорення процесу загоювання ран та при гнійних ураженнях шкіри (лікувальна доза 6-15 г на добу). Також, використовують при гострому і хронічному бронхіті, при запальних захворюваннях сечового міхура та сечовивідних шляхів, порушенні травлення гострій і хронічній бактеріальній дизентерії [14].

### 1.5. Порівняльний аналіз біологічно активних речовин та їх властивостей Подорожника великого, Подорожника блошиного і Подорожника піщаного

Одним із завдань дипломної роботи є порівняти біологічно активні речовини та їх властивості Подорожника великого з іншими видами подорожників (табл. 1.1). Для порівняння візьмемо Подорожник блошиний та Подорожник піщаний.

Таблиця 1.1

Порівняльна таблиця добування, біологічно активних речовин та властивостей Подорожника великого, блошиного й піщаного

	Подорожник великий	Подорожник блошиний	Подорожник піщаний
Зовнішній вигляд			
Поширення	Росте Подорожник великий біля доріг, на городах та смітниках,	Росте на сухих схилах Закавказзя у дикому стані. Культивується	Росте на сухих піщаних місцях, біля доріг, в



	на вологих трав'янистих місцевостях по всій Україні [1]	як лікарська рослина в Україні (Сумська та Полтавська область) [1]	лісостепових і степових районах, у східних приморських районах Криму іноді в посівах Полісся [1]
Заготівля та зберігання	Для виготовлення ліків використовують листя і насіння. В період цвітіння заготовляють листя Подорожника великого, його потрібно використовувати свіжим (для добування соку), якщо ж ні – далі листя сушать, розстеливши тонким шаром, товщиною 3-5 см, на тканині або папері в затінку. Процес сушіння відбувається на свіжому повітрі чи в гарно провітрюваному приміщенні, листя періодично перемішують. При температурі 40-50 °С відбувається штучне сушіння. Його зупиняють, коли стають ламкими	Для виготовлення ліків використовують насіння і свіжу траву. В початковий період цвітіння рослини заготовляють траву. Сировину, яка була зібрана, якнайшвидше відправляють для переробки на сік на завод. Щоб отримати насіння, найкраще у фазі повної стиглості насіння в нижніх суцвіттях, скошувати траву. Далі її сушать під укриттям на вільному повітрі і обмолочують. Зберігають насіння у щільно закритих банках чи бляшанках, обов'язково в сухому місці [3]	Верхівки рослини, які були зрізані в період дозрівання плодів, їх сушать, молотять і просівають через сито. Далі насіння зберігають в сухому місці у закритій посудині [3]

	<p>черешки. Викидають поживкле та побуріле листя. На виході 22-23 % сухої сировини.</p> <p>Насіння Подорожника великого заготовляють восени. Готову сировину зберігають у сухому місці в щільно закритих банках чи бляшанках [15]</p>		
<p>Біологічно активні речовини</p>	<p>В листі міститься глікозид аукубін, флавоноїди, такі як плантагінін, гомоплантагінін, похідні байкалеїну і скутеляреїну тощо; дубильні та пектинові речовини, слиз, оксикоричні кислоти, такі як хлорогенова і неохлорогенова; фактор Т, який бере участь у процесі зсідання крові; вітаміни С і К, аденін, каротин, холін, сапоніни та сліди алкалоїдів. У насінні є багато слизу, аукубіну, олеанолевої кислоти, жирної олії, стероїдних сапонінів та вуглеводів [7]</p>	<p>Велику кількість слизу, білків, жирної олії, мінеральних солей та іридоїдний глікозид аукубін містить насіння. У траві міститься слиз, флавоноїди та аукубін [16]</p>	<p>В насінні є слиз, жирна олія та білкові речовини [17]</p>

<p>Фармакологічні властивості і використання</p>	<p>Галенові препарати з листя Подорожника великого проявляють багатосторонній терапевтичний ефект: кровоспинний, ранозагоювальний, секретолітичний, протизапальний, бактеріостатичний, знеболюючий, седативний (навіть снотворний), та протиалергічний. Відвари на основі листя Подорожника великого лікарі призначають при туберкульозі легень, бронхітах, пневмосклерозі, коклюші та ще деяких захворюваннях дихальної системи, які супроводжуються виділенням густих секретів. Прикладом таких при хвороб є гастрити, ентерити, ентероколіти катар шлунку з недостатньою кислотністю, гострі та хронічні коліти [9]</p>	<p>Насіння використовують в якості проносного засобу при хронічних запорах. Слизисті речовини обумовлюють проносну дію: при зіткненні з вологою, відбувається збільшення розміру (набухання) насіння, що призводить до збільшення об'єму кишкового вмісту. Це зумовлює посилену перистальтику, і як наслідок – механічне подразнення слизової оболонки кишечника. Також, великий вміст слизу в насінні зумовлює його пом'якшувальну, обволікаючу, та протизапальну дію, виявляється здатність до адсорбування бактерій [18]</p>	<p>Як послаблюючий та обволікаючий засіб при хронічних колітах і запорах приймають відвар з насіння. Також, приймають свіжий сік рослини при хронічних колітах [12]</p>
--	--	---	---

## **1.6. Висновки до розділу**

Проаналізувавши табл. 1.1, я роблю висновок, що найбільш цікавим в хімічному та фармацевтичному аспекті, є Подорожник великий (*Plantago major*), так як в його складі найбільша кількість біологічно активних речовин, що обумовлює широкий спектр їх дії на організм людини.

Таким чином, згідно обширним лікувальним властивостям Подорожника великого, легкістю його добування та широким фармацевтичним використанням, була обрана дана тема дипломної роботи.

## РОЗДІЛ 2

# МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ОТРИМАННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН ІЗ РОСЛИН

В даний час простежується тенденція до вишукування та впровадження нових форм мацерації з максимальною динамізацією всіх видів дифузії. Прикладами таких модифікацій мацерації є: вихорова екстракція (турбоекстракція), акустична екстракція, електроімпульсний та інші методи імпульсної обробки сировини; відцентрова екстракція, дробова мацерація та ін. Турбоекстракція часто здійснюється з використанням роторнопульсаційної апаратури, де коливання (вібрація) частинки сировини найбільш виражені [19].

### **2.1. Метод вихорової екстракції (турбоекстракції)**

Метод вихорової екстракції (турбоекстракції) дозволив скоротити до 5-10 хв. стадії екстрагування діючих речовин коріння гіркоти, аїру болотного, листя красуні, кори хінного дерева. Методом екстракції рослинної сировини в турбулентному потоці екстрагента з одночасним подрібненням сировини можна отримати витяги зі свіжих рослин. До кінематичних способів – коливання частинки в рухомій рідині відноситься спосіб інтенсифікації процесу екстракції шляхом розмолу сировини в середовищі екстрагента за допомогою шарових млинів. При застосуванні цього способу час виділення основних біологічно активних речовин з такої сировини, як трава м'яти, пустирника, ландиша, кореневища з корінням валеріани та інше, скорочується до 1-3 год порівняно з 8-48 год при існуючих методах. Одним з недоліків способу отримання витягів за допомогою шарового млина є те, що при досить тривалому веденні процесу (в 2-3 рази перевищує оптимальне) відбувається адсорбція основних діючих речовин великою поверхнею подрібненістю сировини [20].

## **2.2. Пульсаційний метод**

Для інтенсифікації процесів гомогенізації та перемішування, розчинення важкорозчинних речовин, прискорення стадії екстрагування біологічно активних сполук успішно застосовуються пульсаційні методи обробки рослинної сировини. Частота пульсацій у сучасних пульсаційних пневматичних установках лежить у межах 20-300 коливань на хвилину. Інтенсифікація процесу при пульсації потоку рідини, що протікає через шар сировини, пояснюється турбулізацією прикордонного шару, зменшенням його товщини, руйнуванням застійних зон в точці дотику частинок. Досить перспективним у технологічному відношенні виявився метод прискорення стадії екстрагування біологічно активних речовин з лікарської сировини за допомогою електроімпульсних розрядів. Можна успішно інтенсифікувати процес екстрагування, не порушуючи цілісності молекули. Рідини, оброблені електроімпульсним ударом, тривалий час не піддаються мікробіологічному псуванню [21].

## **2.3. Високочастотний і надвисокочастотний метод**

Іншими сучасними методами підвищення ефективності екстракції біологічно активних речовин з рослинної сировини є високочастотна і надвисокочастотна обробка. Така обробка сировини дозволяє комплексно інтенсифікувати технологічні процеси шляхом поліпшення якості готової продукції, збільшення її виходу, значного скорочення виробничих площ, дотримання необхідних санітарно-гігієнічних умов обробки лікарської сировини. Однак високочастотний (ВЧ) та надвисокочастотний (НВЧ) нагрів повинні бути включені в технологічний процес саме там, де можливий найбільший ефект: на стадії екстрагування або впарювання рідин, отримання густих і сухих екстрактів при сушці різної фармацевтичної сировини (порошків, гранулятів, сипучого рослинного матеріалу, різних напівфабрикатів, готової продукції тощо), коли процеси в порівнянні з традиційними можуть бути прискорені в кілька разів. При електромагнітній обробці відбувається одночасний нагрів всієї маси

оброблюваного матеріалу як в макро-, так і мікрооб'ємах. Як правило, готовність ВЧ і НВЧ апаратури до роботи досягається протягом 30-50 с, що в умовах виробництва економічно вигідно завдяки скороченню енерговитрат. Іншою важливою перевагою високочастотної обробки є те, що на відміну від традиційного тепломасообміну тут немає необхідності створювати, наприклад, при сушці лікарської сировини, великі градієнти температур, вологості, тиску. Крім того, цей спосіб підвищення екстракції сприяє стерилізації отримуваних витягів. Слід зазначити деякі недоліки, притаманні електромагнітному полю. Ефективна глибина проникнення електромагнітних хвиль в оброблюваний матеріал становить 45-50 мм. При подальшому підвищенні товщини висушеного зразка ефективність обробки знижується, що проявляється в збільшенні тривалості сушіння [22].

#### **2.4. Електричний метод**

До електричних способів обробки рослинної сировини відносять електроплазмоліз і електродіаліз. Електроплазмоліз найчастіше використовується для отримання соків з рослинної сировини при пресовому способі вилучення. Рослинні тканини, особливо живі, зважаючи на наявність в них іонів, колоїдно-білкових речовин, здатних електрично заряджатися, вельми швидко реагують на зовнішній вплив, в тому числі і на електричний струм. При обробці сировини електричним струмом процес руйнування протоплазми відбувається практично миттєво. Струм на відміну від температурного плазмолізу не викликає руйнування клітинних стінок, в результаті чого в отриманих витягах досить мало пектину. Електродіаліз заснований на дифузії електролітів через напівпроникну пористу перегородку під дією електричного струму. У процесі електродіалізу досягається зміна сольового складу основних частин рідин, що містять біологічно активні речовини. При електродіалізі не відбувається зміни агрегатного стану і фазового перетворення системи, а речовини, що входять в оброблювані рідини, залишаються в нативному стані. Недоліком є тривалість процесу [23].

## **2.5. Ультразвуковий метод**

Широке застосування у фармацевтиці знайшов ультразвук, який використовується при розчиненні, отриманні емульсій, суспензій, виготовленні мікрогранул, стерилізації та фонофорезі, виробництві ампул, тобто там, де ультразвук безпосередньо контактує через рідку фазу з молекулою речовини. Однак, при УЗ-впливі які здатні не тільки змінити конфірмаційну структуру озвучуваної молекули, її просторову орієнтацію і властивості, але і деформувати, рвати молекулярний ланцюжок на окремі фрагменти. У цьому відношенні звукохімічні ефекти, пов'язані з перетворенням енергії упругих коливань ультразвуку, є одним з видів механохімічних реакцій. Будь-який технологічний процес знаходить широке застосування у фармацевтиці, якщо він не порушує хімічної стійкості лікарських речовин. З цієї точки зору ультразвукові хвилі досить специфічні. Одні препарати під їх дією втрачають свої властивості, інші залишаються нейтральними, треті, навпаки, стають терапевтично більш активними. Таким чином, в розчині можуть спостерігатися явища хімічної деполімеризації, утворення нових макрорадикалів, гомогенізація обривків тощо [24].

## **2.6. Метод екстракції зрідженими газами**

Зі збільшенням часу озвучування та інтенсивності ступінь деструкції речовин збільшується. Процес розкладання може бути припинений або уповільнений у разі додавання стабілізаторів, антиоксидантів, консервантів. У літературі часто зустрічаються публікації, присвячені екстракції зрідженими газами. Обробка лікарської та ефіро-олійної рослинної сировини зрідженими газами з метою вилучення окремих компонентів у незміненому (нативному) вигляді відноситься до високоефективних технологічних процесів, що забезпечують зниження трудових витрат, покращують якість продукції і сприяють комплексному використанню сировинних ресурсів і матеріалів. У фармацевтиці цей спосіб використовують при отриманні високоякісних ароматизаторів, віддушок, біологічно активних речовин,



оригінальних лікарських препаратів, різних продуктів і напівфабрикатів, призначених для подальшої переробки. Екстракційний процес зрідженими газами проводиться під великим статичним тиском, що в технологічному відношенні досить важливо, так як при знятті тиску вже в умовах нормальної температури екстрагент швидко зникає з витягнутої і відпрацьованої сировини. В результаті залишається сума екстрагованих речовин, які не потребують будь-якої додаткової обробки.

Кожен із зріджених газів характеризується індивідуальними фізикотермодинамічними властивостями, в тому числі гідрофільними і олеофільними. Це створює можливість підібрати ряд зріджених газів і вести екстракцію окремих хімічних сполук з сировини розчинниками, що володіють різною полярністю. Така властивість зріджених газів дозволяє вводити в технологічний процес фазу селективної екстракції розчинником, здатним формувати задану кількість екстракту, витягувати в міру потреби індивідуальні хімічні речовини, комплекси, класи сполук, не зачіпаючи решту в шроті суму екстрактивних речовин. Для вилучення біологічно активних та інших речовин найбільш часто застосовують зріджений вуглекислий газ. У хімічному відношенні зріджений вуглекислий газ – міцна та інертна речовина, що проявляє хімічну індиферентність по відношенню до перероблюваної сировини, витягуваних речовин і конструкційних матеріалів апаратури. Крім того, він пожежо і вибухобезпечний. На жаль, не всі зріджені гази мають ці властивості. Кількісний вихід діючих речовин при витягуванні зрідженими газами може досягати 88-98 %, що, як правило, вище, ніж у інших способів екстрагування – мацерації, перколяції, відгонки паром тощо [24].

Порівнюючи екстракти, отримані за допомогою  $\text{CO}_2$ , з екстрактами, отриманими паровою відгонкою, можна відзначити наступне. Як правило, екстракти, отримані екстрагуванням  $\text{CO}_2$ , мають забарвлення більш темних тонів з тенденцією до коричневого, менші щільність і показник заломлення, більше кислотне число, особливо екстракти з листя, стеблів, коренів і кореневищ рослин, що, мабуть, пов'язано з ензиматичними процесами, що протікають. У жиромісних фракціях екстрактів, отриманих екстрагуванням  $\text{CO}_2$ , переважають складні ефіри та ефіри негліцеридного характеру, тому відзначаються високі значення ефірного числа

екстрактів. Процес вилучення різних речовин з лікарської сировини (у разі використання зріджених газів) на основних технологічних стадіях (екстракції та дистиляції) ведеться при відносно низькій температурі. Це виключає окислювальні процеси під час вилучення біологічно активних речовин. Тим не менш, отримані екстракти за рідкісним винятком все ж не можуть замінити вже існуючі екстракти (густі або рідкі), широко використовувані в практиці хімікофармацевтичного та аптечного виробництва для виготовлення стандартних лікарських форм. У витягах, отриманих зрідженим газом, відсутні окремі екстрактивні речовини і компоненти, що надають певні смакові, органолептичні, фармакологічні властивості – якості, що відрізняють один лікарський препарат від іншого. Будучи вилученими спиртом або водно-спиртовими розчинами, такі екстракти нерідко набувають специфічного запаху і смаку. Це пояснюється тим, що кожен із зріджених газів окремо володіє характерною особливістю. Як відомо, після екстрагування, наприклад вуглекислотою, в шроті зберігаються майже всі водорозчинні речовини.

Основна маса екстрактів з лікарської сировини, отриманих за допомогою зріджених газів, справляє згубний вплив на життєдіяльність мікроорганізмів. Виявлені антибактеріальні властивості екстрактів, отриманих екстракцією зрідженим CO<sub>2</sub>, відкривають нові можливості їх використання як природних консервантів, особливо для рідких лікарських форм, призначених для тривалого зберігання. Підбираючи композиції екстрактів, можна на тривалий час блокувати розвиток мікрофлори в рідинах.

Отримання екстрактів за допомогою зріджених газів вигідно економічно, оскільки цей спосіб дає можливість виробляти досить концентровані препарати з відносно невеликою вартістю [25].

## **2.7. Фактори, які впливають на ефективність та швидкість екстракції**

На динаміку екстракційного процесу, а отже, і на якість настоїв і відварів впливають такі чинники: співвідношення кількості сировини та екстрагента; гістологічну будову сировини; ступінь подрібнення сировини; матеріал

застосовуваної апаратури; температура і час настоювання; вплив ферментів і мікрофлори; хімічний склад діючих речовин; рН середовища [26].

### 2.7.1. Співвідношення кількості сировини та екстрагента

Для отримання повноцінних витяжок необхідно використовувати максимально можливу за даних умов кількість води. При цьому треба враховувати, що частина рідини після вилучення завжди утримується (поглинається) рослинним матеріалом, тому готової витяжки виходить менше, ніж було взято води. Для отримання необхідної кількості витяжки доводиться додавати воду, що призводить до часткового розведення настою або відвару. Це небажано, тому що втрати діючих речовин пропорційні кількості рідини, що залишається в сировині. Шляхом віджимання сировини ці втрати можна дещо зменшити, проте, повністю позбутися від них не можна, так як під впливом капілярних сил частина витяжки завжди буде безповоротно залишатися в рослинному матеріалі. У зв'язку з цим для приготування водних витягів доцільно брати води дещо більше, ніж потрібно за рецептом готової витяжки.

Кількість поглинається води залежить від гістологічної будови і ступеня подрібнення сировини. Тому необхідно використовувати додаткову кількість води, вона значно покращує процес вилучення діючих речовин і підвищує їх зміст в приготованих настоях і відварах, причому, чим важче розчинні у воді діючі речовини, тим сприятливіше позначається додавання води.

Кількість води, необхідної для отримання витяжки, не можна зменшувати, так як це призведе до зменшення вилучення діючих речовин із сировини. Тому в багатокомпонентних прописах рідких лікарських форм, що містять водні витяги і порошкоподібні речовини, в разі приготування настоїв і відварів з рослинної сировини не можна користуватися концентрованими розчинами солей [27].

### 2.7.2. Гістологічна будова сировини

Швидкість екстракції багато в чому залежить від структури клітинних оболонок, які є значною перешкодою для проходження екстрагенту і тим, більшою мірою, чим вони товщі і щільніше. Якщо клітинна оболонка дуже щільна, клітинна тканина недостатньо пухка, а міжклітинних ходів і каналів мало, то екстрагування протікає більш повільно. Велике значення має і склад клітинної оболонки. Скелет клітинної тканини складається з целюлози. Клітинна тканина багатьох рослин просякнута кутином, стиролом і лігніном, які ускладнюють змочування целюлози. Пектини, якими просякнуті клітинні оболонки, при дії холодної води набухають, а в киплячій воді утворюють гідрозолі. Наявність в рослинному матеріалі інших гідрофобних і гідрофільних речовин також затримує екстрагування.

При приготуванні водних екстрактів, вибір способу екстракції рослинного матеріалу, як правило, визначається його гістологічною будовою. З пухкої сировини (квітки, листя, трави) зазвичай готують настої, з щільного (кори, коріння, кореневища) – відвари. Виняток: коріння з кореневищем валеріани (готують настій), листя мучниці, сени, брусниці (готують відвари) [28].

### 2.7.3. Ступінь подрібнення рослинного матеріалу

Для отримання водних екстрактів рослинну сировину застосовують у висушеному, подрібненому і просіюєному вигляді. Подрібнення рослинної сировини викликається необхідністю полегшити проникнення розчинника в товщу матеріалу, що має клітинну структуру різної анатомічної будови і містить неоднакову кількість гідрофільних речовин, що поліпшують змочуваність сировини.

Зі збільшенням ступеня подрібнення рослинної сировини збільшується поверхня його зіткнення з екстрагентом, що полегшує його проникнення в клітини, і тим самим, прискорюється процес екстрагування.

Однак дуже тонке подрібнення практично виявляється нераціональним. Дрібний порошок легше злежується, а при значному вмісті в ньому пектинових

речовин, слизу і крохмалю полегшується розчинення і набухання цих речовин і утворюються грудки (за рахунок склеювання ослизненням клітин), які осідають на дно посудини.

Все це сильно уповільнює процес вилучення. Крім того, зі збільшенням зруйнованих клітин посилюється процес вимивання, що приводить до отримання каламутної витяжки, яка швидше піддається псуванню [29].

#### 2.7.4. Температура і тривалість процесу екстракції

Режим екстракції, тобто температурні умови екстракції і тривалість контакту рослинної сировини з екстрагентом впливають на якісний і кількісний склад витяжки.

Підвищення температури збільшує швидкість дифузійного обміну і тому прискорює екстракцію. Одночасно гаряча вода сепарує шматки сировини, розділяє рослинні тканини, полегшуючи проникнення води в глибинні шари шматків сировини. У більшості речовин, що екстрагуються з підвищенням температури збільшується розчинність і дифузія. При цьому важливо, що температура підвищується поступово, а, отже, пектини, білки встигають розчинитися і продифундувати раніше, ніж згорнутися або набрякнути. Крім того, вплив температури призводить до загибелі мікроорганізмів, що дуже важливо для збереження якості водних витягів.

З іншого боку, тривалий вплив високої температури призводить до руйнування термолабільних речовин, наприклад, глікозидів серцевої групи, ефірних масел. Застосування нагрівання небажано внаслідок значного збільшення виходу супутніх речовин і втрати летких компонентів.

Таким чином, технологічний процес настоїв і відварів відрізняється тільки по часу термічного впливу. Питання про тривалість температурного режиму настоювання для настоїв і відварів розроблений ще недостатньо незважаючи на те, що за допомогою саме цих факторів можна найбільше вплинути на кінетику екстракційного процесу. У фармакопеях різних країн наводяться різні режими настоювання [30].

Великий вплив на якість витяжки надає час охолодження і температура проціджують витяжки. До питання про значення тривалості охолодження настоїв і відварів необхідно підходити диференційовано в залежності від хімічного складу лікарської сировини.

Настої проціджують тільки після повного охолодження, не раніше ніж через 45 хвилин. Це пов'язано з тим, що 15-хвилинного настоювання на водяній бані, як правило, недостатньо для повного вилучення діючих речовин з рослинної сировини і при охолодженні йде додатковий процес вилучення.

В інших випадках в процесі охолодження витяжки відбувається її самоочищення від деяких супутніх (баластних) речовин, які мають малу розчинність в холодній воді і випадають в осад (смоли та ін.).

Стадія охолодження для відварів коротше, ніж для настоїв, що пов'язано з більш тривалим терміном їх настоювання на водяній бані і вмістом значної кількості високомолекулярних сполук, розчини яких після охолодження сильно густіють і погано проціджуються [31].

#### 2.7.5. Ферменти і мікрофлора

Як відомо, в лікарських рослинах містяться численні ферменти, які є речовинами білкової природи. Під впливом ферментів в живій рослині відбуваються досить складні процеси утворення і розкладання різних речовин.

Більшість ферментів, перебуваючи в живій рослині, зумовлюють в ній процеси життєдіяльності. Причому, за життя рослини дії ферментів направляються і регулюються рослиною. При відмиранні рослини починається глибокий розпад речовин (в тому числі і діючих) внаслідок хаотичної дії ферментів – цей процес називається автолізом, тобто повне власне розчинення (руйнування) речовин, що входять в клітину.

Діяльність ферментів протікає переважно у вологому і слабкокислому середовищі. Короткочасний температурний вплив вище 60-70 °С зазвичай призводить до денатурації та інактивації ферментів.

У зв'язку з цим ряд дослідників пропонували рослинний матеріал заливати гарячою водою. Однак, як показують дослідження інших вчених, дія ферментів не миттєва. Тому, якщо залити рослинний матеріал холодною водою і поставити нагрівати, то за 5-10 хвилин, поки температура води досягне 60-70 °С (температура інактивації ферментів), останні не справлять помітного розкладання діючих речовин.

У той же час застосування холодної води створює кращі умови для вилучення діючих речовин з рослинного матеріалу, який містить значну кількість білкових речовин. Під час сушіння рослинних матеріалів близько клітинних стінок утворюється білкова плівка. Білок під дією холодної води поступово нагрівається, набухає і розчиняється. Коли вода нагрівається до температури коагуляції білка, останній розподіляється по всій порожнині клітини і випадає у вигляді дрібних пластівців, які не перешкоджають процесу вилучення.

Руйнівна діяльність ферментів припиняється при висушуванні рослин. Внаслідок цього велике практичне значення для стабілізації рослинної сировини має його сушка. Всі види свіжих рослин необхідно висушувати можливо швидше після їх збору. В аптеках водні витяжки готують тільки з висушеної рослинної сировини, що зберігається в сухому і провітрюваному приміщенні (способи і умови сушіння можуть бути різними, зокрема про Подорожник великий докладно повідомляється в третьому розділі) [32].

При приготуванні водних витяжок необхідно враховувати, що рослинна сировина не вільна від мікроорганізмів. Навіть в добре консервованій сировині зазвичай знаходяться різні ґрунтові мікроорганізми. Мікрофлора може потрапити в витяжку і в процесі її приготування, з повітря і, викликаючи різні бродильні процеси (молочнокисле, оцтовокисле, спиртове бродіння), може привести до псування. Температура киплячої водяної бані призводить до загибелі мікроорганізмів. При необхідності, до водної екстракції, в процесі приготування, додають різні консерванти, дозволені до медичного застосування [33].

## 2.8. Висновки до розділу

Отже, розглянувши декілька сучасних методів екстракції, можна зробити висновок, що для виділення біологічно активних речовин з Подорожника великого можна використовувати ультразвуковий метод (електродіаліз) та метод екстракції зрідженими газами (вуглекислим газом). Порівнявши дані методи, можна стверджувати, що найкращим варіантом є екстракція зрідженими газами, так як вона займає менше часу, ніж електродіаліз; є економічно вигідною, бо дає можливість виробляти досить концентровані препарати з відносно низькою вартістю та завдяки зрідженому газу, подовжується термін зберігання препаратів.



## РОЗДІЛ 3

### ТЕХНОЛОГІЯ ОТРИМАННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН З ПОДОРОЖНИКА ВЕЛИКОГО *PLANTAGO MAGOR*

Технологія отримання біологічно активних речовин поділяється на декілька стадій:

- заготівля (збирання, висушування, подрібнення) та зберігання сировини;
- передферментація (підготовчі роботи);
- ферментація (накопичення і виділення цільового продукту) [34].

#### **3.1. Заготівля і зберігання сировини**

Для отримання лікарських засобів використовують листя (*Folium Plantaginis majoris*) та насіння (*Semen Plantaginis majoris*) Подорожника великого. Листки збирають влітку, в період цвітіння; їх зрізають ножом чи зривають руками, потім таким чином косять, щоб залишити одну добре розвинену рослину на 1 м<sup>2</sup>. Далі в корзини чи мішки складають листя. Домішки викидають, а саме, пожовкле листя, і піддають процесу сушіння, розкладати потрібно листя шаром товщиною 5 см на папері або тканині періодично перемішуючи. Сушіння відбувається на повітрі в тіні при гарній вентиляції або при температурі 50-60 °С в сушарках. За ламкістю черешка визначають кінець процесу сушіння. Відсоток сухої лікарської рослинної сировини дорівнює 22-23 % [35].

Сировина для лікарських препаратів складається з зелених або бурувато-зелених листків без пошкоджень, їх довжина сягає до 24 см, а ширина 11 см, краї мають бути цілі та злегка зубчаті, голі, з 3-9 жилками. Майже без запаху, гіркуваті на смак. Дозволяється невеликий відсоток в сировині: 5 % почорнівших, побурівших і пожовтівших листків, 5 % подрібнених частин (які проходять через сито з діаметром отвору – 1 мм), органічних і мінеральних домішок – по 1 %, 1 % інших частин

Подорожника великого. Не менше 30 % має бути речовин, що піддаються екстракції [36].

В період цвітіння заготовляють листя Подорожника великого, його потрібно використовувати свіжим (для добування соку), якщо ж ні – далі листя сушать, розстеливши тонким шаром, товщиною 3-5 см, на тканині або папері в затінку. Процес сушіння відбувається на свіжому повітрі чи в гарно провітрюваному приміщенні, листя періодично перемішують. При температурі 40-50 °С відбувається штучне сушіння. Його зупиняють, коли стають ламкими черешки. Викидають пожовкле та побуріле листя. На виході 22-23 % сухої сировини. Насіння Подорожника великого заготовляють восени. Готову сировину зберігають у сухому місці в щільно закритих банках чи бляшанках. Строк придатності сировини складає 3 роки. Далі листя Подорожника великого відправляють на продаж в аптеки [15].

### **3.2. Передферментація**

Передферментація включає підготовчі стадії до біосинтезу:

- приготування та підготовка середовища;
- отримання та підготовка посівного матеріалу;
- вибір і підготовка обладнання.

Основна стадія в підготовці обладнання, поживних середовищ, посівного матеріалу полягає в стерилізації. Стерилізації підлягають піногасники, рідкі добавки, комунікації, датчики. Необхідність стерилізації викликана тим, що мікроорганізми-контамінанти не тільки можуть придушити функціональний розвиток біооб'єкта в силу конкуренції та антибіозу, але і дезорганізувати будь-яку тканину або середовище вирощування. Деякі з них здатні продукувати токсичні речовини, які можуть потрапити в цільовий продукт. У виробничих умовах джерелами мікроорганізмів-контамінантів можуть бути ґрунт, вода, навколишнє повітря, люди. Наявність у повітрі частинок пилу або крапель вологи створюють сприятливе середовище для життєдіяльності мікроорганізмів.

За ступенем забрудненості повітря мікробами і механічними частинками в розрахунку на 1 м<sup>3</sup> виробничого приміщення, в яких виготовляються лікарські препарати, діляться на чотири класи чистоти (табл. 3.1) [37].

Таблиця 3.1

Оцінка ступеню чистоти повітря виробничих приміщень [25]

Показник якості повітря	Клас чистоти				ГОСТ 12.1.005-86	
	1	2	3			4
			А	Б		
Наявність мікробів, кількість клітин	Не має бути	До 50	До 100	До 500	ГОСТ 12.1.005-86	
Наявність механічних частинок розміром 0,5 мкм	3500	350000	3500000		–	
Наявність частинок розміром 5 мкм	–	2500	25000		–	

Захист біотехнологічних процесів від мікробів-контамінантів здійснюється за допомогою фільтрів.

У лабораторних умовах стерилізацію живильних середовищ та інших об'єктів здійснюють в автоклавах паром ( $t = 120-122$  °C) під тиском не менше 0,3 МПа (3 кГс/см<sup>2</sup>) або холодним способом. Найбільш універсальний метод – використання вологого тепла.

Датчики вимірювальних приладів і регуляторів не витримують високих температур при стерилізації, тому до них застосовують холодні або хімічні способи стерилізації. Для цих цілей використовуються бактерицидні гази (етилен), розчини антисептиків (формалін тощо). Цукровмісні матеріали стерилізують окремо від інших компонентів поживного середовища в м'яких умовах для уникнення реакцій меланоїдування, гуміфікації, карамелізації, реверсії, кислотного розкладання. Для контролю процесу стерилізації, вводиться критерій стерильності, названий часом витримки, або тривалістю експозиції.

Тривалість експозиції, або час витримки – це той інтервал, в межах якого гинуть мікроорганізми. Загибель останніх суперечок у середовищі є випадковим процесом, тому введено поняття "критерій стерильності" (N) – відношення числа операцій

стерилізації, в результаті яких вижили по одній термостійкій суперечці до загальної кількості проведених операцій. Для стерилізації середовищ приймають критерій стерильності, рівний  $0,01 + 0,001$ . Якщо вихідну кількість суперечок в середовищі прийняти  $N_0$ , то отримаємо співвідношення  $N/N_0$  – рівень стерильності, або коефіцієнт виживання, який означає, що для досягнення заданого критерію стерильності (наприклад,  $0,01$ ) середовище має витримуватися при температурі стерилізації строго певний час, щоб популяція суперечка знизилася від вихідного значення  $N_0$  до  $N/N_0$  (наприклад, до  $10^{-16}$ ) [21].

Технологія підготовки поживних середовищ. Поняття "поживне середовище", або середовище культивування включає якісний і кількісний склад вихідних компонентів, необхідних для енергетичного обміну, тобто біологічно активних (азот, фосфор, вуглець, мікроелементи, вітаміни, мінеральні солі, ростові речовини), і фізико-хімічні фактори (температура, аерація). Процес приготування поживних середовищ включає вибір елементів живлення, необхідних продуцентам БАР для їх відтворення та біотрансформації. Підбір компонентів таких середовищ здійснюється емпірично і вимагає багато часу і навичок при оцінці того чи іншого компонента субстрату. До елементарного складу поживного середовища входять: вуглець, водень, кисень, азот, фосфор, сірка, калій, кальцій, магній, залізо, мікроелементи. Деяким продуцентам БАР у процесі біосинтезу потрібні вітаміни і регулятори зростання [38].

Склад поживних середовищ підбирають на підставі матеріального балансу з урахуванням трансформації того чи іншого елемента живлення і енергії, що витрачається (виділяється). При цьому необхідно дотримуватися правила розробки оптимального складу поживних середовищ: для отримання заданої кількості біомаси компоненти поживного середовища беруться у співвідношеннях, пропорційних до потреб їх культур:

$$\frac{C_i}{|A_i|} = \dots = \frac{C_2}{|A_2|} = \frac{C_1}{|A_1|} = S_0,$$

де  $C_i$  – концентрація  $i$ -го компоненту в збалансованому живильному середовищі;

$A_i$  – коефіцієнт метаболізму культури за  $i$ -м компонентом;

$S_0$  – заданий запас субстрату в середовищі, виражений в одиницях концентрації біомаси.

Рідкі поживні середовища готують в апаратах-змішувачах з мішалкою, куди завантажують компоненти в певній послідовності за регламентом (див. рис. 3.1.) [39].

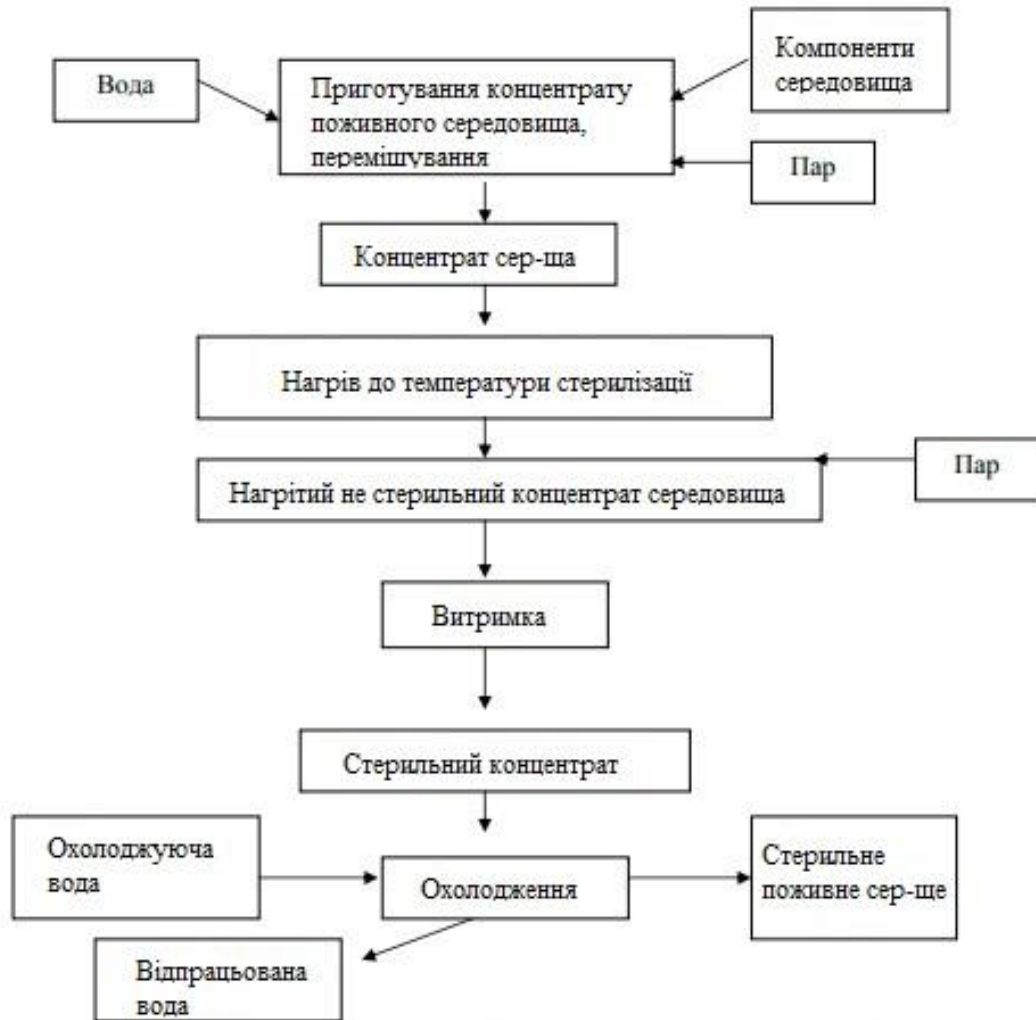


Рис. 3.1. Принципова схема процесу приготування і теплової стерилізації поживного середовища [22]

Технологія підготовки посівного матеріалу. Підготовка посівного матеріалу складається з лабораторного та виробничого етапів.

Лабораторний етап полягає в приготуванні робочого посівного матеріалу. Для цього вихідний штам мікроорганізму, що зберігається в стані анабіозу (висушений на стерильному ґрунті, піску, пшоні шляхом ліофілізації або сублімаційної сушіння)

пожвавлюють додаванням стерильного рідкого поживного середовища, а потім висівають на ущільнене живильне середовище і перевіряють на чистоту культури. Після пожвавлення, тобто переведення консервованої культури на косяк, проводять пересів штаму на середовище зростаючих обсягів, переходячи поступово від пробірок до колб (ємністю 1 л), бутилів (ємністю 20 л). При цьому слід дотримуватися співвідношення посівного і робочого обсягу 1:10. Коефіцієнт заповнення ємностей не повинен перевищувати 0,5-0,6. Культура називається чистою, якщо батьківські і дочірні клітини в ній практично непристойні і між ними не можна встановити родинні зв'язки. Ліофілізація культур здійснюється шляхом швидкого заморожування (від -40 до -60 °С) суспензії клітин або спір мікроорганізму, приготованого на середовищі, багатому білками (кров'яна сироватка), з подальшим висушуванням під вакуумом до залишкової вологості (0,5-0,7 %). Після такої обробки ампули зі спорами і клітинами ліофілізованого мікроба запаюють. Метод придатний як для спороутворюючих, так і безмежних культур мікроорганізмів. Ліофілізовані форми бактерій можуть зберігатися протягом 16-18 років [37].

Виробничий етап. Подальшу підготовку посівного матеріалу здійснюють у ферментерах-інокуляторах (див. рис. 3.2), в яких нарощують посівний матеріал. При цьому одноклітинні культури доводять до середини Log-фази (коли клітини діляться синхронно). Робочу культуру подають в інокулятор, заповнений стерильним поживним середовищем, з розрахунку 8-10 % до обсягу поживного середовища. Щоб уникнути витоку посівного матеріалу в інокуляторах і біореакторах слід підтримувати надлишковий тиск.

Інокулятори повинні відповідати таким основним вимогам: конструктивні простота, зручність і надійність експлуатації. Посівні апарати вітчизняного виробництва мають обсяг 10, 5, 2 і 0,63 м<sup>3</sup>, діаметр від 0,9 до 2 м і частоту обертання мішалки від 180 до 270 об/хв. Загальний обсяг ферментера заповнюють інокульованим середовищем на 70-80 %, 20-30 % обсягу заповнюють газами (інертним – для анаеробів, повітрям – для аеробів). Мікроорганізм у вигляді суспензії певної щільності подають з інокулятора (чи декількох інокуляторів) в промисловий біореактор, або ферментер, в якому міститься стерильне рідке живильне середовище.

При цьому не повинно відбутися потрапляння будь-яких сторонніх мікробів у живильне середовище разом з продуктом. Всі з'єднання системи повинні бути герметично закритими. Для проведення процесу в асептичних умовах необхідно введення додаткових стадій, що забезпечують стерилізацію поживних середовищ і подають у ферментери повітря.

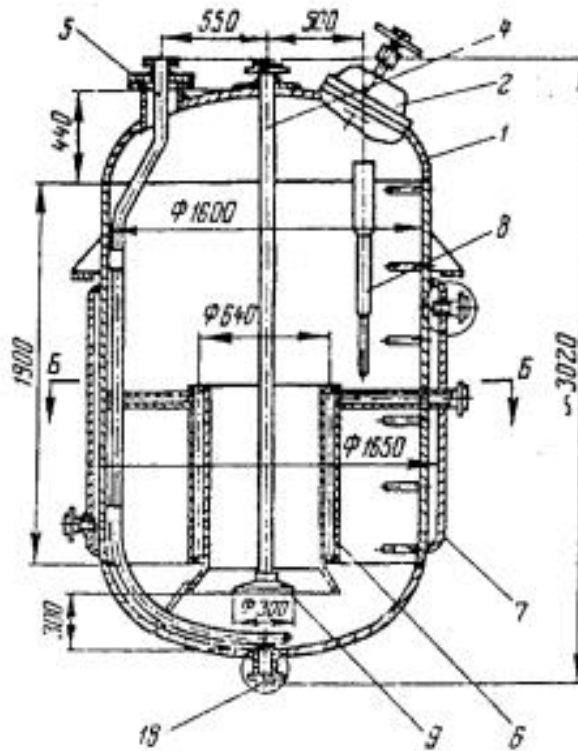


Рис. 3.2. Інокулятор: 1 – корпус; 2 – лаз; 3 – оглядове вікно; 4 – аератор; 5 – труба для перепуску посівної культури у ферментер; 6 – дифузор; 7 – сорочка; 8 – гільза для термометра; 9 – розетка аератора; 10 - 12 – штуцери для манометра, гільзи термометра і труби для передавання; 13 - 17 – штуцери для завантаження середовища, аератора, виходу повітря, відбору проб і виходу води; 18 – штуцер для спуску рідини

Стерильне живильне середовище засівають з дотриманням правил асептики через спеціальний пристрій посівним матеріалом, вирощеним в лабораторії, підтримуючи оптимальний режим в апараті (температуру, аерацію і перемішування) для розвитку культури.

Послідовність операцій стерилізації: відкривають клапани 4 і 7 (клапан 3 закритий) і стерилізують ділянку трубопроводу паром під тиском  $1,055 \text{ кг/см}^2$

20 хв; конденсат збирають у пастках 11; закривають клапани 7, 8, 9, 10 і відкривають клапани 4, 5, 6; ферментер охолоджують під тиском очищеного стерильного повітря, стерильне середовище заповнює сполучний трубопровід; підвищують тиск у посівному апараті до 0,7 кг/см<sup>2</sup> при його зниженні у ферментері до 0,14 кг/см<sup>2</sup>, відкривають клапан 3 і посівний матеріал переводять у ферментер, після чого відключають інокулятор-ферментер від системи подачі пари, закривши клапани 3 і 6; відкривають клапани 7 і 8, спускають пар і конденсат при частково відкритих клапанах 4 і 5. При досягненні необхідних стадій розвитку і кількості біомаси посівний матеріал пересувають стерильним стисненим повітрям по посівному колектору в посівний апарат більшої місткості. На другому шаблі вирощування посівного матеріалу прагнуть отримувати більше біомаси клітин, щоб у ферментері можна було створити необхідну для даного штаму продуцента вихідну щільність популяції. Якщо ця вимога здійсненна без другого ступеня, то ферментаційне середовище засівають безпосередньо з інокулятора. Всі ферментери цеху з'єднані між собою кількома колекторами: посівним, завдяки якому можна засівати середовище в будь-якому ферментері з будь-якого посівного апарату; колектором подачі стерильного поживного середовища; колектором підведення стерильного стисненого повітря до індивідуальних фільтрів; колектором відпрацьованого повітря, що виходить з ферментера; колектором перекачування культуральної рідини з ферментера. У разі проведення ферментацій у свідомо нестерильних умовах живильне середовище і повітря для аерації не стерилізують, але посівний матеріал завжди вирощують на стерильних поживних середовищах в асептичних умовах [19].

Вимоги до промислових штамів: стабільність структурно-морфологічних ознак та фізіологічної активності при тривалому зберіганні та експлуатації у виробництві; підвищені швидкості зростання і біосинтезу цільових продуктів в лабораторних і виробничих умовах; широкий діапазон стійкості до впливу несприятливих зовнішніх факторів – коливання температури, рН середовища, аерації, перемішування, в'язкості середовища; помірна вимогливість до обмеженого числа джерел живлення [34].



### 3.3. Процес ферментації та технологія виділення й очищення кінцевих продуктів ферментації

Ферментація проводиться у виробничих біореакторах. За біохімічною сутністю вона багато в чому імітує передферментацію. У процесі ферментації також необхідно використання стерильних поживних середовищ, повітря і біореакторів, вибір яких обумовлений загальними вимогами біооб'єктів [32]. Ферментацію слід здійснювати в герметизованих біореакторах, щоб уникнути розсіювання біооб'єкта в зовнішнє середовище, оскільки деякі з них виділяють екзотоксини [40].

Після завершення ферментації відокремлюють або клітини (клітинну масу), або рідину, в якій містяться біологічно активні речовини. У першому випадку відходом є культуральна рідина, у другому – щільна частина (клітини). Найбільш загальна схема виділення кінцевих продуктів ферментації представлена на рис. 3.3.



Рис. 3.3. Можливі способи виділення біологічно активних речовин з культуральної рідини [35]

Культуральна рідина, що утворюється в процесі ферментації, являє собою складну багатокомпонентну систему. У водній фазі містяться клітини продуценту, продукти їх життєдіяльності, непотреблені компоненти поживного середовища, найдрібніші крапельки жиру, бульбашки повітря, крейди. У свою чергу водна фаза культуральної рідини (нативний розчин) включає велику кількість органічних і неорганічних речовин, колоїдних фракцій білків, сухий залишок культуральної рідини – до 17 % і більше. Вміст біомаси в культуральній рідині досягає 8-10 %. Концентрація цільового продукту найчастіше не перевищує 1,5 %, що становить менше 10 % сухого залишку [32].

Залежно від цільового призначення кінцевого продукту (для охорони здоров'я, технічних цілей, сільського господарства тощо) використовуються схеми виробництва різного ступеня складності, при цьому враховують і місце накопичення БАР – внутрішньоклітинного або позаклітинного.

Вибір методу відділення або поділу цільових продуктів залежить від розміру частинок (включаючи мікроклітини) продукту, що утворився (табл. 3.2). Великі частинки від дрібних відділяють седиментацією при використанні тканинних волокнистих фільтрів, сит, сітчастих фільтрів, фракціонування в пені і бульбашках. Низькомолекулярні нерозчинні частинки відокремлюють діалізом, електродіалізом, іонним обміном, екстракцією, зворотним осмосом.

Таблиця 3.2

Класифікація частинок по розміру [19]

Назва	Діаметр частинок, мм
Великі	Від 0,1 до 1,0
Малі	Від 0,01 до 0,1
Інфрамалі	Від 0,001 до 0,01
Високомолекулярні	Від $10^{-5}$ до $10^{-3}$
Низькомолекулярні	Від $10^{-7}$ до $10^{-5}$

Проаналізувавши інформацію, що попередно була зазначена, можна зробити висновок, для виділення біологічно активних речовин Подорожника великого з культуральної рідини, потрібно використовувати схему, що зазначена на рис. 3.4.

Далі, вже готовий цільовий продукт (препарат, що містить біологічно активні речовини Подорожника великого) фасують та зберігають необхідну кількість часу до транспортування та реалізації. Всі відходи виробництва утилізуються.



Рис. 3.4. Схема виділення з культуральної рідини препарату, що містить біологічно активні речовини Подорожника великого *Plantago major*

### 3.4. Висновки до розділу

Проаналізувавши інформацію, що була зазначена в третьому розділі, можна зробити висновок, для виділення біологічно активних речовин Подорожника великого з культуральної рідини, потрібно використовувати схему, що зазначена на рис. 3.4.

Підсумовуючи все вищесказане, була розроблена технологічна схема отримання препарату з вмістом біологічно активних речовин Подорожника великого *Plantago major* (див. дод. А).

## ВИСНОВКИ

1. Порівнявши біологічно активні речовини та властивості Подорожника великого, Подорожника блошиного й Подорожника піщаного (див. табл. 1.1), я дійшла висновку, що найбільш цікавим в хімічному та фармацевтичному аспекті, є Подорожник великий (*Plantago major*), так як в його складі найбільша кількість біологічно активних речовин, що обумовлюють широкий спектр їх дії на організм людини.

Таким чином, згідно обширним лікувальним властивостям Подорожника великого, легкістю його добування та широким фармацевтичним використанням, була обрана дана тема дипломної роботи.

2. Розглянувши декілька сучасних методів екстракції, можна зробити висновок, що для виділення біологічно активних речовин з Подорожника великого можна використовувати ультразвуковий метод (електродіаліз) та метод екстракції зрідженими газами (вуглекислим газом). Порівнявши дані методи, можна стверджувати, що найкращим варіантом є екстракція зрідженими газами, так як вона займає менше часу, ніж електродіаліз; є економічно вигідною, бо дає можливість виробляти досить концентровані препарати з відносно низькою вартістю та завдяки зрідженому газу, подовжується термін зберігання препаратів.

3. Проаналізувавши інформацію, що була зазначена в третьому розділі, можна зробити висновок, для виділення біологічно активних речовин Подорожника великого з культуральної рідини, потрібно використовувати схему, що зазначена на рис. 3.4.

Підсумовуючи все вищесказане, була розроблена технологічна схема отримання препарату з вмістом біологічно активних речовин Подорожника великого *Plantago major* (див. дод. А).

## СПИСОК БІБЛОГРАФІЧНИХ ПОСИЛАНЬ ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Гродзінський А. М. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / А. М. Гродзінський ; Вид-во "Українська Енциклопедія" ім. М. П. Бажана, Український виробничо-комерційний центр "Олімп", 1992. – 544 с.
2. Попова Н. В. Лекарственные растения мировой флоры: энциклопед. справочник / Попова Н. В., Литвиненко В. И., Куцанян А.С. – Харьков: Изд-во Діна плюс, 2016. – 540 с.
3. Ботанико-фармакогностический словарь : справ. пособие / [К. Ф. Блинова и др.] под ред. К. Ф. Блиновой, Г. П. Яковлева. – Москва : Изд-во Высшая школа, 1990. – 225 с.
4. Иллюстрированный определитель растений Средней России: в 3 т. / [И. А. Губанов и др.] – Москва : Изд-во Т-во науч. изд. КМК, Ин-т технолог. иссл., 2004. – Т. 3 : Покрытосеменные (двудольные: раздельнолепестные). – 240 с.
5. Волынченко В. А. Лекарственные травяные сборы. 3600 целительных рецептов / В. А. Волынченко. – Донецк : Изд-во Сталкер, 2002. – 512 с.
6. Грачева И. М. Биотехнология биологически активных веществ : учебное пособие для студентов высших учебных заведений / Под редакцией д.б.н., проф. МГУПП И. М. Грачевой и д.т.н., проф. МГУПП Л. А. Ивановой. – Москва : Изд-во НПО "Элевар", 2006. – 453 с.
7. Ковальов В. М. Фармакогнозії з основами біохімії рослин / Ковальов В. М., Павлій О. І., Ісакова Т.І. за ред. проф. В. М. Ковальова. – Харків : Прапор Вид-во НФАУ, 2000. – 704 с.
8. Кукес В. Г. Фитотерапия с основами клинической фармакологии. Справочник / под ред. В. Г. Кукеса. – Москва : Изд-во Медицина, 1999. – 192 с.
9. Лесиовская Е. Е. Фармакотерапия с основами фитотерапии: учеб. пособие / Лесиовская Е. Е., Пастушенков Л. В. – Москва : Изд-во ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 592 с.

10. Харченко М. С. Лікарські рослини і їх застосування в народній медицині / Харченко М. С., Сила В. І., Володарський Л. Й. – Київ : Вид-во Здоров'я, 1972. – 335 с.
11. Соколов П.Д. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейство Asteraceae (Compositae) / под ред. П. Д. Соколов; Российская Акад. Наук Ботанич. ин-т им. В.Л. Комарова – Санкт-Петербург : Изд-во Наука, 1993. – 352 с.
12. Самылина И. А. Лекарственные растения государственной фармакопеи. Фармакогнозия / под ред. Самылиной И. А., Северцева В. А. – Москва : Изд-во "АМНИ", 1999. – 488 с.
13. Соколов С. Я. Справочник по лекарственным растениям (фитотерапия) / Соколов С. Я., Замотаев И. П. – Москва : Изд-во ВИТА, 1993. – 512 с.
14. Попова Н. В. Лекарственные растения мировой флоры: энциклопед. справочник / Попова Н. В., Литвиненко В. И., Куцанян А.С. – Харьков: Изд-во Діна плюс, 2016. – 540 с.
15. Формазюк В. И. Энциклопедия пищевых лекарственных растений: Культурные и дикорастущие растения в практической медицине / В. И. Формазюк ; под ред. Н.П. Максютинной. – Киев : Изд-во А.С.К., 2003. – 792 с.
16. Турова А. Д. Лекарственные растения СССР и их применение / Турова А. Д., Сапожникова Э. Н. – Москва : Изд-во Медицина, 1974. – 426 с.
17. Перспективи створення в Україні лікарських препаратів різної спрямованості дії: Матер. наук.-практ. семінару 26 листоп. 2004 р., Харків / за ред. проф. О.І. Тихонова. – Харків : Вид-во НФаУ, 2004. – 540 с.
18. Безкоровайная О. И. Лекарственные травы в медицине : Монография / Безкоровайная О. И., Терещенкова И. И. – Харьков : Изд-во Факт, 2002. – 480 с.
19. Громова. Н. Ю. Технология синтеза и биосинтеза биологически активных веществ: учеб. пособие / Громова Н. Ю., Косивцов Ю. Ю., Сульман Э. М. – Тверь : Изд-во ТГТУ, 2006. – 84 с.

20. Выделение и анализ природных биологически активных веществ / [Т. П. Березовская и др.] ; под редакцией Е. Е. Сироткиной. – Томск : Изд-во Томского университета, 1987. – 184 с.
21. Ищенко В. И. Промышленная технология лекарственных средств. 2-е издание / Ищенко В. И. – Витебск: Изд-во ВГМУ, 2012. – 568 с.
22. Дмитрук С. Е. Биологически активные вещества лекарственных растений / Дмитрук С. Е., Георгиевский В. П., Комиссаренко Н. Ф. – Новосибирск: Изд-во Наука, 1990. – 333 с.
23. Штрыкова В. В. Получение биологически активных веществ из растительного сырья : Лабораторный практикум / В. В. Штрыкова. – Томск : Изд-во ТПУ, 2010. – 51 с.
24. Сидоров В. А. Биотехнология растений / Сидоров В. А. – Киев: Изд-во Наукова думка, 1990. – 280 с.
25. Groves M. J. Steril Pharmaceutical Manufacturing. Volume 2. – Buffalo, Interpharm Press. / Groves M. J., Olson W. P., Anisfeld M. H. – 1991. – 243 p.
26. Тихонова А. И. Технология лекарств: Учеб. для фармац. вузов и фак.: Пер. с укр. / под ред. А. И. Тихонова. – Харьков : Изд-во НФАУ Золотые страницы, 2002. – 704 с.
27. Картель Н. А. Биотехнология в растениеводстве: учебник / Картель Н. А., Кильчевский А. В. – Минск : Изд-во Тэхналогія, 2005. – 310 с.
28. Лекарственные растения: Справочное пособие / [Н. И. Гринкевич и др.] ; под ред. Н.И. Гринкевич – Москва : Изд-во Высшая школа, 1991. – 398 с.
29. Яковлева Г. П. Лекарственное растительное сырье. Фармакогнозия: учеб. пособие / под ред. Г. П. Яковлева и К. Ф. Блиновой. – Санкт-Петербург : Изд-во СпецЛит, 2004. – 765 с.
30. Манаков М. Н. Теоретические основы технологии микробиологических производств / Манаков М. Н., Победимский Д. Г. – Москва : Изд-во Агропромиздат, 1990. – 272 с.
31. Сельскохозяйственная биотехнология: учеб. для вузов / [В. С. Шевелуха и др.] – Москва : Изд-во Высшая школа, 2003. – 469 с.

32. Уонг Д. Ферментация и технология ферментов : [Пер. с англ.] / Д. Уонг [и др.]. – Москва : Изд-во Легкая и пищевая промышленность, 1983. – 336 с.
33. Микробиологическое производство биологически активных веществ и препаратов / [под ред. Н. С. Егорова]. – Москва : Изд-во Высшая школа, 1987. – Книга 6 : Биотехнология. – 143 с.
34. Гаврилов А. С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов. 2-е издание / Гаврилов А. С. – Москва : Изд-во ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 760 с.
35. Беккер М. Е. Введение в биотехнологию / Беккер М. Е. – Москва : Изд-во Пищевая промышленность, 1978. – 228 с.
36. Технология биологически активных веществ. Часть 2. Промышленная технология производства ГЛС и фитопрепаратов : учеб. пособие для студентов вузов / В. Й. Чуешов [и др.] – Харьков : Изд-во НФаУ Золотые страницы, 2002. – 96 с.
37. Полковникова Ю. А. Технология изготовления и производства лекарственных препаратов : учеб. пособие / Полковникова Ю. А., Провоторова С. И. – Санкт-Петербург: Изд-во Лань, 2018. – 240 с.
38. Чиков П. С. Лекарственные растения / Чиков П. С. – Москва : Изд-во Медицина, 2002. – 496 с.
39. Машковский М. Д. Лекарственные средства: в 2 т. / Машковский М. Д. – Москва : Изд-во ООО "Издательство Новая Волна", 2000. – Т. 2. : 14-е изд., перераб., испр. и доп. – 608 с.
40. Жебентяев А. И. Токсикологическая химия (в 2 частях). Часть 2: учебное пособие / Жебентяев А. И. – Витебск: Изд-во ВГМУ, 2015. – 415 с.



Загальна технологічна схема отримання препарату з вмістом біологічно активних речовин Подорожника великого *Plantago major*

