

ОБЗОРЫ

Н.В. Дубашинская, О.М. Хишова,
О.М. Шимко

ХАРАКТЕРИСТИКА СПОСОБОВ ПОЛУЧЕНИЯ ЭКСТРАКТОВ И ИХ СТАНДАРТИЗАЦИЯ (часть II)

Витебский государственный
медицинский университет

В обзоре рассмотрены способы экстрагирования лекарственного растительного сырья, методы удаления балластных веществ, основные параметры стандартизации экстрактов и условия их хранения. Наиболее распространенными способами получения экстрактов являются реперколяция, противоточная и циркуляционная экстракция. С целью интенсификации экстрагирования используются вихревая экстракция, виброэкстракция, экстракция с помощью ультразвука и инфразвука.

Стандартизация экстрактов проводится в соответствии с действующей нормативной документацией. Основным показателем их качества является содержание биологически активных веществ. В зависимости от консистенции экстрактов в нормативной документации содержатся требования, касающиеся их состава. Жидкие экстракты стандартизируют по содержанию спирта этилового. Во всех экстрактах определяются тяжелые металлы. Густые и сухие экстракты оценивают по содержанию в них влаги. При хранении экстрактов необходимо учитывать такие факторы окружающей среды, как температура и влажность.

С нашей точки зрения, наиболее перспективным направлением создания экстракционных ЛС на основе ЛРС является получение сухих экстрактов и производство на их основе твердых лекарственных средств – капсул и таблеток.

Создание экстракционных лекарственных средств (ЛС) на основе лекарст-

венного растительного сырья (ЛРС) является одним из перспективных направлений фармацевтического производства [1].

Технологии получения экстракционных ЛС являются достаточно известными. Но когда речь идет об использовании новых видов ЛРС, эти технологии требуют индивидуальных подходов и разработок с точки зрения закономерностей экстрагирования ЛРС и содержания определенной группы биологически активных веществ (БАВ). Наиболее рациональным типом экстрактов следует считать сухие экстракты. Они удобны в применении, имеют минимально возможную массу. К недостаткам сухих экстрактов относится их высокая гигроскопичность, вследствие чего они превращаются в комкообразные массы, утрачивающие сыпучесть. Поэтому перспективным является производство на их основе твердых лекарственных средств – таблеток и капсул.

Получение экстрактов состоит из следующих стадий производства [2 - 7]:

1. Подготовка ЛРС (измельчение, просеивание, взвешивание);
2. Подготовка экстрагента;
3. Получение первичной вытяжки;
4. Очистка вытяжки;
5. Выпаривание (для густых и сухих экстрактов);
6. Сушка (для сухих экстрактов);
7. Стандартизация;
8. Фасовка и упаковка.

КЛАССИФИКАЦИЯ МЕТОДОВ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ

Методы экстрагирования ЛРС подразделяют на статические и динамические.

В статических методах экстрагирования ЛРС заливают экстрагентом и настаивают определенное время. Динамические методы экстрагирования предусматривают постоянную смену экстрагента или экстрагента и сырья.

Статические и динамические методы экстрагирования могут быть периодическими: подача ЛРС или экстрагента осуществляется периодически.

К статическим периодическим методам относятся одноступенчатые методы (мацерация) и многоступенчатые (ремацерация, циркуляция, реперколяция по Чулкову).

К динамическим периодическим методам экстрагирования относятся одноступенчатые методы (перколяция) и многоступенчатые (реперколяция с законченным и незаконченным циклами).

Среди динамических методов выделяют непрерывные, которые характеризуются непрерывной подачей ЛРС. Непрерывные методы экстрагирования классифицируют на прямоточные (ЛРС и экстрагент движутся в одном направлении) и противоточные (ЛРС и экстрагент движутся в противоположных направлениях).

Кроме того, методы экстрагирования ЛРС подразделяют на методы с законченным циклом и методы с незаконченным циклом, методы с делением сырья на равные части и методы с делением сырья на неравные части, а также интенсивные методы экстрагирования [2,3,8 – 18].

ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ

Мацерация

Мацерация (от лат. macerare – намачивать) – наиболее старый метод экстрагирования. Получение вытяжек способом мацерации заключается в следующем: ЛРС с определенной измельченностью загружают в мацератор и заливают рассчитанным количеством экстрагента. Настаивают необходимое количество времени. Затем извлечение сливают и отстаивают 2 – 5 суток при температуре не выше 8°C.

Преимущества метода: доступность и простота оборудования.

Недостатки: длительность, неполное извлечение комплекса БАВ, переход в извлечение большого количества балластных веществ из-за длительности настаивания [18 – 24].

Ремацерация

Отличается от процесса мацерации тем, что экстрагент делят на несколько частей. Одной частью экстрагента залива-

ют ЛРС и настаивают. После первого настаивания извлечение сливают и ЛРС заливают следующей порцией экстрагента. Чаще используется бисмацерация, то есть экстрагент делится на две части.

Преимущества метода: ускоряется процесс экстрагирования и увеличивается выход БАВ за счет увеличения разности их концентраций в ЛРС и экстрагенте [19,20,22,24].

Перколяция

Метод перколяции (от лат. percolare – обесцвечивать) заключается в непрерывном процеживании экстрагента через слой ЛРС. Перколяция осуществляется в специальных баках – перколяторах, которые представляют собой цилиндр с ложным дном и расположенным внизу сливным краном.

Процесс перколяции состоит из следующих стадий:

I-ая стадия - намачивание сырья

Измельченное и отсеянное от пыли ЛРС намачивают в мацерационном баке 1/2 или равным объемом чистого экстрагента и оставляют на 4-5 часов в закрытой посуде. За этот период осуществляется капиллярная пропитка сырья, происходит образование концентрированного внутриклеточного сока (первичного сока).

II-я стадия – настаивание

В зависимости от анатомической характеристики сырья (нежное, рыхлое или грубое, одревесневшее) стадия продолжается 24 или 48 часов.

Для этого растительный материал плотно укладывается в перколятор, заливается при открытом спускном кране экстрагентом до образования "зеркала", т.е. гладкой поверхности. На этой стадии происходит выход экстрактивных веществ в экстрагент, образуется пограничный слой.

III-я стадия – собственно перколяция

Это непосредственное процеживание экстрагента через слой сырья. Процесс перколяции проходит синхронно – с какой скоростью извлечение выливается через нижний кран, с такой же скоростью сверху подается свежий экстрагент. Перколяция ведется с определенной скоро-

стью: на производстве она соответствует 1/24 или 1/48 части рабочего объема в час. При такой скорости экстрагент успевае т извлечь из ЛРС нужное количество БАВ и разность концентраций поддерживается на определенном уровне.

Получение вытяжек способом перколяции заключается в следующем: ЛРС заливают небольшим количеством экстрагента и оставляют для набухания. Затем загружают сырье в перколятор и при открытом сливном кране заливают экстрагентом до «зеркала». Настаивают при закрытом сливном кране необходимое количество времени. Затем медленно перколируют со скоростью 1/48 – 1/24 объема перколятора в час, заливая в перколятор с такой же скоростью чистый экстрагент. Процесс перколяции продолжают до достижения необходимой полноты извлечения БАВ.

Преимущества способа: увеличивается выход БАВ, так как создается максимальная разность концентраций благодаря постепенному вытеснению извлечения чистым экстрагентом [18,22 – 27].

Реперколяция

Отличается от процесса перколяции тем, что ЛРС делят на несколько равных или неравных частей (чаще на три части).

Реперколяция по Босину

ЛРС делят на три равные части и загружают в три перколятора. В первый перколятор заливают необходимое количество экстрагента и настаивают в течение определенного времени. Вытяжку сливают и переносят во второй перколятор, настаивают. Сливают вытяжку из второго перколятора и переносят в третий, настаивают и сливают готовый продукт.

Преимущества способа: деление ЛРС на части позволяет добиться более полного его истощения и большего выхода БАВ.

Недостаток способа: сырье во втором и последующих перколяторах истощается в меньшей степени по сравнению с первым перколятором [2,18].

Реперколяция по Фармакопее США

Сущность метода заключается в том, что сырье делят на три части в соотношении 5:3:2 и засыпают в три перколятора. В первый перколятор заливают необходимое количество экстрагента и настаивают в течение определенного времени. Вытяжку сливают и переносят во второй перколятор, настаивают. Сливают вытяжку из второго перколятора и переносят в третий, настаивают и сливают готовый продукт [2,18,28].

Реперколяция по Фармакопее Германии

Процесс получения извлечения по Фармакопее Германии аналогичен способу реперколяции по Фармакопее США, за исключением соотношения сырья, которое составляет 50:32,5:17,5.

Преимущества способов с делением сырья на неравные части: позволяет увеличить выход комплекса БАВ за счет более полного истощения ЛРС во втором и третьем перколяторах по сравнению с делением сырья на равные части [2,18].

Реперколяция по ЦАНИИ

ЛРС делят на три равные части и засыпают в три перколятора. В первый перколятор заливают количество экстрагента (V_1), рассчитанное по формуле:

$$V_1 = M \cdot K + \frac{V_0 - M \cdot K}{3} \quad (1),$$

где M – масса сырья;

K – коэффициент спиртопоглощения;

V_0 – общий объем экстрагента.

Настаивают 2 часа. Сливают вытяжку из первого перколятора и заливают полученный объем во второй перколятор, в первый перколятор добавляют количество экстрагента (V_2), рассчитанное по формуле:

$$V_2 = V_3 = \frac{V_0 - M \cdot K}{3} \quad (2).$$

Настаивают 2 часа. Сливают вытяжку из второго перколятора и заливают полученный объем в третий перколятор, сливают вытяжку из первого перколятора

и заливают полученный объем во второй перколятор, в первый перколятор добавляют количество экстрагента V_3 . Настаивают 24 часа. Сливают готовый продукт из третьего перколятора, сливают вытяжку из второго перколятора и заливают полученный объем в третий перколятор, сливают вытяжку из первого перколятора и заливают полученный объем во второй перколятор. Настаивают 2 часа. Сливают готовый продукт из третьего перколятора, сливают вытяжку из второго перколятора и заливают полученный объем в третий перколятор. Настаивают 2 часа. Сливают готовый продукт из третьего перколятора и все три вытяжки объединяют.

Преимущества способа: позволяет ускорить процесс экстрагирования и вместе с тем добиться высокого выхода БАВ [2,18,29,30].

Противоточная экстракция

Принцип противоточной экстракции заключается в том, что ЛРС и экстрагент движутся навстречу друг другу. Это обеспечивает контакт истощенного ЛРС с чистым экстрагентом и увеличивает разность концентраций БАВ в ЛРС и вытяжке.

Преимущества способа: большой выход БАВ, сокращение расходных норм экстрагента.

Недостатки: относительно низкая производительность [4,18,22 – 24].

Циркуляционная экстракция

Этот метод используется при применении легколетучих экстрагентов с низкой температурой кипения и небольшой теплотой парообразования. Циркуляционную экстракцию осуществляют в установке типа «Соклет». В аппарат загружают сырье, заливают необходимым количеством экстрагента и настаивают в течение определенного времени. Затем подают избыток экстрагента и вытяжку сливают через сифонное устройство в выпарной аппарат, где экстрагент превращается в пар, далее пар конденсируется в холодильнике, поступает в сборник и снова – в сырье. После достижения определенного выхода БАВ перекрывают линию подачи отгона в

экстрактор и отгоняют экстрагент из вытяжки до получения густого экстракта.

Преимущества способа: использование небольшого объема экстрагента, создание высокой разности концентраций на границе раздела фаз, сокращение длительности процесса экстрагирования, высокий выход БАВ.

Недостатки способа: БАВ подвергаются длительному температурному воздействию, расходуется большое количество тепла на отгон экстрагента. Последний недостаток можно частично устранить, если использовать экстрагент с низкой температурой кипения и невысокой теплотой парообразования [4,18,22 – 24].

Методы экстрагирования с незаконченным циклом ***Метод Чулкова***

Суть способа заключается в следующем: ЛРС делят на равные части и загружают в перколяторы (чаще используют 4 – 5 перколяторов). В первый перколятор заливают экстрагент до «зеркала» и настаивают необходимое количество времени. На второй день вытяжку сливают и переносят во второй перколятор, настаивают. На третий день сливают вытяжку из второго перколятора и переносят в третий, настаивают. Аналогичным образом получают вытяжки на четвертый день. Начиная с пятого дня, получают готовый продукт, которым является вытяжка из четвертого перколятора. Сырье первого перколятора полностью истощено, перколятор разгружают, в него помещают свежую порцию сырья. Затем номера перколяторов меняют местами: 1 на 4, 2 на 1, 3 на 2, 4 на 1. При использовании четырех перколяторов процесс экстрагирования продолжается пять дней.

Преимущества способа: при наличии сырья процесс может осуществляться неограниченно долго.

Недостатки способа: большой расход экстрагента, длительность процесса экстрагирования [2,18].

Интенсивные методы экстракции

Вихревая экстракция основана на вихревом перемешивании экстрагента и

одновременном измельчении ЛРС с помощью турбинной или лопастной мешалки, вращающейся со скоростью 5000 - 13000 об/мин.

Интенсификация массообменных процессов в турбулентном потоке экстрагента объясняется резким уменьшением толщины диффузионного слоя на границе раздела фаз. Мгновенная пульсация скоростей и механические удары частиц сырья о лопасти мешалки и стенки сосуда вызывают также деформацию набухших частиц сырья. Многократно повторяющиеся деформации частиц создают «эффект губки», т.е. деформации с временным изменением объема твердой фазы. Кратковременные сжатия частиц способствуют более быстрому выведению первичного сока в момент сжатия. Возвращение частиц в первоначальное состояние ускоряет проникновение новой порции экстрагента в твердую фазу [15,19,22].

Недостатки метода: повышение температуры при работе мешалок. При этом возможно изменение свойств БАВ и улетучивание экстрагента, кроме того, интенсивное измельчение ЛРС может затруднить очистку вытяжки от взвеси.

Виброэкстракция

Интенсифицировать процесс массопереноса можно с помощью вибрации. Вибрация способствует размолу сырья, а также возникновению конвекции, турбулентности и пульсации экстрагента. Имеет такие же достоинства и недостатки, что и вихревая экстракция.

Экстракция с помощью ультразвука и инфразвука

Ускорение процесса экстракции под влиянием ультразвука (частота колебаний выше 20000Гц) связано со следующими факторами:

- Увеличение границы раздела фаз за счет дисперсии частиц ЛРС;
- Частичное разрушение клеток растительного материала;
- Создание максимальной разности концентраций вследствие интенсивного перемешивания и возникновения конвективной диффузии;

- Тепловой эффект.

В среде распространения звуковых волн наблюдается чередование зон сжатия и разрежения, в колебательное движение вовлекается все содержимое экстрактора - молекулы, объемы жидкости, частицы сырья. При этом появляются сильные турбулентные течения, гидродинамические потоки, способствующие переносу масс, растворению веществ, происходит интенсивное перемешивание содержимого даже внутри клетки, чего невозможно достичь другими способами экстракции.

На выход действующих веществ влияют интенсивность и продолжительность ультразвукового облучения, температура экстрагента, соотношение ЛРС и экстрагента.

Основным достоинством этой модификации является малая продолжительность экстракции.

В числе недостатков метода следует назвать дороговизну оборудования, высокую агрессивность ультразвука в отношении действующих веществ, т.е. разрушение молекул под действием гидродинамических ударов кавитации [15,25].

Электродинамическая мацерация.

Высоковольтный импульсный разряд вызывает сверхвысокие гидравлические давления порядка $10^8 - 10^{10}$ атм, и мощные кавитационные процессы. Этот метод позволяет создавать мощные гидравлические удары с заданной частотой - от долей Гц до нескольких десятков КГц. Продолжительность каждого удара - несколько микросекунд. Этот метод перспективен, хотя и не лишен таких недостатков, как возможность разрушения молекул, создание высокого уровня шума за счет гидравлических ударов, высокая себестоимость продукта [15,22,24].

Центробежная экстракция осуществляется с использованием фильтрующей центрифуги. За счет центробежных сил первичный сок удаляется из клеточного материала, на его место подается свежий экстрагент, который вновь удаляется из материала. Экстрагент циркулирует до насыщения, а затем заменяется новым.

Метод обеспечивает значительное ускорение экстракции [26].

Экстракция с воздействием электромагнитного поля

Электромагнитное поле повышает десорбцию веществ при экстрагировании за счет снижения степени гидратации (сольватации) молекул БАВ, вследствие чего происходит увеличение коэффициента свободной диффузии дегидратированных молекул и ускорение прохождения молекул через клеточные оболочки.

Экстракция с воздействием электрического тока

Электрический ток может ускорить экстракцию веществ, относящихся к электролитам. Например, применив специальный экстрактор с электродами удалось повысить выход алкалоидов дурмана на 20% при напряжении 36В и силе тока 15А, сократив время экстрагирования вдвое.

Экстракция с электроимпульсным и магнитоимпульсным воздействием

При электроимпульсном способе интенсификация массопереноса достигается с помощью высоковольтного разряда, образующегося в результате аккумулярования электрической энергии и ее выделения в короткие промежутки времени. Электрические разряды ускоряют течение внутриклеточной диффузии за счет возникновения конвективной диффузии и частичного разрушения клеточных оболочек.

Магнитоимпульсные аппараты имеют электропроводную мембрану, которая колеблется с частотой колебания магнитного поля и передает импульсное движение среде [26,30,31].

Таким образом, интенсивные методы экстракции имеют следующие достоинства: достижение большого выхода БАВ и ускорение процесса экстрагирования.

Экстракция сжиженными газами

Экстракция сжиженными газами – один из новейших и перспективных способов экстракции ЛРС, содержащего летучие и неустойчивые вещества, такие как эфир-

ные масла, сердечные гликозиды, фитонциды.

В качестве экстрагентов используют сжиженные газы бутан, азот, аммиак, оксид углерода (IV), фреон, аргон. Поскольку сжиженные газы имеют температуру кипения ниже комнатной температуры, то окисления, разложения и потери БАВ при выпаривании не будет.

В химическом отношении сжиженный оксид углерода (IV) проявляет индифферентность по отношению к сырью, БАВ, материалам аппаратуры, пожаро- и взрывобезопасен. Количественный выход БАВ при экстрагировании сжиженными газами достигает 88-98%, что выше, чем у известных способов экстрагирования [32 – 38].

БАЛЛАСТНЫЕ ВЕЩЕСТВА И МЕТОДЫ ИХ УДАЛЕНИЯ

Характер балластных веществ, извлекаемых из ЛРС, зависит от природы экстрагента. К водорастворимым балластным веществам относятся белки, ферменты, углеводы (полисахариды, камеди, слизи, пектины). К жирорастворимым балластным веществам относятся липиды, смолы. Удаление балластных веществ из экстракционных ЛС необходимо для получения стабильных при хранении ЛС или для устранения их побочного действия [39 – 43].

Методы удаления белков и ферментов

1. Тепловая денатурация (с повышением температуры разрываются некоторые химические связи в молекуле белка и происходит его коагуляция).

2. Отстаивание при пониженных температурах (белки выпадают в осадок).

3. Дегидратация (некоторые органические растворители – этанол, ацетон – отнимают у молекул белка молекулы воды, что уменьшает их гидратацию и приводит к коагуляции белка).

4. Высаливание (осаждение белков из раствора при помощи солей).

5. Осаждение солями тяжелых металлов (тяжелые металлы образуют с солями нерастворимые соединения).

6. Диализ (диаметр белковых частиц в растворе превышает 0,001 мкм, поэтому они не проникают через поры полупроницаемых мембран)

7. Создание изоэлектрической точки (в изоэлектрической точке белки, как правило, имеют наименьшую растворимость и склонны к ассоциации).

Методы удаления углеводов

1. Дегидратация путем добавления спирта или ацетона

2. Разрушение полисахаридов путем ферментации до моно- и дисахаридов, которые растворимы в воде. При этом уменьшается вязкость раствора и улучшается его фильтрация.

3. Осаждение солями тяжелых металлов.

4. Высаливание.

Липиды и смолы

1. Обезжиривание ЛРС или предварительно сконцентрированной вытяжки неполярными растворителями.

2. Замена одного растворителя (неполярного) другим (полярным).

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЭКСТРАКТОВ

Жидкие экстракты стандартизируются по следующим показателям [44 – 47]:

1. Определение органолептических характеристик: экстракты должны обладать вкусом и запахом, характерными для исходного ЛРС;

2. Определение относительной плотности: жидкий экстракт должен соответствовать нормам, указанным в частных статьях;

3. Определение содержания спирта этилового: концентрация спирта этилового в жидких экстрактах должна соответствовать указанной в частных статьях;

4. Определение метанола и 2-пропанола: для жидких спиртовых экстрактов не более чем 0,05% метанола и не более чем 0,05% 2-пропанола, если нет других указаний в частных статьях;

5. Определение сухого остатка: для определения берется 2,0 г или 2 мл определяемого экстракта.

Густые и сухие экстракты стандартизируют по следующим показателям [44, 45]:

1. Подлинность;
2. Содержание действующих веществ;
3. Определение влажности;
4. Определение тяжелых металлов.

Особые требования предъявляются к маркировке экстрактов. На этикетке должно быть указано [45]:

- какое сырье использовано – растительное или животное;
- если необходимо, обозначают, что было использовано свежее растительное или животное сырье;
- концентрация спирта, использованного при изготовлении экстракта;
- если необходимо, обозначают концентрацию спирта в объемных процентах в конечном экстракте;
- содержание действующих веществ и / или соотношение исходного материала и приготовленного жидкого экстракта;
- наименование и концентрация добавленных антимикробных консервантов.

Хранят экстракты в хорошо закупоренных контейнерах в защищенном от света месте [44 – 46, 48 – 55].

Таким образом, наиболее распространенными способами получения экстрактов являются реперколяция, противоточная и циркуляционная экстракция. Среди интенсивных методов экстрагирования для их получения используются вихревая экстракция, виброэкстракция, экстракция с помощью ультразвука и инфразвука.

С нашей точки зрения, наиболее перспективным направлением создания экстракционных ЛС на основе ЛРС является получение сухих экстрактов и производство на их основе твердых лекарственных средств – капсул и таблеток.

SUMMARY

N.V. Dubashynskaya, O.M. Khishova,
O.M. Shimko

THE PERFORMANCE OF METHODS OF
EXTRACTION AND THEIR STANDARDI-
ZATION

In the review the extraction of vegetable matter, erosion of ballast matters, standardization of extracts and condition of their storage are considered. The most wide-spread methods are repercolation, reverse-flow and circulating extraction. Among intensive methods of extraction for getting extracts are used wirlwind extraction, vibratory extraction, extraction with the help of a ultrasonics and infrasound. The extract are standardized using normative documentation. The basic index of their quality is the contents of biologically active materials. Depending on solid-to-liquid ratio of extracts normative documentation contains the demands to their composition. The liquid extracts are standardized on the contents of ethyl alcohol. In all extracts the heavy metals are found. A moisture is determined in heavy-bodied and dry extracts. During the storage it is necessary to know such factors of environment such as temperature and moisture.

From our point of view, the most perspective direction of creation of extractive pharmaceuticals on the basis of medicinal plant material is getting dry extracts and production on their basis solid pharmaceuticals - capsules and tablets.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хишова, О.М. Современные направления создания лекарственных средств на основе лекарственного растительного сырья / О.М. Хишова // Вестник фармации. – Витебск. – 2004. – №2 (24). – С. 21 – 25.
2. Пономарев, В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья / В.Д. Пономарев. – М.: Медицина, 1976. – 238 с.
3. Минина, С.А. Химия и технология фитопрепаратов / С.А. Минина, И.Е. Каухова. – Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2004 – С. 76 – 93, 97 – 103, 122 – 125, 205 – 220.
4. Kurt, H. Lehrbuch der Pharmaceutischen Technologie mit einer Einführung in die Biopharmazie / H. Kurt. – Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges., 2002. – 286 s.
5. List, P. Technologie phlazlicher Arzneizubereitungen / P. List, W. Schmidt. – Stuttgart: Wiss. Verlagsgesellschaft, 1984. – 186 s.
6. Müller, F. Überlegungen und Berechnungen zur Extraction von phlazlichen Drogen / F. Müller // *Arzneim. Forsch.* – 1963. – №13. – S. 551.
7. Nürnberg, E. Darstellung und Eigenschaften pharmaceutisch relewanter Sprühtrocnungsverfahren / E. Nürnberg // *Acta Pharm. Techn.* – 1980. – №26. – S. 39.
8. Асим, М.А. Разработка технологии экстракта жидкого и гранул с полисахаридами из чашелистиков гибискуса сабдариффа: автореф. дис. ...канд. фарм. наук: 15.00.02 / М.А. Асим; Пятигорск. гос фармацев. ин-т, 1994. – 24 с.
9. Васильев, И.Б. Разработка технологии и норм качества жидкого и сухого экстрактов листьев брусники: автореф. дис. канд. фарм. наук: 15.00.02 / И.Б. Васильев; Пятиг. гос. фармацев. акад., 1997. – 21 с.
10. Хазза, И.Х. Экстракция травы зверобоя и сушеницы двухфазными системами растворителей с применением ПАВ: автореф. дис. канд. фарм. наук: 15.00.02 / И.Х. Хазза, 2004. – 22 с.
11. Шаталова, Т.А. Разработка ресурсосберегающей технологии и норм качества экстракта левзеи жидкого: автореф. дис. ...канд. фарм. наук: 15.00.02 / Т.А. Шаталова; Пятиг. гос фармацев. акад., 1996. – 24 с.
12. Якушенко, В.А. Разработка и исследование комбинированного препарата с экстрактом окопника для лечения гнойно-воспалительного процесса: автореф. дис. канд. фарм. наук: 15.00.02 / В.А. Якушенко; Запорож. мед. ун-т, 1996. – 24 с.
13. Меженинов, М.Ю. Производство растительных дубильных экстрактов / М.Ю. Меженинов, М.И. Красухин, Б.А. Егоров. – Москва: Ростехиздат, 1962. – С. 14 – 15.
14. Пономарев, В.Д. Исследование процесса экстрагирования и технологии препаратов корней солодки: автореф. дис. докт. фарм. наук: 15.00.02 / В.Д. Пономарев. – Москва, 1972 – С. 19 – 23.
15. Заморуева, Т.А. Исследование гидродинамики слоя некоторых видов лекарственного растительного сырья применительно к условиям экстракции: Автореф.

- дис. канд. фарм. наук: 15.00.02 / Г.А. За-
моруева. – Москва, 1965– С. 26 – 39.
16. Гончаренко, Г.К. Экстракция лекар-
ственных веществ из растительного сырья:
автореф. дис. д-ра фарм. наук: 15.00.02 /
Г.К. Гончаренко, 1972 – С. 24 – 29.
17. Дильбарханов, Р.Д. Изучение про-
цесса экстрагирования действующих ве-
ществ и устойчивости экстрактов из коры
крушины ломкой: автореф. дис. ...канд.
фарм. наук: 15.00.02 / Р.Д. Дильбарханов,
1973. – 22 с.
18. Ажгихин, И.С. Избранные лекции
по курсу технологии лекарств заводского
производства: для слушателей факультета
повышения квалификации провизоров и
преподавателей фармацевтических ин-тов.
Ч.2 / И.С. Ажгихин, В.Г. Гандель; под. ред
И.С. Ажгихина, 1972. – 190 с.
19. Муравьев, И.А. К изучению процес-
са ремацерации солодкового корня, заго-
товленного от солодки уральской / И.А.
Муравьев, В.А. Маняк // Лекарственные и
сырьевые ресурсы Иркутской области. –
Иркутск, 1968. – Вып. 5. – С. 130 – 134.
20. Муравьев, И.А. Зависимость усло-
вий ремацерации солодкового корня от
способа его измельчения / И.А. Муравьев,
В.А. Маняк // Актуальные вопросы фарма-
ции. – Ставрополь, 1974. – Вып. 2. – С.
235 – 240.
21. Husa, W. Drug extraction. The swell-
ing of powdered drugs in liquid / W. Husa,
G.R. Jones // J. Am. Pharm. Ass. – 1973. – V.
26. – P. 20 – 23.
22. Schulz, O.E. Gesetzmässigkeit der
Mazeration und Percolation 1 / O.E. Schulz,
J. Klotz // Grundlagen der galenische Phar-
mazie. Arzneimittel-Forsch. – 1953. – S. 471
– 478.
23. Schulz, O.E. Versuche zur Verbres-
sugn von Extraktionsausbeuten / O.E. Schulz,
J. Klotz // Grundlagen der galenische Phar-
mazie. Arzneimittel-Forsch. – 1954. – S. 325
– 327.
24. Schulz, O.E. Gesetzmässigkeit der
Mazeration und Percolation 2 / O.E. Schulz,
J. Klotz // Grundlagen der galenische Phar-
mazie. Arzneimittel-Forsch. – 1953. – S. 529
– 530.
25. Пшуков, Ю.Г. Влияние ультразвука
на коэффициент диффузии глицирризино-
вой кислоты и экстрактивных веществ в
корне солодки гладкой / Ю.Г. Пшуков,
В.Д. Пономарев // Материалы Всес. науч.
конф. по совершенствованию производства
лекарств и галеновых препаратов. – Таш-
кент, 1969. – С. 184 – 186.
26. Müller, R.H. Pharmaceutische Tech-
nologie – Moderne Arzneiformen / R.H.
Müller, G.E. Hildebrand. – Stuttgart: Wiss.
Verlagsgesellschaft, 1998. – 94 s.
27. Корольков, П.Н. Перколяционный
гидролиз растительного сырья / П.Н. Ко-
рольков. – Москва: Лесная промышлен-
ность, 1968. – С. 36 – 38.
28. United States Pharmacopeial 27, NF
22, 2004. – 3031 p.
29. Stahl, P.H. Feuchtigkeit und Troknen
in der Pharmaceutischen Technologie / P.H.
Stahl. – Darmstadt: Ditrich Steinkopff Verlag,
1980. – 185 s.
30. Дубашинская, Н.В. Определение
коэффициента спиртопоглощения корне-
вищ с корнями синюхи / Н.В. Дубашин-
ская, О.М. Хишова // Актуальные вопросы
современной медицины и фармации. Ма-
териалы 58-ой итоговой научно-
практической конференции студентов и
молодых ученых. – Витебск. – 2006. – С.
192 – 194.
31. Mihailova, D. Über eine neue Meth-
ode und Apparature zur Untersuchung von
Aufquellungsportion / D. Mihailova, E. Min-
kov, I. Trandafilov // Pharmazie. – 1964. – V.
23. – P. 260 – 263.
32. Гончаренко, Г.К. К вопросу о моде-
лировании процесса непрерывного экстра-
гирования растительного сырья / Г.К. Гон-
чаренко, И.И. Пелищенко // Известия ву-
зов. – 1961. - №3. – С. 511 – 515.
33. Лимаренко, Ю.А. Комплексная пе-
реработка сухого сырья бурых водорослей
с применением метода экстракции двух-
фазной системой экстрагентов: автореф.
дис. канд. фарм. наук: 15.00.01 / Ю.А. Ли-
маренко; Санкт-Петербург. химико-
фармацевт. академия, 2000. – 25 с.
34. Billet, R. Verdampfung und ihre tech-
nische Antvedung / R. Billet. – Florida: Ver-
lag Chemi, 1981. – 241 s.
35. Чемезов, С.А. Оценка биологиче-
ской и фармакологической активности уг-
лекислотного экстракта пихты: автореф.

- дис. ...канд. мед. наук: 14.00.25 / С.А. Чемезов; Ур. гос. мед. акад, 2001. – 23 с.
36. List, P. Reinsubstanz oder Galenische Zubereitung? / P. List, W. Schmidt, E. Weil // *Arzneim. Forsch.* – 1969. №19. – S. 181.
37. Stahl, E. Entwesung von Drogen durch Kohlendioxid-Druckbehandlung (PEX-Verfahren) / E. Stahl // *Pharm. Ind.* – 1985. – №47. – S. 528.
38. Zosel, K. Practische Anwendung der Stofftrennung mit überkritischengasen // K. Zosel // *Angew. Chem.* – 1978. – №90. – S. 748.
39. Schneider, G.M. Extraction with Supercritical Gases / G.M. Schilcher, E. Stahl, G. Wilke. – Florida: Verlag Chemi, 1988. – 146 s.
40. Бахтина, С.М. Фармакологическое изучение сухого полиэкстракта из наземной части остролодочника остролистного: автореф. дис. ...канд. фарм. наук: 14.0.25 / С.М. Бахтина; Санкт-Петербург. гос. мед. ун-т им. И.П. Павлова, 1996. – 23 с.
41. Локтева, О.М. Фармакологическая характеристика экстракта донника: автореф. дис. канд. биол. наук: 14.00.25 / О.М. Локтева; Санкт-Петербург. гос. мед. ун-т им. И.П. Павлова, 1998. – 18 с.
42. Eder, M. Phlazliche Begleitstoffe – wertfolle Hilfsstoffe oder überflüssigen Ballast? / M. Eder, W. Mehnert // *Pharmazie in unserer Zeit.* – 2000. – №29. – S. 337.
43. Gaedke, F. *Phytopharmaka* / F. Gaedke, B. Steihoff. – Stuttgart: Wiss. Verlagsgesellschaft, 2000. – 194 s.
44. Speih, W. Biopharmazeutische Aspekte der Phytoterapie // W. Speih, L. Gracza // *Erfahrungsheilkunde.* – 1979. – №6. – S. 393.
45. *European Pharmacopoeia.* – Strasbourg, 2001. – 2416 p.
46. Государственная Фармакопея СССР. – 11-е изд. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – С. 147.
47. Сорокина, А.А. Теоретическое и экспериментальное обоснование стандартизации настоев, отваров и сухих экстрактов из лекарственного растительного сырья: автореф. дис. ...д-ра фарм. наук: 15.00.02 / А.А. Сорокина, 2000. – 46 с.
48. Маркарян, А.А. Исследования по разработке методов контроля качества желудочно-кишечного сбора: автореф. дис. ...канд. фарм. наук: 15.00.02 / А.А. Маркарян; Моск. мед. акад. им. Сеченова, Ин-т клин. фармакологии НЦ ЭГКЛС МЗРФ, 2001. – 27 с.
49. Асанов, Э.Б. Разработка способа получения и стандартизация экстракта шалфея масляного: автореф. дис. ...канд. фарм. наук: 15.00.02 / Э.Б. Асанов; Киргиз. гос. мед. ин-т, Всерос. НИИ лекарствен. и аромат. растений, 1994. – 24 с.
50. Давыдова, В.Н. Получение сухих экстрактов из растений и создание на их основе препаратов и биологически активных добавок: автореф. дис. ...д-ра фарм. наук: 15.00.01, 15.00.02 / В.Н. Давыдова, 2002. – 50 с.
51. Завьялова, И. Т. Разработка технологии таблеток, содержащих экстракты алоэ древовидного и других лекарственных растений: автореф. дис. ...канд. фарм. наук: 15.00.02 / И.Т. Завьялова; Санкт-Петербург. химико-фарм. ин-т, 1993. – 21 с.
52. Федоров, С.В. Сухой очищенный экстракт из листьев стевии, получение и стандартизация: автореф. дис. ...канд. фарм. наук: 15.00.02 / С.В. Федоров, 2004. – 24 с.
53. Керимов, Г.А. Разработка состава и технологии таблеток с сухим экстрактом яндака: автореф. дис. ...канд. фарм. наук: 15.00.01 / Г.А. Керимов; Укр. фарм. акад, 1993. – 26 с.
54. Стандартизация сухого экстракта каштана конского / Е.Н. Жукович [и др.] // *Русский врач.* – 2005. - №2. – С. 12 – 14.
55. Schilcher, H. *Leitfaden Phytoterapie* / H. Schilcher, S. Kammer. – München: Verlag Urban & Fischer, 2000. – 84 s.

Поступила 22.01.2007г
