

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Т. А. Грошовим

УДК 615.451.16:582.975:001.891.53

## ДОСЛІДЖЕННЯ УМОВ ЕКСТРАГУВАННЯ СИРОВИНИ ВАЛЕРІАНИ ЛІКАРСЬКОЇ ЯК АКТИВНОГО КОМПОНЕНТА СУБСТАНЦІЇ «ТРИВАЛУМЕН ФОРТЕ»

© О. О. Добровольний, А. С. Шаламай, Ю. О. Слободянюк

ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Київ

**Резюме:** умови екстрагування сировини валеріани лікарської досліджено за критеріями оцінки ефективності процесу: вміст сухого залишку та суми сесквітерпенових кислот в екстрактах, вихід екстрактивних речовин та суми сесквітерпенових кислот з екстрагованої сировини. Досліджено залежність даних критеріїв від полярності екстрагентів та співвідношення «сировина : екстракт». Визначено оптимальні умови екстрагування сировини валеріани як активного компонента субстанції «ТРИВАЛУМЕН ФОРТЕ». Одержаний за визначених умов екстракт містить не менше 0,25 % суми сесквітерпенових кислот у перерахунку на валеренову кислоту та суху речовину, вихід екстрактивних речовин становить 25 – 30 %.

**Ключові слова:** валеріана лікарська, корені, екстрагент, екстракт, екстрактивні речовини, сесквітерпенові кислоти, валеренова кислота.

**Вступ.** Валеріана лікарська – *Valeriana officinalis* L., родини валеріанові *Valerianaceae*, рослина характерна для країн Європи та Азії, натуралізована в північно-східній частині Північної Америки. Як комерційна сировина культивується в Східній Європі, Нідерландах, Бельгії та Німеччині. Сировина валеріани, яку використовують у фармацевтичному виробництві, становить цілі або фрагментовані, висушені підземні частини рослини, що включають кореневища, оточені коренями та столонами. Корені валеріани та її препарати (екстракти, настоянки) описані в провідних фармакопеях світу та монографіях офіційних організацій [3].

Вміст окремих активних речовин коренів валеріани залежить від багатьох чинників: підвиду рослини, її віку, умов вирощування та первинної обробки сировини. Основними ідентифікованими групами речовин коренів валеріани є компоненти ефірної олії (моно- та сесквітерпенові сполуки), іридоїди (валепотріати), флавоноїди, лігнани, аміно- та поліфенольні кислоти, алкалоїди, таніни [4, 5, 7].

Фармакодинамічні дослідження виділених компонентів валеріани свідчать про характерно виражену седативну, антиаритмічну та міорелаксаційну дію сесквітерпенів ефірної олії (валеренова кислота, валеренал, валеранон). Крім того, на відміну від іридоїдів (валепотріатів), зазначені сполуки є більш стабільними і значно довше зберігаються в препаратах. Оскільки валеренова кислота є найактивнішим компонентом ефірної олії, оцінку якості сировини та препаратів валеріани прийнято визначати саме за вмістом валеренової кислоти та її похідних [2].

На сьогодні корені валеріани широкого використовують у виробництві фармацевтичної продукції, зокрема є одним із активних компонентів лікарського засобу «ТРИВАЛУМЕН» виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ». Терапевтична роль даного компонента в складі препарату – забезпечення, насамперед, седативної дії біологічно активними компонентами валеріани.

Попередній аналіз існуючої технології одержання активної субстанції препарату «Тривалумен» свідчить про можливість підсилення його фармакологічної дії шляхом зміни умов екстрагування біологічно активних компонентів рослинних складників субстанції.

Метою роботи було визначення оптимальних умов екстрагування сировини валеріани як активного компонента субстанції з підсиленою фармакологічною дією «ТРИВАЛУМЕН ФОРТЕ».

**Методи дослідження.** Як вихідну сировину використовували корені валеріани врожаю 2010 року, спирт етиловий ректифікат та воду очищену. Як метод екстрагування використовували метод фільтраційної екстракції із загальним співвідношенням «сировина : екстракт» 1:10. Попередньо подрібнену сировину окремо екстрагували 93 % (об./об.), 70 % (об./об.), 40 % (об./об.) водно-етанольними екстрагентами за кімнатної температури. Як порівняльний фактор ефективності процесу проводили екстракцію сировини водою очищеною за температури 90–95 °С (умови екстрагування сировини при виробництві субстанції препарату «ТРИВАЛУМЕН»). Процес екстрагування сировини кожним з екстрагентів проводили в однакових умовах (метод та швидкість екстракції, кількість завантаже-

ної сировини та екстрагента). Відбір зразків екстрактів виконували із кроком «сировина : екстракт» 1:1 для кожної з екстракцій. В одержаних зразках визначали вміст сухого залишку, вміст суми сесквітерпенових кислот у перерахунку на валеренову кислоту та суху речовину, вихід екстрактивних речовин та суми сесквітерпенових кислот у перерахунку на валеренову кислоту та суху речовину з екстрагованої сировини.

Вміст сухого залишку в зразках екстрактів визначали за методикою ДФУ [1].

Кількісний вміст сесквітерпенових кислот в окремо зібраних порціях рідких екстрактів, одержаних при відповідному співвідношенні «сировина : екстракт», визначали методом рідинної хроматографії за монографією ЄФ [6] та обчислювали за формулою:

$$X_n = \frac{(S_1 + S_2) \times m_0 \times p \times 500}{S_0 \times V_a \times \omega_n},$$

де  $S_1$  – середнє значення площі піку *кислоти ацетоксивалеренової*, розраховане з хроматограм випробовуваного розчину;  $S_2$  – середнє значення площі піка *кислоти валеренової*, розраховане з хроматограм випробовуваного розчину;  $S_0$  – середнє значення площі піка *кислоти валеренової*, розраховане з хроматограм розчину порівняння;  $m_0$  – маса *EP CRS valerian standardised dry extract*, яку брали для приготування розчину порівняння, г;  $V_a$  – об'єм окремо зібраної порції рідкого екстракту із кроком «сировина : екстракт» 1:1, використаної для приготування розчину порівняння, мл;  $p$  – вміст *кислоти валеренової* у *EP CRS valerian standardised dry extract*, %;  $\omega_n$  – сухий залишок в окремо зібраній порції рідкого екстракту одержаного із кроком «сировина:екстракт» 1:1, %.

Визначення кількісного виходу екстрактивних речовин із рослинної сировини залежно від використаного екстрагента та співвідношення «сировина : екстракт» обчислювали за формулою:

$$D_n = \sum_{n=1}^n \frac{\omega_n \times V_n}{m_c},$$

де  $V_n$  – об'єм окремо зібраної порції екстракту, одержаного при відповідному співвідношенні «сировина : екстракт», мл;  $\omega_n$  – сухий залишок в окремо зібраній порції рідкого екстракту, одержаного із кроком «сировина : екстракт» 1:1 %;  $m_c$  – маса рослинної сировини, використаної для екстрагування.

Визначення кількісного вмісту сесквітерпенових кислот у перерахунку на валеренову кислоту та суху речовину в екстрактах, одержаних при певному співвідношенні «сировина : екст-

ракт» відповідним екстрагентом обчислювали за формулою:

$$G_n = \sum_{n=1}^n \frac{x_n \times \omega_n \times V_n}{m_c \times 100},$$

де  $x_n$  – кількісний вміст сесквітерпенових кислот в окремо зібраній порції рідкого екстракту, одержаному при відповідному співвідношенні «сировина : екстракт», %;  $V_n$  – об'єм окремо зібраної порції екстракту, одержаного при відповідному співвідношенні «сировина : екстракт», мл;  $\omega_n$  – сухий залишок в окремо зібраній порції рідкого екстракту, одержаного із кроком «сировина : екстракт» 1:1, %;  $m_c$  – маса рослинної сировини, яку використано для екстрагування.

Визначення кількісного виходу сесквітерпенових кислот у перерахунку на валеренову кислоту та суху речовину з рослинної сировини залежно від використаного екстрагента та співвідношення «сировина : екстракт» обчислювали за формулою:

$$L_n = \frac{D_n \times G_n}{100},$$

де  $D_n$  – кількісний вихід екстрактивних речовин із рослинної сировини при відповідному співвідношенні «сировина : екстракт», %;  $G_n$  – кількісний вміст сесквітерпенових кислот при певному співвідношенні «сировина : екстракт», %.

**Результати й обговорення.** З метою дослідження та визначення оптимальних умов екстрагування визначено критерії оцінки, кількісне значення яких дозволяє оцінити ефективність параметрів процесу. Критеріями оцінки ефективності стали: вміст сухого залишку та вихід екстрактивних речовин, вміст в екстрактах та вихід суми сесквітерпенових кислот з екстрагованої сировини. Дизайн експерименту полягав у дослідженні впливу полярності екстрагента на зазначені критерії, в динаміці зміни співвідношення «сировина : екстракт» від 1:1 до 1:10. Дані показники визначено для кожного з експериментів, в яких змінним параметром була лише полярність екстрагента. Дані наведено в таблиці 1.

Екстракція з використанням як екстрагента 93 % (об./об.) етанолу забезпечує вихід екстрактивних речовин із сировини в межах від 1,06 до 12,44 % при відповідному співвідношенні «сировина : екстракт», водночас вміст сесквітерпенових кислот в екстрактах при зазначених співвідношеннях був у межах від 0,92 до 0,46 % відповідно. Це найвищий вміст серед інших експериментів, що характеризує найбільшу ефективність даного екстрагента щодо сесквітерпенових кислот, проте найменший стосовно виходу екстрактивних речовин із сировини.

**Таблиця 1.** Експериментальні дані основних критеріїв процесу залежно від співвідношення «сировина : екстракт» та використаного екстрагента

n	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
DER	1:1	1:2	1:3	1:4	1:5	1:6	1:7	1:8	1:9	1:10
V <sub>n</sub> , мл	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
Екстракція сировини 93 % (об./об.) етанолом										
ω <sub>n</sub> , %	1,06	1,99	1,87	1,89	1,82	1,22	0,63	0,50	0,74	0,71
X <sub>n</sub> , %	0,916	0,766	0,637	0,328	0,327	0,226	0,150	0,141	0,213	0,243
D <sub>n</sub> , %	1,06	3,05	4,92	6,81	8,64	9,86	10,49	10,99	11,73	12,44
G <sub>n</sub> , %	0,92	0,82	0,75	0,63	0,57	0,53	0,50	0,49	0,47	0,46
L <sub>n</sub> , %	0,010	0,025	0,037	0,043	0,049	0,052	0,053	0,053	0,055	0,057
Екстракція сировини 70 % (об./об.) етанолом										
ω <sub>n</sub> , %	5,78	5,78	5,02	3,32	3,19	2,97	1,79	0,93	0,64	0,43
X <sub>n</sub> , %	0,323	0,280	0,276	0,119	0,076	0,088	0,075	0,052	0,044	0,048
D <sub>n</sub> , %	5,78	11,56	16,58	19,91	23,10	26,07	27,86	28,78	29,42	29,85
G <sub>n</sub> , %	0,32	0,30	0,29	0,26	0,24	0,22	0,21	0,21	0,20	0,20
L <sub>n</sub> , %	0,019	0,035	0,049	0,053	0,055	0,058	0,059	0,059	0,060	0,060
Екстракція сировини 40 % (об./об.) етанолом										
ω <sub>n</sub> , %	7,38	7,18	6,11	4,61	3,71	1,88	0,96	0,62	0,47	0,30
X <sub>n</sub> , %	0,430	0,261	0,218	0,125	0,126	0,160	0,204	0,201	0,198	0,235
D <sub>n</sub> , %	7,38	14,56	20,67	25,28	28,99	30,87	31,83	32,45	32,92	33,21
G <sub>n</sub> , %	0,43	0,35	0,31	0,28	0,26	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
L <sub>n</sub> , %	0,032	0,050	0,064	0,070	0,074	0,077	0,079	0,080	0,081	0,082
Екстракція сировини водою очищеною при t= 90–95 °С										
ω <sub>n</sub> , %	15,21	10,41	4,55	2,37	1,59	1,14	0,83	0,58	0,57	0,64
X <sub>n</sub> , %	0,014	0,016	0,046	0,106	0,165	0,292	0,290	0,492	0,547	0,336
D <sub>n</sub> , %	15,21	25,62	30,16	32,53	34,13	35,27	36,10	36,68	37,26	37,90
G <sub>n</sub> , %	0,01	0,02	0,02	0,03	0,03	0,04	0,05	0,05	0,06	0,07
L <sub>n</sub> , %	0,002	0,004	0,006	0,008	0,011	0,014	0,017	0,020	0,023	0,025

**Примітки:** n – номер зразка, DER – співвідношення «сировина : екстракт»; V<sub>n</sub> – об'єм зібраного екстракта із кроком 1:1 (зазначені величини є постійними для всіх експериментів). Маса завантаженої сировини для всіх експериментів становила 200 г попередньо підготовлених коренів валеріани.

Екстракція з використанням як екстрагента 70 та 40 % (об./об.) етанолу, забезпечує майже однаковий вихід екстрактивних речовин з сировини, що становить для 40 % етанолу від 7,38 до 33,21 % і для 70 % від 5,78 до 29,85 % при відповідних співвідношеннях «сировина : екстракт». Вміст сесквітерпенових кислот в екстрактах, одержаних з використанням даних екстрагентів при зазначених співвідношеннях, також лежить в наближених межах і становить для 70 % етанолу від 0,32 до 0,20 % та для 40 % від 0,43 до 0,25 % відповідно.

Екстракція з використанням як екстрагента води забезпечує найбільший вихід екстрактивних речовин із сировини, що лежить у межах від 15,21 до 37,90 % при відповідному співвідношенні «сировина : екстракт», при цьому вміст сесквітерпенових кислот в екстрактах при зазначених співвідношеннях є найнижчим і лежить

в межах від 0,01 до 0,07 % відповідно, що характеризує найнижчу ефективність даного екстрагента щодо сесквітерпенових кислот.

Ефективність екстрагента щодо виходу екстрактивних речовин та суми сесквітерпенових кислот з екстрагованої сировини в динаміці зміни співвідношення «сировина : екстракт» визначали за допомогою діаграм взаємозалежності даних показників (рис. 1, 2).

Як видно з рисунків 1 та 2, найбільш ефективним екстрагентом сировини валеріани є 40 % розчин етанолу, оскільки високий вихід екстрактивних речовин із сировини (від 7,38 до 33,21 %) супроводжується найвищим показником виходу активного компонента (вихід сесквітерпенових кислот в перерахунку на валеренову кислоту та суху речовину складає від 0,032 до 0,082 %).

Розрахунок інтенсивності зміни основних критеріїв процесу екстракції сировини валеріани з

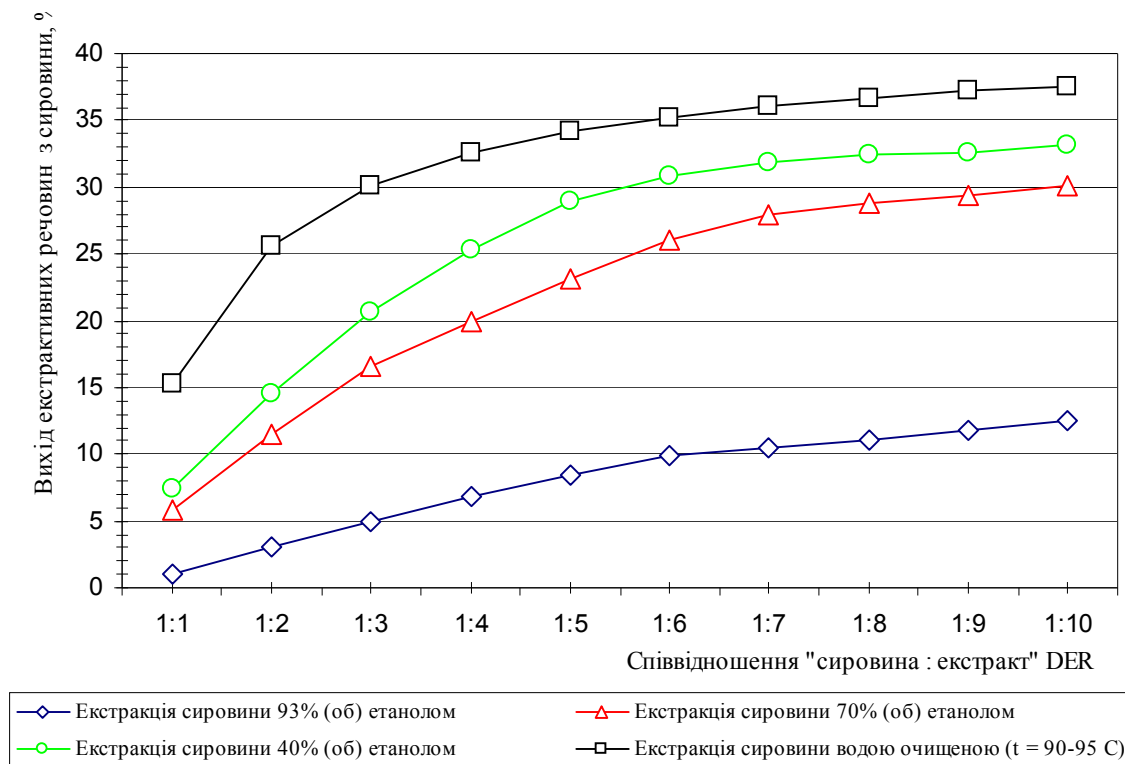


Рис. 1. Динаміка виходу екстрактивних речовин із сировини залежно від полярності екстрагента та співвідношення «сировина : екстракт».

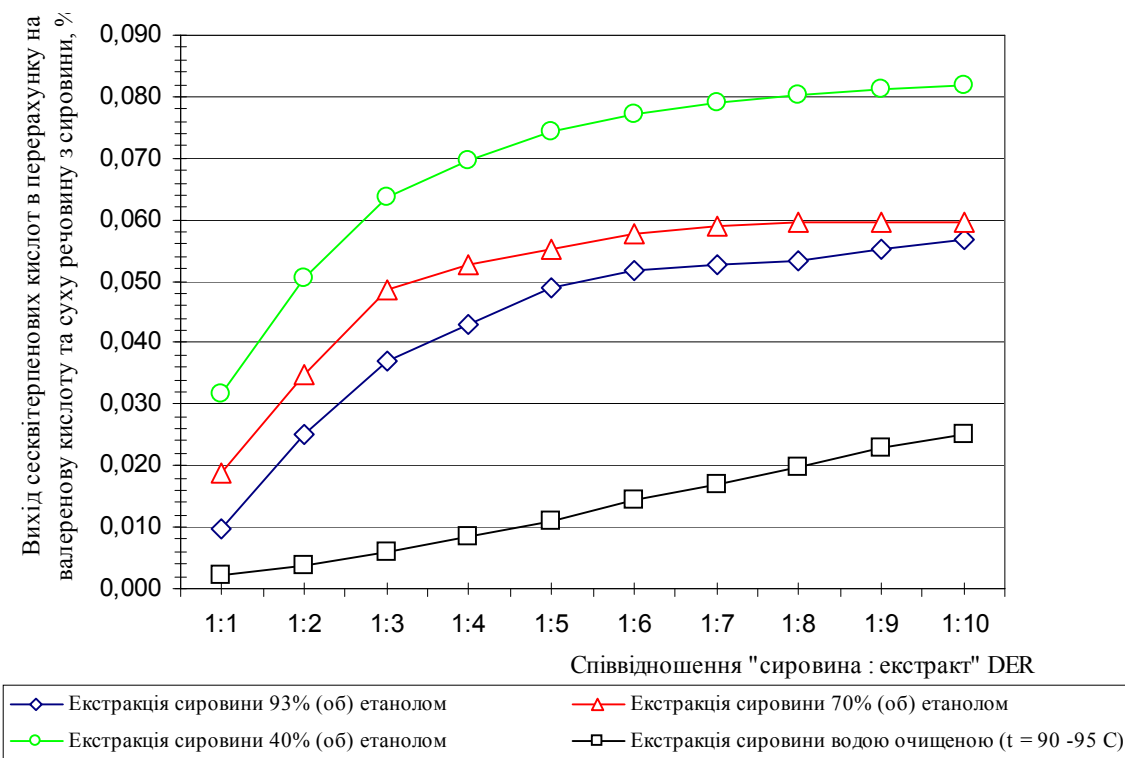


Рис. 2. Динаміка виходу сесквітерпенових кислот у перерахунку на валеренову кислоту та суху речовину з сировини залежно від полярності екстрагента та співвідношення «сировина : екстракт».

використанням 40 % (об./об.) етанолу як екстрагента свідчить, що оптимальне співвідношення «сировина : екстракт» лежить в межах 1 : 4–6.

Таким чином, оптимальними умовами екстрагування сировини валеріани щодо визначених критеріїв оцінки ефективності процесу є екстрагування сировини 40 % (об./об.) розчином етанолу в співвідношенні «сировина : екстракт» в межах 1 : 4–6. Одержаний за таких умов екстракт містить не менше 0,25 % суми сесквітерпенових кислот у перерахунку на валеренову кислоту та суху речовину, а вихід екстрактивних речовин становить 25 – 30 %.

Одержаний за таких умов екстракт за вмістом сесквітерпенових кислот більш ніж у 3,5 раза перевищує екстракт, що одержали з використанням екстрагента води очищеної, яку використовували як екстрагент для одержання субстанції «ТРИВАЛУМЕН». Отже, зазначимо, що визначені умови є оптимальними для

екстрагування сировини валеріани як активного компонента субстанції «ТРИВАЛУМЕН ФОРТЕ», адже саме сесквітерпенові сполуки зумовлюють седативну, антиаритмічну та міорелаксаційну дію препаратів досліджуваної рослини.

**Висновки.** 1. Досліджено вплив полярності екстрагенту на основні критерії оцінки ефективності процесу екстрагування сировини валеріани (сухий залишок, вихід екстрактивних речовин, вихід та вміст сесквітерпенових кислот) у динаміці зміни співвідношення «сировина : екстракт».

2. Оптимальними умовами екстрагування сировини валеріани як активного компонента субстанції «ТРИВАЛУМЕН ФОРТЕ» є екстрагування сировини 40 % (об./об.) розчином етанолу в співвідношенні «сировина : екстракт» у межах 1 : 4–6.

3. Одержані результати будуть враховані в подальшій розробці технологічного процесу одержання субстанції «ТРИВАЛУМЕН ФОРТЕ».

#### **Література**

1. Державна Фармакопея України. – 1-ше вид. – Х.: Державне підприємство «Науково - експертний фармакопейний центр», 2004. – Доповнення 1. – 520 с.
2. Assessment report on Valeriana officinalis L., Radix / Doc. Ref. EMEA/HMPC/167391/2006/. – London: European Medicines Agency, 2007. – P. 22.
3. Barends J. Herbal medicines. – 3-ed. / L. A. Anderson, J. D. Phillipson. – London: Pharmaceutical Press, 2007. – P. 721.
4. Bruneton J. Pharmacology, phytochemistry, medicinal

plants / J. Bruneton. – Paris: Lavoisier, 1995.

5. Hansel R. Valerensuren und Valerenal als Leitstoffe des officinellen Baldrians. Bestimmung mittels HPLC-Technik / R. Hansel, J. Schultz/ Deutsche Apotheker Zeitung, 1982. – 122. – P. 333–340.

6. European Pharmacopoeia. – 7-ed. – Strasbourg: EDQM, 2010. – P. 3357.

7. Morazzoni P. Valeriana officinalis: traditional use and recent evaluation of activity / P. Morazzoni, E. Bombardelli // Fitoterapia – 1995. – Vol. 66. – P. 99–112.

## **ИССЛЕДОВАНИЕ УСЛОВИЙ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ СЫРЬЯ ВАЛЕРИАНЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ В КАЧЕСТВЕ АКТИВНОГО КОМПОНЕНТА СУБСТАНЦИИ «ТРИВАЛУМЕН ФОРТЕ»**

**А. А. Добровольный, А. С. Шаламай, Ю. А. Слободянюк**

*ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Киев*

**Резюме:** условия экстрагирования сырья валерианы лекарственной исследованы по критериям оценки эффективности процесса: содержание сухого остатка и содержание суммы сесквитерпеновых кислот в экстрактах, выход экстрактивных веществ и выход суммы сесквитерпеновых кислот из экстрагируемого сырья. Исследована зависимость данных критериев от полярности экстрагента и соотношения «сырье : экстракт». Определены оптимальные условия экстрагирования сырья валерианы в качестве активного компонента субстанции «ТРИВАЛУМЕН ФОРТЕ». Полученный при установленных условиях экстракт содержит не менее 0,25 % суммы сесквитерпеновых кислот в пересчете на валереновую кислоту и сухое вещество, выход экстрактивных веществ составляет 25–30 %.

**Ключевые слова:** валериана лекарственная, корни, экстрагент, экстракт, экстрактивные вещества, сесквитерпеновые кислоты, валереновая кислота.

## RESEARCH OF EXTRACTION CONDITIONS OF VALERIAN RAW MATERIAL AS AN ACTIVE COMPOUND OF SUBSTANCE "TRIVALUMEN FORTE"

O. O. Dobrovolnyi, A. S. Shalamay, Yu. O. Slobodianiuk

*PJSC SIC «Borshchahivskyi CPP», Kyiv*

**Summary:** the assessment criteria of efficiency of the process: content of dry residue and sesquiterpenic acids in the extracts, yield of the extractable matter and sesquiterpenic acids from the extracted drug, for conditions of the extraction of valerian raw material were researched. Dependence of these criteria on extraction solvent polarity and drug to extract ratio was studied. The optimal conditions of the extraction of valerian raw material as an active compound of substance "TRIVALUMEN FORTE" were established. The extract obtaining under such conditions contain not less that 0.25 % of sesquiterpenic acids expressed as valerenic acid (dry extract) and the yield of the extractable matter from the extracted drug is 25–30 %.

**Key words:** Valeriana officinalis L., roots, extraction solvent, extract, extractable matter, sesquiterpenic acids, valerenic acid.