

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

PHARMACEUTICAL SCIENCES

УДК 581.192: 582.99

DOI:10.18413/2075-4728-2018-41-1-85-93

ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ И ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ *CALENDULAE FLORES*

STUDY OF SOME TECHNOLOGICAL AND PHARMACOGNOSTIC PARAMETERS OF *CALENDULAE FLORES*

Н.Н. Бойко, Е.Т. Жилиякова

N.N. Boyko, E.T. Zhilyakova

НОЦ «Фармация», Белгородский государственный национальный исследовательский университет
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д.85

Science and education center "Pharmacy", 308015, Belgorod National Research University
Russia, 308015, Belgorod, Pobedy St., 85

E-mail: boykoniknik@gmail.com

Аннотация

В данной статье приведены результаты исследований некоторых фармакогностических и технологических параметров для *Calendulae flores* от восьми производителей Украины и Российской Федерации. С помощью гравиметрии, ионометрии, спектрофотометрии определены численные значения «Потеря массы при высушивании» - 7.3 ± 0.6 % масс.; «Содержание общей золы» - 11.2 ± 0.5 % масс.; «Содержание экстрактивных веществ» - 37.0 ± 1.5 % масс.; «Содержание золы растворимой» - 5.2 ± 0.4 % масс.; «Содержание ионов калия» - 3.6 ± 0.2 % масс.; «Содержание гидроксикоричных кислот» - 2.1 ± 0.1 % масс.; «Насыпная плотность» - 0.32 ± 0.02 г/см³ для фракции 0.1-0.5 мм измельченного сырья. С помощью математической статистики определен диапазон колебаний этих параметров для *Calendulae flores*. Выявлены зависимости содержания экстрактивных веществ, золы растворимой, ионов калия, гидроксикоричных кислот в растительном сырье от содержания воды в экстрагенте, которые хорошо описываются логарифмической функцией.

Abstract

This article presents data about some pharmacognostic and technological parameters of *Calendulae flores* from eight manufacturers of Ukraine and the Russian Federation. Numerical values of "Loss on drying" 7.3 ± 0.6 % wt., "Total ash" 11.2 ± 0.5 % wt., "Extractive substances" 37.0 ± 1.5 % wt., "Soluble ash" 5.2 ± 0.4 % wt., "Potassium ion" 3.6 ± 0.2 % wt., "Hydroxycinnamic acids" 2.1 ± 0.1 % wt., and "Bulk density" 0.32 ± 0.02 g/cm³ for 0.1-0.5 mm fraction of grinded raw material, have been determined with gravimetry, ionometry, spectrophotometry methods. We have determined the range of the following parameters for *Calendulae flores* with the methods of mathematical statistics: "Loss on drying" may be in the range of 5.6-9.0 % wt., "Total ash" may be in the range of 9.9-12.5 % wt. However, samples of raw material with a smaller or larger value of this range may be found. "Extractive substances" may be in the range of 32.8-41.2 % wt. However, samples of raw material with a smaller or larger value of this range may be found. "Soluble ash" may be in the range of 4.1-6.3 % wt. "Potassium ion" may be in the range of 3.1-4.1 % wt. "Hydroxycinnamic acids" may be in the range of 1.8-2.5 % wt. "Bulk density" may be in the range of 0.26-0.38 g/cm³ for 0.1-0.5 mm fraction of grinded raw material. We have determined dependences between the content of extractive substances, soluble ash, potassium ion, hydroxycinnamic acids in raw materials and water content in the extractant, which are well described by logarithmic function.

Ключевые слова: *Calendulae flores*, технологические и фармакогностические параметры.

Keywords: *Calendulae flores*, technological and pharmacognostic parameters.

Введение

На данный момент обеспечение качества фитопрепаратов – это сложная задача в виду сложности состава и строения лекарственного растительного сырья, а также малой изученности закономерностей процесса экстракции [Куркина и др., 2015; Афанасьева и др., 2015 а].

Фармакогностическими показателями качества растительного сырья, к которым ГФ предъявляет определенные требования, являются посторонние примеси, общая зола, потеря массы при высушивании, содержание действующих веществ или веществ маркеров. Однако для технологических нужд этих параметров недостаточно, так например, описан способ контроля и управления процессом экстракции лекарственного растительного сырья с помощью определения содержания ионов калия в вытяжке [Бойко и др., 2015 б]. Это позволяет технологу контролировать процесс накопления веществ в экстракционной системе *in situ*, через концентрацию ионов калия в вытяжке. Поэтому, представляет практический и теоретический интерес определение в лекарственном растительном сырье также микроэлементного состава и в частности ионов калия. Кроме того, в настойках и экстрактах по требованию ГФ определяют сухой остаток, однако в сырье этот показатель не всегда контролируется, что также требует дополнительных исследований по содержанию сухого остатка в сырье [Бойко, 2015 в]. Еще один важный технологический параметр сырья – насыпная плотность измельченного сырья, который определяет количество растительного сырья загружаемого в экстрактор.

Одно из интересных в изучении, перспективных в разработке новых и совершенствовании технологии получения уже существующих препаратов является сырье *Calendulae flos*. Препараты на основе растительного сырья из календулы лекарственной проявляет многогранные фармакологические свойства, основные из них: ранозаживляющий, антибактериальный, противовирусный, антигрибковый, седативный, спазмолитический, антиоксидантный и др. [Бойко и др. 2016; Лубсандоржиева, 2009; Khalid и др., 2012; Rashmi и др., 2011; Sagar и др., 2014; Elzorba и др., 2016; Efstratiou и др. 2012; Pandey и др., 2014]. Это обусловлено разнообразным химическим составом этого растения [Muley и др., 2009; Сампиев, Хочава, 2010].

Цель

Цель данной работы - изучить диапазон колебаний таких показателей как потеря массы при высушивании, общая зола, экстрактивные вещества, зола растворимая, содержание ионов калия и гидроксикоричных кислот, насыпная плотность измельченного сырья для *Calendulae flores*, разных производителей. Найти зависимость содержания экстрактивных веществ, золы растворимой, содержания ионов калия и гидроксикоричных кислот в сырье от содержания воды в спиртоводных смесях экстрагента.

Материалы и методы исследования

Для исследований использовали фракцию измельченного сырья *Calendulae flores* (размером 0.1 - 0.5 мм), от следующих производителей: 1. ЧАО Фармацевтическая фабрика «Виола», г. Запорожье, Украина, 50 грамм, № 200915, до 09/17; 2. Компания «Лечец», г. Харьков, Украина, 50 грамм, до 08/17; 3. ООО Аптека «Лекарственные растения», г. Харьков, Украина, 70 грамм, № 100116, до 07/17; 4. ЗАО «Лектравы», г. Житомир, Украина, 20 пакетов по 1.5 грамма, № 0040615, до 07/17; 5. Компания «Мегафит», г. Запорожье, Украина, 50 грамм, до 01/17; 6. Компания «Планета трав», г. Кировоград, Украина, 50 грамм, до 12/17; 7. ОАО «Красногорсклексредства», г. Красногорск, Российская Федера-

ция, 20 пакетов по 1.5 грамма, № 211015, до 11 /17; 8. ПКФ «Фитофарм» ООО, г. Анапа, Российская Федерация, 50 грамм, № 010515, до 05/17.

Анализ сырья на элементный состав, проводился в НТК «Институт монокристаллов» НАН Украины, г. Харьков в отделе аналитической химии функциональных материалов и объектов окружающей среды им. А.Б. Бланка под руководством заведующего отделом, к.х.н., К. Н. Беликовым.

При выполнении элементного анализа использовали спектрограф ДФС-8, оснащенный измерительным комплексом фотоэлектрической регистрации эмиссионных спектров. Дугу переменного тока получали с помощью генератора ИВС-28. В работе использовали спектральные графитовые электроды «осч» 7-3 диаметром 6 мм и длиной 50-60 мм. Градуировочные образцы и подготовленные пробы помещали в кратеры нижних (глубиной 4 мм, диаметром 4.5 мм) и верхних (глубиной 5 мм, диаметром 1.9 мм) электродов.

Устанавливали следующие условия испарения порошков: сила тока дуги переменного тока – 16 А, фаза поджога – 60 °, частота поджигающих импульсов – 100 разрядов в секунду, аналитический промежуток – 2 мм, ширина щели – 0.012 мм, экспозиция – 60 с.

Относительное стандартное отклонение для разных элементов в зависимости от их содержания составляло 0.1÷0.2. Относительная ошибка содержания элемента в образцах в среднем составляла 30 %.

В качестве экстрагента использовали воду, спирт этиловый 96±1, 68±1, 42±1 и 22±1 % об.

В растительном сырье, гравиметрическим способом определяли потерю массы при высушивании, общую золу, сухой остаток, золу растворимую в экстрагенте с помощью методик описанных в статьях ГФУ и ГФ РФ. Содержание суммы гидроксикоричных кислот в пересчете на хлорогеновую кислоту, определяли спектрофотометрическим методом, согласно методике описанной в работе [Кошовий и др., 2005]. Насыпную плотность измельченного сырья определяли для фракции частиц 0.1-0.5 мм. Содержание ионов калия в сырье определяли ионометрически по методике описанной в работе [Бойко и др., 2014 а].

В данной работе не освещены результаты по определению для *Calendulae flos* такого важного показателя как содержание флавоноидов в пересчете на рутин, поскольку требования к данному показателю освещены в ГФ XIII и ряде работ других авторов [Афанасьева и др., 2016 б].

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования элементного состава сырья для *Calendulae flores* от компании «Лечец» представлены в табл.1.

Таблица 1
Table 1

Результаты исследования элементного состава *Calendulae flores*
Results of elements composition of *Calendulae flores*

Концентрация элемента в растительном сырье, мг/100 г ЛРС*												
К	Ca	Si	Na	Mg	P	Fe	Al	Zn	Sr	Mn	Cu	Ni
3600	960	960	720	420	200	120	120	60	12	12	3.0	0.12
±1100	±290	±290	±220	±120	±60	±40	±40	±20	±4	±4	±0.9	±0.04

Примечание: * параметр найден в пересчете на абсолютно сухое сырье

Из данных табл.1 видно, что в наибольшем количестве в *Calendulae flores* накапливается калий, приблизительно 50 % от суммарной массы по исследуемым элементам. Далее в порядке убывания располагаются кальций, кремний, натрий и магний, которые дают 43 % от суммарной массы по элементам. Эти результаты согласуются и с другими данными по элементному составу корней и травы, в которых также содержатся эти элементы в наибольшем количестве [Бойко и др., 2014 г; Бойко и др., 2015 д]. Это дает основание для

использования именно калия в качестве маркера для контроля и управления процесса экстракции, например в процессе получения галеновых препаратов из *Calendulae flores*. В табл. 2 представлены результаты исследования основных параметров сырья *Calendulae flores* для разных производителей в пересчете на абсолютно сухое сырье и для 69±1 % об. этанола. Статистические расчеты проводились для числа повторов $n=3$, при доверительной вероятности $P=0.95$.

Таблица 2
Table 2Основные параметры *Calendulae flores* разных производителей
Main parameters of *Calendulae flores* for different manufacturers

Производители <i>Calendulae flores</i>	Показатели						
	Потеря массы при высушивании	Содержание золы общей	Содержание экстрактивных веществ	Содержание золы растворимой	Содержание ионов калия	Содержание гидроксикоричных кислот	Насыпная плотность
	% wt	% wt	% wt	% wt	% wt	% wt	г/см ³
1	2	3	4	5	6	7	8
ЧАО Фармацевтическая фабрика «Виола»	6.6±0.1	10.8±0.2	38.5±1.2	5.6±0.1	3.6±0.2	2.1±0.1	0.32±0.01
Компания «Лечец»	6.3±0.1	11.1±0.2	34.5±1.1	4.3±0.1	3.6±0.2	2.0±0.1	0.35±0.01
ООО Аптека «Лекарственные растения»	7.2±0.1	9.5±0.2	37.2±1.1	4.3±0.1	3.2±0.1	2.9±0.1	0.31±0.01
ЗАО «Лектравы»	7.3±0.1	11.4±0.4	38.1±1.1	5.1±0.1	3.3±0.1	2.1±0.1	0.30±0.01
Компания «Мегафит»	6.8±0.1	13.7±0.3	37.2±1.1	5.0±0.1	3.7±0.2	1.5±0.1	0.27±0.01
Компания «Планета трав»	7.9±0.2	10.7±0.2	36.6±1.1	4.8±0.1	3.7±0.2	2.3±0.1	0.36±0.01
ОАО «Красногорск-лекарства»	9.0±0.3	11.3±0.4	45.1±1.4	5.6±0.1	3.7±0.2	2.2±0.1	0.34±0.01
ПКФ «Фитофарм» ООО	8.0±0.2	11.9±0.3	40.9±1.3	5.0±0.1	3.5±0.2	2.0±0.1	0.31±0.01
Требования ГФУ	≤14.0	≤11.0	-	-	-	-	-
Требования ГФ РФХIII	≤14.0	≤11.0	≥35.0	-	-	-	-
Среднее арифметическое и ошибка, $\bar{X} \pm \Delta \bar{X}$	7.3±0.6	11.2±0.5	37.0±1.5	5.2±0.4	3.6±0.2	2.1±0.1	0.32±0.02
Стандартное отклонение, s	0.6	0.4	1.4	0.4	0.2	0.1	0.02
$\bar{X}-3s$	5.6	9.9	32.8	4.1	3.1	1.8	0.26
$\bar{X}+3s$	9.0	12.5	41.2	6.3	4.1	2.5	0.38

Как видно из данных табл. 2, колебание показателя «Потеря массы при высушивании» не выходит за предел ≤ 14.0 % масс., который рекомендован ГФУ и ГФ РФ XIII [Державна Фармакопея України, 2014; Государственная Фармакопея Российской Федерации, 2015]. Согласно статистическим расчетам в наших исследованиях показано, что данный показатель для *Calendulae flores* может колебаться в пределах 5.6-9.0 % масс.

Показатель «Содержание золы общей», согласно статистическим расчетам, находится на пределе, который рекомендован ГФУ и ГФ РФ XIII ≤ 11.0 % масс. С помощью математической статистики в наших исследованиях показано, что данный показатель для

Calendulae flores может колебаться в пределах от 9.9 до 12.5 % масс. Однако как видно из данных табл. 1, могут попадаться экземпляры растительного сырья, как с меньшим (например, для ООО Аптека «Лекарственные растения» этот параметр равен 9.5 ± 0.2 % масс.), так и с большим значением параметра (например, для компании «Мегафит» этот параметр равен 13.7 ± 0.3 % масс.). Это говорит о необходимости пересмотра требований нормативной документации в сторону увеличения этого показателя как минимум до 12.0 % масс.

Показатель «Содержание экстрактивных веществ», согласно статистическим расчетам, почти не выходит за нижний предел, который рекомендован ГФ РФ XIII ≥ 35.0 % масс. В наших исследованиях показано, что он может колебаться для *Calendulae flores* в пределах 32.8-41.2 % масс. Однако могут попадаться экземпляры растительного сырья с меньшими или большими значениями параметра. Например, этот показатель для ОАО «Красногорск-лекарства» равен 45.1 ± 1.4 , что превышает указанный выше теоретический диапазон, предсказанный с помощью статистических расчетов. Вероятно, это связано с условиями выращивания растения, при которых растение накопило больше экстрактивных веществ.

Показатель «Содержание золы растворимой», согласно статистическим расчетам, может колебаться для *Calendulae flores* в пределах 4.1-6.3 % масс.

Показатель «Содержание ионов калия», согласно статистическим расчетам, может колебаться для *Calendulae flores* в пределах 3.1-4.1 % масс. Интересно отметить, что содержание ионов калия в золе растворимой, имеет относительно стабильное значение и равно 70 ± 5 % масс. Следует также заметить, что содержание ионов калия в сухом остатке достигает 10 % масс., что дает еще одно основание для использования данного элемента в качестве маркера для контроля и управления процесса экстракции, например в процессе получения галеновых препаратов из *Calendulae flores*.

Показатель «Содержание гидроксикоричных кислот», согласно статистическим расчетам, может колебаться для *Calendulae flores* в пределах 1.8-2.5 % масс. Однако могут попадаться экземпляры растительного сырья с меньшим или большим значением этого диапазона - так, например, для сырья от компании «Мегафит» - 1.5 % масс и ООО Аптека «Лекарственные растения» - 2.9 % масс. Интересно отметить, что среднее значение данного показателя (2.1% масс.) сопоставимо с минимальным значением по содержанию суммы флавоноидов в пересчете на рутин (1.0 % масс.) согласно требований ГФ РФ XIII.

Показатель «Насыпная плотность», может колебаться для фракции частиц *Calendulae flores* 0.1-0.5 мм, в пределах 0.26-0.38 г/см³.

Результаты исследования зависимости содержания в сырье *Calendulae flores* от ООО Аптека «Лекарственные растения» экстрактивных веществ, золы растворимой, ионов калия и гидроксикоричных кислот от воды в водно-спиртовых смесях 100, 82, 65, 39, 6 % масс. представлены на рис. 1-4. Число повторов $n=3$, доверительная вероятность $P=0.95$.

Как видно из данных рис. 1, содержание ионов калия в сырье *Calendulae flores* от концентрации воды в спиртоводной смеси, достаточно хорошо описывается простым логарифмическим законом.

Как видно из данных рис. 2, содержание экстрактивных веществ в сырье *Calendulae flores* от концентрации воды в спиртоводной смеси, удовлетворительно описывается логарифмическим законом.

Как видно из данных рис. 3, содержание растворимой золы в сырье *Calendulae flores* от концентрации воды в спиртоводной смеси, также описывается логарифмическим законом.

Как видно из данных рис. 4, содержание гидроксикоричных кислот в сырье *Calendulae flores* от концентрации воды в спиртоводной смеси, также описывается логарифмическим законом.

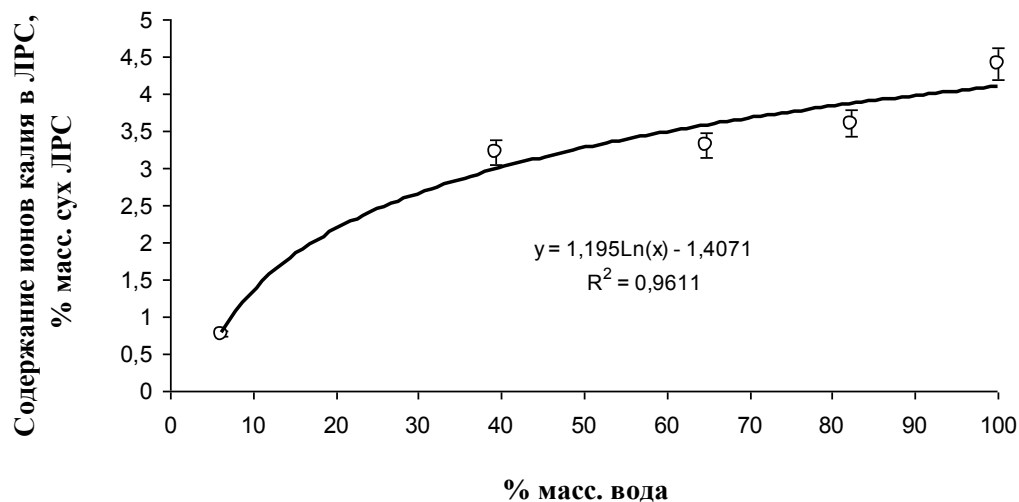


Рис. 1. Зависимость содержания ионов калия в сырье *Calendulae flores* от концентрации воды в экстрагенте

Fig. 1. Dependence of ion potassium content in raw material of *Calendulae flores* from water content in extractant

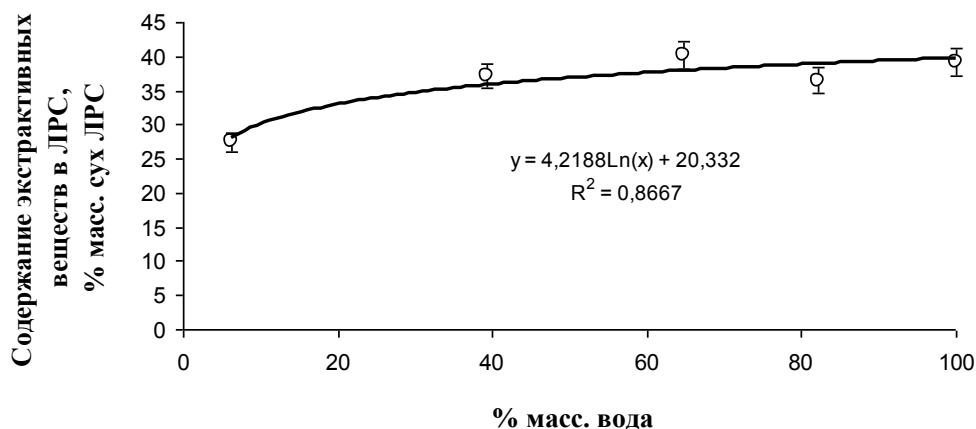


Рис. 2. Зависимость содержания экстрактивных веществ в сырье *Calendulae flores* от концентрации воды в экстрагенте

Fig. 2. Dependence of extractive substances content in raw material of *Calendulae flores* from water content in extractant

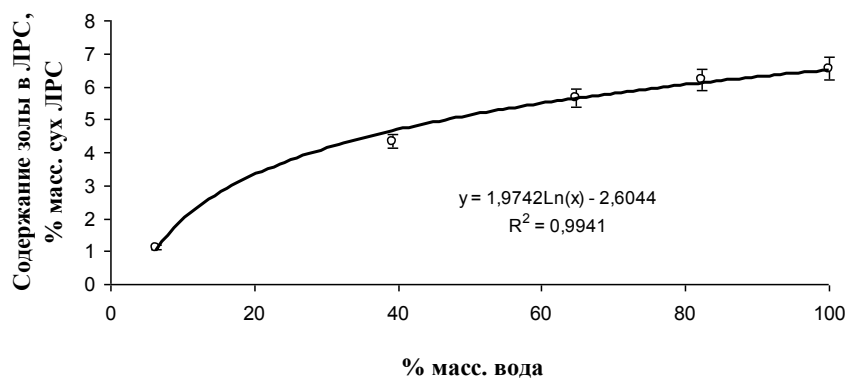


Рис. 3. Зависимость содержания растворимой золы в сырье *Calendulae flores* от концентрации воды в экстрагенте

Fig. 3. Dependence of soluble ash content in raw material of *Calendulae flores* from water content in extractant

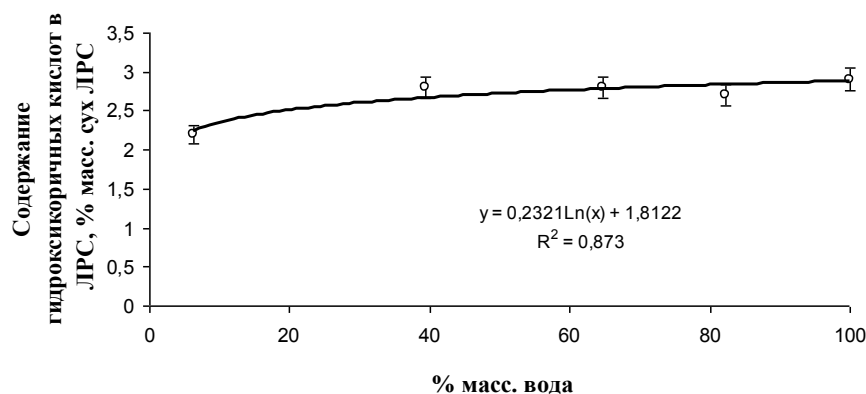


Рис. 4. Зависимость содержания гидроксикоричных кислот в сырье *Calendulae flores* от концентрации воды в экстрагенте

Fig. 4. Dependence of hydroxycinnamic acids content in raw material of *Calendulae flores* from water content in extractant

Таким образом, зависимость содержания экстрактивных веществ, золы растворимой, ионов калия и гидроксикоричных кислот в сырье *Calendulae flores* от содержания воды в спиртоводной смеси достаточно хорошо описываются логарифмической функцией.

Результаты получены в рамках выполнения государственного задания № 12.6429.2017/БЧ «Комплексные исследования объектов растительного происхождения в процессе создания ряда целевых лекарственных форм для проктологии».

Выводы

1. Изучены некоторые параметры растительного сырья *Calendulae flores* от восьми производителей, найдены средние значения и их ошибки, для таких фармакогностических и технологических показателей как: «Потеря массы при высушивании» - 7.3 ± 0.6 % масс.; «Содержание общей золы» - 11.2 ± 0.5 % масс.; «Содержание экстрактивных веществ» извлекаемый 70 % об. этанолом – 37.0 ± 1.5 % масс.; «Содержание золы растворимой» - 5.2 ± 0.4 % масс.; «Содержание ионов калия» - 3.6 ± 0.2 % масс.; «Содержание гидроксикоричных кислот в сырье» - 2.1 ± 0.1 % масс.; «Насыпная плотность» - 0.32 ± 0.02 г/см³ для фракции 0.1-0.5 мм измельченного сырья.

2. С помощью математической статистики определен диапазон колебаний данных параметров.

3. Найдены зависимости содержания экстрактивных веществ, золы растворимой, ионов калия и гидроксикоричных кислот в сырье от концентрации воды в спиртоводных вытяжках, которые хорошо описываются логарифмической функцией.

Список литературы

References

1. Куркина А.В., Афанасьева П.В., Куркин В.А., Платонов И.А., Павлова Л.В. 2015. Обоснование новых подходов к стандартизации сырья и препаратов календулы лекарственной. Современные проблемы науки и образования. 5.

Kurkina A.V., Afanas'eva P.V., Kurkin V.A., Platonov I.A., Pavlova L.V. 2015. Obosnovanie novykh podhodov k standartizacii syr'ja i preparatov kalenduly lekarstvennoj. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. [Substantiation of new approaches to standardization of herbal materials and pharmaceuticals of *Calendula officinalis* L.]. 5. (in Russian).

2. Афанасьева П.В., Куркин В.А., Куркина А.В. 2015. Оптимизация подходов к стандартизации фитопрепаратов на основе календулы лекарственной. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 17, 5 (3): 930-934.

Afanas'eva P.V., Kurkin V.A., Kurkina A.V. 2015. Optimizacija podhodov k standartizacii fitopreparatov na osnove kalenduly lekarstvennoj. *Izvestija Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk*. [Optimization of the approaches to the standardization of phytopreparations based on *Calendula officinalis*]. 17, 5(3): 930-934. (in Russian).

3. Афанасьева П.В., Куркина А.В., Куркин В.А., Платонов И.А., Павлова Л.П. 2016. ВЭЖХ-анализ нарцисина в цветках календулы лекарственной. *Фармация*. 65, 4: 30–34.

Afanas'eva P.V., Kurkina A.V., Kurkin V.A., Platonov I.A., Pavlova L.P. 2016. VJeZhH-analiz narcissina v cvetkah kalenduly lekarstvennoj. [HPLC determination of narciccin in pot marigold (*Calendula officinalis*) flowers]. *Farmacija*. 65, 4: 30–34. (in Russian).

4. Бойко Н. Н., Зайцев А. И., Нефедова Л. В., Осолодченко Т. П., Жиликова Е. Т. 2016. Изучение антимикробной активности *Calendulae tinctura*. *Фітотерапія. Часопис*. 2: 42-47.

Bojko N. N., Zajcev A. I., Nefedova L. V., Osolodchenko T. P., Zhiljakova E. T. 2016. Izuchenie antimikrobnj aktivnosti *Calendulae tinctura*. [Study of *Calendulae tinctura* antimicrobial activity]. *Fitoterapija. Chasopys*. 2: 42-47. (in Russian).

5. Лубсандоржиева П.Б. 2009. Антиоксидантная активность экстрактов *Calendula officinalis* L. *Химия растительного сырья*. 4: 123-126.

Lubsandorzhiyeva P.B. 2009. Antioksidantnaja aktivnost' jekstraktov *Calendula officinalis* L. [Antioxidant activity of *Calendula officinalis* L. extracts]. *Himija rastitel'nogo syr'ja*. 4: 123-126. (in Russian).

6. Сампиев А. М. Хочава М. Р. 2010. Календула лекарственная. Краснодар, Советская Кубань: 144.

Sampiev A. M. Hochava M. R. 2010. *Kalendula lekarstvennaja*. [*Calendula officinalis*]. *Krasnodar, Sovetskaja Kuban'*: 144. (in Russian).

7. Бойко Н. Н. 2015. Определение технологических параметров измельченных корней и корневищ некоторых лекарственных растений. *Фармаком*. 1: 54-59.

Bojko N. N. 2015. Opredelenye tehnologicheskyyh parametrov yzmel'chennykh kornej y kornevyshh nekotoryykh lekarstvennyykh rastenyj. [Determination of technological parameters grinded of roots and rhizomes of some medicinal plants]. *Farmakom*. 1: 54-59. (in Russian).

8. Бойко Н. Н., Зайцев А. И., Беликов К. Н., Гришина Е. В. 2014. Определение элементного состава подземных органов некоторых растений. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 5(37): 19-25.

Bojko N. N., Zajcev A. Y., Belykov K. N., Gryshyna E. V. 2014. Opredelenye elementnogo sostava podzemnyykh organov nekotoryykh rastenyj. [Determination of the element composition of the underground organs of some plants]. *Upravlinnja, ekonomika ta zabezpechennja jakosti v farmacii'*. 5(37): 19-25. (in Russian).

9. Бойко Н. Н., Зайцев А. И., Беликов К. Н., Гришина Е. В. 2015. Определение элементного состава травы некоторых растений. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 1(39): 19-25.

Bojko N. N., Zajcev A. I., Belikov K. N., Grishina E. V. 2015. Opredelenie jelementnogo sostava travy nekotoryykh rastenyj. [Determination of the element composition of the herb of some plants]. *Upravlinnja, ekonomika ta zabezpechennja jakosti v farmacii'*. 1(39): 19-25. (in Russian).

10. Государственная Фармакопея Российской Федерации: Т.3. - XIII изд. 2015. ФЭМБ. Москва.

Gosudarstvennaja Farmakopeja Rossijskoj Federacii [State pharmacopeia of the Russian Federation]: Т.3. - XIII izd. 2015. FJeMB. Moskva. (in Russian).

11. Державна Фармакопея України: Т.3. - 2-е вид. 2014. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».

Derzhavna Farmakopeja Ukrai'ny [State pharmacopeia of Ukraine]: Т.3. - 2-е vyd. 2014. Derzhavne pidpryjemstvo «Ukrai'ns'kyj naukovyj farmakopejnyj centr jakosti likars'kyh zasobiv». Harkiv: Derzhavne pidpryjemstvo «Ukrai'ns'kyj naukovyj farmakopejnyj centr jakosti likars'kyh zasobiv». (in Ukrainian).

12. Кошовий О. М., Комісаренко А. М., Ковальова А. М., Малоштан Л. М., Мудрик І. М. 2005. Дослідження фенольних сполук листя евкаліпта. *Фармаком*. 2/3: 151-161.

Koshovyj O. M., Komisarenko A. M., Koval'ova A. M., Maloshtan L. M., Mudryk I. M. 2005. Doslidzhennja fenol'nyh spoluk lystja evkalipta. [Study of eucalyptus leaves phenol compounds]. *Farmakom.* 2/3: 151-161. (in Ukrainian).

13. Бойко М. М., Блажесвський М. Є., Зайцев О. І. 2014. Спосіб кількісного визначення іонів калію у водно-спиртових витяжках з лікарської рослинної сировини. Патент на корисну модель 94510 UA. Бюл. 21: 5.

Bojko M. M., Blazhejevs'kyj M. Je., Zajcev O. I. 2014. Sposib kil'kisnogo vyznachennja ioniv kaliju u vodno-spyrtovyh vytjazhkah z likars'koi' roslynnoi' syrovyny. [The method of quantitative determination of potassium ions in aqueous-alcoholic extracts from medicinal plants]. Patent na korysnu model' 94510 UA. Bjul. 21: 5. (in Ukrainian).

14. Бойко М. М., Зайцев О. І., Вельма В. І., Бабіченко А. К. 2015. Спосіб контролю та керування процесом екстракції лікарської рослинної сировини. Патент 98396 UA. Бюл. 8: 7.

Bojko M. M., Zajcev O. I., Vel'ma V. I., Babichenko A. K. 2015. Sposib kontrolju ta keruvannja procesom ekstrakcii' likars'koi' roslynnoi' syrovyny. [The method of monitoring and control of extraction process from medicinal plants]. Patent 98396 UA. Bjul. 8: 7. (in Ukrainian).

15. Khalid K. A., Teixeira da Silva J. A. 2012. Biology of *Calendula officinalis* Linn.: Focus on Pharmacology, Biological Activities and Agronomic Practices: Review. *Medicinal and Aromatic Plant Science and Biotechnology.* 6 (1): 12-27.

16. Rashmi M., Goyal M. 2011. Antimicrobial and phytochemical estimation of *Calendula Officinalis* against human pathogenic microorganisms. *International journal of innovation in bio-sciences.* 1: 1-10.

17. Sagar R., Sahoo H.B., Kar B., Mishra N.K., Mohapatra R., Sarangi S.P. 2014. Pharmacological evaluation of *Calendula officinalis* L. on bronchial asthma in various experimental animals. *International journal of nutrition, pharmacology, neurological diseases.* 4(2): 95-103.

18. Muley B.P., Khadabadi S.S., Banarase N.B. 2009. Phytochemical constituents and pharmacological activities of *Calendula officinalis* Linn (Asteraceae): A Review. *Tropical journal of pharmaceutical research.* 8(5): 455-465.

19. Elzorba H., Banna H.El., Derbala D. 2016. Some pharmacological & toxicological activities of *Calendula officinalis* Linn. Flower 70 % ethanolic extract. *Animal and veterinary sciences.* 4(2): 26-31.

20. Efstratiou E., Hussain A.I., Nigam P.S., Moore J.E., Ayub M.A., Rao J.R. 2012. Antimicrobial activity of *Calendula officinalis* petal extracts against fungi, as well as Gram-negative and Gram-positive clinical pathogens. *Complementary Therapies in Clinical Practice.* 18: 173-176.

21. Pandey A., Chandel E. 2014. In vitro evaluation of antibacterial activity of *Calendula officinalis* against MDR pathogens. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences.* 3 (11): 879-898.