

ИЗУЧЕНИЕ И МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ РАСТВОРИТЕЛЯ НА ЭКСТРАКЦИЮ ИЗОСАЛИПУРПОЗИДА ИЗ *HELICHRYSI ARENARII FLORES*

Н.Н. Бойко, Д.И. Писарев, Е.Т. Жилиякова, О.О. Новиков

Научно-образовательный центр «Фармация»,
Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85
E-mail: boykoniknik@gmail.com

В данной работе представлены результаты изучения и моделирования влияния диэлектрической проницаемости растворителя на экстракцию изосалипурпозидов из цветков бессмертника песчаного. **Цель данной работы** – изучить влияние растворителя на экстракцию изосалипурпозидов из цветков бессмертника песчаного, предложить теоретическую модель для описания полученных результатов. **Материалы и методы.** Измельченное растительное сырье «Бессмертника песчаного цветки» (*Helichrysi arenarii flores*). Водные растворы этанола (26, 43, 59, 72, 81, 97±1% об.), метанола, 1-пропанола, 2-пропанола, ацетона и этилацетат. Экстракты получали при соотношении растительное сырье – экстрагент 1:5 (масс./об.), настаиванием в течение 24 часов при температуре 24±1°C. Анализ экстрактов проводили с помощью обращено-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии и стандартного образца изосалипурпозидов. **Результаты и обсуждение.** Изучена зависимость концентрации изосалипурпозидов в спирто-водных экстрактах от концентрации этанола в растворе. Найдено, что максимальная концентрация изосалипурпозидов наблюдается в растворах с концентрацией этанола 75±5% об. Этот диапазон концентраций этанола соответствует диэлектрической константе растворителя равной 38±3 единиц. Получено регрессионное уравнение зависимости концентрации изосалипурпозидов в экстракте от диэлектрической постоянной спирто-водных растворов. Теоретически спрогнозирована и экспериментально проверена оптимальная концентрация растворителя на примере водных растворов метанола, ацетона, 1-пропанола, 2-пропанола. **Заключение.** Выяснено, что на процесс выделения фитокомпонента из растительного сырья наиболее существенное влияние оказывает диэлектрическая постоянная растворителя. Теоретически обоснована и апробирована математическая модель для описания зависимости концентрации изосалипурпозидов от диэлектрической постоянной водно-этанольных растворов. Найден оптимальный диапазон значений диэлектрической постоянной растворителя для достижения максимальной концентрации изосалипурпозидов в экстракте.

Ключевые слова: Бессмертника песчаного цветки, растворители, ВЭЖХ анализ, диэлектрическая константа, изосалипурпозид

STUDY AND MODELING OF SOLVENT INFLUENCE ON ISOSALIPURPOSIDE EXTRACTION FROM *HELICHRYSI ARENARII FLOWERS*

N.N. Boyko, D.I. Pisarev, E.T. Zhilyakova, O.O. Novikov

Scientific and Educational Centre “Pharmacy”, Belgorod State University,
85, Pobedy St., Belgorod, Russia, 308015
E-mail: boykoniknik@gmail.com

This article presents results of the study and modeling of solvent influence on isosalipurposide extraction from *Helichrysi Arenarii* flowers. **The aim** of this work is to study the influence of the solvent on isosalipurposide extraction

Для цитирования:

Бойко Н.Н., Писарев Д.И., Жилиякова Е.Т., Новиков О.О.
ИЗУЧЕНИЕ И МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ
РАСТВОРИТЕЛЯ НА ЭКСТРАКЦИЮ ИЗОСАЛИ-
ПУРПОЗИДА ИЗ *HELICHRYSI ARENARII FLORES*.
Фармация и фармакология. 2018;6(4):340-350.

DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-4-340-350

© Бойко Н.Н., Писарев Д.И., Жилиякова Е.Т.,
Новиков О.О., 2018

For citation:

Boyko N.N., Pisarev DI, Zhilyakova ET, Novikov O.O.
STUDY AND MODELING OF SOLVENT
INFLUENCE ON ISOSALIPURPOSIDE
EXTRACTION FROM *HELICHRYSI ARENARII*
FLOWERS.

Pharmacy & Pharmacology. 2018;6(4):340-350. (In Russ.)

DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-4-340-350

from *Helichrysi arenarii* flowers and suggest a theoretical model for description of the results obtained. **Materials and methods.** The basic materials were: a ground plant raw material of *Helichrysi arenarii* flowers. water solutions of ethanol (26, 43, 59, 72, 81, 97±1% v/v.), methanol, 1-propanol, 2-propanol, acetone and ethyl acetate. The extracts were obtained from the plant raw materials / solvent at the ratio of 1:5 (wt./vol.) by maceration for 24 hours at the temperature of 24±1°C. The analysis of the extracts was carried out by reversed-phase high performance liquid chromatography and isosalipurposide reference substance. **Results and discussion.** A dependence of isosalipurposide concentration in ethanol-water extracts on ethanol concentration in the solution was studied. It has been found out that maximum concentration of isosalipurposide is observed in the solutions with ethanol concentration of 75±5% v/v. This range of ethanol concentrations corresponds to solvent's dielectric constant value of 38±3 units. The regression equation of dependence between isosalipurposide concentration in the extract and dielectric constant of ethanol-water solution has been obtained. Optimal concentration of the solvent has been theoretically predicted and experimentally verified as in the case of water solutions of methanol, acetone, 1-propanol, and 2-propanol. **Conclusion.** It has been determined that solvent's dielectric constant has the most significant influence on the extraction process of phytocompound from the plant raw material. A mathematical model for description of the dependence of isosalipurposide concentration on dielectric constant of ethanol-water solutions has been substantiated theoretically and tested. The optimal range of solvent's dielectric constant to obtain maximum concentration of isosalipurposide in the extract has been found.

Keywords: *Helichrysi arenarii* flowers, solvents, HPLC analysis, dielectric constant, isosalipurposide

ВВЕДЕНИЕ. На данный момент в научной литературе в области фитохимии очень мало работ, которые были бы посвящены вопросу разработки и создания математической модели для описания зависимости концентрации биологически активных веществ в экстракте от физико-химических свойств растворителя.

Одни из них фокусируются только на эмпирическом изучении степени перехода фитокомпонентов из растительного сырья в тот или иной растворитель, без теоретического объяснения полученных результатов [1].

Другие исследования посвящены математическому описанию влияния ионных и гидротропных жидкостей на процесс экстракции фитокомпонентов из растительного сырья [2, 3], что безусловно интересно, однако не применимо к обычным типам растворителей.

Еще одна группа работ посвящена моделированию процесса растворения фитокомпонентов в растворителе с использованием термодинамических принципов [4]. Однако в работе не учитывалось влияние растительного матрикса на процесс распределения фитокомпонентов между фазами.

Следует подчеркнуть, что теоретическое описание подобной зависимости дает ключ к выявлению оптимальных параметров растворителя для достижения максимальной степени истощения растительного сырья при минимальных затратах объема растворителя, энергии и массы перерабатываемого растительного сырья.

Бессмертник песчаный является интересным растением для научных исследований, поскольку это растение широко распространено по всему миру, обладает рядом ценных фармакологических эффектов и содержит в своем составе несколько групп биологически активных веществ (флавоноиды, халконы, флалиды, гидроксикоричные кислоты, эфирные масла и ряд других групп веществ) [5–17].

Одним из важных биологически активных ве-

ществ в цветках *Helichrysum arenarium* (L.) Moench по данным литературы является халконовый гликозид изосалипурпозид, который является доминирующим в смеси фенольных соединений. При этом его содержание в сырье достигает 1,5% и более [6]. Кроме того, на территории России и Украины разработан и выпускается препарат «Фламин», который содержит фенольные соединения, в том числе изосалипурпозид, и применяется для лечения хронических заболеваний печени.

ЦЕЛЬ данной работы – экспериментально изучить влияние растворителя на экстракцию изосалипурпозиды из цветков бессмертника песчаного и предложить теоретическую модель для описания полученных результатов.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить ряд задач: изучить влияние водно-этанольного растворителя на концентрацию изосалипурпозиды в экстракте; теоретически обосновать и апробировать математическую модель зависимости концентрации изосалипурпозиды от диэлектрической постоянной растворителя; спрогнозировать, экспериментально проверить результат и предложить оптимальный вид экстрагента для выделения изосалипурпозиды из *Helichrysi arenarii* flores.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Лекарственное растительное сырье

Для исследований использовали фармакопейное растительное сырье (ФС.2.5.0007.15) измельченное до однородной массы «Бессмертника песчаного цветки» (*Helichrysi arenarii* flores), приобретенное в аптеке ООО «Лекарственные травы», г. Харьков, Украина, серия № 530617, срок годности до 07.2020 г.

Растворители и вещества стандарты

В качестве экстрагента использовали водные растворы этанола (26, 43, 59, 72, 81, 97±1% об.), метанола, 1-пропанола, 2-пропанола, ацетона и этилацетат. Все растворители, кроме этанола, квалификации «ч.д.а.», этанол – фармацевтический, производства РФ.

В качестве вещества стандарта использовали стандартный образец государственной фармакопеи Украины – изосалипурпозид.

Получение экстрактов

Экстракты для анализа получали по следующей методике: 1,0 г сырья (точная навеска) заливали 5,0 мл растворителя (точная навеска), настаивали в течение 24 часов, при температуре $24 \pm 1^\circ\text{C}$.

Готовый экстракт сливали и центрифугировали при частоте вращения 13000 об/мин в течение 5 мин, а затем анализировали с помощью метода обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ ВЭЖХ).

Методика анализа ОФ ВЭЖХ

Анализ экстрактов проводили с помощью прибора фирмы «Agilent Technologies» серии «Agilent 1200 Infinity», производства США. Подробно методика анализа приведена в работе [18].

Теория

Одним из ключевых количественных параметров

растворителя, которые могут оказывать значительное влияние на процесс распределения фитокомпонента между фазами экстракционной системы является его диэлектрическая постоянная [19, 20].

Для построения математической модели авторы применили энергетический подход, который связан с изменением энергии Гиббса в экстракционной системе и энергией межмолекулярных сил. Для этого авторы использовали ряд допущений: молекулы полярны; силами Дебая можно пренебречь; матрикс растительного сырья представлен целлюлозой; диэлектрическая проницаемость пропитанного матрикса растительного сырья (ε_y) равна сумме произведения объемной доли компонентов на их диэлектрическую постоянную, т.е. целлюлозы (ε_l) и растворителя (ε_x); константа равновесия (K) равна равновесной концентрации фитокомпонента в экстракте (C).

Таким образом, используя данные допущения и формулы из источника [20], можно составить ряд уравнений (1)–(5):

$$\Delta G = \Delta G_{solid} + \Delta G_{solv} + \Delta G_{unpred} \quad (1)$$

$$\Delta G = -RT \ln K = -RT \ln C \quad (2)$$

$$\Delta G_{solid} = N_A \cdot \left(\frac{\mu_1 \cdot \mu_2}{(4 \cdot \pi \cdot \varepsilon_0 \cdot \varepsilon_y) \cdot r^3} + \frac{3 \cdot \alpha_1 \cdot \alpha_2}{(4 \cdot \pi \cdot \varepsilon_0 \cdot \varepsilon_y)^2 \cdot 2 \cdot r^6} \cdot \left(\frac{I_1 \cdot I_2}{I_1 + I_2} \right) \right) \quad (3)$$

$$\Delta G_{solv} = -N_A \cdot \left(\frac{\mu_3 \cdot \mu_2}{(4 \cdot \pi \cdot \varepsilon_0 \cdot \varepsilon_x) \cdot r^3} + \frac{2 \cdot \mu_3^2 \cdot \mu_2^2}{(4 \cdot \pi \cdot \varepsilon_0 \cdot \varepsilon_x)^2 \cdot 3 \cdot k \cdot T \cdot r^6} + \frac{3 \cdot \alpha_3 \cdot \alpha_2}{(4 \cdot \pi \cdot \varepsilon_0 \cdot \varepsilon_x)^2 \cdot 2 \cdot r^6} \cdot \left(\frac{I_3 \cdot I_2}{I_3 + I_2} \right) \right) \quad (4)$$

$$\varepsilon_y = \varphi_1 \cdot \varepsilon_1 + (1 - \varphi_1) \cdot \varepsilon_x \quad (5)$$

где ΔG – энергия Гиббса, Дж/моль; R – газовая постоянная, 8,314, Дж/(моль·К); T – абсолютная температура, К; K – константа равновесия; C – равновесная концентрация вещества в экстракте, моль/л; ΔG_{solid} – энергия связи молекул биологически активных веществ с матриксом растительного сырья, Дж/моль; ΔG_{solv} – энергия взаимодействия молекул биологически активных веществ и молекул растворителя, Дж/моль; ΔG_{unpred} – неучтенные энергетические процессы, Дж/моль; N_A – число Авогадро, $6,02 \cdot 10^{23}$ моль⁻¹; π – математическая константа, 3,14; ε_0 – электрическая постоянная, $8,85 \cdot 10^{-12}$ Ф/м; ε_l ε_x – диэлектрическая проницаемость: матрикса растительного сырья и растворителя соответственно; μ_1 μ_2 μ_3 – дипольный момент молекул: матрикса растительного сырья, био-

логически активных веществ и растворителя соответственно, Кл·м; α_1 α_2 α_3 – поляризуемость молекул: матрикса растительного сырья, биологически активных веществ и растворителя соответственно, м³; I_1 I_2 I_3 – энергия ионизации молекул: матрикса растительного сырья, биологически активных веществ и растворителя соответственно, Дж; r – расстояние между молекулами, м; φ_1 – объемная доля матрикса растительного сырья.

После преобразования данных уравнений и выделения из них диэлектрической проницаемости растворителя можно записать конечное уравнение (6), которое связывает равновесную концентрацию веществ в экстракте и диэлектрическую проницаемость растворителя:

$$\frac{R \cdot T}{N_A} \cdot \ln C = \frac{1}{\varepsilon_x^2} \cdot \left((D + E) - \frac{\varepsilon_x^2}{\varepsilon_y^2} \cdot B \right) + \frac{1}{\varepsilon_x} \cdot \left(F - \frac{\varepsilon_x}{\varepsilon_y} \cdot A \right) + \Delta G_{unpred} \quad (6)$$

$$\text{где } D = \frac{2 \cdot \mu_3^2 \cdot \mu_2^2}{(4 \cdot \pi \cdot \varepsilon_0)^2 \cdot 3 \cdot k \cdot T \cdot r^6}, E = \frac{3 \cdot \alpha_3 \cdot \alpha_2}{(4 \cdot \pi \cdot \varepsilon_0)^2 \cdot 2 \cdot r^6} \cdot \left(\frac{I_3 \cdot I_2}{I_3 + I_2} \right), B = \frac{3 \cdot \alpha_1 \cdot \alpha_2}{(4 \cdot \pi \cdot \varepsilon_0)^2 \cdot 2 \cdot r^6} \cdot \left(\frac{I_1 \cdot I_2}{I_1 + I_2} \right),$$

$$F = \frac{\mu_3 \cdot \mu_2}{(4 \cdot \pi \cdot \varepsilon_0) \cdot r^3}, A = \frac{\mu_1 \cdot \mu_2}{(4 \cdot \pi \cdot \varepsilon_0) \cdot r^3}$$

Уравнение (6) довольно сложно для математической обработки, поэтому для его упрощения авторы приняли еще одно допущение, что отношения $\varepsilon_x^2/\varepsilon_y^2$ и $\varepsilon_x/\varepsilon_y$ равны константе. В этом случае данная зависимость будет определяться в основном балансом энергетических коэффициентов ($D+E$)-const-B и (G -const-A), и может быть проанализирована даже с использованием инструмента MS Excel, так как при

введении новой переменной $x=1/\varepsilon_x$, уравнение (6) сводится к квадратному уравнению.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. В первой части исследований изучалась зависимость концентрации изосалипурпозиды в экстрактах, полученных с помощью разных концентраций этанола. Результаты ОФ ВЭЖХ анализа содержания данного вещества в экстрактах приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Значение площади пика и концентрации изосалипурпозиды в экстрактах, полученных из *Helichrysi arenarii flores*, на основе этанола различной концентрации

Параметр	Время удерживания, мин	Концентрация этанола, % об.					
		26	43	59	72	81	97
1. Площадь пика, mAU·s*	20,6±0,6	3464±104	8314±249	10544±316	10801±324	11700±351	9821±295
2. Концентрация вещества, ммоль/л		2,22±0,07	5,34±0,16	6,77±0,20	6,94±0,21	7,51±0,22	6,31±0,19
3. Диэлектрическая константа		68±1	59±1	48±1	40±1	35±1	27±1

* Примечание. Среднее значение и ошибку параметра рассчитывали при трех повторностях $n=3$ и уровне значимости $P=0,95$.

Как видно из данных таблицы 1, наибольшая концентрация изосалипурпозиды наблюдается для раствора этанола 81% об. Однако следует уточнить, что максимальную концентрацию изосалипурпозиды в экстракте можно ожидать в диапазоне концентрации этанола 75±5% об.

Далее с помощью данных, отображенных в таблице 1, и справочных данных относительно диэлектрической проницаемости для смеси этанол-вода [21], была построена зависимость в координатах $\ln C=f(1/\varepsilon)$ (см. рис. 1).

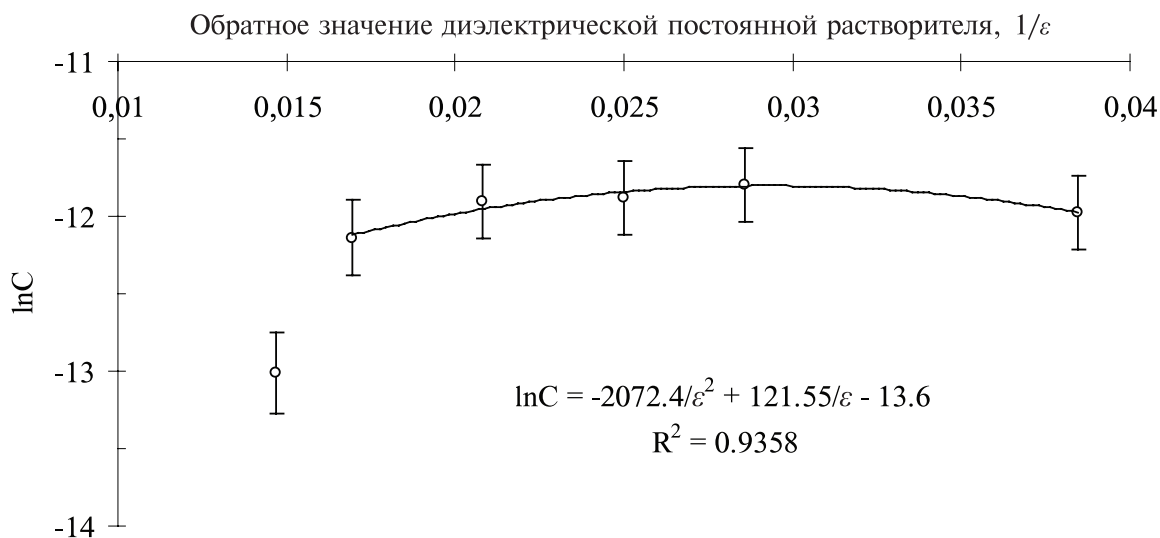


Рисунок 1 – Зависимость концентрации изосалипурпозиды в экстрактах от обратной величины диэлектрической проницаемости растворителя

Как видно из рисунка 1, экспериментальные данные хорошо описываются предложенной математической моделью (6) в пределах значений диэлектрической константы от 26 до 59 единиц ($1/\varepsilon = 0,039-0,017$). При этом регрессионное уравнение имеет вид $\ln C = -13,6 + 122/\varepsilon - 2072/\varepsilon^2$, а коэффициент детермина-

ции равен $R^2=0,94$, что говорит об адекватности математической модели. Однако для значений диэлектрической константы выше 60 единиц ($1/\varepsilon$ менее 0,017), отклонения становятся очень существенными, и экспериментальные данные значительно отклоняются от предложенной упрощенной математической моде-

ли, что вероятно связано с возникновением в экстракционной системе непредвиденных процессов.

Согласно выше приведенного уравнения, максимальное значение концентрации изосалипурпозиды соответствует диэлектрической константе растворителя 38 ± 3 единиц.

Поэтому можно ожидать, что и для других растворителей с данным значением диэлектрической постоянной концентрация изосалипурпозиды в экс-

трактах также будет на высоком уровне. Для проверки данного предположения, авторы использовали следующие растворители: метанол, водный раствор ацетона 65% масс., 1-пропанола 70% масс., 2-пропанола 68% масс. и метанола 95% масс. Для сравнения также использовали чистый ацетон, 1-пропанол, 2-пропанол и этилацетат. Данные по значению площади пика и концентрации для изосалипурпозиды в этих растворителях приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Значение площади пика и концентрации изосалипурпозиды в экстрактах, полученных из *Helichrysi arenarii flores* на основе различных растворителей

Параметр	Время удерживания, мин	Растворитель				
		Ацетон 65 % масс.	Метанол 95 % масс.	1-пропанол 70 % масс.	2-пропанол 68 % масс.	Этилацетат
1. Площадь пика, mAU·s*	20.6±0.6	5302±159 13439±403	9544±286 10987±330	6315±190 11723±352	2382±72 12673±380	2056±62
2. Концентрация вещества, ммоль/л		3.41±0.10 8.63±0.26	6.13±0.18 7.06±0.21	4.06±0.12 7.53±0.23	1.53±0.05 8.14±0.24	1.32±0.04
3. Диэлектрическая константа		19±1 39±1	34±1 36±1	21±1 38±1	19±1 37±1	6±1

* Примечание. Среднее значение и ошибку параметра рассчитывали при трех повторностях $n=3$ и уровне значимости $P=0.95$.

Как видно из данных приведенных в таблице 2, значения концентрации изосалипурпозиды в экстрактах для таких растворителей, как ацетон, 1-пропанол, 2-пропанол и этилацетат (числитель) ниже по сравнению со значением концентрации в этаноле 81% об., только в метаноле концентрация данного вещества приближается к уровню этанола 59% об. Данные результаты хорошо согласуются с предположением, что это связано с величиной диэлектрической постоянной растворителя, которая сильно отличается от оптимального диапазона.

В противоположность чистым растворителям, значение концентрации изосалипурпозиды в экстрактах из их водных растворов (знаменатель), как и было предсказано, находятся на высоком уровне даже превышающим его максимальное значение для этанола 81% об.

Полученные результаты могут быть использованы для усовершенствования некоторых технологических аспектов выделения биологически активных

веществ и, в частности, изосалипурпозиды из цветков бессмертника.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Изучено влияние вида растворителя на экстракцию изосалипурпозиды из цветков бессмертника песчаного. Выяснено, что наиболее существенное влияние на данный процесс оказывает диэлектрическая постоянная растворителя. Теоретически обоснована и апробирована математическая модель для описания зависимости концентрации изосалипурпозиды от диэлектрической постоянной растворителя на примере водно-этанольных растворов. Найден диапазон значений диэлектрической постоянной растворителя 38 ± 3 единиц, при котором достигается максимальная концентрация изосалипурпозиды в экстракте. Теоретически спрогнозирована и экспериментально проверена оптимальная концентрация растворителя на примере водных растворов метанола, ацетона, 1-пропанола, 2-пропанола. Полученные результаты могут быть использованы в дальнейших исследованиях по усовершенствованию технологии выделения изосалипурпозиды из цветков бессмертника песчаного.

INTRODUCTION. At present, scientific papers dedicated to phytochemistry contain very little information about the development of a mathematical model to describe the dependence of biologically active substances concentration in the extract on physical and chemical parameters of the solvent.

Some of them focus only on empirical study of phytochemical transfer degree from the plant raw material into various solvents without any theoretical explanation of the results obtained [1].

Other studies are dedicated to mathematical description of the influence of ionic or hydrophilic solvents on the extraction process of phytochemicals from the plant

raw material [2, 3], which is certainly interesting, but not applicable to traditional types of solvents.

Another group of works is dedicated to modeling dissolution of phytocomponents in a solvent using thermodynamic principles [4]. However, the authors of this work disregard the influence of plant matrix on the distribution process of phytochemicals between the phases.

It should be noted that theoretical description of this dependence gives the key to determination of solvent's optimal parameters to obtain the maximum depletion degree of a plant raw material at the minimum amount of the solvent, energy and weight of the plant raw material used.

Helichrysum arenarium (L.) is a plant interesting for

scientific studies due to its being widely spread all over the world. In addition, it has some useful pharmacological effects and contains different groups of biologically active substances (flavonoids, chalcones, phthalides, hydroxycinnamic acids, essential oil, and some other groups of substances) [5–17].

Chalcone glycoside (isosalipurposide) is one of the important biologically active substances present in *Helichrysi arenarii* flowers. According to the scientific data it is dominating among all the phenolic compounds Its content is more than 1.5% in the plant raw material [6].

In addition, on the territory of the Russian Federation and Ukraine, a medicine of “Flaminum” has been developed and produced. It is used for treatment of chronic liver diseases and contains certain phenolic compounds, including isosalipurposide. At the same time, some technological aspects of biologically active substances extracted from *Helichrysi arenarii* flowers, isosalipurposide in particular, can be revised and improved, taking into account the results obtained.

THE AIM of this work is to study the influence of the solvent on isosalipurposide extraction from *Helichrysi arenarii* flowers, substantiate it theoretically and suggest a theoretical model for description of the results obtained.

To achieve this goal, it was necessary to solve the following tasks: to study the influence of ethanol-water solvent on isosalipurposide concentration in the extract; to substantiate theoretically and test the mathematical model of the dependence of isosalipurposide concentration on the dielectric constant of the solvent; to predict, test the result experimentally and suggest the optimal type of the solvent for extraction of isosalipurposide from *Helichrysi arenarii* flowers.

MATERIALS AND METHODS

Plant raw material. For the study, pharmacopoeia plant raw material of *Helichrysi arenarii* flowers was used. The flowers were bought at a chemist’s shop “Medicinal plants” (Kharkov, Ukraine, lot No. 530617, expiration date 07/2020) and ground to a homogeneous state.

Solvents and Reference Substances / Standards. As extractants, water solutions of ethanol (26, 43, 59, 72, 81, 97±1% v/v), methanol, 1-propanol, 2-propanol, acetone, and ethyl acetate we used All the solvents were high grade (Russia), only ethanol was of a pharmaceutical grade (Russia).

Isosalipurposide (Ukrainian State Pharmacopoeia, Ukraine) as a reference substance was used for qualitative and quantitative analyses.

Preparation of extracts. The extracts for analyses were obtained as follows: one gram of the ground plant raw material (accurate weight) was embedded in 5.0 ml of the solvent (accurate weight) and macerated for 24 hours at 24±1°C.

Then extract was decanted and centrifuged at 13000 rpm for 5 minutes, and then analyzed by reversed-phase high performance liquid chromatography (HPLC).

HPLC analysis. The extracts were analyzed with a device of “Agilent Technologies” firm of “Agilent 1200 Infinity” series, the USA. The methods of the analysis is presented in in work in detail [18].

Theory. A dielectric constant is one of solvent’s key parameters that may have a significant influence on the process of phyto compound distribution between the phases of the extraction system [19, 20].

For the development of a mathematical model, the authors used the energetic approach, which is connected with a change of Gibbs energy in the extraction system and energy of intermolecular forces.

For that, the authors used the following assumptions: Debye forces can be neglected; the matrix of the plant raw material is presented as cellulose; the dielectric constant of the impregnated plant raw material matrix (ε_y) is equal to the sum of the product of the volume fraction of the components by their dielectric constant, i.e. cellulose (ε_l) and the solvent (ε_x); the equilibrium constant (K) is equal to phyto compound equilibrium concentration of the phyto compound in the extract (C).

Therefore, using these assumptions and formulas from the work [20], the following equations can be developed:

$$\Delta G = \Delta G_{solid} + \Delta G_{solv} + \Delta G_{unpred} \quad (1)$$

$$\Delta G = -RT \ln K = -RT \ln C \quad (2)$$

$$\Delta G_{solid} = N_A \cdot \left(\frac{\mu_1 \cdot \mu_2}{(4 \cdot \pi \cdot \varepsilon_0 \cdot \varepsilon_y) \cdot r^3} + \frac{3 \cdot \alpha_1 \cdot \alpha_2}{(4 \cdot \pi \cdot \varepsilon_0 \cdot \varepsilon_y)^2 \cdot 2 \cdot r^6} \cdot \left(\frac{I_1 \cdot I_2}{I_1 + I_2} \right) \right) \quad (3)$$

$$\Delta G_{solv} = -N_A \cdot \left(\frac{\mu_3 \cdot \mu_2}{(4 \cdot \pi \cdot \varepsilon_0 \cdot \varepsilon_x) \cdot r^3} + \frac{2 \cdot \mu_3^2 \cdot \mu_2^2}{(4 \cdot \pi \cdot \varepsilon_0 \cdot \varepsilon_x)^2 \cdot 3 \cdot k \cdot T \cdot r^6} + \frac{3 \cdot \alpha_3 \cdot \alpha_2}{(4 \cdot \pi \cdot \varepsilon_0 \cdot \varepsilon_x)^2 \cdot 2 \cdot r^6} \cdot \left(\frac{I_3 \cdot I_2}{I_3 + I_2} \right) \right) \quad (4)$$

$$\varepsilon_y = \varphi_1 \cdot \varepsilon_l + (1 - \varphi_1) \cdot \varepsilon_x \quad (5)$$

where ΔG is Gibbs energy, J/mole; R is gas constant, 8.314 J/(mole·K); T is an absolute temperature value, K; K is equilibrium constant; C is equilibrium phyto compound concentration in the extract, mole/l; ΔG_{solid} is adhesion energy of phyto compound molecules with the plant raw material matrix, J/mole; ΔG_{solv} is interaction energy between molecules of the phyto compound and

the solvent, J/mole; ΔG_{unpred} are unpredicted energetical processes, J/mole; N_A is Avogadro’s constant, 6.02·10²³ mole⁻¹; π is mathematical constant, 3.14; ε_0 is electrical constant, 8.85·10⁻¹² F/m; ε_l , ε_x are dielectric constants of the plant raw material matrix and the solvent respectively; μ_1 , μ_2 , μ_3 are molecules’ dipole moment for the plant raw material matrix, the phyto compound, and the sol-

vent, respectively, $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$ are molecules' polarizability for the plant raw material matrix, the phytocompound, and the solvent, respectively, $m^3; I_1, I_2, I_3$ are molecules' ionization energy for the plant raw material matrix, the phytocompound, and the solvent, respectively, J ; r is a distance between the molecules, m ; φ_1 is the volume fraction of the plant raw material matrix.

$$\frac{R \cdot T}{N_A} \cdot \ln C = \frac{1}{\varepsilon_x^2} \cdot \left((D + E) - \frac{\varepsilon_x^2}{\varepsilon_y^2} \cdot B \right) + \frac{1}{\varepsilon_x} \cdot \left(F - \frac{\varepsilon_x}{\varepsilon_y} \cdot A \right) + \Delta G_{unpred} \quad (6)$$

где $D = \frac{2 \cdot \mu_3^2 \cdot \mu_2^2}{(4 \cdot \pi \cdot \varepsilon_0)^2 \cdot 3 \cdot k \cdot T \cdot r^6}$, $E = \frac{3 \cdot \alpha_3 \cdot \alpha_2}{(4 \cdot \pi \cdot \varepsilon_0)^2 \cdot 2 \cdot r^6} \cdot \left(\frac{I_3 \cdot I_2}{I_3 + I_2} \right)$, $B = \frac{3 \cdot \alpha_1 \cdot \alpha_2}{(4 \cdot \pi \cdot \varepsilon_0)^2 \cdot 2 \cdot r^6} \cdot \left(\frac{I_1 \cdot I_2}{I_1 + I_2} \right)$,

$$F = \frac{\mu_3 \cdot \mu_2}{(4 \cdot \pi \cdot \varepsilon_0) \cdot r^3}, \quad A = \frac{\mu_1 \cdot \mu_2}{(4 \cdot \pi \cdot \varepsilon_0) \cdot r^3}$$

Equation (6) is rather difficult for mathematical treatment, thus for its simplicity, the authors used the assumption that ratios $\varepsilon_x^2/\varepsilon_y^2$ and $\varepsilon_x/\varepsilon_y$ are equal to the constant. In this case, the dependence will be defined mainly by the balance of energetical coefficients $(D+E) \cdot \text{const} \cdot B$ and $(G \cdot \text{const} \cdot A)$, and it can be analyzed even using MS Excel, as due to introduction of a new variable $x=1/\varepsilon_x$, the

After the transformation of these equations and the separation of the dielectric permittivity of the solvent from them, a final equation (6), can be presented, which connects equilibrium phytocompound concentration in the extract (C) and solvent's dielectric permittivity constant (ε_x):

equation (6) transforms into a quadric polynomial equation.

RESULTS AND DISCUSSION. In the first part of our research, we studied the dependence of isosalipurposide concentration in the extracts obtained with different ethanol concentrations in the extractant. The results of RP HPLC analysis of the content of this substance in the extracts are given in Table 1.

Table 1 – Value of the peak area and concentration of isosalipurposide in extracts from *Helichrysi arenarii* flowers based on ethanol of various concentrations

Parameter	Retention time, min	Ethanol concentration, % v/v					
		26	43	59	72	81	97
1. Compound peak area, mAU·s*	20.6±0.6	3464±104	8314±249	10544±316	10801±324	11700±351	9821±295
		2.22±0.07	5.34±0.16	6.77±0.20	6.94±0.21	7.51±0.22	6.31±0.19
3. Dielectric constant		68±1	59±1	48±1	40±1	35±1	27±1

* Note. The mean value and its confidence interval (Mean±SEM) were calculated with repeat counts $n=3$ and significance level $P=0.95$

As Table 1 shows, the greatest value of isosalipurposide concentration is observed for ethanol solution 81% v/v. However, it should be noted that maximum isosalipurposide concentration in the extract can be expected in the range of ethanol concentration of $75 \pm 5\%$ v/v.

Then, according to the data presented in Table 1 and reference data about dielectric constant values for ethanol-water solutions [21], the dependence in coordinates $\ln C = f(1/\varepsilon)$ was plotted (for more detail, see Fig. 1).

As Fig. 1 shows, experimental data are well-described by the suggested mathematical model (6) within the range of dielectric constant from 26 to 59 units ($1/\varepsilon = 0.039-0.017$). Hereby, the regression equation is $\ln C = -13.6 + 122/\varepsilon - 2072/\varepsilon^2$, and determination coefficient

equals to $R^2 = 0.94$. These factors demonstrate good adequacy of the mathematical model. However, for values of dielectric constant more than 60 units ($1/\varepsilon$ less than 0.017), the deviations become rather significant and the experimental data deviate greatly from the simplified mathematical model suggested, which is probably associated with development of unpredicted processes in the extraction system.

According to above mentioned equation, the maximum value of isosalipurposide concentration corresponds to 38 ± 3 units of the solvent's dielectric constant. Thus, it is reasonable to expect that for other solvents with this value of dielectric constant, isosalipurposide concentration in the extracts will be at a high level.

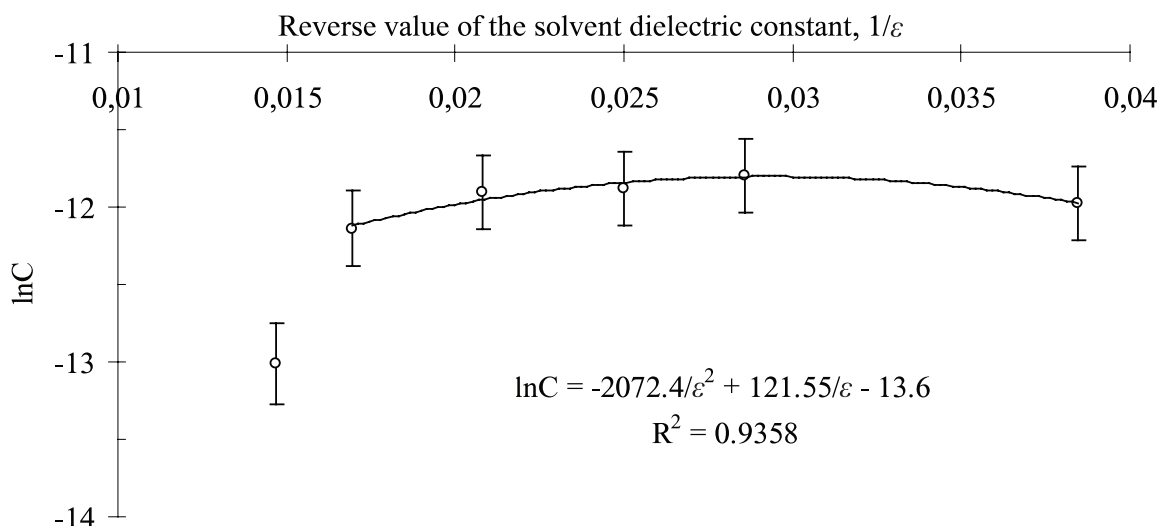


Figure 1 – Dependence between isosalipurposide concentration in the extract and reverse value of the solvent's dielectric constant

To check this statement, the authors used the following types of solvents: methanol, water solution of acetone 65% wt., 1-propanol 70% wt., 2-propanol 68% wt., and methanol 95% wt. For comparison, we also used pure acetone, 1-propanol, 2-propanol, and ethyl acetate. The data on peak areas and isosalipurposide concentration in these solvents are presented in Table 2.

Table 2 – Value of the peak area and isosalipurposide concentration in extracts obtained from *Helichrysi arenarii* flowers on the basis of various solvents

Parameter	Retention time, min	Solvent				
		Acetone 65% wt.	Methanol 95% wt.	1-propanol 70% wt.	2-propanol 68% wt.	EtAc
1. Compound peak area, mAU·s*	20.6±0.6	5302±159 13439±403	9544±286 10987±330	6315±190 11723±352	2382±72 12673±380	2056±62
2. Compound concentration, mmol/l		3.41±0.10 8.63±0.26	6.13±0.18 7.06±0.21	4.06±0.12 7.53±0.23	1.53±0.05 8.14±0.24	1.32±0.04
3. Dielectric constant		19±1 39±1	34±1 36±1	21±1 38±1	19±1 37±1	6±1

* Note. The mean value and its confidence interval (Mean±SEM) were calculated with repeat counts n=3 and significance level P=0.95

As Table 2 shows, the values of isosalipurposide concentration in the extracts for such solvents as acetone, 1-propanol, 2-propanol, and ethyl acetate are lower than those for ethanol 81% v/v, only in methanol the concentration of this compound approaches that of ethanol 59% v/v. These results are in good agreement with the assumption that this phenomenon is associated with the value of solvent's dielectric constant, which differs greatly from the optimal range.

Unlike pure solvents, the value of isosalipurposide concentration in the extracts from their water solutions, as predicted, is at a high level and even exceeds its maximum value for ethanol 81% v/v.

These results can be used for improvement of some technological aspects of biologically active compounds extraction, isosalipurposide in particular, from *Helichrysi arenarii* flowers.

CONCLUSION. The influence of the extractant type on isosalipurposide extraction from *Helichrysi arenarii* flowers has been studied. A mathematical model for description of the dependence between isosalipurposide concentration and solvent's dielectric constant by the example of water-ethanolic solutions has been theoretically substantiated and practically used. The range of solvent's dielectric constant values which is equal to 38±3 units for the maximum isosalipurposide concentration in the extract has been found. An optimal concentration of the solvent as in the case of water solutions of methanol, acetone, 1-propanol, and 2-propanol has been theoretically predicted and experimentally verified. These results can be used in further studies for improvement of the isosalipurposide extraction technology from *Helichrysi arenarii* flowers.

БЛАГОДАРНОСТИ. Исследования проводились в рамках выполнения государственного задания №12.6429.2017/БЧ «Комплексные исследования объектов растительного происхождения в процессе создания ряда целевых лекарственных форм для проктологии». Авторы выражают отдельную благодарность доктору химических наук, профессору Василию Ивановичу Литвиненко, заведующему лабораторией химии и технологии фитохимических препаратов государственного предприятия «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции», г. Харьков, Украина за предоставление вещества стандарта.

ACKNOWLEDGMENTS. This work was supported by state grant No. 12.6429.2017 / BCh “Complex research of plant-origin objects in the process of creating targeted dosage forms for proctology”. The authors express their highest esteem and thanks to Doctor of Sciences (Chemistry), Prof. Vasilii Ivanovich Litvinenko, the Head of the Laboratory of Chemistry and Technology of Phytochemical Drugs of State Enterprise “State Scientific Center of Drugs and Medicinal Products”, Kharkiv, Ukraine, for his help with a reference substance.

Библиографический список

1. Fayaz M., Bhat M.H., Kumar A., Jain A.K. Comparative Studies on Different Solvents Used for the Extraction of Phytochemicals from the Plant Parts of *Arnebia benthamii*. (Wall Ex. G. Don) Johnston // J. Chem. Pharm. Res. 2017. Vol. 9. Is. 1. P. 220–224.
2. Rahman N.R.A., Yunus N.A., Mustaffa A.A. Selection of optimum ionic liquid solvents for flavonoid and phenolic acids extraction / IOP Conference Series: Materials Science and Engineering; 2017 Jun 21; Sarawak: Malaysia. 2017. P. 1–12.
3. Nagarajan J., Heng W.W., Galanakis C.M., Ramanan R.N., Raghunandan M.E., Sun J., Ismail A., Beng-Ti T., Prasad K.N. Extraction of phytochemicals using hydrotropic solvents // Separation Science and Technology. 2016. Vol. 51. Is. 7. P. 1151–1165. DOI: 10.1080/01496395.2016.1143842
4. Theo W.L., Mustaffa A.A., Lim J.S. Solubility modelling for phytochemicals of Misai Kucing in different solvents // Fluid Phase Equilibria. 2016. Vol. 427. P. 246–258. DOI: 10.1016/j.fluid.2016.07.019
5. Попова Н.В., Литвиненко В.И., Куцян А.С. Лекарственные растения мировой флоры: энциклопед. справочник. Харьков: Діса плюс, 2016. 540 с.
6. Куркина А.В., Рыжов В.М., Авдеева Е.В. Определение содержания изосалипурпозидов в сырье и препаратах бессмертника песчаного // Химико-фармацевтический журнал. 2012. Т.46. №3. С. 28–33. DOI: 10.1007/s11094-012-0753-9
7. Литвіненко В.И., Попова Н.В., Волькович О.О. Цмини – ботанічна характеристика, хімічний склад та застосування // Фармаком. 2001. №9. С. 9–15.
8. Гринев В.С., Широков А.А., Наволокин Н.А., Полуконова Н.В., Курчатова М.Н., Дурнова Н.А., Бучарская А.Б., Маслякова Г.Н. Полифенольные соединения новой биологически активной композиции из Бессмертника песчаного (*Helichrysum Arenarium* (L.) Moench.) // Химия растительного сырья. 2015. №2. С. 177–185. DOI: 10.14258/jcprgm.201502406
9. Куркина А.В., Рыжов В.М., Авдеева Е.В. Перспективы использования ВЭЖХ для стандартизации сырья и препаратов бессмертника песчаного // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2011. Т. 13. №1. С. 2015–2020.
10. Георгиевский В.П., Зинченко А.А., Куликов А.Ю., Литвиненко В.И., Колишник А.В., Попова Н.В., Бобрицкая Л.А. К вопросу о стандартизации лекарственного растительного сырья при создании фитопрепаратов. Сообщение 1. Оценка цветков бессмертника песчаного по содержанию биологически активных соединений // Фармаком. 2017. №2. С. 34–56.
11. Попова Т.П., Литвіненко В.И. Изогелихризин суцвіть цміну // Фармацевтичний журнал. 1993. №1. С. 60–65.
12. Гудзенко А.В., Цуркан А.А. Разработка подходов к стандартизации цветков бессмертника песчаного (*Helichrysum arenarium* (L.) Moench.) в растительных смесях // Фармация и фармакология. 2014. №1. С. 29–34.
13. Al-Rehaily A.J., Abbishi O.A., El-Olemy M.M., Mossa J.S. Flavonoids and Terpenoids from *Helichrysum* for Skahlil // Phytochemistry. 2008. Vol. 69. P. 1910–1914.
14. Gradinaru A.C., Sillion M., Trifan A., Miron A., Aprotosoiaie A.C. *Helichrysum arenarium* subsp. *arenarium*: phenolic composition and antibacterial activity against lower respiratory tract pathogens // Natural Product Research. 2014. Vol. 28. Is. 22. P. 2076–2080. DOI: 10.1080/14786419.2014.924931
15. Lv H., Sabir G., Kungurhan B., Liu Y., Aisa H.A. New phthalide glycosides from *Helichrysum arenarium* (L.) Moench // Journal of Asian Natural Products Research. 2009. Vol. 11. Is. 4. P. 352–356. DOI: 10.1080/10286020902819772
16. Zhang Y-W., Sun W-X., Li X., Zhao Ch-Ch., Meng D-L., Li N. Two new compounds from *Helichrysum arenarium* (L.) // Journal of Asian Natural Products Research. 2009. Vol. 11. Is. 4. P. 289–293, DOI: 10.1080/10286020902771387
17. Czinner E., Kéry A., Hagymási K., Blázovics A., Lugasi A., Szöke E., Lemberkovics E. Biologically active compounds of *Helichrysum arenarium* (L.) Moench. Eur // J Drug Metab Pharmacokinet. 1999. Vol. 24. Is. 4. P. 309–313.

18. Kuznietsova V.Yu., Shimorova Y.E., Boyko N.N., Pisarev D.I., Zhilyakova E.T., Novikov O.O. HPLC analysis of hydro-ethanolic extracts from *Pastinaca sativa* L. fruits // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2017. Vol. 8. Is. 6. P. 705–712.
19. Фиалков Ю.Я. Растворитель как средство управления химическим процессом. Ленинград: Химия, 1990. 240 с.
20. Hiemenz P.C., Rajagopalan R. Principles of colloid and surface chemistry. 3rd rev. and expanded ed. New York: Marcel Dekker inc., 1997. 650 p.
21. Wohlfarth Ch. Static dielectric constants of pure liquids and binary liquid mixtures. Lechner MD, editor. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2015.

References

1. Fayaz M, Bhat MH, Kumar A, Jain AK. Comparative Studies on Different Solvents Used for the Extraction of Phytochemicals from the Plant Parts of *Arnebia benthamii*. (Wall Ex. G. Don) Johnston. J. Chem. Pharm. Res. 2017;9(1):220–4.
2. Rahman NRA, Yunus NA, Mustaffa AA. Selection of optimum ionic liquid solvents for flavonoid and phenolic acids extraction. In: IOP Conference Series: Materials Science and Engineering; 2017 Jun 21; Sarawak: Malaysia. 2017. P. 1–12.
3. Nagarajan J, Heng WW, Galanakis CM, Ramanan RN, Raghunandan ME, Sun J, Ismail A, Beng-Ti T, Prasad KN. Extraction of phytochemicals using hydrotropic solvents. Separation Science and Technology. 2016;51(7): 1151–65. DOI: 10.1080/01496395.2016.1143842
4. Theo WL, Mustaffa AA, Lim JS. Solubility modelling for phytochemicals of Misai Kucing in different solvents. Fluid Phase Equilibria. 2016;427:246–58. DOI: 10.1016/j.fluid.2016.07.019
5. Popova NV, Litvinenko VI, Kucanjan AS. Lekarstvennye rasteniya mirovoj flory [Medicinal plants of the world]: encyclopedic handbook. Kharkov: Disa plus; 2016. 540 p. Russian.
6. Kurkina AV, Ryzhov VM, Avdeeva EV. Opredelenie soderzhaniya izosalipurpozida v syr'e i preparatah bessmertnika peschanogo [Assay of isosalipurposide in raw material and drugs from the Dwarf everlast (*Helichrysum arenarium*)]. Pharmaceutical chemistry journal. 2012;46(3):28–33. DOI: 10.1007/s11094-012-0753-9 Russian.
7. Litvinenko VI, Popova NV, Vol'kovich OO. Cmini – botanichna charakteristika, himichnij sklad ta zastosuvannya [The botanical characteristic, chemical composition and therapeutical uses of *Helichrysum* Mill]. Farmacom. 2001;9:9–15. Ukrain.
8. Grinev VS, Shirokov AA, Navolokin NA, Polukonova NV, Kurchatova MN, Durnova NA, Bucharskaia AB, Masliakova GN. Polifenol'nye soedineniya novoj biologicheskii aktivnoj kompozicii iz Bessmertnika peschanogo (*Helichrysum Arenarium* (L.) Moench.) [Polyphenolic compounds of a new biologically active extract from immortelle sandy [*Helichrysum arenarium* (L.) Moench.] flowers]. Chemistry of raw plant materials. 2015;2: 177–85. DOI: 10.14258/jcprm.201502406 Russian.
9. Kurkina AV, Ryzhov VM, Avdeeva EV. Perspektivy ispol'zovaniya VEZHKKH dlya standartizatsii syr'ya i preparatov bessmertnika peschanogo [Prospects of use the high performance liquid chromatography for standardization of raw materials and preparations of *Helichrysum Arenarium*]. Izvestija Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk. 2011;13(1):2015–20. Russian.
10. Georgiyevskiy VP, Zinchenko AA, Kulikov AYu, Litvinenko VI, Kolisnyk AV, Popova NV, Bobritskaya LA. K voprosu o standartizatsii lekarstvennogo rastitelnogo syria pri sozdanii fitopreparatov. Soobshcheniye 1. Otsenka tsvetkov bessmertnika peschanogo po soderzhaniyu biologicheskii aktivnykh soyedineniy [On the issue of standardization of medicinal plant raw materials in the creation of phytopreparations. Message 1. Evaluation of flowers immortelle sandy in content of biologically active compounds]. Farmakom. 2017;2:34–56. Russian.
11. Popova TP, Litvinenko VI. Izohelykhryzyn sutsvit tsmynu [Isogeelchryisine inflorescences in the midnight]. Pharmaceutical journal. 1993;1:60–5. Ukrain.
12. Goudzenko AV, Tsourkan AA. Razrabotka podhodov k standartizatsii cvetkov bessmertnika peschanogo (*Helichrysum arenarium* (L.) Moench.) v rastitel'nyh smesyah [Elaboration of approaches to the standardization of *Helichrysum arenarium* (L.) Moench in plant mixtures]. Pharmacy & Pharmacology. 2014;1:29–34. Russian.
13. Al-Rehaily AJ, Abbishi OA, El-Olemy MM, Mossa JS. Flavonoids and Terpenoids from *Helichrysum* for Skahlil. Phytochemistry. 2008;69:1910–4.
14. Gradinaru AC, Silion M, Trifan A, Miron A, Aprotosoae AC. *Helichrysum arenarium* subsp. *arenarium*: phenolic composition and antibacterial activity against lower respiratory tract pathogens. Natural Product Research. 2014;28(22):2076–80. DOI: 10.1080/14786419.2014.924931
15. Lv H, Sabir G, Kungurhan B, Liu Yo, Aisa HA. New phthalide glycosides from *Helichrysum arenarium* (L.) Moench. Journal of Asian Natural Products Research. 2009;11(4):352–356. DOI: 10.1080/10286020902819772
16. Zhang Y-W, Sun W-X, Li X, Zhao Ch-Ch, Meng D-L, Li N. Two new compounds from *Helichrysum arenarium* (L.). Journal of Asian Natural Products Research. 2009;11(4):289–293 DOI: 10.1080/10286020902771387
17. Czinner E, Kéry A, Hagymási K, Blázovics A, Lugasi A, Szöke E, Lemberkovics E. Biologically active compounds of *Helichrysum arenarium* (L.) Moench. Eur. J Drug Metab Pharmacokinet. 1999 Oct-Dec;24(4):309–13.
18. Kuznietsova VYu, Shimorova YE, Boyko NN, Pisarev DI, Zhilyakova ET, Novikov OO. HPLC analysis of hy-

- dro-ethanolic extracts from *Pastinaca sativa* L. fruits. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2017 Nov-Dec;8(6):705–12.
19. Fialkov YuYa. Rastvoritel' kak sredstvo upravleniya himicheskim processom [Solvent as a tool of chemical process management]. Lenigrad: Chemistry; 1990. 240 p. Russian.
20. Hiemenz PC, Rajagopalan R. Principles of colloid and surface chemistry. 3rd rev. and expanded ed. New York: Marcel Dekker inc.; 1997. 650 p.
21. Wohlfarth Ch. Static dielectric constants of pure liquids and binary liquid mixtures. Lechner MD, editor. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2015.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Авторы:

Бойко Николай Николаевич – кандидат фармацевтических наук, младший научный сотрудник научно-образовательного центра «Фармация», Белгородский государственный национальный исследовательский университет. Область научных интересов: фармацевтические процессы, фитотехнология. E-mail: boykoniknik@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9222-2935.

Писарев Дмитрий Иванович – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного национального исследовательского университета. Область научных интересов: фармацевтический анализ, фармакогнозия. E-mail: pisarev@bsu.edu.ru. ORCID: 0000-0002-2996-7712.

Жилякова Елена Теодоровна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической технологии Белгородского государственного национального исследовательского университета. Область научных интересов: фармацевтические процессы. E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru.

Новиков Олег Олегович – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, Белгородского государственного национального исследовательского университета. Область научных интересов: фармацевтический анализ, фармакогнозия. ORCID: 0000-0003-3145-6783. E-mail: novikov@bsu.edu.ru.

Authors:

Nikolay Nikolaevich Boyko – PhD (Pharmacy), junior research scientist of Scientific and Educational Centre “Pharmacy”, Belgorod State University. Research interests: pharmaceutical processes, phytotechnology. E-mail: boykoniknik@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9222-2935.

Dmitriy Ivanovich Pisarev – PhD (Pharmacy), professor of pharmaceutical chemistry and pharmacognosy department, Belgorod State University. Research interests: pharmaceutical analysis, pharmacognosy. E-mail: pisarev@bsu.edu.ru. ORCID: 0000-0002-2996-7712.

Elena Teodorovna Zhilyakova – PhD (Pharmacy), professor, head of pharmaceutical technology department, Belgorod State University. Research interests: pharmaceutical processes. E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru.

Oleg Olegovich Novikov – PhD (Pharmacy), professor, head of pharmaceutical chemistry and pharmacognosy department, Belgorod State University. Research interests: pharmaceutical analysis, pharmacognosy. E-mail: novikov@bsu.edu.ru. ORCID: 0000-0003-3145-6783.

Поступила в редакцию: 19.05.2018
Отправлена на доработку: 11.06.2018
Принята к печати: 01.08.2018

Received: 19.05.2018
Sent back for revision: 19.05.2018
Accepted for publication: 19.05.2018
