

Ф А2.2.1-32-367

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра аптечної технології ліків**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **« ДОСЛІДЖЕННЯ З ВИБОРУ ОПТИМАЛЬНОГО ЕКСТРАГЕ-
НТУ ТА РЕЖИМУ ЕКСТРАГУВАННЯ ВЕРБИ БІЛОЇ КОРИ »**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи Фм17(5,0д)-01 спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація освітньої програми Фармація
Діана МИХАЙЛИК

Керівник: завідувачка кафедри аптечної технології ліків, д.фарм.н., професорка Лілія ВИШНЕВСЬКА

Рецензент: завідувачка кафедри заводської технології ліків, д.фарм.н., професорка Олена РУБАН

Харків – 2022 рік

АНОТАЦІЯ

Магістерська робота присвячена дослідженню з вибору оптимального екстрагенту та режиму екстрагування верби білої кори. Магістерська робота зі спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» – Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології, Харків, 2022.

Магістерська робота присвячена дослідженням з вибору оптимального екстрагенту та режиму екстрагування верби білої кори з метою подальшого використання отриманого екстракту у розробці оригінальних лікарських препаратів на основі рослинної сировини протизапальної дії. Теоретично та експериментально обґрунтовано вибір екстрагенту та оптимального способу екстракції з метою максимального вилучення діючих речовин.

Ключові слова: екстракція, технологія, верби білої кора, фармакотехнологічні дослідження.

ANNOTATION

Master's work devoted to research about the selection of the optimal extractant and the mode of extraction of white bark willow. Master's work in specialty 226 "Pharmacy, Industrial Pharmacy" - National University of Pharmacy, Drug Technology Department, Kharkiv, 2022.

Master's work is devoted to research on the choice of the optimal extractant and extraction mode of white bark willow in order to further use the obtained extract in the development of original drugs based on herbal anti-inflammatory raw materials. The choice of extractant and optimal method of extraction for the purpose of maximum extraction of active substances is theoretically and experimentally substantiated.

Key words: extraction, technology, white bark willows, pharmacological researches

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів.....	5
Вступ.....	6
Розділ 1 Біологічно активні речовини кори верби білої, як активні фармацевтичні інгредієнтів та методи екстракції.....	9
1.1. Загальна характеристика виду верба біла (<i>Salix alba</i>).....	9
1.2 Історія відкриття та механізм дії саліцину.....	13
1.3 Хімічний склад кори верби білої.....	16
1.4 Сучасні методи екстрагування лікарської рослинної сировини...	20
Розділ 2 Обґрунтування загальної методології досліджень. Об'єкти і методи досліджень.....	24
2.1. Обґрунтування загальної методології досліджень.....	24
2.2. Об'єкти дослідження.....	25
2.3. Методи дослідження.....	26
Розділ 3 Маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку лікарських препаратів із верби білої кори.....	28
3.1. Маркетингове дослідження лікарських препаратів з верби білої корою на фармацевтичному ринку України.....	28
3.2. Використання народною медициною кори верби білої.....	33
Розділ 4 Отримання та фізико-хімічні і фармакотехнологічні дослідження екстракту з верби білої.....	35
4.1. Ситовий аналіз верби білої кори.....	35
4.2. Отримання екстракту рідкого верби білої кори.....	37
4.3. Фізико-хімічні та фармакотехнологічні дослідження рідких екстрактів верби білої кори.....	40

Загальні висновки.....	43
Список використаних джерел.....	44
ДОДАТКИ.....	50
ДОДАТОК А.....	51

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРО- ЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АФІ –	активний фармацевтичний інгредієнт
ДФУ –	Державна Фармакопея України
ЄФ –	Європейська Фармакопея
ЛРС –	лікарська рослинна сировина
НФаУ –	Національний фармацевтичний університет

ВСТУП

Актуальність теми. На сьогодні у світі налічується близько 12 тисяч рослин, які мають цілющі властивості вони використовуються як у традиційній, так і народній медицині. При цьому фітотерапія відмінно поєднуються з іншими видами лікування.

Використання лікарських засобів сучасною медициною зумовлено деякими перевагами фітотерапії в порівнянні з синтетичними лікарськими засобами. Інтерес до фітотерапії викликаний також зміною вікової структури населення: збільшення осіб похилого та старечого віку, які, як правило, страждають тими чи іншими захворюваннями при яких потрібне тривале застосування лікарських засобів і ризик розвитку побічних явищ при цьому повинен бути мінімальним. Особливу роль фітотерапія посідає в педіатричній практиці, тому що рослини рідше дають небажані ускладнення. Нечасті побічні явища можна пояснити тим, що «Рослинні ліки - це цінний біогенетичний комплекс, що включає активно діючі речовини-протеїни, ефірні олії, мікроелементи, вітаміни та багато іншого». Існує думка, що такий комплекс сформувався в живій клітині, тому має більшу схожість з людським організмом, ніж ізольована, хімічно чиста діюча речовина, тому легше асимілюється і дає менше побічних ефектів.

Велике значення лікарські рослинні засоби відіграють у профілактиці захворювань. Оскільки абсолютно здорових людей у наш час немає, більшість з нас перебуває в т.зв. третьому стані - між здоров'ям і хворобою, на межі зриву адаптивних механізмів, тобто тоді, коли організм потребує легко корегувальної дії, рослини нормалізують злегка змінені його функції. Необхідно відзначити, що лікарська рослинна сировина є достатньо доступним джерелом отримання лікарських засобів.

Мета і завдання дослідження. Метою дослідження є отримання рідкого екстракту верби білої кори з можливістю подальшого його застосування у медицині та фармації.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- провести ретроспективний аналіз та проаналізувати джерела літератури щодо перспективи використання рослинної сировини кори верби білої для створення нових лікарських препаратів;
- проаналізувати фармацевтичний ринок України щодо наявності лікарських засобів з корою верби білої;
- обрати оптимальний метод та параметри технологічного процесу отримання екстракту з кори верби білої;
- визначити оптимальний екстрагент для отримання екстракту кори верби білої;
- провести фізико-хімічні та фармакотехнологічні дослідження отриманого рідкого екстракту верби білої кори.

Об'єкти дослідження: кора верби білої, модельні зразки модельних екстрактів верби білої.

Предмет дослідження: дослідження з вибору оптимального екстрагенту та режиму екстрагування верби білої кори.

Методи дослідження: При вирішенні поставлених у роботі завдань були застосовані такі методи дослідження: аналітичний, логічний – при проведенні аналізу джерел літератури; маркетинговий аналіз – з метою аналізу сегмента вітчизняного фармацевтичного ринку щодо присутності на ньому препаратів кори верби білої; фізичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні та статистичні методи дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів. На підставі отриманих результатів з використанням фармакотехнологічних, фізико-хімічних досліджень науково обґрунтовано підхід до розробки рідкого екстракту кори верби білої.

Практичне значення отриманих результатів. На підставі проведення комплексу експериментальних досліджень отримано дані, які є важливим

етапом у ході розробки нових оригінальних лікарських засобів на основі речовин природного походження, що може в подальшому сприяти розширенню асортименту вітчизняних препаратів.

Матеріали роботи опубліковані у 6 наукових працях.

РОЗДІЛ 1

БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ РЕЧОВИНИ КОРИ ВЕРБИ БІЛОЇ, ЯК АКТИВНІ ФАРМАЦЕВТИЧНІ ІНГРЕДІЄНТИ ТА МЕТОДИ ЕКСТРАКЦІЇ (Огляд літератури)

1.1. Загальна характеристика виду Вербна біла (*Salix alba*)

Природа дарує нам багато корисного і важливо вміти правильно використовувати ці дари. З глибокої давнини люди, завдяки спостережливості і досвіду, використовували природні блага рослинного світу і як джерело свого прожитку і для полегшення своїх недуг.

Вербна біла з давніх років служило натхненням для багатьох письменників, поетів і художників. Про неї писали А. Фет, А. Ахматова, С. Єсенін, Ф. Тютчев і інші. Знаменитому казкареві Г. Х. Андерсену належить казка «Під вербою».

Відома картина К. Моне «Плакуча верба».

Неабияке місце займають представники родини Salicaceae в духовному житті українців. Вербна — символ України, символ життя. Всім відомо свято «Вербна неділя». Окрім того, що освячені вербові гілочки мають біблійну суть, в цей день вони виконують ще й радісну почесну місію — очищують тіло, душу, оселю [21, 22].

Назва роду *Salix* походить від кельтських слів «sal» — біля і «lix» — вода. Наразі верба достатньо популярна в культурі України. З часів перших поселень верби потрапили в поле зору людини як господарсько-цінні рослини, які використовували як джерело тепла, а пізніше — як матеріал для лозоплетіння і в фітомеліорації для зміцнення дамб (рис. 1.1).



Рис. 1.1. Верба біла (*Salix alba*)

За останні двісті років вітчизняні, румунські, польські, угорські, чеські, словацькі та австрійські вчені вивчали флору верб України, про це свідчать гербарні зразки в Інституту ботаніки імені М. Г. Холодного НАН України (KW), Львівського національного університету ім. І. Я. Франка, Державного природознавчого музею НАН України (LWS), Нікітського ботанічного саду (YALT), Херсонського державного університету (KHER) [12, 13].

Верба біла — дерево, висотою 12-15 метрів, а в молодому віці — чагарник, у полярних країнах і нагірних областях зустрічаються маленькі верби-карлики. Крона у верби напівсферична, розлога, гладка, кора має сіруватий колір, гілки дуже гнучкі і тонкі, виростають до 2 м. Листки цілісні, чергові, ланцетні або широколанцетні, загострені, пилчасті, 5—12 см завдовжки і 1—3 см завширшки; молоді — притиснуті опушені, з обох боків біло-сріблясті, дорослі — біло-сріблясті з обох боків або зверху, зісподу опушені вздовж центральної жилки, зверху — голі. Квітки одностатеві, в тичинкових і маточкових сережках; тичинкові — циліндричні, 7 см завдовжки і 1 см завширшки, жовті, маточкові — тонкі, зелені. *S. alba* має непучкову анатомічну будову, можна виділити три зони: покривної тканини, первинної кори і центрального циліндра. Покривна тканина складається з 3-5 шарової перидерми з сочевичками.

Первинна кора включає 3-4 рядну пластинчасту коленхіму, під якою розміщене паренхіма з групами по 3-4 склеренхімних волокна. Завершується первинна кора 3-4 рядною крохмаленосною паренхімою. В ендодермальній

паренхімі накопичується крохмаль, пояски Каспарі не виражені. Центральний циліндр розпочинається пери циклічною зоною, в якій чергуються склеренхімні і паренхімні ділянки.

Налічується близько 170 видів верб. З лікувальною метою використовують кору верби білої, яку збирають в період сокоруху (квітень-червень) з гілок віком 3-4 роки, просушують на відкритому повітрі або в добре провітрюваних приміщеннях. Знята кора розрізається і підв'ялюється в провітрюваних місцях, розкладена тонким шаром, далі її досушують у сушарках при 50-60 °С. Висушена кора верби зберігається не довше 4 років. Вербмає м'яку деревину, тому для своєї обробки вимагає гострого інструменту. Уздовж і впоперек волокон ріжеться без труднощів, нагадуючи в цьому липу. Шліфовці піддається дуже добре, здатність до склеювання висока. Особливо деревина верби цінується за свою гнучкість, яка в распареному стані ще більше підвищується [20,26].



Рис. 1.2. Заготівля кори верби

Вербмає цвіте з квітня по травень до того, як почнуть розпускатися молоді листки. Це дерево можна зустріти на вологих луках, на заплавах річок, у вологих лісах. Його вирощують як декоративну культурну і фітомеліоративну рослину. В домашніх умовах вербу розмножують живцюванням. Здерев'янілі живці, що нарізані до розпускання бруньок швидко приживаються. До

утворення коренів їх можна поставити у воду, а після цього висадити в ґрунт. Завдяки тому, що верба приживається в найкоротші терміни, згодом її живці встромляють у землю теплиці, так, щоб на поверхні ґрунту залишалися 2-3 бруньки. Для верб характерна висока екологічна диференціація, вони стійкі до промислових забруднень, перспективні для використання в біоіндикації і першими населяють техногенні ландшафти.

У даний час рослина поширена по всій Європі (крім Крайньої Півночі), Західного Сибіру, Малої і Середньої Азії, Північній Америці. Ще Гіппократ, Цельс, Пліній Старший, Діоскорид, Гален рекомендували застосовувати відвари з верби при гарячках та для зменшення вираженості болю. В Україні нараховується 25 автохтонних видів верб, із них на рівнинній частині – 16. Більшість верб відзначаються інтенсивним ростом у висоту ранніх етапах онтогенезу.

За дослідженнями 2001 року, максимальний приріст молоді порослі верб відзначався з кінця травня до середини липня і становив у верби білої 3,82 см за добу. Швидкорослість верб забезпечується інтенсивним перебігом біохімічних процесів у їх органах. У найспекотніший час вегетаційного періоду 2001 року представники родини вербових з 1 г листка транспірували від 0,80 до 2,55 г води за 1 год. Планації усіх видів верб позитивно реагують на збільшення зволоженості ґрунту.

часом зацікавленість щодо верб помітно зростає. Ці рослини знаходять широке застосування у різних галузях. Окрім традиційних напрямів верби дедалі ширше використовують у порівняно новій галузі — відновлюваній енергетиці. Цьому сприяє їх здатність до швидкого росту та накопичення фітомаси, невибагливість до ґрунтових умов, легкість вегетативного розмноження, висока технологічність у створенні та експлуатації плантаційних насаджень та інші корисні властивості цих рослин.

Вважають, що у кліматичних умовах Європи верби є одними з найперспективніших видів сировини у біоенергетиці.

1.2. Історія відкриття та механізм дії саліцину

Перші згадки щодо її лікувальних властивостей були знайдені в папірусі Еберса, (1550 рік до н.е.). Відвар із кори *Salix alba* для зменшення запалення використовували давньогрецькі лікарі Гіппократ, Цельс. Опис цілющих властивостей верби був у Салерському кодексі здоров'я. Порошок з кори верби, як лікарський засіб використовував Едвард Стоун. Його робота була представлена перед Лондонським королівським товариством, як перша науково обґрунтована доповідь щодо використання верби білої у лікуванні запальних процесів. У 1828 році Йохан Бюхнер виділив в чистому вигляді основну діючу речовину- саліцин [5, 7].

У 1853 році Шарль Герхардт нейтралізував саліцилову кислоту натрієм (саліцилат натрію) і ацетилхлоридом, отримавши ацетилсаліцилову кислоту, але вчений не планував продавати своє відкриття. Після нього ацетилсаліцилова кислота була синтезована французьким вченим Шарлем Фредеріком Жераром в 1853 році, основою служила подрібнена кора верби білої. У 1859 році професор хімії Герман Кольбе з Марбурзького університету розкрив хімічну структуру саліцилової кислоти, що дозволило в 1874 році відкрити в Дрездені першу фабрику по її виробництву. У 1875 році для лікування ревматизму і як жарознижуючий засіб був застосований саліцилат натрію. 10 серпня 1897 року німецькому хіміку Феліксу Хоффманн вдалося отримати ацетилсаліцилову кислоту. Намагаючись допомогти своєму батькові, який страждав від ревматизму, Хоффманн вперше синтезував з саліцилової кислоти і оцтового ангідриду речовину, яка мала знеболювальну, жарознижувальну та протизапальну дію.

Клінічні випробування тривали півтора року. Аспірин став офіційною торговою маркою компанії Bayer 6 березня 1899 року. З цього моменту почалася ера ефективних знеболювальних.

З 1977 року аспірин входить в список найважливіших лікарських препаратів Всесвітньої організації охорони здоров'я. Упаковку цього знеболювального можна знайти, мабуть, в кожній аптечці: в рік по всьому світу беруть понад

80 мільярдів таблеток аспірину. Довгий час головним проблемою фармацевтичної компанії був динамічний американський ринок: після Першої світової війни Bayer позбулася патенту в США, аспірин продавали відразу кілька фірм, і лише в 1994 році їй вдалося викупити права на свій винахід - за мільярд доларів [42, 43].

Справжнім відкриттям стала здатність ацетилсаліцилової кислоти розріджувати кров. Випадкова знахідка стала справжнім порятунком для кардіологічних хворих. В середині минулого століття американський доктор Лоуренс Крейвен експериментально призначав жуйку з ацетилсаліциловою кислотою пацієнтам після видалення мигдалин для зменшення больових відчуттів. Лікар звернув увагу, що у таких пацієнтів часто розвиваються кровотечі. Це призвело до думки, що аспірин розріджує кров і має антиагрегантну дію. Крейвен вирішив, що ефект препарату можна використовувати для профілактики інфарктів та інсультів, написав наукову статтю. Але грандіозне відкриття не помітили. Лише в кінці минулого століття виявлений Крейвеном фармакологічний ефект препарату оцінили та впровадили в медичну практику. Формула саліцину наведена на рис.1. 3.

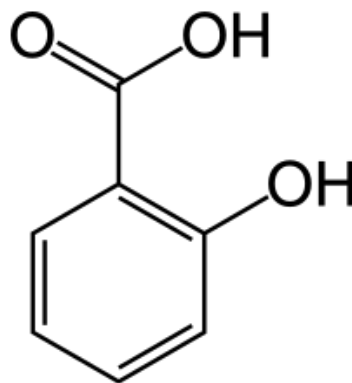


Рис. 1.3. Формула саліцину

Понад 2500–3500 років тому, у древній Греції були відомі корисні властивості кори верби, природного джерела саліцину, як жарознижувального і знеолювального засобу. На папірусах, датованих II тисячоріччям до нашої ери, описані рекомендації щодо використання листя мирти (які також містять

саліцин) при ревматоїдних захворюваннях. Близько тисячі років потому батько медицини Гіпократ у своїх настановах рекомендував використовувати кору верби білої у вигляді відвару при лихоманці та болю під час пологів .

У 1757 році Едмунд Стоун, сільський вікарій з графства Оксфордшир (Великобританія), зацікавившись надзвичайною гіркотою кори верби, подібною на смак засобом для лікування малярійної лихоманки – хіною, розпочав клінічні спостереження із застосуванням кори верби [16,17]. Ці дослідження знайшли своє завершення у його листі від 25 квітня 1763 р. президенту Лондонського королівського товариства, де, зокрема, повідомлялось: «В Англії росте дерево, кора якого, як я переконався на досвіді, є сильно в'язучим засобом і дуже ефективна для лікування лихоманки та інших захворювань, які супроводжуються періодичними нападами жару», у червні того ж року, виступаючи перед Королівським товариством, Стоун на підставі своїх досліджень обґрунтував використання настою з кори верби при захворюваннях, які супроводжуються лихоманкою.

Пізніше відвар кори верби для знеболення застосовували у поєднанні з настойкою маку. У такому вигляді їх використовували аж до середини ХІХ сторіччя, коли розвиток хімії дозволив почати серйозні дослідження складу лікарських засобів з рослинної сировини [3, 17]

Salix alba має достатні антиагрегантні властивості за рахунок інгібування циклооксигенази-Саліцилова кислота призводить до порушення синтезу медіаторів запалення за рахунок блокування ферменту циклооксигенази. В результаті ці активні речовини не викликають виникнення запальних реакцій, у тому числі й болю. Саме з цим і пов'язаний протизапальний і анальгетичний ефект кори верби і безлічі інших синтетичних «аспіринів». Саліцин – сполука, аналогічна за своїми якостями з ацетилсаліциловою кислотою. Однак, саліцин не впливає негативно на систему травлення, це пов'язано з тим, що він потрапляє в організм у вигляді суміші неактивних глікозидів, тому не справляє подразнювального ефекту на шлунково-кишковий тракт. У кишечнику саліцин розпадається на салігенін та D-глюкозу. Салігенін окиснюється печінкою з

утворення терапевтично активної саліцилової кислоти. Метаболізм саліцину наведено на рис. 1.4.

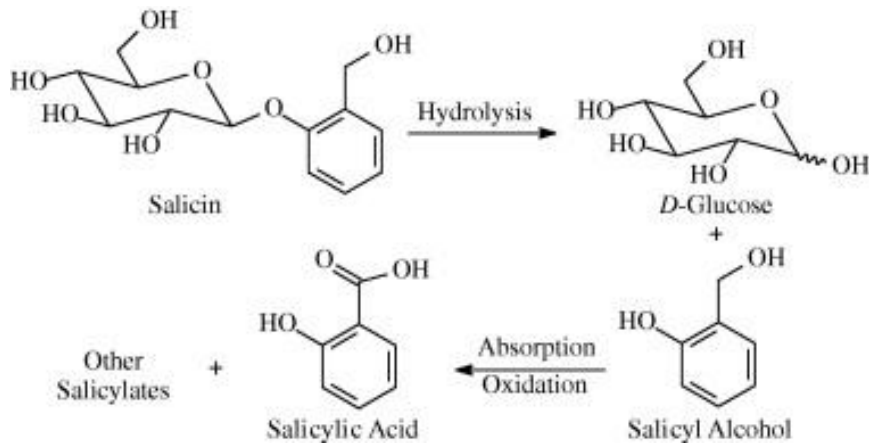


Рис. 1.4. Метаболізм саліцину.

1.3. Хімічний склад кори верби білої

Кора верби містить різноманіття біологічно активних речовин: глюкозу, яка відповідає за роботу нервової системи, обмінні процеси є головним джерелом енергії для головного мозку, флавоноїди, перші дослідження з вилучення флавоноїдов у корі верби білої верби відбулися у 1931 році французькими фітохіміками С. Charaux і J. Rabate був виявлен нарінгенін-5-глікозид. Кора верби білої містить близько 2% катехинів, флавонів, флавонолів, флаванонів (таблиця 1.1). Флавоноїди мають виражену антиоксидантну, протизапальну, антиканцерогенну, спазмолітичну, антивірусну, протимікробну активність [35, 37]. Різноманітність фармакологічної дії флавоноїдів обумовлена присутністю в будові реактивних гідроксильних та карбонільних груп. Перетворюючись у біологічних системах у різні хінони, флавоноїди можуть взаємодіяти зі специфічними функціональними групами білків-ферментів, вплив флавоноїдів на окремі групи тканинних медіаторів запалення є доведеним.

Глікозиди (3 %) знижують рівень холестерину впливають на імунні процеси, пригнічують активність вірусів, уповільнюють розвиток пухлинних утворень, дубильні речовини (близько 12 %) мають анестезувальну, протизапальну, антимікробну дію, танін (11-12 %) має в'язучий, виражений антисептичний ефект, допомагає засвоювати організму вітамін С, входить до складу лікарських препаратів з протиотрутною дією, використовується при інтоксикації ртуттю, тому кора допомагає при хворобах шлунково-кишкового тракту [2].

Антоціани здатні зв'язувати активні кисневі радикали: супероксид-радикал, синглетний кисень, пероксид радикал, гідроксильний радикал. Антоціани мають значну протизапальну активність, механізм якої полягає у пригніченні активності патологічного ферменту запалення ЦОГ-2, яка пригнічує репарацію, проліферацію тканин, викликає порушення судинного тону. Проантоціанідини проявляють антиоксидантну, протипухлинну, протирадіаційну дію, використовується для захисту серцево-судинної системи, 3-глюкозид ціанідин – антоціан, є перспективною сполукою проти раку, проявляє антиканцерогенні властивості щодо твердих пухлинних клітин та метастазування *in vivo*. Дослідження показують, що 3-глюкозид ціанідину є потенційним протипухлинним засобом із незначною цитотоксичністю до нормальної тканини. Проте тривають подальші дослідження сполуки, як потенційно препарат етіотропної терапії проти раку [35, 37].

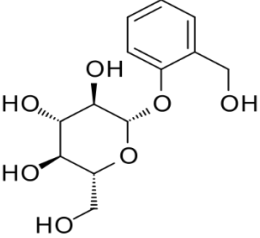
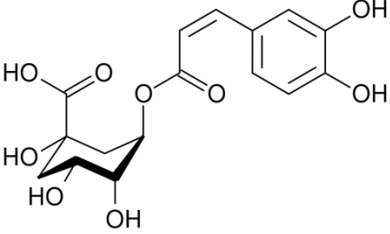
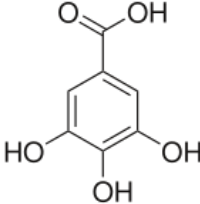
Кумарини мають різноманітну біологічну та фармакологічну дію: модуляція імунних клітин, вірусне інгібування, індукування ферментів, антиоксидантну, протипухлинну активність, підтримують активність ендокринної системи. Також, застосовується у парфумерній промисловості, оскільки є запашною сполукою. Похідне кумарину, фітоалексин – виявляє антимікробну та протигрибкову активність і здатний інгібувати *Candida albicans in vitro*. Кумарини та їх похідні у відповідь на інфікування або зараження рослини утворюють фітоалексини, які пригнічують розмноження патогенної мікрофлори і пришвидшують відновлення структурної та функціональної цілісності рослини.

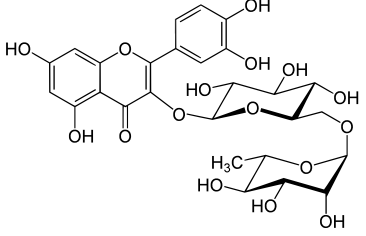
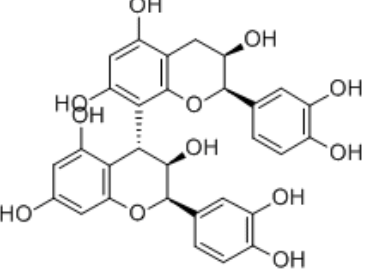
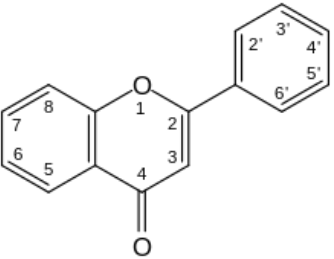
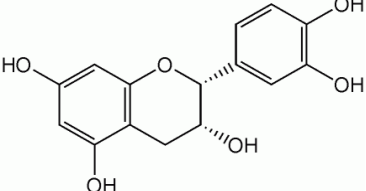
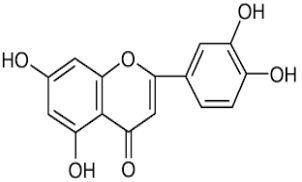
Рутин відновлює капілярну проникність судин при їх підвищеній проникності і ламкості, а також запобігає набрякам, має антиоксидантні, антигеморагічні властивості, знижує утворення вільних радикалів і медіаторів запалення при запальних захворюваннях. Таким чином, фармакологічні ефекти рутину мають схожість з фармакологічними ефектами кортикостероїдів, хоча є їй відмінності за механізмами дії.

Основним діючим компонентом є саліцин (0,5 %) – сполука, аналогічна за своїми якостями з аспірином. Результати аналізу біологічно активних речовин, хімічні формули та фармакотерапевтична дія, яку вони викликають, наведені у таблиці 1.2.

Таблиця 1.2.

Біологічна активність та фармацевтична дія біологічно активних речовин кори верби білої

Речовина	Хімічна формула	Фармакологічна дія
Саліцин		Протизапальна, знеболювальна, протимікробна, антисептична
Хлорогенова кислота		Протизапальна, ліполітична
Танін		Дезінтоксикаційна, в'язуча, протизапальна

Рутин		Антиоксидантна, спазмолітична, ранозагоювальна, протизапальна, антивірусна
Проціанідин В2		Антиоксидантна, протизапальна
Флаволи		Гіполіпідемічна, антиоксидантна, антиканцерогенна
Катехіни		Протизапальна, нормалізація серцевого ритму, позитивний інотропний ефект
Флавоноли		Спазмолітична, протизапальна

Як видно з даних табл. 1.2, БАР у комплексі можуть надавати препаратам на основі верби білої кори антиоксидатну, протизапальну, анальгетичну, кровоспинну, сечогінну дію.

Отже, біологічно активні речовини верби білої кори здатні розширювати коронарні судини і знижувати серцевий ритм, перешкоджати утворенню тромбів, підвищувати бронхіальну секрецію, сприяти згортанню крові, а також мають властивість підвищувати виділення панкреатичного соку та чинити противірусну дію.

1.4 Сучасні методи екстрагування лікарської рослинної сировини

Наразі фармацевтична промисловість використовує низку методів екстрагування ЛРС. Найбільш популярними є перколяція, реперколяція, циркуляційне екстрагування, мацерація та її модифікації.

Класична перколяція, що полягає у проціджуванні екстрагенту через рослинний матеріал, з метою вилучення активних фармацевтичних інгредієнтів. Процес проводиться в резервуарах різної конструкції, які називають перколяторами-екстракторами (рис. 1.5). У нижній частині перколятора є перфорована сітка на яку поміщають фільтрувальний матеріал, і завантажують сировину. Технологія включає три послідовних стадії: замочування сировини (4-5 год), настоювання (24-48 год) та власне перколяцію. Замочування сировини проводять поза перколятором, використовують мацераційний бак, або іншу посудину. Для набухання використовують від 50-100 % екстрагента відносно маси сировини. Настоювання проводять у перколяторі-екстракторі. Власне перколяція - безперервне проходження екстрагента крізь шар сировини та збирання перколяту [6].

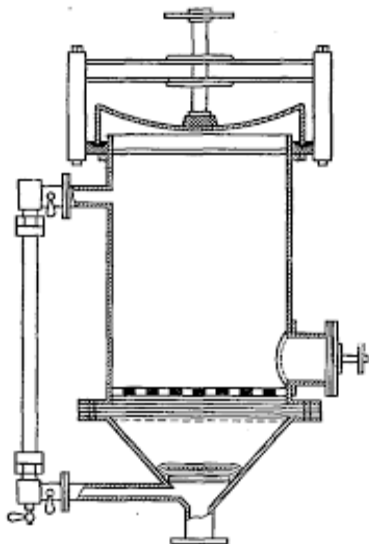


Рис.1.5. Циліндричний перколятор

У галеновому виробництві більш широко застосовуються періодичні багатоступінчасті методи реперколяції (із закінченим або незакінченим циклами) сутність яких полягає у використанні батарей дифузорів (перколяторів). При цьому витяжка з одного перколятора застосовують для перколяції сировини в наступному перколяторі. Таким чином екстрагент, проходячи через таку батарею апаратів з сировиною, насичується діючими речовинами в необхідній кількості.

Реперколяція з розподіленням сировини на рівні частини із закінченим циклом проводиться в батареї перколяторів. Кількість перколяторів у батареї залежить від властивостей сировини, чим важче екстрагується сировина, тим більше число перколяторів входить в батарею.

Реперколяція з поділом сировини на нерівні частини за фармакопеею США та Німеччини. Ці варіанти реперколяції є офіційною технологією у зазначених країнах. Роботу починають з найбільшою порцією сировини і обробляють її чистим екстрагентом. Екстракт збирають у два прийоми: готовий продукт 1 у кількості 20% від загальної кількості сировини і сировину, яку використовують для перколяції в 2-му перколяторі. З 2 -го перколятора отримують готовий продукт 2 в кількості 30 % від загальної кількості сировини і збіднену сировину 2, яка використовується для 3-го перколятора. З 3-го перколятора збирають 50 % готового продукту по відношенню до маси сировини. Згідно фармакопеї США вихідна сировина приймається за 100% і завантажуються в перколятори у співвідношенні 5:3:2.

Відповідно до Німецької фармакопеї всю суху сировину завантажують у три перколятора у співвідношенні 5 : 3, 25 : 1,75 і проводять процес, аналогічно описаному вище, для фармакопеї США.

Реперколяція з поділом сировини на нерівні частини по фармакопеям США та Німеччини можуть застосовуватися для невеликих виробництв при отриманні незначної кількості продукту, тому що в цих модифікаціях реперколяції сировина в 2-му і в 3-му перколяторах вилужується не повністю.

Найменше сировина вилучується у 3-му перколяторі [Я.М.Корнієнко, А.Р.Степанюк]. Більш статична модифікація екстракційних методів – мацерація та її різновиди, до сьогодні є основними застосовуваними методами у процесі виготовлення рослинних препаратів (екстрактів, настоек, витягів) та лікарських засобів на їх основі [40, 41].

Мацерація. Подрібнену сировину з розрахованою кількістю екстрагента завантажують у мацераційний бак і настоюють при температурі 15-20 °С, періодично перемішують. Настоювання проводиться 7 діб. Після настоювання витяжку зливають, залишок віджимають. Перевага цього метода полягає у його простоті, серед недоліків можна відмітити неповноту екстракції діючих речовин, надмірну тривалість процесу, високий вміст баластних речовин у витяжках. Цей метод малоефективний, тому зараз розробили нові форми мацерації з максимальною динамізацією всіх видів дифузії [Фармацевтична енциклопедія]. Для інтенсифікації екстрагування матеріалу процес проводять з використанням ремацерації (ступінчатого настоювання), мацерації з примусовою циркуляцією екстрагента, відцентрової екстракції в мацераційних баках.

Ремацерація полягає у поділі екстрагента на 2-4 частини і послідовному настоюванні сировини з першою частиною екстрагента, потім з другою, третьою і четвертою, щоразу зливаючи витяжку. Час настоювання залежить від властивостей рслинної сировини. Даний метод дозволяє провести процес екстрагування за короткий час та з більшим виснаженням сировини, оскільки постійно створюється висока різниця концентрацій у сировині та екстрагенті [4,6].

Висновки до розділу 1

1. На підставі проведеного аналізу літературних джерел, наведено загальна характеристику біологічно активних речовин та фармакотерапевтичних

ефектів верби білої кори, що доводить перспективність її використання у медицині та фармації.

2. Проведено бібліосемантичний аналіз історії вивчення саліцину, як природного аспірину та основної БАР верби білої, його хімічний склад та механізм дії.

3. Наведено стисло характеристику сучасних методів екстрагування лікарської рослинної сировини: перколяції, реперколяції, циркуляційного екстрагування, мацерації та її модифікацій.

РОЗДІЛ 2

ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ МЕТОДОЛОГІЇ ДОСЛІДЖЕНЬ. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Обґрунтування загальної методології досліджень

Нами запропоновано отримання рідкого екстракту з верби білої кори з метою подальшої розробки на його основі, як активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) природного походження, нових оригінальних препаратів широкого спектру дії.

Загальний методологічний підхід до розробки нових оригінальних лікарських засобів, який викладено у керівництві ІСН Q8, вимагає проведення численних експериментальних досліджень, результати яких будуть свідчити про те, що їх склад та лікарська форма є оптимальними для передбачуваного застосування, а технологічний процес забезпечує високу якість виготовленого продукту [42, 43].

До технології лікарських засобів нормативною документацією висуваються такі вимоги:

- виготовлення препарату має відбуватися з мінімальними затратами енергії та використанням невеликої кількості обладнання;
- із метою спрощення технологічного процесу, його економічності, кількість стадій виробництва повинна бути мінімальною;
- технологія виробництва має бути відтворюваною і надійною, з виключенням факторів негативного впливу.

Такий підхід до фармацевтичної розробки дозволяє отримувати безпечні, ефективні, доступні та конкурентноспроможні лікарські препарати, зокрема, і виготовлені на основі лікарської рослинної сировини.

У своїй роботі ми дотримувалися вимог ДФУ [2].

2.2. Об'єкти дослідження

Об'єктом дослідження була лікарська рослинна сировина кора верби білої (*Salix alba*), модельні зразки екстракту кори та допоміжні речовини.

2.2.1. Характеристика лікарської рослинної сировини та модельних зразків екстракту

Кора верби білої - сировина сірого кольору, гладка з поздовжніми тріщинами.

Модельні зразки екстракту рідкого верби білої кори – концентрований водний та спиртово-водні витяги БАР кора верби білої, від блідо-жовтого до жовтувато-коричневого кольору.

2.2.2. Характеристика допоміжних речовин

Вода очищена (*Aqua purificata*) – безбарвна прозора рідина, без запаху і смаку, рН від 5,0 до 7,0 [2].

Вода очищена має такі характеристики: $T_{\text{кип}}$ 100 °С; критичний тиск — 22,1 МПа (218,3 атм); $T_{\text{крит}}$ 374,2 °С; діелектрична константа $D^{25}=78,54$; дипольний момент — 1,76 (у бензені при 25 °С) та 1,86 (у діоксані при 25 °С); константа іонізації — $1,008 \cdot 10^{-14}$ (25 °С); $T_{\text{пл}}$ 0 °С; показник заломлення — 1,3330; питома вага — 0,9971 (25 °С); поверхневий натяг — 71,97 мН/м (25 °С); динамічна в'язкість — 0,89 МПа·с. Зміщується з усіма полярними розчинниками. У складі ЛП може реагувати з АФІ або наповнювачами, здатними до гідролізу, а також з лужними і лужноземельними металами та їх оксидами (напр. кальцію та магнію оксид), ангідридами солей з утворенням гідратів різного складу, кальцію карбідом [2].

Етанол (*aethanolum*) 96 % – безбарвна прозора, летка рідина з характерним спиртовим запахом та пекучим смаком. Зміщується у різних співвідношеннях з водою, ефіром, хлороформом, ацетоном та гліцерином. Густина – 0,812-0,808, що відповідає вмісту спирту етилового 95-96 % [2].

Об'єктами дослідження також були **розчини етанолу** 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 та 80 %-ві.

2.3. Методи дослідження

При виконанні роботи були використані сучасні фізичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні методи досліджень, які дозволяють отримати екстракти з різною концентрацією БАР. Для проведення контролю якості модельних зразків екстрактів отримувалися рекомендації і методик, наведених у ДФУ.

Опис. Зовнішній вигляд і характерні органолептичні властивості (колір, запах, тощо) модельних зразків екстрактів [2].

Визначення величини рН – згідно ДФУ. рН визначали потенціометрично за допомогою рН-метра.

Визначення **сухого залишку** екстрактів визначали фізико-хімічним методом на приладі МА 150 (Sartorius) .

Ситовий аналіз – визначення гранулометричного, або фракційного складу подрібнених сипких матеріалів. Ситовий аналіз здійснюють просіюванням проб матеріалів через набір стандартних сит. Як результат, матеріал ділиться на фракції, в кожній з яких частинки трохи розрізняються за розмірами [Фармацевтична енциклопедія]. Ситовий аналіз застосовується для дослідження матеріалів крупністю від 150–200 мм до 0,074 (0,043) мм.

При невисокій вологості матеріалу, а також якщо не потрібна особлива точність, застосовують сухий спосіб розсіву.

При підвищеній вологості матеріалу крупністю 0–13 мм, що утруднює розсів сухим способом, пробу попередньо підсушують. Втрати маси розподіляють пропорційно виходам окремих класів одержаних при розсіві. Крупні класи не сушать.

Насипна густина порошків – співвідношення маси неуцільненого зразка до його об'єму, включаючи і міжчастинковий вільний об'єм [ДФУ].

Сухий залишок – лабораторно визначена вага нелетких речовин, що залишилися після випаровування та висушування аналізованого розчину [2].

Дослідження проводили використовуючи ваги-вологоміри Sartorius. Принцип дії заснований на зневодненні зразка інфрачервоним випромінюванням з автоматичним зважуванням у процесі сушіння і відображенням результату вимірювання на дисплеї.

Статистичний аналіз результатів дослідження. Аналіз результатів експериментальних досліджень виконували відповідно до методик, наведених у ДФУ.

Висновки до розділу 2

1. Наведено методологічну концепцію експериментальних випробувань, зокрема, проведення досліджень з отримання рідкого екстракту кори верби білої.

2. Наведено короткий опис об'єктів досліджень, а саме лікарської рослини сировини кори верби білої (*Salix alba*), модельних зразків рідкого екстракту кори верби білої.

3. Наведено методики фізичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних та статистичних досліджень, які були використані в експериментальній роботі.

РОЗДІЛ 3

МАРКЕТИНГОВИЙ АНАЛІЗ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ІЗ ВЕРБИ БІЛОЇ КОРОЮ

3.1. Маркетингове дослідження лікарських препаратів з верби білої кою на фармацевтичному ринку України

Ми провели маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку України щодо присутності на ньому препаратів, до складу яких входить кора верби білої. Джерелом аналізу асортименту препаратів був Компендіум 2020 – лікарські препарати (з доповненнями) (станом на 01.01.2021 р.) та Державний реєстр лікарських засобів [1, 2].

Характеристика (склад, фармакотерапевтична дія, показання до застосування) препаратів, до складу яких входить кора верби білої, наведені в табл. 3.1, рис. 3.1.

Таблиця 3.1

Характеристика препаратів, до складу яких входить кора верби білої

Препарат	Склад препарату	Фармакологічна дія	Показання
Лосьйон «Alleviate», США	Екстракт кори верби, арніки, женьшень, масло м'яти перцевої, ментол, лізин аспартат, метилсаліцилат	Знеболювальна, протизапальна, антимікробна дія	Профілактика та лікування суглобово-м'язових травм
Гранули «Insti», Пакістан	Екстракт верби білої, евкаліпта, фенхеля, валеріани, солодки, ментол	Комплексний природний препарат на основі лікарських трав, які у сукупності мають широкий спектр ан-	Симптоматична терапія грипу

		тимікробної дії (дезінфікувальні, антисептичні та протизапальні властивості)	
Таблетки «АССА-ЛКС», Німеччина	Сухий екстракт кори верби білої	Жарознижувальна, протизапальна, аналгетична дія. Саліцин, який є основним компонентом кори верби, не виявляє ульцерогенної дії на шлунково-кишковий тракт	Для лікування пацієнтів із хронічним боєм у спині та суглобах
Таблетки «MegaPain», США	Сухий екстракт кори верби білої, індійський салат, кардамон індійський, кмин, мінеральний кальцій.	Знеболювальна, протизапальна, антимікробна дія	Артрози, різні захворювання хребта, подагра, остеохондроз, мігрень
Капсули, «Фармамед», Канада	Екстракт кори верби білої, корені ехінацеї, плоди журавлини багряної, листя малини, аскорбінову кислоту	Жарознижувальна, протизапальна, аналгетична дія	Капсули для лікування сечостатевої системи, нормалізації функції нирок, зняття набряку

Як видно з даних табл. 3.1, на фармацевтичному ринку України присутні лікарські препарати лише іноземних виробників. За результатами досліджень визначено, що частка ринку належить виробникам з Німеччини, Пакістану, Канаді – по 1 препарату та провідну позицію займають США – 2 препарати. При цьому, препарати представлені у таких лікарських формах: капсули, лосьйон, таблетки, гранули [26, 27].

Препаратів вітчизняного виробництва на фармацевтичному ринку України не виявлено.



Рис. 3.1. Деякі препарати, до складу яких входить кора верби білої

Характеристика біологічно активних добавок, до складу яких входить кора верби білої, наведена в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Характеристика біологічно активних добавок з корою верби білої

Назва	Склад	Фармакологічна дія	Показання
«Pharma-med», капсули, Канада	Екстракт верби білої, клюкви, листя малини, аскорбінова кислота	Протизапальна, антимікробна, знеболювальна дія	Для лікування сечостатевої системи, нормалізації функції нирок, зняття набряку
«Віта Хелп», капсули, США	Сухий екстракт кори верби білої, порошок квіткового пилку	Комплекс має протизапальний, знеболювальний, спазмолітичний, жарознижувальний ефект	Допоміжний засіб при лікуванні пацієнтів із захворюваннями бронхів
Капсули «Гербасприн»,	Сухий екстракт кори верби білої, кореневищ родіоли рожевої,	Жарознижувальна, протизапальна	Рекомендований для пацієнтів із захворюваннями

РФ	андрографісу і плодів шипшини		бронхо-легеневого апарату
Чай «Бронхикум», Франція	Кора верби, пісцидії, плоди анісу, фенхеля, олія анісова, трава медунки, лакричний корінь	Надає відхаркувальну, протизапальну, бронхолітичну, протимікробну дію, сприяє зниженню в'язкості	Комплексна терапії трахеобронхітів

Як видно з даних табл. 3.2 на фармацевтичному ринку України присутні 4 БАД-ки.

Отже, на фармацевтичному ринку наразі використовують такі препарати з корою верби білої:

«Ассалікс» («Біоноріка», Німеччина): 1 драже містить сухого екстракту кори верби (8-14 : 1) – 393,24 мг (із вмістом саліцину мінімум 60,0 мг). Препарат часто використовують для лікування пацієнтів із хронічним болем у спині та суглобах. Таблетки «АССАЛІКС» містять у складі виключно кору верби білої, інші препарати є багатокомпонентними. Лікарський засіб виявляє дозозалежну дію: з підвищенням добової дози підвищується й фармакологічна активність. Препарат рекомендують приймати дорослим та дітям старше 12 років по 1-2 драже 2 рази на добу в якості монотерапії при болях легкого та середнього ступеня. Лікування препаратом Ассалікс (R) у періоди вагітності, особливо в останні тижні, та годування груддю не рекомендується, або тільки під наглядом лікаря. При ушкодженнях нирок, тяжких розладах функції печінки або виразкових хворобах шлунково-кишкового тракту препарат слід приймати тільки під наглядом лікаря. При тривалому лікуванні необхідно регулярно проводити контроль складу крові і рівня сечової кислоти. Під наглядом лікаря також слід застосовувати Ассалікс (R) пацієнтам з недостатністю глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази (спадковаензимна хвороба) у зв'язку з небезпекою гемолітичної анемії (розпад червоних тілець).

БАД «Гербасприн» («Вітамер», РФ). Препарат створений на основі сумарних екстрактів кори верби білої, кореневищ родіоли рожевої, андрографісу і плодів шипшини. Рекомендований для пацієнтів із захворюваннями бронхолегеневого апарату. Значно підвищує ефективність медикаментозної терапії. Добре переноситься пацієнтами, побічні ефекти відсутні.

«Alleviate» («Neways», США). Лосьйон, який містить екстракт кори верби білої, ментолцетиловий спирт, метилсульфанілметан, екстракт арніки, олію м'яти, гліцеринат. Застосовують при розтягненнях, болях у м'язах, хребті, суглобах, при невритах, невралгії.

«Megaprin» («Neways», США). Таблетки, до складу яких входить кора верби білої, індійський салат, кардамон індійський, кмин, мінеральний кальцій. Застосовують при артрозі, різних захворюваннях хребта, подагрі, остеохондрозах, мігрені, ішемічній хворобі серця, варикозі, для профілактики тромбоутворення. Препарат протипоказаний дітям до 12 років, жінкам у період годування груддю, при вагітності.

«Insti» («Хербалейдж Прайвет Лімітед», Пакистан). Трав'яні гранули, упаковані в пакетики. До їх складу входить кора верби білої, трава фіалки, корені солодки, кореневища з коренями валеріани. Капсули швидко розчиняються у воді. Застосовуються при кашлі, грипі, застуді, головному болю.

БАД «Віта Хелп» («Віталайн», США). Ефективний препарат, що містить порошок кори верби білої. Є допоміжним засобом при лікуванні пацієнтів із захворюваннями легенів і бронхів. фл. по 30 мл. Містить екстракт кори та листя верби білої, верби жовтої та верби прутovidної, кореневищ папороті. Є регулятором травлення, порушеного через недостатність моторики травного тракту. Рекомендований при гіпоцидних гастритах, закрепах, колітах.

«Фармамед» (VitaPharm, Канада). Капсули для лікування сечостатевої системи, нормалізації функції нирок, зняття набряку. Містять кору верби білої, корені ехінацеї, плоди журавлини багряної, листя малини, аскорбінову кислоту.

«Бронхикум» (Франція). Чай для профілактика вірусних захворювань, профілактики трахеобронхітів. Містить кору верби білої, пісцидії, плоди анісу, фенхеля, олія анісова, трава медунки, лакричний корінь

3.2. Використання народною медициною кори верби білої

Народна медицина використовує кору верби білої при ревматизмі, артриті, стоматиті, захворюваннях верхніх дихальних шляхів, маткових і шлункових кровотечах, гарячкових станах як засіб, що володіє в'язучими, сечогінними, жовчогінними та протизапальними властивостями [50, 89, 109].

Кора верби застосовується для очищення води від бактерій, чистить кров, не дає утворюватися тромбам. Використовується у вигляді компресів, для промивання шкіри (варикозні виразки, подряпини).

Порошок з кори верби є кровоспинним засобом, що наноситься на уражену поверхню шкіри.

Відвар з вербової кори готують таким чином: 1 ст. л. подрібненої сухої вербової кори заливають 2 склянками окропу, 20 хв тримають на малому вогні, охолоджують, проціджують. Приймають усередину, до їжі, 3 рази на день по одній столовій ложці.

Для лікування артриту, ангіни, нежиті: по 1 частині кори верби, листя мучниці, квіток бузини і дві частини коренів лопуха, перемішують, одну ст. ложку приготованого збору кип'ятять, охолоджують. Приймають по 1 / 3 склянки 3 рази на день протягом 2-3 тижнів, під час загострення артриту. Болі починають стихати вже в перші дні, бо він діє комплексно: виводить зайві солі з організму, знімає запалення, чистить кров і нирки.

У разі легкого нездужання можна використовувати не складний збір, а відвар лише кори верби. Одну ст. ложку кори заварюють склянкою окропу, приймають 4 рази на день по 2 ст. л. Приготовленим відваром можна полоскати chore горло, зміцнити ясна [12, 13].

При ревматизмі готують відвар: заливають окропом висушену кору, дають їй настоятися близько години, приймають відвар не більше 3-х разів на добу.

Екстракти кори верби білої отримують також екстракцією водно-гліцеринним екстрагентом.

Гомеопатична медицина використовує кору верби білої, виготовляючи на 85 % етанолі фіту у співвідношенні 1 : 3, після чого готують розчин на 35 % етанолі, який вживають при ревматизмі, артриті, подагрі.

Висновки до розділу 3

1. У результаті проведення маркетингового аналізу фармацевтичного ринку України визначено, що на ньому присутні лікарські препарати лише іноземних виробників. За результатами досліджень визначено, що частка ринку належить виробникам з Німеччини, Пакистану, Канаді – по 1 препарату та провідну позицію займають США – 2 препарати. При цьому, препарати представлені у таких лікарських формах: капсули, лосьйон, таблетки, гранули.
2. Препаратів вітчизняного виробництва на фармацевтичному ринку України не виявлено.
3. На фармацевтичному ринку України також присутні 4 біологічно активні добавки: капсули – 3 засоби та чай – 1 засіб, які застосовують внутрішньо.

РОЗДІЛ 4

ОТРИМАННЯ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ І ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕКСТРАКТУ З ВЕРБИ БІЛОЇ КОРИ

Лікарські препарати з ЛРС в останні десятиліття займають стійкі позиції на вітчизняному фармацевтичному ринку. Основними країнами, які активно займаються розробкою фітопрепаратів, є Китай, Індія, США, Франція, Польща, Німеччина, Великобританія і Японія. Нові технології дозволяють вирішувати багато складних завдань щодо розробки лікарських препаратів на основі ЛРС, яку використовують як висушену, так і свіжу.

Серед численних екстрагентів, що використовуються в фармацевтичній технології найбільш популярними є вода очищена та водні розчини спирту етилового різної концентрації. Проте жоден із екстрагентів не відповідають повністю усім поставленим до них вимогам. Тому, в кожному випадку екстрагент підбирають індивідуально, враховуючи склад БАР рослинної сировини, поставлену мету (вилучення відповідного спектру БАР), економічну доцільність і безпеку [18].

4.1. Ситовий аналіз верби білої кори

Подрібнення рослинної сировини є важливою технологічною операцією, яка впливає на процес розчинення та вихід біологічно активних речовин у процесі екстракції. Здрібнена сировина забезпечує швидке отримання однорідної суміші при виробництві зборів, збереження однорідності збору при зберіганні гарантує присутність всіх компонентів при дозуванні під час приготування водних витягів в домашніх умовах.

Для подрібнення рослинної сировини використовують різні види подрібнювачів та млинів. Широке розповсюдження мають млини роторного

типу різної виробничої потужності для використання в лабораторних та промислових умовах.

Якість підготовки рослинної сировини оцінюється ситовим аналізом (гранулометричним складом), який є кількісною характеристикою фракційного складу полідисперсної суміші. Визначним параметром його є середньозважений розмір часток.

У своїй роботі, в лабораторних умовах, ми використовували кавомолку, процес здрібнювання кожної партії завантаження (5,0 г висушеної кори верби білої) тривав 3 хв. Процес здрібнення проводили двічі, тобто для експерименту використовували 10,0 г здрібненої сировини кори верби білої [42, 43].

Результати досліджень ситового аналізу здрібненої кори верби білої наведено у табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Результати отримання ситового аналізу кори верби білої

№№ сит	Вміст частинок кори верби, г	Вміст частинок кори верби, %
0,06	0,09	0,9
0,075	0,76	7,6
0,088	0,83	8,3
0,25	2,1	21
0,48	0,78	7,8
0,75	0,38	3,8
1,02	4,45	44,5
2	0,76	7,6

Як видно з даних табл. 4.1, у результаті проведеного експерименту ми отримали суміш, у якій найбільший відсоток становили частинки кори верби

білої, які проходили крізь сито з діаметром чарунок 1,02 – 44,5 % від загальної маси.

4.2. Отримання екстракту рідкого верби білої кори

Вилучення БАР здрібненої висушеної кори верби білої проводили двома методами:

мацерація - один із статичних методів екстрагування. Раніше метод застосовувався для одержання настоек. На сьогодні його застосування поступово скорочується, бо складно досягти повноти витяжки БАР із рослинного матеріалу. При одержанні настоек подрібнену сировину завантажують у мацераційний бак, додають необхідну кількість екстрагенту і настоюють при температурі 15–20 °С протягом 7 діб, періодично перемішуючи мішалками. Потім витяжку зливають, залишок віджимають, промивають невеликою кількістю екстрагенту, знову віджимають. Об'єднану витяжку доводять екстрагентом до необхідного об'єму. Метод малоефективний, повільний, а сировина цілком не виснажується.

Кору верби білої настоювали з екстрагентом протягом 7 діб, після чого витяжку злили, залишок відтиснули, промили невеликою кількістю екстрагента та знову відтиснули.

Отриманий водний рідкий екстракт – рідина блідо-жовтого кольору зі слабким запахом, притаманним сировині верби білої кори.

Перколяція базується на безперервному пропусканні екстрагенту крізь шар ЛРС. Перколяція проводиться в перколяторах-екстракторах різної ємності та конструкції. Вони можуть бути циліндричної, конічної форми, із паровою оболонкою або без неї, що перекидаються і саморозвантажуються, виготовлені з нержавіючої сталі, алюмінію, лудженої міді та інших матеріалів. У нижній частині перколятора є перфорована сітка з фільтрувальним матеріалом, на яку завантажують ЛРС. Метод містить три послідовні стадії: за-

мочування ЛРС, настоювання та власне перколяція. У промисловості для інтенсифікації екстрагування використовують настоювання, циркуляцію та їх поєднання. В одному із варіантів перколяції першу, досить концентровану витяжку повністю зливають з перколятора, додають свіжий екстрагент, настоюють протягом 3–6 год, зливають повністю та приєднують до першої, а із сировиною проводять ще 1–2 подібні операції до одержання необхідної кількості витяжки. В іншому разі в процесі настоювання проводять циркуляцію екстрагенту в перколяторі-екстракторі за допомогою насоса, що подає витяжку з нижньої частини у верхню до досягнення рівноважної концентрації.

Перколяцію проводили безпосередньо в перколяторах. Спочатку замочували сировину з половинною кількістю екстрагента, після перемішування сировину залишали на 4-5 год, за цей проміжок часу екстрагент дифузійно проникав між частинками рослинної сировини та всередину клітини. На стадії настоювання ЛРС накривали фільтрувальним матеріалом та заливали екстрагентом так, щоб максимально витиснути повітря та створити «дзеркало» шаром 30 мм, і настоювали протягом 24 год до досягнення рівноважної концентрації. Останньою стадією було зливання перколяту та отримання витяжки.

З метою вибору оптимального екстрагента для отримання екстракту верби білої кори, ми виготовили 9 модельних зразків за допомогою метода перколяції.

Спочатку замочували кору з половинною кількістю екстрагента, після перемішування сировину залишали на 4 години, за цей проміжок часу екстрагент проникав між частинками рослинної сировини. На стадії настоювання сировину кори накривали фільтрувальним матеріалом та заливали екстрагентом (водою очищеною та етанолом різної концентрації) так, щоб максимально витиснути повітря та створити «дзеркало» шаром 30 мм, і настоювали протягом однієї доби до досягнення рівноважної концентрації. Останньою стадією було зливання перколяту та отримання витяжки.

Екстрагентом слугували вода очищена (зразок № 1) та спирто-водні розчини з різною концентрацією етанолу (зразки № 2-9), співвідношення сировина-екстрагент становило 1 : 5.

Кількість етанолу та води очищеної, які необхідно взяти для отримання водно-спиртового розчину визначеної концентрації обирали, використовуючи таблиці ДФУ [2].

Модельні зразки водного та спирто-водних розчинів, отриманих з різною концентрацією етанолу, представлені у таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Модельні зразки кори верби білої

№ № зразка	Сировина 1 : 5	Концентрація етанолу, %	Кількість етанолу 96 %, мл	Кількість води, мл
1	20,0 г	-	-	100
2	20,0 г	10	10,4	89,6
3	20,0 г	20	20,8	79,2
4	20,0 г	30	31,6	70,7
5	20,0 г	40	42,1	60,7
6	20,0 г	50	52,6	50,4
7	20,0 г	60	63,2	39,7
8	20,0 г	70	73,7	28,8
9	20,0 г	80	84,2	17,6

Далі проводили фізико-хімічні та фармакотехнологічні дослідження отриманих модельних зразків рідких екстрактів верби білої кори.

4.3. Фізико-хімічні та фармакотехнологічні дослідження рідких екстрактів верби білої кори

4.3.1. Органолептичний контроль рідких екстрактів верби білої кори

Органолептичний контроль рідких екстрактів верби білої кори (запах, колір, прозорість) наведені в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3.

Опис модельних зразків рідких екстрактів верби білої кори

№№ зразка	Органолептичні показники екстрактів		
	Колір	Прозорість	Запах
1.	Блідо-жовтий	Прозорий	Слабкий, притаманний сировині
2.	Жовтий	Прозорий	Слабкий, притаманний сировині
3.	Жовтий	Прозорий, з легкою опалесценцією	Слабкий, притаманний сировині та екстрагенту
4.	Насичений жовтий	Прозорий, з легкою опалесценцією	Слабкий, притаманний сировині та екстрагенту
5.	Жовтувато-коричневатий	Прозорий, з легкою опалесценцією	Слабкий, притаманний сировині та екстрагенту
6.	Жовтувато-коричневатий	Прозорий, з легкою опалесценцією	Слабкий, притаманний сировині та екстрагенту
7.	Жовтувато-коричневатий	Прозорий, з легкою опалесценцією	Слабкий запах сировини та насичений екстрагента
8.	Жовтувато-коричневатий	Прозорий, з легкою опалесценцією	Слабкий запах сировини та насичений екстрагента
9.	Насичений жовтий	Прозорий, з легкою опалесценцією	Слабкий запах сировини та насичений екстрагента

Як видно з даних табл. 4.3, отримані модельні зразки (водний та спиртово-водні витяги БАР кора верби білої), мають забарвлення від блідо-жовтого до жовтувато-коричневатого кольору, слабкий специфічний запах, притаманний лікарській сировині та екстрагенту [2].

4.3.2. Фізико-хімічні дослідження рідких екстрактів верби білої кори

Результати досліджень фізико-хімічних показників модельних зразків рідких екстрактів верби білої кори, представлені у таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Результати досліджень фізико-хімічних показників модельних зразків отриманих рідких екстрактів

№ № зразка	Концентрація етанолу, %	Сухий залишок, %	Вологість, %
1	0	1,12	98,88
2	10	1,7	98,30
3	20	2,03	97,97
4	30	2,28	97,72
5	40	3,67	96,33
6	50	5,92	94,08
7	60	5,64	94,36
8	70	4,75	97,25
9	80	2,13	97,87

Як видно з даних табл. 4.4, модельний зразок рідкого екстракту верби білої кори під номером 6, отриманий на 50 % розчин етанолу, містить найвищий вміст БАР – 5,92 %.

Отже, саме зразок, отриманий перколяцією сировини верби білої кори 50 % етанолом, ми будемо використовувати у подальшій роботі.

Висновки до розділу 4

1. Проведено ситовий аналіз висушеної сировини верби білої кори. Найбільший відсоток становили частинки кори верби білої, які проходили крізь сито з діаметром чарунок 1,02 – 44,5 % від загальної маси.
2. Експериментально обґрунтовано концентрацію етанолу (50 %), при якій вилучається максимальна кількість біологічно активних речовин з кори верби білої.
3. Вивчено фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості отриманих модельних зразків рідких екстрактів верби білої кори: опис, сухий залишок, волога.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. На підставі проведеного аналізу літературних джерел, наведено загальна характеристику біологічно активних речовин та фармакотерапевтичних ефектів верби білої кори, що доводить перспективність її використання у медицині та фармації. Проведено бібліосемантичний аналіз історії вивчення саліцину, як природного аспірину та основної БАР верби білої, його хімічний склад та механізм дії.
2. Наведено стисло характеристику сучасних методів екстрагування лікарської рослинної сировини: перколяції, реперколяції, циркуляційного екстрагування, мацерації та її модифікацій.
3. Проведено ситовий аналіз висушеної сировини верби білої кори. Найбільший відсоток становили частинки кори верби білої, які проходили крізь сито з діаметром чарунок 1,02 – 44,5 % від загальної маси.
4. Експериментально обґрунтовано концентрацію етанолу (50 %), при якій вилучається максимальна кількість біологічно активних речовин з кори верби білої.
5. Вивчено фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості отриманих модельних зразків рідких екстрактів верби білої кори: опис, сухий залишок, волога.
6. Теоретичні та експериментальні дані магістерської роботи є підґрунтям для отримання нового засобу і розширення асортименту вітчизняних препаратів протизапальної дії.
7. За результатами магістерської роботи опубліковано 6 наукових праць (1 стаття та 5 тез доповідей).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Державний реєстр лікарських засобів. URL: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/mtpb_register_medicines (дата звернення: 20.05.2022).
2. Державна Фармакопея України. Доповнення 2 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. –336 с.
3. Державна Фармакопея України. Доповнення 4/ ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. 600 с.
4. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармацев. навч. закл. / І. А. Перцев та ін. ; за ред. І. А. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
5. Коваленко В. Н., Викторова А. П. Компендиум–2019. Лекарственные препараты. Киев : МОРИОН, 2019. URL <https://compendium.com.ua/handbooks/compendium> (дата звернення: 23.01.2022).
6. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студентів вищ. навч. закл. : у 2 ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., переробл. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 2. 638 с.
7. Фармацевтична енциклопедія / ред. ради та автор передмови В. П. Черних (голова). НФаУ. 2-ге вид., переробл. і доповн. Київ: МОРИОН, 2010. 1632 с.
8. Болотов Б. В. Травник. Спб. : Питер, 2012. 128 с.
9. Державна фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків :

- Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
10. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доп. 3. – Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 416 с.
 11. Лікарські засоби. Допоміжні речовини : Настанова 42-3.6:2004 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Вид-во ТОВ «Моріон», 2004. 12 с.
 12. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / відп. ред. А. М. Гродзіньський. Київ : Вид-во «Українська Енциклопедія» ім. М. П. Бажана, УКВЦ «Олімп», 1992. 544 с.
 13. Чухно Т. Большая энциклопедия лекарственных растений. М. : Эксмо, 2007. 1024 с.
 14. Фармацевтична енциклопедія. Вид. 3-тє, доповнене. Київ. Моріон, 2016. 1952 с.
 15. Хохлова Е. А., Здорик А. А. Метод ВЭТСХ в фармакопейном анализе лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных средств. Рецепт. 2017. Т. 20, № 4. С. 462–469.
 16. Юрчак Л. Л. Культура шавлії мускатної у лісостепах України. Київ : Знання, 1997. 367 с.
 17. Ніженковська І. В., Цуркан О. О., Седько К. В. Шавлія лікарська – сучасні аспекти застосування (Огляд літератури). Фітотерапія. Часопис. 2014. № 2. С. 58-61.
 18. Настанова 42–01–2003. Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Вид-во ТОВ «Моріон», 2003. 42 с.
 19. Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як нестероїдні протизапальні засоби : метод. рек. / С.

- М. Дроговоз та ін. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Київ : Авіценна, 2001. С. 292–306.
20. Borodina N. V., Kovalyov V. V., Koshovyi O. M., Akhmedov E. Y. (2016). The chromatography-mass spectrometry study of *Salix rosmarinifolia* L. *Azerbaijan Pharmaceutical and Pharmacotherapy Journal*, 16 (2). P. 15-20.
21. Postoy V., Vishnevskaya L., Mikhailyk D. Application of medicinal plant raw material in arthritis therapy. The 8th International Conference on Pharmaceutical Sciences and Pharmacy Practice, Kaunas, 15 December 2017. Kaunas, 2017. P. 107–108.
22. Postoy V. V., Mykhailyk D. J. Biologically active substances of Willow bark in treatment of inflammatory processes in joints. Topical issues of new drugs development : Abstracts of XXV International Scientific and Practical Conference of Young Scientists And Students, Kharkiv, 18-20 April 2018. Kh.: NUPh, 2018. P. 178.
23. Postoy V., Mykhailyk D., Vyshnevskaya L. Study of the antimicrobial efficacy of nipagin in the developed semi-solid dosage form. The 9th international conference of Pharmacy Science and practice / Lithuanian University of Health Sciences. Vilnius, 2018. P. 69.
24. Postoy V., Mykhailyk D., Vyshnevskaya L. Research about the efficiency of using white willow (*Salix alba*) and sage (*Salvia officinalis*) in medicine and pharmacy. 4th International Scientific Conference Agrobiodiversity for Improve the Nutrition, Health and Quality of Human and Bees Life : Book of abstracts, Nitra, 11-13 September 2019. Nitra, 2019. P. 126.
25. Vyshnevskaya L., Mykhailyk D., Postoy V. Perspective about the efficiency of extracts of white willow bark (*Salix alba* L.) in medicine and pharmacy. 10th International Pharmaceutical Conference «Science and Practice 2019» : Abstract book, Kaunas, 15 November 2019. Kaunas, 2019. P. 117.

26. Postoy V. V., Mykhailyk D. O. Research about development of drugs from white willow bark and sage. Collective monograph «Medical sciences: development prospects in countries of Europe at the beginning of the third millennium». Stalowa Wola, 2018. P. 228–245. (Особистий внесок: проведення дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).
27. Efficacy and Safety of White Willow Bark (*Salix alba*) Extracts / M. Shara, S.
28. J. Stohs. *Phytother Res.* 2015. Vol. 29, No 8. P. 1112-1116.
29. Kammerer B., Kahlich R., Biegert C., Gleiter C. H., and Heide L. 2005. HPLC- MS/MS analysis of willow bark extracts contained in pharmaceutical preparations. *Phytochem. Anal.* 16 : 470–478.
30. Akao, T., Yoshino, T., Kobashi, K., and Hattori, M. Evaluation of salicin as an antipyretic prodrug that does not cause gastric injury. *Planta Med* 2002;68(8):714-718. View abstract.
31. Black A, Künzel O, Chrubasik S, and et al. Economics of using willow bark extract in outpatient treatment of low back pain [abstract]. 8th Annual Symposium on Complementary Health Care, 6th-8th December 2001 2001.
32. Cameron, M., Gagnier, J. J., Little, C. V., Parsons, T. J., Blumle, A., and Chrubasik, S. Evidence of effectiveness of herbal medicinal products in the treatment of arthritis. Part I: Osteoarthritis. *Phytother.Res* 2009;23(11):1497-1515. View abstract.
33. Chrubasik, J. E., Roufogalis, B. D., and Chrubasik, S. Evidence of effectiveness of herbal antiinflammatory drugs in the treatment of painful osteoarthritis and chronic low back pain. *Phytother Res* 2007;21(7):675-683. View abstract.
34. Chrubasik, S., Kunzel, O., Black, A., Conradt, C., and Kerschbaumer, F. Potential economic impact of using a proprietary willow bark extract in outpatient treatment of low back pain: an open non-randomized study. *Phytomedicine* 2001;8(4):241-251. View abstract.

35. Clauson, K. A., Santamarina, M. L., Buettner, C. M., and Cauffield, J. S. Evaluation of presence of aspirin-related warnings with willow bark. *Ann Pharmacother.* 2005;39(7-8):1234-1237. View abstract.
36. Dabrowska-Zamojcin EI, Glinko A, Samochowiec L, and et al. Willow bark extract and aspirin, their potential for gastric injury in mice and other toxicity aspects. 8th Annual Symposium on Complementary Health Care, 6th-8th December 2001 2001.
37. Ernst, E. and Chrubasik, S. Phyto-anti-inflammatories. A systematic review of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Rheum.Dis Clin North Am* 2000;26(1):13-27, vii. View abstract.
38. Gagnier JJ, VanTulder MW, Berman B, and et al. Botanical medicine for low back pain: a systematic review [abstract]. 9th Annual Symposium on Complementary Health Care, December 4th-6t
39. Shabir, Ghulam & Bradshaw, Tony. (2011). Development and validation of a liquid chromatography method for the determination of methyl salicylate in a medicated cream formulation. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences.* 8. P. 117-126.
40. Shara M., Stohs S. J. Efficacy and Safety of White Willow Bark (*Salix alba*) Extracts. *Phytother Res.* 2015. Vol. 29, No 8. P. 1112–1116.
41. Shivatare, Rakesh & Phopase, Monali & Nagore, Dheeraj & Nipanikar, Sanjay&Chitlange, Sohan. (2014). Development and Validation of HPLC Analytical Protocol for Quantification of Salicin from *Salix alba* L.
42. Singh Jasvinder A., et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis&rheumatology*, 2016, 68.1: 1-26.
43. Skeoch Sarah, Bruce Ian N. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nature Reviews Rheumatology*, 2015, 11.7: 390.
44. The British Pharmacopoeia. London : HMSO, 2015. 6024 p.

45. Agarwal S. K. Core Management Principles in Rheumatoid Arthritis to Help Guide Managed Care Professionals. *Journal of Managed Care Pharmacy*. 2011. Vol. 17. P. 3–9.
46. Handa S.S., Khanuja S.P.S., Longo G., and Rakesh D.D. 2008. Extraction technologies for medicinal and aromatic plants. Trieste: ICS UNIDO.
47. Ahuja S., and Diehl D. 2006. Sampling and Sample preparation. In:
48. *Comprehensive Analytical Chemistry*, Vol. 47 (Eds.), S. Ahuja, and N.
49. Jespersen, Oxford, UK: Elsevier (Wilson & Wilson) Chap-2. PP. 15-40.
50. Sanada G. Solvent Extraction of Coal-Relation between the Yield of Extract and the Solubility Parameter of the Solvent / G.Sanada, H.Honda // *Bull. Chem. Soc. of Japan*. – 1962. – vol. 35. – 8. – P. 1358-1360.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

RESEARCH ABOUT DEVELOPMENT OF DRUGS FROM WHITE WILLOW BARK AND SAGE

Postoy V. V., Mykhailyk D. O.

INTRODUCTION

Nature gives us a lot of useful things and it is important to be able to use these gifts properly. Medical plant is one of such miracles and gifts of nature. From ancient times, people, thanks to observation and experience, used the natural benefits of the plant world and as a source of their own consumption and to alleviate their afflictions.

Today, with the development of science and research opportunities, it is possible to explore widely the herbs and to understand why and how they can be used, which components could help and which could harm.

There are about 12 thousand plants that have healing properties and are used in both traditional and folk medicine¹. In this case, medicinal plants are often combined with other treatment methods.

Usage of plants as drugs came from ancient times and still plays a significant role in the arsenal of drugs in modern medicine. This is due to some of the benefits of phytotherapy compared with synthetic drugs. The interest in phytotherapy is a cause of changes in the age structure of the population: an increase of persons of elderly and senile age who usually suffer from these or that diseases that require long-term use of drugs and the risk of development of side effects should be small. Phytotherapy plays a special role in pediatric practice, because plants act softer and rarely give negative complications. Uncommon side effects can be explained by the fact that "Herbal medicine is a valuable biogenetic complex, which includes active substances – proteins, essential oils, trace elements, vitamins and more"².

It is believed that such a complex was formed in a living cell, therefore, it has a greater resemblance to the human body than an isolated, chemically

ДОДАТОК А

BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES OF WILLOW BARK IN TREATMENT OF INFLAMMATORY PROCESSES IN JOINTS

Postoy V. V., Mykhailyk D. O.

Scientific supervisor prof. Vishnevskaya L. I.

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

liliavishnevskaya@gmail.com

Introduction. Latin name of white willow – *Salix alba*. For medicinal purposes, usually used bark, which are harvested from trees, not younger 2-3 years old, in the spring, before the emergence of the first leaves, during the fecundity. The removed bark is cut and poured in airy places, laid out in a thin layer, then it is dried in dryers at 50-60 ° C. Dried willow bark is kept no longer than 4 years.

The **aim** of the work was to determine the possibility of using the willow bark extract when developing the drug for the treatment of inflammatory diseases of the joints.

Results and discussion. Willow bark contains a large number of biologically active substances: glucose, flavonoids, glycosides, tannins, saligenin, and the main active ingredient is salicin, a compound similar in quality to aspirin. However, salicin does not adversely affect the digestive system.

A number of studies have shown that concentrated willow extract is effective in reducing pain and inflammation in joints.

The tea from the willow bark is considered "natural herbal aspirin," it should be noted that salicin containing the white willow bark gives less side effects than the aspirin itself. Acetylsalicylic acid (aspirin) was first obtained from the willow extract. In this case, aspirin may be more beneficial because willow bark has got desirable substances. Aspirin should be used only on prescription because long used can cause internal bleeding. Once in the body, salicin is cleaved in the liver to salicylic acid, which relieves pain, inflammation, and temperature.

Folk medicine also uses young leaves of willow, on the basis of which also make broths, infusions

ДОДАТОК А

УДК 61:615.1(043.2)
ББК 5:52.82
ISBN 978-985-21-0251-3

Актуальные проблемы современной
медицины и фармации - 2019

Mykhailyk D.
**RESEARCH ABOUT DEVELOPMENT
OF MEDICINAL DRUGS FROM WHITE WILLOW BARK**

*Scientific supervisor L. Vishnevskaya,
National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine*

There are about 12 thousand plants that have healing properties and are used in both traditional and folk medicine. In this case, medicinal plants are often combined with other techniques of treatment.

The use of plants as drugs has come from ancient times and is still playing a significant role in the arsenal of medicines in modern medicine. This is due to some of the benefits of phytotherapy compared with synthetic drugs. The interest in phytotherapy is a cause of changes in the age structure of the population: an increase in the elderly and the elderly who are usually suffering from some diseases that require long-term use of drugs and the risk of development of side effects should be small.

Herbal remedies play big sense in the prevention of diseases. No wonder, that absolutely healthy people are not present in our time, most of us are in so-called the third condition - between health and disease, on the verge of failure of adaptive mechanisms, that is, when the body needs an easily corrective action of the plant, normalizes slightly modified functions of the organism. It should be noted that the plants raw materials are a relatively cheaper and affordable source of medicinal products.

A special role phytotherapy plays in pediatric practice, because plants act softer and rarely give negative complications. Uncommon side effects can be explained by the fact that "Herbal medicine is a valuable biogenetic complex, which includes active substances-proteins, essential oils, trace elements, vitamins and more." It is believed that such a complex was formed in a living cell, therefore, it has a greater resemblance to the human body than an isolated, chemically pure active substance, therefore it is easier to assimilate and gives less side effects. It is believed that such a complex was formed in a living cell, therefore, it has a greater resemblance to the human body than an isolated, chemically pure active substance, therefore it is easier to assimilate and gives less side effects.

Taking into account the above, the object of our study was the willow white (*Salix alba*). White willow bark contains a large number of biologically active substances: glucose responsible for stress relief, metabolic processes, brain nutrition, flavonoids (about 2% catechins, flavones, flavonols, flavanones) produce antioxidant and anti-inflammatory effects, glycosides (3%) decrease the level of cholesterol affects the immune processes, tannins (about 12%) have anesthetic, anti-inflammatory effect, tannin (11% -12%) produces astringent effect, so the bark helps with diseases of the gastrointestinal tract.

Biologically active substances in the complex have hemostatic, antiseptic, diuretic action. They expand coronary vessels and reduce the rhythm of the heart, prevent the formation of blood clots, increase bronchial secretion, promote blood coagulation, have the ability to increase the allocation of pancreatic juice, have an antiviral effect.

Also *Salix alba* is used for urogenital system diseases, liver and spleen, bleeding. When applied externally helps with sweating, sore throat, has a bactericidal effect on the oral cavity during rinsing.

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний

Кафедра аптечної технології ліків

Ступінь вищої освіти магістр

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувачка кафедри аптечної
технології ліків

_____ Лілія ВИШНЕВСЬКА

« 30 » вересня 2021 р.

ЗАВДАННЯ

НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Діани МИХАЙЛИК

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Дослідження з вибору оптимального екстрагенту та режиму екстрагування верби білої кори », керівник кваліфікаційної роботи: Лілія ВИШНЕВСЬКА, д-р фарм.наук, проф. затверджений наказом НфаУ від «18» березня 2022 року № 103
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: квітень 2022 р.
 1. 3. Вихідні дані щодо кваліфікаційної роботи: об'єкт роботи – кора верби білої, модельні зразки рідких екстрактів верби білої
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): зміст; вступ; огляд літератури; об'єкти та методи досліджень; експериментальна частина; висновки.
- 5 Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): 7 таблиць, 6 рисунки.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання ви- дав	завдання прий- няв
1	Лілія ВИШНЕВСЬКА, завідувачка кафедри АТЛ	30.09.2021	30.09.2021
2	Лілія ВИШНЕВСЬКА, завідувачка кафедри АТЛ	25.10.2021	25.10.2021
3	Лілія ВИШНЕВСЬКА, завідувачка кафедри АТЛ	15.12.2021	15.12.2021

7. Дата видачі завдання: « 30 » вересня 2021 р.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Строк виконання етапів роботи	Примітка
1.	Формування напряму наукового дослідження	30.09.2021 18.10.2021	Виконано
2.	Огляд літератури	19.10.2021 31.10.2021	Виконано
3.	Вибір об'єктів і методів дослідження	01.11.2021 15.11.2021	Виконано
4.	Аналіз фармацевтичного ринку України щодо наявності лікарських засобів з корою верби білої	16.11.2021 30.11.2021	Виконано
5.	Теоретичне обґрунтування оптимального методу та параметрів технологічного процесу отримання екстракту з кори верби білої	01.12.2021 31.12.2021	Виконано
6.	Проведення фізико-хімічні та фармакотехнологічні досліджень отриманого рідкого екстракту верби білої кори	01.01.2022 27.02.2022	Виконано
7.	Обробка результатів та формування висновків	28.02.2022 - 27.03.2022	Виконано
8.	Оформлення списку використаних джерел	28.03.2022 - 07.04.2022	Виконано

Здобувач вищої освіти _____ Діана МИХАЙЛИК

Керівник кваліфікаційної роботи _____ Лілія ВИШНЕВСЬКА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 103
по Національному фармацевтичному університету
від 18 березня 2022 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти денної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2022 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Михайлик Діана Олегівна	Дослідження з вибору оптимального екстрагенту режиму екстрагування верби білої кори	Research on the selection of the optimal extractant and the mode of extraction of white bark willow	проф. Вишневська Л. І.	проф. Рубан О. А.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

Вірно: пров. фахівець деканату

Н. В. Фоменко

ВІДГУК
наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
Діани МИХАЙЛИК

на тему: «Дослідження з вибору оптимального екстрагенту та режиму екстрагування верби білої кори».

Актуальність теми. Використання лікарських засобів сучасною медициною зумовлено деякими перевагами фітотерапії в порівнянні з синтетичними лікарськими засобами. Інтерес до фітотерапії викликаний також зміною вікової структури населення: збільшення осіб похилого та старечого віку, які, як правило, страждають тими чи іншими захворюваннями при яких потрібне тривале застосування лікарських засобів і ризик розвитку побічних явищ при цьому повинен бути мінімальним. Особливу роль фітотерапія посідає в педіатричній практиці, тому що рослини рідше дають небажані ускладнення. Метою дослідження є отримання рідкого екстракту верби білої кори з можливістю подальшого його застосування у медицині та фармації.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Теоретично обґрунтовано розробку рідкого екстракту верби білої кори з перспективою подальшого його використання у клінічній практиці. Теоретичні та експериментальні дані магістерської роботи є підґрунтям для отримання нового засобу і розширення асортименту вітчизняних препаратів протизапальної дії. Матеріали роботи було представлено на наукових конференціях та опубліковано у 6 наукових працях

Оцінка роботи. У магістерській роботі Михайлик Діани самостійно проведено аналіз літературних джерел за тематикою наукової роботи, наведено стислу характеристику сучасних методів екстрагування лікарської рослинної сировини, експериментально обґрунтовано концентрацію етанолу при якій вилучається максимальна кількість біологічно активних речовин з кори верби білої.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Робота містить всі необхідні розділи, виконана якісно, відповідно до кваліфікаційних робіт магістра. Дана магістерська робота може бути представлена до захисту на засіданні Екзаменаційної комісії, а її автор заслуговує присвоєння кваліфікації «магістр з Фармації».

Науковий керівник,
д-р фарм. наук, проф. _____ Лілія ВИШНЕВСЬКА

«12» квітня 2022 р.

РЕЦЕНЦІЯ**на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності
226 Фармація, промислова фармація
Діани МИХАЙЛИК**

на тему: «Дослідження з вибору оптимального екстрагенту та режиму екстрагування верби білої кори».

Актуальність теми. Велике значення лікарські рослинні засоби відіграють у профілактиці захворювань. Оскільки абсолютно здорових людей у наш час немає, більшість з нас перебуває в т.зв. третьому стані - між здоров'ям і хворобою, на межі зриву адаптивних механізмів, тобто тоді, коли організм потребує легко корегувальної дії, рослини нормалізують злегка змінені його функції. Необхідно відзначити, що лікарська рослинна сировина є достатньо доступним джерелом отримання лікарських засобів.

Теоретичний рівень роботи. У роботі проведений аналіз літературних джерел, наведено загальна характеристику біологічно активних речовин та фармакотерапевтичних ефектів верби білої кори, що доводить перспективність її використання у медицині та фармації. Проведено бібліосемантичний аналіз історії вивчення саліцину, як природного аспірину та основної БАР верби білої, його хімічний склад та механізм дії. Наведено стисло характеристику сучасних методів екстрагування лікарської рослинної сировини: перколяції, реперколяції, циркуляційного екстрагування, мацерації та її модифікацій.

Пропозиції автора з теми дослідження. Експериментально обґрунтовано технологія отримання рідкого екстракту верби білої кори з можливістю подальшого його застосування у медицині та фармації.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Теоретичні та експериментальні дані магістерської роботи є підґрунтям для отримання нового засобу і розширення асортименту вітчизняних препаратів протизапальної дії.

Недоліки роботи. У роботі недостатньо висвітлено аналіз кожної фракції здрібненої кори верби та прогноз та подальшого їх використання.

Загальний висновок і оцінка роботи. Робота містить всі необхідні розділи, виконана якісно, відповідно до кваліфікаційних робіт магістра. Дана магістерська робота може бути представлена до захисту на засіданні Екзаменаційної комісії, а її автор заслуговує присвоєння кваліфікації «магістр з Фармації».

Рецензент

д-р фарм. наук, проф. _____ Олена РУБАН

«18» квітня 2022 р.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 8

« 27 » квітня 2022 року

м. Харків

онлайн-засідання кафедри

аптечної технології ліків

(назва кафедри)

Голова: завідувачка кафедри, професор Вишневська Л.І.

Секретар: асистент кафедри Зуйкіна Є. В.

ПРИСУТНІ:

Богуцька О. Є., Зуйкіна С. С., Зуйкіна Є. В., Ковальова Т. М., Коноваленко І. С.,
Крюкова А. І., Марченко М. В., Семченко К. В.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Про представлення до захисту кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти.

СЛУХАЛИ: проф. Вишневську Л. І. – про представлення до захисту до Експертної комісії кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти.

ВИСТУПИЛИ: Здобувача вищої освіти групи Фм17(5,0д)-01 спеціальності 226 Фармація, промислова фармація освітньої програми Фармація Діану Михайлик – з доповіддю на тему « Дослідження з вибору оптимального екстрагенту та режиму екстрагування верби білої кори » (науковий керівник проф. Вишневська Л. І.)

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова

Завідувачка кафедри, проф.

(підпис)

Лілія ВИШНЕВСЬКА

Секретар

асистент

(підпис)

Єлизавета ЗУЙКІНА

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Діана Михайлик до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Дослідження з вибору оптимального екстрагенту та режиму екстрагування верби білої кори».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Вікторія КУЗНЄЦОВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти 5 курсу 1 групи Діана МИХАЙЛИК рекомендується до захисту в Екзаменаційну комісію з кваліфікаційною роботою на тему «Дослідження з вибору оптимального екстрагенту та режиму екстрагування верби білої кори».

Керівник кваліфікаційної роботи _____ Лілія ВИШНЕВСЬКА
«12» квітня 2022 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Діана МИХАЙЛИК допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
аптечної технології ліків _____ Лілія ВИШНЕВСЬКА

«27» квітня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« 06 » червня 2022 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Світлана ГАРНА /