

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ ГЕЛЮ НА ОСНОВІ
ЗВІРОБОЮ ЗВИЧАЙНОГО ЕКСТРАКТУ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фс17(5,0д)-04

Спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Анастасія САЄНКО

Керівник: асистент кафедри аптечної технології ліків, к. фарм. н.

Анна КРЮКОВА

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри технології ліків

к. фарм. н., доцент Ганна ЮР'ЄВА

АНОТАЦІЯ

У науковій роботі наведено результати експериментальних робіт із розробки лікарського засобу у формі гелю на основі екстракту трави звіробою. Встановлено, що оптимальним екстрагентом для отримання звіробою звичайного екстракту рідкого є диметилсульфоксид. Для отриманого гелю встановлені показники якості відповідно до нормативної документації України. Гель на основі звіробою екстракту рекомендовано застосовувати при захворювання вен нижніх кінцівок.

Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел та доповнень. Загальний зміст роботи викладено на 46 сторінці машинописного тексту. Перелік літератури містить 51 джерел. Робота ілюстрована 12 таблицями та 15 зображеннями.

Ключові слова: звіробою трава, екстракт, гель, захворювання вен нижніх кінцівок

ANNOTATION

The scientific work presents the results of experimental work on the development of a drug in the form of a gel based on the extract of St. John's wort. It has been established that dimethyl sulfoxide is the optimal extractant for obtaining a common of St. John's wort extract. For the resulting gel, quality indicators are established in accordance with the regulatory documentation of Ukraine. A gel based on St. John's wort extract is recommended for use in diseases of the veins of the lower extremities.

Qualification work is set out on 46 pages of typewritten text, consists of an introduction, three chapters, a conclusion, a list of used literary sources and additions. The list of references contains 51 sources. The work is illustrated with 12 tables and 15 figures.

Key words: St. John's wort extract, extraction process, gel, lower extremity vein disease

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1 АКТУАЛЬНІСТЬ СТВОРЕННЯ ЕКСТРАКЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ ЗВІРОБОЮ ЗВИЧАЙНОГО ТРАВИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	7
1.1 Загальна характеристика сировини звіробою звичайного.....	7
1.2 Основні фактори, що впливають на процес екстрагування лікарської рослинної сировини	9
1.3 Застосування поверхнево-активних речовин, як допоміжних речовин при створенні м'яких лікарських форм.....	12
1.4 Створення м'яких лікарських форм на основі рослинних екстрактів.....	13
Висновки до розділу 1.....	13
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	17
2.1 Об'єкти дослідження.....	17
2.2 Методи дослідження.....	18
Висновки до розділу 2.....	22
РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ГЕЛЮ НА ОСНОВІ ЗВІРОБОЮ ЗВИЧАЙНОГО ТРАВИ ЕКСТРАКТУ	23
3.1 Дослідження оптимальних умов одержання звіробою трави екстракту	23
3.2 Розробка складу гелю на основі витягів із звіробою звичайного.....	35
3.3 Розробка технології отримання гелю на основі витягів із звіробою ...	39
3.4 Контроль якості гелю на основі витягів із звіробою звичайного.....	41
Висновки до розділу 3.....	44
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	45
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	47

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

БАР	– біологічно активні речовини
ДМСО	– диметилсульфоксид
ДФУ	– Державна Фармакопея України
ЛП	– лікарський препарат
ЛРС	– лікарська рослинна сировина
ПАР	– поверхнево-активна речовина
ПГ	– пропіленгліколь -1,2
ПЕО	– поліетиленоксид

ВСТУП

Актуальність теми.

У фармацевтичній практиці все більш широко застосовуються рослинні препарати, що представляють собою індивідуальні речовини або їх суміші, отримані з лікарської рослинної сировини. Це пов'язано з широким спектром фармакологічної активності та низькою токсичністю більшості фітопрепаратів. Незважаючи на широкий розвиток виробництва синтетичних лікарських засобів, лікарські засоби рослинного походження продовжують займати значне місце в сучасній медицині. Крім того, лікарські засоби на основі рослинних біологічно активних речовин (БАР) в меншій мірі викликають розвиток толерантності у хворих. Для профілактики та лікування багатьох захворювань представляється перспективним використання препаратів, що містять максимально повну суму БАР лікарських рослин, здатних надавати на організм комплексний вплив.

Метою даної роботи є отримання звіробою звичайного екстракту рідкого та розробка на його основі лікарського засобу у формі гелю.

Для досягнення поставленої мети були визначені такі завдання:

- провести аналіз літературних даних щодо використання звіробою звичайної трави у фармації;
- систематизувати основні фактори, що впливають на процес екстрагування лікарської рослинної сировини;
- дослідити оптимальні умови екстракції звіробою трави у присутності ПАР та розробити технологію одержання екстракту рідкого трави звіробою;
- провести контроль якості отриманого екстракту рідкого трави звіробою звичайного;
- на основі одержаного екстракту розробити склад лікарського засобу у вигляді гелю;
- розробити технологію одержання та технологічну блок-схему гелю на основі звіробою екстракту за розробленим складом;

- провести контроль якості отриманого гелю, який рекомендовано застосовувати при захворюваннях вен нижніх кінцівок.

Предмет дослідження.

Екстракція біологічно активних речовин звіробою трави у присутності поверхнево активних речовин, розробка оптимальної основи для отримання гелю на основі екстракту звіробою.

Об'єктами дослідження є активні компоненти: звіробою звичайного трава, звіробою звичайного трави екстракт рідкий; допоміжні речовини: ДМСО, ПЕО 400, ПГ-1,2, карбопол Ultrez 21.

Методи дослідження.

У процесі дослідження були використані наступні методи: загальнонаукові (аналіз та структурування літературних даних), фізико-хімічні (УФ-спектрофотометрія) та математичні (статистична обробка результатів).

Практичне значення отриманих результатів.

Розроблено склад та технологію отримання гелю на основі звіробою екстракту, що рекомендовано застосовувати при захворюваннях вен нижніх кінцівок.

Елементи наукових досліджень.

Встановлено, що використання розчинів ПАР, як екстрагентів, мають високу екстрагуючу здатність по відношенню до флавоноїдів і гіперіцинів. Доведено доцільність одержання м'яких лікарських форм основі отриманих екстрактів.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.

Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел та доповнень. Зміст роботи викладено на 45 сторінках машинописного тексту. Перелік літератури містить 50 джерел. Робота ілюстрована 12 таблицями та 15 зображеннями.

РОЗДІЛ 1

АКТУАЛЬНІСТЬ СТВОРЕННЯ ЕКСТРАКЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ ЗВІРОБОЮ ЗВИЧАЙНОГО ТРАВИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Загальна характеристика сировини звіробою звичайного

Звіробій звичайний (*Hypericum perforatum* L.) – багаторічна трав'яниста рослина, родини звіробійних (*Hypericaceae*), заввишки 30-100 см. Стебла гладенькі, круглі з двома поздовжніми ниткоподібними ребрами, вгорі гіллясті. Листки супротивні, сидячі, еліптичні або довгасто-яйцевидні, цільно крайні з численними просвечиваючимися світлими і чорними точками. Плід - 3-гніздова коробочка [7, 30]. Зовнішній вигляд лікарської рослинної сировини (ЛРС) звіробою звичайного наведено на рис. 1.1.



Рис.1.1. Зовнішній вигляд лікарської рослинної сировини звіробою звичайного

У траві звіробою звичайного міститься багатий комплекс ліпофільних і полярних біологічно активних речовин (БАР): похідні хлорофілу, каротиноїди,

флавоноїди, конденсовані антраценпохідні, дубильні речовини поліфенольної природи. Основну частину ліпофільних сполук, що входять до складу трави звіробою, складають пігменти – каротиноїди та хлорофіли, які мають високу регенеративну активність. Дослідження хімічного складу БАВ, що входять до складу звіробою, показали, що в ньому міститься до 55 % каротиноїдів, близько 50 % вітаміну С, флавоноїди, нікотинова кислота, вітамін Р і РР, ефірні масла, похідні антрацену, дубильні речовини, значна кількість хлорофілу [8, 36].

Основним компонентом серед флавонолових глікозидів є гіперозид. Ряд авторів повідомляють, що виділення та вивчення ізокверцитрину ускладнене через його дуже близькі властивості з гіперозидом. Всі досліджені види звіробою містять кверцетин і деякі з його глікозидів. Найбільш широко поширений є рутин [10, 49]. Структурні формули основних БАВ звіробою звичайного наведено на рис. 1.2.

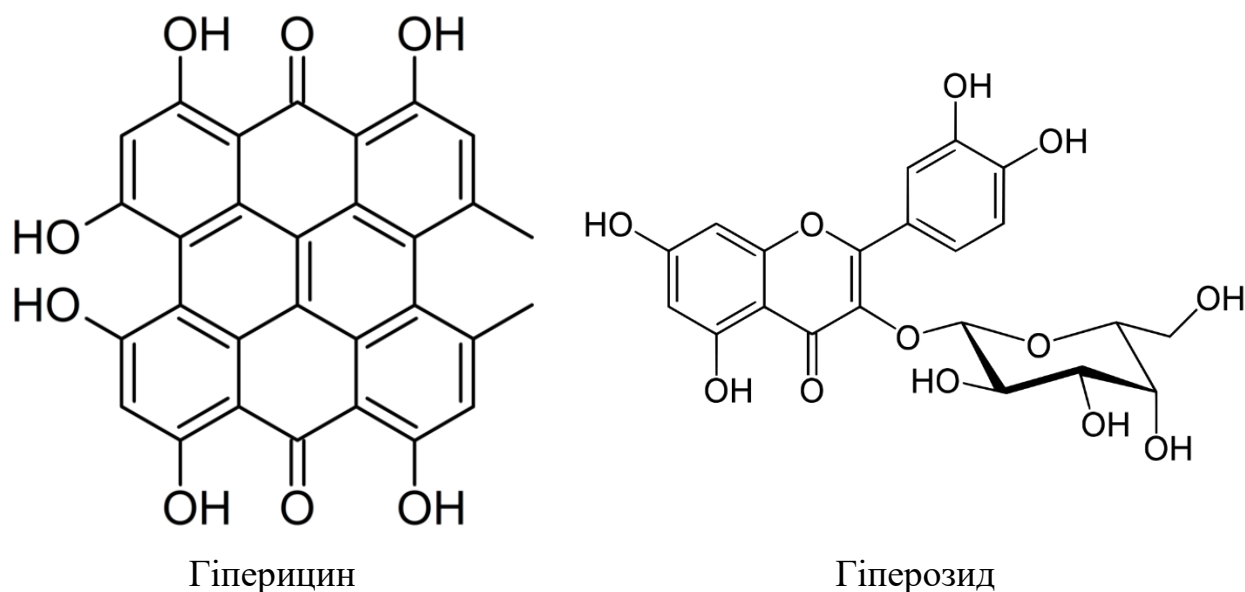


Рис. 1.2. Структурні формули основних БАВ звіробою звичайного

Одним з показників якості трави та квітів звіробою звичайного є кількісний вміст у траві та квітах конденсованих антраценпохідних, що входять до складу глікозидів, виділених з різних видів звіробою (гіперіцин). Завдяки

наявності конденсованих антраценпохідних, що обумовлюють антибактеріальну активність, сировина звіробою застосовуються як протизапальний, в'язучий та антисептичний засіб при запальних захворюваннях кишечника, колітах, стоматитах. Масляний екстракт використовується при виразці шлунка [25, 31].

1.2. Основні фактори, що впливають на процес екстрагування лікарської рослинної сировини

Процес екстрагування належить до масообмінних, і визначається молекулярної дифузіїєю, масовіддачею, масопередачею. При екстрагуванні лікарської рослинної сировини масопередача відбувається у системі тверде, тіло – рідина. Граничним станом масообміну є досягнення динамічної рівноваги концентрацій речовини в двох фазах. Перенесення речовин в екстрагент здійснюється молекулярної дифузіїєю, обумовленої хаотичним рухом молекул за градієнтом концентрації [13, 14].

Для екстрагування висушеної ЛРС виділяють наступні стадії:

- *Змочування частинок рослинної сировини.*
- *Проникнення екстрагента до сировини.*
- *Розчинення речовин рослинної сировини.*
- *Масообмін крізь пористі клітинні мембрани.*
- *Масообмін речовини від поверхні матеріалу до екстрагенту [17, 22].*

При виборі умов проведення екстрагування лікарської рослинної сировини необхідно враховувати ряд факторів, що впливають на цей процес [1, 9, 37]:

1. *Різниця концентрацій у сировині та в екстрагенті.*
2. *Розмір і характер подрібнення лікарської рослинної сировини.*
3. *Анатомічна будова рослинного матеріалу [3].*
4. *Температурний режим.*
5. *Тривалість процесу екстракції [2, 29].*

6. Природа екстрагенту.

Вибір екстрагенту грає дуже важливу роль в технології фітопрепаратів. До екстрагентів у хіміко-фармацевтичній промисловості висуваються такі вимоги:

- вибірковість по відношенню до вилучених речовин, тобто екстрагент повинен добре витягувати діючі речовини із сировини та практично не витягувати баластні речовини;
- фармакологічна індиферентність (якщо в подальшому екстрагент не видаляється);
- хімічна індиферентність;
- зручність в застосуванні з точки зору техніки безпеки;
- екстрагент повинен добре змочувати рослинний матеріал;
- дешевизна, доступність.

На жаль, в даний час немає екстрагентів повністю задовольняють всім вище перерахованим вимогам.

Тип екстрагенту, що застосовується для екстрагування певної групи речовин, відіграє вирішальну роль. Розглядаючи ступінь гідрофільності речовин, що екстрагуються з рослин, їх можна умовно розділити на розчинні у полярних розчинниках – гідрофільні, розчинні у малополярних розчинниках – змішаної групи і розчинні у неполярних розчинниках – гідрофобні.

Вибір екстрагенту для екстрагування залежить від ступеня гідрофільності речовин, що екстрагуються. Тут використовується відоме правило – подібне розчиняється у подібному. Речовини полярні, з високим значенням діелектричної постійної, добре розчинні у полярних розчинниках. Речовини неполярні, з малим значенням діелектричної постійної, розчинні у неполярних розчинниках [39, 42].

7. Гідродинаміка шару рослинного матеріалу [41, 44].

8. В'язкість екстрагенту [27].

Типову блок-схему розробки фітопрепаратів наведено на рис. 1.3.

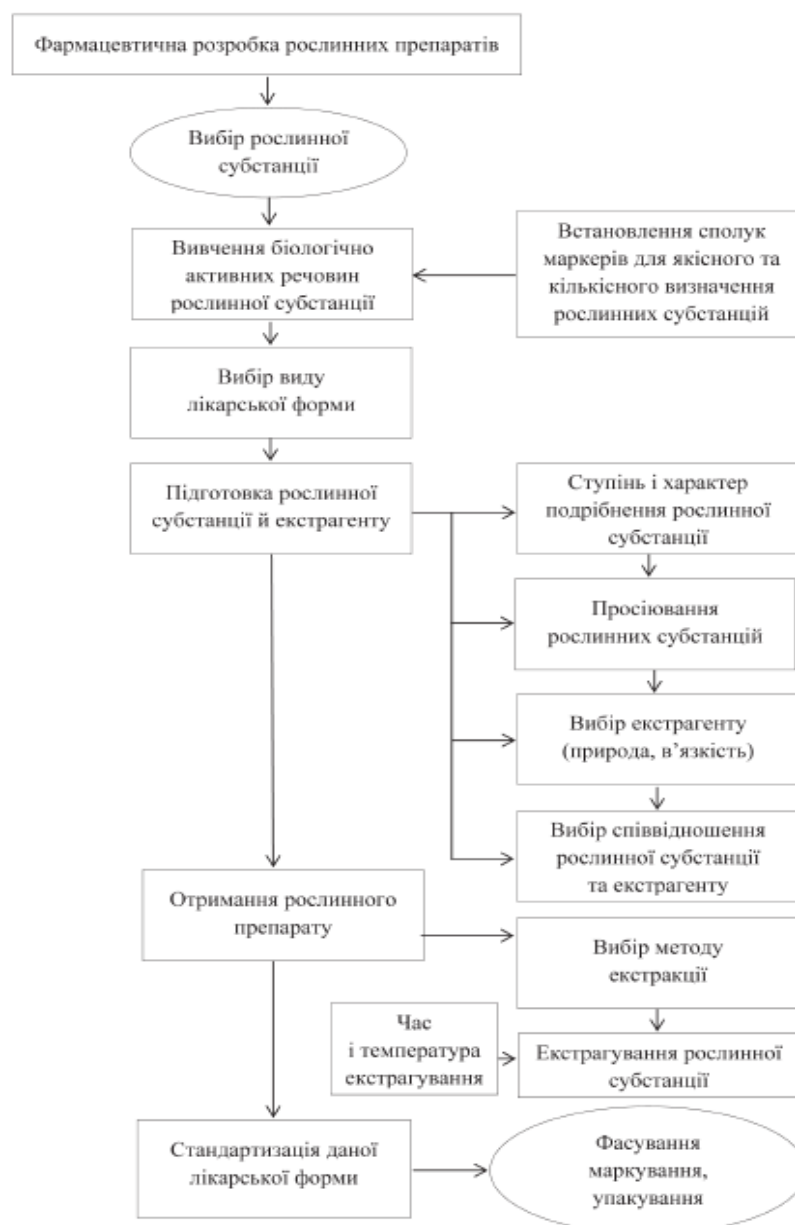


Рис. 1.3. Типова блок-схема фармацевтичної розробки рослинних препаратів

1.3. Застосування поверхнево-активних речовин, як допоміжних речовин при створенні м'яких лікарських форм

Для зменшення поверхневого натягу на межі поділу фаз до екстрагенту вводять поверхнево-активні речовини (ПАР), що в деяких випадках істотно прискорює процес екстракції. Це пояснюється тим, що поліпшується

змочуваність рослинних клітин, збільшується поверхня розчинника та глибина його проникнення у клітини рослинного матеріалу, а також, ймовірно, прискорюється ще ряд фізико хімічних процесів [43, 46].

ПАР класифікують за різними ознаками. Так, існують ПАР водорозчинні та жиророзчинні. За здатністю молекул диссоціювати на іони, ПАР поділяють на два великі класи: іоногенні і неіоногенні [48].

Низкою авторів встановлено, що ПАР значно прискорюють процес екстракції алкалоїдів, глікозидів, ефірних масел і інших речовин з рослинної сировини. Було показано, що під впливом розчинів ПАР при екстракції ефірних масел з рослин знижується поверхневий натяг води і полегшується процес просочення, змочування і набухання рослинної сировини. Також було показано збільшення виходу рутина при екстракції з бутонів софори японської при використанні розчинів ПАР (аніонні, катіонні і неіоногенні) у різних концентраціях [21, 45]. Як відомо, до ПАР відносяться органічні сполуки, в молекули яких входять одночасно і полярні групи (наприклад, -ОН, -СООН, -NH), і неполярні (молекули таких речовин є дифільні).

У переважній більшості випадків при додаванні до екстрагенту невеликої кількості ПАР (близько 0,01% - 0,1%) спостерігається поліпшення процесу екстракції або за рахунок збільшення кількості матеріалу, що екстрагується речовини, або за рахунок того, що повнота вилучення досягається при меншому обсязі екстрагента. Таким чином, виникає істотна економія в часі, енергії і матеріалах.

Неіоногенні ПАР надають значний вплив на вихід глікозидів. Наприклад, 1% водним розчином твін-80 вилучається з листя алое 98% глікозидів замість 60%, екстрагованих при водній екстракції.

Таким чином, встановлено, що катіонні та неіоногенні поверхнево активні речовини покращують процес екстракції, аніонні ПАР непридатні для прискорення екстракції, оскільки в їх присутності алкалоїди, наприклад,

осідають. У ряді випадків додавання ПАР до екстрагенту не прискорює процес екстракції через наявності природних ПАР в рослинній сировині.

1.4. Створення м'яких лікарських форм на основі рослинних екстрактів

Лікарські засоби з використанням субстанцій рослинного походження можуть використовуватися практично у всіх напрямках медицини. Раціональне використання вітчизняної лікарської рослинної сировини та створення лікарських засобів з максимальним вмістом БАР, у тому числі екстрактів, є перспективним напрямом фармацевтичної науки.

Проте розвиток цього науково-практичного напрямку пов'язано з певними труднощами: субстанції рослинного походження містять різні за фізико-хімічними властивостями групи сполук, що мають фармакологічну активність і вимагають особливих умов виробництва: температурного режиму, природи розчинника, відповідної апаратури. Оптимальний вибір композицій рослинних екстрактів, використання для них різних допоміжних речовин, а також конструювання раціональної технологічної схеми виробництва значно розширюють терапевтичні можливості застосування екстрактів.

Щодо лікарських форм, які можуть бути розроблені з використанням екстрактів, особливої уваги заслуговують м'які лікарські форми.

У м'яких лікарських формах допоміжні речовини становлять понад 90 % і регулюють всі основні властивості, зокрема повноту, швидкість всмоктування та фармакологічну активність лікарських речовин [23].

Допоміжні речовини при виготовленні м'яких лікарських форм вибирають з урахуванням області призначення та тривалості застосування препарату, його ефективності та безпеки, біодоступності лікарської речовини, сумісності ЛХ та

ВР, технології виготовлення ЛФ, реологічних властивостей, фізико-хімічної, хімічної та мікробіологічної стабільності, а також терміну зберігання [14, 39].

В даний час при виробництві м'яких лікарських форм використовується велика кількість найменувань допоміжних речовин (таблиця 2) [4, 5]. Більшість їх включено до Державної фармакопеї України та Європейської фармакопеї. Також значна частина допоміжних речовин контролюється за ГОСТ та ТУ, у яких зазвичай відсутня вказівка про можливість застосування цієї речовини у фармацевтичній технології. Контроль якості допоміжних речовин здійснюється за нормативною документацією [37].

Технологія емульсійних мазей (кремів) тісно пов'язана з правильним вибором відповідних емульгаторів. Емульсійні основи завдяки своїй своєрідній структурі дають можливість вводити лікарські речовини як у водну, так і в масляну фазу. Як емульгатори у виробництві емульсій типу масло/вода широко застосовується воску, що емульгують. Під воском мають на увазі зазвичай, ліпофільні речовини, тверді при кімнатній температурі (25°C), з оборотною зміною стану тверда речовина/рідина, що має температуру плавлення більше або дорівнює 30°C, яка може доходити до 200°C [22, 49, 56].

Щодо гелів роблять різницю між водними гелями, безводними гелями і гелями, що мають низький вміст води, які складаються з набухають гелеутворюючих допоміжних речовин (рис. 1.4) [56].



Рис. 1.4. Класифікація гелеутворювачів

У фармацевтичній технології для приготування гелів найбільш широко використовують синтетичні високомолекулярні полімери акрилової кислоти, зшиті аліловим ефіром сахарози, які у провідних фармакопеях (USP, ЄФ) називають карбомерами (Carbomer). Це дрібнодисперсні порошки білого кольору, що складаються з частинок розміром 2-7 мкм. Вони добре диспергуються у воді з утворенням кислих колоїдних розчинів, що мають низьку структурну в'язкість, які після нейтралізації перетворюються на гелі з високою структурною в'язкістю. Для нейтралізації карбомерів використовують різні підстави. З неорганічних – гідроксид натрію, а з органічних триетаноламін [4, 16, 48, 56].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Одним з найбільш широко використовуваних лікарських рослин, як в народній, так і в науковій медицині при різних захворюваннях є звіробій звичайний (*Hypericum perforatum L.*). Завдяки наявності конденсованих антраценпохідних, що обумовлюють антибактеріальну активність, сировина звіробою застосовуються як протизапальний, в'язучий та антисептичний засіб.
2. Для екстрагування висушеної ЛРС виділяють наступні стадії: змочування частинок рослинної сировини; проникнення екстрагента до сировини; розчинення речовин рослинної сировини; масообмін крізь пористі клітинні мембрани; масообмін речовини від поверхні матеріалу до екстрагенту.
3. Лікарські засоби з використанням субстанцій рослинного походження можуть використовуватися практично у всіх напрямках медицини. Рациональне використання вітчизняної лікарської рослинної сировини та створення лікарських засобів з максимальним вмістом БАР, у тому числі екстрактів, є перспективним напрямом фармацевтичної науки.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Об'єкти дослідження

Для проведення даного дослідження було використано сировину звіробою звичайного (*Hyperici herba*) – цілі або фрагментовані, висушені квітучі верхівки *Hypericum perforatum L.*, зібрані під час цвітіння. Вміст: не менше 0.08 % суми гіперіцинів, у перерахунку на гіперіцин ($C_{30}H_{16}O_8$; М.м. 504.4) і суху сировину; не менше 1.2 % флавоноїдів, у перерахунку на гіперозид ($C_{21}H_{20}O_{12}$; М.м. 464.4) і суху сировину [5].

Допоміжні речовини:

Під час розробки матричної настойки гамамелісу віргінського, а також гелю на її основі було використовувано низку допоміжних речовин, які забезпечують фізичну, хімічну і мікробіологічних стабільність продукту протягом встановленого проміжку часу [33, 34].

Вода очищена (*Aqua purificata*) – прозора, безбарвна рідина без смаку і запаху. Бутто-формула: H_2O ; молекулярна маса: 18,02; рН – 5,0 - 7,0. Метод отримання – дистиляція із води питної.

Етанол (96 %) (*Ethanolum 96 %*) – прозора, безбарвна, летка, легкозаймиста, гігроскопічна рідина. Брутто-формула: C_2H_6O ; молекулярна маса: 46,07; вміст: не менше 95,1 % (об/об), 92,6 % (м/м) і не більше 96,9 % (об/об), (95,2 % (м/м) при температурі 20 °С, розрахована з відносних густин із використанням алкоголеметричних таблиць.

Пропіленгліколь-1,2 – безбарвна прозора в'язка рідина солодкуватого смаку, без відчутного запаху. Змішується з водою, 95% спиртом і хлороформом у будь-яких співвідношеннях. Продукт гідратації окису пропілену. Гігроскопічна.

Поліетиленоксид-400 – Безбарвна або зі слабким жовтуватим відтінком прозора в'язка рідина зі слабким характерним запахом. Легко розчиняється у воді, ацетоні, 95% спирті, практично не розчиняється в ефірі. Гігроскопічна.

Диметилсульфоксид – є продуктом окислення диметилсульфіду. Гігроскопічна, прозора рідина без кольору та запаху. Температура плавлення 18,45 ° С, температура кипіння 189 ° С. Змішується у всіх співвідношеннях з водою, 95% етанолом, ацетоном і ефіром, не змішується з гексаном.

Карбомер Ultrez 21– білі або майже білі, пухкі, гігроскопічні порошки, високомолекулярні поперечнозшиті полімери акрилової кислоти з поліалкенілефірами цукрів або поліспиртів. Містять не менше 56% і не більше 68% карбоксильних груп (-COOH) в перерахунку на суху речовину. При диспергування набухають у воді і інших полярних розчинниках. Для отримання в'язкого прозорого гелю розчини карбомерів вимагають нейтралізації, наприклад розчином триетаноламіну.

Триетаноламін – прозора, в'язка, безбарвна або злегка жовтувата рідина, дуже гігроскопічна, зі слабким запахом аміаку. Брутто-формула: $C_6H_{15}NO_3$; молекулярна маса: 149,2. Зміст: 99,0% (м / м) до 103,0% (м / м) в перерахунку на безводну речовину. Змішується з водою і етанолом, розчинний в метіленхлориде; відносна щільність при 20 °С 1,120 - 1,130 г / см³. Застосовується у виробництві лікарських засобів у формі гелів, кремів, як нейтралізатор карбополу.

2.2 Методи дослідження

Методика 1. Кількісний вміст суми гіперіцинів, у перерахунку на гіперіцин.

Випробовуваний розчин. 0.800 г здрібненої на порошок сировини (500) (2.9.12) поміщають у круглодонну колбу місткістю 100 мл, додають 60 мл суміші вода Р - тетрагідрофуран Р (20:80), перемішують за допомогою магнітної мішалки та кип'ячать у водяній бані при температурі 70 °С зі зворотним холодильником протягом 30 хв. Одержану суміш центрифугують при 700 г

протягом 2 хв і надосадову рідину переносять у колбу місткістю 250 мл. Залишок за допомогою 60 мл суміші *вода Р - тетрагідрофуран Р (20:80)* кількісно переносять у ту саму круглодонну колбу місткістю 100 мл, знову нагрівають зі зворотним холодильником протягом 30 хв, центрифугують при 700 г протягом 2 хв, надосадову рідину об'єднують з екстрактом у колбі місткістю 250 мл і упарюють насухо. До одержаного залишку додають 15 мл *метанолу Р* і за допомогою ультразвуку переносять у мірну колбу місткістю 25 мл. Колбу місткістю 250 мл обполіскують метанолом Р, промивну рідину поміщають у ту саму мірну колбу місткістю 25.0 мл, доводять тим самим розчинником до об'єму 25.0 мл і знову центрифугують. 10 мл надосадової рідини фільтрують крізь шприцевий фільтр (0.2 мкм), відкид аючи перші 2 мл фільтрату. 5.0 мл одержаного фільтрату помішають у мірну колбу і доводять *метанолом Р* до об'єму 25.0 мл.

Компенсаційна рідина: метанол Р.

Вимірюють оптичну густина (2.2.25) випробовуваного розчину за довжини хвилі 590 нм відносно компенсаційного розчину.

Вміст суми гіперіцинів, у перерахунку на гіперіцин, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{A \times 125}{m \times 870}$$

де:

A — оптична густина випробовуваного розчину за довжини хвилі 590 нм,

m — маса наважки випробовуваної сировини, у грамах.

Використовують питомий показник поглинання гіперіцину, що дорівнює 870.

Методика 2. Кількісний вміст суми флавоноїдів, у перерахунку на гіперозид.

Вихідний розчин. 0.300 г здрібненої на порошок сировини (500) (2.9.12) поміщають у круглодонну колбу місткістю 100 мл, додають 1 мл розчину 5 г/л *гексаметилентетраміну Р*, 20 мл *ацетону Р* і 2 мл *хлористоводневої*

кислоти P1, кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30 хв і фільтрують крізь тампон із вати у колбу місткістю 100 мл. Тампон із вати додають до залишку у круглодонну колбу та екстрагують 2 порціями, по 20 мл кожна, *ацетону P*, кожний раз проводячи кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 10 хв, охолоджують до кімнатної температури, фільтрують кожний витяг крізь тампон із вати у колбу. Одержані охолоджені об'єднані ацетонові витяги фільтрують крізь паперовий фільтр у мірну колбу, доводять об'єм розчину *ацетоном P* до 100 мл, обполіскуючи колбу та паперовий фільтр. 20.0 мл одержаного розчину поміщають у ділильну лійку, додають 20 мл *води P* і струшують суміш із 15 мл *етилацетату P*, а потім із 3 порціями, по 10 мл кожна, *етилацетату P*. Одержані етилацетатні витяги об'єднують у ділильній лійці, промивають 2 порціями, по 50 мл кожна, *води P*, фільтрують над 10 г *натрію сульфату безводного P* у мірну колбу та доводять об'єм розчину *етилацетатом P* до 50.0 мл.

Випробовуваний розчин. До 10.0 мл вихідного розчину додають 1 мл алюмінію хлориду реактиву *P* і доводять розчином 5 % (об/об) *оцтової кислоти льодяної P* у *метанолі P* до об'єму 25.0 мл.

Компенсаційний розчин. 10.0 мл вихідного розчину доводять розчином 5 % (об/об) *оцтової кислоти льодяної P* у *метанолі P* до об'єму 25.0 мл.

Оптичну густина (2.2.25) випробовуваного розчину вимірюють через 30 хв після приготування за довжини хвилі 425 нм відносно компенсаційного розчину.

Вміст флавоноїдів, у перерахунку на гіперозид, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$\frac{A \times 1.25}{m},$$

де:

A — оптична густина випробовуваного розчину за довжини хвилі 425 нм,

m — маса наважки випробовуваної сировини, у грамах.

Використовують питомий показник поглинання гіперозиду, що дорівнює 500.

Методика 3. Визначення сухого залишку екстрактів (2.8.16). 5.0 мл матричної настойки поміщають у плоскодонну чашку або бюкс діаметром близько 50 мм і заввишки близько 30 мм. Випарюють насухо на водяній бані та сушать у сушильній шафі при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 3 год. Охолоджують в ексікаторі над *фосфором (V) оксидом Р* і зважують. Результат виражають у вагових відсотках або у грамах на літр [4].

Методика 4. Сторонні домішки. Відбір проб і пробопідготовка висушеної ЛРС проводили відповідно до вимог статті «*Лікарська рослинна сировина: відбір проб і пробопідготовка*» (2.8.20). Визначення сторонніх домішок у ЛРС проводили за загальноприйнятою методикою ДФУ 2.0 «Сторонні домішки в лікарській рослинній сировині» (2.8.2).

Методика 5. Втрата в масі при висушуванні. Визначення цього показнику якості для ЛРС проводили відповідно до вимог статті ДФУ 2.0 «*Втрата в масі при висушуванні*» (2.2.32).

Методика 6. Статистична обробка результатів. Результати проведених досліджень були оброблені методом математичної статистики відповідно до вимог монографії ДФУ 5.3 «*Статистичний аналіз результатів біологічних випробувань та тестів*» та 5.3.N.1 «*Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту^N*», для обробки результатів використовували програму Statistica 8.0. [24].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Наведені фізико-хімічні властивості діючих та допоміжних речовин, що використовуються при визначенні оптимальних умов екстракції звіборою трави та розробки гелю на основі отриманого екстракту.
2. Зазначені фізико-хімічні та фармако-технологічні методи, що були використані при розробці та контролі якості отриманого звіробою звичайного екстракту рідкого та гелю на його основі.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ГЕЛЮ НА ОСНОВІ ЗВІРОБОЮ ЗВИЧАЙНОГО ТРАВИ ЕКСТРАКТУ

3.1. Дослідження оптимальних умов одержання звіробою трави екстракту

З метою дослідження оптимальних умов екстракції звіробою трави, нами були визначенні основні показники якості подрібненої сировини (постачальник фітомаркет «Світ трав», Україна, що використовується у дослідженні. В процесі використовували методи, що зазначені у нормативній документації України [23, 24], отримані результати приведено у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Результати вхідного контролю сировини звіробою (n = 5)

№	Досліджуваний показник	Отримані результати, %
1.	Питома маса, г/см ³	1,11±0,21
2.	Об'ємна маса, г/см ³	0,36±0,14
3.	Насипна маса, г/см ³	0,26±0,18
4.	Пористість	0,68±0,13
5.	Порізність	0,56±0,11
6.	Вільний об'єм шару сировини	0,86±0,14
7.	«Втрата в масі при висушуванні»	8,45±0,19
8.	«Загальна зола»	6,27±0,22
9.	«Зола, нерозчинна в хлористоводневій кислоті»	1,26±0,18

Як правило, екстракцію БАР полярної природи, проводять водно-етанольними або етанольними розчинами. Однак, слід зазначити, що введення до рецептури м'яких лікарських форм етанолу не є раціональним. Це факт пов'язано з летючістю та фармакологічною дією розчинника. Беручи до уваги це факт, актуальним є проведення досліджень з визначення екстрактивної здатності

нелетких полярних розчинників. Нами обрано розчинники, що входять до складу ЛЗ, в якості пенетраторов БАР, розчинників активних інгредієнтів, консистентних добавок, емоментів, регуляторів водного балансу: диметилсульфоксид (ДМСО), поліетиленоксид (ПЕО), пропіленгліколь -1,2 (ПГ) епідермісу [16, 18, 47].

Умови проведення екстракції:

- наважку подрібненої сировини вміщують у колбу об'ємом 100 мл та додають 50,0 мл відповідного екстрагенту;
- екстрагують сировину на водяній бані (60 °С) при постійному перемішуванні;
- час екстракції – дві години;
- охолоджують, віджимають та фільтрують крізь паперовий фільтр.

Для отриманих екстрактів проводили визначення кількісного вмісту основних груп діючих речовин, зокрема суми флавоноїдів та суми гіперіцинів у відповідності до вимог ДФУ 2.0. [12, 19].

Рецептура екстрагентів, що були використані у процесі екстракції звіробою трави та отримані результати визначення якості отриманих екстрактів наведені у таблиці 3.2.

Згідно з даними, що наведені у таблиці 3.2. встановлено, що екстракційна здатність залежить від кількісного вмісту водної фази в екстрагенті.

Розчини ПГ-1,2 проявляють екстракційну здатність по відношенню до флавоноїдів і гіперіцинів, близьку до екстракційної здатності водно-етанольних розчинів. Ступінь екстракції по відношенню до гіперіцинів монотонно зростає в міру збільшення вмісту ПГ-1,2 в екстрагенті, досягаючи для ПГ-1,2 (100%) величини, у 6 разів більшою у порівнянні з екстракцією гарячою водою. По відношенню до флавоноїдів склад суміші ПГ-1,2 з водою має синергічний оптимум: найбільша ступінь екстракції флавоноїдів спостерігається для 60-70% розчинів ПГ-1,2.

Таблиця 3.2

**Результати визначення кількісного вмісту основних груп БАВ в
отриманих екстрактах**

№	Розчинник і його кількість зміст в екстрагенті, %					Кількісний вміст БАВ, %	
	ПГ-1,2	ПЕО-400	ДМСО	Етанол	Вода очищена	Кількісний вміст суми гіперичинів, у перерахунку на гіперичин, %	Кількісний вміст суми флавоноїдів, у перерахунку на гіперозид, %
1	2	3	4	5	6	7	8
1	0	-	-	-	100	0,65±0,03	0,06±0,01
2	30	-	-	-	70	1,25±0,01	0,80±0,02
3	40	-	-	-	60	1,52±0,02	1,40±0,01
4	60	-	-	-	40	2,10±0,01	1,90±0,02
5	70	-	-	-	30	2,45±0,02	1,70±0,01
6	80	-	-	-	20	2,75±0,02	1,10±0,01
7	100	-	-	-	0	3,74±0,01	1,30±0,03
1	-	30	-	-	70	2,22±0,02	1,40±0,02
2	-	40	-	-	60	3,04±0,02	1,80±0,01
3	-	60	-	-	40	3,63±0,01	1,80±0,02
4	-	70	-	-	30	4,18±0,02	1,80±0,01
5	-	80	-	-	20	4,55±0,01	1,40±0,02
6	-	90	-	-	10	3,37±0,03	1,60±0,01
7	-	100	-	-	0	0,43±0,01	0,05±0,03
1	-	-	30	-	70	0,99±0,02	1,80±0,03
2	-	-	40	-	60	1,20±0,01	2,10±0,01
1	2	3	4	5	6	7	8
3	-	-	60	-	40	1,70±0,02	2,70±0,01
4	-	-	70	-	30	1,95±0,01	3,01±0,03

5	–	–	80	–	20	2,20±0,01	3,10±0,01
6	–	–	100	–	0	2,61±0,03	3,30±0,02
1	–	–	–	30	70	1,73±0,02	2,71±0,01
2	–	–	–	40	60	2,05±0,01	2,80±0,02
3	–	–	–	60	40	2,42±0,03	2,80±0,01
4	–	–	–	70	30	2,51±0,01	2,95±0,02
5	–	–	–	80	20	0,87±0,03	2,04±0,02

У випадку з ПЕО-400 найбільша ступінь екстракції флавоноїдів досягається у широкому інтервалі співвідношень – від 30 до 80% ПЕО-400 у суміші з водою. При цьому ПЕО-400 (100%) практично не витягує ні флавоноїди, ні гіперіцини. Мабуть, це пояснюється високою в'язкістю та молекулярною масою олігомеру, що ускладнює дифузію ПЕО-400 у клітку та десорбції БАР. За ефективністю екстракції гіперіцинів водні розчини ПЕО (70-80% ПЕО) перевершують інші досліджені екстрагентів, у тому числі водно-спиртові розчини.

ДМСО як екстрагент проявляє монотонне зростання екстракційної здатності по відношенню до флавоноїдів і гіперіцинів по мірі збільшення його концентрації у водних розчинах і мабуть, це пояснюється високими розчинювальними властивостями ДМСО, а також його здатністю дифундувати у клітку і десорбувати БАР. Однак характер сольватації рослинної сировини та десорбції БАР з рослинної субстрату для ДМСО мають інший характер, ніж для спиртів, тому що ДМСО належить до розчинників. Тому сумарна екстракційна здатність ДМСО не перевищує показники для водних розчинів ПГ-1,2 та ПЕО-400.

При екстракції сировини суміші ПГ і ПЕО-400 з водою, максимальний ступінь вилучення спостерігається при екстракції сумішами, що містять 50-80% (для ПГ) або 30-60% (для ПЕО-400) розчинника. У разі екстрагента ДМСО

збільшення екстрактивної здатності відбувається зі збільшенням концентрації розчинника.

Залежність кількісного вмісту основних груп БАР від розчинників, що застосовувались наведено на рис.3.1. та 3.2.

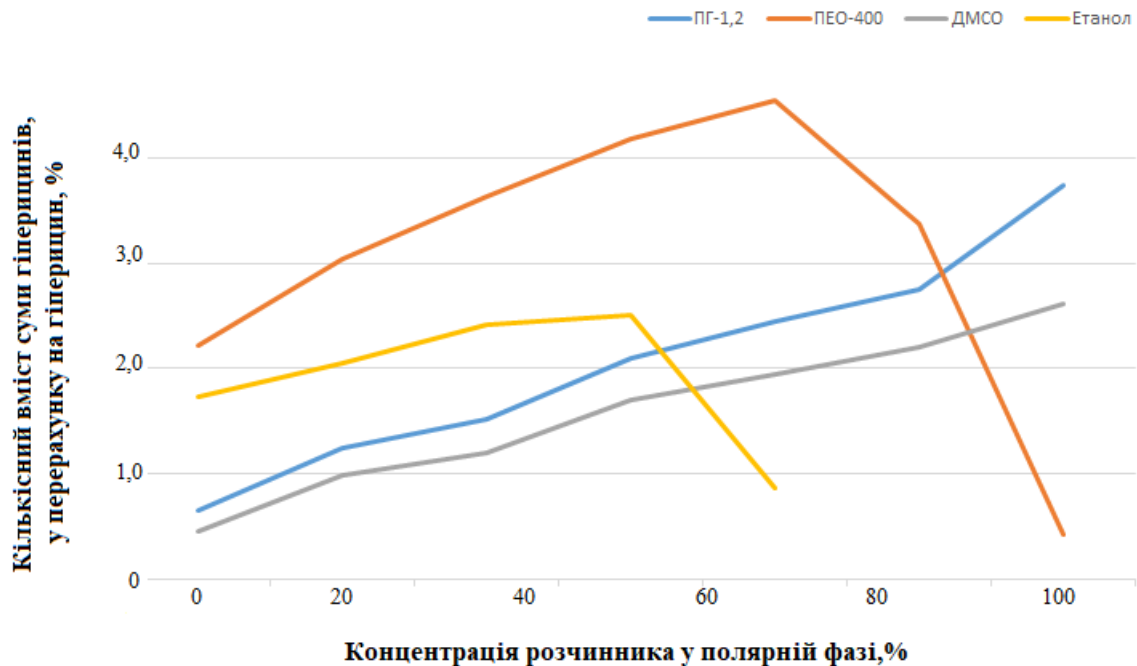


Рис. 3.1. Залежність кількісного вмісту гіперцинів від концентрації розчинника у полярній фазі

На підставі отриманих даних, встановлено, що найбільшою екстракційною здатністю володіють розчинники ДМСО (100 %) та ПЕО-400 (70 %), тому в подальших дослідженнях використовували саме ці екстрагенти.

Наступним етапом було проведено ряд досліджень зі встановлення оптимального часу екстрагування сировини звіробою. Умови проведення екстракції та визначення показників якості (за вимогами монографій «Звіробій», «Звіробою трава» ДФУ 2.0) вказані вище.

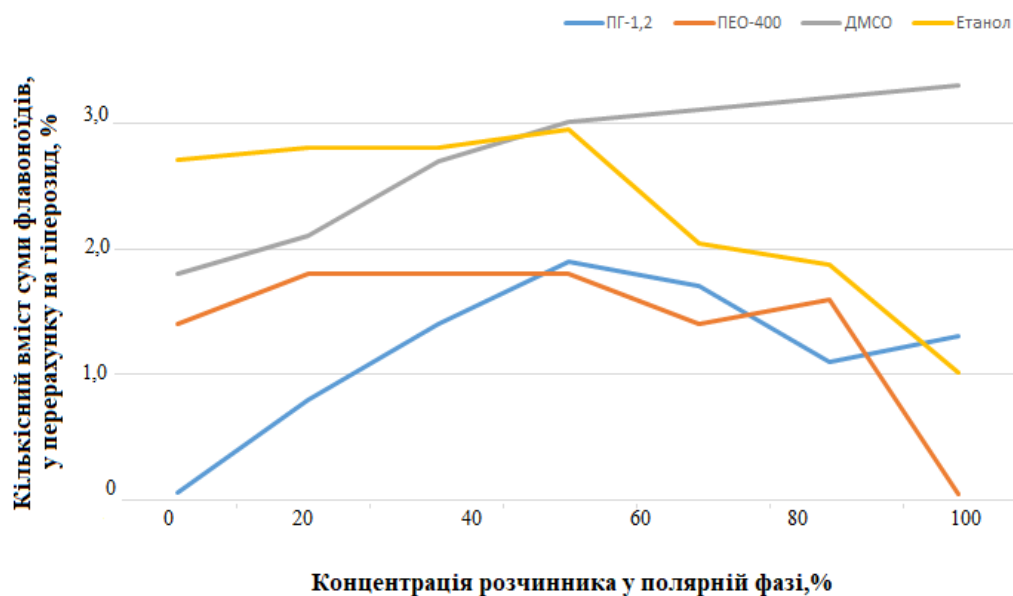


Рис. 3.2. Залежність кількісного вмісту флавоноїдів від концентрації розчинника у полярній фазі

Отримані результати кількісного визначення суми флавоноїдів і гіперіцинів в екстрактах, отриманих у різні проміжки часу наведені у таблиці 3.3.

Отримані результати свідчать про те, що під час екстрагування трави звіробою 100% ДМСО концентрація флавоноїдів і гіперіцинів через 40 хвилин досягає постійного значення (рис. 3.3). При цьому через 80 хвилин екстракції спостерігається незначне зниження концентрації БАР. Враховуючи це, тривалість екстракції сировини повинна становити від 40 до 80 хвилин. Експериментально встановлено оптимальна тривалість процесу – 40-50 хвилин.

При екстрагуванні трави звіробою розчином ПЕО-400 (70 %) через 60 хвилин концентрація флавоноїдів і гіперіцинів досягає постійного значення (рис. 3.4). При цьому через 80 хвилин екстракції також спостерігається незначне зниження концентрації БАР. Звідси випливає, що тривалість екстракції повинна становити від 60 до 80 хвилин. Експериментально встановлено, що оптимальна тривалість процесу становить – 65-75 хвилин.

Таблиця 3.3

**Результати визначення оптимального часу
екстрагування звіробою трави**

Екстрагент	Тривалість екстракції, хв	Кількісний вміст БАР, %	
		Кількісний вміст суми гіперіцинів, у перерахунку на гіперіцин, %	Кількісний вміст суми флавоноїдів, у перерахунку на гіперозид, %
100% ДМСО	10	1,75±0,03	2,71±0,03
	20	2,41±0,02	3,18±0,02
	40	2,63±0,01	3,52±0,02
	60	2,63±0,01	3,52±0,01
	80	2,63±0,02	3,51±0,03
	100	2,62±0,03	3,37±0,03
70% ПЕО-400	10	3,21±0,03	1,19±0,02
	20	3,54±0,02	1,24±0,03
	40	3,87±0,02	1,29±0,02
	60	4,18±0,03	1,85±0,01
	80	4,21±0,01	1,86±0,01
	100	4,08±0,03	1,85±0,03

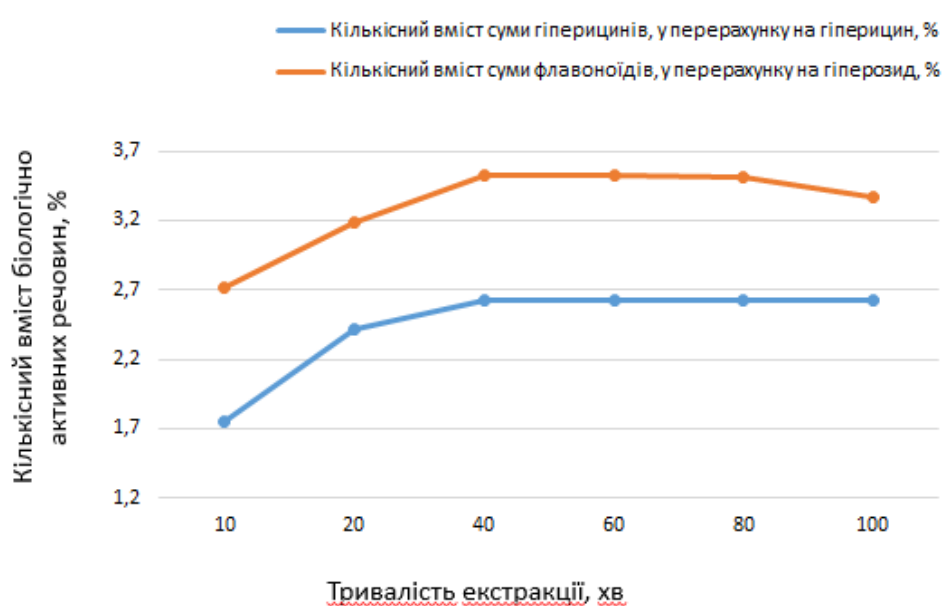


Рис. 3.3. Кінетика екстракції сировини звіробою розчинником – ДМСО (100%)

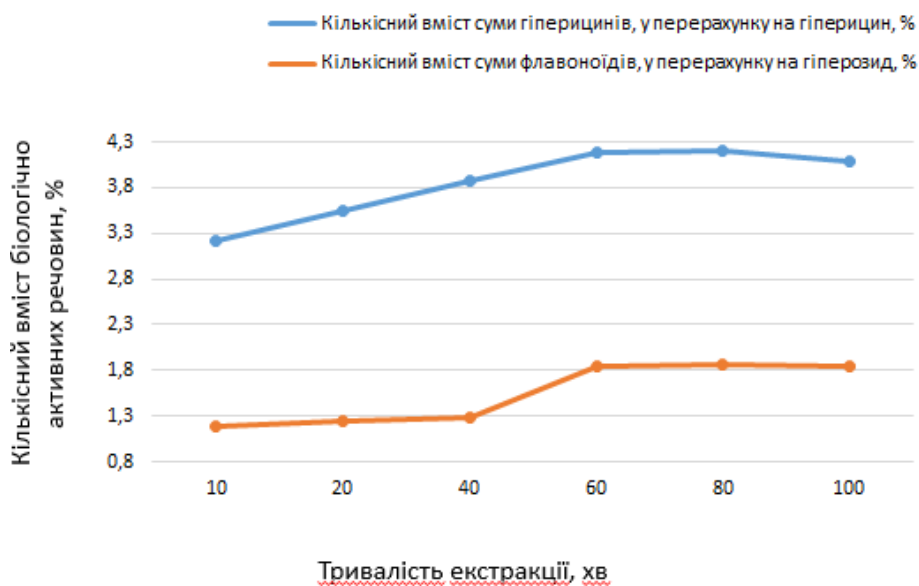


Рис. 3.4. Кінетика екстракції сировини звіробою розчинником – ПЕО- 400 (70 %)

З урахуванням отриманих даних, щодо оптимального часу екстракції та властивостей розчинників було обрано розчинник ДМСО. За літературними даними він сприяє вивільненню діючих речовин з топічних лікарських засобів [164, 165].

Також важливим фактором при визначенні оптимального процесу екстракції є дослідження оптимального ступеня дисперсності сировини [11, 26].

Як правило, в залежності від виду лікарської рослинної сировини, рекомендована різна ступінь подрібнення, за винятком деяких виключень:

- листя, квітки та трава – до часток розміром 3-5 мм
- стебла, коріння і кора – до частинок розміром 1-3 мм
- плоди та насіння – до частинок розміром 0.3-0.5 мм

Результати вмісту основних груп біологічно активних речовин в залежності від ступеня дисперсності сировини звіробою представлені у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Вміст суми основних груп біологічно активних речовин сировини звіробою в залежності від ступеня дисперсності сировини (n=5)

Ступень дисперсності сировини, мм	Кількісний вміст суми гіперіцинів, у перерахунку на гіперіцин, %	Кількісний вміст суми флавоноїдів, у перерахунку на гіперозид, %
До 1	1,62±0,01	2,37±0,02
1-2	2,32±0,02	3,07±0,03
2-4	2,62±0,03	3,37±0,01
4-6	2,40±0,01	3,27±0,03
6-8	2,11±0,02	3,07±0,02
8-10	2,02±0,01	2,82±0,02

З огляду на отримані результати (таблиця 3.4), оптимальним ступенем подрібнення трави звіробою є від 2 до 4 мм. Збільшення подрібнення призводить до зменшення виходу основних груп БАР та збільшення баластних речовин.

Отримані результати щодо визначення оптимальних умов екстракції узагальнено та представлено у вигляді рисунка 3.5. [20, 50].

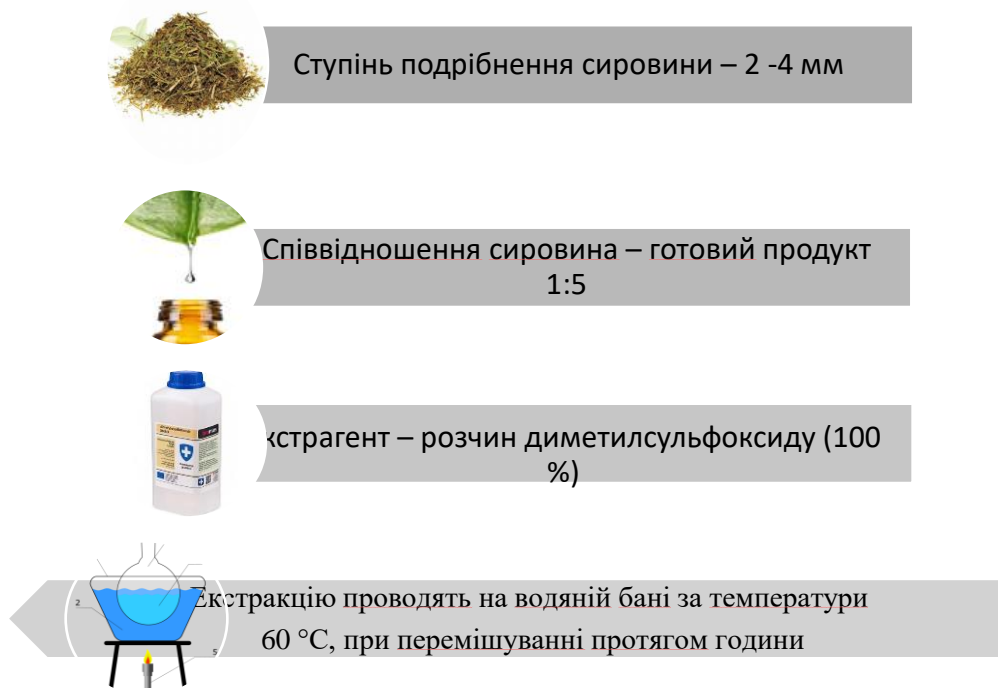


Рис. 3.5. Оптимальні умови екстракції трави звіробою

Також розроблено технологію одержання, у вигляді блок схеми (рис. 3.6), звіробою трави екстракту рідкого у лабораторних умовах. Всі процеси виробничого процесу екстракту наведено у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Виробничий процес отримання звіробою трави екстракту рідкого

Стадія отримання	Опис
<p><i>Стадія Підготовка рослинної сировини.</i></p>	<p>1. Для виробництва використовували сировину, що пройшла вхідний контроль за показниками якості відповідно до специфікацій вхідного контролю. Підготовлену сировину зважували на електронних вагах та поміщали у резервуар екстрактора. Під час зважування контролювали масу, % вологи та розмір часток сировини, вміст домішок.</p>
<p><i>Стадія Приготування екстрагенту.</i></p>	<p>2. У градуйовану склянку, місткістю 1000 мл завантажують відважену кількість ДМСО.</p>
<p><i>Стадія Екстрагування.</i></p>	<p>3. Екстракт отримували у лабораторних умовах, використовуючи водяну баню та лібораторний посуд. Як екстрагент використовували розчин ДМСО (100%), який брали у співвідношенні 1:5 відповідно до маси сировини. Процес екстракції проводили до повного виснаження сировини. В процесі екстрагування здійснювали контроль температури (не більше 60 %).</p> <p>Під час екстрагування контролювали масу завантаженої сировини, масу (об'єм) екстрагенту, температуру та час екстракції.</p>
<p><i>Стадія Відстоювання, упарювання та фільтрація</i></p>	<p>4. Отримані витяги до співвідношення сировина – готовий продукт 1:1. Відстоювання рідкого екстракту здійснюють протягом 48 годин при температурі не вище 8 °С. Контрольовані параметри час відстоювання та температура фіксуються у протоколі виробництва. Після відстоювання екстракт декантують та фільтрують крізь фільтр. Контролюють якісний та кількісний склад отриманого екстракту.</p>

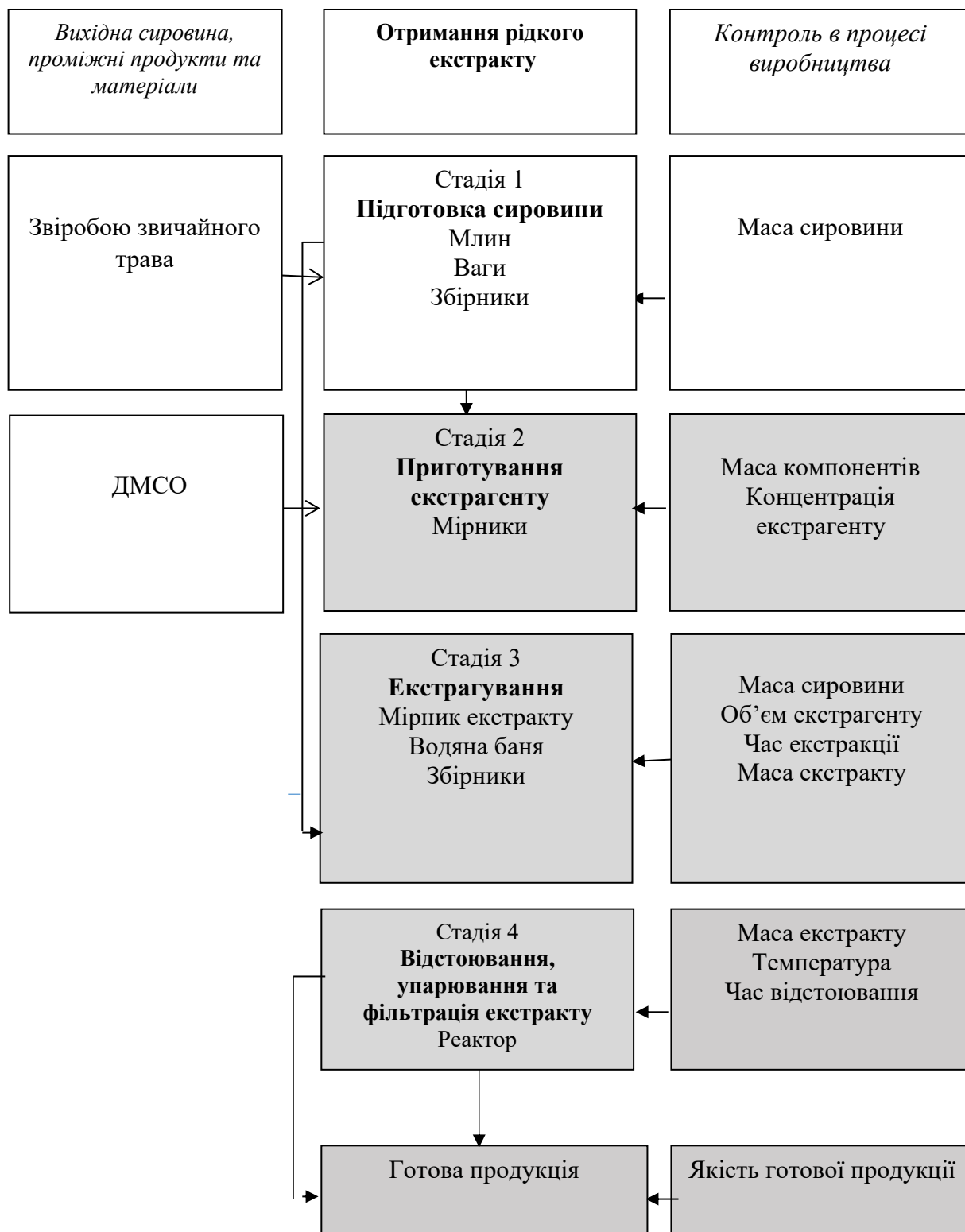


Рис. 3.6 Блок-схема технології виробництва звіробою трави екстракту рідкого

Отриманий звіробою екстракт рідкий, у відповідності до вимог статей Державної фармакопеї України (ДФУ), контролювали за такими показниками

якості: опис, ідентифікація, вміст екстрактивних речовин , кількісне визначення БАР [15, 38].

Опис. Рідина світло-коричнево-зеленого кольору зі специфічним запахом. При зберіганні допускається незначне утворення осаду.

Ідентифікація.

Флавоноїди відновлюються воднем під час виділення його при взаємодії металічного магнію з концентрованою хлористоводневою кислотою, внаслідок цього утворюються забарвлені антоціанідини. Ізофлавоноїди, флаванни дають жовте або червоне забарвлення. Флавоноли – від малинового до яскраво – червоного.

Кількісний вміст суми гіперіцинів, у перерахунку на гіперіцин, %.

Випробування проводять методом спектрофотометрії.

Вміст: не менше 0.08 % суми гіперіцинів, у перерахунку на гіперіцин і суху сировину.

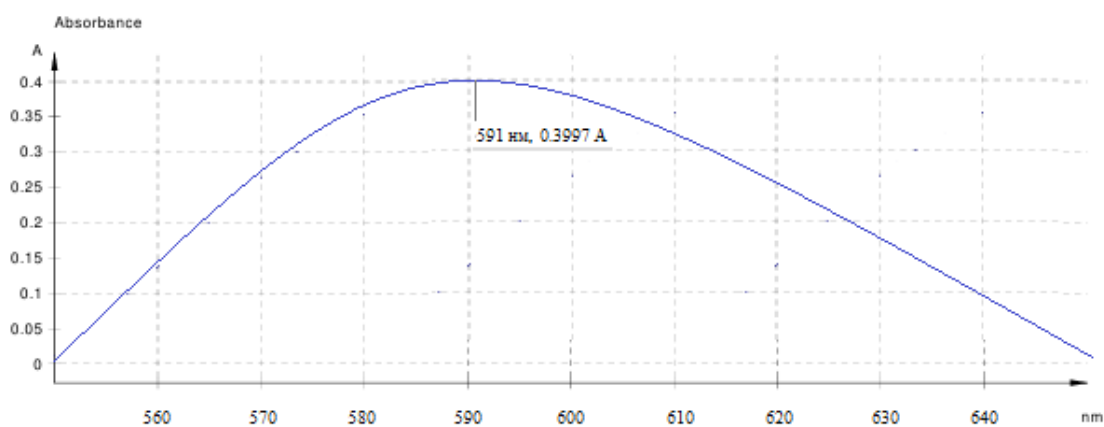


Рис. 3.7. Типовий УФ-спектр випробовуваного розчину отриманого витягу за наведеною методикою

Кількісний вміст суми флавоноїдів, у перерахунку на гіперозид, %.

Вміст: не менше 1.2 % флавоноїдів, у перерахунку на гіперозид і суху сировину.

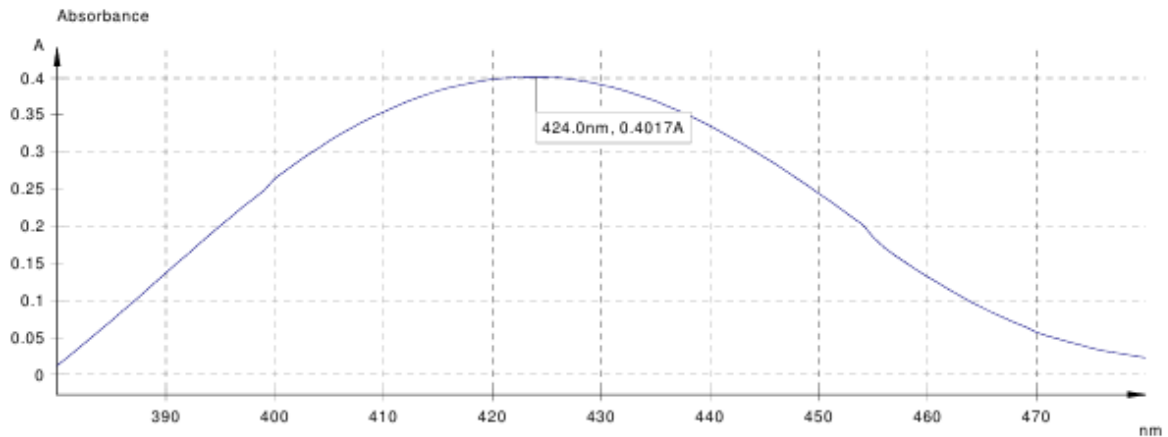


Рис. 3.8. Типовий УФ-спектр випробовуваного розчину отриманого витягу за наведеною методикою

3.2 Розробка складу гелю на основі витягів із звіробою звичайного

Сировина звіробою широко застосовується для отримання на її основі препаратів для внутрішнього та зовнішнього застосування. Екстракти на основі звіробою вводять до рецептур як лікарських так і парафармацевтичних засобів.

Відомо, що біофлавоноїди, зокрема рутин, виявляють судинозміцнюючу дію. Рутин має здатність гальмувати активність ензимів, що викликають розкладання та руйнування компонентів, що входять до складу стінок кровоносних судин. Його використання внутрішньо або місцево (на шкіру) зменшує ламкість, крихкість та проникність капілярів мікрокровообігу. Крім цього біофлавоноїди гальмують виникнення в організмі сполук, відповідальних за активацію багатьох запальних реакцій, зменшуючи тим самим надчутливість шкіри та її схильність до почервоніння. Екстракти звіробою трави, що отримані із застосуванням полярних екстрагентів, містять флавоноїди, тому є перспективними для застосування у складі венотонічних ЛЗ місцевої дії.

У розділі 3.1 описані проведені дослідження можливості екстрагування трави звіробою такими полярними розчинниками як: диметилсульфоксид (ДМСО), пропіленгліколь (ПГ), поліетиленоксид (ПЕО-400). Встановлено високу екстрагуючу здатність сумішей цих розчинників з водою по відношенню

до флавоноїдів та інших БАР полярної природи. На наш погляд оптимальною лікарською формою для зовнішнього застосування таких екстрактів є гелі.

Для отримання готових лікарських форм подібного роду важливим є вибір розчинника або системи розчинників, які будуть використані для екстракції рослинної сировини, а потім становитимуть основну масу засобу. Результати наших досліджень показали, що найбільшу екстрактивність щодо флавоноїдів мають розчини ДМСО з вмістом полярного розчинника більше 70 %. Причому зі збільшенням його концентрації – екстрактивність діючих речовин зростає. У складах готових форм цей розчинник отримав широке застосування, як речовина, що покращує доставку БАР із трансдермальних препаратів у глибокі шари шкіри та їх всмоктування у кровотік [18]. Тому саме він був обраний як один з компонентів екстрагуючої суміші. Для надання гелю вологоутримуючих властивостей було вирішено у складі екстрагента використовувати суміш ДМСО та пропіленгліколю.

В якості гелеутворювачів використовували сучасні та поширені в усьому світі карбомери марок «Карбопол» (Карбомер Ultrez-27, Карбомер – 940). На основі вищевикладених міркувань було й досліджено кілька варіантів складів гелю, з різною варіацією концентрацій гелеутворювачів. Експериментальні зразки представлені у таблиці 3.5.

Технологія отримання основи:

У відповідну ємність відміряють воду очищену. На вагах відважують необхідну кількість карбополу, який насипають тонким шаром на воду та залишають для набухання при постійному перемішуванні протягом півгодини. Після цього карбопол нейтралізують необхідною кількістю розчину триетаноламіну, який додають краплями. Рецептури зразків наведено у таблиці 3.5.

Після повного структурування системи (через 24 годин), були проведені фізико-хімічні дослідження отриманих зразків основ (термо- та колоїдна стабільність, рН, органолептичні показники). Дослідження показників якості експериментальних зразків представлені у табл. 3.6.

Таблиця 3.5

Рецептури експериментальних зразків

Компонент	Концентрація речовини,% / номер зразка			
	1	2	3	4
Звіробой трави екстракт рідкий (екстрагент ДМСО 100 %)	45.0			
Карбомер Ultrez-27	0.5	1.0	1.5	2.0
Пропіленгліколь	5.0			
Розчин триетаноламіну	q.s.			
Вода очищена	до 100			

За результатами проведених досліджень було встановлено, що зразки № 1 і № 2 володіють рідкою гелеподібною консистенцією, зразок № 1 не пройшов тест на термостабільність. Зразок № 4 утворював липку плівку при нанесенні на шкіру. Тому з подальших досліджень дані зразки були виключені.

Зразок гелів № 3 мав гарні споживчі характеристики – добре та легко розподілявся, не був липким. Наступним етапом роботи було проведення досліджень щодо реологічних властивостей зразку № 3 [6, 33].

Дослідження реопказателів проводили за допомогою віскозиметра Брукфільд НВ DV-II PRO (США) з використанням шпинделя SC4-21. Дослідження реопараметрів проводили при температурі 20 °С (рис. 3.9).

Наявність петель гистерезиса показує, що досліджувані дисперсні системи мають тиксотропні властивості. Значна площа поверхні петлі гистерезиса свідчить про достатній рівень тиксотропності гелевих основ.

Дослідження залежності структурної в'язкості від градієнта швидкості зсуву виявили, що структурна в'язкість досліджуваної основи зменшувалася зі збільшенням градієнта швидкості зсуву. Графічне зображення для зразка № 3 представлено на рисунку рис. 3.10.

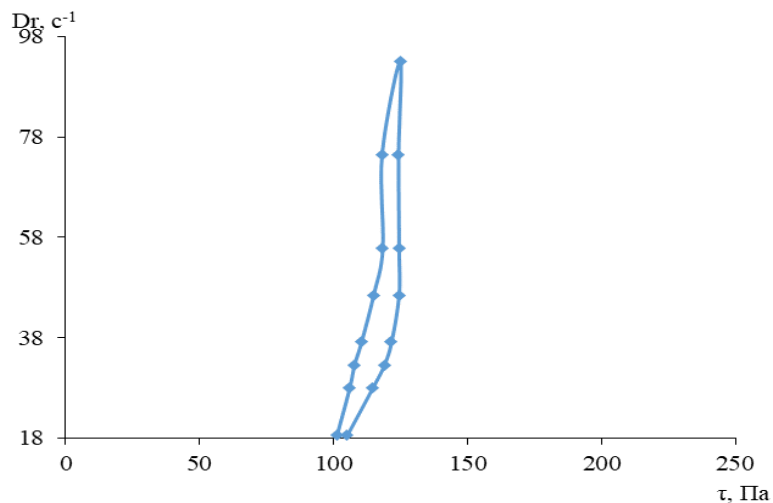


Рис. 3.9. Реограма залежності напруги зсуву ($D\tau$) від швидкості зсуву (τ) дослідного зразку при температурі 20 °С (зразок № 3)

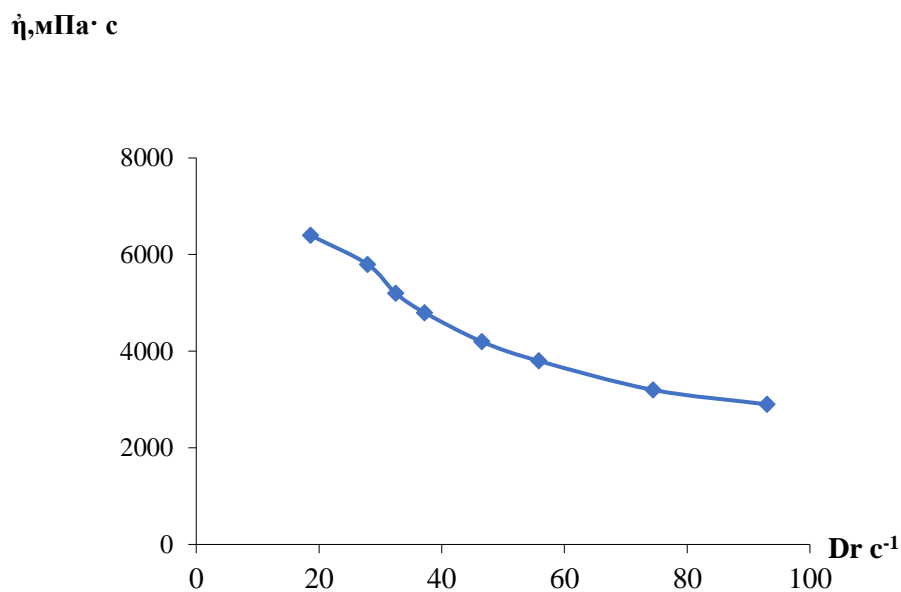


Рис. 3.10 Залежність структурної в'язкості основ від градієнта швидкості зсуву (зразок № 3)

За результатами проведених досліджень було визначено, що основа № 3 має оптимальні органолептичні та сенсорні властивості для створення лікарського засобу на основі звіробою трави екстракту рідкого. Тому в

подальшій роботі нами була використана основа з концентрацією карбополу Ultrez 21 – 1.5 %.

Отже, на основі наведених вище результатів, розроблено склад нового лікарського засобу у вигляді гелю.

Діючі речовини:

Звіробою трави екстракт рідкий	45.0 %
--------------------------------	--------

Допоміжні речовини:

Карбопол Ultrez 21	1.5 %
--------------------	-------

Пропіленгліколь	5.0 %
-----------------	-------

Ніпагін та ніпазол (4:1)	0.5 %
--------------------------	-------

Триетаноламін	q.s.
---------------	------

Вода очищена	до 100.0 %
--------------	------------

3.3 Розробка технології отримання гелю на основі витягів із звіробою

На наступному етапі було розроблено блок-схему виробництва (рис. 3.11) та охарактеризовано всі етапи технологічного процесу гелю за розробленим складом.

Стадія 1. Підготовка інгредієнтів гелю.

Проводять вхідний контроль діючих (звіробою трави екстракту рідкого) та допоміжних речовин (карбополу Ultrez 10, ніпагіну, ніпазолу, пропіленгліколю, триетаноламіну). Усі компоненти відважують та відмірюють воду очищену.

Стадія 2. Отримання дисперсії карбополу.

Відміряють звіробою трави екстракту рідкого та додають попередньо зважений та просіяний карбопол Ultrez 21 повільно завантажують на поверхню екстракту в реакторі № 1. Рідину в реакторі перемішують за допомогою мішалки при 60-100 об/хв протягом 20 ± 5 хв для набухання до утворення однорідної дисперсії високомолекулярних сполук.

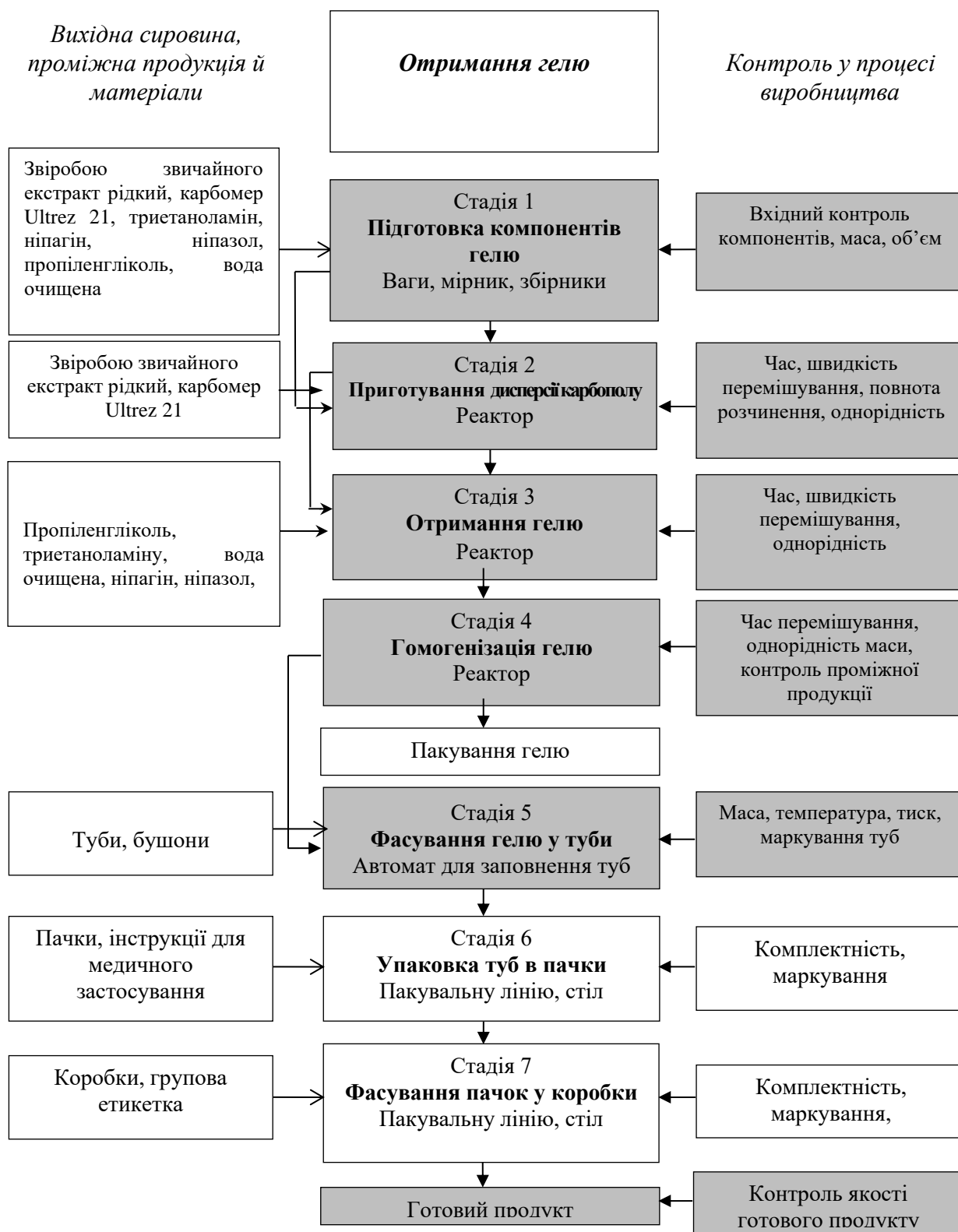


Рис. 3.11 Технологічна схема одержання лікарського засобу у формі гелю

Стадія 3. Отримання гелю.

До реактору № 2 додають розчин триетаноламіну та воду очищену, перемішують. Розчин з реактору № 2 додають до реактору № 1 та продовжують перемішування до загущення гелю. Додають пропіленгліколь, напагін, ніпазол (4:1) та знову перемішують.

Стадія 4. Гомогенізація гелю.

У реактор-гомогенізатор з попередньо стадії переносять гелеву масу та гомонегізують до отримання однорідної маси (не повинно було утворюватися «мертвих зон», бульбашок повітря). Після гомогенізації відбирають контрольні проби з різних ділянок реактора і проводять проміжний контроль готового гелю.

Стадія 5. Фасування гелю у флакони для відпуску.

Приготовлений гель фасують по 50,0 г у флакони для відпуску. Проводять контроль маси і правильність маркування отриманого засобу (лікарська форма, назва лікарської рослинної сировини відповідно до монографії ДФУ, загальна маса, спосіб застосування, дата виготовлення, підпис, умови зберігання).

Стадія 6. Упаковка туб в пачки.

Туби з інструкцією із застосування упаковують в пачки. Контролюють комплектність упаковки та правильність маркування.

Стадія 7. Упаковка пачок в коробці.

На пакувальному столі вручну проводять упаковки пачок в коробці. Серію готової продукції формують з розрахунку одного завантаження реактора.

3.4 Контроль якості гелю на основі витягів із звіробою звичайного

Завершальним етапом даної наукової роботи є дослідження показників якості отриманого гелю на основі звіробою екстракту. Для оцінки якості відповідно до вимог чинної нормативної документації України, нами були визначені наступні показники: зовнішній вигляд, колір, запах, водневий показник (рН), колоїдна стабільність, термостабільність, вміст суми біологічно активних речовин [26, 27, 31].

Опис. Гель темно-коричневого кольору, без видимих включень з характерним запахом.

Однорідність. Гель являє собою однорідну масу, без ознак фізичної нестабільності (агрегації частинок, розшарування, коагуляції).

Стабільність. Досліджені зразки гелю були колоїдно- та термостабільні.

Водневий показник. Значення рН для досліджених зразків отриманого гелю відповідали встановленим критеріям і були у межах фізіологічної норми – $6,8 \pm 0,01$.

Структурну в'язкість. В'язкість визначали на ротаційному віскозиметрі типу Брукфільда. Значення при 20 °С становило $9201 \pm 41,0$.

Отримані результати досліджень серій отриманого гомеопатичного гелю за встановленими параметрами якості представлені у табл. 3.12.

Кількісний вміст суми гіперіцинів, у перерахунку на гіперіцин, %.

Випробування проводять методом спектрофотометрії.

Вміст: не менше 0.08 % суми гіперіцинів, у перерахунку на гіперіцин і суху сировину.

Кількісний вміст суми флавоноїдів, у перерахунку на гіперозид, %.

Вміст: не менше 1.2 % флавоноїдів, у перерахунку на гіперозид і суху сировину.

Таблиця 3.12

Результати дослідження показників якості отриманого гелю

№	Показник	Нормування	Результати
1	2	3	4
1	Зовнішній вигляд	Однорідна маса без сторонніх домішок	Однорідна маса без сторонніх домішок
2	Колір	Властивий кольору, встановленому у технічних вимогах на гель конкретної назви	Темно коричневий колір

1	2	3	4
3	Запах	Властивий запаху, встановленому у технічних вимогах на гель конкретної назви	Приємний спецефічний запах
5	Водневий показник (рН)	5,0 — 9,0	6,8±0,2
6	Колоїдна стабільність	Стабільний	Стабільний
7	Термостабільність	Стабільний	Стабільний
	Кількісний вміст суми гіперіцинів, у перерахунку на гіперіцин, %	не менше 0.05 %	0.45 %
	Кількісний вміст суми флавоноїдів, у перерахунку на гіперозид, %.	не менше 1.0 %	1.24 %
8	Мікробіологічна чистота	Загальна кількість аеробних мікроорганізмів ТАМС (КУО г/мл) не більше 10^4 , загальна кількість дріжджових та плісневих грибів ТУМ С (КУО г/мл) не більше 10^2 , відсутність <i>Escherichia coli</i> , в 1г/1мл.	Відповідає

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Проведено визначення числових показників і технологічних параметрів сировини звіробою трави з метою досягнення ефективного способу отримання витягів. Досліджувані показники відповідають вимогам нормативної документації.

2. За результати вивчення залежності виходу біологічно активних речовин (суми флавоноїдів та гіперіцинів) від наявності у складу екстрагенту різних ПАР, встановлено, що оптимальними є ДМСО (100%).

3. На основі отриманих результатів підбору була складена технологічна схема отримання звіробою звичайного екстракту рідкого. Встановлені показники якості отриманого звіробою звичайного екстракту рідкого.

4. На основі отриманого екстракту розроблено склад лікарського засобу у формі гелю, підібрано оптимальну основу.

5. Розроблено технологію отримання гелю на основі звіробою екстракту та блок-схему на її основі.

6. Гель за наведеним складом було досліджено за такими показниками якості: зовнішній вигляд, колір, запах, водневий показник (рН), колоїдна стабільність, термостабільність, вміст суми біологічно активних речовин.

7. Розроблений гель на основі звіробою рекомендовано застосовувати при захворюваннях вен нижніх кінцівок.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Одним з найбільш широко використовуваних лікарських рослин, як в народній, так і в науковій медицині при різних захворюваннях є звіробій звичайний. Завдяки наявності конденсованих антраценпохідних, що обумовлюють антибактеріальну активність, сировина звіробою застосовуються як протизапальний, в'язучий та антисептичний засіб.
2. Для екстрагування висушеної ЛРС виділяють наступні стадії: змочування частинок рослинної сировини; проникнення екстрагента до сировини; розчинення речовин рослинної сировини; масообмін крізь пористі клітинні мембрани; масообмін речовини від поверхні матеріалу до екстрагенту.
3. Лікарські засоби з використанням субстанцій рослинного походження можуть використовуватися практично у всіх напрямках медицини. Рациональне використання вітчизняної лікарської рослинної сировини та створення лікарських засобів з максимальним вмістом БАР, у тому числі екстрактів, є перспективним напрямом фармацевтичної науки.
4. Наведені фізико-хімічні властивості діючих та допоміжних речовин, що використовуються при визначені оптимальних умов екстракції звіробою трави та розробки гелю на основі звіробою екстракту.
5. Зазначені фізико-хімічні та фармако-технологічні методи, що були використані при розробці та контролі якості отриманого звіробою звичайного екстракту рідкого та гелю на його основі.
6. Проведено визначення числових показників і технологічних параметрів сировини звіробою трави з метою досягнення ефективного способу отримання витягів. Досліджувані показники відповідають вимогам нормативної документації.

7. За результати вивчення залежності виходу біологічно активних речовин (суми флавоноїдів та гіперіцинів) від наявності у складу екстрагенту різних ПАР, встановлено, що оптимальними є ДМСО (100%).
8. На основі отриманих результатів була складена технологічна схема отримання звiробою звичайного екстракту рiдкого. Встановленi показники якостi отриманого звiробою звичайного екстракту рiдкого.
9. На основі отриманого екстракту розроблено склад лікарського засобу у формі гелю, підібрано оптимальну основу.
10. Розроблено технологію отримання гелю на основі звiробою екстракту та блок-схему на її основі.
11. Гель за наведеним складом було досліджено за такими показниками якості: зовнішній вигляд, колір, запах, водневий показник (рН), колоїдна стабільність, термостабільність, вміст суми біологічно активних речовин.
12. Розроблений гель на основі звiробою рекомендовано застосовувати при захворюваннях вен нижніх кінцівок.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Блинова О.А. Теоретические и экспериментальные аспекты создания лекарственных средств на основе сырья природного происхождения: автореф. дис. д-ра. фарм. наук: 15.00.01 /О.А. Блинова. - Пермь, 2009. - 44 с.
2. Бойко М. М. Вивчення кінетики поглинання екстрагенту під час процесу екстракції рослинної сировини / М. М. Бойко, О. І. Зайцев // Вісн. фармац. – 2008. – No 2 (54). – С. 17-20.
3. Гриценко О. М. Технологічні аспекти ефективності фітозасобів / О. М. Гриценко // Фітотерапія. Часопис. – 2008. – No 1. – С. 53-63.
4. 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.
5. 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», 2014. Т. 3. 732 с.
6. Дослідження якісного складу рідкого екстракту седативної дії / В. К. Яковенко, М. С. Вишнеvsька, О. В. Доровський // Фармакогнозія ХХІ століття. Досягнення та перспективи: матеріали ювілейної науково-практичної конференції з міжнародною участю (26 березня 2009 р., м. Харків). – Х., НФаУ. – 2009. – С. 273.
7. Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum* L.) в культуре на европейском Северо-Востоке / Э. Э. Эчишвили [и др.]; отв. ред. Г. Н. Табаленкова. – Сыктывкар: Коми НЦ УрО РАН, 2014. – 120 с. – Текст: непосредственный.
8. Зверобой: полезные свойства и противопоказания, применение в народной медицине. – Текст: электронный // Лечебные свойства травы зверобой: средство от 99 болезней. Энциклопедия лекарственных растений. – URL: <https://herbalpedia.ru/catalog/zveroboj.html>.

9. Кобыльченко Н.В., Блинова Т.И., Вдовенко-Мартынова Н.Н. исследования по разработке жидкого экстракта корней шиповника ROSA CANINA (L.) // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 1. С. 112-118.

10. Ковальов В. М. Фармакогнозія з основами біохімії рослин / В. М. Ковальов, О. І. Павлій, Т. І. Ісакова; за ред. проф. В. М. Ковальова. – Харків : «Прапор»Видавництво НФаУ, 2000. – 704 с.

11. Ковтун Е.В. Разработка технологии и норм качества экстракта душицы обыкновенной жидкого: автореф. дис. канд. фармацевт. наук. – Пятигорск, 2009. 23 с.

12. Контроль качества и производство мягких лекарственных средств в свете требований Государственной фармакопеи Украины / И.М. Перцев [и др.] // Провизор. - 2002. -№ 8. - С. 36-42.

13. Крюкова А.І., Кваша Д. М. Вивчення процесу екстракції трави звіробою в присутності поверхнево активних речовин. Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології: матеріали ІХ Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 11-12 листопада 2021 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2021. –С. 118-121.

14. Кухтенко О. С., Гладух Є. В. Визначення кратності екстракції рослинної сировин кардіотонічної дії / Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології: зб. наук. праць. м. Харків, 18 листопада 2016 р. – Харків: Вид-во НФаУ. – 2016. – 348 – 350 с.

15. Марахова, А.И. Инновационный способ получения стандартных образцов растительных биологически активных веществ / А.И. Марахова, А.А. Сорокина, И.А. Самылина, Н.Н. Федоровский // Сеченовский вестник. – 2014. – № 1 (15). – С. 107–108.

16. Маркова, О.М. Использование физико-химических методов в анализе лекарственных средств растительного происхождения / О.М. Маркова, В.А. Карпенко, А.С. Саушкина, Т.Т. Лихота // Вестник ВГУ. Серия химия, биология, фармация. 2003. № 1. С. 99-100.

17. Мельникова, В. А. Экстракция травы зверобоя двухфазной системой экстрагентов : специальность 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Валентина Александровна Мельникова ; С.-петерб. химико-фармацевтич. акад. – Санкт-Петербург, 2000. – 25 с.

18. Минина С.А. Химия и технология фитопрепаратов: учебное пособие для вузов / С.А. Минина, И.Е. Каухова - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004 - 548 с.

19. Обґрунтування складу рідкої лікарської форми седативної дії / В. К. Яковенко, Д. С. Троцько // «Працюємо, творимо, презентуємо»: матеріали 78 міжвузівської конференції студентів і молодих вчених (2-3 квітня 2009 р., м. ІваноФранківськ). – Івано-Франківськ, 2009. – С.135.

20. Огай М.А., Степанова Э.Ф., Ларионов Л.П., Петров А.Ю. Идентификация и количественная оценка флавоноидов в комплексных фитопрепаратах // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. 2010. N 10(81). С. 85-88.

21. Опрацювання складу і технології рідких екстрактів бруньок та листя берези бородавчастої / О. В. Рехлецька, Т. Г. Калинюк, К. Ф. Ващенко [та ін.] // Вісн. фармац. – 2007. – Т. 1, № 49. – С. 37-39.

22. Перспективи створення нових оригінальних препаратів на основі субстанцій рослинного походження / О. А. Рубан, С. А. Малиновська, Аль-Товайті Мурад, С. І. Мазурець // Фітотерапія. Часопис. – 2012. – № 2. – С. 63-65

23. Попова Т.П. Деякі загальні закономірності екстрагування діючих речовин з лікарської сировини. Залежність ефективності екстракції від технологічних властивостей та параметрів шару рослинної сировини / Т.П. Попова, В.І. Литвиненко // Фармацевтичний журнал. – 1995. – №4. – С. 75–77.

24. Разработка новых лекарственных средств растительного происхождения / Ю. Г. Писковацкий, Л. И. Вишневская, В. А. Георгиянц, В. К. Яковенко //Тези доп. VII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю

«Клінічна фармація в Україні» (15-16 листопада 2007 р., м. Харків). – Х., 2007. – С. 158.

25. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. 3-е изд. М.: МедиаСфера, 2006. 312 с.

26. Соколов С. Я. Фитотерапия и фитотермакология: рук. для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2000. 926 с.

27. Солодовниченко Н.М. Лікарська рослинна сировина та фітопрепарати: навч. посібник з фармакогнозії з основами біохімії лікарських рослин для студ. вищих фармацевт. навч. закл. III-IV рівнів акредитації / Н. М. Солодовніченко, М.С. Журавльов, В.М. Ковальов. - Х.: "МТК-книга", 2003. - 408 с.

28. Сорокин, В. В. Применение направленной экстракции при получении препаратов травы зверобоя / В. В. Сорокин, И. Е. Каухова, В. А. Вайнштейн. – Текст: непосредственный // Фармация. – 2007. – № 4. – С. 34–35. – ISSN 0367-3014.

29. Сорокин, В. В. Применение направленной экстракции при получении препаратов травы зверобоя / В. В. Сорокин, И. Е. Каухова, В. А. Вайнштейн // Фармация. 2007. - №4. - С. 34-35.

30. Сухинина, Т. В. Технология получения водных извлечений из травы очанки / Т. В. Сухинина, В. М. Петриченко, Л. К. Бабиян, Н. И. Шрамм // Фармация. 2006. - №5. - С. 30 -32.

31. Сучасна фітотерапія: навч. посіб. / С. В. Гарна та ін. Харків: «Друкарня Мадрид», 2016. 580 с.

32. Тараховский Ю. С. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина. Пушино: Synchronobook, 2013. 310 с.

33. Тараховский Ю. С. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина. Пушино: Synchronobook, 2013. 310 с.

34. Технологія косметичних засобів: підручник для студ. вищ. навч. закладів / О. Г. Башура, О. І. Тихонов, В. В. Россіхін та ін.; за ред. О. Г. Башури і О. І. Тихонова. Х.: НФаУ; Оригінал, 2017. 552 с.

35. Технологія ліків промислового виробництва / В. І. Чуєшов та ін. ; за ред. В. І. Чуєшова. Х.: Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2003. 720 с.
36. Тихонов О. І., Ярних Т. Г. Аптечна технологія ліків: підручник для фармацевтичних вузів і факультетів. Вінниця: Вид-во Нова Книга, 2007. 640 с.
37. Фармакологические исследования и анализ спиртоводных и масляных извлечений из травы зверобоя продырявленного / С. В. Клочков [и др.]. – Текст: непосредственный // Региональная конференция по фармации, фармакологии и подготовке кадров (2007 г., г. Пятигорск): материалы конференции. – Пятигорск, 2007. – С. 566–568
38. Хишова, О.М. Современные направления создания лекарственных средств на основе лекарственного растительного сырья / О.М. Хишова // Вестник фармации. – Витебск. – 2004. – №2 (24). – С. 21 – 25.
39. Царахова, Л. Н. Методы стандартизации травы зверобоя продырявленного как перспективного сырьевого объекта для получения эффективных косметических средств / Л. Н. Царахова. – Текст: непосредственный // Региональная конференция по фармации (2007 г., Владикавказ): материалы конференции. – Владикавказ, 2007. – С. 94–97.
40. Штрыкова В.В. Получение биологически активных веществ из растительного сырья.: Лабораторный практикум.-Томск, ТПУ, 2010. - 51с.
41. Экстрагирование полярных БАВ из растительного сырья двухфазной системой экстрагентов в присутствии ПАВ / В. А. Вайнштейн [и др.]. – Текст: непосредственный // Химико-фармацевтический журнал. – 2004. – Т. 38, № 5. – С. 25–27. – ISSN 0023-1134.
42. Экстракция гиперина из зверобоя продырявленного *Hypericum perforatum* / А. А. Агабалаев [и др.]. – Текст : непосредственный // Весці нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. – 2011. – № 4. – С. 40–43.
43. Al-Mansoub M. A., Asmawi M. Z., Murugaiyah V. Effect of extraction solvents and plant parts used on the antihyperlipidemic and antioxidant effects of *Garciniaatroviridis*: A comparative study. J Sci Food Agric 94: 2014. 1552-1558.

44. Azwanida N N 2015 A Review on the Extraction Methods Use in Medicinal Plants, Principle, Strength and Limitation. *Med. Aromat. Plants* 4:196. DOI:10.4172/2167-0412.1000196
45. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Ed. By J. Swarbrick and J.C. Baylan. M. Decker - N.-Y - v. HI - 375 p.
46. Han CM, Han JD (2002) Analysis of production and technology of Dimethyl sulfoxide. *Liaoning Chem Ind* 31:75–77
47. Handa S. S., Khanuja S. P., Longo G., Rakesh D. D. Extraction Technologies for Medicinal and Aromatic Plants, (1stedn), no. 66. (Italy: United Nations Industrial Development Organization and the International Centre for Science and High Technology). 2008
48. Hwang SCJ, Wu JY, Lin YH, Wen IC, Hou KY, He SY (2007) Optimal dimethyl sulfoxide biodegradation using activated sludge from a chemical plant. *Process Biochem* 42:1398–1405
49. Methods Optimization in Accelerated Solvent Extraction in Technical note (2013) 208: 1-4. Yang, Y.; Chen, H.; Lei, J.; Yu, J. Biological activity of extracts and active compounds isolated from *Siegesbeckia orientalis* L. *Ind. Crops Prod.* 2016, 94, 288–293.
50. Wyndiam M. Herbal products: good manufacturing practice from raw material to finished product / M. Wyndiam // *The Pharmaceutical Journal.* - 2001.- Vol. 261.- pp. 290-291.
51. Yusoff, S.; Haron, F.; Asib, N.; Mohamed, M.; Ismail, S. Development of *Vernonia amygdalina* Leaf Extract Emulsion Formulations in Controlling Gray Mold Disease on Tomato (*Lycopersicon esculentum* Mill.). *Agronomy* 2021, 11, 373

ДОДАТКИ

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

проф. Лілія ВИШНЕВСЬКА

«30» вересня 2021 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Анастасія САЄНКО

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Вивчення процесу екстракції трави звіробою в присутності поверхнево активних речовин».
керівник кваліфікаційної роботи: Анна КРЮКОВА, к.фарм.н., асистент
затверджений наказом НФаУ від «18» березня 2022 року № 103_____
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: квітень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: «Вивчення процесу екстракції трави звіробою в присутності поверхнево активних речовин».
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити):
 - провести аналіз літературних даних щодо використання звіробою звичайної трави у фармації;
 - систематизувати основні фактори, що впливають на процес екстрагування лікарської рослинної сировини;
 - дослідити оптимальні умови екстракції звіробою трави у присутності ПАР та розробити технологію одержання екстракту рідкого трави звіробою;
 - провести контроль якості отриманого екстракту рідкого трави звіробою звичайного;
 - на основі одержаного екстракту розробити склад лікарського засобу у вигляді гелю;
 - розробити технологію одержання та технологічну блок-схему гелю на основі звіробою екстракту за розробленим складом;
 - провести контроль якості отриманого гелю, який рекомендовано застосовувати при захворюваннях вен нижніх кінцівок.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
таблиць – 12, рисунків – 15.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРИЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Анна КРЮКОВА, асистент кафедри аптечної технології ліків	04.10.2021	04.10.2021
2	Анна КРЮКОВА, асистент кафедри аптечної технології ліків	20.11.2021	20.11.2021
3	Анна КРЮКОВА, асистент кафедри аптечної технології ліків	18.02.2022	18.02.2022

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

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Концепція та дизайн дослідження	жовень 2021 р.	виконано
2	Аналіз літературних джерел	жовень 2021 р.	виконано
3	Проведення експериментальних досліджень	листопад-грудень 2021 р.	виконано
4	Аналіз та інтерпретація одержаних результатів	січень - лютий 2022 р.	виконано
5	Оформлення роботи	квітень 2022 р.	виконано

Здобувач вищої освіти

Анастасія САЄНКО

Керівник кваліфікаційної роботи

Анна КРЮКОВА

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.	Саєнко Анастасія Василівна	Дослідження з розробки гелю на основі звіробою звичайного екстракту	Research on the development of a gel based on St. John's wort extract	ас. Крюкова А. І.	доц. Юр'єва Г. Б.

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**

Анастасії САЄНКО

**на тему: «Дослідження з розробки гелю на основі звіробою звичайного
екстракту»**

Актуальність теми. На фармацевтичному ринку України існує багато препаратів венотонізуючої дії, однак, переважна кількість з них є лікарськими засобами іноземного виробництва, вартість яких досить висока. Отже, актуальним є створення вітчизняних високоефективних фітопрепаратів.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. В результаті проведеної роботи вивчено залежність виходу біологічно активних речовин (суми флавоноїдів та гіперіцинів) від наявності у складу екстрагенту різних ПАР. На основі отриманого екстракту розроблено склад технологію лікарського засобу у формі гелю.

Оцінка роботи. Експериментальна частина роботи виконана на сучасному науковому рівні. За обсягом та змістом кваліфікаційна робота відповідає вимогам кваліфікаційних робіт.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота Анастасії Саєнко виконана на необхідному рівні і може бути представлена до захисту в Екзаменаційній комісії при Національному фармацевтичному університеті.

Науковий керівник

Анна КРЮКОВА

«14» квітня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Анастасії САЄНКО

на тему: «Дослідження з розробки гелю на основі звіробою звичайного екстракту»

Актуальність теми. Однією з основних стадій отримання рослинних лікарських засобів є екстрагування лікарської рослинної сировини. З метою збільшення швидкості екстракції та повноти вилучення діючих речовин, в представленій роботі вивчається вплив поверхнево-активних речовин (ПАР) на процес екстракції.

Теоретичний рівень роботи. Систематизовані основні положення та фактори, що впливають на процес екстрагування лікарської рослинної сировини, зокрема застосування поверхнево-активних речовин.

Пропозиції автора з теми дослідження. Вивчено процес екстракції сировини звіробою розчинами ПАР. Розроблено оптимальну технологію одержання звіробою трави екстракту рідкого та гелю на його основі.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Результати досліджень можуть бути використані у подальших дослідженнях з розробки ЛЗ з метою розширення асортименту фармацевтичного ринку.

Недоліки роботи. За змістом роботи зустрічаються орфографічні помилки, технічні помилки.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Анастасії Саєнко може бути представлена до захисту в Екзаменаційній комісії.

Рецензент _____

доц. Ганна ЮР'ЄВА

«19» 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:

Богущька 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
Екзаменаційної комісії кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти.

ВИСТУПИЛИ: Здобувач вищої освіти групи Фс17(5.0д)-04 спеціальності 226
Фармація, промислова фармація освітньої програми Фармація Саєнко Анастасію
– з доповіддю на тему «Дослідження з розробки гелю на основі звиробкою
звичайного екстракту» (науковий керівник, ас. Анна КРЮКОВА).

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 Анастасія САЄНКО до захисту кваліфікаційної роботи
за галуззю знань 22 Охорона здоров'я
спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація
освітньою програмою Фармація
на тему: «Дослідження з розробки гелю на основі звіробою звичайного екстракту».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Вікторія КУЗНЄЦОВА/

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Анастасія САЄНКО представила кваліфікаційну роботу, яка за об'ємом теоретичних та практичних досліджень повністю відповідає вимогам до оформлення кваліфікаційних робіт.

Керівник кваліфікаційної роботи

Анна КРЮКОВА

«14» квітня 2022 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Анастасія САЄНКО 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

« 7 » червня 2022 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Світлана ГАРНА/