

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
факультет подготовки иностранных граждан
кафедра заводской технологии лекарств**

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

**на тему: "РАЗРАБОТКА СОСТАВА МАЗИ ВЕНОТОНИЗИРУЮЩЕГО
ДЕЙСТВИЯ"**

Выполнила: соискатель высшего образования Фм18(4,10и)-4
специальности 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы Фармация
Каутар СНАНИ

Руководитель: профессор заведения высшего образования
кафедры заводской технологии лекарств, д.фарм.н.,
профессор Вита ГРИЦЕНКО

Рецензент: заведующий кафедры
промышленной фармации и экономики ИПКСФ,
д.фарм.н., профессор Олег ШПИЧАК

Харьков – 2023 год

АННОТАЦИЯ

Квалификационная работа содержит 43 страницы, 6 таблиц, 4 рисунка, список литературы из 39 наименований.

С целью разработки состава мази венотонизирующего действия в качестве активного фармацевтического ингредиента был обран сухой экстракт красных листьев винограда. На основании проведенных физико-химических и фармако-технологических исследований разработан состав и обоснована технология получения мази.

Ключевые слова: мазь, заболевания вен, сухой экстракт красных листьев винограда, технология

ANNOTATION

The work contains 43 pages, 6 tables, 4 figures, a list of literature of 39 titles.

To develop the composition of venotonic ointment as an active pharmaceutical ingredient dry extract of red grape leaves was chosen. On the basis of the physico-chemical and pharmaco-technological research the composition and technology of the ointment was developed and justified.

Key words: ointment, vein diseases, dried red grape leaf extract, technology

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
РАЗДЕЛ 1. АКТУАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕН	7
1.1. Особенности протекания варикозной болезни	7
1.2. Современные принципы лечения заболеваний вен	10
1.3. Перспективы применения растительных экстрактов в терапии варикозного расширения вен	18
Выводы к разделу 1	21
РАЗДЕЛ 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	22
Объекты исследований.....	22
Методы исследований.....	24
Выводы к разделу 2.....	26
РАЗДЕЛ 3. РАЗРАБОТКА СОСТАВА МАЗИ ВЕНОТОНИЗИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ.....	27
3.1. Маркетинговые исследования фармацевтического рынка лекарственных препаратов для лечения заболеваний вен	27
3.2. Исследование физико-химических характеристик экстракта красных листьев винограда.....	30
3.3. Исследования структурно-механических свойств мазей	32
3.4. Выбор эмульгатора в составе эмульсионной мази	34
3.5. Исследование осмотических свойств	36
3.6. Определение pH мази.....	37
3.7. Обоснование технологического процесса изготовления эмульсии с экстрактом красных листьев винограда.....	38
Выводы к разделу 3.....	42
Общие выводы.....	43
Список использованных источников.....	44
Приложения	48

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Заболевания вен признаны болезнью цивилизации. Они были знакомы целителям еще с древности, но только за последние десятилетия варикозная болезнь приобрела характер эпидемии. И как любая эпидемия, она стремительно распространяется на более широкие слои населения и резко «молодеет».

Варикозная болезнь нижних конечностей представляет собой одну из важнейших проблем современного здравоохранения. Заболевание характеризуется высокой распространенностью. Так, в США и странах Западной Европы около 25% населения страдает различными формами варикозной болезни. Также варикозная болезнь и хроническая венозная недостаточность представляют собой важную социально-экономическую проблему, так как в последние годы отмечается тенденция к росту заболеваемости у лиц трудоспособного возраста, росту числа осложненных форм и, как следствие, к формированию стойкой нетрудоспособности.

Варикозная болезнь и хроническая венозная недостаточность провоцируют частые судороги и отечность ног, ежевечернюю усталость и боли нижних конечностей. Вовремя начатое лечение позволяет предупредить развитие варикоза и возникновение осложнений – таких, как венозный тромбоз – справиться с которым значительно сложнее, чем с начальной симптоматикой варикоза. Не менее важно не только начать лечение своевременно, при появлении даже незначительных симптомов, но и выбрать правильный подход к нему, позволяющий воздействовать на все направления патологического процесса. Все это заставляет исследователей и создателей лекарственных препаратов искать более эффективные методы лечения заболеваний вен.

Лекарственные формы для местного применения удобны и безопасны в использовании, достигают значительного терапевтического эффекта в месте нанесения, не проявляют системных побочных эффектов, отличаются

экономичностью и технологичностью производства. Среди них ведущее место в терапии варикозной болезни занимают мягкие лекарственные формы. На фармацевтическом рынке Украины основную долю препаратов для лечения заболеваний вен составляют препараты, произведенные за рубежом. Ассортимент мягких лекарственных средств производства Украины активно расширяется и имеет тенденцию и потенциал к дальнейшему развитию.

Фитотерапия занимает особое место в терапии вен. Благодаря высокой концентрации биологически активных веществ лекарственные препараты растительного происхождения действуют комплексно, эффективно, влияя одновременно на несколько звеньев патологического процесса и не оказывая побочных эффектов на организм человека в целом.

Красные листья винограда содержат антоцианы – красящие пигменты, которые укрепляют стенки кровеносных сосудов и улучшают кровообращение. Они также способствуют укреплению соединительных тканей кожи, стимулируют обновление клеток, оказывают противовоспалительное и заживляющее действие. Все это позволяет использовать их в виде сухого экстракта в разработке состава мази венотонизирующего действия.

Целью работы является разработка состава и обоснование технологии мази венотонизирующего действия. Для выполнения поставленной цели необходимо было выполнить следующие **задачи**:

- изучить актуальность проблемы распространения заболеваний вен в Украине;
- рассмотреть этиологию, патогенез и клиническую картину протекания заболевания;
- провести обзор методов лечения и профилактики заболеваний вен;
- оценить актуальность и необходимость применения фитокомпозиций в терапии венозных патологий;

- провести маркетинговый анализ лекарственных препаратов для лечения вен на фармацевтическом рынке Украины с целью обосновать актуальность разработки состава мази венотонизирующего действия с растительным сырьем;
- определить физико-химические характеристики активных фармацевтических ингредиентов;
- провести реологические исследования образцов мазей;
- исследовать осмотические свойства и рН мази;
- разработать состав мази венотонизирующего действия;
- обосновать технологию и составить технологическую схему производства мази.

Объекты исследования – мазь, в состав которой входит растительный экстракт, вспомогательные вещества, мазевая основа.

Предмет исследования – разработка состава мази венотонизирующего действия.

Методы исследований. В ходе решения поставленных задач были использованы физико-химические и фармако-технологические методы исследований.

Структура и объем квалификационной работы. Квалификационная работа объемом 43 страницы состоит из введения, 3 разделов, в том числе 6 таблиц и 4 рисунков и выводов. Список литературы содержит 39 источников.

РАЗДЕЛ 1. АКТУАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕН

1.1. Особенности протекания варикозной болезни

Варикозным расширением вен называется заболевание с прогрессирующим течением, вызывающим необратимые изменения в поверхностных, коммуникационных и глубоких венах, а также в коже, подкожной основе, мышцах, костной и нервной тканях. Варикозное расширение вен – заболевание, характеризующееся неравномерным увеличением просвета и длины вен, их извитостью, образованием узлов в участках истончения венозной стенки. По данным различных авторов, варикозная болезнь встречается в 25% случаев, причем у женщин – гораздо чаще [35].

Истоки венозных заболеваний нижних конечностей находятся в подростковом возрасте. Так, во Франции проведено эпидемиологическое исследование, продемонстрировавшее, что около 40% подростков уже имеют начальные признаки хронических венозных заболеваний, при этом варикозные вены регистрируются даже у 10-11-летних детей.

По данным международных источников, 57 % женщин и 26 % мужчин, опрошенных в ходе эпидемиологического исследования, имеют симптомы хронического венозного заболевания. Венозные заболевания широко распространены во всех цивилизованных странах [27].

До недавнего прошлого традиционно считалось, что заболевания вен нижних конечностей – женская болезнь. Причина заключалась в том, что женщины в 8-9 раз чаще, чем мужчины, обращаются к врачу, и поводом обращения чаще всего служит озабоченность эстетическим дефектом. На самом деле мужчины болеют не намного реже, зато намного тяжелее.

Сегодня многими источниками подтверждено, что болезнь имеет наследственный характер. В литературе приводят следующие цифры: риск

развития варикозных вен у ребенка составляет 89%, если болеют оба родителя; 47%, если болен один из родителей, 20%, если ни один из родителей не имеет признаков венозной недостаточности. Именно поэтому люди молодого возраста нуждаются в своевременной помощи. При ее отсутствии происходит слишком быстрое развитие заболевания – от телеангиэктазий и небольших варикозных вен к трофической язве.

Кроме того, важнейшим фактором распространения заболевания является урбанизация в худшем смысле этого понятия. Наблюдения свидетельствуют об интересном факте: у африканцев, приезжающих в западные страны, развиваются варикозные вены, которых не было у их предков. Это обусловлено привнесенными цивилизацией факторами риска – частыми и длительными самолетными перелетами, избыточной массой тела, малоподвижным образом жизни, применением контрацептивов, курением, сидячим образом жизни.

Лишь немногие люди используют свободное время для занятий спортом. Между тем известный факт – мышечная венозная помпа голени в конце дня менее эффективна у 20% взрослых молодого возраста. Развитию варикозных вен также способствует беременность и прием оральных контрацептивов. Венозные заболевания в течение короткого времени протекают бессимптомно, а варикозные вены, кроме косметического дискомфорта, не вызывают особых беспокойств. Но это лишь видимое благополучие. Заболевание опасно своими тяжелыми осложнениями, в первую очередь такими, как венозный тромбоз, тромбофлебит, тромбоз легочной артерии. Второе, не менее тяжелое осложнение, с огромным трудом поддающееся лечению, – трофические язвы нижних конечностей [37].

Варикозная болезнь, приводящая к различным проявлениям хронической венозной недостаточности, влияет на состояние отдельных людей, а также на здоровье общества в целом. Большие траты на лечение тяжелых форм хронической венозной недостаточности, а именно

трофических язв, подтверждают, что проблема лечения варикозной болезни актуальна, в развитых странах затраты на лечение венозных трофических язв составляют 1-3% общего бюджета здравоохранения. Трофические язвы нижних конечностей встречаются у 4-5 % пациентов, которые чаще всего обращаются за помощью не из-за варикозно расширенных вен – их беспокоят трофические нарушения (экзема, дерматит), трофические язвы. У пациентов также очень часто присутствует сопутствующая патология: ишемическая болезнь сердца – 46%, артериальная гипертензия – 35%, хроническая обструктивная болезнь легких II ст. – 3,8%, что не позволяет применить весь арсенал хирургического вмешательства.

Существует множество классификаций варикозной болезни. Согласно данной, варикоз можно разделить на шесть стадий, или классов:

- **0-я стадия.** Это начальная стадия, которая выявляется только при инструментальном обследовании, так как визуальные симптомы болезни отсутствуют. Как косвенный признак заболевания, может беспокоить усталость в ногах, которая усиливается под вечер.
- **1-я стадия.** Появляются первые видимые признаки заболевания в виде сосудистых сеточек.
- **2-я стадия.** Возникает видимое расширение пораженной варикозом вены.
- **3-я стадия.** Отекают стопы и голени. Эти отеки более стойкие и не всегда проходят после отдыха.
- **4-я стадия.** Развиваются выраженные трофические изменения: цвет кожного покрова ног приобретут синюшно-коричневого оттенка.
- **5-я стадия.** Из-за хронической и запущенной венозной недостаточности начинают образовываться первые трофические язвы.
- **6-я стадия.** Развитие устойчивых трофических язв, особенно в области голени [5].

1.2. Современные принципы лечения заболеваний вен

О значимости проблемы увеличения количества заболеваний вен в мировом масштабе свидетельствует факт разработки первого согласованного документа по международной классификации хронических венозных заболеваний, получивший название СЕАР. Преимущество СЕАР заключается в возможности создавать более точные подгруппы как для установления клинического диагноза, так и для выбора оптимального метода лечения. Ключом к постановке диагноза в соответствии с этой классификацией является ультразвуковое исследование. С его помощью можно оценить анатомию, топографию, морфологию сосудистого русла.

Основная цель медицины и фармации – вылечить пациента, вернуть ему здоровье. Поскольку заболевание, по мнению ведущих патофизиологов, во многом обусловлено системной патологией соединительной ткани, его полное излечение на данном этапе развития медицины невозможно. Однако применение комплексного подхода к лечению позволяет радикально изменить прогноз заболевания и повлиять на качество жизни пациентов. При этом особая роль отводится средствам, направленным на профилактику развития заболеваний вен.

Учитывая большое количество рецидивов варикозной болезни, основой успешного лечения вен является тщательная диагностика. Результаты обследования позволяют нам выбрать адекватную тактику лечения. К настоящему времени имеется большой набор инструментальных методик, однако наиболее часто применяются ультразвуковая диагностика в В-режиме, доплеровское исследование, метод рентгеноконтрастной флебографии. Ультразвуковое исследование обладает малой инвазивностью, с его помощью можно оценить состояние стенок вен нижних конечностей, их варикозную трансформацию, особенно у тучных больных, отметить устье малой подкожной вены [18].

Ультразвуковая доплерография с цветным доплеровским картированием позволяет определить недостаточность клапанов сафенобедренного, сафенопоплитеального соустья, определить и разметить перфорантные вены, имеющие несостоятельные клапаны. Диагностические мероприятия позволяют ответить на следующие вопросы: наличие рефлюкса крови по глубоким магистральным венам нижних конечностей, наличие рефлюкса через сафенопоплитеальное и сафенофemorальное соустье, где расположено сафенопоплитеальное соустье, наличие рефлюкса по поверхностным венам, выявление варикозно расширенных вен у тучных больных, наличие рефлюкса по перфорантным венам. Анализ клинических и ультразвуковых данных обследования позволяет определить тактику оперативного лечения [20].

Лечебные мероприятия при варикозной болезни направлены на устранение симптомов болезни, предотвращение осложнений, улучшение качества жизни больных. Для достижения данных результатов необходимо решить следующие задачи: лечение нарушений гемодинамики, улучшение микроциркуляции, устранение косметического дефекта. Существуют консервативный, хирургический, флебосклерозирующий методы лечения. Основой лечебных мероприятий при варикозной болезни является эластическая компрессия, которая показана всем пациентам.

Флебосклерозирующее лечение направлено на достижение косметического эффекта при лечении ретикулярного варикоза и у пациентов пожилого возраста не применяется. Следует предостеречь врачей и пациентов от неоправданно широкого применения препаратов, вызывающих облитерацию варикозных вен. Склерозирующая терапия – метод весьма эффективный у довольно ограниченного числа пациентов, пока болезнь локализуется только в притоках магистральных подкожных вен, либо после ранее выполненных операций по поводу варикозной болезни. Его применение при наличии патологического кровотока в системе большой и малой подкожных вен чревато ранними рецидивами или опасными для

пациента восходящими тромбофлебитами. Склерозирование может применяться только при остановке кровотечения из варикозно расширенных вен.

Важным разделом комплексного лечения заболеваний вен является фармакотерапия, которая применяется на различных стадиях развития заболевания.

Фармакотерапия при лечении варикозной болезни нижних конечностей имеет следующие задачи:

- ✓ повышение тонуса вен;
- ✓ улучшение лимфотока;
- ✓ улучшение микроциркуляции, гемореологии;
- ✓ предупреждение тромботических осложнений;
- ✓ купирование воспалительных осложнений.

Основные необходимые направления действия фармакотерапевтических средств:

Венотонизирующее действие. Дает возможность бороться с несостоятельностью клапанного аппарата сосудов. В норме кровь движется по сосудам ног снизу-вверх – против действия силы земного притяжения. Это происходит благодаря сокращению икроножных мышц в процессе движения и физических нагрузок, а также благодаря наличию специальных клапанов на внутренней поверхности стенки вены, которые препятствуют обратному току крови. Однако под влиянием разного рода провоцирующих факторов клапаны ослабевают и начинают пропускать кровь в обратном направлении. В результате в поверхностных венах скапливается избыточный объем крови, что приводит к постепенному растяжению их стенок [7].

Ангиопротекторное действие. Направлено на укрепление растянувшихся стенок сосудов – восстановление их упругости и эластичности. Под давлением венозного рефлюкса (патологического сброса крови сверху-вниз) кровь застаивается в венах, стенки сосудов истончаются и

жидкость получает возможность проникать в соседние ткани. Возникают отеки, которые, в свою очередь, приводят к нарушению трофики [8].

Антиагрегантное действие. Направлено на борьбу с трофическими нарушениями и на восстановление реологических показателей крови (снижение ее вязкости и риска образования тромбов). Так называемая густая кровь – это очень частый спутник заболевания, ведь не столько опасен сам варикоз, сколько венозный тромбоз, появляющийся на его фоне. Нарушение тока крови способствует накоплению в мелких кровеносных сосудах продуктов метаболизма, это вызывает сгущение крови и провоцирует появление свободных радикалов и медиаторов воспалительной реакции. Все эти факторы в комплексе ухудшают текучесть крови и приводят к ее сгущению.

Медикаментозное лечение используется при подготовке к оперативному лечению, при противопоказаниях к операции, в послеоперационном периоде для улучшения реабилитации оперированных больных, профилактики осложнений. Для лечения варикозной болезни применяются препараты системного и местного действия. К системным препаратам относятся: флеботоники, антиагреганты, периферические дилататоры, нестероидные противовоспалительные средства, энзимы, препараты метаболического действия [6].

К препаратам местного действия относятся мази и гели на основе веноактивных препаратов, гепарина, нестероидных противовоспалительных средств, кортикостероидные мази.

Консервативное лечение занимает прочные позиции в современной флебологии и включает устранение неблагоприятных факторов, использование физических методов (компрессионный трикотаж) и назначение флеботропных препаратов как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими средствами и методами.

Флеботропные лекарственные средства представляют собой определенную группу препаратов, основным фармакологическим действием

которых является способность стимулировать отток из вен нижних конечностей, воздействуя на различные патогенетические звенья венозной недостаточности. Согласно АТС-классификации они входят в группу ангиопротекторов, к которым относится целый ряд лекарственных препаратов [9, 14].

Ангиопротекторы проявляют широкий спектр фармакологической активности и применяются в терапии различных заболеваний в связи с наличием определенной активности в отношении сосудов (оптимизация просвета сосудов, нормализация их проницаемости, уменьшение отечности тканей, активация метаболических процессов стенки кровеносных сосудов, стабилизация реологических свойств крови и оптимизация микроциркуляции) [1, 2].

Клинико-фармакологическая характеристика современных ангиопротекторов представлена в таблице 1.1.

Таблица 1.1

Клинико-фармакологическая характеристика современных ангиопротекторов

Фармакологическая группа	МНН	Фармакологические эффекты
Глюкокортикостероиды	Гидрокортизон	Противовоспалительный; десенсибилизирующий; противоаллергический
	Преднизолон	Противовоспалительный; противоаллергический; иммунодепрессивный; повышает чувствительность бета-адренорецепторов к эндогенным катехоламинам
	Флуокортолон	Противовоспалительный; противоаллергический
Местноанестезирующие средства	Бензокаин	Снижение проницаемости мембраны клеток для Na^+ ; вытеснение Ca^{2+} из рецепторов, расположенных на внутренней поверхности мембраны; блокада проведения нервных импульсов; препятствие появлению импульсов боли, формирующихся в окончаниях

		чувствительных нервов; блокирование распространения импульсов боли по нервным волокнам
	Трибенозид+ лидокаин	Препятствие генерации импульсов боли в окончаниях чувствительных нервов Препятствие распространению импульсов боли по нервным волокнам; уменьшение отеков, опосредованное снижением проницаемости капилляров; антагонистические взаимоотношения с эндогенными медиаторами воспаления, играющими главную роль в патогенезе боли и эндогенных веществ, являющихся медиаторами воспаления; препятствие развитию различных патологических процессов, возникающих как в капиллярном русле и венах, так и в паравенозных тканях
	Фенилэфрин	Ранозаживляющий; иммуномодулирующий; антиканцерогенный; противовоспалительный; гемостатический
Антикоагулянты прямого действия	Гепарин натрия	Антитромботический; антиэкссудативный; умеренный противовоспалительный; блокирование образования тромбина; подавление активности гиалуронидазы; стимулирование фибринолитических свойств крови; улучшение микроциркуляции; активация тканевого обмена; умеренный противоотечный
	Гепарин, комбинации: β-эсцин+ гепарин натрий (Венитан Форте)	Противоотечный; венотонический; противовоспалительный; антисеротониновый; антигистаминный, Антитромботический; антиэкссудативный; умеренный противовоспалительный
	Троксерутин+ гепарин натрия+ декспантенол	Венотонизирующий; ангиопротекторный; противоотечный; антиоксидантный; противовоспалительный Антитромботический; антиэкссудативный; умеренный противовоспалительный Стимуляция регенерации кожи; нормализация клеточного метаболизма; увеличение прочности коллагеновых волокон
	Эсцин+ фосфолипиды+ гепарин натрия	Противоотечный; венотонический; противовоспалительный;

		антисеротониновый; антигистаминный Снижение процессов агрегации тромбоцитов (снижение вязкости крови); предупреждение возможных тромботических явлений Антитромботический; антиэкссудативный; умеренный противовоспалительный
Непрямые коагулянты (в том числе факторы свертывания крови), гемостатики	Менадиона натрия бисульфит	Гемостатический
Фибринолитики	Натрия пентозана полисульфат	Предотвращение развития тромбозов; лизирование уже образовавшихся тромбов; протекция высвобождения липопротеинлипазы (снижение уровня триглицеридов, холестерина общих липидов в крови); снижение адгезии эритроцитов и повышение эластичности эритроцитов (снижение вязкости крови)
Биофлавоноиды	Диосмин	Ангиопротекторный; венотонизирующий
	Диосмин, комбинации: диосмин+гесперидин	Ангиопротекторный; венотонизирующий Капилляростабилизирующий; противоотечный; противовоспалительный
	Троксерутин	Венотонизирующий; ангиопротекторный; противоотечный; антиоксидантный; противовоспалительный
	Троксерутин, комбинации: гинкго билоба экстракт+ троксерутин Гинкго билоба экстракт+ гептаминола гидрохлорид+ троксерутин	Повышение сопротивляемости капилляров; снижение повышенной проницаемости капилляров; оптимизация тонуса сосудов; регуляция емкости капилляров Венотонизирующий; ангиопротекторный; противоотечный; антиоксидантный; противовоспалительный Повышение резистентности капилляров; снижение проницаемости капилляров; нормализация сосудистого тонуса; стимуляция выведения продуктов метаболизма Повышение утилизации глюкозы; восстановление процесса аэробного гликолиза в тканях; устранение отека тканей; противовоспалительный Венотонизирующий;

		ангиопротекторный; противоотечный; антиоксидантный; противовоспалительный
	Гидросмин	Снижение проницаемости и ломкости капилляров; стабилизация гемореологических свойств эритроцитов; повышение тонуса венозной стенки; улучшение лимфооттока
	Рутозид, комбинации: аскорбиновая кислота + рутозид	Снижение проницаемости и ломкости капилляров; антиоксидантный Укрепление сосудистой стенки; снижение проницаемости капилляров
Прочие средства	Эсцин (экстракт семян конского каштана) (Венитан гель, Венитан крем)	Противоотечный; венотонический; противовоспалительный; антисеротониновый; антигистаминный
	Эсцин, комбинации: эсцин + диэтиламинсалицилат Эсцин + тиамин гидрохлорид	Противоотечный; венотонический; противовоспалительный; антисеротониновый; антигистаминный Выраженный анальгезирующий; противовоспалительный; синергичный к противовоспалительному эффекту эсцина Противоотечный; венотонический; противовоспалительный; антисеротониновый; антигистаминный Является субстратом для образования в организме кокарбоксилазы – коэнзима многих ферментных реакций; играет существенную роль в обменных процессах (белковом, углеводном, жировом); принимает участие в проведении возбуждения в нервных синапсах; снижает восприимчивость мембран клеток к токсическому воздействию продуктов перекисного окисления липидов
	Кверцетин	Антиоксидантный; мембраностабилизирующий; капилляроукрепляющий; противовоспалительный
	Экстракт иглицы + гесперидин + аскорбиновая кислота	Сосудосуживающий; венотонизирующий; капилляроукрепляющий Венотонизирующий; ангиопротекторный Снижение проницаемости и ломкости капилляров; антиоксидантный

1.3. Перспективы применения растительных экстрактов в терапии варикозного расширения вен

На протяжении многих лет лекарственные средства растительного происхождения широко используются в медицинской практике для профилактики и лечения различных заболеваний. Фитотерапия является важнейшей составной частью комплексного лечения варикозной болезни. Эффективность применения фитопрепаратов обусловлена комплексным действием биологически активных веществ на различные звенья патогенетического процесса. Помимо этого, растительные средства в сравнении с синтетическими препаратами обладают меньшей токсичностью и минимальными побочными эффектами, что особенно важно при их длительном применении в терапии хронических патологий [12, 13, 29].

Заболевания вен характеризуются широкой распространенностью. При этом наблюдаются тяжелое хроническое течение болезни и ранняя инвалидация больных. В связи с этим, совершенствование методов профилактики и лечения на ранних стадиях заболевания, внедрение в практику новых эффективных венотропных лекарственных средств является актуальной проблемой фармацевтической науки.

В настоящее время фармакологическая терапия заболеваний вен базируется на использовании преимущественно зарубежных препаратов растительного происхождения на основе тритерпеновых и стероидных сапонинов, флавоноидов, стильбенов [22, 23, 28].

О целебных свойствах винограда знали еще несколько тысячелетий назад. Древние медики использовали виноград для лечения инфекций глаз, заболеваний кожи, почек и пищеварительной системы, а также для устранения лихорадки. Древнегреческий врач Гиппократ приравнивал уникальные лечебные свойства винограда к свойствам меда и грудного молока.

Случилось так, что однажды французские медики были озадачены тем фактом, что виноградари относительно редко жалуются на заболевания вен. Заинтересовавшись этим феноменом, исследователи открыли, что крестьяне регулярно делают настойки и припарки из виноградных листьев, чтобы ухаживать за отяжелевшими, ноющими после многочасовой работы ногами. Этот домашний способ лечения был очень распространен в ряде средиземноморских регионов и неожиданно успешен.

Полезными свойствами обладают все части винограда – и лоза, и листья, и плоды. В винограде присутствует свыше 150 биологически активных веществ. Виноградные листья и веточки содержат до 2% сахаров, большое количество органических кислот. Масло виноградных косточек получило заслуженное название «гормон молодости», благодаря уникально высокому содержанию биофлавоноидов, которые сходны по своей структуре с эстрогенами. Сок винограда содержит витамины В1, В2, В6, В12, С, Р, РР, фолиевую кислоту [15, 17, 24, 30, 39].

Флавоноиды, которые красный виноград накапливает в листьях, эффективно укрепляют стенки кровеносных артерий, повышают их тонус, улучшают кровообращение и предотвращают развитие варикоза. Их действие дополняют и усиливают полифенолы и танины, гликозиды и ценные микроэлементы, органические кислоты и витамин С [3, 4, 25, 31].

Совместное действие полифенолов и флавоноидов виноградного листа препятствует слипанию тромбоцитов. Благодаря этому уменьшается риск закупорки сосудов, вызывающий инфаркт миокарда и инсульт. Мощное антиоксидантное действие биологического комплекса листьев красного винограда замедляет процессы старения клеток и улучшает работу внутренних органов. Препараты, приготовленные из них, принимают внутрь для профилактики и лечения венозной недостаточности и устранения хрупкости капилляров, которая проявляется в виде синяков и точечных кровоизлияний [16, 19, 26, 32].

В результате лечения значительно снижается отек нижних конечностей, улучшаются тонико-эластические свойства венозной стенки, нормализуется флебогемодинамика, существенно снижается выраженность болевого, отечного синдромов, увеличивается скорость заживления трофических язв.

Как известно, существует «французский парадокс», связанный с постоянным употреблением натурального красного вина, что несет людям здоровье сосудистой системы [33, 34, 36].

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 1

1. Проведен анализ данных литературы об актуальности изучения проблемы распространения заболеваний вен в настоящее время.
2. Рассмотрены особенности протекания варикозной болезни.
3. Приведены основные методы лечения пациентов с варикозной болезнью.
4. Рассмотрена актуальность и перспективы применения растительных экстрактов, а именно, экстракта красных листьев винограда, в терапии заболеваний вен и создания на его основе состава мази венотонизирующего действия.

РАЗДЕЛ 2

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1 Объекты исследований

Действующие вещества

Красных листьев винограда сухой экстракт – представляет собой мелкодисперсный порошок буроватого цвета. Запах специфический, виноградный, с горчинкой.

Вспомогательные вещества

Карбомер (ГФУ 1 изд., С. 215; ЕФ 4 изд., с. 814, монография Carbowmers). Высокомолекулярные поперечносшитые полимеры акриловой кислоты с полиалкенилэфирами сахаров или полиспиртов. Белый, пышный, гигроскопичный порошок. После диспергирования набухает в воде и других полярных растворителях. Для получения свойств гелеобразователя требует превращения кислотной формы в солевую.

Глицерин (ГФУ 1 изд., С. 353; ЕФ 4 изд., с. 1256, монография Glycerol, ТУ 6-01-1012949-17-90).

Прозрачная, бесцветная сиропообразная, очень гигроскопичная жидкость без запаха, сладкого вкуса, нейтральной реакции. Смешивается во всех пропорциях с водой и этанолом, очень плохо – с этиловым эфиром.

Пропиленгликоль – бесцветная вязкая жидкость со слабым характерным запахом, сладковатым вкусом, обладающая гигроскопическими свойствами. Пропиленгликоль смешивается с водой.

Эмульгаторы

В ходе выполнения работы использовались эмульгаторы производства Германия, фирма Cognis.

Eumulgin B1 – (Cetareth-12) – оксиэтилированный сетилстеариловый спирт (12 ЕО). Твердая масса белого цвета, жирная на ощупь. Неионогенный эмульгатор для кремов, мазей и лосьонов типа масло/вода.

Eumulgin B2 – (Ceteareth-20) – оксиэтилированный сетилстеариловый спирт (20 EO). Твердая масса белого цвета, жирная на ощупь. Неионогенный эмульгатор для кремов, мазей и лосьонов типа масло/вода.

Eumulgin HRE-455 – (PEG-40 hydrognated castor oil, propilenglycol) – оксиэтилированное (40 EO) гидрогенизированное касторовое масло и пропиленгликоль. Твердая масса белого цвета, жирная на ощупь. Неионогенный эмульгатор для эмульсий типа масло/вода, солюбилизатор для водноспиртовых препаратов.

Eumulgin HRE-60 – (PEG-60 hydrognated castor oil) – оксиэтилированное (60 EO) гидрогенизированное касторовое масло. Твердая масса белого цвета, жирная на ощупь. Неионогенный эмульгатор для эмульсий типа масло/вода, солюбилизатор для водноспиртовых препаратов.

Generol R – Rapeseed sterols – очищенные рапсовые стеролы. Эмульгатор для эмульсий типа вода/масло, регулятор вязкости.

Эмульгатор Lanette SX – цетеариловый спирт, лаурилсульфат натрия, натрия цетеарил сульфат. Вещество в виде чешуек белого цвета со слабым специфическим запахом. Используется в качестве анионной самоэмульгирующей базы для производства мазей, кремов и эмульсий типа «масло-вода».

Триэтаноламин (ГФУ 1 изд., С. 264, Британская Фармакопея 2000, монография Triethanolamine).

Смесь органических аминов, которая содержит нитрилотриэтанол. Прозрачная, бесцветная или желтовато-коричневая вязкая жидкость, почти без запаха, гигроскопичная. Растворим в воде, спирте, глицерине.

Используется в косметической и фармацевтической промышленности как нейтрализатор – при производстве гелей на основе полиакриловых кислот.

Гидроксиэтилцеллюлоза (ГЭЦ) – белый порошок, неионный, водорастворимый полимер, рН 6,0-7,0. Используется как загущающий агент в производстве мазей, кремов, косметических средств на водной основе.

ГЭЦ – эфир целлюлозы, слабокислотный полиэлектrolит. Хорошо растворяется в воде. По свойствам близок к Na-КМЦ. Растворы характеризуются большой устойчивостью к воздействию солей поливалентных ионов (например, кальций, магний) и органических соразтворителей. Широко используется как загуститель в композициях с повышенным содержанием солей, водно-спиртовых системах.

Феноксизтанол – монофениловый эфир этиленгликоля, антисептик. Представляет собой прозрачную бесцветную, маслянистую жидкость, обладающую приятным сладковатым запахом и горьким привкусом. Вещество хорошо растворимо в воде и масле, хорошо смешивается с пропиленгликолем, с анионными, катионными и неионогенными поверхностно активными веществами. Водородный показатель водного раствора – 6,5.

Используют в медицине и в косметологии в качестве консерванта в составе различных лекарственных препаратов для наружного применения и косметических средств.

Масло кукурузное – бесцветная, прозрачная, маслоподобная жидкость, почти без вкуса и запаха. Не растворима в воде. Масло богато витаминами E, F, B1, B2, PP, провитамином A и микроэлементами Fe, Mn, Cu, Cr, Al. Используется в качестве компонента основ мягких лекарственных форм

Вода очищенная (ГФУ 1 изд., дополнение 1, 2004, с. 308–309). Бесцветная прозрачная жидкость без вкуса и запаха, используется в качестве растворителя.

2.2 Методы исследований

Реологические исследования

Изучение структурно-механических свойств проводили методом ротационной вискозиметрии при помощи ротационного вискозиметра «Мур

V2-R» фирмы Viscotech (Испания) согласно методике ГФУ 1.0 (с. 24).

Определение осмотической активности

Исследования осмотической активности проводили при помощи метода диализа сквозь полупроницаемую мембрану.

Микроскопические исследования

Микроскопический анализ проводили при помощи лабораторного микроскопа «Konus-Akademy» с видеокамерой ScopeTek DCM510.

Определение величины рН водных вытяжек мазей

Величину рН полученной водной дисперсии мази определяли потенциометрически.

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 2

1. В разделе приведены объекты исследования, действующие и вспомогательные вещества, которые были использованы в ходе эксперимента, их свойства.

2. Представлены методы проведения физико-химических и фармако-технологических исследований, которые применялись в ходе разработки состава мази венотонизирующего действия.

РАЗДЕЛ 3

РАЗРАБОТКА СОСТАВА МАЗИ ВЕНОТОНИЗИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

3.1 Маркетинговые исследования фармацевтического рынка лекарственных препаратов для лечения заболеваний вен

С целью проведения маркетинговых исследований лекарственных препаратов для лечения заболеваний вен использовали электронные версии "Справочник лекарственных средств", "Лекарственные средства" ООО Морион и Компендиум.

На сегодня основой современных схем лечения пациентов с диагнозом «варикозная болезнь» (в том числе и осложненных форм заболевания) являются лекарственные препараты – флеботоники. Назначенные в определенных дозировках и курсом надлежащей длительности, они позволяют добиться скорейшей ликвидации клинической симптоматики и предотвратить осложнения.

Лекарственные препараты для местного применения очень популярны среди пациентов и врачей. Широкий ассортимент лекарственных средств предлагают фирмы: "Balkanpharma" (Болгария), "Лек" (Словения), "Натурварен" (Германия), "Зима" (Швейцария).

В Украине лидирующие позиции по производству мазей занимают: ПАО НПЦ "Борщаговский ХФЗ", ХФЗ "Красная Звезда", ФФ "Дарница", корпорация "Артериум".

Результаты анализа рынка мягких лекарственных форм для лечения заболеваний вен приведены в таблице 3.1.

Таблица 3.1

**Ассортимент мягких лекарственных форм для лечения
заболеваний вен**

Название препарата	Производитель	Форма выпуска
Препараты, произведенные иностранными фирмами		
Индовазин	Balkanpharma, Болгария	гель
Гепароид	Lechiva, Чехия	мазь
Венорутон гель	Zuma, Швейцария	гель
Гепальпан	ICN, Югославия	мазь, гель
Эссавен гель	Nattermann, Германия	гель
Троксевазин	Balkanpharma, Болгария	гель
Троксерутин	Vramed, Болгария	гель
Троксерутин Врамед	Vramed, Болгария	гель
Гепатромбин	Hemopharm, Югославия	мазь, гель
Др. Тайсс	Naturwaren, Германия	гель
Эллон	Slovakopharma, Словения	гель
Аэсцин	Кутновский ФЗ, Польша	гель
Венитан	Lek, Словения	крем, гель
Лиотон	Menarini, Италия	гель
Репарил гель	Madaus, Германия	гель
Доктор Тайс Венен гель	Др. Тайсс, Германия	гель
Венабос гель	АО Босналек, Босния и Герцеговина	гель
Гинкор гель	Borgher Erpsen, Франция	гель
Антистакс гель	Дельфарм Реймс, Австрия	гель

Препараты, произведенные фирмами-производителями Украины		
Троксегель	Корпорация "Артериум"	гель
Индовенол	Борщаговский ХФЗ	гель
Эсгефол гель	АО "Галичфарм"	гель
Троксерутин	ФФ "Дарница"	гель
Гепарин	Корпорация "Артериум"	гель
Мазь гепариновая	Борщаговский ХФЗ	мазь
Гепарин	ФФ "Дарница"	гель
Живитан гель	АО "Эффект"	гель
Линимент Вишневого	Борщаговский ХФЗ	линимент
Лиогель 1000	ЧАО "Фитофарм"	мазь

Как видно из данных, приведенных в таблице, в ассортименте лекарственных препаратов для лечения заболеваний вен мягкие лекарственные формы зарубежного производства составляют большинство. Основную категорию лекарственных средств составляют мази и гели синтетического происхождения; процент препаратов на основе растительных фитокомпозиций остается небольшим. Растительные составы могут применяться пациентами в течение длительного времени (так как терапия заболеваний вен является продолжительной) без проявления побочных эффектов.

Результаты проведенного анализа фармацевтического рынка препаратов – флеботоников показывают, что актуальным и своевременным остается вопрос разработки новых составов на основе лекарственного растительного сырья с целью дальнейшего насыщения рынка Украины эффективными лекарственными средствами.

3.2. Исследование физико-химических характеристик экстракта красных листьев винограда

Микроскопический анализ проводили при помощи лабораторного микроскопа «Konus-Akademy». При наблюдении измеряли размеры частиц.

Определение растворимости проводили согласно методики ГФУ при температуре 25 °С. В качестве растворителей использовали глицерин, ПЭО-400, масло кукурузное, пропиленгликоль, этанол 96 % и воду очищенную. Результаты исследования приведены в таблице 3.2.

Таблица 3.2

Результаты растворимости порошка экстракта красных листьев винограда

Растворитель	Растворимость
Глицерин	растворим (1:20)
ПЭО-400	практически не растворим (1:12000)
Масло кукурузное	практически не растворим (1:11000)
Пропиленгликоль	практически не растворим (1:12000)
Этанол 96 %	практически не растворим (1:11000)
Вода очищенная	растворим (1:20)

Исходя из данных таблицы, экстракт красных листьев винограда практически не растворим в ПЭО-400, масле кукурузном, пропиленгликоле и этаноле 96 %.

С целью изучения фракционного состава порошка экстракта использовали микроскопический метод анализа.

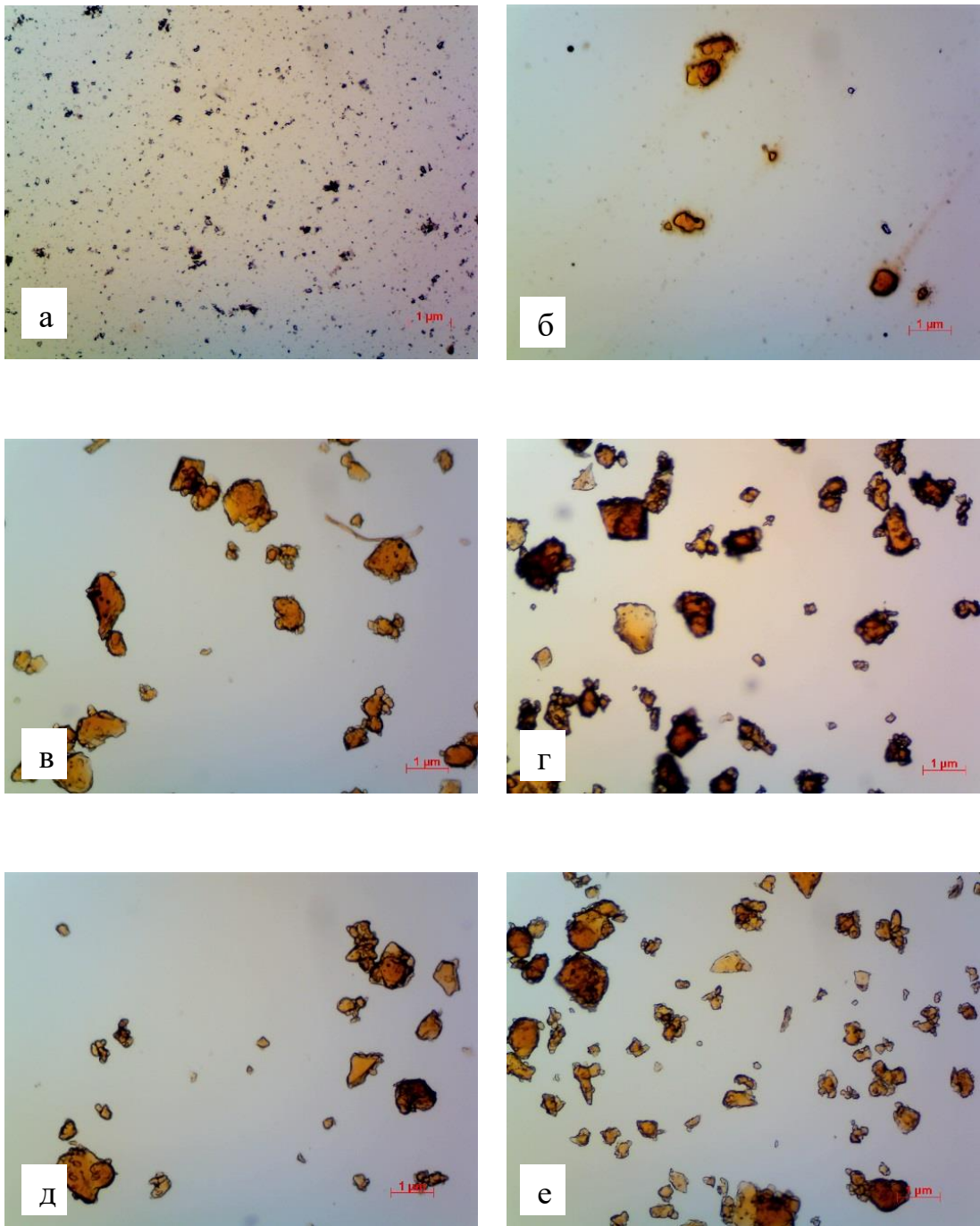


Рисунок 3.1. Суспензии экстракта красных листьев винограда в растворителях: а – вода очищенная; б – глицерин; в – масло кукурузное; г – этанол 96 %; д – пропиленгликоль; е – ПЭО-400.

Как видно из рисунка 3.1 а-е, размер частиц порошка экстракта в исследуемых растворителях находится в пределах от 0,1 до 1,6 мкм. В

суспензиях с водой очищенной (0,1 – 0,4 мкм) и глицерином (0,3 – 0,7 мкм) наблюдается наименьший размер частиц. В данных растворителях экстракт является мелкодисперсным порошком (размер частиц от 0,1 до 0,7 мкм).

Как видно из рисунка 3.1 в) и 3.1 г) (растворители масло кукурузное и этанол), частицы приблизительно одинакового размера (0,7 – 1,3 мкм и 0,5 – 1,3 мкм).

Размер частиц экстракта в пропиленгликоле и в ПЭО-400 находится в пределах от 0,3 – 1,5 мкм до 0,4 – 1,6 мкм (рисунок 3.1 д) и 3.1 е)). Результаты проведенных исследований говорят о наиболее равномерном распределении частиц экстракта в воде очищенной, этаноле 96 % и ПЭО-400.

3.3. Исследование структурно-механических свойств мазей

Значительное влияние на процессы высвобождения и всасывания лекарственных веществ из мазей, а также на их потребительские свойства: намазываемость, адгезию, экструзию из туб оказывают структурно-механические характеристики.

Удобство и легкость нанесения мази на поверхность кожи или слизистую оболочку ассоциируется у пациента с теми усилиями, которые он прилагает для распределения на поверхности кожи необходимого количества мази. Этот процесс подобен тому, который происходит во время сдвига вязко-пластичного материала в ротационном вискозиметре, а усилие, которое прилагает пациент, – не что иное, как напряжение сдвига, которое характеризует сопротивляемость материала сдвиговым деформациям при определенной скорости. Исходя из этого, исследование структурно-механических свойств – важный и неотъемлемый фрагмент исследований по созданию лекарственных форм для местного применения.

С целью разработки состава мягкой лекарственной формы венотонизирующего действия и выбора основы были изготовлены образцы мазей на основах, приведенных в таблице 3.3.

Таблица 3.3

Мазевые основы

Мазевая основа	Вспомогательные вещества	Содержание вспомогательных веществ, г
Эмульсионная основа м/в (образец №1)	Масло кукурузное Глицерин Эмульгатор Феноксизтанол Вода очищенная	20,0 10,0 5,0 0,1 до 100,0
Гель (образец №2)	ГЭЦ Феноксизтанол Вода очищенная	2,0 0,1 до 100,0
Гель (образец №3)	Карбопол-934 Пропиленгликоль Глицерин Феноксизтанол Триэтаноламин Вода очищенная	0,8 20,0 5,0 0,1 0,03 до 100,0

На вышеприведенных основах были изготовлены образцы мазей с экстрактом красных листьев винограда (5,0 г). Изучение структурно-механических свойств проводили с помощью метода ротационной вискозиметрии, используя ротационный вискозиметр «Муг V2-R». На основании полученных результатов эксперимента строили кривые зависимости напряжения сдвига от скорости сдвига.

На рисунке 3.2 приведены реограммы течения образцов мазей при температуре 20 °С. Как видно из рисунка, кривая текучести образца № 1 (мазь на эмульсионной основе) полностью находится в области реологического оптимума, границы которого обозначены кривыми А и В. Образцы № 2 (гель на ГЭЦ) и № 3 (гель на основе карбопола) обладают меньшей вязкостью. Исходя из этого, для дальнейших исследований выбран образец мази на эмульсионной основе.

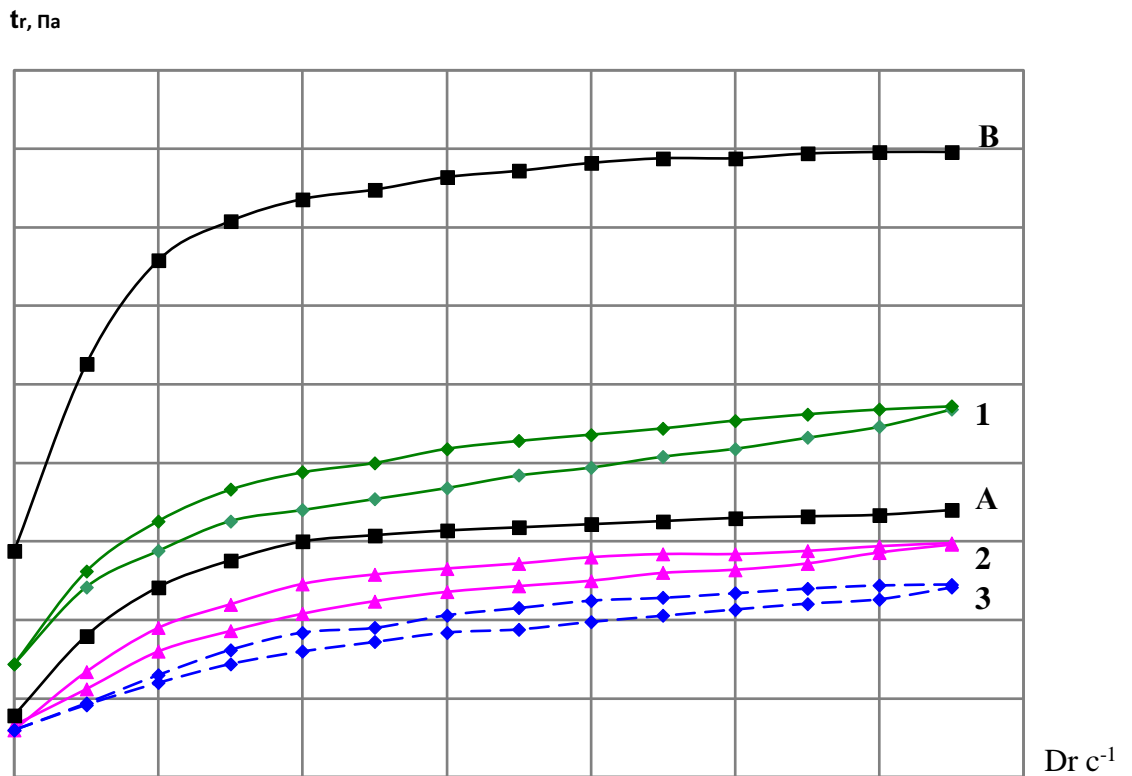


Рисунок 3.2. Реограммы течения экспериментальных образцов мазей при температуре 20 °С

3.4. Выбор эмульгатора в составе эмульсионной мази

В основе мази присутствует дисперсная фаза, которая должна равномерно распределяться в дисперсионной среде. При этом дисперсная

фаза находится в дисперсионной среде в виде тончайших капель – размером 0,2-0,5 мкм. В случае, когда размер капель превышает 0,5 мкм, образуется нестабильная эмульсия, которая нуждается в присутствии эмульгатора. Последний, располагаясь на межфазной поверхности, снижает свободную поверхностную энергию частиц [38].

С целью выбора эмульгатора нами были изготовлены образцы эмульсий с экстрактом красных листьев винограда в концентрации 5% и различными эмульгаторами в концентрации 5%. Выбор эмульгатора основывался на органолептических свойствах приготовленных эмульсий. Перечень эмульгаторов и свойства эмульсий приведены в таблице 3.4.

Таблица 3.4

Органолептические характеристики эмульсий

№ п/п	Эмульгатор	Внешний вид эмульсии
1	Eumulgin B1	Густая, плотная масса
2	Eumulgin B2	Густая, плотная масса
3	Eumulgin HRE-455	Консистенция с высокой вязкостью
4	Eumulgin HRE-60	Консистенция с умеренной вязкостью, расслаивается при хранении
5	Generol R	Масса с сильной текучестью
6	Lanette SX	Консистенция с умеренной вязкостью, легко намазывается, не текуча

Как видно из приведенных данных таблицы, наиболее оптимальными технологическими характеристиками обладает эмульсия, в состав которой входит эмульгатор Lanette SX. Исходя из этого, для дальнейших

исследований была выбрана мазь на эмульсионной основе, в составе которой присутствует эмульгатор Lanette SX.

3.5. Исследование осмотических свойств

Проведены исследования осмотических свойств мази на эмульсионной основе. На рисунке 3.3 приведены графики зависимости осмотической активности от времени проведения опыта.

Как видно из результатов эксперимента, образец обладает умеренной осмотической активностью, что соотносится с терапевтическим направлением и целью назначения мази, состав которой разрабатывается.

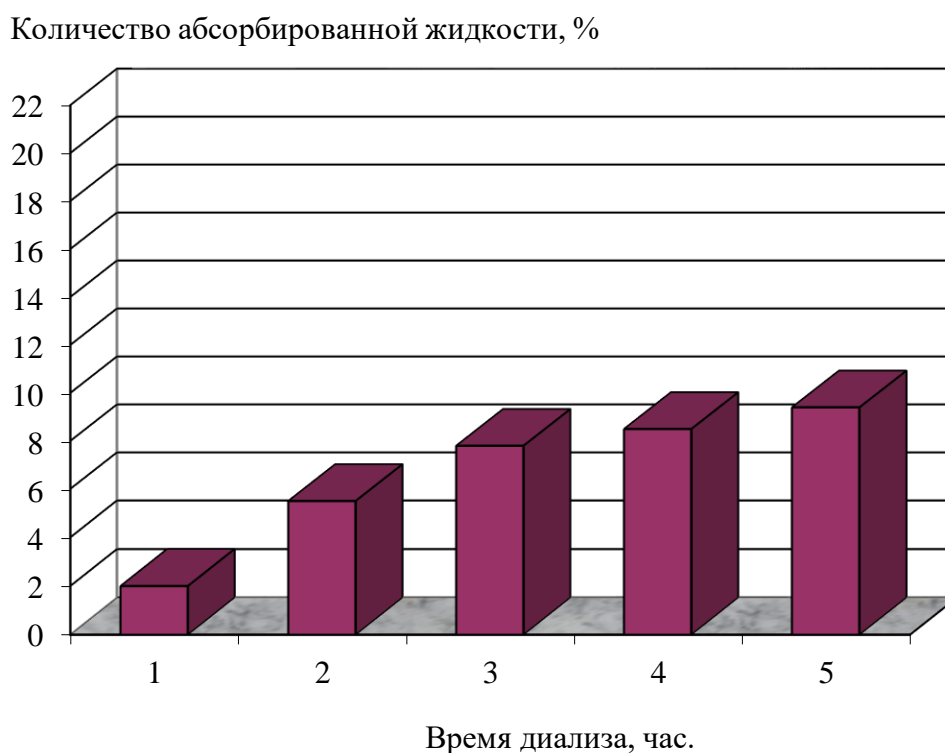


Рисунок 3.3. Зависимость количества абсорбированной жидкости от времени проведения эксперимента

3.6. Определение pH мази

Водородный показатель – это величина, позволяющая количественно оценить кислотность или щелочность среды. Кислотное значение pH кожи обеспечивает оптимальную среду для функционирования ряда ферментов, а также увеличивает устойчивость кожного барьера к раздражающему действию ПАВ. Кроме того, при слабокислых значениях pH усиливается выработка антимикробных пептидов и повышается их активность, а также ускоряются процессы заживления.

Изменение pH может и не повлиять на способность кожи поддерживать нормальный гомеостаз – с течением времени кислотность приходит в норму, однако при некоторых обстоятельствах это изменение может привести к нежелательным последствиям. Исходя из этого, мази-венотоники должны соответствовать значению pH, максимально приближенному к pH кожи.

Проводились исследования pH 10 % раствора исследуемого образца мази. Результаты эксперимента приведены в таблице 3.5.

Таблица 3.5

Значение pH эмульсионной мази с экстрактом красных листьев винограда

Образец	pH раствора мази
Эмульсионная мазь	6,50±0,03

Как видно из полученных результатов, pH раствора эмульсии находится в пределах слабокислых значений, что является близким к значению pH неповрежденной кожи.

3.7. Обоснование технологического процесса изготовления эмульсии с экстрактом красных листьев винограда

Важнейшим фармацевтическим фактором при разработке новых лекарственных средств является технология производства. Технологический процесс определяет качество, стабильность, а также влияет на биодоступность и эффективность лекарств [10, 11, 21].

Проведенными исследованиями был экспериментально обоснован состав мази венотонизирующего действия с экстрактом красных листьев винограда. В качестве основы выбрана эмульсионная.

Состав мази на эмульсионной основе с экстрактом красных листьев винограда

Состав на 100 г:

Сухой экстракт красных листьев винограда	5,0
Масло кукурузное	20,0
Глицерин	10,0
Эмульгатор	5,0
Феноксэтанола	0,1
Вода очищенная	до 100,0

На основании проведенных физико-химических и фармако-технологических исследований разработан состав, обоснована технология и составлена технологическая схема производства эмульсии (рисунок 3.4).

Эмульгатор расплавляют с кукурузным маслом до получения однородной смеси. Параллельно готовят водную фазу: в воде растворяют консервант, добавляют глицерин и в полученный раствор вводят сухой экстракт красных листьев винограда.

Полученный раствор подогревают до температуры 50 °С. Далее готовят эмульсию, добавляя водную фазу к масляной. При этом водную фазу вводят постепенно при перемешивании.

Эмульсию быстро охлаждают – это способствует ее структурированию. Смесь гомогенизируют и фасуют в тубы.

Приготовление эмульсии

Стадия 1. Приготовление масляной фазы происходит в реакторе с паровой рубашкой и мешалками путем расплавления эмульгатора. Посредством вакуумного насоса при перемешивании далее подается нагретое кукурузное масло. Смесь перемешивается до однородности.

Стадия 2. В реакторе с якорной и лопастной мешалками готовят раствор консерванта путем растворения в воде феноксиэтанола.

Стадия 3. Добавление к раствору феноксиэтанола глицерина и сухого экстракта красных листьев винограда происходит в реакторе с лопастной и якорной мешалками при перемешивании до получения однородного раствора.

Стадия 4. Приготовление эмульсии: в реакторе эмульгируют расплавленную жировую фазу с нагретой водной фазой на протяжении 5 минут до получения однородной массы.

Стадия 5. Прекращают подачу пара и через водяную рубашку реактора пропускают холодную воду. Продолжают эмульгирование с одновременным охлаждением эмульсии до температуры 30-35 °С.

Стадия 6. Мазь гомогенизируют с помощью роторно-пульсационного аппарата до образования однородной массы. Отбирают на анализ пробы мази и после положительного ответа отдела контроля качества передают на стадию фасовки.

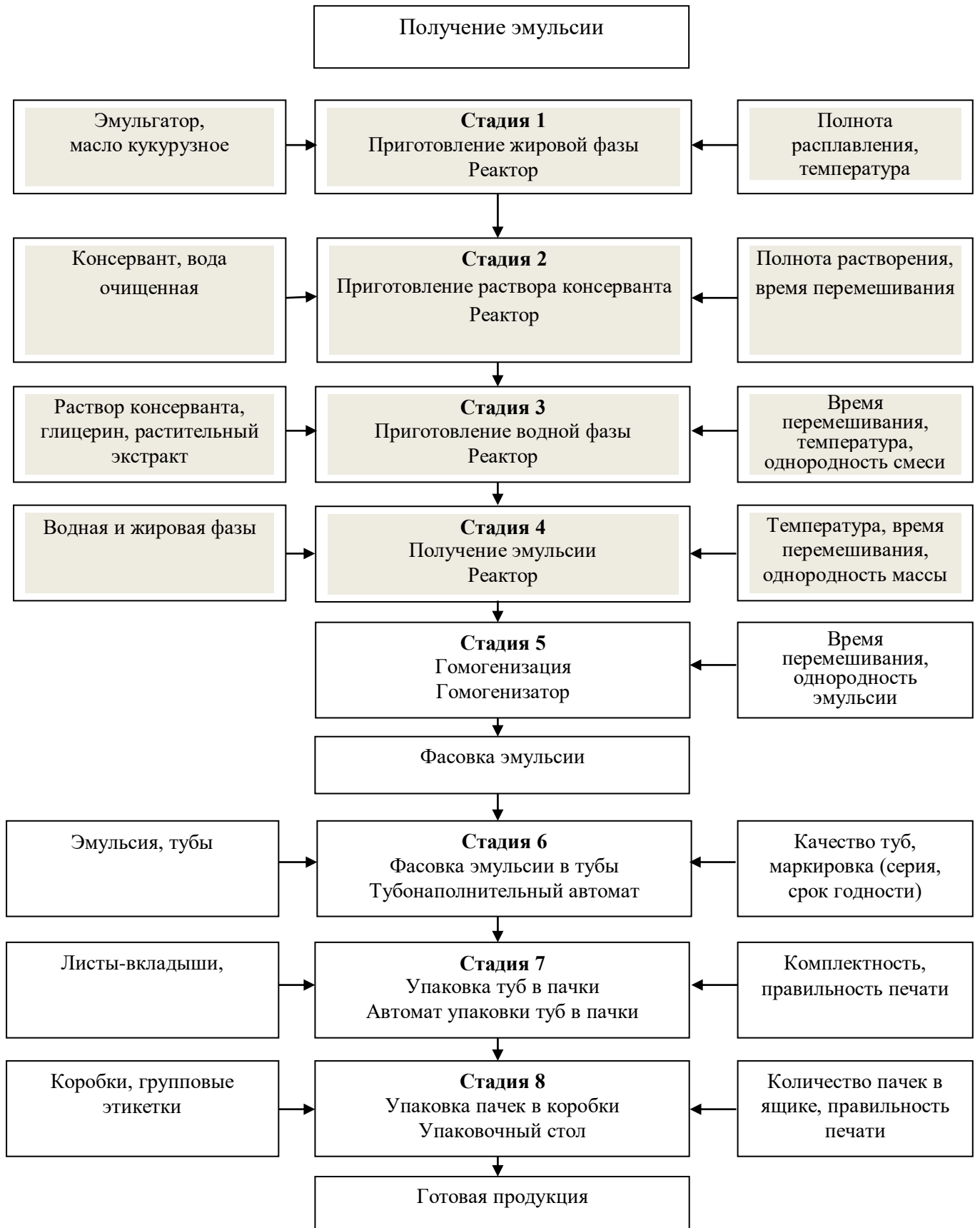


Рисунок 3.4. Технологическая схема изготовления эмульсии с экстрактом красных листьев винограда

Стадия 7. Эмульсию фасуют в тубы, используя тубонаполнительный аппарат; при этом проверяют качество туб и маркировку.

Стадия 8. Для упаковки туб в пачки используют полуавтомат упаковки туб в пачки; проверяют комплектность и правильность печати.

Стадия 9. Для упаковки пачек в коробки используют автомат упаковки пачек в коробки; контролируют количество пачек в ящике и правильность печати.

На заключительном этапе продукция проходит контроль качества и отгружается на склад готовой продукции.

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 3

1. Проведены исследования фармацевтического рынка лекарственных средств для лечения заболеваний вен. Результаты анализа обосновывают актуальность создания новых фитокомпозиций в форме мазей.
2. Исследованы физико-химические характеристики порошка растительного экстракта красных листьев винограда.
3. Проведены исследования реологических свойств образцов мазей, на основании которых для дальнейших исследований выбрана эмульсионная основа.
4. Для создания эмульсии выбран эмульгатор Lanette SX.
5. Проведены исследования осмотических свойств мази на эмульсионной основе.
6. Исследован рН раствора эмульсионной мази.
7. На основании проведенных исследований разработан состав мази венотонизирующего действия с экстрактом красных листьев винограда.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Проведен анализ данных литературы касательно актуальности исследования проблемы распространения заболеваний вен на сегодня.
2. Рассмотрены варианты протекания варикозной болезни.
3. Приведены основные направления лечения пациентов, имеющих заболевания вен.
4. Рассмотрена актуальность и перспективы применения экстракта красных листьев винограда в лечении заболеваний вен и создания на его основе состава мази венотонизирующего действия.
5. Проведены исследования фармацевтического рынка лекарственных препаратов для лечения заболеваний вен, на основании результатов которого приведена актуальность разработки состава мягкой лекарственной формы венотонизирующего действия.
6. Изучены физико-химические характеристики порошка растительного экстракта красных листьев винограда.
7. Исследованы реологические свойства исследуемых образцов, на основании которых выбрана эмульсионная основа для состава мази, который разрабатывается.
8. Исследованиями по выбору эмульгатора в составе эмульсии предпочтение отдано Lanette SX.
9. Проведенные исследования осмотических свойств показали, что мазь обладает умеренной осмотической активностью, что соответствует ее цели назначения.
10. Исследования pH раствора мази показали, что значения находятся в пределах близких к значению pH неповрежденной кожи.
11. На основании проведенных физико-химических и фармако-технологических исследований разработан состав, обоснована технология и составлена технологическая схема производства мази венотонизирующего действия.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ:

1. Баешко А. А. Лекарственные средства, применяемые в терапии хронических заболеваний вен (начало). Рецепт. 2012. №4 (84). С. 116-123.
2. Баешко А. А. Лекарственные средства, применяемые в терапии хронических заболеваний вен (окончание). Рецепт. 2012. № 5 (85). С. 114-125.
3. Барабой В. А. Фенольные соединения виноградной лозы: структура, антиоксидантная активность, применение. Биотехнология. 2009. Т. 2. № 2. С. 67-75.
4. Биофлавоноиды и их значение в ангиологии. Фокус на диосмин. Богачев В. Ю., Голованова О. В., Кузнецов А. Н., Шекоян А. О. Ангиология и сосудистая хирургия. 2013. Т. 19. № 1. С. 73-81.
5. Богачев В.Ю., Голованова О.В., Кузнецов А.Н. Хронический венозный отек (СЗ по СЕАР): Новые международные рекомендации и консенсусы. Ангиология и сосудистая хирургия. 2013. 19(3): 75-82.
6. Бредихин Р. А. Эффективность препарата «Антистакс» в лечении хронической венозной недостаточности нижних конечностей. Хирургия сердца и сосудов. 2007. № 1. С. 40-42.
7. Державна Фармакопея України: в 3 т. Державне підприємство «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.
8. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс] Режим доступу до ресурсу: www.drlz.kiev.ua.
9. Кательницький І. І. Применение препарата «Антистакс» в комплексном лечении трофических язв венозной этиологии. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2007. №1. С. 43-46.
10. Ковальов В. В. Розробка складу та технології м'якої лікарської форми з екстрактом хлорофіліпту: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня

канд. фармацевт. наук: спец. 15.00.01. Технологія ліків та організація фармацевтичної справи. Х. 2009. 22 с.

11. Мази в современной фармакотерапии. И. М. Перцев, И. С. Гриценко, В. И. Чуешов и др. Фармация. 2002. № 2. С. 3-6.

12. Покровский А. В. Производные полусинтетического диосмина в лечении больных с хронической венозной недостаточностью - результаты проспективного исследования с применением препарата Флебодиа 600. Ангиология и сосудистая хирургия. 2005. № 4. С. 73-79.

13. Покровский А. В. Оценка эффективности медикаментозного лечения больных с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей: результаты проспективного исследования с применением препарата «Гинкор Форт». Ангиология и сосудистая хирургия. 2005. № 3. С. 47-52.

14. Сабельников В. В. Опыт применения препарата Антистакс у больных с ХВН нижних конечностей и сопутствующей артериальной гипертензией. Ангиология и сосудистая хирургия. 2013. Т. 19. № 1. С. 83-85.

15. Савельев В. С. Микронизированный диосмин (Детралекс®) при лечении трофических язв венозной этиологии - Европейский опыт. Ангиология и сосудистая хирургия. 2006. №3. С. 53-60.

16. Сошенко Д. Г. Экстракт красных листьев винограда в лечении пациентов, перенесших имплантацию кава-фильтра. Флебология. 2012. № 3. С. 38-39.

17. Цыганок С. С. Эффективность экстракта красных листьев винограда в лечении хронической венозной недостаточности нижних конечностей. Фундаментальные исследования. 2008. № 7. стр. 110-111.

18. Шекоян А. О. Венозная боль: патофизиология и принципы лечения. Флебологическая. 2010. № 36. С. 2-6.

19. Aqueous extract from *Vitis vinifera* tendrils is able to enrich keratinocyte antioxidant defences. Fraternal D. [et.al.]. Nat Prod Commun. 2011. V. 6 (9). P. 1315-9.

20. A simple GC-MS method for the screening of betulinic, corosolic, maslinic, oleanolic and ursolic acid contents in commercial botanicals used as food supplement ingredients. Caligiani A. [et al]. *Food Chem.* 2013. V. 136 (2). P. 735-41.
21. Biopharmaceutical research on the selection of base for "Glytacyd" ointment. M. V. Khalavka, O. A. Ruban, D. S. Pulyaev, K. V. Hrudko. *Український біофармацевтичний журнал.* 2014. № 3 (32). С. 8-11.
22. Chkhikvishvili I. Study of resveratrol and antioxidant activity in Georgian brand red wines and a number of foreign red wines. *Georgian Med News.* 2008. V. 159. P. 53-57.
23. Commercial dietary ingredients from *Vitis vinifera* L. leaves and grape skins: antioxidant and chemical characterization. Monagas M, Hernández-Ledesma B, Gómez-Cordovés C, Bartolomé B. *J Agric Food Chem.* 2006. n. 25. V. 54 (2). P. 319-27.
24. Cytotoxic effect of natural trans-resveratrol obtained from elicited *Vitis vinifera* cell cultures on three cancer cell lines. Fernández-Pérez F. *Plant Foods Hum Nutr.* 2012. 67 (4). P. 422-9.
25. Determination and imaging of metabolites from *Vitis vinifera* leaves by laser desorption / ionisation time-of-flight mass spectrometry. Hamm G. [et al]. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2010. V. 24 (3). P. 335-42.
26. Differential Effects of Grape (*Vitis vinifera*) Skin Polyphenols on Human Platelet Aggregation and Low-Density Lipoprotein Oxidation. Shanmuganayagam D. [et.al]. *J Agric Food Chem.* 2012. V. 11.
27. Esperester A. Drugs in chronic venous insufficiency - the challenge of demonstrating clinical efficacy. *Med Monatsschr Pharm.* 2013. V. 36 (2). P. 44-51.
28. Evaluating the Polyphenol Profile in Three Segregating Grape (*Vitis vinifera* L.) Populations. Hernández-Jiménez A. [et al.]. *J Anal Methods Chem.* 2013. P. 57.
29. Evolution of phenolic composition of red wine during vinification and storage and its contribution to wine sensory properties and antioxidant activity.

Sun B. [et.al]. J Agric Food Chem. 2011. V. 59 (12). P. 6550-7.

30. Grape seed extract *Vitis vinifera* protects against radiation-induced oxidative damage and metabolic disorders in rats. Saada FIN [et al.]. *Phytother Res.* 2009. V. 23 (3). P. 434-8.

31. Influence of constitutive phenolic compounds on the response of grapevine (*Vitis vinifera* L.) leaves to infection by *Plasmopara viticola*. Latouche G. [et.al]. *Planta.* 2013. V. 237 (1). P. 351-61.

32. Iriti M Bioactivity of grape chemicals for human health. Iriti M, Faoro F. *Nat Prod Commun.* 2009. V. 4 (5). P. 611-34.

33. Metabolism of terpenes in the response of grape (*Vitis vinifera* L.) leaf tissues to UV-B radiation. Gil M. [et.al]. 2012. V. 77. P. 89-98.

34. Nassiri-Asl M. Review of the pharmacological effects of *Vitis vinifera* (Grape) and its bioactive compounds. Nassiri-Asl M, Hosseinzadeh H. *Phytother Res.* 2009. V. 23 (9). P. 1197-1204.

35. Nicolaides A, Kakkos S, Eklof D, Perrin V, Nelzen O, Neglen P, Partsch H, Rybak Z. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol.* 2014. 33(2): 87-208.

36. Polyphenolic Contents and Antioxidant Properties of Different Grape (*V. vinifera*, *V. labrusca*, and *V. hybrid*) Cultivars. Nile SH, Kim SH, Ko EY, Park SW. *Biomed Res Int.* 2013. P. 38-54.

37. Rabe E, Guex J-J, Puskas A, Scuderi A, Fernandez Quesada F. The VCP Coordinators Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int Angiol.* 2012. 31(2): 105-15.

38. Sarnoff D. S. A comparison of wound healing between a skin protectant ointment and a medical device topical emulsion after laser resurfacing of the perioral area. D. S. Sarnoff. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2011. Vol. 64, № 3. P. 36-43.

39. *Vitis vinifera* L. grape skin extract activates the insulin-signalling cascade and reduces hyperglycaemia in alloxan-induced diabetic mice. Soares de Moura R [et.al]. *J Pharm Pharmacol.* 2012. V. 64 (2). P. 268-76.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Национальный фармацевтический университет

Факультет по подготовке иностранных граждан
Кафедра заводской технологии лекарств
Уровень высшего образования магистр
Специальность 226 Фармация, промышленная фармация
Образовательная программа Фармация

УТВЕРЖДАЮ
Заведующая кафедрой
заводской технологии лекарств

Елена РУБАН
“15” мая 2022 года

ЗАДАНИЕ
НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ
СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

Каутар СНАНИ

1. Тема квалификационной работы: «Разработка состава мази венотонизирующего действия», руководитель квалификационной работы: Вита ГРИЦЕНКО, д.фарм.н., профессор, утвержденный приказом НФаУ от “06” февраля 2023 года № 35
2. Срок подачи соискателем высшего образования квалификационной работы: апрель 2023 г.
3. Исходящие данные к квалификационной работе: лекарственная субстанция: сухой экстракт красных листьев винограда; вспомогательные вещества: компоненты мазовой основы.
4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо разработать): введение, обзор литературы, объекты и методы исследований, экспериментальная часть, выводы.
5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей): таблиц – 6, рисунков – 4.

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		задание выдал	задание принял
I	Вита ГРИЦЕНКО, профессор заведения высшего образования кафедры заводской технологии лекарств	20.05.2022 г.	20.05.2022 г.
II	Вита ГРИЦЕНКО, профессор заведения высшего образования кафедры заводской технологии лекарств	15.12.22 - 21.01.2023	15.12.22 - 21.01.2023
III	Вита ГРИЦЕНКО, профессор заведения высшего образования кафедры заводской технологии лекарств	18.02.2023	18.02.2023

7. Дата выдачи задания: “ 15 ” мая 2022 года

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

№ з/п	Название этапов квалификационной работы	Срок выполнения этапов квалификационной работы	Примечание
1.	Обобщение данных литературных источников относительно особенностей протекания варикозной болезни и современных принципов лечения заболеваний вен. Перспективы применения растительных экстрактов для лечения данного заболевания. Оформление раздела 1.	сентябрь-декабрь 2022 г.	выполнено
2.	Определение объектов и методов исследования, их характеристика. Оформление раздела 2.	январь-февраль 2023 г.	выполнено
3.	Проведение анализа ассортимента лекарственных препаратов для лечения заболеваний вен, представленных на фармацевтическом рынке. Выбор мазевой основы. Исследования структурно-механических свойств мази. Разработка состава и обоснование технологии производства мази. Оформление раздела 3.	февраль-апрель 2023 г.	выполнено

Соискатель высшего образования

_____ Каугар ШАНИ

Руководитель квалификационной работы

_____ Вита ГРИЦЕНКО

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 35
По Національному фармацевтичному університету
від 06 лютого 2023 року

нижченаведеним студентам 5-го курсу 2022-2023 навчального року, навчання за освітнім ступенем «магістр», галузь знань 22 охорона здоров'я, спеціальності 226 – фармація, промислова фармація, освітня програма – фармація, денна форма здобуття освіти (термін навчання 4 роки 10 місяців та 3 роки 10 місяців), які навчаються за контрактом, затвердити теми кваліфікаційних робіт:

Прізвище студента	Тема кваліфікаційної роботи	Посада, прізвище та ініціали керівника	Рецензент кваліфікаційної роботи	
• по кафедрі заводської технології ліків				
Снані Каутар	Розробка складу мазі венотонізуючої дії	Development of the composition of the venotonic ointment	проф. иценко В.І.	проф. Шпичак О.С.

Підстава: подання деканату на ректора

Ректор

Вірно. Секретар



ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти**

№ 113328 від « 13 » травня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Снані Каутар, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка складу мазі венотонізуючої дії / Development of the composition of the venotonic ointment», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

10%

20%

ОТЗЫВ

научного руководителя на квалификационную работу уровня высшего образования магистр специальности 226 Фармация, промышленная фармация

Каутар СНАНИ

на тему: «Разработка состава мази венотонизирующего действия»

Актуальность темы. Современное десятилетие характеризуется существенными достижениями в диагностике и лечении заболеваний вен, распространенность которых стремительно растет. Актуальность исследования этой проблемы обусловлена не только высокой степенью частоты данной патологии, но и выраженным неблагоприятным ее влиянием на качество жизни человека.

Значительную популярность в последнее время приобретают активные вещества растительного происхождения, которые выступают носителями целого комплекса ценных биологически активных соединений, которые обуславливают мягкую специфическую направленность действия. Преимуществами фитопрепаратов являются низкая токсичность, что позволяет применять их длительный период без существенных негативных эффектов.

Важное значение имеет выбор лекарственной формы, в которой препарат употребляется. Оптимальной формой для терапии заболеваний вен являются мягкие лекарственные формы, которые наносятся непосредственно на кожу. Это обуславливает их высокую эффективность и биодоступность.

Таким образом, актуальным является разработка состава мази с сухим экстрактом красных листьев винограда и проведение его углубленных исследований.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. На основании анализа данных литературы автором выбран активный

фармацевтический ингредиент – сухой экстракт красных листьев винограда. В ходе проведения фармако-технологических исследований подобрана мазевая основа, разработан состав и обоснована технология мази венотонизирующего действия.

Оценка работы. Успешное решение задач дало возможность автору квалификационной работы достичь поставленной цели и получить практические и теоретические результаты. Работа выполнена на достаточном научном уровне, что указывает на умение автора работать с литературными источниками, анализировать, систематизировать и обобщать полученные экспериментальные данные.

Общий вывод и рекомендации о допуске к защите. Квалификационная работа Каутар СНАНИ отвечает всем требованиям, выдвигаемым к квалификационным работам, и может быть представлена к защите в Экзаменационной комиссии Национального фармацевтического университета.

Научный руководитель _____ Вита ГРИЦЕНКО

«05» апреля 2023 г.

РЕЦЕНЗИЯ

на квалификационную работу уровня высшего образования магистр специальности 226 Фармация, промышленная фармация

Каутар СНАНИ

на тему: «Разработка состава мази венотонизирующего действия».

Актуальность темы. Широкое распространение заболеваний вен и сложность их лечения обуславливают актуальность проблемы создания новых лекарственных препаратов. Эффективность терапии определяется выбором препарата и его применением в оптимальной лекарственной форме в каждом конкретном примере лечения. Поэтому разработка состава и обоснование технологии новых лекарственных средств является актуальным заданием современной фармации.

Теоретический уровень работы. Автором изучены и проработаны методики проведения фармако-технологических исследований, показан надлежащий уровень владения теоретическими положениями и темой работы. Подобран состав основы и необходимых вспомогательных веществ для создания мази. Материал изложен логично и последовательно.

Предложения автора по теме исследования. В результате проведенных исследований автором работы предложен состав активных ингредиентов и вспомогательных веществ, обоснована технология мази и приведено описание стадий технологического процесса ее изготовления.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. На основании результатов проведенных фармако-технологических исследований автором разработан состав и обоснована технология получения мази венотонизирующего действия. Материал экспериментальных исследований изложен логично, последовательно, результаты структурированы. Достоверность результатов подтверждается значительным объемом проведенных исследований и статистическими методами их обработки.

Недостатки работы. В работе встречаются неудачные выражения и грамматические ошибки.

Общий вывод и оценка работы. Квалификационная работа Каутар СНАНИ по результатам исследований и выполненному объёму эксперимента может быть представлена к защите в Экзаменационной комиссии Национального фармацевтического университета.

Рецензент _____

проф. Олег ШПИЧАК

«10» апреля 2023 г.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 9

« 21 » квітня 2023 року

м. Харків

засідання кафедри

заводської технології ліків

ПРИСУТНІ: проф. Рубан О.А., проф. Бобрицька Л.О., проф. Гриценко В.І., доц. Хохлова Л.М., доц. Сліпченко Г.Д., доц. Ковалевська І.В., доц. Криклива І.О, ас. Пономаренко Т.О., лаборанти та аспіранти.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Обговорення кваліфікаційних робіт щодо їх представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ.

СЛУХАЛИ: здобувача вищої освіти 5 курсу групи Фм18(4,10i)-4 Каутар СНАНІ про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційної роботи на тему: «Розробка складу мазі венотонізуючої дії». (Керівник: д.фарм.н., професор Віта ГРИЦЕНКО).

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь проф.Бобрицька Л.О., доц. Хохлова Л.М., доц. СліпченкоГ.Д.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти факультету з підготовки іноземних громадян групи Фм18(4,10i)-4 Каутар СНАНІ на тему: «Розробка складу мазі венотонізуючої дії».

Голова

Завідувачка кафедри ЗТЛ

Олена РУБАН

Секретар

Тетяна ПОНОМАРЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ

**ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Каутар СНАНІ до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я

спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

освітньою програмою Фармація

на тему: « Розробка складу мазі венотонізуючої дії».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ /Світлана КАЛАЙЧЕВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Каутар СНАНІ у процесі роботи розглянула сучасні підходи до лікування захворювань вен, провела аналіз асортименту препаратів для терапії даного захворювання та обґрунтувала доцільність створення нового лікарського засобу у формі мазі венотонізуючої дії. Автором розроблено склад і обґрунтовано технологію одержання мазі. Каутар СНАНІ допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

Віта ГРИЦЕНКО

«05» квітня 2023 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувачка кафедри
заводської технології ліків

Олена РУБАН

« 21» квітня 2023 року

Квалификационная работа защищена

в Экзаменационной комиссии

« ____ » _____ 2023 г.

С оценкой _____

Председатель Экзаменационной комиссии,

доктор фармацевтических наук, профессор

_____ /

/