

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

КОРОТКОВ ВОЛОДИМИР АНДРІЙОВИЧ

УДК 615.454.2.014.2: 582.635.3: 616.147.17-007.64

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ СУПОЗИТОРІЇВ З
ЕКСТРАКТОМ МАКЛЮРИ ПОМАРАНЧЕВОЇ**

Спеціальність 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної
справи та судова фармація

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі промислової фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків.

Науковий керівник:

кандидат фармацевтичних наук, доцент
КУХТЕНКО ОЛЕКСАНДР СЕРГІЙОВИЧ
*Національний фармацевтичний
університет, м. Харків
доцент кафедри промислової фармації.*

Офіційні опоненти:

доктор фармацевтичних наук, професор
ДАВТЯН ЛЕНА ЛЕВОНІВНА
*Національна медична академія післядипломної
освіти імені П.Л.Шутика, м. Київ,
завідувач кафедри фармацевтичної технології і
біофармації;*

доктор фармацевтичних наук, доцент
РУДЕНКО ВОЛОДИМИР ВАСИЛЬОВИЧ
*Українська військово-медична академія, м. Київ,
професор кафедри військової фармації.*

Захист дисертації відбудеться «__» _____ 2016 року о «__⁰⁰» годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 у Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4).

Автореферат розісланий " ____ " _____ 2016 року.

В.о. вченого секретаря
спеціалізованої вченої ради,
д-р. фарм. наук, проф.

О. В. Посилкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Захворювання передміхурової залози (ПЗ) нині є дуже важливим питанням урології. Частіше чоловіки репродуктивного віку схильні до таких недуг як простатит і аденома простати. При цьому серед них, за зведеними даними Американської асоціації урологів, захворюваність на хронічний простатит варіює від 40 до 70 %. Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) може зустрічатися з 40-річного віку. Частота її виявлення становить у 40 років - 10%, у 60 років – 50 %, а в 80 років – 90 %. Ці захворювання значно знижують якість життя чоловіків, викликаючи дискомфорт неприємними відчуттями в малому тазу і порушенням фізіологічного сечовипускання. Причин цьому може бути багато, це і інфекційний вплив, і малорухливий спосіб життя, і супутні захворювання, що впливають на обмін речовин клітин передміхурової залози, і ряд інших чинників. Нині в лікуванні захворювань передміхурової залози провідне місце займає медикаментозна терапія. При цьому серед препаратів вибору все більше набирають популярність фітопрепарати. Маючи більш м'яку дію і не поступаючись в ефективності, вони мають широкий спектр фармакологічної дії, не викликаючи небажаних побічних проявів. Незважаючи на зростання захворювань передміхурової залози, на сьогодні в Казахстані немає жодного вітчизняного простатопротектора. При цьому на безкрайніх просторах Казахстану росте безліч лікарських рослин, які можуть бути джерелом цінних біологічно активних речовин. Однією з таких рослин є маклюра помаранчева, розглянута нами як перспективне джерело для отримання ефективного простатопротектора.

Виходячи з наведеного, слід зазначити, що проблема створення препарату для лікування захворювань передміхурової залози, а саме простатиту і ДГПЗ, який повинен мати протизапальну, репаративну, антипроліферативну та антиоксидантну терапевтичну дію є важливою і актуальною. Розробка і впровадження у виробництво такого препарату дозволить підвищити ефективність лікування захворювань ПЗ, а також збільшить частку вітчизняних препаратів на ринку Казахстану.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт НФаУ («Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини»), номер державної реєстрації 0114U000945) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України.

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є розробка ефективного простатопротектора у формі супозиторіїв з науково обґрунтованим складом, що включає в себе як основний компонент екстракт плодів маклюри помаранчевої, технологією і методами контролю препарату.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- провести аналіз літератури з сучасних питань лікування захворювань ПЗ;
- провести пошук і аналіз літератури за фармакогностичними, фітохімічними, фармакологічними даними маклюри помаранчевої, а також вивчити досвід її застосування в народній медицині;
- провести фітохімічне дослідження сировини для виявлення і підтвердження основних груп біологічно активних речовин;
- теоретично і експериментально обґрунтувати підхід до розробки технології екстракту з досліджуваної сировини. Провести фармако-технологічні та фізико-хімічні дослідження з метою вибору оптимального складу і технології екстракту;
- теоретично і експериментально обґрунтувати підхід до розробки лікарського препарату у формі супозиторіїв. Провести комплексні фармако-технологічні, фізико-хімічні та біофармацевтичні дослідження з метою вибору оптимального складу і технології лікарського препарату;
- розробити методики визначення основних показників якості екстракту і супозиторіїв, розробити проект нормативної документації (НД);
- визначити умови та термін зберігання;
- вивчити специфічну біологічну активність розроблених лікарських засобів;
- розробити проект технологічного промислового регламенту на виробництво супозиторіїв і провести його апробацію в умовах промислового виробництва.

Об'єкти дослідження – плоди маклюри помаранчевої, олійний екстракт маклюри, супозиторії з олійним екстрактом маклюри.

Предмет дослідження – розробка науково обґрунтованого складу і технології екстракту плодів маклюри помаранчевої і супозиторіїв на його основі для лікування захворювань передміхурової залози: простатитів і ДГПЗ. Визначення оптимальної концентрації діючих та допоміжних речовин, дослідження фармако-технологічних і біофармацевтичних властивостей розробленого складу, розробка методик контролю якості препарату.

Методи дослідження. У роботі використовувалися загальноприйняті органолептичні, технологічні, фізико-хімічні (хроматографія, дослідження структурно-механічних характеристик, спектрофотометрія), математичні (статистична обробка результатів), мікробіологічні (мікробіологічна чистота лікарського препарату), біофармацевтичні (вивчення осмотичної активності, вивільнення діючих речовин *in vitro*), фармакологічні (визначення специфічної активності) методи досліджень, що дозволяють об'єктивно і повно оцінити якісні та кількісні показники розробленого лікарського засобу на підставі експериментально отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше проведені фітохімічні дослідження плодів маклюри помаранчевої методом газової хроматографії з мас-спектрометричним детектуванням.

Уперше теоретично і експериментально обґрунтовано технологію отримання олійного екстракту з плодів маклюри помаранчевої, розроблено методики його контролю якості, вивчено стабільність.

Уперше на основі олійного екстракту маклюри розроблено лікарський препарат у формі супозиторіїв, а також методики його аналізу. З використанням фізико-хімічних, біофармацевтичних і фармакологічних методів досліджено їх фізико-хімічні властивості, визначено біологічну активність, вивчено стабільність супозиторіїв у процесі зберігання.

Результати фармакологічних досліджень супозиторіїв з екстрактом маклюри вперше обґрунтували можливість застосування цього препарату як ефективного простатопротектора. Встановлено його протизапальну, репаративну, антипроліферативну та антиоксидантну терапевтичну дію.

За отриманими результатами проведених досліджень отримано патент Республіки Казахстан KZ В №29484, 15.01.2015 – «Супозиторії з екстрактом маклюри».

Практичне значення одержаних результатів. На підставі фізико-хімічних і фармако-технологічних властивостей БАР плодів маклюри помаранчевої було розроблено технологію отримання та методики контролю якості олійного екстракту. Технологія виготовлення екстракту апробована в умовах промислового виробництва ТОВ "РНУТО-АРІНАРМ" (м. Шимкент, Казахстан). Введено стандарт підприємства СТ 31032-1958-ТОО-02-2013 на виробництво олійного екстракту маклюри. Запропоновано проект тимчасової НД на олійний екстракт маклюри.

На підставі комплексних біофармацевтичних, фізико-хімічних, фармако-технологічних і фармакологічних досліджень розроблено оптимальний склад, технологію і методи стандартизації супозиторіїв з олійним екстрактом маклюри для лікування простатиту і ДГПЗ.

Розроблено проект технологічного промислового регламенту на виробництво супозиторіїв з екстрактом маклюри. Технологію виготовлення препарату апробовано в умовах промислового виробництва ТОВ "РНУТО-АРІНАРМ" (м. Шимкент, Казахстан). Запропоновано проект НД на супозиторії з екстрактом маклюри.

Окремі фрагменти роботи впроваджено в навчальний процес кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (акт впровадження від 02.12.2015 р.), кафедри фармацевтичної та токсикологічної хімії Південно-Казахстанської державної фармацевтичної академії (акт впровадження від 01.09.2014 р.), кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

Національного університету «Львівська політехніка» (акт впровадження від 09.09.2015 р.), кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 04.11.2015 р.), лекційного курсу модуля «Фармацевт-технолог» Інституту фармації Казахського національного медичного університету імені С. Д. Асфендіярова (акт впровадження від 20.11.2015 р.), кафедри технології лікарських форм Ташкентського фармацевтичного інституту (акт впровадження від 17.12.2015 р.), кафедри промислової фармації Київського національного університету технології та дизайну (акт впровадження від 14.05.2015 р.), кафедри військової фармації Української військово-медичної академії (акт впровадження від 18.03.2015 р.).

Особистий внесок здобувача. Особисто здобувачем проведено пошук, аналіз й узагальнення літературних даних з досліджуваної проблеми. Здійснено експериментальні дослідження з вивчення фітохімічного складу плодів маклюри помаранчевої. Розроблено оптимальну технологію олійного екстракту. Теоретично обґрунтовано і розроблено склад супозиторіїв з олійним екстрактом маклюри. Вивчено фізико-хімічні властивості препарату, розроблені методики контролю якості екстракту і супозиторіїв. Розроблено проекти НД та технологічного промислового регламенту на виробництво олійного екстракту маклюри і розроблених на його основі супозиторіїв. Наукові праці опубліковано в співавторстві з О. С. Кухтенко, Є. В. Гладухом, С. К. Ордабаєвою, Н. Ю. Бевз, А. В. Зайченко, В. О. Грудько, Г. П. Кухтенко.

Апробація результатів дисертації. Основний зміст дисертаційної роботи доповідався на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання розробки нових лікарських засобів» (Харків, 2012), на III науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2012), на Всеросійській науковій конференції з міжнародною участю «Медична весна» (Москва, 2013), на II Міжнародній науково-практичній конференції «Інтеграція фармацевтичної науки, освіти і практики на сучасному етапі» (Алмати, 2013), на Міжнародній науково-практичній конференції «Фармацевтичне освіта, наука і виробництво» (Шимкент, 2014), на II Міжнародній науковій конференції молодих вчених та студентів «Перспективи розвитку біології, медицини і фармації» (Шимкент, 2014), на IV Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» (Харків, 2014 року), на Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні проблеми фармації та медицини» (Шимкент, 2015).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових робіт, у тому числі 13 статей, 5 тез доповідей, патент на корисну модель Республіки Казахстан.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 170 сторінках машинописного тексту, складається із вступу, п'яти розділів,

висновків за розділами, загальних висновків, списку використаних джерел, переліку умовних скорочень і додатків. Обсяг основного тексту – 151 сторінка. Список використаної літератури містить 183 джерела, у тому числі 61 іноземних авторів. Робота ілюстрована 41 таблицею та 68 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** викладено актуальність теми, формулюється мета і основні завдання досліджень, відзначається наукова новизна і практичне значення отриманих результатів.

У **першому розділі** «Сучасні аспекти створення препаратів для лікування захворювань передміхурової залози» на основі вивчення та аналізу літературних джерел встановлено, що значну частку захворювань ПЗ займають простатит і аденома простати, які впливають на фізіологічний стан чоловічого організму, значно знижуючи якість його життя. Основу медикаментозної терапії цих захворювань складають такі групи препаратів як α -адреноблокатори, інгібітори 5-альфаредуктази тестостерону і фітопрепарати, причому останні, не поступаючись на ринку синтетичним аналогам, все більше набувають популярності у зв'язку із широким спектром дії і відсутністю виражених побічних впливів. Вивчаючи фармацевтичні ринки простатопротекторів нами визначено, що в Україні вітчизняні препарати для захворювань ПЗ складають не більше 16 %, а в Казахстані імпорتنі простатопротектори займають 100 % ринку. У зв'язку із цим, питання розробки вітчизняного простатопротектора в Казахстані і його впровадження у виробництво є вкрай актуальним. Для вирішення цього питання нами запропоновано до вивчення маклюра помаранчева (*Maclura pomifera*). На підставі літературних даних нами встановлено, що плоди цієї рослини є багатим джерелом цінних біологічно активних речовин, таких як тритерпени, фітостерини й ізофлавоноїди, що мають потенційні простатопротекторні властивості.

Виходячи з проведеного аналітичного огляду літератури, актуальним є розробка простатопротектора на основі БАР плодів маклюри помаранчевої у формі супозиторіїв для терапії захворювань передміхурової залози.

У **другому розділі** «Матеріали та методи досліджень» визначено загальну методологію досліджень з розробки і стандартизації отриманого екстракту і лікарського препарату у формі супозиторіїв для лікування захворювань ПЗ; наведено характеристики діючих та допоміжних речовин, які визначають технологію виробництва; представлені методики, що використовувалися для проведення органолептичних, фізико-хімічних, структурно-механічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та біологічних досліджень модельних зразків.

У **третьому розділі** «Розробка технології отримання екстракту із плодів маклюри помаранчевої» наведено результати теоретичних та

експериментальних досліджень з обґрунтування фітохімічного складу плодів маклюри помаранчевої та розробки олійного екстракту. На першому етапі нами було описано маклюру помаранчеву і встановлено її товарознавчі показники (табл. 1).

Таблиця 1

Визначення товарознавчих характеристик плодів маклюри помаранчевої

Волога, \bar{x} , %	Загальна зола, \bar{x} , %	Зола не розчинна в HCl, \bar{x} , %	Вихід екстрактивних речовин, \bar{x} %				
			Вода	Етанол 40 %	Етанол 70 %	Етанол 90 %	Гексан
10,82±0,22	3,61±0,09	0,47±0,03	27,1±0,51	25,9±0,44	28,5±0,53	31,2±0,36	33,4±0,48

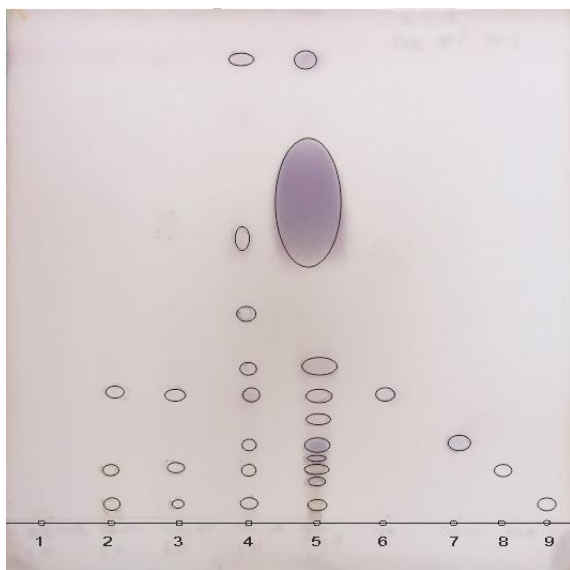
Примітка: $n = 6$, $p \leq 0,05$ – відхилення показника достовірно порівняно із контролем.

Для попереднього фітохімічного вивчення нами були отримані водні, спирто-водні, спиртові і гексанові витяжки з плодів маклюри. Результати кольорових реакцій дозволили нам встановити, що всі екстракти містять речовини флавоноїдної структури. Наявність тритерпенів була виявлена у спиртовому і гексановому витяжках.

Для детальної оцінки фітохімічного складу плодів маклюри помаранчевої методом газової хроматографії з мас-спектрометричним детектуванням ми провели додаткове дослідження з вивчення гексанового екстракту.

Результати, представлені на хроматограмі (рис. 2), дозволили стверджувати про наявність у плодах маклюри, що росте в Казахстані, таких біологічно активних речовин як: тритерпени, ізофлавоноїди, фітостерини, токоферолі і поліненасичені жирні кислоти.

Для порівняння якісного складу екстрактів ми скористалися методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) (рис. 1). Для спільної ідентифікації ізофлавоноїдів і фітостеринів нами була підібрана система розчинників гексан-



етилацетат (10:1). Як стандартні зразки використовували лупеол ("Santa Cruz Biotechnology", США), β -ситостерин і ізофлавоноїди: осаїн та поміферин ("Bio Bio Pha Co., Ltd.", Китай) у зв'язку з їх переважним вмістом у досліджуваній сировині.

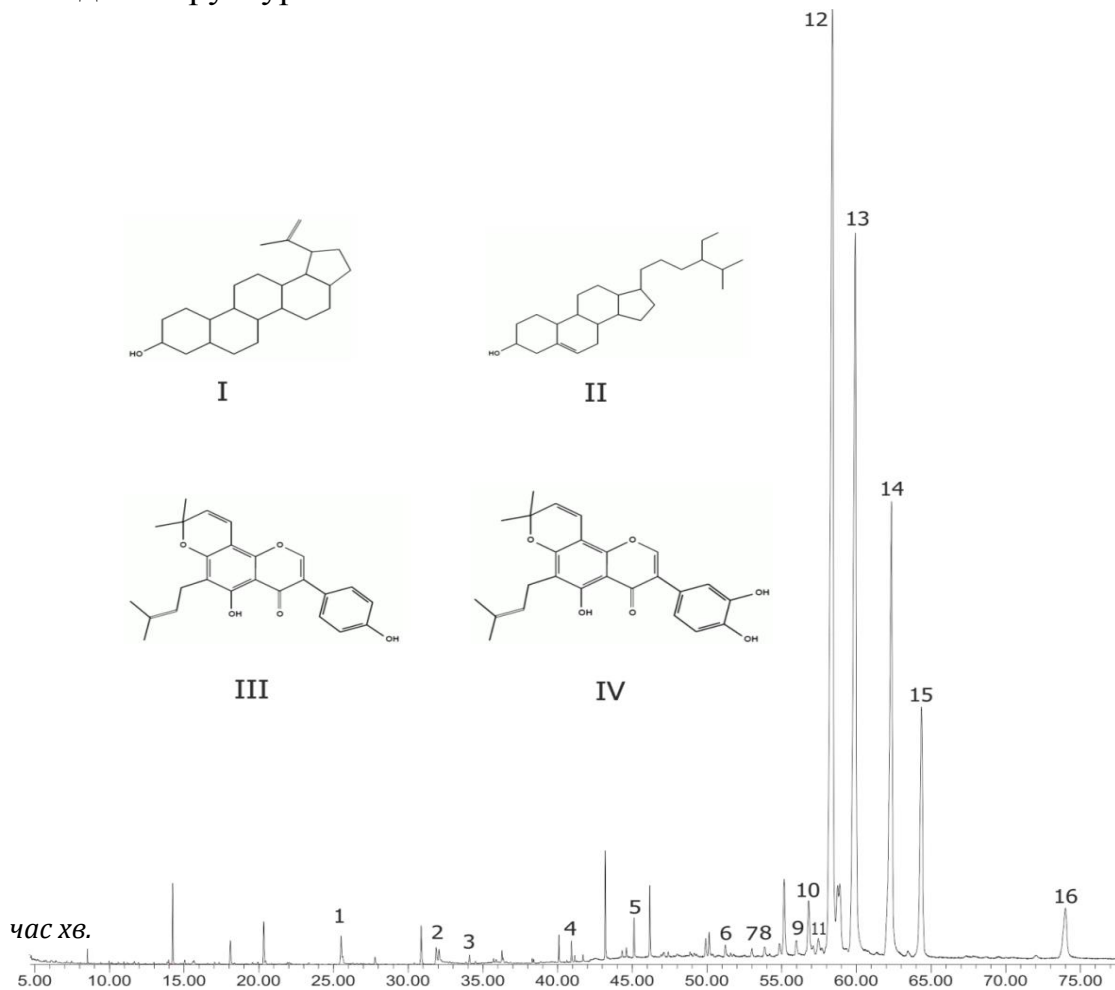
- 1 – водно-спиртовий екстракт;
- 2 – спиртовий екстракт;
- 3 – хлороформний екстракт;
- 4 – гексановий екстракт;

5 – олійний екстракт; 6 – лупеол; 7 – β -ситостерин; 8 – осаїн; 9 – поміферин.

Рис. 1. ТШХ-хроматограма аналізу екстрактів маклюри

У результаті аналізу методом ТШХ, було виявлено понад 8 сполук, серед них ідентифіковано ізофлавоноїди поміферин та осаїн, а також β -ситостерин, лупеол і речовини подібної структури. Візуальна оцінка площ плям дозволила зробити висновок, що в плодах маклюри домінують ліпофільні речовини, з яких в найбільшій кількості представлені фітостерини й ізофлавоноїди.

Для кількісної оцінки основних груп БАР у плодах маклюри нами були розроблені спектрофотометричні методики. Для кількісного визначення суми ізофлавоноїдів застосовувався метод диференціальної спектрофотометрії, побудований на вибірковій взаємодії розчину алюмінію хлориду із сполуками флавоноїдної структури.



1 – пальмітинова кислота, 2 – лінолева кислота, 3 – додекатрієнова кислота, 4 – олеїнова кислота, 5 – сквален, 6 – α -токоферолу ацетат, 7 – кампестерин, 8 – стигмастерин, 9 – обтусифоліол, 10 – ситостерин, 11 – фукостерин, 12 – ланостерол, 13 – лупеол, 14 – ланостерола ацетат, 15 – лупеолу ацетат, 16 – ізофлавоноїди;

I – лупеол, II – ситостерин, III – осаїн, IV – поміферин.

Рис. 2 ГХ-МС хроматограма гексанового екстракту плодів маклюри помаранчевої

У результаті утворюється розчин насиченого жовтого кольору, що дозволяє виміряти його оптичну густину у видимій ділянці. Вивчення спектрів поглинання комплексу алюмінію хлориду і спиртової витяжки плодів маклюри

показало наявність стійкого максимуму при довжині хвилі 419 нм. Вміст суми ізофлавоноїдів склав $8,04 \pm 0,23$ у перерахунку на осаїн.

Для кількісної оцінки суми тритерпенів і фітостеринів у плодах маклюри помаранчевої нами було використано їх здатність переходити в неполярні розчинники з неомилуваної фракції, і далі давати забарвлені комплекси при взаємодії з концентрованою сірчаною кислотою. На підставі цього нами було розроблено методику визначення оптичної густини отриманого розчину при довжині хвилі 309 нм. Вміст суми тритерпенів і фітостеринів склав $4,43 \pm 0,16$ у перерахунку на лупеол.

Таким чином, було встановлено, що в плодах маклюри помаранчевої в переважній кількості містяться ліпофільні групи тритерпенів і фітостеринів у кількості не менше 4 %, а також ізофлавоноїди в кількості не менше 8 %, в яких домінують такі індивідуальні речовини як осаїн, поміферин, лупеол, β -ситостерин. При цьому на підставі отриманих результатів оцінки БАР у різних витяжках досить перспективною виявилася розробка олійного екстракту плодів маклюри.

Для вибору рослинної олії як найбільш оптимального екстрагента методом мацерації в співвідношенні 1:10 нами були отримані екстракти соняшникової, оливкової, кукурудзяної та сафлорової олії. Отримані екстракти оцінювались за виходом ізофлавоноїдів, визначаючи при цьому оптичну густину при довжині 419 нм за методикою розробленою нами раніше. Оптимальним екстрагентом вважали рослинну олію з найбільшим виходом ізофлавоноїдів. Найкращою було визнано витяжку на основі соняшникової олії (рис. 3).

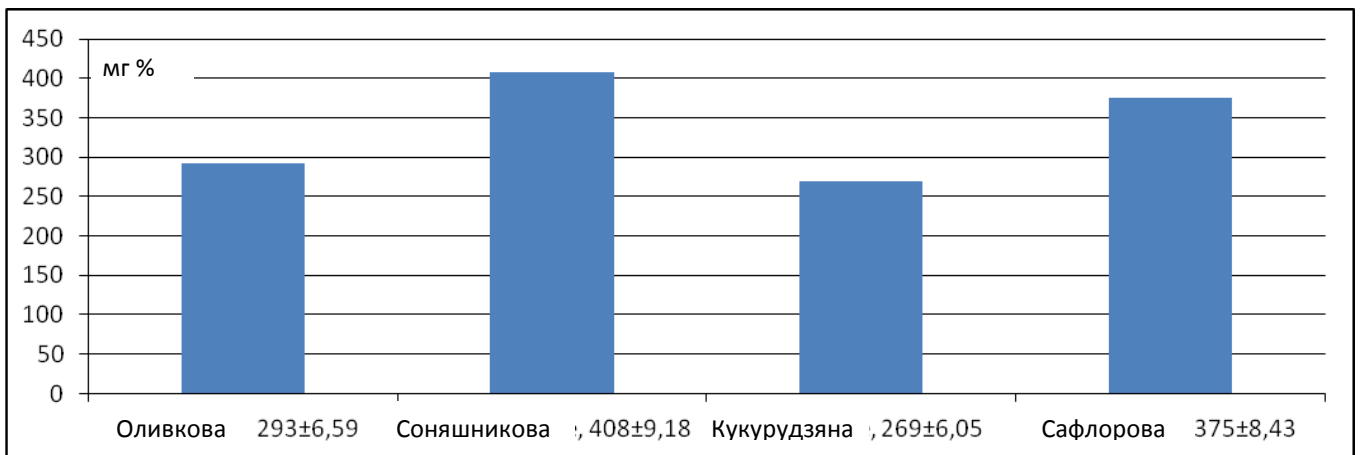


Рис. 3. Кількісна оцінка олійних екстрактів щодо виходу ізофлавоноїдів

Для розробки оптимальної технології отримання олійного екстракту з плодів маклюри нами було обрано три методи: мацерацію, метод екстракції зі змінним тиском (ЕЗТ), метод екстракції в роторно-пульсаційному апараті (РПА) (табл. 2).

Як екстрагент у всіх методах екстракції використовували соняшкову рафіновану олію. Оптимальне співвідношення «сировина–екстрагент», склало

1:10. При замочуванні сировини використовувався 96 % етанол, попередні дослідження дозволили зробити висновок, що зі збільшенням міцності спирту вихід діючих речовин значно збільшувався. Співвідношення «спирт-сировина» – 1:1. Час замочування варіювали від 30 до 60 хв.

Таблиця 2

Порівняльна оцінка отриманих олійних екстрактів плодів маклюри

Номер зразка	Метод екстракції	Час замочування, хв	Час екстракції	Температура, °С	Сума ізофлавононів, мг%	Сума фітостеринів, мг%
1	Мацерація	60	1 тижд.	25±1	374,44±8,42	224,32±7,74
2	Мацерація	60	1 міс.	25±1	466,26±10,49	270,35±9,33
3	ЕЗТ	30	120 хв.	45±2	556,37±12,45	331,17±10,26
4	ЕЗТ	30	180 хв.	45±2	611,95±13,77	351,82±12,14
5	ЕЗТ	60	120 хв.	45±2	597,03±13,43	348,67±12,03
6	ЕЗТ	60	180 хв.	45±2	617,42±13,71	369,71±11,43
7	РПА	30	10 хв.	45±2	809,34±19,41	481,69±15,92
8	РПА	30	20 хв.	45±2	814,05±19,86	486,94±17,79
9	РПА	60	10 хв.	45±2	871,26±19,61	511,48±17,64
10	РПА	60	20 хв.	45±2	889,08±19,89	519,09±17,08

Примітка: $n = 6$, $p \leq 0,05$ – відхилення показника достовірно порівняно із контролем.

Як видно з даних таблиці 2, найбільший вихід фітостеринів і ізофлавононів спостерігається при використанні РПА. Відзначено, що вихід компонентів при екстракції цим методом становить на 48 % більше, ніж при мацерації протягом 1 місяця, і на 30% більше, ніж при ЕЗТ. Тому, цей метод був обраний нами як найбільш перспективний для отримання олійного екстракту маклюри. Перевагою методу перед іншими полягає також у невеликому часі екстракції і високій продуктивності.

Наступний етап нашої роботи полягав у пошуку найбільш оптимальних умов екстракції з використанням РПА. Встановлено, що основна маса БАР екстрагується з сировини при використанні РПА за перші 10 хв (рис. 4).

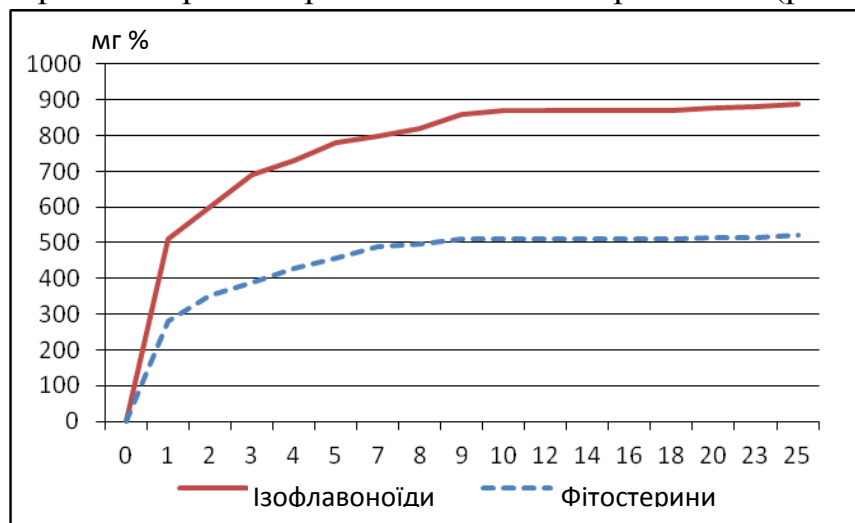


Рис. 4. Динаміка вивільнення БАР у часі при використанні РПА

Найбільший вплив на вихід екстрактивних речовин в екстрагент надає попереднє замочування сировини спиртом. У табл. 3 наведено результати п'яти зразків екстрактів, в яких варіювалося співвідношення спирту до сировини і загальний час замочування сировини. Найкращим за виходом ізофлавоноідів і фітостеринів визнано співвідношення «сировина-спирт» – 1:0,75 і час замочування – 45 хв.

Таблиця 3

Порівняльна оцінка умов екстракції методом РПА

Зразок	Сировина - етанол	Час замочування, хв	Час екстракції, хв	Сума ізофлаваноїдів, мг%	Сума фітостеринів, мг%
1	1:0,25	30	10	603,15±13,05	358,92±11,09
2		45	10	612,29±13,71	366,46±11,71
3		60	10	614,56±13,83	356,08±12,28
4	1:0,5	30	10	667,34±14,94	397,21±12,31
5		45	10	689,52±15,15	407,69±13,02
6		60	10	706,06±15,88	418,44±14,44
7	1:0,75	30	10	886,45±19,36	525,29±16,27
8		45	10	911,41±20,52	532,32±16,36
9		60	10	910,26±20,08	538,66±16,67
10	1:1	30	10	846,00±19,71	502,44±17,67
11		45	10	881,32±19,38	527,54±17,39
12		60	10	893,42±19,64	531,40±17,54
13	1:1,25	30	10	884,26±19,89	511,37±17,64
14		45	10	895,38±20,04	535,95±17,12
15		60	10	902,29±19,84	537,83±17,89

Примітка: n = 6, p ≤ 0,05 – відхилення показника достовірне порівняно із контролем.

Таким чином, найбільш оптимальна технологія отримання олійного екстракту з плодів маклюри включає в себе такі стадії: підготовка сухої сировини зі ступенем подрібнення 1–2 мм; підготовка соняшникової олії як екстрагента у співвідношенні 1:10; замочування сировини 96 % етанолом у співвідношенні 1:0,75 і витримування протягом 45 хв; екстрагування сировини при використанні РПА протягом 10 хв, збільшуючи швидкість обертання ротора до 50 об/с; відстоювання екстракту протягом доби; вакуумне фільтрування.

Отриманий готовий продукт являє собою прозору маслянисту рідину з жовто-зеленуватим відтінком і специфічним запахом, властивим сировині; екстракт нерозчинний у воді, малорозчинний у етанолі 96 %, легко розчиняється в хлороформі, гексані, ацетоні.

У четвертому розділі «Розробка складу і технології отримання супозиторіїв» наведено дослідження з вибору оптимальної технології отримання супозиторіїв на основі екстракту маклюри помаранчевої.

Ефективність дії лікарського препарату у вигляді супозиторіїв в значній мірі залежить від характеру основи та її властивостей. Вибір раціональної основи для виготовлення супозиторіїв здійснювали методом діалізу крізь напівпроникну мембрану. Нами було розроблено 5 модельних зразків, що включали в себе олійний екстракт маклюри, а також допоміжні речовини, що

застосовуються в технології супозиторіїв (табл. 4). При цьому, для вибору оптимальної основи ми досліджували ступінь вивільнення діючих речовин, зовнішній вигляд, середню масу, температуру плавлення, час повної деформації, розпадаємість, кислотне число, що регламентується ДФ РК і ДФУ (табл. 5). За результатами проведених досліджень усі модельні зразки супозиторіїв були досить стійкі і однорідні, усі зразки відповідали вимогам фармакопеї за часом повної деформації (не більше 15 хв) і температурі плавлення (не вище 37 °С), за винятком супозиторіїв № 2, де не вдалося зафіксувати точно температуру плавлення, тому нами було досліджено лише перший параметр, що допускає фармакопея.

Таблиця 4

Модельні зразки супозиторіїв на різних основах

Компонент	Склад на 1 супозиторій, г				
	1	2	3	4	5
Олійний екстракт маклюри	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30
Вітепсол Н-32	1,70	–	–	–	1,64
Твердий жир	–	0,65	1,70	1,64	–
Масло какао	–	0,90	–	–	–
Бджолиний віск	–	0,15	–	–	–
Емульгатор Т-2	–	–	–	0,06	0,06

Таблиця 5

Фізико-хімічні показники супозиторіїв з олійним екстрактом маклюри

Показник	Номер зразка				
	1	2	3	4	5
Однорідність на розрізі	відпов.	відпов.	відпов.	відпов.	відпов.
Середня маса	2,32±0,04	1,92±0,04	2,11±0,04	2,12±0,04	2,33±0,04
Температура плавлення, °С	33,41±0,60	-	34,51±0,60	34,42±0,61	33,60±0,71
Час повної деформації, хв	8,02±0,20	15,11±0,41	7,22±0,31	7,21±0,30	8,11±0,31
Розпаданя, хв	15,21±0,50	24,31±0,81	14,11±0,40	15,00±0,50	15,42±0,41
Кислотне число	0,54±0,02	2,30±0,11	0,45±0,02	0,42±0,01	0,55±0,02
Вивільнення ізофлавонів через 4 год, г/мл · 10 ⁻⁵	6,00±0,13	2,20±0,04	6,60±0,14	6,50±0,14	6,20±0,13
Вивільнення фітостеринів через 4 год, г/мл · 10 ⁻⁵	3,48±0,12	1,31±0,04	3,70±0,12	3,77±0,13	3,55±0,12

Примітка: n = 6, p ≤ 0,05 – відхилення показника достовірно порівняно із контролем.

Результати, зображені на рис. 5 і 6, дозволяють зробити висновок про найкраще вивільнення ізофлавоноїдів і суми тритерпенів та фітостеринів із зразків № 3 і 4, де як основу використовували твердий жир. Причому введення до складу емульгатора незначно впливає на загальне вивільнення діючих речовин.

Таким чином, у результаті проведених нами досліджень, найбільш оптимальним визнано склад, що включає в себе олійний екстракт маклюри і твердий жир як основу.

Вибір оптимальної концентрації олійного екстракту маклюри в супозиторіях здійснювали на моделі скипидарного простатиту в щурів. Ця модель дозволяє оцінити протизапальні простатопротекторні властивості досліджуваного препарату. Для досліджень відбирали 80 нелінійних щурів чоловічої та жіночої статі, середньою масою 200–210 г.

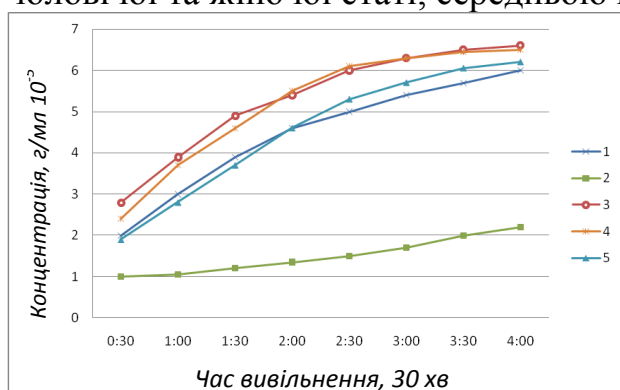


Рис. 5. Вивільнення ізофлавоноїдів при діалізі крізь напівпроникну мембрану з супозиторіїв на різних основах

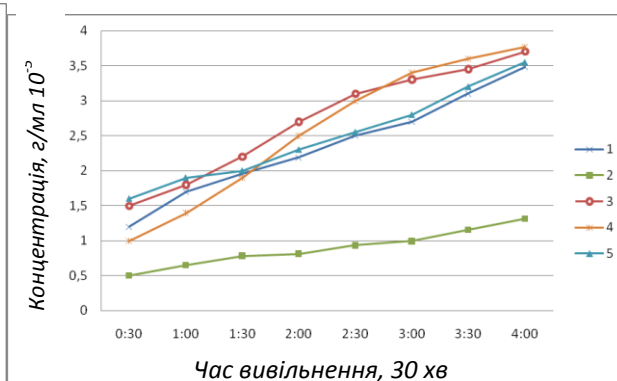


Рис. 6. Вивільнення суми тритерпенів і фітостеринів при діалізі крізь напівпроникну мембрану з супозиторіїв на різних основах

Щури були розділені на 8 груп, з яких 6 – експериментальні, група інтактного контролю і група контрольної патології. Концентрація олійного екстракту маклюри варіювалася від 0,1 до 0,6 г на один супозиторій масою 2 г. Результати наведено в табл. 6.

Таблиця 6

Вплив супозиторіїв з різною концентрацій олійного екстракту маклюри (ОЕМ) на перебіг модельного простатиту в щурів викликаного скипидаром,

$$\bar{X} \pm S_x$$

№	Об'єкт дослідження, в 1 суп.	Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	ШОЕ, мм/год	Рівень ІЛ-1 β , пг/мл	Маса ПЗ	КВ ПЗ
1	ІК	11,17 \pm 0,42	8,15 \pm 0,38	11,23 \pm 0,51	2,12 \pm 0,07	0,65 \pm 0,02
2	КП	22,50 \pm 1,05	18,68 \pm 0,62	48,50 \pm 2,22	1,05 \pm 0,03	0,36 \pm 0,01
3	ОЕМ 0,1г	18,48 \pm 0,84	15,76 \pm 0,73	32,64 \pm 1,50	1,11 \pm 0,04	0,38 \pm 0,01
4	ОЕМ 0,2г	13,67 \pm 0,62	11,27 \pm 0,42	17,28 \pm 0,82	1,25 \pm 0,04	0,40 \pm 0,01
5	ОЕМ 0,3г	11,67 \pm 0,53	10,63 \pm 0,43	10,93 \pm 0,52	1,33 \pm 0,07	0,44 \pm 0,02
6	ОЕМ 0,4г	11,78 \pm 0,49	10,12 \pm 0,44	10,25 \pm 0,48	1,34 \pm 0,03	0,45 \pm 0,02
7	ОЕМ 0,5г	11,29 \pm 0,35	9,79 \pm 0,38	11,36 \pm 0,53	1,38 \pm 0,07	0,45 \pm 0,01
8	ОЕМ 0,6г	11,08 \pm 0,36	9,82 \pm 0,40	10,45 \pm 0,47	1,39 \pm 0,05	0,46 \pm 0,01

Примітка: $n = 6$, $p \leq 0,05$ – відхилення показника достовірно порівняно із контролем.

Аналіз результатів показав збільшення зростання протизапальної активності зі збільшенням дози ОЕМ до 0,3 г. Зі збільшенням концентрації ОЕМ від 0,3 г протизапальна активність істотно не збільшувалася. За результатами досліджень вирішено вводити олійний екстракт маклюри до складу супозиторіїв у дозі 0,3 г.

Якість лікарського препарату в значній мірі залежить від правильної технології його приготування. Температурний режим є одним з найбільш критичних в технології супозиторіїв. Усебічне вивчення реологічних (структурно-механічних) властивостей супозиторної маси залежно від температури дозволяє визначити температурний і швидкісний режим проведення основних технологічних операцій, таких як приготування супозиторної маси, транспортування та її розлив.

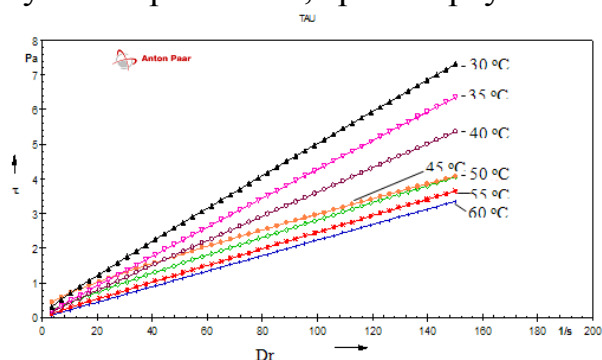


Рис. 7. Реограми течії супозиторної маси в залежності від температури

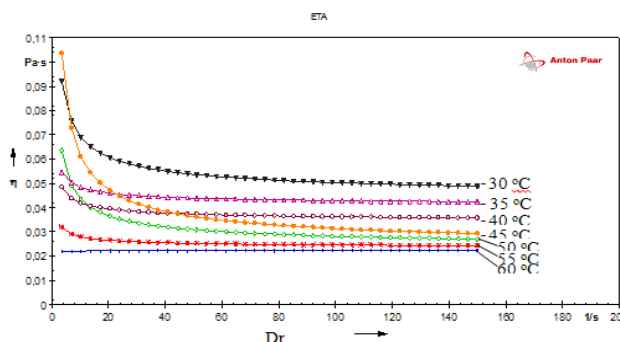


Рис. 8. Графіки залежності структурної в'язкості супозиторної маси від градієнта швидкості зсуву

Таблиця 7

Значення структурної в'язкості супозиторної маси залежно від градієнта швидкості зсуву і температури.

Температура виміру, °C	Структурна в'язкість (Па·с) супозиторної маси * 10 ⁻²							
	3,42	6,83	10,2	13,6	47,7	81,8	116	150
60	2,18	2,20	2,21	2,23	2,23	2,23	2,24	2,24
55	3,18	2,91	2,80	2,73	2,53	2,48	2,45	2,43
50	6,35	4,92	4,35	4,02	3,11	2,89	2,78	2,70
45	13,10	8,67	6,98	6,06	3,69	3,14	2,88	2,72
40	4,85	4,39	4,19	4,08	3,74	3,65	3,51	3,58
35	5,47	5,03	4,84	4,73	4,40	4,31	4,26	4,24
30	9,21	7,57	6,89	6,50	5,39	5,11	4,97	4,88

Проведені дослідження дозволяють нам стверджувати, що сплав компонентів супозиторіїв (твердий жир і олійний екстракт маклюри) необхідно проводити при температурі 55–60 °C. При даній температурі буде здійснюватися рівномірний розподіл олійного екстракту маклюри помаранчевої по всій масі (рис. 7 і 8; табл. 7). Підвищення температури вище 60°C недоцільно з економічної точки зору. Охолодження супозиторної маси необхідно проводити до температури 35–30 °C з подальшим транспортуванням на лінію розливу і пакування, при якій супозиторна маса має добру плинність. При промисловому виробництві супозиторіїв під час приготування супозиторної маси (температура 40 °C) швидкість обертання мішалки реактора може бути в межах 38–45 об/хв, що забезпечить рівномірність сплаву і розподілу екстракту маклюри. Таким чином, на підставі реологічних досліджень залежності

структурної в'язкості супозиторної маси від температури було обґрунтовано температурний і швидкісний режим технологічного процесу виробництва супозиторіїв з вмістом олійного екстракту маклюри помаранчевої.

За результатами проведених експериментальних досліджень, з урахуванням фізико-хімічних і технологічних властивостей компонентів було розроблено технологічну схему процесу виготовлення супозиторіїв з олійним екстрактом маклюри (Рис. 9).

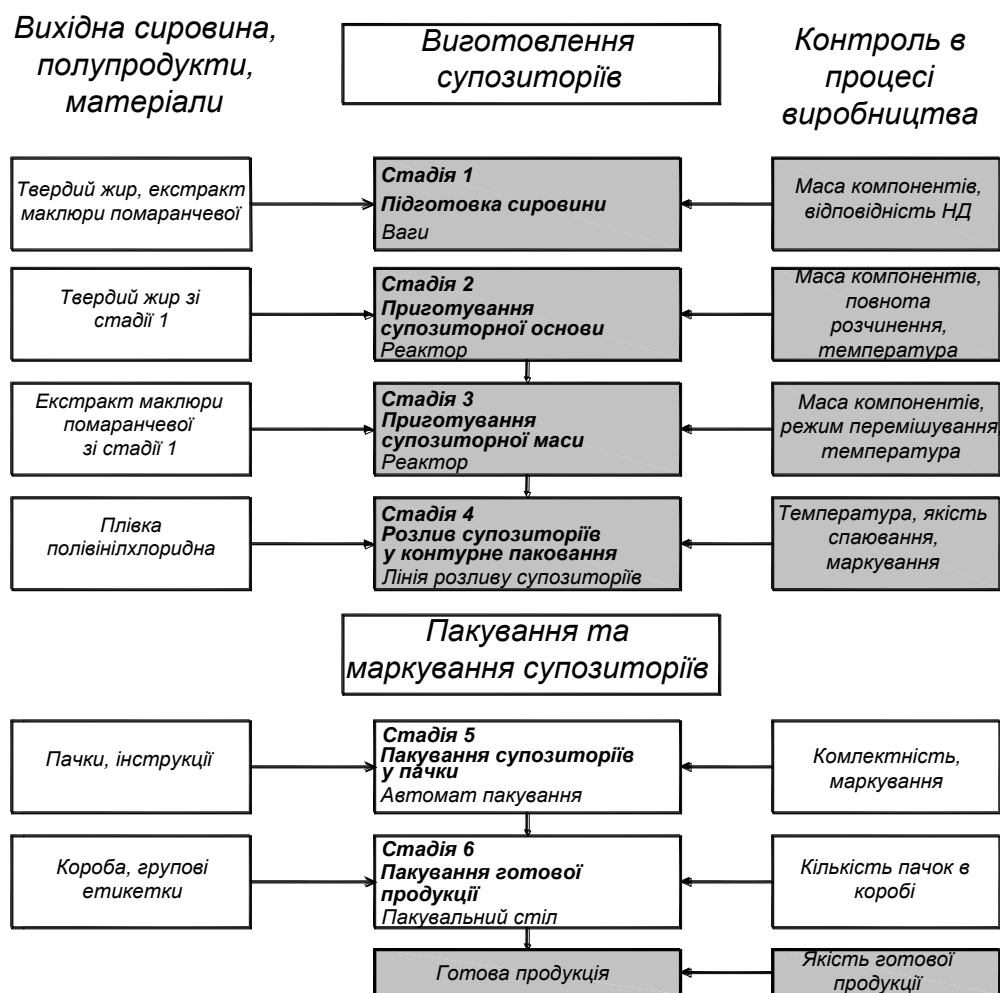


Рис. 9. Технологічна схема виробництва супозиторіїв з олійним екстрактом маклюри

У п'ятому розділі «Розробка методів аналізу і вивчення фармакологічної активності супозиторіїв з олійним екстрактом маклюри» наведено методи стандартизації олійного екстракту плодів маклюри і супозиторіїв та результати фармакологічних досліджень, виконаних на базі кафедри клінічної фармакології НФаУ під керівництвом д-ра фарм. наук, проф. А. В. Зайченко. Кількісне визначення екстракту і препарату проводили спектрофотометричним методом за сумою ізофлавоноїдів і суми тритерпенів та фітостеринів у перерахунку на осаїн і лупеол відповідно. При виборі методів і розробці методик керувалися тими ж принципами, що і при аналізі плодів маклюри.

Проведені дослідження на моделі скипидарного простатиту в щурів і доброякісної гіперплазії передміхурової залози на моделі сульпіридової гіпертрофії простати в щурів показали виражену простатопротекторну активність розробленого препарату. Нормалізація клінічних, біохімічних і біометричних показників супроводжувалася позитивними змінами морфологічної будови і функціональної активності ПЗ (зменшенням ознак проліферації залозистого епітелію і строми, практично повного зникнення проявів запалення). Терапевтична дія супозиторіїв з олійним екстрактом маклюри супроводжувалася практично повним відновленням морфологічної будови і функціональної активності ПЗ і не поступалася ефективності препарату порівняння – Простапланту форте.

Вивчаючи фізико-хімічні та біофармацевтичні властивості супозиторіїв з екстрактом маклюри при різних умовах зберігання протягом 27 місяців, встановлено, що досліджуваний препарат стабільний протягом 24 місяців при температурі 4–8 °С, що дозволяє рекомендувати термін для його зберігання – 2 роки (табл. 8).

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

На підставі проведених досліджень розроблено та науково обґрунтовано склад, технологію та методи контролю якості нового лікарського засобу «Супозиторії з екстрактом маклюри».

1. Захворювання передміхурової залози є актуальною проблемою сучасної медицини, при цьому фармацевтичний ринок Казахстану не має власних ефективних вітчизняними препаратів простатопротекторної дії.

2. Згідно з літературними даними, маклюра помаранчева є джерелом цінних біологічно активних ліпофільних речовин, таких як ізофлавоноїди, тритерпени і фітостерини, що володіють простатопротекторними властивостями.

3. Проведено фітохімічне дослідження плодів маклюри помаранчевої, що росте в південних регіонах України та Казахстану. Порівнянно зі стандартними зразками в ліпофільних екстрактах були ідентифіковані такі сполуки як осаїн, поміферин, лупеол, β -ситостерин. Вміст суми флавоноїдів становить не менше 8 %, суми тритерпенів і фітостеринів – не менше 4 %.

4. Теоретично та експериментально обґрунтовано підхід до розробки олійного екстракту з плодів маклюри помаранчевої. На підставі фармако-технологічних і фізико-хімічних досліджень соняшникову олію було обрано як ефективний екстрагент. Найбільш раціональним визнаний метод РПА-екстракції, що дозволив отримати на 30 % більше БАР порівняно з іншими методами. Вивчено та обґрунтовано найбільш ефективні умови екстракції цим методом. Розроблено технологічну схему виробництва екстракту, описано основні технологічні стадії.

Таблиця 8

Показники якості супозиторіїв з екстрактом маклюри в процесі зберігання

Показник	Вимоги НД	Час зберігання, міс										
		Температура зберігання 4–8 °С						Температура зберігання 8–15 °С				
		Поч.	6	12	18	24	27	6	12	18	24	27
Зовнішній вигляд	Супозиторії білого або кремового кольору, однакового розміру, торпедоподібної форми, однорідні на розрізі.	Відповідає						Відповідає				
Реакції ідентифікації:	Відповідність кольоровим реакціям та <i>Rf</i> значенням на хроматограмі	Відповідає						Відповідає				
Температура плавлення, °С	Не вище 37 °С	34,9	35,1	35,1	34,8	34,5	34,9	35,2	34,8	35,0	35,1	34,9
Час повної деформації	Не більше 15 хв	7	7	8	8	8	8	7	7	7	7	8
Розпадання	Не більше 30 хв	13	13	13	14	14	14	13	13	13	14	14
Кислотне число	Не більше 5	0,45	0,49	0,52	0,55	0,59	0,61	0,58	0,68	0,73	0,82	0,85
Мікробіологічна чистота	Відсутність бактерій <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Ps. aeruginosa</i> , <i>St. aureus</i> , <i>Escherichia coli</i>	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Кількісний вміст	Сума ізофлавононів – не менше 2 мг	2,41±0,05	2,40±0,05	2,39±0,05	2,37±0,05	2,37±0,05	2,35±0,05	2,40±0,05	2,31±0,05	2,20±0,04	2,08±0,04	2,02±0,04
	Сума тритерпенів та фігостеринів - не менше 1 мг	1,44±0,04	1,44±0,04	1,42±0,04	1,42±0,04	1,40±0,04	1,39±0,04	1,44±0,04	1,39±0,03	1,34±0,03	1,30±0,03	1,29±0,03

Примітка: $n = 6, p \leq 0,05$ – відхилення показника достовірно порівняно із контролем.

5. Теоретично і експериментально обґрунтовано підхід до розробки лікарського препарату у формі супозиторіїв. За результатами комплексних фармако-технологічних, фізико-хімічних і біофармацевтичних досліджень було обрано твердий жир як ефективну супозиторну основу. На підставі фармакологічних досліджень оптимальна доза олійного екстракту на 1 супозиторій склала 0,3 г. За результатами реологічних досліджень встановлено, що сплав основи і екстракту раціонально проводити при температурі 55–60 °С, дозування супозиторної маси – при температурі 40 °С. Розроблено технологічну схему виробництва супозиторіїв, описано основні технологічні стадії.

6. Розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення олійного екстракту маклюри і супозиторіїв з OEM. На підставі отриманих результатів розроблено проект НД.

7. Досліджено стабільність олійного екстракту маклюри і супозиторіїв з OEM під впливом різних умов зберігання і часу. Встановлено, що екстракт і супозиторії залишаються стабільними протягом 24 місяців, при температурі 8–15 °С і 4–8 °С відповідно. На підставі отриманих результатів рекомендований термін придатності олійного екстракту маклюри і супозиторіїв становить 2 роки.

8. На моделях скипидарного простатиту і сульпіридової гіпертрофії простати в щурів доведено протизапальні, мембраностабілізуючі, антиоксидантні, простатопротекторні властивості розробленого препарату. Нормалізація клінічних, біохімічних і біометричних показників супроводжувалася позитивними змінами морфологічної будови і функціональної активності ПЗ. Терапевтична дія супозиторіїв з олійним екстрактом маклюри в дозі 380 мг/кг не поступається ефективності препарату порівняння – Простапланту форте в дозі 35 мг/кг.

9. За результатами досліджень розроблено технологічні промислові регламенти на виробництво олійного екстракту маклюри і супозиторіїв на його основі, проведено їх апробацію в умовах ТОВ «РНУТО-АРІФАРМ», отримано патент на корисну модель РК.

Список опублікованих робіт по темі дисертації

Статті у фахових виданнях

1. Коротков, В. А. Вибір оптимальної технології одержання олійного екстракту плодів маклюри / В. А. Коротков, О. С. Кухтенко, Е. В. Гладух // Фармац. журн. – 2013. – № 6. – С. 36–41. (**Особистий внесок** – виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, написання статті.)

2. Разработка методик качественного и количественного анализа суппозиторий с экстрактом малкюры оранжевой / В. А. Коротков, А. С. Кухтенко, Н. Ю. Бевз, В. А. Грудько, Е. В. Гладух // Актуальні питання

фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – Т. 15, № 2. – С. 27–30. (**Особистий внесок** – виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, участь у написанні статті.)

3. Вивчення фармакологічної дії супозиторіїв з олійним екстрактом маклюри на моделі експериментального скипидарного простатиту у щурів / А. В. Зайченко, Ю. О. Тацкий, В. А. Коротков, О. В. Андрияненок, О. О. Иванова // Укр. биофармац. журн. – 2014. – Т. 31, № 2. – С. 14–19. (**Особистий внесок** – робота з літературними даними, узагальнення результатів, написання статті.)

Статті у закордонних наукометричних виданнях

4. Коротков, В. А. Сравнительный анализ рынка простатопротекторов Казахстана, Украины, России / В. А. Коротков // Вестник ЮКГФА. – 2013. – № 3 (64). – С. 6–10. (**Особистий внесок** – виконання експериментальних досліджень, обробка даних літератури, написання статті.)

5. Коротков, В. А. Анализ элементного состава плодов и экстрактов маклюры оранжевой / В. А. Коротков, А. С. Кухтенко, С. К. Ордабаева // Вестник КазНМУ. – 2014. – №.5(3). – С.51–53. (**Особистий внесок** – виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, написання статті.)

6. Коротков, В. А. Идентификация фитостеринов в масляном экстракте маклюры / В. А. Коротков, А. С. Кухтенко, Г. Абдрахимова // Вестник ЮКГФА. – 2013. – Т. 3, № 4 (65). – С. 20–22. (**Особистий внесок** – виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, участь у написанні статті.)

7. Коротков, В. А. Разработка методики количественного определения суммы тритерпенов и фитостеринов в суппозиториях / В. А. Коротков, А. С. Кухтенко, Г. Кенжалиева // Вестник ЮКГФА. – 2013. – Т. 3, № 4 (65). – С. 27–29. (**Особистий внесок** – виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, участь у написанні статті.)

8 Jurabekova, Z. D. Numerical indicators of oil extract of maclura / Z. D. Jurabekova, V. A. Korotkov, A. S. Kukhtenko // Вестник ЮКГФА. – 2013. – Т. 3, № 4 (65). – С. 18–20. (**Особистий внесок** – виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, написання статті.)

9. Коротков, В. А. Разработка состава и технологии суппозиторий с экстрактом маклюры / В. А. Коротков, А. С. Кухтенко, Е. В. Гладох // Медицинский журнал Астаны. – 2014. – № 1 (79). – С. 192–196. (**Особистий внесок** – виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, написання статті.)

10. Структурно–механические свойства суппозиторий с экстрактом маклюры оранжевой / В. А. Коротков, Г. П. Кухтенко, А. С. Кухтенко, Е. В. Гладох // Вестник КазНМУ. – 2014. – № 2 (2). – С. 313–314. (**Особистий внесок** – узагальнення результатів, написання статті.)

11. Коротков, В. А. Фитохимическое исследование плодов и экстрактов маклюры / В. А. Коротков, А. С. Кухтенко, С. К. Ордабаева // Химия растительного сырья. – 2014. – № 4. – С. 209–214. (**Особистий внесок** – виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, написання статті.)

12. Морфологическая оценка простатопротекторного действия свечей с масляным экстрактом маклюры в эксперименте / А. В. Зайченко, Ю. А. Тацкий, В. А. Коротков, Е. Н. Коваленко, А. В. Андриянников, А. С. Кухтенко // Экспериментальная и клиническая урология. – 2014. – № 2. – С. 28–31. (**Особистий внесок** – робота з літературними даними, узагальнення результатів, написання статті.)

13. Простатопротекторная активность суппозиторий с экстрактом маклюры на модели сульпиридовой ДПГЖ у крыс / В. А. Коротков, А. В. Зайченко, Ю. А. Тацкий, А. С. Кухтенко, А. В. Андриянников // Фармация Казахстана. – 2015. – № 12. – С. 19–22. (**Особистий внесок** – робота з літературними даними, узагальнення результатів, написання статті.)

Патент

14. Патент Республики Казахстан KZ В № 29484, А 61К 9/02, А 61К 35/64, А 61К 36/60, А 61К 47/44, А 61Р 13/08 Суппозитории с экстрактом маклюры / Коротков А. В., Коротков В. А., заявл. 02.09.2013; опубл. 15.01.2015. Бюл. №1. (**Особистий внесок** – Участь у виконанні експериментальних досліджень, оформлення патенту).

Тези

15. Коротков, В. А. Актуальність розробки супозиторіїв з вмістом екстракту маклюри помаранчевої / В. А. Коротков, Д. М. Дятлик, О. С. Кухтенко // Актуальні питання створення нових лікарських засобів : матеріали всеукр. наук.-практ. конф. студ. та молодих вчених, м. Харків, 19–20 квіт. 2012 р. – Х., 2012. – Т. 1. – С. 215.

16. Коротков, В. А. Применение маклюры оранжевой в лечении простатита / В. А. Коротков, А. С. Кухтенко // Сучасні досягнення фармацевтичної технології : матеріали III наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 21-23 листоп. 2012 р. - Х., 2012. - С. 85-86.

17. Коротков, В. А. Выбор экстрагента к получению масляного экстракта плодов маклюры / В. А. Коротков, А. С. Кухтенко // Итоговая Всероссийская студенческая научная конференция с международным участием «Медицинская Весна» : сб. науч. тр., г. Москва, 25-26 апр. 2013 г. – М., 2013. – С. 226.

18. Коротков, В. А. Разработка методик анализа суппозиторий с содержанием растительного экстракта / В. А. Коротков, А. С. Кухтенко, Е. В. Гладох // Укр. мед. альм. – 2014. – Т. 17, № 1, дод. : Аспекти розвитку фармацевтичних та медичних досліджень на сучасному етапі : матеріали IV

Всеукр. наук.–практ. конф. з міжнар. участю, м. Луганськ, 27-28 берез. 2014 р. – Луганськ, 2014. – С. 88–89.

19. Коротков, В. А. Термогравиметрический анализ суппозиторийев экстрактом маклюры / В. А. Коротков, А. С. Кухтенко, Е. В. Гладух // Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології : матеріали IV наук.–практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 16–17 жовт. 2014 р. – Х., 2014. – С. 165.

АНОТАЦІЯ

Коротков А. В. Розробка складу та технології супозиторіїв з екстрактом маклюри помаранчевої. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01. – «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація». – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2016.

Уперше теоретично і експериментально обґрунтовано технологію отримання олійного екстракту з плодів маклюри помаранчевої, розроблено методики його контролю якості, вивчено стабільність. На основі екстракту маклюри розроблено лікарський препарат у формі супозиторіїв, а також методики його аналізу. З використанням фізико-хімічних, біофармацевтичних і фармакологічних методів вивчено їх фізико-хімічні властивості, визначено біологічну активність, вивчено стабільність супозиторіїв в процесі зберігання.

Результати фармакологічних досліджень супозиторіїв з екстрактом маклюри вперше обґрунтували можливість застосування цього препарату як ефективного простатопротектора. Встановлено протизапальну, репаративну, антипроліферативну та антиоксидантну терапевтичну дію.

За отриманими результатами проведених досліджень отримано патент Республіки Казахстан KZ В №29484, 15.01.2015 - «Супозиторії з екстрактом маклюри».

Ключові слова: передміхурова залоза, простатит, ДГПЗ, маклюра помаранчева, фітостерини, ізофлавоноїди, масляний екстракт, супозиторії, технологія.

АННОТАЦИЯ

Коротков А. В. Разработка состава и технологии суппозиторийев с экстрактом маклюры оранжевой. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01. – «Технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация». – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2016.

Проведен анализ литературы по современным вопросам лечения заболеваний предстательной железы. Осуществлен поиск и анализ литературы по фармакогностическим, фитохимическим, фармакологическим данным маклюры оранжевой.

Теоретически и экспериментально обоснован подход к разработке технологии экстракта и суппозиторий на его основе. Проведено фитохимическое исследование плодов маклюры оранжевой, установлено, что плоды богаты липофильными БАВ, из которых наибольший интерес представляют изофлавоны, фитостерины и тритерпены. Содержание суммы флавоноидов составляет не менее 8 % в пересчете на осайин, суммы тритерпенов и фитостеринов не менее 4 % в пересчете на лупеол. Отмечена перспективность получения масляного экстракта. Наиболее рациональным способом извлечения липофильных БАВ из плодов маклюры оранжевой признана масляная РПА-экстракция. В качестве оптимального экстрагента по выходу действующих веществ выбрано подсолнечное масло. Экспериментально обоснован состав суппозиторий с масляным экстрактом маклюры. В качестве наиболее оптимальной суппозиторной основы был выбран твердый жир. На основании фармакологических исследований на модели скипидарного простатита у крыс, наиболее оптимальное введение масляного экстракта маклюры в суппозитории массой 2 г составило 0,3 г. На основании реологических исследований зависимости структурной вязкости суппозиторной массы от температуры были установлены оптимальные температурные параметры производства, а также установлен скоростной режим технологического процесса производства суппозиторий с содержанием масляного экстракта маклюры оранжевой. Разработана технология суппозиторий, описаны основные технологические стадии, предложена технологическая схема производства в промышленных условиях.

Для оценки качества масляного экстракта и суппозиторий изучены их органолептические и физико-химические свойства, разработаны методики их стандартизации. На основании полученных результатов предложена спецификация качества для разработки проекта НД.

Исследована стабильность суппозиторий с масляным экстрактом маклюры под влиянием различных условий хранения и времени. Установлено, что суппозитории остаются стабильными в течение 24 месяцев, при температуре 8-15°C. На основании полученных результатов рекомендуемый срок годности суппозиторий с экстрактом маклюры составляет 2 года.

Экспериментальная оценка биологических свойств суппозиторий на моделях скипидарного простатита и сульпиридовой гипертрофии простаты у крыс показала противовоспалительные, мембраностабилизирующие, антиоксидантные, простатопротекторные свойства разработанного препарата. Нормализация клинических, биохимических и биометрических показателей

сопровождалась положительными изменениями морфологического строения и функциональной активности предстательной железы. Терапевтическое действие суппозиторий с масляным экстрактом маклюры в дозе 380 мг/кг не уступает эффективности препарату сравнения – Простапланта форте в дозе 35 мг/кг.

Ключевые слова: предстательная железа, простатит, ДППЖ, маклюра оранжевая, фитостерины, изофлавоноиды, масляный экстракт, суппозитории, технология.

SUMMARY

Korotkov A. V. The development of technology and composition of suppositories with *Maclura pomifera* extract. - Manuscript.

The thesis for the degree of candidate of pharmaceutical sciences on a specialty 15.00.01. – «Technology of Drugs, Organization of Pharmacy and Forensic pharmacy.» – National University of Pharmacy, Kharkov, 2016.

The analysis of the literature on the contemporary issues of the prostate disease treatment and the searching and analyzing the literature on pharmacognostic, phytochemical, pharmacological data of Osage Orange was conducted.

Theoretically and experimentally it was based an approach to the development of technology of extract and suppositories from it. A phytochemical research of Osage Orange was conducted and it was found that Osage Orange fruits are rich with lipophilic biologically active substances, of which the most interesting are the isoflavones, phytosterols and triterpenes. Total flavonoid content is at least 8% based on osayin, epyterpenes and phytosterols amount not less than 4% based on lupeol. The perspective of oil extract obtaining was marked. An RPA oil-extraction was recognized as the most rational way of lipophilic bioactive substances extracting from Osage Orange fruits. Sunflower oil was selected as an optimal extraction for a yield of active substances. Experimentally it was proved the composition of the suppositories with oil extract of Osage Orange. Tallow was chosen as the most optimal suppository base. On the basis of pharmacological studies on the model of turpentine prostatitis of rats, the optimal intake of the Osage Orange oil extract in the suppository 2 g was 0,3g. On the basis of rheological studies of the structural viscosity dependence of suppository mass of the temperature, the optimal temperature parameters of production was set also the speed limits of the technological process of suppositories production with Osage Orange containing oil extract. The technology of suppositories was developed, the basic process steps were described, and the technological scheme of production in the industrial environment was proposed.

To evaluate the quality of the oil extraction and suppositories it was studied their organoleptic and physico-chemical properties; the methods of standardization were developed. Based on the results of it was proposed the quality specifications for the development of the ND project.

It was examined the stability of suppositories with Osage Orange oil extract under the influence of various storage conditions and time. It was found that the suppositories remain stable for 24 months at the temperature of 4-8 °C. Based on the results the recommended shelf life of suppositories with Osage Orange extract is 2 years.

Experimental evaluation of the biological properties of suppositories based on the models of turpentine prostatitis and sulphiridovoy prostatic hypertrophy of rats has shown anti-inflammatory, Membrane-stabilizing, antioxidant, prostaty protector properties of the developed preparation. Normalization of clinical, biochemical and biometric parameters was accompanied by positive changes in the morphological structure and functional activity of the prostate gland. The therapeutic action of the *Maclura pomifera* oil extract suppositories at a dose of 380 mg/kg did not inferior to the reference preparation - Prostaplant forte at the dosage of 35 mg/kg.

Key words: prostate gland, prostatitis, BPHC, *Maclura pomifera*, phytosterols, isoflavones, oil extract, suppositories, technology.

Перелік умовних позначень

БАР	– біологічно активна речовина;
ГХ	– газова хроматографія;
ГХ-МС	– газова хроматографія з мас-детекцією;
ДФ РК	– Державна фармакопея Республіки Казахстан;
ДГПЖ	– доброкачественная гиперплазия предстательной железы;
ДГПЗ	– доброякісна гіперплазія передміхурової залози;
ДФУ	– Державна фармакопея України;
ЕЗТ	– екстракція зі змінним тиском;
КВ	– коефіцієнт ваги;
НД	– нормативна документація;
ОЕМ	– олійний екстракт маклюри;
ПЗ	– передміхурова залоза;
РПА	– роторно-пульсаційний апарат;
ТШХ	– тонкошарова хроматографія;
ШОЕ	– швидкість осідання еритроцитів.

Підписано до друку 26.04.2016. Формат 60x84/16.

Папір офсетний. Гарнітура Times ET. Друк ризографічний.

Умов. друк. арк. 1,0. Наклад 100 прим. Замов. № 210/2 – 18

Надруковано з готових оригінал-макетів у друкарні ФОП “Петров В.В.”

Єдиний державний реєстр юридичних осіб та фізичних осіб-підприємців.

Запис №2480000000106167 від 08.01.2009 р.

Україна, 61144, м. Харків, вул. Гв.Широнінців, 79в, к.137, тел.: **(057) 778-6034**

e-mail: bookfabrik@rambler.ru