Ф А 2.2.1-32-367

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: «**ВИБІР ТЕХНОЛОГІЇ ЕКСТРАКТУ ПИЖМО РІДКОГО З МЕТОЮ СТВОРЕННЯ СИРОПУ ЖОВЧОГІННОЇ ДІЇ**»

Виконала: здобувачка вищої освіти Фм17 (5,6з)2а спеціальності 226 Фармація, промислова фармація освітньої програми Фармація
Марія МАНВЕЛЯН
Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків,к. фарм. н., доцент
Лариса ХОХЛОВА
Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри аптечної технології ліків, к. фарм. н., доцент
Олена БОГУЦЬКА

Харків – 2023 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 58 сторінок, 5 таблиць, 7 рисунків, список літератури з 55 найменувань.

Кваліфікаційна робота присвячена теоретичному та експериментальному обґрунтуванню складу та технології виробництва сиропу жовчогінної дії на основі екстракту пижмо звичайного. Обґрунтовано методологію досліджень, склад допоміжних речовин, розроблено технологію та доведено відповідність сиропу вимогам ДФУ.

Ключові слова: гепатобіліарна система, печінка, жовчогінні лікарські засоби, сиропи, технологія, склад.

ANNOTATION

Qualification work contains 58 pages, 5 tables, 7 figures, bibliography of 55 items.

Qualification thesis is devoted to the theoretical and experimental substantiation of the composition and technology of production of zhovcheginny syrup. The research methodology, the composition of excipients are substantiated, the technology is developed and the responsibility of granules to the requirements of SPU is proved.

Key words: hepatobiliary system, liver, choleretic drugs, syrup, technology, composition.

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень ……..…...			5
ВСТУП …..……			6
РОЗДІЛ 1		ФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ……	9
	1.1	Загальні відомості про захворювання органів гепатобіліарної системи……..……...	9
	1.2	Засоби, що застосовують при захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів…..……..……	17
	1.3	Лікарські рослини – природні гепатопротектори…….	20
	1.4	Актуальність розробки і виробництва лікарських сиропів з рослинними компонентами……	22
		Висновки до розділу 1 ……...…….	25
РОЗДІЛ 2		АНАЛІЗ ВІТЧИЗНЯНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ. ОБ’ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ……	26
	2.1	Аналіз фармацевтичного ринку України щодо наявності лікарських засобів для лікування захворювань печінки і жовчовивідних шляхів…….	26
	2.2	Об’єкти дослідження..…….……...	31
	2.3	Методи та методики дослідження..……..	34
		Висновки до розділу 2…...…….	35
РОЗДІЛ 3		ВИБІР ТЕХНОЛОГІЇ ЕКСТРАКТУ ПИЖМО РІДКОГО І РОЗРОБКА СИРОПУ ЖОВЧОГІННОЇ ДІЇ НА ЙОГО ОСНОВІ……..	36

3.1 Методологія одержання рідкого екстракту пижмо та лікарського сиропу на його основі…… 36
3.2 Технологічні дослідження з вибору методу одержання рідкого екстракту пижмо.....…… 38
3.3 Визначення фізико-хімічних показників рідкого екстракту пижмо…….. 41
3.4 Вибір концентрації екстракту пижмо у складі сиропу 42
3.5 Вибір коригентів до екстракту пижмо…..... 43
3.6 Дослідження мікробіологічної чистоти сиропу з екстрактом пижмо……... 46
3.7 Обґрунтування складу та технології сиропу з екстрактом пижмо……... 47
Висновки до розділу 3 …..……. 49
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ …….. 51
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ …….. 53
ДОДАТКИ…….. 58

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

БАР	– біологічно активні речовини
ГБС	– гепатобіліарна система
ДР	– допоміжна речовина
ДФУ	– Державна фармакопея України
ЛЗ	– лікарський засіб
ЛФ	– лікарська форма
ЛР	– лікарський засіб
МКЦ	– мікрокристалічна целлюлоза
МЦ	– метилцелюлоза
ОПМЦ	– оксіпропілметилцелюлоза
ОЕЦ	– оксіетилцелюлоза
ПВП	– полівінілпірролідон
ПВС	– полівініловий спирт

ВСТУП

Актуальність теми. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я захворювання печінки і жовчовивідних шляхів щорічно виявляються у 10-20% населення розвинених країн світу. Основними причинами захворювань гепатобіліарної системи (ГБС) є порушення обміну речовин, застій жовчі в жовчному міхурі та запальні процеси, що може бути зумовлено забрудненістю довкілля, а також поширенням вірусів, які спричиняють гепатогенні захворювання. У зв'язку з цим виникає потреба у використанні нових лікарських засобів (ЛЗ), які стимулюють функції печінки і жовчних шляхів. Останнім часом ЛЗ рослинного походження набувають все більшої популярності серед населення. Актуальним є пошук нових засобів рослинного походження з гепатопротекторною активністю, які здатні впливати на головні ланки патогенезу захворювань. Відомо, що організм людини найкраще засвоює біологічно активні речовини (БАР) тих рослин, що ростуть у місцевості, в якій живе сама людина. Тому нашу увагу привернуло пижмо звичайне, що є широко розповсюдженим на території України, та квітки якого містять багатий вміст БАР наступного складу: флавоноїди, фенилкарбонові кислоти, ефірна олія, каротиноїди, дубильні речовини, тритерпеноїди та ін. Препарати пижмо посилюють секрецію жовчі, тонізують м'язи органів травлення та забезпечують виражену протизапальну, спазмолітичну, протимікробну та знеболювальну дію.

Квітки пижмо використовуються в якості жовчогінного засобу у вигляді таблеток і капсул. Проте, з біофармацевтичної точки зору найбільш фізіологічними і ефективними лікарськими формами (ЛФ) є сиропи, в яких діючі речовини у розчиненому вигляді швидше всмоктуються в організмі. Одним з різновидів таких ЛФ є сиропи з фітопрепаратами і природними речовинами. Аналіз світового

фармацевтичного ринку фітозасобів свідчить, що тверді лікарські форми переважають над рідкими формами, приблизно, втричі, сиропи ж займають серед них не більше 2,9%.

Мета і завдання дослідження. Вибір раціональної технології екстракту пижмо рідкого з метою створення сиропу жовчогінної дії .

Завдання дослідження:

1) вивчити фармацевтичний ринок України щодо препаратів жовчогінної дії різних форм випуску, звертаючи увагу на препаратах, створених на основі рослинної сировини;

2) обґрунтувати раціональну технологію одержання екстракту пижмо та визначити його основні показники;

3) розробити склад сиропу з екстрактом пижмо в якості жовчогінного засобу;

4) провести корегування смаку запропонованого сиропу;

5) визначити мікробіологічну чистоту сиропу та здійснити вибір консерванту до його складу;

6) розробити технологію сиропу з екстрактом пижмо та скласти її технологічну схему.

Об'єкти дослідження. Об'єктами дослідження були квітки пижмо, модельні зразки рідкого екстракту квіток пижмо та сиропу, приготовленого з його вмістом. Вивчення фізико-хімічних та фармако-технологічних показників досліджуваних екстракту і сиропу проводили відповідно до методик Державної Фармакопеї України (ДФУ).

Предмет дослідження: теоретичне і експериментальне обґрунтування вибору раціонального методу екстрагування квіток пижмо з метою одержання рідкого екстракту та розробка складу і технології сиропу з його вмістом.

Методи дослідження. При вирішенні поставлених задач використовували методи оцінки фізико-хімічних та фармако-

технологічних властивостей показників досліджуваних екстракту і сиропу відповідно до методик Державної Фармакопеї України.

Апробація результатів дослідження і публікації. Фрагменти кваліфікаційної роботи висвітлені у публікації : Хохлова Л.М., Манвелян М.Л. Обґрунтування складу основи сиропу з екстрактом пижмо. Зб. VII Міжн. наук.-пр. конф. «Техн. та біофарм. аспекти…» (24-25 листопада 2022 р. м. Харків). Х.: НФаУ. 2022. С. 405-407.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 58 сторінках друкованого тексту та складається з таких структурних елементів: вступу, огляду літератури (розділ 1), експериментальної частини (розділи 2-3), загальних висновків, списку використаної літератури, що містить 55 джерел, з яких 16 – англомовні. Робота ілюстрована 5 таблицями та 7 рисунками.

РОЗДІЛ 1
ФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Загальні відомості про захворювання органів гепатобіліарної системи

За останні 20 років у всьому світі простежується чітка тенденція до зростання кількості захворювань гепатобіліарної системи.

Гепатобіліарна система є складним багаторівневим механізмом організму, за допомогою якого проходять такі важливі процеси, як травлення і екскреція, а наслідком її пошкодження стає порушення обмінних процесів, процесів детоксикації, а також імунної відповіді й антимікробного захисту.

Гепатобіліарну систему складають жовчний міхур, печінка і жовчні протоки. Її головним завданням є утворення і транспортування жовчі, яка виробляється клітинами печінки. По протоках вона переміщується у жовчний міхур, який є додатковим резервуаром. Жовч, що накопичується в ньому, концентрованіша від печінкової у 5-10 разів. Після прийому їжі вона потрапляє у просвіт дванадцятипалої кишки. Анатомія гепатобіліарної системи, крім печінки і жовчного міхура, включає внутрішньопечінкові й жовчовивідні шляхи, які знаходяться безпосередньо в печінці. Вони, починаючись як жовчні капіляри, поступово переходять у більш великі жовчні протоки, що виходять за межі печінки [38].

Функції жовчі, до складу якої входять розчинені у воді електроліти, важкі метали (мідь) й органічні речовини (жовчні солі і кислоти, холестерин, білірубін і багато інших), досить різноманітні. Насамперед вона бере участь в емульгації жирів, а також посилює гідроліз та

усмоктування білків і вуглеводів. Жовч є каталізатором активності ферментів кишечника і підшлункової залози, тим самим стимулюючи процес перетравлення й усмоктування жирів і вітамінів А, D, Е, К.

Крім секреторної, жовч в організмі людини має й регуляторну функцію, контролюючи жовчоутворення і відтік жовчі, впливаючи на моторну і секреторну функції тонкого кишечника. Вона бере участь в інактивації пептина і соляної кислоти, що входять до складу шлункового соку, стимулює проліферацію і злущення епітеліальних клітин кишечника, впливає на секрецію слизу. Крім цього, жовч бере участь у нейтралізації різних токсичних і лікарських речовин [38].

Анатомія гепатобіліарної системи розглядає печінку як найважливіший орган людини. У ній відбувається утворення більшої частини енергії організму (завдяки мітохондріям, що синтезують АТФ). Печінці належить центральна роль у білковому, жировому і вуглецевому обміні, а також у метаболізмі лікарських речовин. Печінка належить до одного з небагатьох органів, які постійно піддаються серйозним навантаженням, але при цьому здатні самостійно відновлюватися в короткі терміни. В організмі вона виконує такі функції:

- жовчоутворення і відтік жовчі;
- метаболічна: крім синтезу багатьох речовин (білків, холестерину, глікогену, сечовини), здійснюється регуляція водного та обміну амінокислот і білків, вуглеводів, жирів і БАР;
- депонувальна: печінка є своєрідним депо, де накопичуються білки, вуглеводи, жири, вітаміни, гормони, мінеральні речовини;
- бар’єрна: у печінці знешкоджуються чужорідні і токсичні сполуки, що надійшли в організм з їжею або утворилися в кишечнику;
- екскреторна: печінка здатна виводити токсичні речовини з організму через жовч;

- гомеостатична: в печінці відбуваються синтез, накопичення і розщеплення компонентів плазми крові, зокрема імуноглобулінів і компонентів системи згортання [38].

Дисфункція гепатобіліарної системи, зокрема печінки, найчастіше стає наслідком дії агресивних сполук. До них можна віднести вплив отрут, бактеріальних і вірусних уражень, вільних радикалів. Також гепатобіліарна система може страждати через гормональні і метаболічні порушення, неякісне харчування, безконтрольний прийом ліків, алкоголь, стреси [38].

Незважаючи на значні успіхи сучасної гепатології, спостерігаються зростання різних уражень біліарного тракту та схильність до хронізації і тривалого, затяжного перебігу.

Гепатобіліарна система у дітей набагато рідше, ніж у дорослих, піддається запальним процесам, викликаним інфекційними чинниками. Набагато частіше її патології пов’язані з функціональними розладами. Їх можна діагностувати у дітей різного віку, але найбільш часто вони виникають у школярів. Це пов’язано зі збільшенням психічних, емоційних і фізичних навантажень, а також зі зміною режиму харчування. Важливе значення у виникненні функціональних розладів має посилений ріст і гормональна перебудова організму дитини. Найбільш часто в цей період діагностуються дискінезії жовчних шляхів, рідше – холецистохолангіт і холецистити [38].

Виділяють первинні і вторинні ураження гепатобіліарної системи. Первинні ураження можуть бути пов'язані як з анатомічними розладами біліарного тракту, так і з вадами сфінктерів, що регулюють рух жовчі, зокрема сфінктера Одді.

Вторинні дисфункції можуть виникати при таких патологіях:

- гастродуоденальних (виразкова хвороба, дуоденіти);
- патології підшлункової залози;
- порушення обміну речовин;
- паразитарні захворювання [38].

У дорослого печінка важить 1,2-1,5 кг, з віком її маса змінюється – приблизно з 50 років печінка починає атрофуватися і до старості її вага становить лише 0,8-1 кг. Хоча печінка становить 2-3% маси тіла, на неї припадає від 20 до 30% споживаного організмом кисню [38].

Структурно-функціональною одиницею печінки є частка печінки, яких у людини налічується близько 500 тис., у просторі між ними знаходяться жовчні ходи. У центрі частки проходить вена, в міжчастковій тканині – судини і нерви. Печінка складається приблизно з 300 млрд клітин, 80 % із яких становлять гепатоцити.

Основними функціями печінки є: жовчоутворювальна, жовчовидільна, метаболічна, депонувальна, бар'єрна, екскреторна, гомеостатична.

Печінкові клітини секретують жовч, до складу якої входять вода, електроліти, органічні речовини (жовчні кислоти і солі, холестерин, кон'югований білірубін, цитокіни та ін.) і важкі метали, зокрема мідь. Загальна кількість жовчі, що продукується печінкою, становить приблизно 600 мл за добу. Біологічні функції жовчі включають видалення з організму ліпофільних компонентів, які не можуть бути утилізовані і виділятись із сечею, а також секрецію жовчних кислот, які беруть участь у перетравлюванні харчового жиру й абсорбції продуктів його гідролізу [38].

Метаболічна функція. У печінці синтезуються речовини, необхідні для функціонування інших органів шлунково-кишкового тракту (шлунка, підшлункової залози і тонкого кишечника).

Продукти розщеплення поживних речовин надходять у печінку з травного тракту через ворітну вену. У печінці відбувається обмін білків і амінокислот, ліпідів, вуглеводів, біологічно активних речовин (гормонів, біогенних амінів і вітамінів), мікроелементів, а також регуляція водного обміну. Печінка забезпечує синтез білків, зокрема протеїнів плазми крові, їх депонування; переамінування і дезамінування амінокислот, утворення сечовини і синтез креатиніну; синтез глікогену з моносахаридів і

невуглеводних продуктів; окиснення жирних кислот; утворення кетонових тіл і синтез холестерину.

Основний шлях катаболізму холестерину в печінці – утворення жовчних кислот; також на основі холестерину утворюються всі стероїдні гормони: глюкокортикоїди, мінералокортикоїди і статеві гормони (естроген, андрогени і прогестерон); вітамін D_3, ліпіди плазми крові. На всі стероїдні гормони витрачається лише 3% холестерину [38].

Депонувальна. У печінці відбувається накопичення вуглеводів у вигляді глікогену, білків, жирів, гормонів, вітамінів (А, D, К, С, РР, B_{12}) і мінеральних речовин (заліза, міді, марганцю, кобальту, молібдену) [38].

Бар'єрна функція. У печінці здійснюється знешкодження (біохімічна трансформація) чужорідних і токсичних сполук, що надійшли з їжею або утворилися в кишечнику, а також токсичних речовин екзогенного походження. Мікроорганізми знешкоджуються макрофагами (купферовськими клітинами) шляхом фагоцитозу і лізису. Хімічні речовини знешкоджуються за дві фази, деякі речовини, особливо розчинні кон'югати, знешкоджуються за одну фазу або без змін виводяться в складі жовчі і сечі. Печінка бере участь в інактивації гормонів, зокрема глюкокортикоїдів, альдостерону, андрогенів, естрогенів, інсуліну, глюкагону, гастроінтестинальних гормонів та ін.; біогенних амінів – гістаміну, серотоніну, катехоламінів; лікарських речовин й етанолу.

Зростання забруднення навколишнього середовища, підвищення споживання різних консервантів, алкоголю, безконтрольне застосування ліків значно підвищують метаболічне навантаження на печінку [38].

Екскреторна функція. З печінки різні речовини ендогенного й екзогенного походження (понад 40 сполук) надходять у жовчні протоки і виводяться з жовчю або потрапляють у кров, звідки виводяться нирками. Одна з особливостей жовчовидільної функції печінки полягає в тому, що вона здатна виводити з організму такі речовини, які жодним іншим чином

з організму виведені бути не можуть. Речовини, що виділяються практично тільки з жовчю, підрозділяються на дві групи:

• речовини, зв'язані в плазмі крові з транспортними білками, які не можуть подолати нирковий бар'єр (наприклад, гормони);

• речовини, не розчинні у воді (холестерин, стероїдні сполуки).

У печінці жиророзчинні речовини з'єднуються з глюкуроновою кислотою і стають водорозчинними, після чого вільно виділяються через нирки [38].

Гомеостатична функція. Печінка підтримує постійний склад крові (гомеостаз), забезпечуючи синтез, накопичення і виділення в кров різних метаболітів, а також поглинання, трансформацію й екскрецію компонентів плазми крові. Печінка бере участь у пігментному обміні й еритрокінетиці, зокрема: в руйнуванні еритроцитів, деградації гему з подальшим утворенням білірубіну; в імунопоезі й імунологічних реакціях; у формуванні імуноглобулінів, а також у розщепленні до 95% речовин з антигенними властивостями в зірчастих ретикулоендотеліоцитах печінки; в регуляції рівноваги між згортальною і антизгортальною системами крові – в печінці синтезуються фібриноген, фактори згортання крові та фібринолізу (I, II, V, VII, IX, X, XII, XIII, антитромбін III, антиплазмін, протеїни C і S), гепарин та ін.; у депонуванні плазми крові, формених елементів і лімфи [38].

Отже, печінка забезпечує основні напрямки життєдіяльності: травлення, обмін речовин (енергозабезпечення, метаболізм білків, жирів, вуглеводів, гормонів, вітамінів, ферментів, води, електролітів, мікроелементів, пігментів) і детоксикацію, а також кровообіг.

Захворювання гепатобіліарної системи досить різноманітні. Найбільш характерні з них це вірусні гепатити (A, B, E, C, D), дискінезія жовчних шляхів, жовчнокам'яна хвороба, спадковий пігментний гепатоз, полікістоз печінки, холангіт, холецистит гострий, холецистит безкам'яний хронічний, холецистит калькульозний хронічний та ін. Ці захворювання

можуть перебігати в гострій і хронічних формах, а також супроводжуватись або викликати низку загрозливих станів із характерними симптомами та синдромами: жовтяниця, портальна гіпертензія, печінкова кома, печінкова недостатність, цироз печінки, загальна інтоксикація тощо [38].

Холестаз – зниження кількості жовчі, що надходить у дванадцятипалу кишку, або її відсутність. Причиною цього можуть стати камені в жовчному міхурі або порушення, що виникли на рівні клітин печінки та внутрішньопечінкових жовчних проток.

Судинні ураження можуть виявлятися на різних рівнях її кровоносної сітки, починаючи від капілярів і закінчуючи ураженням судин артеріального русла та системи ворітної вени.

Згущення жовчі найчастіше розвивається внаслідок закупорення жовч них протоків слизовими або жовчними пробками. Найчастіше вона зустрічається у новонароджених дітей і пов’язана з конфліктом за резус-фактором [38].

На гострий холецистит, який найбільш часто перебігає на тлі жовчокам’яної хвороби, частіше хворіють особи старше 50 років, хворі літнього і старечого віку становлять 40-50% від загальної кількості. Гострий холецистит, як правило, починається раптово. Розвитку гострих запальних явищ у жовчному міхурі нерідко передує напад жовчної коліки. Викликаний закупоренням протоки каменем гострий больовий напад купірується самостійно або після прийому знеболювальних препаратів. Ускладнення зустрічаються у 15-20% випадків гострого холециститу. До них належать гнійний запальний процес навколо жовчного міхура, гангрена, прорив жовчного міхура з розвитком запалення у животі і сепсису, жовчні свищі, гострий панкреатит, механічна жовтяниця [38].

Жовчнокам’яна хвороба – захворювання гепатобіліарної системи на тлі порушення обміну холестерину і/або білірубіну, що характеризується утворенням жовчних каменів у жовчних протоках (холедохолітіаз) або в

жовчному міхурі (холелітіаз). Після 60 років зустрічається у 20% жінок й у 35% чоловіків. Щороку в нашій країні виконуються близько 200000 операцій із видалення жовчного міхура, які за частотою посідають друге місце після видалення апендикса. Хворіють люди будь-якого віку, але частіше після 40 років і частіше жінки, особливо схильні до повноти. Жовчнокам'яна хвороба прямо пов'язана з особливостями нашого харчування. Особливим є те, що у 60-80% осіб захворювання не викликають неприємних відчуттів. Щорічний ризик розвитку ознак захворювання становить 4%, через 5 років перебігу хвороби у 20% хворих можуть з'являтися коліки, через 10 років – у 15%, через 15 років – у 18% [38].

При захворюваннях гепатобіліарної системи бактеріальної природи призначають антибактеріальну терапію. «Ідеальним антибіотиком» для лікування інфекцій жовчного міхура та жовчних шляхів вважають такий, що добре виводиться жовчю при прийомі всередину (тобто добре проникає в жовч), стерилізує жовч і вміст кишечника (звідки інфекція нерідко потрапляє у жовчний міхур і викликає запалення), не руйнується печінкою, не володіє гепатотоксичною дією і має широкий спектр дії: ампіцилін, оксацилін, ампіокс (ампіцилін + оксацилін), рифампіцин, пеніцилін (бензилпеніцилін-натрій), феноксиметилпеніцилін, тетрацикліни, антибіотики групи цефалоспоринів, препарати фторхінолонів (абактал (пефлоксацин), таривід (офлоксацин), ципролет (ципрофлоксацин). При загостренні хронічних інфекцій жовчовивідних шляхів лікування антибактеріальними засобами проводиться протягом 7-10 днів [38].

Незважаючи на фундаментальні відкриття останніх років у сфері гепатології, багато аспектів проблеми лікування і профілактики захворювань печінки залишаються невивченими. Так, біохімічний механізм безпосередньої захисної дії більшості гепатопротекторів ще повністю не з'ясований, але відомо, що їх механізм і фармакодинаміка є інтегральними і включають мембраностабілізувальний, антитоксичний,

протизапальний, жовчогінний, противірусний, антиоксидантний, імуномодулювальний, гіпоамоніємічний та інші ефекти.

Тому наразі актуальним є не тільки пошук нових ефективних і безпечних гепатозахисних препаратів, але й подальше експериментальне, клінічне і порівняльне вивчення особливостей фармакодинаміки і механізмів дії вже відомих гепатопротекторів [38].

1.2 Засоби, що застосовують при захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів

Гепатопротектори мають широке поле для застосування при ураженнях печінки, а також чинять різноманітні ефекти – протизапальний, антиоксидантний, детоксикаційний, мембраностабілізувальний. Підбір препарату для лікування уражень печінки може здійснюватись як за нозологічним (стеатоз, гепатит), так і синдромним (цитоліз, запалення, холестаз, фіброзування, енцефалопатія, інтоксикація) принципом. Гепатопротектори впевнено займають свою нішу в лікуванні захворювань органів травної системи, передусім тих, які структурно та функціонально пов’язані з печінкою, – жовчного міхура (ЖМ), жовчовивідних шляхів і підшлункової залози (ПЗ), оскільки процес травлення відбувається стадійно та синхронно, забезпечується багатьма рефлексами, гормонами, нейротрансмітерами, котрі, відповідно, впливають на всі структури та функції травної системи загалом [32].

Етіотропна фітотерапія захворювань гепатобіліарної системи

Протимікробні засоби. Запалення органів гепатобіліарної системи часто виникає внаслідок проникнення мікробної флори з кишечника (висхідний шлях) або джерела запалення в організмі крізь систему кровоносних або лімфатичних судин (низхідний шлях). Кишкові інфекції (черевний тиф, дизентерія) сприяють запаленню жовчного міхура, як і хронічні коліти. Застосовують синтетичні антибактеріальні засоби, а також

як допоміжний засіб збори з ЛРС протимікробної дії (листя берези, листя шавлії, листя кропиви, листя подорожнику, трава звіробою, трава полину, трава споришу, трава грициків, квітки нагідок, кореневища гірчаку зміїного та ін.) [32].

Нормалізація відтоку жовчі. Застою жовчі сприяє малорухливий спосіб життя, рідкі та об'ємні застосування їжі та інші чинники. Для нормалізації використовують жовчогінні лікарські засоби.

Лікування захворювань, що стали причиною гепатобіліарних розладів. Також нормалізація функціонального стану ЦНС, для чого використовують седативні засоби (кореневища з коренями валеріани, трава кропиви собачої, трава меліси, квітки лаванди) [32].

Патогенетична терапія

Однією з найважливіших ланок патогенетичної терапії гепатобіліарних захворювань є відновлення відтоку жовчі та стабілізація її складу за допомогою жовчогінних препаратів. Окрім цього, жовчогінні лікарські рослини сприяють зменшенню запальних процесів, а деякі з них запобігають розвитку дистрофічних процесів печінки. Фітотерапію призначають з урахуванням форми захворювання (дискінезія жовчовивідних шляхів, холецистохолангіт, жовчнокам'яна хвороба, хронічний гепатит), періоду (загострення, ремісії), типу дискінетичних розладів (гіпокінезія, гіперкінезія).

ЛРС, що впливає на жовчовиділення, розподіляють на три основні групи: ***холеретики***, ***холекінетики*** та ***холеспазмолітики***. При гіперкінетичній формі дискінезії рекомендують призначення холеретиків сумісно зі спазмолітиками, а при гіпокінетичній – холеретики сумісно із холекінетиками [32].

Холеретиками називають лікарські препарати, що посилюють виділення жовчі гепатоцитами. Серед холеретиків виділяють справжні холеретики та гідрохолеретики. До дійсних холеретиків належать засоби, що стимулюють жовчоутворення та синтез жовчних кислот у печінці. До

них належать квітки цмину піскового, корені барбарису, плоди шипшини, кукурудзяні стовпчики, листя м’яти перцевої, трава полину гіркого. Гідрохолеретики посилюють жовчовиділення тільки завдяки водному компоненту. До них відносять препарати валеріани лікарської, женьшеню [32].

Холекінетиками називають лікарські препарати, що ліквідують застій жовчі в жовчному міхурі та посилюють процес його випорожнення. До них належить кукурудзяна, маслинова та соняшникова олії, сорбіт, який входить до складу плодів горобини звичайної.

Холеспазмолітики усувають спазм жовчних шляхів, що призводить до посилення відтоку жовчі. До них відносять листя м’яти перцевої, барбарису, кореневища аїру [32].

Необхідно враховувати той факт, що лікарські рослини впливають на організм різнобічно. Наприклад, барбарис та м’ята перцева проявляють холеретичну та спазмолітичну дію, тому доцільно їх відносити до лікарських рослин з переважною холекінетичною або холеспазматичною дією.

Протизапальна терапія: листя мати-й-мачухи, подорожника, трава материнки, чебрецю плазкого, квітки ромашки, кореневища гірчака зміїного.

Рослинні гепатопротектори: Препарати ессенціальних фосфоліпідів сої, флаволігнанів розторопші, а також їх сумарні препарати та засоби з артишоку, насіння гарбуза, цмину піскового мають гепатопротекторні та жовчогінні, протизапальні властивості та є важливою складовою лікування [32].

Симптоматична фітотерапія

Спрямована на усунення больового синдрому. Для цього застосовують спазмолітичні фітозасоби (плоди анісу звичайного, кмину, фенхелю, кореневища аїру, листя меліси, квітки липи і пижмо та ін.), що не

тільки допомагають зменшити больові відчуття, а також нормалізувати відтік жовчі [32].

1.3 Лікарські рослини – природні гепатопротектори

За даними ВООЗ, в усьому світі відмічається щорічне зростання захворювань печінки, що зумовлено забрудненням довкілля, а також поширенням гепатогенних вірусів.

При захворюваннях гепатобіліарної системи часто порушується не тільки зовнішньосекреторна функція, а й інші функції печінки, що негативно впливає на перебіг захворювання. У зв'язку з цим виникає потреба у використанні нових лікарських засобів, які стимулюють функції печінки і жовчних шляхів [34].

Актуальним є пошук нових засобів з гепатопротекторною активністю рослинного походження, які вміщують поліфенольні субстанції і здатні впливати на головні ланки патогенезу захворювань гепатобіліарної системи.

Метою нашої роботи був аналіз лікарських рослин та лікарських зборів з ЛРС, які проростають на території України та впливають на головні ланки гепатобіліарної системи.

Препарати гепатопротекторної дії можна поділити за походженням основних діючих речовин на ЛЗ рослинного походження, в яких використовуються екстракти лікарських рослин; препарати тваринного походження, до складу яких входять екстракти печінки великої рогатої худоби або виділені з них пептиди, а також препарати на основі різноманітних амінокислот, вуглеводів (малату, лактулози), вітамінів, що служать коферментами печінкових ензимів (пантотенат, рибофлавін, біотик тощо) [34].

Фармацевтична промисловість багатьох країн світу (Німеччина, Австрія, Швейцарія, Індія, Болгарія, Румунія тощо) випускає різноманітні

гепатопротектори рослинного походження. До них належать препарати на основі флаволігнанів розторопші плямистої (сілібор, легалон, лепротек, флавобіон, карсил, силімарин, силегон), лікарські засоби індійського виробництва (лів-52, гепалів, ліва, лівмег, лівомін) та цілий ряд інших препаратів. Організм людини найкраще засвоює речовини саме тих рослин, які ростуть у місцевості, в якій живе сама людина, ведуться пошуки нових препаратів з поширеної в Україні лікарської рослинної сировини [34].

Багато лікарських рослин, які зараз широко застосовують в практичній медицині, провірені багаторічним народним досвідом. Так, при захворюваннях печінки і жовчних шляхів скрізь в Україні вживали цмин пісковий («безсмертник», «суховійки», «солом'янка»). На Східному Поліссі робили відвар з кореня кульбаби («молочай», «подуйчики», «сліпота»). Як популярний засіб при захворюваннях печінки використовували в народі цикорій дикий («петрові батоги»). На сьогодні використовують 28 видів лікарських рослин, які входять до різних лікарських зборів при лікуванні хвороб печінки та гепатобіліарної системи. Найбільш часто застосовують види родин Айстрові, Бобові, Глухокропивові і Розові: суцвіття цмину піскового, корені кульбаби, траву деревію, корені цикорію, траву звіробою та інших. Їх застосування зумовлене багатим вмістом БАР наступного складу: суцвіття цмину піскового – флавоноїд ізогеліхризин, корені кульбаби – інулін, трава деревію – ефірна олія, флавоноїди, корені цикорію - інулін, трава звіробою – флавоноїди і дубильні речовини.

Отже, досвід народної медицини свідчить про перспективність подальшого вивчення їх фармакотерапевтичних властивостей лікарських рослин при патології гепатобіліарної системи [34].

1.4 Актуальність розробки і виробництва лікарських сиропів з рослинними компонентами

Сиропи як лікарська форма. Європейською фармакопеєю сиропи визначаються як рідинні препарати з солодким смаком і високою в'язкістю. Згідно Державної фармакопеї України, сиропи – це густі прозорі рідини, що містять одну або більше діючих речовин, розчинених у концентрованих водних розчинах сахарози або інших цукрів. При необхідності до сиропів додають антимікробні консерванти, антиоксиданти, стабілізатори, ароматизатори, смакові добавки та інші допоміжні речовини [37].

Лікарські сиропи, що представляють собою розчини лікарських і допоміжних речовин, з біофармацевтичної точки зору є найбільш фізіологічними і ефективними лікарськими формами, при цьому лікарські речовини, будучи розчиненими в них, швидше всмоктуються.

Застосування сиропів у деяких випадках дозволяє збільшити максимальну концентрацію діючої речовини і зменшити час досягнення ефекту. Наприклад, максимальна концентрація в крові після прийому парацетамолу у виді сиропу на 10% вище, ніж після прийому таблеток, а середній час досягнення максимальної концентрації на 46% менше. Водночас, така закономірність простежується не завжди [37].

За даними Т. Д. Синевої (2008) 30,3% сиропів – це секретолітики, 13,8% – H_1-антигістамінні, 6,2% – протикашльові, 5,5% – вітамінні та вітаміноподібні, по 4,1% – послаблюючі, стимулюючі гемопоез, 3.4% загальнотонізуючі і адаптогенні, 2,7% – вміщуючи макро- і мікроелементи ЛЗ. Зареєстровані також гомеопатичні сиропи [31]. З 5484 ЛЗ у виді сиропів зареєстровано 55 ЛЗ або 1,0%. Встановлено, що сиропи як лікарська форма представлені 21 фармакологічною групою згідно з кодом Anatomical Therapeutic Chemical (ATC). З них 19 містять тільки інгредієнти з лікарської рослинної сировини (екстракти, настоянки), 14 – тільки

фармацевтичні субстанції органічного і неорганічного походження, 23 – інгредієнти з лікарської рослинної сировини і фармацевтичні субстанції. За висновками авторів, сиропи можуть широко використовуватися для розширення асортименту готових ЛЗ [20].

Одним з різновидів лікарських сиропів є сиропи з фітопрепаратами і природними речовинами. Аналіз світового фармацевтичного ринку фітозасобів свідчить, що тверді лікарські форми (таблетки і капсули) переважають (~14%) над рідкими формами (~4,5%), сиропи займають лише від 1,47% до 2,87%. Лікарські сиропи з фітопрепаратами отримують шляхом додавання лікарських речовин (настойки, екстракти) до цукрового сиропу. Лікарські сиропи з фітопрепаратами представлені наступними групами: відхаркувальні, як монокомпонентні (сиропи алтея, солодки), так і комплексні; жовчогінні; адаптогенні, загальнотонізуючі (сироп алое з залізом); діуретичні; проносні (жостір сироп), седативні. При цьому, відхаркувальні засоби – найбільша група фітосиропів [37].

Розроблено фітосиропи з екстрактом родіоли рожевої і лимонника китайського. Авторами отримані сиропи є додатковим джерелом біологічно активних речовин і застосовуються для профілактики респіраторних і вірусних інфекцій, а також у випадку порушення обміну речовин і послаблення функціонального стану імунної системи. Оскільки не рекомендується використовувати в адаптогенних сиропах родіолу рожеву і лимонник як монокомпоненти, розробниками включені додаткові компоненти, що потенціюють адаптогенний ефект сиропу. Для цієї мети були обрані чашолистки гібіскуса Сабдариффа (відомі у харчовій промисловості як чай каркаде), що також мають коригуючі властивості смаку, кольору і запаху. З літературних даних відомо, що спиртовий екстракт гібіскуса володіє гіполіпідемічним, антигіпоксантним, гіпотензивним ефектом [31, 37].

На моделі гострого токсичного гепатиту показаний гепатозахисний вплив сиропів з рослинної сировини і продуктів переробки морських

водоростей. Встановлено, що вони захищають гепатоцити при токсичному гепатиті і некрозі печінки, перешкоджають зниженню маси тіла у щурів з гострим токсичним гепатитом, нормалізують відносну масу печінки і активність трансаміназ в сироватці крові, покращують гістологічну будову печінки [37].

Для лікування хворих з посттравматичними захворюваннями нервових корінців і сплетень використовують 46 найменувань лікарських препаратів, у тому числі 45,65% в ампулах, 36,96% розчинів для ін'єкцій, 15,21% – таблетованих і 2,18% сиропів [20].

Використання у формі сиропу протитуберкульозного препарату ізоніазиду (100 мг/5 мл) показане дітям, а також хворим на туберкульоз дорослим, з супутньою патологією системи травлення (гастрит, виразкова хвороба шлунку тощо). Завдяки точності дозування, меншому подразливому впливу на органи травлення, а також приємному смаку і запаху, використання ізоніазиду у формі сиропу дозволяє зручно і безпечно проводити профілактику і лікування туберкульозу [37].

Виявлена виражена послаблююча дія сиропів, отриманих з кори крушини ломкої (Frangula alnus Mill.), плодів жостеру проносного (Rhamnus cathartica L.) і листя сенни (Senna alexandrina Mill). Так, при вживанні сиропів на основі кори крушини ломкої максимальний послаблюючий ефект досягається у дозі 50 мг/кг, для сиропу на основі плодів жостеру проносного і сиропу листя сенни це значення складає 25 мг/кг [37].

Серед переваг сиропів відносно інших рідких лікарських форм називають: поліпшені органолептичні властивості та відсутність або незначні концентрації етилового спирту, що є прийнятним для застосування в педіатрії, неврології та психіатрії, відносно проста технологія виробництва, можливість створення композицій з високими дозами активних інгредієнтів (особливо гігроскопічних екстрактів), які не дають змоги ввести їх до складу таблеток або капсул [37].

Висновки до розділу 1

1. Опрацьовано дані наукової літератури щодо захворювань гепатобіліарної системи і значення гепатопротекторів в загальному лікуванні травної системи, передусім, тих її органів, які структурно та функціонально пов’язані з печінкою, – жовчного міхура та жовчовивідних шляхів.

2. Наведено загальні сучасні напрями фармакотерапії основних захворювань гепатобіліарної системи. Показано прогресивне зростання ролі фітотерапії як комплементарного методу у сучасній клінічній медицині.

3. Результати аналізу стану та перспектив використання лікарської рослинної сировини у фармацевтичній і медичній галузях України показали, що третина лікарських засобів виготовляється саме на рослинній основі. На основі аналізу літературних джерел визначено рослини, які застосовуються в якості природних гепатопротекторів. Найпоширенішими рослинами, що виявляють гепатопротекторну та жовчогінну дію, є артишок, розторопша, пижмо, цмин.

4. Аналіз світового фармацевтичного ринку фітозасобів свідчить, що тверді лікарські форми переважають (~14%) над рідкими формами (~4,5%), фітосиропи займають лише від 1,47% до 2,87%. Встановлено доцільність розробки і застосування для лікування захворювань гепатобіліарної системи лікарських засобів у формі фітосиропу жовчогінної дії на основі рідкого екстракту пижмо.

РОЗДІЛ 2
АНАЛІЗ ВІТЧИЗНЯНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Аналіз фармацевтичного ринку України щодо наявності лікарських засобів для лікування захворювань печінки і жовчовивідних шляхів

З метою визначення доцільності створення нових лікарських засобів для лікування захворювань гепатобіліарної системи було проаналізовано асортимент препаратів, репрезентованих на фармацевтичному ринку України, а також визначено позиції вітчизняних виробників.

Аналіз асортименту препаратів проводився згідно з Державним реєстром лікарських засобів України та класифікаційною системою АТС ВООЗ. Як інформаційні джерела використовували Державний формуляр лікарських засобів, Компендіум 2020 – лікарські препарати та програмний комплекс щотижневика «Аптека online.ua» [9, 11, 12, 20].

Відповідно до класифікаційної системи АТС препарати для лікування захворювань печінки та жовчного міхура належать до групи А05 – засоби, що застосовуються при захворюваннях печінки та жовчного міхура. Структура цієї групи така: А05А – засоби, що застосовуються при біліарній патології; А05В – препарати, які застосовуються при захворюванні печінки; А05С – препарати для лікування біліарної патології в комбінації з ліпотропними речовинами [20].

Результати досліджень асортименту лікарських засобів, що застосовуються при лікуванні захворювань печінки та жовчного міхура за класифікацією АТС, наведені у табл. 2.1 [20].

Таблиця 2.1

Асортимент лікарських засобів, що застосовуються при лікуванні захворювань печінки та жовчного міхура за класифікацією АТС [20]

A05	**Засоби, що застосовуються при захворюваннях печінки та жовчного міхура**			
	A05A	**Засоби, що застосовуються при біліарній патології**		
		A05AA	**Препарати жовчних кислот**	
			A05AA02	**Кислота урсодезоксихолієва**
				Укрлів, Урсофальк, Урсохол, Холудексан, Урсолів, Урсолізин, Урсомакс, Урсосан
		A05AX	**Інші препарати, які застосовують при біліарній недостатності**	
			A05AX10	**Різні препарати, включаючи комбінації**
				Алохол, Артихол, Холосас, Хофітол, Артибель, Артишок, Цмин, Жовчогінний збір, Жовчогінний збір № 2, Стовпчики з приймочками кукурудзи, ПМ Сирин, Рафахолін, Салфат, Фламін-Здоров`я, Холагол, Холегран, Цинарикс
	A05B	**Препарати, які застосовуються при захворюванні печінки**		
		A05BA	**Гепатотропні препарати**	
			A05BA01	**Аргініну глутамат**
				Аргінін, Глутаргін
			A05BA03	**Силімарин**
				Дарсил, Карсил, Легалон, Силібор
			A05BA06	**Орнітин оксоглурат**
				Гепа-мерц, Гепатокс, Ларнамін, Оритокс
			A05BA50	**Різні препарати**
				Біциклол, Галстена, Гепадиф, Далмаксин, Прогепар, Фосфоглів, Енерлів, Антраль, Гепазин, Гепар композитум, Лесфаль, Лів 52, Ліволін Форте, Ліолів, Розторопші плоди, Фосфоліп, Хепель, Есенціале, Еслівір
			A05BA53	**Силімарин комбінації**
				Гепабене, Левосил
	A05C	**Препарати для лікування біліарної патології в комбінації з ліпотропними речовинами**		
		Еслідин		

За даними, наведеними у табл. 2.1, фармацевтичний ринок України представлений 98 найменуваннями лікарських препаратів, які застосовуються для лікування захворювань печінки та жовчного міхура. Цей сегмент ринку охоплює різні фармакотерапевтичні групи препаратів широкого кола країн-виробників та фармацевтичних компаній [20].

Частка виробників препаратів для лікування захворювань гепатобіліарної системи на фармацевтичному ринку України наведена на рис. 2.1.

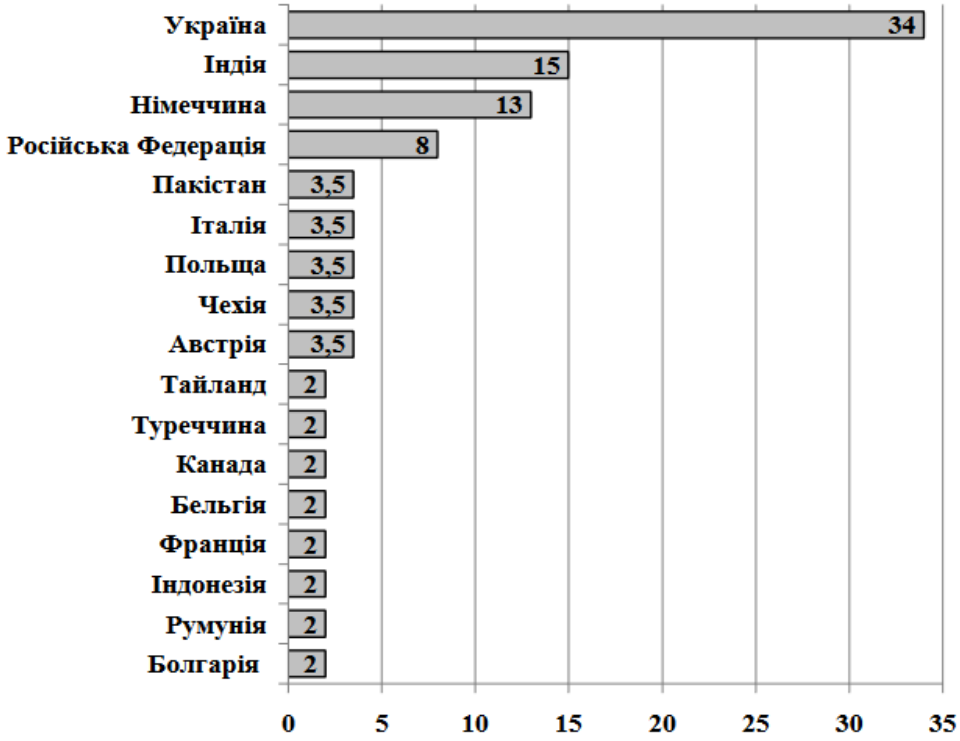

Рисунок 2.1 Питома вага країн-виробників (%) препаратів, що впливають на гепатобіліарну систему

За результатами досліджень, наведеними на рис. 2.1, визначено, що провідна позиція належить вітчизняним виробникам (34%), значна частка ринку належить виробникам з Індії (15%), Німеччини (13%) та РФ (8%).

Класифікація препаратів, що застосовуються для лікування захворювань печінки та жовчних шляхів, за походженням наведена на рис. 2.2.

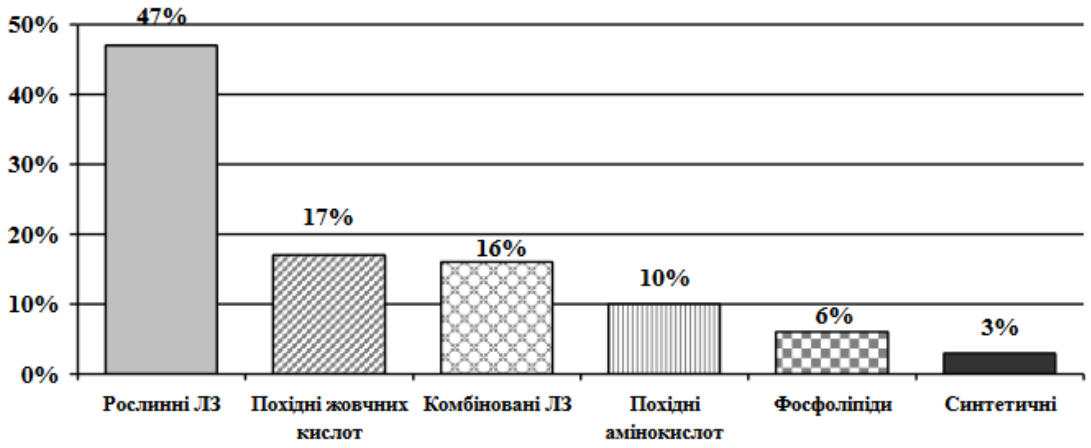

Рисунок 2.2 Класифікація препаратів для лікування захворювань печінки та жовчних шляхів за походженням

Як видно з рис. 2.2, найбільш поширеною групою (47%) є препарати рослинного походження – це результат їх комплексної дії (протизапальної, жовчогінної, гепатопротекторної, дезінтоксикаційної та ін.). 18% препаратів вітчизняних та іноземних виробників становить група похідних жовчних кислот, що свідчить про поширеність патології жовчного міхура [38].

Найбільш поширені рослини у складі фітопрепаратів наведені на рис. 2.3.

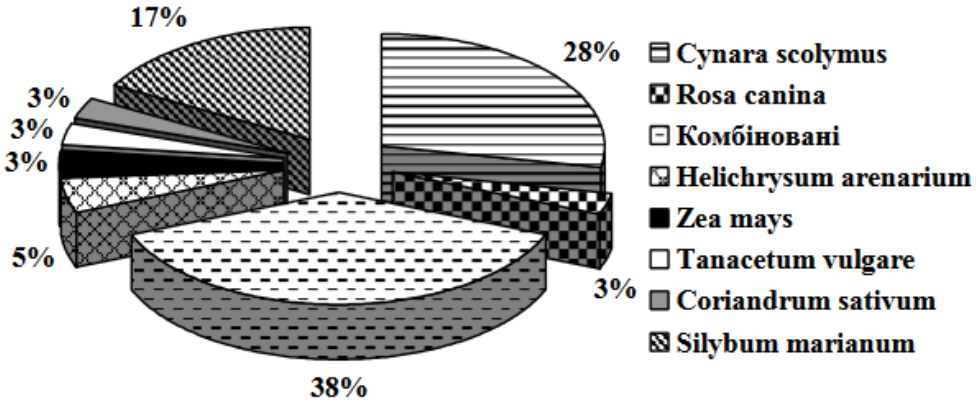

Рисунок 2.3 Рослини, найбільш поширені у складі моно- та комбінованих фітопрепаратів, представлених на фармацевтичному ринку України

За даними рис. 2.3 видно, що найбільш поширеною рослиною у складі фітопрепаратів є артишок польовий. Досить широко представлені препарати на основі розторопші плямистої та цмину піщаного. Зустрічається у складі препаратів коріандр, пижмо та шипшина. Комбіновані фітопрепарати становлять 38% асортименту [38].

Розподіл препаратів за лікарською формою наведено на рис. 2.4.

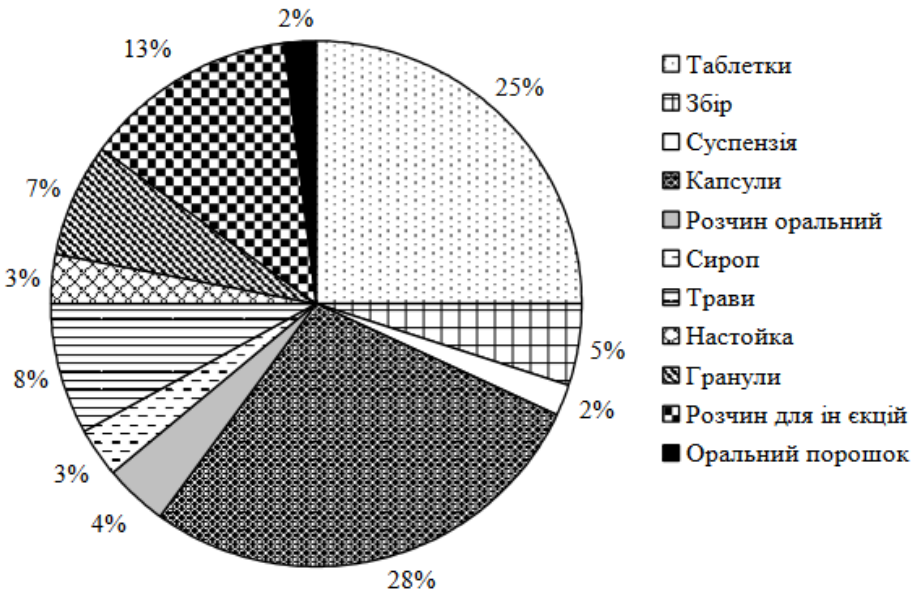

Рисунок 2.4 Лікарські форми препаратів для лікування захворювань печінки та жовчного міхура

Як видно з рис. 2.4, найпоширенішими лікарськими формами є капсули (28%), таблетки (25%) та ін'єкційні (13%). Лікарські форми у вигляді ЛРС та багатокомпонентних зборів разом займають 12% ринку. Така лікарська форма, як сироп представлена лише одним препаратом, що вказує на актуальність розробки оригінального препарату комплексної дії [38].

Отже, проведені дослідження дозволяють визначити основні напрямки удосконалення асортименту препаратів для лікування захворювань печінки та жовчного міхура.

2.2 Об’єкти дослідження

Пижмо звичайне, Tanacetum vulgare L. (Chrysantemum vulgare (L.) Bernh.; Pyretrum vulgare (L.) Boiss – багаторічна трав’яниста рослина родини айстрових (складноцвітних) (латиніз. *tanaceto* або *tanazito* – середньорічний, нар. назва: пижма) – Asteraceae (Compositae); рос. назва: пижма обыкновенная, син. дикая рябина, дикая рябинка.

Рід Пижмо звичайне нараховує більше 50 видів, у країнах СНД росте 34 види, це багаторічні трав’янисті рослини. Один вид занесено до Червоної книги. Стебло гіллясте у верхній частині. Листки перисторозсічені, в контурі видовжені. Зверху темно-зелені, знизу сірувато-зелені. Квітки жовті, зібрані в щитковидні суцвіття. Кошики містять лише трубчасті квітки на голому квітколожі, оточеному загальною обгорткою з черепитчастих сіро-зелених ланцетних з пильчастими краями листочків кошика 6-8 мм у діаметрі. Запах сильний, камфорно-хвойний. Пижмо звичайне поширене у північній і середній частині Європи, Сибіру, Казахстані. Росте майже по всій території України на берегах річок, серед чагарників, на сухих луках, узліссях. Офіцинальною сировиною є квітки пижма звичайного – **Flores Tanaceti.** Збирають кошики, що розпустилися, без квітконіжок. Сушать у тіні, або в сушарнях при температурі 20-25°С. Сировина складається з частин складного щитковидного суцвіття і окремих квіткових кошиків. Кошики напівкулястої форми, середина втиснута, складаються із трубчастих квіток: крайових-маточкових, серединних-двостатевих. Рослина отруйна для великої рогатої худоби, інсектицид [36].

Вміст флавоноїдів і фенолкарбонових кислот ≥2,5% у перерахунку на лютеолін. Пижмо звичайне містить етерну олію (0,1–0,3%), до складу якої входять 1,8-цінеол, α-терпінен, ахілен, мірцен, β-феландрен, сабіненгідрат, хризантенол, хризантенинацетат, γ-кадинен, δ-кадинен, α- і β-пінени, α- і β-туйони, борнеол, (-)-камфора, каламен, елеміцін, тимол; сесквітерпеноїди;

танацетин 0,1-0,33%, партенолід, хризанін, тамірин, танахін, тавулін, сантамарин, кампестерин та ін. До складу тритерпеноїдів входять α-амірин, β-амірин, тараксастерол, псевдотараксастерол. Флавоноїди представлені похідними апігеніну, акацетину, лютеоліну, кверцетину. Дубильні речовини – 3,69%. Виявлено алкалоїди, органічні кислоти (винна, гідроксикорична, кофейна) [36].

Препарати пижмо посилюють секрецію жовчі, тонізують м'язи органів травлення, збільшують амплітуду серцевих скорочень, уповільнюють ритм серця, підвищують АТ. Порошок квітів використовують при аскаридозі (антигельмінтна дія), при гепатиті, ентероколіті, гастриті зі зниженою кислотністю й сповільненою евакуацією. Протипоказаний при вагітності через те, що викликає приток крові до органів малого тазу, що може викликати викидень [36].

Включено до фармакопей Бельгії, Португалії, Фінляндії, ДФ СРСР XI видання. До БТФ включено T. parthenium (L.) Schulz Bip., в якому міститься понад 45 сесквітерпеноїдів, серед яких партеноліди, сесквітерпенові лактони, похідні гермакраноліду, гвайаноліду та ін. Застосовують для профілактики мігрені та при ревматоїдному артриті [36].

Натрію бензоат (Natrii benzoas). Натрієва сіль бензойної кислоти. Білий кристалічний порошок без запаху або з ледь відчутним запахом, солодкувато-солоний на смак, легкорозчинний у воді (1 : 2) та гліцерині (1 : 9), помірно розчинний у спирті (1 : 45) [10].

Цукроза – олігосахарид, який складається з фруктози та глюкози. Згідно з Ф США 23 *цукор сферичний* – це приблизно сферичні гранули, що містять від 62,5 до 91,5% цукрози, інше – крохмаль. Розчинність залежить від співвідношення цукроза–крохмаль (цукор добре розчиняється у воді, крохмаль – практично не розчинняється у холодній воді). *Цукор пресований* містить від 95 до 98% цукрози, інше – крохмаль (мальтодекстрин) або інвертний цукор. *Цукор кондитерський* (син.:

цукрова глазур, цукрова пудра) – порошок найдрібнішого помолу, що містить до 95% цукрози [10].

Етанол 96% – безбарвна, прозора, летка, легкозаймиста гігроскопічна рідина, що містить не менше 95,1% об/об (92,6% м/м) і не більше 96,6% об/об (95,2% м/м) C_2H_6O, та воду; має характерний запах та пекучий смак. За фармакологічними властивостями належить до наркотичних речовин похідних жирного ряду. При внутрішньому вживанні швидко всмоктується й подібно етеру і хлороформу спочатку викликає збудження, а потім пригнічує життєздатність усіх органів, у т.ч. головного мозку. При частому застосуванні викликає звикання (алкоголізм). C_2H_5OH, мол. м. 46,07 [10].

У фармації найчастіше використовується як екстрагент при одержанні екстракційних фітопрепаратів (настойок, екстрактів тощо), як допоміжна речовина в технологічному процесі різних ЛП: для консервування деяких емульсій (у концентрації 10-12% від водної фази) та сироваток і вакцин (у концентрації 25%); ефект консервування починається з 15-18%; в екстраційних (новогаленових та галенових препаратах) – у концентрації 20% (у спиртових сумішах понад 20% не розвиваються мікроорганізми та пліснява). Найкращі антисептичні властивості має 70% етанол. З додаванням води до етанолу (60%) та з підвищенням температури протибактерійна активність алкоголю зростає, що пов’язано з денатурацією та згортанням клітинного білка, а також втручанням алкоголю в метаболізм клітини і активацією її нормальної роботи. Встановлена також літична дія алкоголю на клітини [10].

Сорбіт, Sorbitolum (Ph Eur), Sorbitol (BP, JP, USPNF), D-Glicitol (GAS № 50-7-4); син.: Neosorb, Sorbite, Liponic 70-NC, Meritol. Сорбіт – гексагідридний спирт, споріднений з маназою і має ізомерні властивості з манітом. Це порошок без запаху, білого кольору або майже без кольору, кристалічний або аморфний, гігроскопічний [10].

2.3 Методи та методики дослідження

Зовнішній вигляд об’єктів дослідження та сиропу проводили за органолептичними показниками: кольоровість, прозорість розчину, запах, смак [10].

Прозорість розчину. Використовували пробірку з безбарвного прозорого нейтрального скла з плоским дном, що має внутрішній діаметр від 15 до 25 мм. Визначення проводили при розсіяному денному світлі, переглядаючи вздовж вертикальної осі на чорному фоні [10].

Кольоровість. Визначали візуально шляхом порівняння кольору досліджуваних зразків з водою очищеною. Порівняння проводили в однакових пробірках з безбарвного прозорого скла при розсіяному денному світлі, переглядаючи зразки горизонтально на білому фоні [10].

Значення pH визначали потенціометричним методом за допомогою pH-метру типу pH-340 [10].

Кількісне визначення сухого залишку. Визначення екстрактних речовин в сировині проводять у разі відсутності в нормативно-технічній документації методу кількісного визначення діючих речовин [10].

Коригуючий потенціал підсолоджуючих речовин у досліджуваному сиропі вивчали за методикою ДФУ [10].

Метод оціночної смакової панелі (І.А. Єгоров). Рот заздалегідь споліскують водою очищеною, досліджувану речовину скляною паличкою наносять на відповідну область язику, і після не більше як 30 секунд фіксують сприйняте відчуття. При цьому речовина не повинна розповсюджуватися на інші області язику, а кількість дегустаційних проб і порядок їх аналізу – викликати стомлення. Дослідник до і після проби обов’язково споліскує рот.

Мікробіологічна чистота. Дослідження по розробленню методики на мікробіологічну чистоту та її придатності проводили згідно з вимогами ДФУ [10].

Статистичну обробку результатів експериментальних досліджень проводили загальноприйнятими методами, наведеними у ДФУ [10].

Висновки до розділу 2

1. Досліджено асортимент лікарських засобів на основі рослинної сировини за АТС класифікацією, кількістю активних інгредієнтів і лікарською формою. Вивчено фармацевтичний ринок України на наявність лікарських засобів у формі сиропів.. Встановлено, що кількість сиропів імпортного виробництва становить 55%; сиропи вітчизняного виробника (45%) представлені лікарськими препаратами з вузьким асортиментом активно-фармацевтичних інгредієнтів.

2. На основі проведеного дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських засобів для лікування захворювань гепатобіліарної системи встановлено, що українські виробники репрезентують 34% препаратів аналізованої групи. Найбільш представленою групою серед них є фітопрепарати – 47%. Серед лікарських форм найбільше представлені капсули (28%), таблетки (25%) та ін’єкційні розчини (13%). Сиропи представлені лише одним препаратом.

3. Наведено короткий опис лікарської рослинної сировини та екстрагенту для одержання рідкого екстракту пижмо; характеристику допоміжних речовин у складі сиропу.

4. Наведено методики або посилання на визначення: фізичних, фізико-хімічних, фармако-технологічних показників та мікробіологічної чистоти густини рідкого екстракту пижмо та пропонованого сиропу на його основі.

РОЗДІЛ 3
ВИБІР ТЕХНОЛОГІЇ ЕКСТРАКТУ ПИЖМО РІДКОГО І РОЗРОБКА СИРОПУ ЖОВЧОГІННОЇ ДІЇ НА ЙОГО ОСНОВІ

3.1 Методологія одержання рідкого екстракту пижмо та лікарського сиропу на його основі

На сьогоднішній день на фармацевтичному ринку України існує велика кількість препаратів, що застосовуються при захворюваннях ГБС. Останнім часом все більше уваги фахівців приділяється використанню препаратів рослинного походження при лікуванні та медичній реабілітації хворих з хронічною патологію печінки та жовчовивідних шляхів. Відомо, що організм людини найкраще засвоює БАР тих рослин, що ростуть у місцевості, в якій живе сама людина. Тому нашу увагу привернуло пижмо звичайне, що є широко розповсюдженим на території України, та квітки якого містять багатий вміст БАР наступного складу: флавоноїди, фенилкарбонові кислоти, ефірна олія, каротиноїди, дубільні речовини, тритерпеноїди та ін. Даний вид сировини добре вивчений та має відповідну нормативну документацію. В медичній практиці квіти пижмо у вигляді настою та у складі таблеток «Танацехол» використовуються як протигельмінтний та жовчогінний засіб. Крім того, ця сировина входить до складу зборів та комплексних сиропів загальнозміцнюючої, тонізуючої, протизапальної дії.

Найбільш традиційним є використання сировини пижмо в якості жовчогінного засобу. Аналіз ринку жовчогінних засобів виявив, що більша частина з них (флакумин, фламін, алохол, олиметин, сибектан, цинарикс, танацехол) виробляються у вигляді таблеток і капсул, що не завжди є комфортним для використання, враховуючи їх гіркий смак.

На першому етапі роботи нами були проведені технологічні етапи дослідження з вибору раціональної технології екстракту пижмо.

При екстрагуванні ЛРС важливими параметрами є: вид екстрагента, співвідношення екстрагент-сировина, розміри частинок висушеної ЛРС, температура, тривалість екстрагування і гідродинамічні умови [3].

Відомо, що ефективність екстракції визначається рядом основних факторів, а саме: фармако-технологічними властивостями ЛРС, природою екстрагента та умовами проведення процесу екстрагування. До першої групи відносяться: вологість, здрібненість сировини, насипна густина до та після усадки, коефіцієнти набухання та поглинання та ін. [3].

Основною метою виробництва екстракційних препаратів є максимальне вилучення БАР з клітин ЛРС при мінімальному вмісті в екстракті баластних речовин, що досягається шляхом дослідження умов екстрагування і, як наслідок, правильним вибором екстрагента та методу екстрагування. Важливо, щоб використаний метод дозволив отримати максимальну кількість продукту за короткий час з використанням мінімальної кількості екстрагента, що дозволить зменшити споживання електроенергії та здатністю мінімізувати будь-яке потенційне зниження вмісту активних компонентів [3].

Кожен із існуючих методів екстракції має свої переваги і недоліки, тому технологами продовжуються пошуки нових методів одержання екстрактів, при яких вдалося б максимально виснажити ЛРС і отримати екстракти з максимально можливою кількістю БАР і мінімальними виробничими затратами [3].

Згідно даних літератури, для вилучення БАР з квітів пижмо в якості екстрагенту використовуються спирто-водні суміші з застосуванням різних методів екстрагування. Недоліками запропонованих технологій є підходи до оцінювання ефективності екстрагування без урахування виходу суми екстрактивних речовин (конкретно флавоноїдів). Враховуючи ряд недоліків густих та сухих екстрактів (енергоємність технології, нестійкість

при зберіганні), їх обмежену розчинність у цукрових розчинах, ми зупинилися на рідкому екстракті (1 : 1), як діючої речовини для розробки сиропу пижмо.

3.2. Технологічні дослідження з вибору методу одержання рідкого екстракту пижмо

Для обґрунтування раціональної технології екстракту пижмо нами розглядався вплив на ефективність екстрагування двох факторів: концентрації екстрагента та метода екстрагування. Нормою ефективності екстрагування був ступень виснаження сировини згідно екстрактивних речовин.

З метою вибору концентрації екстрагента для максимального вилучення цільової групи БАР з квіток пижмо вивчався вплив концентрації водно-етанольної суміші на кількість вилучених флавоноїдів та загальної кількості екстрактивних речовин. Для цього рослинну сировину масою 10 г засипали у колбу ємністю 200 мл, куди одночасно завантажували екстрагент у кількості 100 мл. Співвідношення фаз «тверде тіло : рідина» становило 1:10. Процес екстрагування проводили у нерухомому шарі екстрагенту за температури (20 ± 2)ºС. Як екстрагент використовували воду та водно-етанольні суміші 20, 30, 40, 50, 70 та 96 % концентрацій. Через 24 години вміст кожної ємності з відповідною концентрацією екстрагенту зливали крізь бавовняно-волокнистий фільтр. Надалі екстракт аналізували на вміст суми флавоноїдів та загальний вміст екстрактивних речовин за методиками описаними у розділі 2. Результати дослідження наведено на рис. 3.1.

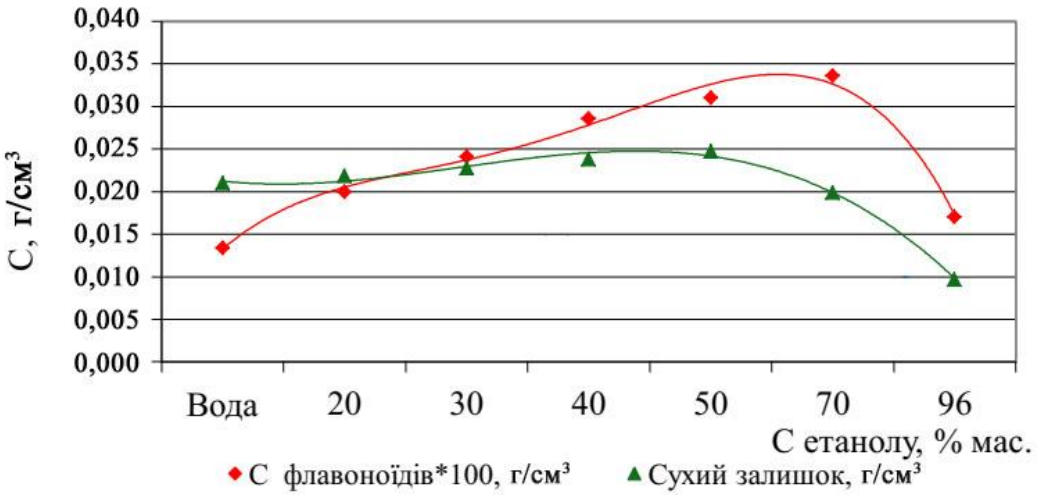

Рисунок 3.1 Залежність кількості вилучених флавоноїдів та екстрактивних речовин від концентрації водно-етанольної суміші для квіток пижмо

З даних експериментальних досліджень можна зробити висновок, що для використаної ЛРС спостерігається залежність кількості вилучених БАР від концентрації екстрагента. Сума екстрактивних речовин є найменшою при використанні 96% етанолу. Для флавоноїдів найнижчі показники вмісту спостерігаються при використанні як екстрагенту води та 96 % етанолу.

Як видно з рис. 3.1, концентрація вилучених флавоноїдів в екстрактах з квіток пижмо підвищується при збільшенні концентрації етанолу в екстрагенті та сягає максимального значення 0,000337 г/см^3 при 70% вмісті спирту. Таким чином, саме 70% концентрація водно-етанольної суміші в якості екстрагенту була обрана для подальших досліджень.

Для обґрунтування методу одержання рідкого екстракту пижмо досліджувались оптимальні умови екстрагування флавоноїдів та фенолкарбонових кислот із квіток пижмо шляхом використання методу настоювання у нерухомому шарі екстрагенту протягом 24 годин [8, 28].

Для цього наважку сировини масою 10 г завантажували у колбу ємністю 200 мл, куди додавали екстрагент у кількості 100 мл. Співвідношення фаз (тверде тіло : рідина) становило 1 : 10. Кількість таких

ємностей становила 14 штук. Процес екстрагування проводили за температури 20 ± 2ºС. Через певні проміжки часу (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18 і 24 год.) вміст кожної ємності послідовно зливали через бавовняно-волокнистий фільтр. Надалі відібрані проби аналізували на вміст суми флавоноїдів, фенолкарбонових кислот та екстрактивних речовин. Результати досліджень наведені на рис. 3.2 у вигляді кінетичних кривих рівноваги екстрагування.

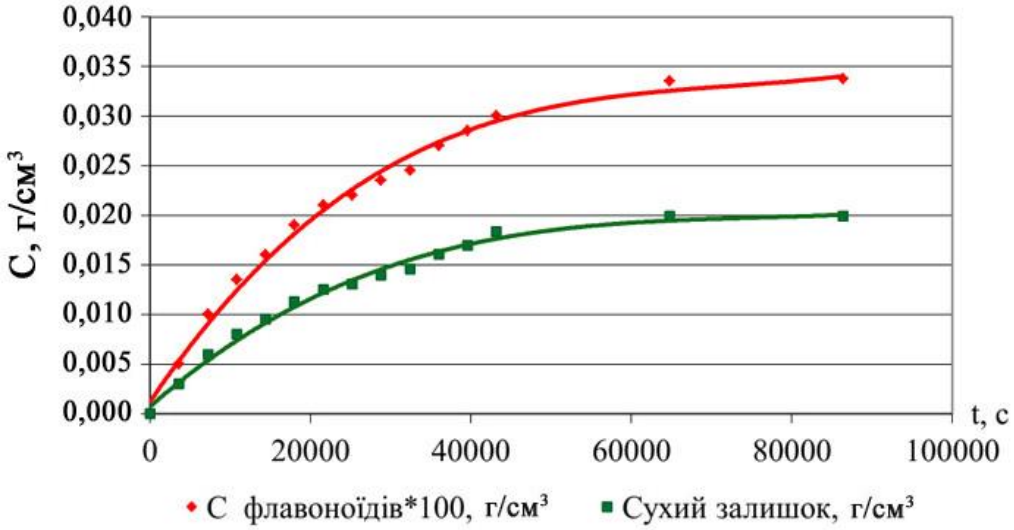

Рисунок 3.2 Залежність концентрації флавоноїдів та суми екстрактивних речовин від часу при екстрагуванні квіток пижмо 70 % етанолом

При первинній екстракції досліджуваної рослинної сировини 70% етанолом відбувалося вилучення ефірних олій, які знаходяться у вмістилищах, тоді як флавоноїди та фенолкарбонові кислоти містяться у внутрішньому об’ємі клітини, а відтак можна сказати, що для вилучення цих груп БАР процес екстрагування відбувається вперше

Аналіз отриманих результатів показав, що вже у перші години екстракції процес характеризується швидким зростанням концентрації БАР в екстрактах, що пояснюється процесами змивання цільової речовини з поверхні частинок. Наступні години відбувається сповільнення зростання концентрації, що характерне для процесів встановлення рівноваги, яка розглядається як кінцевий стан екстракційного процесу [8, 38].

Таким чином, процес екстрагування методом настоювання є тривалим. Отже, для інтенсифікації процесу екстрагування БАР зі квіток пижмо було запропоновано використання способу ремацерації.

Спосіб ремацерації (бісмацерації) має також назву переривчастої перколяції з розподілом екстрагента на окремі частини. Суттєвістю даної модифікації є послідовне екстрагування рослинної сировини дробовими частинами свіжого екстрагента через здійснені періоди часу.

Таким чином, максимальна ступінь виходу екстрактивних речовин пижмо при використанні метода ремацерації буде спостерігатися в значно коротший час, тому він може бути найбільш раціональним для одержання екстракту з квітів пижмо.

3.3 Визначення фізико-хімічних показників рідкого екстракту пижмо

Одержаний рідкий екстракт пижмо був проаналізований нами за такими показниками, як зовнішній вигляд, сухий залишок, щільність та тотожність зразка, які є необхідними для обґрунтування складу та технологічних досліджень при подальшому розробленні сиропу. Дослідження проводилися згідно методик, наведених у ДФУ. У таблиці 3.1 наведені окремі характеристики одержаного екстракту.

Таблиця 3.1

Показники якості екстракту пижмо

Показник	
Зовнішній вигляд	Густа рідина зеленувато-коричневого кольору з характерним різким запахом, гірко-пряного смаку
Сухий залишок	16,5 %
Щільність	0,902 г/см^3
Тотожність	Позитивні якісні реакції на поліфенольні сполуки з хлоридом заліза III (блакитно-фіолетовий колір) і флавоноїди (ціанідинова проба), червоний колір

Визначено, що одержаний екстракт має характерний неприємний гіркий смак та специфічний різкий запах, що підтверджує необхідність розроблення його коригованої форми. Екстракт дає позитивні реакції на наявність поліфенольних сполук (блакитно-фіолетовий колір з розчином заліза хлорида III) та флавоноїдів (ціанідинова проба, червоний колір).

3.4 Вибір концентрації екстракту пижмо у складі сиропу

Важливим моментом кожної технологічної розробки є вибір дозування лікарської речовини. В медичній практиці квіти пижмо звичайної використовуються як жовчогінний та протиглістний засіб у вигляді настою. Крім того, пижмо входе до складу препаратів «Танацехол», «Сибекман», зборів та багатокомпонентних харчових бальзамів та еліксирів тонізуючої та протизапальної дії. Основна форма випуску лікарських препаратів – це таблетки, капсули, порошки для виготовлення розчинів для внутрішнього застосування [28].

Найбільш близьким за фармакологічною дією до розробляємого препарата є танацехол – таблетки з сухим екстрактом пижмо. Дозування екстракта в танацехолі складає 0,05 г на таблетку на один прийом. Робимо необхідні розрахунки:

- звичайно готова лікарська форма сироп випускається в упаковці по 100 мл;
- при дозуванні чайними ложками (5 мл) кількість прийомів складає 20 (100 : 5);
- враховуючи, що до складу сиропу ми вводили рідкий екстракт пижмо 1 : 1, а вміст сухого залишку в одержаному екстракті в середньому 16%, дозування лікарської речовини склало:
  - в 1 чайній ложці (на 1 прийом) – 0,025 г;
  - 0,025 × 20 × 10 = 5,0 г (рідкого екстракта пижмо (1 : 1).

Одержаний екстракт має характерний неприємний гіркий смак та специфічний різкий запах, що підтверджує необхідність розроблення його коригованої форми.

3.5 Вибір коригентів до екстракту пижмо

При створенні нових лікарських препаратів для внутрішнього застосування значна увага повинна приділятися питанню покращення їх смаку.

Оскільки отриманий сироп має неприємний гіркий присмак необхідно було провести дослідження з вибору коригентів смаку. Специфікою формування смаку сиропів із ЛРС є наявність власних смакових характеристик, обумовлених присутністю у складі витяжок різних БАР: флавоноїдів і ефірних олій, яким притаманний гіркий смак; полісахаридів і сапонінів зі специфічним солодким смаком; органічних кислот – з кислим смаком. Замаскувати неприємні відчуття та забезпечити прийнятні органолептичні властивості можна коригентами смаку та запаху [38].

Нами були проведені дослідження з вибору оптимальної смакової композиції та основи для одержання коригованої рідкої лікарської форми – сиропа з екстрактом пижмо. Використовували класичний підхід за методиками «смакової панелі» А.В. Тенцової та «смакової карти» І.А. Єгорова.

В якості системи підсолоджувачів були використані цукровий сироп, розчини сорбіту та фруктози в наступних концентраціях: цукор та вода очищена – 64 : 36, фруктоза та вода очищена – 70 : 30, сорбіт та вода очищена – 70 : 30. В якості смако- та кольороутворюючих композицій (а також для корегування запаху) до основ сиропа з екстрактом пижмо додавали склади «вишня», «лимон», «какао». Результати оцінювання органолептичних властивостей сиропів з пижмо наведені у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Вплив коригентів на зміну гіркого смаку екстракта пижмо (за Тенцовою А.І.)

№ композиції	Склад смакової композиції	Значення числового індексу	
		відчуття смаку (бал)	відчуття основного смаку (бал)
1	Цукроза з композицією «вишня»	3,80±0,1	4,00±0,2
2	Цукроза з композицією «лимон»	4,60±0,3	4,80±0,4
3	Цукроза з композицією «какао»	4,20±0,2	4,30±0,3
4	Фруктоза з композицією «вишня»	3,80±0,1	4,00±0,2
5	Фруктоза з композицією «лимон»	4,40±0,1	4,50±0,2
6	Фруктоза з композицією «какао»	4,00±0,3	4,10±0,1
7	Сорбіт з композицією «вишня»	3,80±0,1	4,00±0,2
8	Сорбіт з композицією «лимон»	4,20±0,2	4,30±0,3
9	Сорбіт з композицією «какао»	4,10±0,1	4,20±0,3

У таблиці 3.2 наведено, що повне маскування гіркого смаку екстракту пижмо досягається при введенні цукрози у концентрації 64% та коригуючої композиції «лимон» (композиція № 2).

Для органолептичної оцінки наведених коригуючи складів, нами був використаний метод оціночної смакової панелі (за І.А. Єгоровим), описаний у розділі 2.

При досліджені обраних складів сиропу нами були визначені їх смакові характеристики, а саме складені смакові карти та формули смаку (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Смакова панель різних складів досліджуваних зразків сиропів з екстрактом пижмо

№ композиції	Склад смакової композиції	Формула смаку	Загальний смак
1	Цукроза з композицією «вишня»	Г2О3	Слабо-гіркий, солодкий
2	Цукроза з композицією «лимон»	Г1О3	Солодкий з ледь помітною гіркотою
3	Цукроза з композицією «какао»	Г2О3	Слабо-гіркий, солодкий
4	Фруктоза з композицією «вишня»	Г2О3	Слабо-гіркий, солодкий
5	Фруктоза з композицією «лимон»	Г1О3	Солодкий, але із залишковою гіркотою
6	Фруктоза з композицією «какао»	Г2О3	Слабо-гіркий, солодкий
7	Сорбіт з композицією «вишня»	Г2О3	Слабо-гіркий, солодкий
8	Сорбіт з композицією «лимон»	Г2О3	Слабо-гіркий, солодкий
9	Сорбіт з композицією «какао»	Г2О3	Слабо-гіркий, солодкий

Таким чином, в процесі досліджень найвищу оцінку органолептичних властивостей одержав сироп на цукрозі з композицією «лимон» (табл. 3.3). Цукроза корегує гіркий смак екстракту пижмо. Доповнює композицію «лимон», який вдало поєднується з гірким смаком одержаного екстракту. Запах «лимон» приховує характерний різкий запах

ефірної олії пижмо. Отже в результаті досліджень ми отримали сироп як комфортну лікарську форму з поліпшеними властивостями.

3.6 Дослідження мікробіологічної чистоти сиропу з екстрактом пижмо

При розробці складу сиропу одним із головних завдань є зведення до мінімуму властивого цій лікарській формі недоліку – нестійкості при зберіганні та використанні, оскільки допоміжні речовини коригованого сиропу є сприятливим середовищем для розмноження мікроорганізмів, що призводить до підвищення мікробної контамінації. Дослідження мікробіологічної стабільності сиропу з екстрактом пижмо після його приготування та в процесі зберігання показали, що через 10 діб спостерігаються видимі ознаки зіпсування, тому виникла необхідність підбору консерванта.

Висока концентрація цукру в розчині (64%) обумовлює достатньо високий осмотичний тиск, при якому мікроорганізми швидко зневоднюються. При додаванні до цукрового сиропу екстракту пижмо концентрація цукру знижується, такий сироп не має бактеріостатичної дії та піддається процесам бродіння.

Нами використовувались наступні види консервантів в їх активних концентраціях, які застосовують для попередження мікробіологічного забруднення рідких пероральних лікарських засобів: натрія бензоат – 0,2%, натрія бензоат – 0,5%, ніпагін – 0,1%, ніпагін – 0,2%, калія сорбат – 0,1%.

Результати дослідження мікробіологічної стабільності сиропів з обраними консервантами наведені в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Результати визначення мікробіологічної чистоти сиропу на основі екстракту пижмо

Об'єкт	Число КУО/г		Наявність в 1,0 г		
	бактерій	грибів	Staphylo-coccus	Enterobacteria-ceae	P. aeruginosa
Норми для категорії 3А	Не більше 10^3	Не більше 10^2	Не допускається в 1,0 г		
Сироп + натрія бензоат 0,2%	40	Менше 10	Відсутні	Відсутні	Відсутні
Сироп + натрія бензоат 0,5%	20	Менше 10	Відсутні	Відсутні	Відсутні
Сироп + ніпагін 0,1%	60	Менше 10	Відсутні	Відсутні	Відсутні
Сироп + ніпагін 0,2%	40	Менше 10	Відсутні	Відсутні	Відсутні
Сироп + калія сорбат 0,1%	35	Менше 10	Відсутні	Відсутні	Відсутні

Примітка: категорія 3А – категорія згідно ДФУ для визначення мікробіологічної чистоти лікарських препаратів

З даних, наведених у таблиці 3.4 видно, що оптимальні консервуючі властивості має натрія бензоат у концентрації 0,5%.

3.7 Обґрунтування складу та технології сиропу з екстрактом пижмо

На підставі проведених досліджень був обґрунтований наступний склад сиропу:

Екстракту пижмо рідкого (1 : 1) – 5,00

Ароматизатора «лимон» – 0,02

Натрію бензоату – 0,5

Простого цукрового сиропу до 100,0

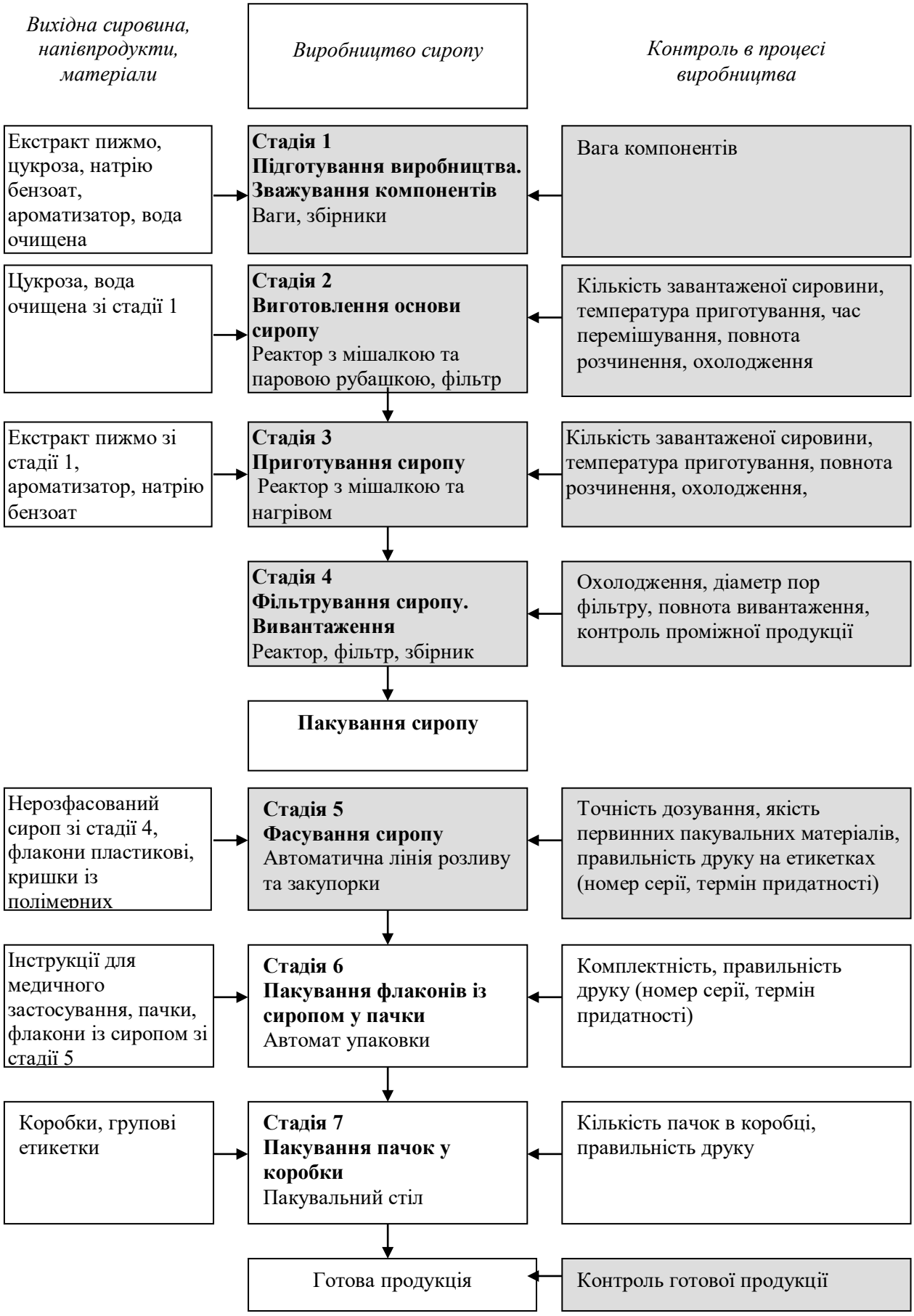

Рисунок 3.3 Технологічна схема виробництва сиропу в промислових умовах

Технологія приготування сиропа є традиційною.

При нагріванні до 100ºС готується концентрований розчин цукру і води. Для цього на 64,0 г цукру рафінованого з 99,9% цукрози у перерахунку на суху речовину береться 36 мл води очищеної. Розчинення проводять додаванням цукру частинами до киплячої води при постійному перемішуванні (у промислових умовах готують у реакторах з паровою рубашкою та якірною мішалкою). Після повного розчинення цукру сироп доводять 2 рази до кипіння, по 10 хвилин кожен раз. Піну, що утворюється (продукт коагуляції білків, слизу та інших домішок), збирають. Фільтрують у гарячому стані. Концентрація цукру повинна бути 60-64% за масою.

Після охолодження сироп фільтрують та додають до нього натрія бензоат, ароматизатор «лимон» та спиртовий екстракт пижмо (1 : 1). Після розчинення та рівномірного розподілу всіх компонентів сироп знову фільтрують та передають на стадії фасовки та пакування.

Для виробництва сиропу пижмо в промислових умовах фармацевтичного підприємства була розроблена технологічна схема (рис. 3.3.).

Висновки до розділу 3

1. Обґрунтована методологія вибору раціональної технології рідкого екстракту пижмо з подальшою розробкою лікарського сиропу на його основі для терапії захворювань гепатобіліарної системи та розроблено алгоритм проведення досліджень.

2. Досліджено фармако-технологічні властивості лікарської рослинної сировини пижмо звичайного: необхідну ступінь її подрібнення 3-5 мм, концентрацію екстрагента етилового спирту – 70%; визначено метод і оптимальні умови його екстрагування – ремацерація (біс-мацерація) з наступним упарюванням витягу до співвідношення 1 : 1.

3. Визначено основні показники якості одержаного рідкого екстракту пижмо – зовнішній вигляд, сухий залишок, щільність, тотожність, які є необхідними для подальших технологічних досліджень. Екстракт дає позитивні реакції на наявність флавоноїдів та фенолкарбонових кислот.

4. Здійснено розрахунок концентрації рідкого екстракту пижмо у складі лікарської форми, що розробляється – сиропу жовчогінної дії. Концентрація рідкого екстракту склала 5%.

5. Специфічний гіркий смак екстракту пижмо та, одночасно, і розробляємого сиропу вимагав додавання до складу останнього коригентів. В їх якості було обрано суміш цукрози з ароматизатором «лимон».

6. З метою забезпечення мікробіологічної чистоти сиропу до його складу було введено хімічний консервант – натрію бензоат.

7. Розроблено раціональну технологію сиропу з екстрактом пижмо та складено її технологічну схему.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. У магістерській роботі теоретично та експериментально обґрунтовано доцільність вибору раціональної технології отримання рідкого екстракту пижмо звичайного і подальша розробка на його основі лікарського сиропу жовчогінної дії.
2. Опрацьовано дані наукової літератури щодо захворювань гепатобіліарної системи організму і наведено загальні сучасні напрями їх фармакотерапії. Показано прогресивне зростання ролі фітотерапії як комплементарного методу клінічної медицини.
3. Результати аналізу стану та перспектив використання лікарської рослинної сировини у фармацевтичній і медичній галузях України показали, що третина лікарських засобів виготовляється саме із застосуванням рослинних субстанцій. На основі аналізу літературних джерел визначено рослини, які найчастіше використовуються в якості природних гепатопротекторів: артишок, розторопша, цмин.
4. Аналіз світового фармацевтичного ринку фітозасобів свідчить, що тверді лікарські форми переважають (~14%) над рідкими формами (~4,5%), фітосиропи займають лише від 1,47% до 2,87%. Серед них кількість сиропів імпортного виробництва становить 55%; сиропи вітчизняного виробника (45%) представлені лікарськими препаратами з вузьким асортиментом активно-фармацевтичних інгредієнтів. Вітчизняні фітосиропи для лікування захворювань гепатобіліарної системи представлені лише одним препаратом.
5. Встановлено доцільність розробки і застосування для лікування захворювань гепатобіліарної системи лікарського засобу у формі фітосиропу жовчогінної дії на основі рідкого екстракту пижмо. Обґрунтована методологія вибору раціональної технології рідкого

екстракту пижмо з подальшою розробкою лікарського сиропу на його основі для терапії захворювань печінки та жовчовивідних шляхів.

6. Запропоновано раціональний метод екстрагування квіток пижмо з метою одержання рідкого екстракту пижмо звичайного та визначені оптимальні умови його виробництва – ремацерація із наступним упарюванням витягу до співвідношення 1:1. Визначено основні показники якості рідкого екстракту пижмо згідно умов ДФУ.
7. Комплексом фізико-хімічних, фармако-технологічних та біологічних досліджень обґрунтовано склад фітосиропу жовчогінної дії: екстракту пижмо рідкого (1:1) – 5,00; ароматизатора «лимон»– 0,02; натрія бензоату – 0,5; цукрового сиропу – до 100,0.
8. Розроблено раціональну технологію сиропу жовчогінної дії з екстрактом пижмо та складено її технологічну схему.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ:

1. Бакулин И. Г., Сандлер Ю. Г. Возможности применения гепатопротекторов в практике врача–терапевта. *Consilium medicum*. 2013. № 2. С. 22–25.

2. Балута О. О., Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Вивчення технологічних властивостей лікарської рослинної сировини з метою створення сиропу в умовах аптеки. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : зб. наук. пр.* Харків, 2017. Вип. 2. С. 18–21.

3. Белей С. Я. Розробка складу, технології та дослідження таблеток на основі екстрактів мальви лісової і подорожника ланцетолистого. Дис. … канд. фармац. н. 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація, 22 – Охорона здоров'я. Львів. 2019. 225 с.

4. Бойчук О. Г. Вплив гепатобіліарної системи жінки на результати використання допоміжних репродуктивних технологій. *Здоровье женщины*. 2015. № 2. С. 165-167.

5. Брончковська Р., Струк О., Грицик А. Лікарські рослини як жовчогінні засоби. Тези доп. V Міжнар. наук.-тех. конф. «Стан і перспективи харчової науки та промисловості». Івано-Франківськ. 2019. С. 49-50.

6. Бусалаева Е. И., Тарасова Л. В., Матвеева Т. С. Гепатопротекторы в клинической практике. Алгоритм выбора. *Здравоохранение Чувашии: ежеквартальный научно-практический журнал*. 2015. № 2. С. 56–64.

7. Волкова А. В., Федосов А. І., Кисличенко В. С. Дослідження структури українського ринку лікарських засобів для лікування захворювань гепатобіліарної системи. Фармацевтичний часопис. 2015. № 2. С. 72-75.

8. Гепатотропні засоби: органопротекторна дія (огляд літератури) / Г. А. Поготова та ін. *Вісник проблем біології і медицини*. 2015. Вип. 1 (117). С. 16–27.

9. Глущенко А. В., Георгіянц В. А., Валігура Ю. В. Аналітичний огляд фармацевтичного ринку сучасних гепатопротекторних препаратів. *Фармац. журн*. 2014. № 4. С. 17–22.

10. Державна Фармакопея України: у 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вигляд. Х.: Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів", 2015. Т. 1. 1128 с.

11. Державний реєстр лікарських засобів України / МОЗ України, URL: http://www.drlz.com.ua/. Назва з екрану.

12. Державний формуляр лікарських засобів / ред. кол.: М. Л. Аряєв та ін. К., 2020. Вип. 7. 845 с.

13. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: Навч. посібник / І.М. Перцев, Д.І. Дмитрієвський, В.Д. Рибачук та ін.; за ред. І.М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2016. – 600 с.

14. Дослідження з вивчення ефективності антимікробних консервантів у розробці складу комбінованого сиропу / О. О. Шмалько та ін. *Scientific Journal ScienceRise: Pharmacuetical Science*. 2016. № 2/2. С. 4–9.

15. Єзерська О. І., Калинюк Т. Г. Перспективи використання кукурудзи звичайної у фармацевтичній та медичній практиці. *Фітотерапія*. 2013. № 2. С. 43–45.

16. Катуліна Н.П., Стратієнко О.М., Кухарьова О.В., Цеєва Ф.М., Гнеушева І.М. Актуальні питання фармакологічної корекції екстремальних станів. – Брянськ: БДУ ім. акад. І.Г. Петровського. 2017. 136 с.

17. Ким М. Е., Олейникова Т. А., Евсеев С. Б. Сиропы с фитопрепаратами: номенклатура, разработка, особенности состава,

технологии (обзор). *Актуальные проблемы гуманитарных и общественных наук*. 2015. № 2. С. 193–198.

18. Кожин А.А., Володимирський Б.М. Мікроелементози у патології людини екологічної етіології. Огляд літератури. *Екологія людини*. 2013. № 9. С. 56-64.

19. Колганова К. А. Применение гепатопротекторов в клинической практике. *Русский мед. журн*. 2016. Т. 16, № 1. С. 26–29.

20. Компендиум 2020 лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко. К. : Морион, 2020. 1408 с.

21. Куркін В.А., Авдєєва Є.В., Куркіна А.В., Правдівцева О.Є., Браславський В.Б., Єгоров М.В., Рижов В.М. Фенольні сполуки як критерій справжності та якості лікарської рослинної сировини та фітопрепаратів. *Традиційна медицина*. 2014. № 4 (39). С. 39-42а.

22. Лекарственное растительное сырье как объект исследования в области фармацевтического анализа / Л. И. Вишневская и др. *Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике* : сб. материалов II науч.–практ. конф. с междунар. участием. Алматы, 2013. С. 7.

23. Малашенко Н.Л. Технологічна та економічна стратегія виробництва та застосування CO_2-екстрактів. *Політематичний мережевий електронний науковий журнал Кубанського державного аграрного університету*. 2013. № 8. С. 1-10.

24. Мішаріна Т.А., Алінкіна Є.С., Фаткулліна Л.Д., Воробйова А.К., Медведєва І.Б., Бурлакова Є.Б. Вплив складу сумішей ефірних олій на їх антиоксидантні та антирадикальні властивості. *Прикладна біохімія та мікробіологія*. 2013. Т. 48. № 1. С. 117.

25. Орловская Т. В., Овчинникова С. Я. Изучение желчегонной активности сухих экстрактов, полученных из корневищ и корней любистока лекарственного. *Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований*. 2014. № 1. С. 118–119.

26. Остроушко В. Л., Папченко В. Ю. Технологічні аспекти процесу екстракції рослинних олій. *Вісник Національного технічного університету «ХПІ»*. 2013. № 34. С. 117–120.

27. Оценка эффективности терапии сулодексидом диабетической нефропатии III стадии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / В. Г. Каджарян и др. *Запорожский мед. журн*. 2013. № 4 (79). С. 85–89.

28. Перспективи створення коригованих лікарських засобів на рослинній основі для комплексної терапії захворювань гепатобіліарної системи та жовчного міхура / О. О. Шмалько та ін. *Фармація XXI століття: тенденція та перспектива* : матеріали VIII Нац. з'їзду України, м. Харків, 13–16 верес. 2016 р. Харків : НФаУ, 2016. Т. 1. С. 300.

29. Попова Н. В., Ткаченко М. Ф., Липовецький П. В. Дослідження біологічно активних сполук цмину піскового. *Український медичний альманах*. 2014. Т. 17, № 1. С. 39–42.

30. Разработка технологии и изучение биологического действия отхаркивающего сиропа / Т. А. Шаталова и др. *Современные проблемы науки и образования*. 2013. № 4. URL: www. science–education. ru / 110–9785.

31. Синева Т. Д. Сиропы: классификация, ассортимент, производители. *Новая аптека*. 2018. №2. С. 64-70.

32. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна, І. М. Владимирова, Н. Б. Бурд та ін. Харків : «Друкарня Мадрид». 2016. 580 с.

33. Технологічні дослідження з розробки основи коригованої лікарської форми / Вишневська Л. І., Шмалько О. О., Яковенко В. К., В. А. Мегалінський. *ScinceRise*. 2016. Vol. 4, № 4 (4). С. 4–9.

34. Токарчук О., Струк О., Грицик А. Лікарські рослини – природні гепатопротектори Тези доп. V Міжнар. наук.-тех. конф. *«Стан і перспективи харчової науки та промисловості»* Івано-Франківськ. 2019. С. 47.

35. Турищев С. Н. Фитотерапия заболеваний гепатобилиарной системы. *Фармация*. 2013. № 1. С. 47–48.

36. Фармацевтична енциклопедія. URL: http://www.pharmencyclopedia.com.ua. Назва з екрану.

37. Хомич О. О. Розробка складу та технології лікарського засобу у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином. Дис. … канд. фармац. н. 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація, 22 – Охорона здоров'я. Київ. 2020. 254 с.

38. Шмалько О.О. Розробка складу та технології фітосиропу гепатопротекторної та жовчогінної дії. Дис. … канд. фармац. н. 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація, 22 – Охорона здоров'я. Харків. 2017. 288 с.

39. Щокіна М.І., Панчук М.С. Роль гепатопротекторів у терапії пацієнтів з метаболічним синдромом. *Гастроентерологія. Додаток до журналу Consilium Medicum*. 2013. № 1. С. 65-68.

40. Baluta O. O., Shmalko O. O., Vyshnevska L. I. *Pharmacotechnological research for development of intermediate product in syrup technology* : матеріали XXIV міжнар. наук.–практ. конф. молодих вчених та студентів, м. Харків, 20 квіт. 2017 р. Харків : НФаУ, 2017. С. 219.

41. Casilda Barbeskar and Rachel Geeverghese. Reconstitutable oral suspensions (dry syrups): an overview. *World Journ. Pharm. research*. 2015. № 4. P. 462–484.

42. Development and validation of a stability indicating method for S-carboxymethyl-L-cysteine and related degradation products in oral syrup formulation / A. Fanigliulo et al. *Pharm. Biomed. Anal*. 2015. Vol. 10, № 115. P. 39–47.

43. European Pharmacopoeia 8.0. Council of Europe, Strasbourg, 2014. Vol. 1. 1456 p.

44. GeoApteka [Electronic resource]. – Mode access: https:// geoapteka.com.ua.

45. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update / Khan S. A. et al. *Gut.* 2012. Vol. 61. P. 1657–1669.

46. Li F, Tang X, Xiao F, Gong J, Peng Y, Meng X. Protective effect of salidroside from Rhodiolae Radix on diabetes-induced oxidative stress in mice. *Molecules*. 2012. № 16. P. 9912-9924.

47. Mihaylova D., Georgieva L., Pavlov A. Antioxidant activity and bioactive compounds of Rosa Canina l. Herbal preparations. *Scientific Bulletin. Series F. Biotechnologies*. 2015. Vol. XIX. P. 160–165.

48. Palumbo DR, Occhiuto F, Spadaro F, Circosta C. Rhodiola rosea Extract Protects Human Cortical Neurons against Glutamate and Hydrogen Peroxide-induced Cell Death Through Reduction in the Accumulation of Intracellular Calcium. *Phytother Res*. 2012. № 26. P. 878-883.

49. Powers, S.K., Nelson W.B., Hudson M.B. Exercise-induced stress in humans: cause and consequences. *Free Radic. Biol. Med*. 2012. V. 51. № 5. P. 942- 950.

50. Pradeep H., Sam S., Ketan D., Ganesh B., Deepika R.. A review on melt granulation technique. *J Pharm Phytother*. 2013. № 1 (3). P. 6-10.

51. Qinlu Lin; Huaxi Xiao. Production of Maltose Syrup by Enzymatic Conversion of Rice Starch. *Food and Bioprocess Technology*. 2013. Vol. 6, Iss. 1. P. 242–248.

52. Scapello J.H. Metformin therapy and clinical uses / J.H. Scapello, H.C. Howlett // Diabetes Vasc. Dis. Res. – 2008. – Vol. 5. – P. 157-67.

53. Tansy. Medicinal herbs. URL : http://medicineherbs.net/medicinalherbs/tansy.

54. Vyshnevska L. I., Shmalko O. O., Mehalinskiy V. A. Marketing research of pharmaceutical market for the treatment of hepatobiliary system with a perspective design of plant-based medicinal product. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2016. № 4. С. 62–66.

55. Yadav R. N. S., Munin Agarwala. Phytochemical analysis of some medicinal plants. *Journal of Phytology*. 2012. Vol. 3, № 12. P. 10–14.

ДОДАТКИ

Додаток А

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ
КАФЕДРА ЗАВОДСЬКОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ

МАТЕРІАЛИ
VII Міжнародної науково-практичної
інтернет-конференції

«ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ РІЗНОЇ НАПРАВЛЕНОСТІ ДІЇ»

«TECHNOLOGICAL AND BIOPHARMACEUTICAL ASPECTS OF DRUGS DEVELOPING WITH DIFFERENT ORIENTATION OF ACTION»

24-25 листопада 2022 р.
м. Харків

ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ОСНОВИ СИРОПУ З ЕКСТРАКТОМ ПИЖМО

Хохлова Л.М., Манвелян М. Л.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна
hohlovalarisa56@gmail.com

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я захворювання печінки і жовчовивідних шляхів щорічно виявляються у 10-20% населення розвинених країн світу. Основними причинами захворювань гепатобіліарної системи є порушення обміну речовин, застій жовчі в жовчному міхурі та запальні процеси, що може бути зумовлено забрудненістю довкілля, а також поширенням вірусів, які спричиняють гепатогенні захворювання. У зв'язку з цим виникає потреба у використанні нових лікарських засобів (ЛЗ), які стимулюють функції печінки і жовчних шляхів. Актуальним є пошук нових засобів з гепатопротекторною активністю рослинного походження, які здатні впливати на головні ланки патогенезу захворювань гепатобіліарної системи. Відомо, що організм людини найкраще засвоює біологічно активні речовини (БАР) тих рослин, що ростуть у місцевості, в якій живе сама людина. Тому нашу увагу привернуло пижмо звичайне, що є широко розповсюдженим на території України, та квітки якого містять багатий вміст БАР наступного складу: флавоноїди, фенилкарбонові кислоти, ефірна олія, каротиноїди, дубільні речовини, тритерпеноїди та ін. Завдяки вказаним речовинам препарати пижмо посилюють секрецію жовчі, тонізують м'язи органів травлення та забезпечують виражену протизапальну, спазмолітичну, протимікробну та знеболювальну дію.

Метою роботи була розробка лікарського засобу на основі екстракту пижмо у формі сиропу для лікування захворювань печінки і жовчовивідних шляхів.

Об'єкти та методи дослідження. Об'єктами дослідження були модельні зразки рідкого екстракту квіток пижмо та сиропу, приготовленого на його основі. Вивчення

фізико-хімічних та фармако-технологічних показників досліджуваних екстракту і сиропу проводили відповідно до методик Державної Фармакопеї України (ДФУ).

Результати дослідження. Останнім часом ЛЗ рослинного походження набувають все більшої популярності серед населення. З біофармацевтичної точки зору найбільш фізіологічними і ефективними лікарськими формами є сиропи, які представляють собою розчини активних та допоміжних речовин, при цьому діючі речовини у розчиненому вигляді швидше всмоктуються в організмі. Одним з різновидів лікарських сиропів є сиропи з фітопрепаратами і природними речовинами. Аналіз світового фармацевтичного ринку фітозасобів свідчить, що тверді лікарські форми переважають над рідкими формами, приблизно, втричі, сиропи ж займають серед них не більше 2,9 %. Лікарські сиропи з фітопрепаратами отримують шляхом додавання настойок та екстрактів до цукрового сиропу. Висока концентрація цукру, що досягає 64 % , надає сиропам значної в'язкості, внаслідок цього вони добре зберігаються, їм не властиве мікробне псування. У той же час, додавання до складу сиропів фітопрепаратів призводить до зниження концентрації цукрів і зменшення їх антимікробної активності, що вимагає забезпечення мікробіологічної чистоти шляхом додаткового використання у складах сиропів хімічних консервантів (калію сорбат, ніпагин, ніпазол, бензойна кислота та ін.).

Замінники цукру мають ряд переваг, як у технологічному, так і в фармакологічному значенні, що позитивно впливає на попит та їх застосування у виробництві лікарських препаратів. До того ж цукровмісні сиропи можуть сприяти розвитку карієсу, виникненню кандидозів та дерматитів, вони мають протипоказання при наявності цукрового діабету. Асортимент сучасних замісників цукру дуже різноманітний: ксиліт, мальтит, сорбіт, мальтоза, декстроза, фруктоза та ін. Сиропи, виготовлені на основі сорбіту, більш стабільні, економічно вигідні та спроможні пролонгувати терапевтичну дію активних фармацевтичних інгредієнтів. Сорбіт у певних терапевтичних дозуваннях має жовчогінні властивості. Проте розчини сорбіту навіть у 50 % концентрації не забезпечують функціональної в'язкості, підвищення ж його концентрації призводить до неприємного металевого смаку. Для одержання потрібної в'язкості сиропу, з метою забезпечення точності дозування, в якості основоутворюючих речовин використовують його суміш з фруктозою або сахарозою, з додаванням похідних метилцелюлози як загусника. Враховуючи вищенаведене, медико-біологічні вимоги до ЛЗ, призначених до орального застосування (відсутність подразнюючої та сенсибілізуючої дії, повнота та швидкість вивільнення АФІ, стійкість до мікроорганізмів, стабільність при зберіганні, задовільні споживчі характеристики) можна задовільнити використовуючи різні допоміжні речовини.

Висновки. Для фармацевтичної розробки сиропу з екстрактом пижмо в якості основи сиропу було запропоновано розчин сорбіту з додаванням необхідних допоміжних речовин, загальноприйнятих у промисловому виробництві.

Ф А 2.2.1–32-366

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний
Кафедра заводської технології ліків
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
заводської технології ліків

_____
Олена РУБАН
«29» вересня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Марії МАНВЕЛЯН

1. Тема кваліфікаційної роботи «Вибір технології екстракту пижмо рідкого з метою створення сиропу жовчогінної дії», керівник кваліфікаційної роботи Лариса ХОХЛОВА, к.фарм.н., доцент, затверджений наказом НФаУ від «1» листопада 2022 року № 238.

2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи грудень 2022 р.

3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: як активні фармацевтичні інгредієнти-квітки пижмо та його рідкий екстракт, допоміжні речовини: спирт етиловий, вода очищена, цукроза, фруктоза, сорбіт, ароматизатори та ін.

4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ, огляд літератури, об’єкти і методи досліджень, експериментальна частина, висновки.

5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов’язкових креслень): 5 таблиць, 7 рисунків.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		Завдання видав	завдання прийняв
1	Лариса ХОХЛОВА, доцент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	вересень 2022 р.	вересень 2022 р.
2	Лариса ХОХЛОВА, доцент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	жовтень 2022 р.	жовтень 2022 р.
3	Лариса ХОХЛОВА, доцент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	листопад 2022 р.	листопад 2022 р.

7. Дата видачі завдання: «29» вересня 2022 року

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Етіопатогенез захворювань печінки та лікарські препарати для їх лікування. Особливості технології лікарських сиропів з рослинними екстрактами. Оформлення розділу 1.	вересень-жовтень 2022 р.	**виконано**
2.	Аналіз ринку препаратів для лікування захворювань гепатобіліарної системи. Характеристика об'єктів та методів дослідження. Оформлення розділу 2.	жовтень-листопад 2022 р.	**виконано**
3.	Дослідження технологічних факторів, що впливають на ефективність вилучення БАР з квіток пижмо з метою одержання його екстракту. Розробка технології виробництва сиропу з рідким екстрактом пижмо для лікування захворювань печінки. Оформлення розділу 3.	листопад-грудень 2022 р.	**виконано**

Здобувач вищої освіти _____ Марія МАНВЕЛЯН

Керівник кваліфікаційної роботи _____ Лариса ХОХЛОВА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 238
по Національному фармацевтичному університету
від 01 листопада 2022 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2023 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Манвелян Марія Левівна	Вибір технології екстракту пижмо рідкого з метою створення сиропу жовчогінної дії	The choice of technology of liquid tansy extract for the purpose of creating a choleretic syrup	доц. Хохлова Л. М.	доц. Богуцька О. Є.

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

Вірно: пров. фахівець деканату *Н. В. Фоменко*

Ф А2.8-03-110

ВИСНОВОК

Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу

щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі

здобувача вищої освіти

№ 110103 від «19» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Манвелян Марії Левівни, ____ курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Вибір технології екстракту пижмо рідкого з метою створення сиропу жовчогінної дії / The choice of technology of liquid tansy extract for the purpose of creating a choleretic syrup», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (компіляції).

Голова комісії,
професор **Інна ВЛАДИМИРОВА**

16%

16%

Ф А 2.2.1-32-353

ВІДГУК

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

Марії МАНВЕЛЯН

на тему: «Вибір технології екстракту пижмо рідкого з метою створення сиропу жовчогінної дії»

Актуальність теми. За останні 20 років у всьому світі простежується чітка тенденція до зростання кількості захворювань гепатобіліарної системи, що є складним багаторівневим механізмом організму, за допомогою якого проходять такі важливі процеси, як травлення і екскреція, а наслідком її пошкодження стає порушення обмінних процесів. Тому пошук і розробка нових лікарських засобів для лікування печінки та жовчного пузиря є важливим завданням сучасної фармації. Для вирішення цієї проблеми багато уваги приділяється значенню фітотерапії як комплементарного методу у сучасній клінічній медицині. Враховуючи, що третина лікарських засобів виготовляється саме на рослинній основі, важливим залишається питання використання рослинної сировини з метою вилучення з неї БАР гепатопротекторної дії, саме з місця проживання людини .

Аналіз фармацевтичного ринку фітозасобів свідчить, що тверді лікарські форми переважають над рідкими формами, і фітосиропи займають, в середньому, лише 2%, автором встановлено доцільність розробки лікарського засобу у формі фітосиропу жовчогінної дії на основі рідкого екстракту пижмо для лікування захворювань гепатобіліарної системи, що і є метою роботи.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Завдяки багатству хімічного складу біологічно активних речовин пижмо звичайного автором визначено напрямки його використання у створенні

фітопрепарату для лікування захворювань печінки і жовчного пузиря. На основі дослідження факторів, впливаючих на процес вилучення БАР з квіток пижмо, було запропоновано ефективний спосіб одержання її рідкого екстракту – ремацерація, який дозволив автору проводити подальші дослідження з метою створення коригованого сиропу із вмістом екстракту пижмо в якості жовчогінного засобу та розробити технологічну схему його виробництва.

Оцінка роботи. Кваліфікаційна робота виконана на достатньо високому науковому рівні. Результати експериментів статистично оброблені та представлені у роботі у вигляді таблиць та рисунків. Висновки узагальнено, що є логічним завершенням теоретичних та експериментальних досліджень.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота Марії МАНВЕЛЯН відповідає всім вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт, і може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії Національного фармацевтичного університету.

Науковий керівник _____ Лариса ХОХЛОВА

«7» грудня 2022р.

Ф А 2.2.1-32-356

РЕЦЕНЗІЯ

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

Марії МАНВЕЛЯН

на тему: «Вибір технології екстракту пижмо рідкого з метою створення сиропу жовчогінної дії»

Актуальність теми. Автором роботи доведено високу поширеність у світі захворювань гепатобіліарної системи, основними причинами яких є порушення обміну речовин, застій жовчі в жовчному міхурі та запальні процеси, що зумовлено забрудненістю довкілля і поширенням вірусів, які спричиняють гепатогенні захворювання. Тому потреба у використанні нових лікарських засобів для стимулювання функції печінки і жовчних шляхів залишається достатньо важливою. Особливу увагу в терапії даних захворювань приділяється фітопрепаратам. Встановлено, що українські виробники репрезентують 34% препаратів для лікування захворювань гепатобіліарної системи, фітопрепарати серед яких займають 47%. Лікарські форми фітопрепаратів найбільше представлені капсулами, таблетками та ін'єкційними розчинами. На вітчизняному фармацевтичному ринку фітопрепарати жовчогінної дії у формі сиропів практично відсутні. Проте, з біофармацевтичної точки зору, сиропи є найбільш фізіологічними і ефективними лікарськими формами, в яких діючі речовини у розчиненому вигляді швидше всмоктуються в організмі. Тому метою даної кваліфікаційної роботи був вибір раціональної технології екстракту пижмо рідкого з метою створення сиропу жовчогінної дії .

Теоретичний рівень роботи. Автором, з метою виявлення перспектив для розробки нових лікарських засобів, проведено вивчення стану вітчизняного ринку лікарських препаратів для лікування захворювань печінки у вигляді різних лікарських форм. Зацікавленість до даної проблеми пояснюється тим,

що печінці належить центральна роль у білковому, жировому,вуглецевому обміні і в метаболізмі лікарських речовин. Печінка є одним з небагатьох органів, які постійно піддаються серйозним навантаженням. Базуючись на літературних даних, автором обґрунтована доцільність створення лікарського сиропу, до складу якого входить АФІ у вигляді рідкого екстракту пижмо з метою застосування в терапії захворювань гепатобіліарної системи, що дозволить поповнити асортимент вітчизняних препаратів для лікування даної патології.

Пропозиції автора з теми дослідження. Робота присвячена важливій проблемі – розробці лікарського засобу для лікування захворювань гепатобіліарної системи організму. В якості АФІ автором запропоновано використання рідкого екстракту пижмо у складі лікарського сиропу жовчогінної дії. В кваліфікаційній роботі також приведені результати досліджень з вибору найбільш ефективного способу одержання екстракту із вказаної рослинної сировини.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у роботі, базуються на експериментальних даних і логічно витікають з отриманих результатів.

Недоліки роботи. У тексті зустрічаються деякі граматичні помилки та некоректні вирази.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Марії МАНВЕЛЯН за результатами досліджень і виконаному об’ємі може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії НФаУ.

Рецензент _____ доц. Олена БОГУЦЬКА

«15» грудня 2022 р.

Ф А2.2.1-91-287

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ №4
«21» грудня 2022 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: здобувачку вищої освіти 6 курсу групи Фм17(5,6з)-2а Марію МАНВЕЛЯН про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційної роботи на тему: «Вибір технології екстракту пижмо рідкого з метою створення сиропу жовчогінної дії». (Керівник: к.фарм.н., доцент Лариса ХОХЛОВА).

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь проф. Рубан О.А., доц. Ковалевська І.В., доц. Криклива І. А.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційну роботу здобувачки вищої освіти фармацевтичного факультету групи Фм17(5,6з)-2а Марії МАНВЕЛЯН на тему: «Вибір технології екстракту пижмо рідкого з метою створення сиропу жовчогінної дії».

Голова
Завідувачка кафедри ЗТЛ **Олена РУБАН**

Секретар **Тетяна ПОНОМАРЕНКО**

Ф А2.2.1-32-042

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Марія МАНВЕЛЯН до захисту кваліфікаційної роботи

за галуззю знань 22 Охорона здоров'я

спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

освітньою програмою Фармація

на тему: «Вибір технології екстракту пижмо рідкого з метою створення сиропу жовчогінної дії»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Марія МАНВЕЛЯН в процесі роботи обґрунтувала доцільність використання методу ремацерації при одержанні рідкого екстракту пижмо та розробки лікарського сиропу на його основі для лікування захворювань гепатобіліарної системи. Автором був обґрунтований оптимальний склад сиропу з екстрактом пижмо та його технологія. Здобувачка вищої освіти Марія МАНВЕЛЯН допускається до захисту кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Лариса ХОХЛОВА

«7» грудня 2022 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувачка кафедри
заводської технології ліків

_____ Олена РУБАН

«21» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« 07 » лютого 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Лена ДАВТЯН/