

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
факультет по подготовке иностранных граждан
кафедра аптечной технологии лекарств**

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

**по теме: «РАЗРАБОТКА СОСТАВА СУХОГО ЭКСТРАКТА ДЛЯ
ЛЕЧЕНИЯ В УРОЛОГИИ»**

Выполнила: соискатель высшего образования
группы Фм17(5,0д) і–15
специальности 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы Фармация
Фатима Эззахра ШАБА

Руководитель: ассистент кафедры аптечной
технологии лекарств, докт. фил.,
Илона КОНОВАЛЕНКО

Рецензент: доцент заведения высшего образования
кафедры технологии лекарств, к. фарм. н.,
доцент Анна ЮРЬЕВА

АННОТАЦИЯ

Предложен состав и технология сухого экстракта столбиков с рыльцами кукурузы для лечения мочекаменной болезни. Изучены физические, физико-химические и фармакотехнологические свойства лекарственного растительного сырья и сухого экстракта на его основе. Изучено влияние типа экстрагента, соотношение сырья: экстрагент и степени измельчения сырья на интенсификацию процесса экстрагирования биологически активных веществ. Проведен качественный анализ биологически активных веществ и подтверждено наличие флавоноидов в пересчете на лутеолин. Разработана блок-схема производства сухого экстракта столбиков с рыльцами кукурузы в условиях аптечного производства. Разработаны методы контроля качества сухого экстракта. Работа изложена на 47 страницах, включает 10 таблиц, 7 рисунка, 50 источников литературы.

Ключевые слова: сухой экстракт, столбики с рыльцами кукурузы, мочекаменная болезнь.

ANNOTATION

The composition and technology of dry extract of corn for the treatment of urolithiasis are proposed. Physical, physicochemical and pharmacotechnological properties of medicinal plant raw materials and dry extract based on it have been studied. The influence of extractant type, raw material: extractant ratio and degree of raw material grinding on intensification of biologically active substances extraction process has been studied. A qualitative analysis of biologically active substances was performed and the presence of flavonoids in terms of luteolin was confirmed. The block scheme of production of a dry extract of columns with receivers of corn in the conditions of industrial production is developed. Methods of quality control of dry extract have been developed. The work is set out on 47 pages, includes 10 tables, 7 figures, 50 references.

Key words: dry extract, columns of corn, urolithiasis.

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВСТУПЛЕНИЕ.....	6
РАЗДЕЛ I. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	9
1.1. Общая характеристика кукурузы столбиков с рыльцами.....	9
1.1.1 Фитохимическая характеристика столбиков с рыльцами кукурузы.....	9
1.1.2 Фармакологическое действие.....	14
1.2. Перспективы использования ультразвукового экстрагирования в технологии экстракционных препаратов	16
1.2.1. Механизмы процесса ультразвуковой экстракции.....	17
1.2.2. Факторы, влияющие на процесс ультразвуковой экстракции.....	18
1.2.3 Достоинства, недостатки ультразвуковой экстракции по сравнению с традиционными методами экстракции	19
Выводы к разделу 1.....	21
РАЗДЕЛ II. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	22
2.1. Объекты исследования	22
2.2. Методы исследования	22
Выводы к разделу 2.....	28
РАЗДЕЛ III. ФИТОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ СУХОГО ЭКСТРАКТА КУКУРУДЗЫ СТОЛБЧИКОВ С ПРИЙМОЧКАМИ	29
3.1. Входной контроль лекарственного растительного сырья	29
3.1.1 Определение технологических показателей ЛРС.....	31
3.1.2 Качественный анализ основных групп биологически активных веществ кукурузы столбиков с рыльцами	34
3.2 Разработка технологии сухого экстракта кукурузы столбиков с рыльцами с использованием ультразвука.....	37

3.3 Определение показателей качества сухого экстракта столбиков с рыльцами кукурузы.....	41
Выводы к разделу 3.....	46
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	47
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	48
ПРИЛОЖЕНИЯ	

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АФИ	– активный фармацевтический ингредиент;
БАВ	– биологически активные вещества;
ВОЗ	– Всемирная Организация Здравоохранения;
ГХ	– газо-жидкостная хроматография;
ГФУ	– Государственная Фармакопея Украины;
ЛС	– лекарственное средство;
ЛП	– лекарственный препарат;
ЛРС	– лекарственное растительное сырье;
МКК	– методы контроля качества;
СО	– стандартный образец;
СФ	– спектрофотометрия;
ТСХ	– тонкослойная хроматография;
НД	– нормативная документация;

ВСТУПЛЕНИЕ

Актуальность темы. Артериальная гипертензия представляет собой сложный симптомокомплекс, лечение которого требует применения различных групп лекарственных препаратов. Симптоматическое лечение лекарственным растительным сырьем является важным элементом терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Однако при применении фитотерапии у врача могут возникнуть некоторые сложности, связанные в первую очередь с невозможностью точной дозировки активных компонентов, поскольку содержание их даже в растительном сырье одного вида зависит от многих внешних факторов, в том числе места роста и времени сбора сырья, метода экстракций и др. В этом случае единственно возможным вариантом становится четкая стандартизация растительных экстрактов, позволяющая максимально точно определять необходимую их дозу и прогнозировать терапевтический эффект. Поэтому разработка состава, технологии и анализа фитопрепарата является актуальной и перспективной задачей украинской фармацевтической промышленности [1].

Одной из важных групп лекарственных веществ для фитотерапии артериальной гипертензии является группа флавоноидов, обладающих капилляростабилизирующей, противоотечной, противовоспалительной и антиоксидантной активностью.

Поиск доступного, экономически выгодного и официального лекарственного растительного сырья для лечения данной патологии, которое бы проявляло необходимые фармакологические эффекты, привел к известному лекарственному растительному сырью – столбикам с рыльцами кукурузы. Особенность этого растения заключается в его способности усиливать интегральное местно-рефлекторное действие, сопровождающееся расширением сосудов (улучшается трофика тканей, отток жидкости и не резкое уменьшение АД) и обладает венотонизирующим эффектом [2].

Повседневная медицинская практика требует внедрения методов счета, сочетающих в себе высокую эффективность, безопасность и доступность.

Фитотерапия – это вид лекарственной регулирующей терапии, отвечающей всем указанным требованиям. Целью фитотерапии есть влияние на процессы саморегуляции организма человека. Как правило, лечение фитопрепаратами исключает побочные эффекты, а их высокая терапевтическая активность подтверждена результатами фундаментальных исследований украинских и зарубежных фармакологов [3].

Цель исследования. Разработка состава, технологии лекарственного препарата в форме сухого экстракта столбиков с рыльцами кукурузы и проведения физико-химических исследований.

Задачи исследования:

- провести анализ и обобщение литературных данных по использованию препаратов на основе столбиков с рыльцами кукурузы;
- изучить влияние фармацевтических факторов на интенсификацию процесса экстрагирования биологически активных веществ из столбиков с рыльцами кукурузы;
- разработать рациональную технологию сухого экстракта столбиков с рыльцами кукурузы;
- провести физико-химические исследования разработанного сухого экстракта;
- провести спецификацию к проекту методов контроля качества разработанного сухого экстракта столбиков с рыльцами кукурузы.

Предмет исследования. Органолептические, физико-химические, фармакотехнологические, инструментальные исследования состава сухого экстракта столбиков с рыльцами кукурузы.

Объекты исследования. Объектом исследования является лекарственное растительное сырье столбика с рыльцами кукурузы и изготовленный на ее основе сухой экстракт.

Методы исследования. Информационно-розыскные, информационно-аналитические, органолептические, физико-химические, фармакотехнологические, фитохимические.

Практическое значение полученных результатов. Обоснованы состав, технология и исследованы показатели качества сухого экстракта столбиков с рыльцами кукурузы.

Элементы научных исследований. Впервые разработан состав, технология и исследованы показатели качества сухого экстракта столбиков с рыльцами кукурузы.

Структура и объем квалификационной работы. Квалификационная работа состоит из введения, обзора литературы, 3-х разделов экспериментальных исследований, общих выводов, списка литературных источников и приложений. Основное содержание квалификационной работы изложено на 47 страницах. Работа иллюстрирована 10 таблицами и 7 рисунками. Список литературы содержит 50 источников литературы и 3 приложения.

РАЗДЕЛ I
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ
ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Общая характеристика кукурузы столбиков с рыльцами

1.1.1 Фитохимическая характеристика столбиков с рыльцами кукурузы

Кукуруза обыкновенная (*Zea mays* L.) – однолетнее травянистое растение семейства злаковых (Gramineae), имеющее пищевое и лекарственное значение. Они широко используются в разных странах мира с некоторыми названиями (табл. 1.1) [4].

Таблица 1.1

Международные синонимы *Zea mays* L.

№ п/п	Страна	Название
1	2	3
1	ОАЭ	Dhurah, Surratul makkah
2	Китай	Yu mi xu , Yu shu shu, Pao mi
3	Хорватия	Kukuruz
4	Дания	Majs
5	Голландия	Maaps, Korrelmaaps, Turkse tarwe, Turkse koren
6	Англия	Maize (UK), Turkish wheat, Field corn, Corn (USA), Indian corn
7	Франция	Maaps, Ble des Indes, Ble de Turquie
8	Германия	Kurnermals, Echter Mais, Turkish Korn, Tuerkisher Mais
9	Испания	Манз, Манз comun, Mijo turquesco, Mazorca de манз

1	2	3
10	Япония	Toumorokoshi, Fiirodo koon
11	Южная Корея	Ok soo soo
12	Вьетнам	Ngo
13	Индия	Bhutta ,Makai, Anaj, Makka, Макаа'и, Cholam, Makkacholam

Официальным лекарственным сырьем кукурузы обыкновенной являются столбики с рыльцами кукурузы (*Styli cum stigmatibus Zeae mays*), которые чаще называют «кукурузные рыльца» (рис.1.1). Согласно ГФ XIV, *Styli cum stigmatibus Zeae mays* представляют собой мягкие шелковистые нити (столбики), собранные пучками или частично перепутанные, на верхушке которых находятся двухлопастные рыльца. Столбики несколько искривлены, плоские, шириной 0,1-0,15 мм; длиной 0,5-20 см, рыльца короткие, длиной 0,4-3 мм. часто встречаются столбики без рылец. Цвет коричневый, коричнево-красный, светло-желтый. Запах слаб, своеобразен. Вкус с ощущением слизистой. В измельченном виде сырье является смесью нитевидных кусочков столбиков и рылец, проходящих через сито с отверстиями размером 3 мм. [5].



Рис. 1.1 Столбики с рыльцами кукурузы (*Styli cum stigmatibus Zeae mays*)

Согласно данным некоторых источников столбики с рыльцами кукурузы оптимально собирают в фазу молочной спелости початков [6]. Пучки столбиков, свисающих с верхушки кочана, обрывают руками или срезают ножом, после чего удаляют почерневшие части столбиков и сушат в естественных условиях воздушно-теневым способом или в сушилке при температуре не выше 40 °С. Высушенное сырье очень ломкое, поэтому перед упаковкой его оставляют в помещении на 1 – 2 дня для самоувлажнения во избежание его измельчения при упаковке. Сырье хранят в сухом, хорошо проветриваемом помещении. Срок хранения 3 года [5].

Данное лекарственное растительное сырье (ЛРС) содержит богатый комплекс биологически активных веществ (БАВ) (рис. 1.2). Основными компонентами, обеспечивающими его фармакологическую активность, числятся фенольные соединения (флавоноиды группы флавона, оксикорические кислоты, дубильные вещества гидролизованной группы) [5, 7, 8].



Рис. 1.2 Биологически активные вещества столбиков с рыльцами кукурузы

Наиболее изученной группой фенольных соединений кукурузных рылец являются флавоноиды, особенно 6-С-гликозилфлавоны, из которых основным является маисин. Кроме того, во флавоноидной фракции БАВ кукурузных рылец были идентифицированы гликозид лютеолин и незначительные количества 6-С-гликозидов хризориела и апигенина.

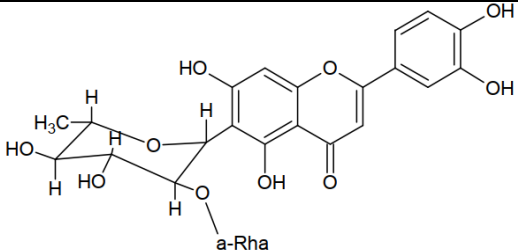
Некоторые исследования показали, что из 80% этанолового экстракта кукурузы столбиков с рыльцами были выделены 5 флавоноидных соединений: 2"-О- α -L-рамноза-6-С-3"-деоксиглюкозил-3'-метоксилютеолин; 6,4'-дигидрокси-3' метоксифлаво-7-О-глюкозид; экс-5 "–метан-3'–метоксимаисин; акс-4" ОН-3' метоксимаисин и 7,4'–дигидрокси-3'–метоксифлаво-2 "–О- α -L-рамноза-6–фукозид [5, 9, 10].

Из бутанольной фракции извлечения были идентифицированы два флавоновых гликозида: 3'-метоксимаисин и изоориентин-2" -О- α -L-рамнозид (табл.1.2) [5, 11].

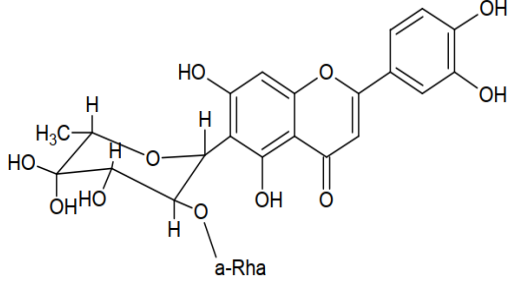
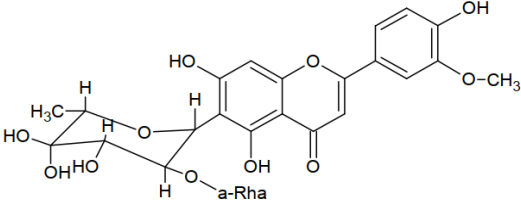
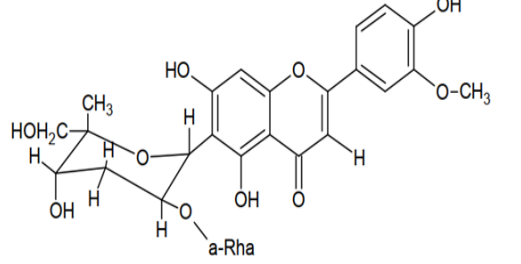
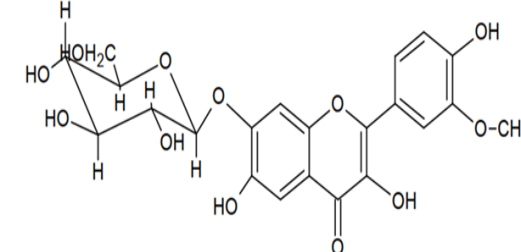
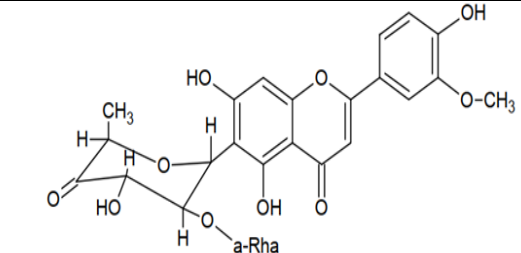
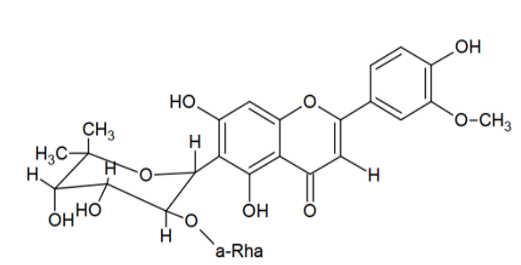
В исследовании водного экстракта данной ЛРС методом хроматографии были обнаружены 3 флавона, таких как 7-гидрокси-4'-Метоксиизофлавоны, 2''–О- α -L- рамноза-6-С- (3-диоксигликозил) –3'–метоксилютеолин и 2 "–О- α -L –рамнозил-6-С- (6-диокси-акс-5-метил-ксилит-гекса-4-улозил) –3' метоксилютеолин (табл.1.2) [11].

Таблица 1.2

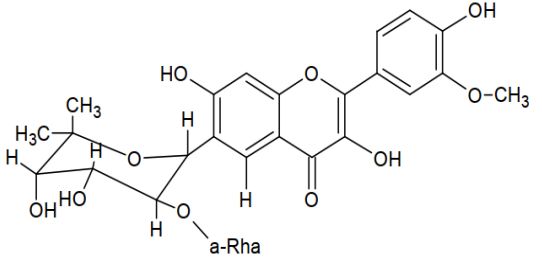
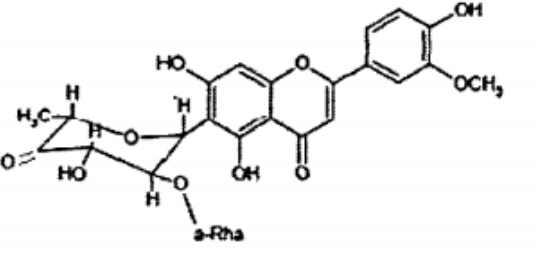
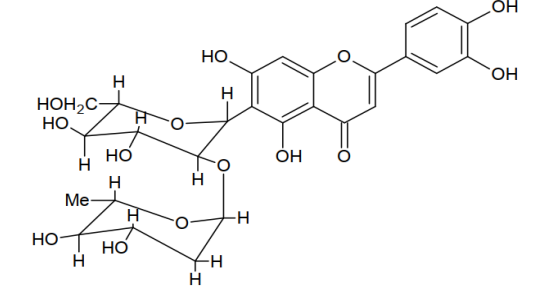
Структурные формулы основных флавоноидных соединений столбиков с рыльцами кукурузы

№ з/п	Химическое название	Структурная формула
1	2	3
1	эк-4"–ОН–маисин	

Продолж. табл. 1.2

1	2	3
2	акс-4''-ОН-маисин	
3	акс-4''-ОН-3'-метоксимаисин	
4	2''-O-α-L-рамнозил-6-С-3''-деоксиглюкозил-3'-метоксилютеолин	
5	6,4'-дигидрокси-3'-метоксифлавоно-7-О-глюкозид	
6	экс-5''-метан-3'-метоксимаисин	
7	2''-O-α-L-рамнозил-6-С-фукозид-7,4'-дигидрокси-3'-метоксифлавоно	

Продолж. табл. 1.2

1	2	3
8	7,4'-дигидрокси-3'-метоксифлавоон-2''-O- α -L-рамнозил-6-С-фукозид	
9	3'-метоксимаисин	
10	изоориентин-2''-O- α -L-рамнозид	

Из дубильных веществ определены галловая, эллаговая кислота, галокатехин, эпикатехин, катехин, эпигалокатехин, катехин галлат, эпикатехин галлат [7].

Так же в состав кукурузы столбиков с рыльцами входят: жирное масло (включая пантотеновую и линолевую кислоты); инозит, ситостерол, стигмастерол и малоизученные алкалоиды, галактозы, арабинозы [8].

1.1.2 Фармакологическое действие

Основные направления применения в медицине

Столбики с рыльцами кукурузы многие годы применяются в народной и официальной медицине разных стран мира. Настой, отвар и жидкий экстракт кукурузных рылец в течение долгого времени использовались в народной и традиционной медицине как желчегонное, мочегонное и

кровоостанавливающее средства при желчнокаменной, мочекаменной болезни, заболеваниях печени, почек и мочевого пузыря [12, 13, 14].

Водные извлечения из данного лекарственного растительного сырья традиционно используют в странах Юго-Восточной Азии при различных патологиях, связанных с образованием и отведением желчи, а также для снятия воспаления и усиления диуреза. Кроме того, кукурузные рыльца применяют для профилактики и лечения гипертонической болезни [15].

Кроме того, кукурузные рыльца применяют наружно в медицине индейцев Майя, Инка и в американской народной медицине для лечения нарывов, шишек, синяков, ожогов, рожистых воспалений, дерматита и наружных воспалений [12].

Столбики с рыльцами кукурузы также используются при производстве зубной пасты, мыла и косметических продуктов [13]. Столбики с рыльцами кукурузы применяются в официальной медицине многих стран. В отечественной медицине данная ЛРС зарегистрирована в государственном реестре лекарственных средств в качестве желчегонного средства. Кукурузные рыльца назначают в виде отвара, настоя или жидкого экстракта. Оказывают желчегонное, диуретическое и гемостатическое действие, способствуют выведению мелких камней из мочевыводящих путей. Их рекомендуют употреблять при хроническом гепатите, холецистите, дискинезии желчевыводящих путей; отежном синдроме и нефроуролитиазе (мелкие камни) [12].

Экспериментальная фармакология

Благодаря богатому биологически активным веществам, столбики с рыльцами кукурузы обладают широким спектром фармакологического действия. Наиболее широко известными действиями кукурузных рылец являются их желчегонный, диуретический и гемостатический эффекты. Кроме того, современные фармакологические исследования на *vivo* и *vitro* показали, что, кукурузные столбики еще имеют множество других фармакологических эффектов: противовоспалительный [16],

антидиабетический [17], нейропротекторный [18], гипогликемический [19], противогрибковый [20], антимикробный, жаропонижающий [9], иммуномодулирующий [12], тонизирующий [13] и противоопухолевый [14].

Согласно данным литературы, при изучении токсичности экстракта столбиков с рыльцами кукурузы у крыс, установлено, что экстракт не обладает токсичностью [11].

1.2 Перспективы использования ультразвукового экстрагирования в технологии экстракционных препаратов

Растительные экстракты обычно используются как непосредственно как лекарственные средства, так и для создания новых лекарственных препаратов. Экстрагирование БАР из растительных материалов в экстрагент является основной стадией получения экстрактов [21]. Несмотря на разнообразие методов экстракции, каждый из них имеет свои преимущества и недостатки.

Одним из перспективных методов является использование ультразвука. Это современный, высокоэффективный, экономически выгодный, высокопроизводительный, экологически чистый технологический процесс[22].

Ультразвук (УЗ) – упругие колебания и волны, частота которых превосходит 15 – 20 кГц. Ультразвуковые волны обладают большой энергией и способны распространяться в твердых, жидких и газообразных средах. Воздействие ультразвука создает кавитацию и турбулентные потоки в жидком экстрагенте, в результате происходит быстрое набухание материала и растворение содержимого клетки, увеличивается скорость обтекания частиц сырья, в пограничном диффузионном слое возникают турбулентные и вихревые потоки. Молекулярная диффузия внутри частиц материала и в пограничном диффузионном слое практически заменяется конвективным, что приводит к интенсификации массообмена.

В результате кавитации происходит разрушение клеточных структур, что ускоряет процесс перехода полезных веществ в экстрагент за счет их вымывания [23, 24, 25].

1.2.1 Механизмы процесса ультразвуковой экстракции

Повышение качества экстракции ультразвуком было объяснено распространением волн давления ультразвука и возникающими кавитационными явлениями [26, 27]. Распространение ультразвуковой волны через упругую среду вызывает последовательность фаз сжатия и разрежения, что приводит к продольному смещению молекул БАВ. Во время фаз разрежения будет создаваться отрицательное давление, разрывающее молекулы на части [27]. При достаточно высокой интенсивности звуковой волны во время фазы разрежения силы тяжести между ними могут быть превышены, образуя полости в жидкости, представляющие собой кавитационные пузыри.

Пузырьки кавитаций могут расти за счет коалесценции и/или выпрямленной диффузии [27]. Пузырьки кавитаций обычно подразделяются на два типа: стабильные и переходные [26]. Стабильные кавитационные пузыри проходят многие циклы сжатия и разрежения и колеблются часто нелинейно вокруг равновесного размера. Переходные (или кратковременные) кавитационные пузыри существуют в течение одного или более нескольких акустических циклов, в течение которых они очень быстро расширяются, по крайней мере, удваивая свой первоначальный размер, а затем сильно разрушаются в более мелкие пузырьки, хотя переходные кавитационные пузыри рассматриваются как «активные» кавитационные пузыри», но оба типа пузырей представляют собой коллапсные пузыри высокой энергии. Когда размер этих пузырьков достигает критического значения, они сжимаются во время цикла сжатия и создается временная горячая точка. Условия в этих взрывающихся пузырьках могут достигать температур 4500°C и давления до 100 МПа, что, в свою очередь, создает очень высокие

энергии смещения и турбулентности в кавитационной зоне. Сочетание этих факторов (давление, температура и турбулентность) приводит к интенсификации массообмена в процессе экстракции [26].

В чистых жидкостях пузырь сохраняет свою сферическую форму при разрушении, поскольку его окружение однородно. Однако, когда пузырь разрушается вблизи жесткой поверхности, он создает высокоскоростные струи, направленные к стенкам клетки. Эти струи оказывают сильное влияние на твердую поверхность, поэтому увеличивают проникновение растворителя и площадь контактной поверхности между жесткой и жидкой фазами (рис. 1.3).

Как показано на рис. 1.3, кавитационный пузырь может образоваться вблизи поверхности растительного материала (а), затем во время цикла сжатия этот пузырь разрушается (б) и создается микроструя, направленная к растительному материалу (б и в).

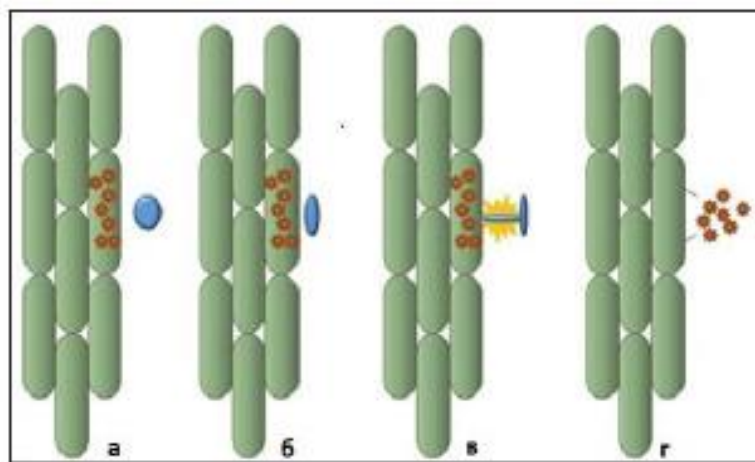


Рис. 1.3. Коллапс кавитационного пузыря и выброс содержания растительного материала

Высокое давление и температура, связанные с этим процессом, разрушают клеточные стенки растительного материала и его содержание может высвободиться в среду (г) [28].

1.2.2 Факторы, влияющие на процесс ультразвуковой экстракции

Поскольку явление кавитации является основной причиной интенсификации процесса экстракции, параметры, влияющие на кавитацию также влияют на процесс ультразвуковой экстракции. Помимо параметров, первоначально связанных с ультразвуковыми устройствами (такими как частота, длина волны и амплитуда волны), ультразвуковая мощность и, следовательно, интенсивность также влияют на процесс извлечения.

Характеристики экстрагентов, такие как вязкость, поверхностное натяжение также влияют на эффективность экстракции [29]. Опыты показали, что полости легче формировать при использовании экстрагента, имеющего низкую вязкость и низкое поверхностное натяжение, а интенсивность кавитации увеличивается при использовании экстрагента с высокой вязкостью и высокой поверхностной натяжкой [30]. Таким образом, экстрагенты с высокой плотностью, поверхностное натяжение и вязкостью обычно имеют более высокий порог кавитации [1].

Температура оказывает сильное влияние на свойства экстрагента. Повышение температуры приводит к уменьшению как вязкости, так и поверхностного натяжения. Некоторые авторы сообщают о положительном эффекте при повышении температуры от 20 до 70°C [31]. Однако этот эффект уменьшается, когда температура близится к температуре кипения экстрагента [32, 33].

В зависимости от целевых соединений растительный материал может употребляться как в свежайшем виде (к примеру, водоросли, дрожжи и др.), так и в сухом виде (к примеру, травки, семечки и др.). Предварительная обработка сырья важна и может повлиять на эффективность экстракции [34]. Растворимость и стабильность целевых соединений в выбранном экстрагенте и температура жидкой среды могут влиять на конечный выход. Кроме того, соотношение твердого материала: экстрагент и размер частиц материала также имеют важное значение для эффективности экстракции [35].

1.2.3 Достоинства и недостатки ультразвуковой экстракции по сравнению с традиционными методами экстракции

Ультразвуковая экстракция имеет ряд преимуществ. [36, 23]:

- минимальное применение ручного труда, оборудование можно использовать в непрерывном режиме работы и подходит для массового экстрагирования БАВ из ЛРС;
- значительное сокращение времени технологического процесса;
- процесс происходит при низкой температуре, поэтому может использоваться для экстрагирования термолабильных фармацевтических субстанций. Кроме того, с помощью ультразвука можно снизить рабочую температуру извлечения термолабильных соединений;
- увеличение выхода действующих веществ.

Эффективность использования ультразвука по сравнению с традиционными методами экстракции может быть объяснена влиянием следующих специфических факторов.

- ускорение пропитки экстрагентом;
- ускорение диффузии на границе раздела фаз и перенос жидкости внутрь экстрагируемого материала;
- кавитационный эффект, влияющий на структуру ячеистых тел и приводящий к появлению микротрещин.

Поэтому под действием ультразвуковых колебаний происходит более быстрое и активное разрушение внутриклеточных тканей растительного сырья, что приводит к интенсификации процесса экстракции и позволяет увеличить содержание биологически активных соединений в извлечении.

Однако недостатком этого метода является то, что проведение процесса в этих условиях вызывает мощный разогрев раствора и, следовательно, возможно разрушение некоторых групп БАВ. Поэтому при использовании ультразвука на стадии экстрагирования различных видов растительного сырья необходимо проводить исследования по изучению влияния его применения на состав БАВ.

На основе полученных извлечений в фармацевтической практике чаще всего разрабатывают технологии сухих экстрактов. Сухие экстракты в своем составе, наряду с действующими веществами, содержат сопутствующие соединения, что в значительной степени определяет их широкий терапевтический эффект. Их следует считать наиболее рациональным типом экстрактов. Они удобны в использовании, имеют минимально возможную массу. Сроки хранения сухих экстрактов составляют два года и более, что позволяет выпускать их в различных пероральных лекарственных формах, в частности в жестких желатиновых капсулах, обладающих удобством дозировки и применения, увеличением биодоступности действующих веществ и устойчивости экстрактов к воздействию внешних факторов [37].

Выводы в раздел I

По данным проведенного анализа литературных данных можно сделать следующие выводы:

1. Анализ научных публикаций показал, что лекарственное сырье столбики с рыльцами кукурузы обладает широким спектром фармакологического действия за счет содержания различных групп БАВ. Основными действующими веществами столбиков с рыльцами кукурузы являются флавоноиды, производные лютеолина.

2. Флавоноиды являются одним из важнейших классов действующих веществ, содержащихся в лекарственном растительном сырье. В эту группу входит большое количество соединений, наиболее важными из них является рутин, обладающий большим спектром фармакологического действия. Данная фармацевтическая субстанция широко применяется в фармацевтической промышленности как монопрепарат и многокомпонентных лекарственных средств.

3. Создание сухого экстракта столбиков с рыльцами кукурузы может быть перспективной фитосубстанцией, обладающей выраженным антигипоксическим и диуретическим действием.

4. Использование ультразвука в процессе экстракции является современным и перспективным методом, позволяющим повысить эффективность процесса извлечения целевых групп БАВ веществ и сократить продолжительность технологического процесса и повысить выход целевого продукта.

На основании вышеизложенного разработка лекарственного средства на основе сухого экстракта столбиков с рыльцами кукурузы является актуальной темой исследования.

РАЗДЕЛ II

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объекты исследования

Характеристика основных веществ

- Кукурузы столбики с рыльцами
- сухой экстракт кукурузы столбиков с рыльцами

Характеристика вспомогательных веществ

Этанол 96 % (ДФУ, 1 изд., доп. 1, с. 339) [38]. – прозрачная, подвижная, летучая жидкость, без цвета, с характерным спиртовым запахом, жгучим вкусом. Смешивается во всех соотношениях с водой, эфиром, хлороформом, ацетоном и глицерином.

Вода очищенная (ДФУ, 1 изд., доп. 1, С. 308) – прозрачная жидкость, бесцветная, без запаха и вкуса. Воду очищенную получают из воды питьевой, дистилляцией, ионным обменом или любым другим методом. [39].

2.2 Методы исследования

При проведении исследований нами были использованы общепринятые стандартные, описанные в литературе методы и приборы и новые методики исследования препаратов, позволяющие объективно оценить их качество, на основе полученных статистически обработанных результатов.

Определение числовых показателей растительного сырья

Кукурузы столбиков с рыльцами измельчали на мельнице роторном ножевом РМ 120 до 2 мм размера частиц.

Определение числовых показателей (влажности, золы общей и золы нерастворимой в 10 % растворе хлористоводородной кислоты, содержание примесей) проводили по методикам ДФУ 2.0 [40].

Методы исследований сухого экстракта столбиков с рыльцами кукурузы

Внешний вид. Аморфный порошок красно-коричневого цвета размером частиц от 0,1 до 0,5 мм. Запах специфичен. Вкус горьковато-сладкий.

Идентификация

Реакция с нингидрином

К 1,0 мл образцов добавляли несколько кристалликов нингидрина и нагревали на кипящей водяной бане в течение 10 мин. После интенсивного перемешивания наблюдали сине-фиолетовую окраску, что свидетельствует о наличии аминокислот [40].

Реакция с 10 % раствором танина

К 3,0 мл образцов добавляли 3,0 мл 10 % раствора танина. Смесь интенсивно взбалтывали и оставляли на 10 мин. Появлялась муть, при стоянии выпадал осадок (белки) [28].

Реакция с тимолом

К 2,5 мл образцов добавляли 5,0 мл кислоты серной концентрированной и 5,0 мл 5 % спиртового раствора тимола. После интенсивного перемешивания в исследуемых образцах наблюдали красную окраску (сахара) [26].

Реакция с реактивом Феллинга

К 2,0 мл добавляли 1,0 мл кислоты серной концентрированной и помещали пробирку в 5 мин на водяную баню. Затем добавляли 5 мл реактива Феллинга и нагревали на водяной бане при 100°C в течение 5 мин. Появлялся оранжевый осадок (сахар) [39].

Реакция с раствором ванилина в соляной кислоте концентрированной

К 1,0 мл добавляли несколько капель 1 % раствора ванилина в кислоте концентрированной серной. Образовалась красно-малиновая окраска (катехины) [38].

Реакция с раствором хлорида железа (III)

К 0,5 мл добавляли 10,0 мл воды и 10 % раствор железа (III) хлорида. Появлялась темно-зеленая окраска (фенольные гидроксилы) [39].

Реакция со спиртовым раствором гидроксида натрия

К 0,5 мл добавляли 5,0 мл метанола и 0,2 мл разбавленного раствора едкого натра. Появлялась желтая окраска (флавоны) [38].

Реакция из алюминия хлоридом

К 1,0 мл добавляли 1,0 мл 2 % спиртового раствора хлорида алюминия. Образовалась желтая окраска (флавоноиды) [40].

Реакция пенообразования

К 0,1 мл добавляли 10 мл воды. 10 мл полученного раствора помещали в мерный цилиндр с притертой пробкой, который отметки 10 мл должен иметь свободную длину 7-8 см до края цилиндра. Цилиндр с раствором энергично взбалтывали в течение 15 с. Определяли минимальную концентрацию раствора (путем постепенных разбавлений), которая дает пену, которая не исчезает в течение 1 мин (сапонины) [40].

Реакция Лафона

К 2 мл исследуемого образца добавляли 1 каплю 10% раствора меди сульфата, 1 мл кислоты серной концентрированной и нагревали на водяной бане. Должен появиться сине-зеленый окрас (сапонины) [29].

Реакция Сальковского

К 2 мл изучаемого образца добавляли 1 мл хлороформа и 5 капель кислоты серной концентрированной. Органический слой должен быть выкрашен в оранжевый цвет (сапонин) [29].

Реакция Санье

К 2 мл изучаемого образца добавляли 1 мл 0,5% спиртового раствора ванилина, 3 капли кислоты серной концентрированной и нагревали на водяной бане. Должна образоваться желтая или красная окраска (сапонины) [29].

Реакция с реактивом Эрлиха

К 2 мл изучаемого образца добавляли 1 мл реактива Эрлиха. Должна образоваться розовая расцветка (сапонины) [28].

Реакция с формальдегидом в кислоте серной концентрированной

К 2 мл исследуемого образца добавляли 1 мл формальдегида и 2 капли кислоты серной концентрированной. Должна появиться желтая окраска, которая постепенно переходит в малиновую (сапонину) [28].

Реакция с 10 % раствора свинца ацетата

К 1 мл изучаемого образца добавляли 4 капли 10 % раствора свинца ацетата. Должен образоваться осадок (сапонин) [28].

Осадочные реакции на алкалоиды с:

- 0,5 % раствором пикриновой кислоты;
- реактивом Вагнера–Бушарда (раствор йода в калии йодиде)
- реактивом Зонненштейна (раствор кислоты фосфорномолибденовой)
- реактивом Шейблера (раствор кислоты фосфорновольфрамовой)
- реактивом Драгендорфа (раствор нитрата висмута основного, калия йодида и уксусной кислоты)
- реактивом Бертрана (1 % водный раствор кислоты кремневольфрамовой) [27].

Каплю изучаемых растворов наносили на предметное стекло с помощью калибровочной пипетки, рядом наносили каплю вышеперечисленных реактивов. Затем капли осторожно соединяли стеклянной палочкой.

Осадки рассматривали под микроскопом. Если сразу изменений не наблюдается, то предметное стекло помещали во влажную камеру и проводили наблюдения через 10 – 30 мин [39].

Цветовые реакции на алкалоиды с:

- реактивом Марки (до 1,0 мл кислоты серной концентрированной добавляют 1 каплю формалина)
- мурексидная проба.

2–3 капли исследуемых растворов наносили в лунки белых фарфоровых пластин с помощью стеклянных капилляров, выпаривали и добавляли по одной капле реактивов, приведенных выше. Окрас оценивали визуально с помощью увеличительного стекла [40].

Методы анализа флавоноидов в столбиках с рыльцами кукурузы

Качественный состав флавоноидов в столбиках с рыльцами кукурузы изучали методом тонкослойной хроматографии (ТСХ), исследуя хлороформную, этилацетатную и бутанольную фракции спиртоводного извлечения на пластинках «Sorbfil» размер 15x10 1:5.

Методика получения вытяжки: навеску около 5,0 г измельченных до 2 мм кукурузных рылец экстрагировали 30 мл 70% этиловым спиртом до полного истощения сырья. Объединенные извлечения упаривали под вакуумом до водного остатка, охлаждали, фильтровали (отделяли хлорофилл и смолистые вещества). Фильтраты подвергали последовательной жидкостной экстракции органическими растворителями: хлороформом, этилацетатом, бутанолом по схеме.

После хроматографирования пластины высушивали на воздухе и обрабатывали 2% раствором хлорида алюминия в 95% этиловом спирте. При этом на хроматографической пластинке обнаруживались пятна желтого цвета. В качестве свидетеля использовали стандартный образец (СЗ) лютеолина.

Количественное определение флавоноидов проводили методом дифференциальной спектрофотометрии при длине волны 398 нм с предварительным проведением реакции комплексообразования с хлоридом алюминия. Перерасчет содержания суммы флавоноидов осуществляли на СО лютеолина.

Методика: Аналитическую пробу сырья измельчали до размера частиц, проходящих через сито с отверстиями 1 мм. Около 1.0 г (точную навеску) помещали в колбу со шлифом объемом 100 мл, добавляли 30 мл 70% этилового спирта, колбу присоединяли к обратному холодильнику и

нагревали на кипящей водяной бане в течение 45 минут. Затем колбу охлаждают до комнатной температуры под струей холодной воды и фильтровали вытяжку через бумажный фильтр в мерную колбу объемом 100 мл. Экстракцию повторяли еще дважды указанным выше способом. Извлечение фильтровали в ту же мерную колбу, фильтр промывали и доводили объем фильтрата до метки этиловым спиртом 70% (Раствор А). 5 мл раствора А помещали в мерную колбу емкостью 25 мл, добавили 2 мл раствора 2% хлорида алюминия в 95% этиловом спирте, 0,2 мл разведенной уксусной кислоты и доводили объем раствора до метки 95% этиловым спиртом. Через 45 мин измеряли оптическую плотность раствора на спектрофотометре при длине волны 398 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали раствор, состоящий из 5 мл раствора А и 0,2 мл кислоты уксусной разбавленной, доведенный этиловым спиртом 95 % до отметки в мерной колбе емкостью 25 мл.

Параллельно определяли оптическую плотность стандартного раствора лютеолина в аналогичных условиях проведения эксперимента.

Содержание суммы флавоноидов в совершенно сухом сырье в пересчете на лютеолин рассчитывали по формуле:

$$X\% = \frac{A_x \cdot m_0 \cdot 100 \cdot 25 \cdot 100 \cdot 100}{A_0 \cdot m_x \cdot 100 \cdot 25 \cdot 5 \cdot (100 - W)}$$

Где:

A_x – оптическая плотность исследуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность раствора СЗ лютеолина;

m_0 – масса СЗ лютеолина в г;

m_x – масса сырья в г;

W – потеря в массе сырья при высушивании, %.

Примечание. Приготовление раствора СЗ лютеолина: около 0,01 г (точная навеска) СЗ лютеолина, предварительно высушенного при температуре 130–135 °С в течение 3 ч, растворяли в 85 мл 95 % спирта этилового в мерной

колбе емкостью 100 мл при нагревании на водяной охлаждали, количественно переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили объем раствора тем же спиртом до метки и перемешивали.

Выводы в разделе 2

1. Приведено краткое описание объектов исследований: лекарственного растительного сырья – кукурузы столбиков с рыльцами; вспомогательных веществ, используемых в разработке лекарственного средства.

2. Обработаны методики экспериментальных исследований, а именно физических и физико-химических, фармакотехнологических и статистических, позволивших объективно оценить свойства ЛС при разработке его состава и технологии.

РАЗДЕЛ III

ФИТОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ СУХОГО ЭКСТРАКТА КУКУРУДЫ СТОЛБЧИКОВ С ПРИЙМОЧКАМИ

3.1 Входной контроль лекарственного растительного сырья

Для определения соответствия избранного ЛРС требованиям нормативной документации был проведен товароведческий анализ. Исследования проводили по стандартным методикам, описанным в ДФУ 2-е изд., доп. 2, с. 174-176. Столбики с рыльцами кукурузы определялись числовыми показателями: посторонние примеси, потеря в массе при высушивании, общая зола, зола, не растворимая в хлористоводородной кислоте, идентификация [39].

По внешним признакам кукурузы столбиков с рыльцами коричневого или коричнево-красного цвета, со слабым запахом, вкус с ощущением слизистой (рис. 3.1).



Рис. 3.1 Кукурузы столбики с рыльцами (*Styli cum stigmatibus Zeae maydis*)

Результаты проведенного товароведческого анализа представлены в таблице 3.1. Установлено, что все изучаемые числовые показатели сырья

отвечают требованиям нормативной документации. Таким образом, используемое сырье признано доброкачественным.

Таблица 3.1

Результаты входного контроля кукурузы столбики с рыльцами

Показатель, размерность	Норма по ГФУ	Результат исследования
Описание	Мягкие шелковистые нити (столбики, собранные пучками или частично перепутаны, на верхушках которых находятся двулопастные рыльца). Столбики несколько скривлены, плоские, 0.1-0.15 мм в ширину, 0.5-20 см длиной, от светло-коричневого до коричнево-красного цвета; рыльца короткие 0.4–3 мм длиной. Часто встречаются столбики без рыльцев.	Мягкие шелковистые нити (столбики, собранные пучками или частично перепутаны, на верхушках которых находятся двулопастные рыльца). Столбики несколько скривлены, плоские, 0.1-0.15 мм в ширину, 0.5-20 см длиной, от светло-коричневого до коричнево-красного цвета; рыльца короткие 0.4–3 мм длиной.
Посторонние примеси: • почерневших столбиков с рыльцами • посторонних частиц	не больше 3 % не больше 1 %	2,21 ± 0,11 0,45 ± 0,22
Потеря в массе при высушивании, %	не больше 13,0 %	9,21 ± 0,12
Общая зола, %	не больше 7,0 %	5,93 ± 0,31
Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте, %	не больше 4,5 %	3,7 ± 0,26
Идентификация	На хроматограмме испытуемого раствора обнаруживаются 2 флуоресцирующие зоны арбутина и β-ситостерина.	Соответствует требованиям ГФУ

3.1.1 Определение технологических показателей ЛРС

При разработке технологии экстракционных препаратов необходимо знать значение технологических показателей измельченного сырья, на основании которых в дальнейшем подбираются оптимальные параметры проведения технологического процесса.

Результаты определения технологических показателей измельченных столбиков с рыльцами кукурузы приведены в табл. 3.2.

Таблица 3.2

Технологические показатели сырья кукурузы столбиков с рыльцами

Показатель, размерность		Кукурузы столбики с рыльцами
Фракционный состав, %	больше 2 мм	1,11 ± 0,23
	1–2 мм	26,68 ± 1,14
	0,5–1 мм	49,27 ± 2,32
	0,5–0,25 мм	28,38 ± 1,71
	меньше 0,25 мм	5,55 ± 0,50
Насыпная масса (d_n), г/см ³		0,22 ± 0,01
Удельная масса (d_n), г/см ³		0,83 ± 0,12
Объёмная масса (d_o), г/см ³		0,17 ± 0,07
Влажность, %		7,2 ± 0,2
Сыпучесть, г/с		0,42 ± 0,03
Угол природного откоса, град		60 ± 2
Пористость сырья (Пс)		0,57 ± 0,12
Порозность слоя (Пш)		0,11 ± 0,05
Свободный объем слоя (V)		0,85 ± 0,11

Примечание: n=5

На основании анализа экспериментальных данных установлено, что объемная масса в исследуемых образцах лекарственного растительного сырья имела значение $0,17 \text{ г/см}^3$. Это важный параметр, который учитывают для обеспечения равномерного смешивания составляющих сырья и предупреждения их расслаивания и связано с тем, что кукурузы столбики с рыльцами занимают большой объем через свою структуру.

Свободный объем слоя имел высокие значения, что показывает необходимость применения больших объемов экстрагента для смачивания ЛРС и утрамбовывания при загрузке в экстракционный прибор.

Разница между удельной и объемной массой показывает, что сырье занимает большой объем, в результате чего возникает необходимость учета при расчете соотношения лекарственного растительного сырья и готового продукта, выборе размера экстрактора, особенностей загрузки сырья и т.д.

Определенные характеристики являются качественными параметрами технологии и позволяют контролировать и оценивать технологические параметры приготовления лекарственного средства.

Для оптимизации процесса экстрагирования лекарственного растительного сырья были проведены исследования по определению коэффициента набухания и степени набухания с использованием органических и неорганических растворителей.

Значения коэффициента набухания и степени набухания измельченного растительного сырья представлены в таблице 3.3.

Экспериментально установлено, что сырье поглощает большее количество органического растворителя (этанол 40 и 70 %) по сравнению с неорганическим растворителем (очищенная вода).

Таблица 3.3

**Воздействие растворителей на коэффициент и степень набухания
кукурузы столбиков с рыльцами**

Экстрагент	Коэффициент набухания, K_n	Среднее значение, μ	Степень набухания, α	Среднее значение, μ
Вода очищенная	3,12	$3,14 \pm 0,13$	2,21	$2,18 \pm 0,07$
	3,05		2,19	
	3,18		2,15	
	3,16		2,20	
	3,21		2,17	
Спирт этиловый 40 %	3,81	$3,81 \pm 0,13$	2,75	$2,73 \pm 0,05$
	3,84		2,81	
	3,75		2,69	
	3,79		2,72	
	3,84		2,75	
Спирт этиловый 70 %	4,11	$4,24 \pm 0,15$	3,01	$3,22 \pm 0,08$
	4,10		3,21	
	4,31		3,30	
	4,40		3,10	
	4,12		3,06	

Это указывает на то, что при экстрагировании 70% этиловым спиртом извлекается больше внутреннего сока, что будет способствовать более эффективному процессу экстракции.

3.1.2 Качественный анализ основных групп биологически активных веществ кукурузы столбиков с рыльцами

Предварительное обнаружение БАВ в ЛРС проводили с помощью общепринятых качественных реакций в извлечениях, полученных согласно

методикам, описанным в разделе 2. Полученные результаты приведены в таблице 3.4.

Таблица 3.4

**Качественный анализ основных групп биологически активных веществ
в сырье**

Группа БАВ	Реакция обнаружения	Эффект реакции	Результаты
1	2	3	4
Флавоноиды	Цианидиновая реакция	красно-оранжевое окрашивание	+
	Реакция из алюминия хлоридом	лимонно-желтое окрашивание	+
Дубильные вещества	Реакции осаждения: с 1 % водным р-м желатина	осадок, помутнение	+
	Реакция с 1% р-м железо-аммонийных квасцов	образование красно-зеленого окрашивания	+
	Реакция с бромной водой	осадок	+
Аминокислоты	Реакция с 0,1% р-м нингидрина	сине-фиолетовая окрашивание	+
	Лактоновый тест	ярко-желтая окраска	-
Кумарины	Реакция азосоединения	красное окрашивание	-
Сапонины	Проба на пенообразование	образование пены	+
	Реакция с 10% р-м свинца ацетата	образование белого осадка	+
Полисахариды	Спиртовое осаждение	белый аморфный осадок	+
Алкалоиды	Реакції осадження з реакт-м Вагнера, реакт-м Драгендорфа,	утворення осадів	-

Продолж. табл. 3.4

1	2	3	4
Антраценпроизводные	Реакция со щёлочью	окраска аммиачного слоя	–
	Сублимация	красная или фиолетовая окраска	–

Примечания: «-» – отсутствие реакции

«+» – наличие реакции

В результате качественного анализа установлено наличие в столбиках с рыльцами кукурузы флавоноидов, дубильных веществ, аминокислот, сапонинов и полисахаридов.

Качественный состав флавоноидов изучали методом тонкослойной хроматографии (ТСХ), исследуя хлороформную, этилацетатную и бутанольную фракции спирто-водного извлечения в системе бутанол-уксусная кислота-вода (БУВ) 4: 1: 5. В результате исследования установлено, что пятна.

После обработки хроматограммы 2 % раствором хлорида алюминия в 95% этиловом спирте и просмотре в УФ-свете на хроматограмме обнаружены 2 пятна желтого цвета, одно из которых из $R_f = 0,89 \pm 0,01$ совпадает со стандартом лютеолина. (рис. 3.2).

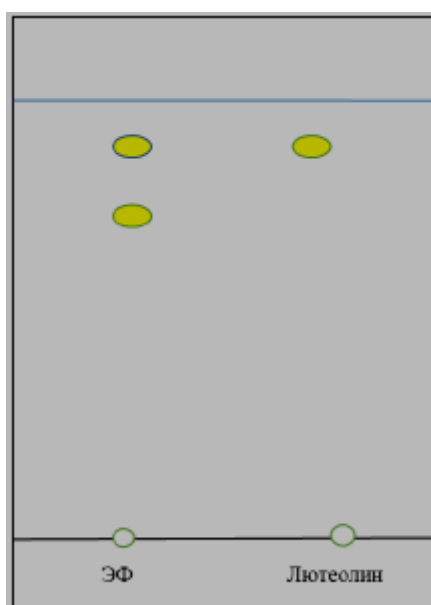


Рис. 3.2 Тонкослойная хроматография в системе БУВ (4:1:5); ЭФ-этилацетатная фракция

Определения содержания флавоноидов методом дифференциальной спектрофотометрии, основанной на реакции комплексообразования флавоноидов с хлоридом алюминия, описаны в разделе 2.

Оптическую плотность исследуемого раствора измеряли в спектрофотометре при длине волны 399 нм в кювете с толщиной стенок 10 мм. Полученные спектры продуктов реакции суммы флавоноидов представлены на рисунке 3.3.

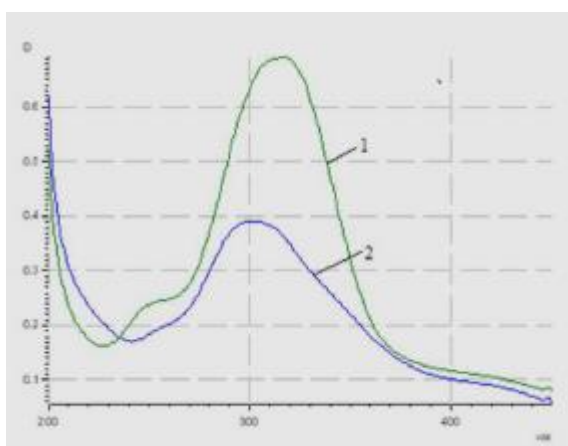


Рис. 3.3 УФ-спектр поглощения спиртовых изъятий в столбиках с рыльцами кукурузы и 0,001 % раствора СФЗ лютеолина после реакции с реактивом алюминия хлорида ($n=5$, $P=95\%$)

Результаты статистической обработки данных параллельных измерений показали, что содержание флавоноидов в пересчете на лютеолин в столбиках с рыльцами кукурузы. $0,410 \pm 0,035\%$ (табл. 3.5).

Таблица 3.5

Метрологические характеристики

f	X_{cp}	S^2	S	P	t (P,f)	ΔX	$\varepsilon, \%$
4	0,41	$6,3 \cdot 10^{-3}$	0,025	0,95	2,78	0,035	8,5

3.2 Разработка технологии сухого экстракта кукурузы столбиков с рыльцами с использованием ультразвука

Несмотря на разнообразие методов экстракции, каждый из них имеет свои преимущества и недостатки. Одним из перспективных методов является использование ультразвукового воздействия в процессе экстракции.

Для изучения эффективности извлечения флавоноидов из столбиков с рыльцами кукурузы из условий проведения процесса экстракции получали спирто-водное извлечение, варьируя значениями следующих факторов:

- степень измельчения,
- время экстрагирования,
- концентрация этанола в экстрагенте,
- соотношение сырье: экстрагент,
- температурный режим.

Спиртоводное извлечение получали по следующей методике: в колбу помещали 1,0 г (точная навеска) сырья, измельченного до определенного размера частиц, добавляли 30 мл экстрагента и экстрагировали в течение 30 мин при температуре 60°C на УЗ бане. При этом в каждой серии опытов изменяли значение только одного из факторов, оставляя неизменными значения других.

В качестве экстрагента был использован этиловый спирт следующих концентраций: 30, 70, 85, 96%. Для изучения влияния степени измельчения растительного материала на выход суммы флавоноидов сырье подвергалось измельчению в частицы, проходящие сквозь сито с диаметром отверстий 0,5; 1,0 и 2,0 мм.

Проведено изучение зависимости выхода флавоноидов от соотношения сырья и экстрагента с гидромодулем 1:10, 1:20, 1:30.

Для интенсификации процессов перехода биологически активных веществ из растительного сырья необходимо учитывать фактор температуры и время экстрагирования. Время УЗ экстракции составляло 10, 20 и 30 мин. В извлечениях определяли содержание флавоноидов в пересчете на лютеолин в соответствии с разделом 2.

Результаты эксперимента представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6

Зависимость полноты извлечения суммы флавоноидов из столбиков с рыльцами кукурузы от условий экстракции

Параметры экстрагирования	Значение параметра	Содержимое суммы флавоноидов, %
Концентрация этилового спирта, %	30	0,235 ± 0,001
	70	0,338 ± 0,003
	85	0,164 ± 0,002
	96	0,196 ± 0,001
Размер частиц сырья, мм	2	0,258 ± 0,004
	1	0,338 ± 0,003
	0,5	0,248 ± 0,008
Время УЗ экстракции, мин	10	0,180 ± 0,001
	20	0,230 ± 0,001
	30	0,338 ± 0,003
Соотношение сырья: экстрагент	1:10	0,279 ± 0,004
	1:20	0,338 ± 0,003
	1:30	0,330 ± 0,002
Температура УЗ бани, °С	20	0,231 ± 0,003
	40	0,240 ± 0,001
	60	0,338 ± 0,003

Установлено, что наиболее эффективное экстрагирование флавоноидов происходит при следующих режимах экстракции: экстрагент – 70% этиловый спирт; степень измельчения сырья – 1 мм, время УЗ – 30 мин, соотношение сырья и экстрагента – 1:20, температура УЗ бани – 60 °С.

Подготовку производства выполняют согласно промышленным условиям в соответствии с операционными процедурами и технологическими инструкциями. Сырье и вспомогательные вещества хранят на складах на поддонах или стеллажах в соответствии с требованиями Правил пожарной безопасности для предприятий по производству лекарственных средств (рис. 3.4).

Стадия 1. Подготовка сырья и экстрагента. Для использования в производстве сырье должно соответствовать всем показателям МКК и пройти предварительный контроль отдела контроля качества. При необходимости сырье измельчают с помощью мельниц (дезмембраторы, дезинеграторы), просеивают и отвешивают. Воду очищенную и этиловый спирт отмеряют, учитывая коэффициент водопоглощения.

Стадия 2. Экстрагирование. Общее количество экстрагента заливается в ультразвуковую установку с растительным сырьем, нагревается до 60 °С и настаивается в течение 30 мин.

Стадия 3. Декантация, фильтрация. Декантацию полученного спиртового экстракта производят в сборнике, оборудованном оболочкой для охлаждения. Экстракт декантируют при температуре 5–8 °С в течение 48 ч для получения прозрачной жидкости. Отстоявшуюся в сборнике вытяжку с помощью насоса подают в печать–фильтр и фильтруют над избыточным давлением (фильтрующий материал капрон или бязь) в сборник.



Рис. 3.4 Технологическая схема производства сухого экстракта в условиях аптеки

Стадия 4. Сгущение вытяжки. Упаривают вытяжку в роторном испарителе при температуре 60 °С и глубине вакуума 700 ± 10 мм. рт. ст.

Упаривание проводят до получения концентрата с влажностью не более 25 %, затем полученный концентрат передают на стадию сушки экстракта.

Стадия 5. Сушка экстракта. Сушка сгущенной вытяжки происходит в сушильном шкафу при температуре не выше 60 °С. Сухой экстракт измельчали до размера частиц 0,5 – 1,0 мм. Полученный сухой экстракт измельчают с помощью мельницы и передают на стадии фасовки и упаковки экстракта.

Стадия 6-7. Фасовка, упаковка и маркировка готовой продукции. Операцию фасовки и упаковки сухого экстракта выполняют на автоматах для фасовки и упаковки и на упаковочном столе. Контроль качества готовой продукции осуществляют согласно МКК в лабораторном отделе контроля качества.

3.3 Определение показателей качества сухого экстракта столбиков с рыльцами кукурузы

Для контроля качества разработанного сухого экстракта придерживались рекомендаций и методик, которые приведены в ГФУ 2.1 (п. 2.8.17, с. 115) для сухих экстрактов [39]. Исследования проводили на 5 сериях полученного сухого экстракта [41, 42].

Качество разработанного сухого экстракта контролировали по следующим показателям [43, 44]:

- внешний вид;
- потеря в массе при высушивании;
- идентификация;
- количественное определение.

Для подтверждения подлинности сухого экстракта при наличии флавоноидов использовали метод ТСХ на пластинах Sorbfil. Этилацетатную фракцию извлечения хроматографировали в системе: н-бутанол – уксусная кислота – вода (4: 1: 5) и после этого пластинки обрабатывали 2 % раствором

алюминия хлорида в этиловом спирте. Содержимое суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин определяли в соответствии с методикой, описанной в разделе 2 [45, 46, 47, 48, 49].

Характеристика наработанных серий сухого экстракта столбиков с рыльцами кукурузы приведена в таблице 3.7.

Таблица 3.7

Характеристика исследуемых серий сухого экстракта столбиков с рыльцами кукурузы

Показатель, размерность	Номер образца				
	1	2	3	4	5
Влагосодержание, %	3,50±0,14	2,90±0,12	3,54±0,15	3,22±0,11	3,06±0,13
Содержимое флавоноидов в сухом экстракте, %	2,28±0,09	2,49±0,11	2,52±0,10	2,41±0,07	2,35±0,05
Выход флавоноидов, %	90,70±2,1 0	95,45±3,4 5	93,60±2,7 5	95,15±3,1 2	96,87±2,47
ТСХ Количество пятен и Rf	два пятна Rf – 0,91; 0,73	два пятна Rf – 0,90; 0,70	два пятна Rf – 0,90; 0,72	два пятна Rf – 0,89; 0,71	два пятна Rf – 0,91; 0,72

Внешний вид разработанного сухого экстракта. Полученный сухой экстракт – аморфный порошок красно-коричневого цвета размером частиц от 0,1 до 0,5 мм. Запах специфичен. Вкус горьковато-сладкий.

Испытание потери в массе при высушивании

Потерю массы при высушивании определяли с помощью анализатора влаги Sartorius MA150C (Германия). Проведенные исследования по определению влагосодержания сухого экстракта показали соответствие общей статьи ГФУ – 3,24±0,31 %.

Полученные данные представлены в табл. 3.8. На основании полученных данных было предложено ввести в технологическую инструкцию и проект МКК на сухой экстракт требования к потере в массе при высушивании не более 4,5 %.

По проведенным исследованиям в табл. 3.8 приведены показатели и данные контроля качества разработанного сухого экстракта.

Таблица 3.8

**Спецификация к проекту МКЯ на разработанный сухой экстракт
столбиков с рыльцами кукурузы**

Параметр	Допустимый предел	Метод контроля
1	2	3
Описание	Аморфный порошок красно-коричневого цвета размером частиц от 0,1 до 0,5 мм. Запах специфичен. Вкус горьковато-сладкий. 	По п. 1 проекта МКК. Визуально, органолептически
Идентификация <i>Флавоноиды</i>	Метод ТСХ в системе н-бутанол уксусная кислота – вода (4:1:5), пластинки Sorbfil. После обработки платинок 2% раствором алюминия хлорида в этиловом спирте обнаружено пятно желтого цвета с $R_f = 0.89 \pm 0,01$ (Совпадающее с окраской и значением со стандартом лютеолина)	По п. 2 проекта МКК. Визуально
Испытание		
Потеря в массе при высушивании	Не больше 4,5 %	По п. 3 проекта МКК, ГФУ, 2.2.32
Масса содержимого упаковки: экстракта в пакетах полиэтиленовых	$10,15 \pm 0,66$	По п. 4 проекта МКК

Продолж. табл. 3.8

1	2	3
Количественное определение <i>Содержание флавоноидов в пересчете на лютеолин</i>	Не менее 2 % в пересчете на лютеолин	По п. 5 проекта МКК
Упаковка	10,0 г сухого экстракта в воздухонепроницаемых контейнерах	По п. 6 проекта МКК
Маркировка	Согласно оригиналу-макету упаковки	По п. 7 проекта МКК
Хранение	В оригинальной упаковке при температуре не превышающей 25 °С	По п. 8 проекта МКК
Срок годности	1 год	По п. 9 проекта МКК

Выводы к разделу 3

1. Товароведческий анализ образцов сырья показал, что по числовым показателям сырье отвечает требованиям нормативной документации. Таким образом, исследованное сырье признано доброкачественным.

2. Определены основные технологические параметры лекарственного растительного сырья, подтвердившие, что ЛРС характеризуется низкими значениями удельной, объемной и насыпной массы и высокими значениями пористости, разности, свободного объема слоя сырья.

3. Проведенным фитохимическим анализом показано наличие флавоноидов, сапонинов, полисахаридов, дубильных веществ и аминокислот в столбиках с рыльцами кукурузы. Методом ТСХ были идентифицированы флавоноиды (лютеолин).

4. Проведено количественное определение суммы флавоноидов методом дифференциальной спектрофотометрии в УФ области в сырье в пересчете на лютеолин.

5. Разработана технология производства сухого экстракта столбиков с рыльцами кукурузы в условиях аптеки.

6. Определены показатели качества и разработана спецификация к технологической инструкции и проекту МКК на сухой экстракт.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Проведен анализ и обобщение литературных данных по применению препаратов столбиков с рыльцами кукурузы.
2. Определены главные технологические характеристики лекарственного растительного сырья.
3. Проведен фитохимический анализ, количественное определение суммы флавоноидов методом дифференциальной спектрофотометрии в УФ области в сырье в пересчете на лютеолин.
4. Разработана технология производства сухого экстракта столбиков с рыльцами кукурузы в условиях аптеки.
5. Определены показатели качества и разработана спецификация к технологической инструкции и проекту МКК на сухой экстракт.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Adewuyi, Y. G. Sonochemistry: environmental science and engineering applications. Y. G. Adewuyi. *Industrial & Engineering Chemistry Research*. 2011. Vol. 40. № 22. P. 4681–4715.
2. Bai, H. Protective effect of maize silks (*Maydis stigma*) ethanol extract on radiation-induced oxidative stress in mice. H. Bai, C. Hai, M. Xi, X. Liang, R. Liu. *Plant foods for human nutrition*. 2012. Vol. 65. № 3. P. 271–276.
3. Cheng, Q. Neurotrophic and neuroprotective actions of *Achyranthes bidentata* polypeptides on cultured dorsal root ganglia of rats and on crushed common peroneal nerve of rabbits. Q. Cheng, Y. Yuan, C. Sun, X. Gu, Z. Cao, F. Ding. *Neuroscience letters*. 2014. Vol. 562. P. 7–12.
4. Kaur, D. Corn Silk: A Riview On Botanical And Harmacological Considerations. D. Kaur, K. Divneet, C. Anuja, A. Poonam. *European Journal Of Biomedical And Pharmaceutical Sciences*. 2014. Vol. 5. P. 554–572.
5. Дворникова, Л. Г. Изучение состава фенольных соединений столбиков с рыльцами кукурузы, заготовленных на Алтае. Л. Г. Дворникова, В. Ф. Турецкова. *Химия растительного сырья*. 2013. № 2.
6. Шретер, А. И. Правила сбора и сушки лекарственных растений:(Сборник инструкций). А. И. Шретер. *Медицина*, 2015. С. 325
7. Карпюк, У. В. Скрининговые исследования содержания дубильных веществ в надземных органах кукурузы обыкновенной. У. В. Карпюк, В. С. Кисличенко, , I. С. Чолак, О. I. Ємельянова. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2015. № 3. С. 44–47.
8. Сампиев, А. М. Исследование полисахаридов кукурузных рылец. А. М. Сампиев, Е. Б. Никифорова. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016. № 1–2. С. 96–99.
9. Ren, S.–C. Isolation and identification of two novel flavone glycosides from corn silk (*Stigma maydis*). S.–C. Ren, Z.–L. Liu, X.–L. Ding *Journal of Medicinal Plants Research*. 2019. Vol. 3. № 12. P. 1009–1015.

10. Ren, S.–C. Isolation of flavonoids in corn silk and their chemical structure identification [J]S.–C. Ren, X.–L. Ding. Journal of Henan University of Technology (Natural Science Edition). 2017. Vol. 4.
11. Zhang, H. Study on the chemical constituents of flavones from corn silk. H. Zhang, D. Xu. Zhong yao cai Zhongyaocai Journal of Chinese medicinal materials. 2017. Vol. 30. № 2. P. 164–166.
12. Монографии ВОЗ о лекарственных растениях, широко используемых в Новых независимых государствах (ННГ) Всемирная организация здравоохранения. 2011.
13. Hasanudin, K. Corn silk (*Stigma maydis*) in healthcare: a phytochemical and pharmacological review K. Hasanudin, P. Hashim, S. Mustafa Molecules. 2012. Vol. 17. № 8. P. 9697–9715.
14. Kaur, D. Corn Silk: A Riview On Botanical And Harmacological Considerations. D. Kaur, K. Divneet, C. Anuja, A. Poonam. European Journal Of Biomedical And Pharmaceutical Sciences. 2014. Vol. 5. P. 554–572.
15. Du, J. Studies on Antipyretic Choleric Effect and Acute Toxicity of stigma maydis polysaccharide [J] J. Du, Q.–T. Xu. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research. 2017. Vol. 1.
16. Guardia, T. Anti–inflammatory properties of plant flavonoids. Effects of rutin, quercetin and hesperidin on adjuvant arthritis in rat T. Guardia, A. E. Rotelli, A. O. Juarez, L. E. Pelzer II farmaco. 2011. Vol. 56. № 9. P. 683–687.
17. Guo, J. The effects of corn silk on glycaemic metabolism J. Guo, T. Liu, L. Han, Y. Liu. Nutrition & metabolism. 2019. Vol. 6. № 1. P. 47.
18. Hafez, M. M. Hepato–protective effect of rutin via IL–6/STAT3 pathway in CCl₄–induced hepatotoxicity in rats M. M. Hafez, N. O. Al–Harbi, A. R. Al–Hoshani et al. Biological research. 2015. Vol. 48. № 1. P. 30.
19. Han, Y. Rutin has therapeutic effect on septic arthritis caused by *Candida albicans* Y. Han International immunopharmacology. 2019. Vol. 9. № 2. P. 207–211.

20. Hasanudin, K. Corn silk (*Stigma maydis*) in healthcare: a phytochemical and pharmacological review K. Hasanudin, P. Hashim, S. Mustafa *Molecules*. 2012. Vol. 17. № 8. P. 9697–9715.
21. Халитова, Э. Ш. Исследование процесса извлечения экстрактивных веществ из растительного сырья. Э. Ш. Халитова и др. 2015.
22. Хмелев, В. Н. Применение ультразвука высокой интенсивности в промышленности. В. Н. Хмелев, А. Н. Сливин, Р. В. Барсуков, С. Н. Цыганок, А. В. Шалунов, Изд-во АлтГТУ, 2012. С.171.
23. Попова, Н. В. Повышение эффективности экстракции биологически активных веществ из растительного сырья методом ультразвукового воздействия Н. В. Попова, И. Ю. Потороко. *Вестник Южно–Уральского государственного университета. Серия: Пищевые и биотехнологии*. 2018. Т. 6. № 1.
24. Потороко, И. Ю. Перспективы использования ультразвукового воздействия в технологии экстракционных процессов. И. Ю. Потороко, И. В. Калинина. *Вестник Южно–Уральского государственного университета. Серия: Пищевые и биотехнологии*. 2014. Т. 2. № 1.
25. Сампиев, А. М. Исследование полисахаридов кукурузных рылец А. М. Сампиев, Е. Б. Никифорова. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016. № 1–2. С. 96–99.
26. Mason, T. *Applied Sonochemistry: Uses of Power Ultrasound in* T. Mason, J. Lorimer *Chemistry*. 2012.
27. Suslick, K. S. The chemical effects of ultrasound K. S. Suslick *Scientific American*. 2012. Vol. 260. № 2. P. 80–86.
28. Vardanega, R. Intensification of bioactive compounds extraction from medicinal plants using ultrasonic irradiation. R. Vardanega, D. T. Santos, M. A. A. Meireles. *Pharmacognosy reviews*. 2014. Vol. 8. № 16. P. 88.
29. Niture, N. T. Anti-hyperglycemic activity of rutin in streptozotocin-induced diabetic rats: an effect mediated through cytokines, antioxidants and lipid

biomarkers. N. T. Niture, A. A. Ansari, S. R. Naik. NISCAIR–CSIR. 2014. Vol. 52. № 7. P. 720–727.

30. Thompson, L. Sonochemistry: science and engineering. L. Thompson, L. Doraiswamy. *Industrial & Engineering Chemistry Research*. 2012. Vol. 38. № 4. P. 1215–1249.

31. Shirsath, S. Intensification of extraction of natural products using ultrasonic irradiations—A review of current status S. Shirsath, S. Sonawane, P. Gogate. *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*. 2012. Vol. 53. P. 10–23.

32. Zhang, H.–F. Ultrasonic–assisted extraction of epimedin C from fresh leaves of *Epimedium* and extraction mechanism H.–F. Zhang, X.–H. Yang, L.–D. Zhao, Y. Wang. *Innovative food science & emerging technologies*. 2009. Vol. 10. № 1. – P. 54–60.

33. Zhang, Q.–A. Response surface optimization of ultrasound–assisted oil extraction from autoclaved almond powder Q.–A. Zhang et al *Food Chemistry*. 2019. Vol. 116. № 2. P. 513–518.

Vinatoru, M. An overview of the ultrasonically assisted extraction of bioactive principles from herbs. M. Vinatoru. *Ultrasonics sonochemistry*. 2011. Vol. 8. № P. 303–313.

34. Vilku, K. Ultrasonic recovery and modification of food ingredients K. Vilku, R. Manasseh, R. Mawson, M. Ashokkumar. *Ultrasound technologies for food and bioprocessing* Springer, 2011. C. 345–368.

35. Коничев, А. С. Традиционные и современные методы экстракции биологически активных веществ из растительного сырья: перспективы, достоинства, недостатки. А. С. Коничев, П. В. Баурин, Н. Н. Федоровский и др. *Вестник Московского государственного областного университета. Серия: Естественные науки*. 2011. № 3. С. 49–54.

36. Мичник, О. Ю. Методы получения сухих экстрактов из лекарственного растительного сырья. О. Ю. Мичник. *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб.*

научных тр. Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений, Москва, Пятигорская гос. фарм. акад. Пятигорск, 2014. Вып. 59. С. 101–102.

37. Державна Фармакопея України. Доповнення 1. ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. 360 с.

38. 25. Державна Фармакопея України : в 3 т. ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.

39. 26. Державна Фармакопея України : в 3 т. ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.

40. Chemat, F. Ultrasound assisted extraction of food and natural products. Mechanisms, techniques, combinations, protocols and applications. A review. F. Chemat, N. Rombaut, A.–G. Sicaire et al. Ultrasonics sonochemistry. 2017. Vol. 34. P. 540–560.

41. Chou, C.–C. Quercetin–mediated cell cycle arrest and apoptosis involving activation of a caspase cascade through the mitochondrial pathway in human breast cancer MCF–7 cells C.–C. Chou et al Archives of pharmacal research. – 2010. Vol. 33. № 8. P. 1181–1191.

42. Colombo R, Ferron L, Papetti A. Colored Corn: An Up–Date on Metabolites Extraction, Health Implication, and Potential Use. Molecules. 2021 Jan 2;26(1):199. doi: 10.3390/molecules26010199. PMID: 33401767; PMCID: PMC7796034.

43. Bichot A, Lerosty M, Geirnaert L, Méchin V, Carrère H, Bernet N, Delgenès JP, García–Bernet D. Soft Microwave Pretreatment to Extract *P*–Hydroxycinnamic

- Acids from Grass Stalks. *Molecules*. 2019 Oct 28;24(21):3885. doi: 10.3390/molecules24213885. PMID: 31661930; PMCID: PMC6864740.
44. Cristianini M, Guillén Sánchez JS. Extraction of bioactive compounds from purple corn using emerging technologies: A review. *J Food Sci*. 2020 Apr;85(4):862–869. doi: 10.1111/1750-3841.15074. Epub 2020 Apr 1. PMID: 32237090.
45. Ali RF, El-Anany AM. Stabilization of Neem Oil Biodiesel with Corn Silk Extract during Long-term Storage. *J Oleo Sci*. 2017 Feb 1;66(2):133–145. doi: 10.5650/jos.ess16146. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28100884.
46. Singh S, Kariyat RR. Exposure to polyphenol-rich purple corn pericarp extract restricts fall armyworm (*Spodoptera frugiperda*) growth. *Plant Signal Behav*. 2020 Sep 1;15(9):1784545. doi: 10.1080/15592324.2020.1784545. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32580616.
47. Huynh MP, Bernklau EJ, Coudron TA, Shelby KS, Bjostad LB, Hibbard BE. Characterization of Corn Root Factors to Improve Artificial Diet for Western Corn Rootworm (Coleoptera: Chrysomelidae) Larvae. *J Insect Sci*. 2019 Mar 1;19(2):20. doi: 10.1093/jisesa/iez030. PMID: 30953583; PMCID: PMC6451652.
48. Baiz AA, Ahmadi H, Shariatmadari F, Karimi Torshizi MA. A Gaussian process regression model to predict energy contents of corn for poultry. *Poult Sci*. 2020 Nov;99(11):5838–5843. doi: 10.1016/j.psj.2020.07.044. Epub 2020 Aug 18. PMID: 33142501; PMCID: PMC7647822.
49. Timm NDS, Ramos AH, Ferreira CD, Biduski B, Eicholz ED, Oliveira M. Effects of drying temperature and genotype on morphology and technological, thermal, and pasting properties of corn starch. *Int J Biol Macromol*. 2020 Dec 15;165(Pt A):354–364. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.09.197. Epub 2020 Sep 28. PMID: 33002531.

Ф А 2.2.1-32-366

Национальный фармацевтический университет

Факультет по подготовке иностранных граждан
Кафедра аптечной технологии лекарств

Уровень высшего образования магистр

Специальность 226 Фармация, промышленная фармация
Образовательная программа Фармация

УТВЕРЖДАЮ
Заведующая кафедрой
аптечной технологии
лекарств

Лилия ВИШНЕВСКАЯ
“ 18 ” июня 2021 года

ЗАДАНИЕ
НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ
СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

Фатимы Эззахры ШАБЫ

1. Тема квалификационной работы: «Разработка состава сухого экстракта для лечения в урологии», руководитель квалификационной работы: Илона КОНОВАЛЕНКО, докт. фил., утвержденный приказом НФаУ от “17” февраля 2022 года № 76
2. Срок подачи соискателем высшего образования квалификационной работы: апрель 2022 г.
3. Исходящие данные к квалификационной работе: Предложен состав и технология сухого экстракта столбиков с рыльцами кукурузы для лечения мочекаменной болезни.
4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо разработать):
 - провести анализ и обобщение литературных данных по использованию препаратов на основе столбиков с рыльцами кукурузы;
 - изучить влияние фармацевтических факторов на интенсификацию процесса экстрагирования биологически активных веществ из столбиков с рыльцами кукурузы;
 - разработать рациональную технологию сухого экстракта столбиков с рыльцами кукурузы;
 - провести физико–химические исследования разработанного сухого экстракта;
 - провести спецификацию к проекту методов контроля качества разработанного сухого

экстракта столбиков с рыльцами кукурузы.

5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):
таблиц – 10 , рисунков – 7.

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		здание выдал	здание принял
1	Илона КОНОВАЛЕНКО, ассистент кафедры аптечной технологии лекарств	18.06.2021	18.06.2021
2	Илона КОНОВАЛЕНКО, ассистент кафедры аптечной технологии лекарств	28.06.2021	28.06.2021
3	Илона КОНОВАЛЕНКО, ассистент кафедры аптечной технологии лекарств	17.01.2022	17.01.2022

7. Дата выдачи задания: « 18 » июня 2021 года.

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

№ з/п	Название этапов квалификационной работы	Срок выполнения этапов квалификационной работы	Примечание
1	Выбор темы	июнь 2021 г.	выполнено
2	Анализ литературных источников	июнь 2021 г.	выполнено
3	Проведение экспериментальных исследований	январь-февраль 2022 г.	выполнено
4	Оформление работы	март 2022 г.	выполнено
5	Предоставление готовой работы в комиссию	апрель 2022 г.	выполнено

Соискатель высшего образования

_____ Фатима Эззахра ШАБА

Руководитель квалификационной работы

_____ Илона КОНОВАЛЕНКО

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 76

По Національному фармацевтичному університету

від 17 лютого 2022 року

1. нижченаведеним студентам 5-го курсу 2021-2022 навчального року, навчання за освітньо-кваліфікаційним рівнем «магістр», галузь знань 22 охорона здоров'я, спеціальності 226 – фармація, промислова фармація освітня програма – фармація, денна форма навчання (термін навчання 4 роки 10 місяців), які навчаються за контрактом, затвердити теми магістерських робіт:

№ з/п	Прізвище студента	Тема магістерської роботи	Посада, прізвище та ініціали керівника	Рецензент магістерської роботи
по кафедрі аптечної технології ліків				
1.	Шаба Фатіма Еззахра	Розробка складу сухого екстракту для лікування в урології Development of the dry extract composition for treatment in urology	ас. Коноваленко І.С.	доц. Юр'єва Г.Б.

Підстава: подання декана, згода ректора.

Ректор

Вірно. Секретар



ОТЗЫВ

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

Фатимы Эззахры ШАБЫ

на тему: «Разработка состава сухого экстракта для лечения в урологии».

Актуальность темы. Большое значение для развития и внедрения в фармацевтическую и медицинскую практику фитотерапевтического метода лечения имеет разработка и исследование новых растительных препаратов для лечения артериальной гипертензии.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. Во время работы соискатель высшего образования проанализировал данные литературы, разработал рациональный состав препарата на основе лекарственного растительного сырья, обосновал влияние параметров экстрагирования при получении водных подъемников разработанного сухого экстракта, освоил различные физические, физико-химические и фармакотехнологические методы исследований. экстракта и их стандартизацию.

Оценка работы. Квалификационная работа по объему теоретических и практических исследований полностью отвечает требованиям к оформлению квалификационных работ.

Общий вывод и рекомендации о допуске к защите. Квалификационная работа Фатимы Эззахры ШАБЫ может быть представлена к защите в Экзаменационную комиссию Национального фармацевтического университета на присвоение образовательно-квалификационного уровня магистра.

Научный руководитель
«12» апреля 2022 г.

Илона КОНОВАЛЕНКО

РЕЦЕНЗИЯ

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

Фатимы Эзахры ШАБЫ

на тему: «Разработка состава сухого экстракта для лечения в урологии».

Актуальность темы. Растущие требования современной терапии обуславливают поиск высокоэффективных и безопасных методов лечения заболеваний нарушений сердечно-сосудистой системы.

Теоретический уровень работы. Изучены физические, физико-химические и фармакотехнологические свойства лекарственного растительного сырья и сухого экстракта на его основе.

Предложения автора по теме исследования. Проведен качественный анализ биологически активных веществ и подтверждено наличие флавоноидов в пересчете на лютеолин.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. В ходе работы соискатель высшего образования проанализировал литературные данные, освоил физические, физико-химические, фармакотехнологические методы исследований, представляющих практический интерес.

Недостатки работы. По содержанию работы встречаются орфографические ошибки, технические ошибки.

Общий вывод и оценка работы. Квалификационная работа Фатимы Эзахры ШАБЫ может быть представлена к защите в Экзаменационную комиссию Национального фармацевтического университета на присвоение образовательно-квалификационного уровня магистра.

Рецензент _____

доц. Анна ЮРЬЕВА

«19» апреля 2022 г.

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

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 8_

«_27_» _квітня_ 2022_ року

м. Харків

онлайн-засідання кафедри

_____ аптечної технології ліків _____

(назва кафедри)

Голова: завідувачка кафедри, професор Вишневська Л. І.

Секретар: асистент кафедри Зуйкіна Є. В.

ПРИСУТНІ:

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

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

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

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

ВИСТУПИЛИ: Здобувачка вищої освіти групи Фм17(5,0д) і–15 спеціальності 226 Фармація, промислова фармація освітньої програми Фармація Фатіма Еззахра ШАБА – з доповіддю на тему «Розробка складу сухого екстракту для лікування в урології» (науковий керівник, ас. Коноваленко І. С.).

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова

Завідувачка кафедри, проф.

(підпис)

Лілія ВИШНЕВСЬКА

Секретар

асистент

(підпис)

Єлизавета ЗУЙКІНА

Ф А2.2.1-32-042

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Фатіма Еззахра ШАБА до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розробка складу сухого екстракту для лікування в урології».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Фатіма Еззахра ШАБА представила кваліфікаційну роботу, яка за об'ємом теоретичних і практичних досліджень повністю відповідає вимогам до оформлення кваліфікаційних робіт.

Керівник кваліфікаційної роботи

Ілона КОНОВАЛЕНКО

«12» квітня 2022 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Фатіма Еззахра ШАБА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Експертній комісії.

Завідувачка кафедри
аптечної технології ліків

Лілія ВИШНЕВСЬКА

«27» квітня 2022 року

Квалификационную работу защищено

в Экзаменационной комиссии

« ____ » июня 2022 г.

С оценкой _____

Председатель Экзаменационной комиссии,

доктор фармацевтических наук, профессор

_____ / Олег ШПИЧАК /