

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

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

**по теме: «РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И ИССЛЕДОВАНИЯ
ФИТОПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ»**

Выполнил: соискатель высшего образования
группы Фм17(5,0д) і–13
специальности 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы Фармация
Ашраф МУССАИ

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 на основе корней ахирантеса шероховатого для терапии мочекаменной болезни. Изучены физические, физико-химические и фармакотехнологические свойства исследуемого лекарственного растительного сырья. Проведен качественный анализ биологически активных веществ и подтверждено наличие в спиртовом извлечении сапонинов в пересчете на олеаноловую кислоту. Определены оптимальные параметры экстрагирования с использованием ультразвуковой экстракции с целью интенсификации извлечения сапонинов. Разработана блок-схема производства сухого экстракта корней ахирантеса шероховатого в условиях промышленного производства. Разработаны методы контроля качества исследуемого сухого экстракта. Работа изложена на 48 страницах, включает 9 таблиц, 13 рисунков, 53 источника литературы.

Ключевые слова: сухой экстракт, корни ахирантеса шероховатого, мочекаменная болезнь.

ANNOTATION

The composition and technology of the dry extract based on the *Achyranthes* roots for the treatment of urolithiasis are proposed. The physical, physicochemical and pharmacotechnological properties of the studied medicinal plant raw materials have been studied. A qualitative analysis of biologically active substances was performed and the presence of saponins in the alcoholic extract in terms of oleanolic acid was confirmed. The optimal extraction parameters using ultrasonic extraction to intensify saponin extraction were determined. The block scheme of production of a dry extract of *Achyranthes* roots in the conditions of industrial production is developed. Methods of quality control of the studied dry extract have been developed. The work is set out on 48 pages, includes 9 tables, 13 figures, 53 references.

Key words: dry extract, *Achyranthes* roots, urolithiasis.

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|--|----|
| ВСТУПЛЕНИЕ | 6 |
| РАЗДЕЛ I. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МОЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) | 9 |
| 1.1. Характеристика мочекаменной болезни | 9 |
| 1.2 Преимущества применения фитотерапии для лечения мочекаменной болезни | 18 |
| 1.3. Общая характеристика ахирантеса шероховатого (<i>Achyranthes bidentata</i> Blume)..... | 21 |
| 1.3.1 Фитохимическая характеристика ахирантеса шероховатого | 21 |
| Выводы к разделу 1..... | 24 |
| РАЗДЕЛ II. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 25 |
| 2.1. Объекты исследования | 25 |
| 2.2. Методы исследования | 25 |
| Выводы к разделу 2..... | 28 |
| РАЗДЕЛ III. ФИТОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ СУХОГО ЭКСТРАКТА АХИРАНТЕСА ШЕРОХОВАТОГО | 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 корней ахирантеса шероховатого. | 33 |
| 3.2 Изучение влияния различных факторов на процесс экстрагирования сапонинов из корней ахирантеса шероховатого | 38 |
| 3.3 Разработка технологии сухого экстракта корней ахирантеса шероховатого..... | 41 |
| 3.4 Определение показателей качества сухого экстракта корней ахирантеса шероховатого | 43 |

| | |
|--------------------------------|-----------|
| Выводы к разделу 3..... | 47 |
| ОБЩИЕ ВЫВОДЫ | 48 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 49 |
| 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; |
| МКБ | – мочекаменная болезнь; |
| МКК | – методы контроля качества; |
| СО | – стандартный образец; |
| СФ | – спектрофотометрия; |
| ТСХ | – тонкослойная хроматография; |
| НД | – нормативная документация; |

ВСТУПЛЕНИЕ

Актуальность темы. Лекарственные растения являются важным источником получения лекарственных препаратов (ЛП), применяемых в разных областях медицинской практики. Это объясняется тем, что растительные препараты обладают широким спектром фармакологической активности и, как правило, не проявляют побочных эффектов при рациональном применении. Все более актуальной проблемой является изучение лекарственных растений, которые издавна успешно используются при лечении различных заболеваний.

Кроме того, прием фитопрепаратов актуален при лечении ряда хронических заболеваний, терапия которых носит долгосрочный характер (язвенная болезнь желудка, мочекаменная болезнь, невриты, нарушения кровообращения, воспалительные процессы и др.) [1].

Одной из важных групп лекарственных веществ для лечения выше названных заболеваний является группа сапонинов, которые проявляют противовоспалительную, антибактериальную, анальгезирующую активность и уменьшают уровень Ph мочи.

Перспективным сырьем для лечения данной патологии с выраженной противовоспалительной и антибактериальной активностью является ахирантес шероховатый. Современные фармакологические исследования показали, что ахирантес шероховатый обладает многими важными видами биологической активности: противовоспалительная, антибактериальная, иммуномодулирующая, антиоксидантная, антиостеопорозная, нейропротекторная и др.

Медицинская практика требует внедрения новых и уникальных методов лечения, сочетающих в себе высокую эффективность, безопасность и доступность. Терапия лекарственным растительным сырьем – это вид лекарственной регулирующей терапии, отвечающей всем указанным требованиям. Целью фитотерапии есть влияние на процессы саморегуляции организма человека. Как правило, лечение фитотерапевтическими

препаратами исключает побочные эффекты, а их высокая терапевтическая активность подтверждена результатами фундаментальных исследований украинских и зарубежных фармакологов [2, 3].

В связи с вышеуказанным, мы обратили свое внимание на применение ахирантеса шероховатого в качестве сухого экстракта для лечения мочекаменной болезни так, как фитотерапевтические лекарства лишены аллергического или токсического действия вследствие использования природного несинтезированного вещества, а специфическая технология изготовления эффект [4].

Цель исследования. Разработка состава, технологии сухого экстракта на основе ахирантеса шероховатого и физико-химические исследования.

Задание исследования:

- провести анализ и обобщение литературных данных по этиологии и патогенезу мочекаменной болезни;
- провести фитодизайн по подбору лекарственного растительного сырья для лечения мочекаменной болезни;
- установить актуальность использования сырья ахирантеса шероховатого для обеспечения противовоспалительного и антимикробного действия при лечении мочекаменной болезни;
- разработать состав и рациональную технологию сухого экстракта на основе ахирантеса шероховатого;
- провести физико-химические исследования сухого экстракта ахирантеса шероховатого.

Предмет исследования. Органолептические, физико-химические, фармакотехнологические, инструментальные исследования состава сухого экстракта ахирантеса шероховатого.

Объекты исследования. Объектами исследования является лекарственное растительное сырье ахирантес шероховатый и изготовленный на его основе сухой экстракт.

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

Практическое значение полученных результатов. Обоснованы состав, технологию и исследованы показатели качества сухого экстракта ахирантеса шероховатого.

Элементы научных исследований. Впервые разработан состав, технология и исследованы показатели качества сухого экстракта ахирантеса шероховатого.

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 48 страницах. Работа иллюстрирована 9 таблицами и 13 рисунками. Список литературы содержит 51 источник литературы.

РАЗДЕЛ I

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Характеристика мочекаменной болезни

На сегодняшний день в Украине зарегистрировано более 160 тысяч больных мочекаменной болезнью (МКБ). Медико-социальное значение МКБ обусловлено тем, что у двух третей пациентов она развивается в возрасте от 20 до 50 лет и приводит к инвалидизации почти 20 % заболевших. Поэтому вопросам профилактики и лечения МКБ всегда отводится значимое место в клинической урологии.

В зависимости от уровня развития общества лекарственные средства в разное время отличались как по форме, так и по качеству, но их всегда использовали для лечения и профилактики различных заболеваний. Лекарство применяли с давних времен, и только на основании находок археологии, этнографии можно прийти к выводу о том, как все это было в те давние времена.

Во времена своего процветания арабская медицина изобиловала сложными рецептами лечения мочекаменной болезни. Одним из примеров является рецепт Авиценны, приведенный Г. Томсоном в 1875 году как образец курьезного средства лечения уrolитиаза: «Возьми равные части: пережженного стекла, пепел скорпиона, зайца, пепел от скорлупы яиц, петрушки, дикой моркови, семян. Добавь достаточное количество меда, чтобы получилась кашка» [5]. Безусловно, применение такого рецепта не было эффективным, однако растительные компоненты широко применяют и сегодня как мочегонные и антисептические средства.

Создание новых лекарственных средств является одним из направлений решения задачи адекватного лечения болезней с хроническим

течением, в том числе мочекаменной болезни, на основании рационального использования в схемах лечения, взвешенной терапевтической тактики на основе оценки эффективности, безопасности и стоимости лечения.

Многолетние исследования давно доказали ценность применения лекарственных растений в лечении многих патологических состояний. Наличие определенных преимуществ препаратов из лекарственных растений перед синтетическими лекарственными средствами – это широкий выбор терапевтически активных ингредиентов во лекарственных растениях, возможность их комбинированного использования, лучшая переносимость, что способствует широкому применению в клинической практике как дополнение к основному лечению. Основные преимущества растительных препаратов заключаются в отсутствии каких-либо существенных побочных эффектов [6]. Это позволяет применять их в течение длительного времени, что особенно важно в лечении больных мочекаменной болезнью. Мочекаменную болезнь можно отнести к хроническому заболеванию, подверженному рецидивам, которое нередко характеризуется агрессивным, обременительным течением, что влияет на качество жизни человека и может привести к инвалидизации больного. Актуальность социально-экономического и общего медицинского аспектов МКБ состоит в том, что эта болезнь является одной из наиболее распространенных в урологии и занимает второе место в структуре заболеваний после воспалительных неспецифических заболеваний почек и мочевых путей и встречается почти у 3 % населения. Факторы, влияющие на рост заболеваемости МКБ, бывают как экзогенного, так и эндогенного характера. Известно, что рост заболеваемости связан с влиянием на организм человека неблагоприятных факторов окружающей среды, особенностей современной жизни, разнообразных климатических, географических, жилищных,

профессиональных условий, наследственных факторов. Все перечисленные условия позволяют отнести данное заболевание к «болезням цивилизации». Причины и механизмы МКБ так и продолжают оставаться актуальной и нерешенной до конца проблемой. Воздействие экзогенных, эндогенных, генетических факторов, а также их разнообразное сочетание нарушает метаболические процессы организма, что сопровождается повышением уровня веществ, участвующих в формировании камня, нарушением баланса между ингибиторами кристаллообразования (ионы цитрата, магния, цинка, марганца, кобальта, гип., ксантин, неорганический пирофосфат, гликозаминогликаны, нефрокальцин, белок Тамма-Хорсвалла и др.) и промоторами (ионы кальция, мочевая кислота и др.). Даже в незначительном количестве ингибиторы угнетают кристаллизацию, при этом у подавляющего большинства больных МКБ они отсутствуют или содержатся в достаточно малых количествах. Так, если в нормальных условиях ионы магния связывают в моче до 40 % щавелевой кислоты, то их дефицит проявляется образованием кристаллов оксалата кальция. Безусловно, в развитии МКБ важную роль играют и другие факторы, связанные с инфекцией мочевых путей, патологическими изменениями их верхних отделов, что может привести к нарушению уро- и гемодинамики, устойчивому сдвигу рН мочи [7].

Таким образом, образование конкрементов в мочевыводящих путях – результат множественных, комплексных и взаимосвязанных процессов. Методы лечения больных МКБ можно разделить на две основные группы – оперативные и консервативные (рис. 1.1). Выбор метода зависит от общего состояния больного, возраста, клинического течения болезни, размера и локализации конкремента, анатомо-функционального состояния почек [8].

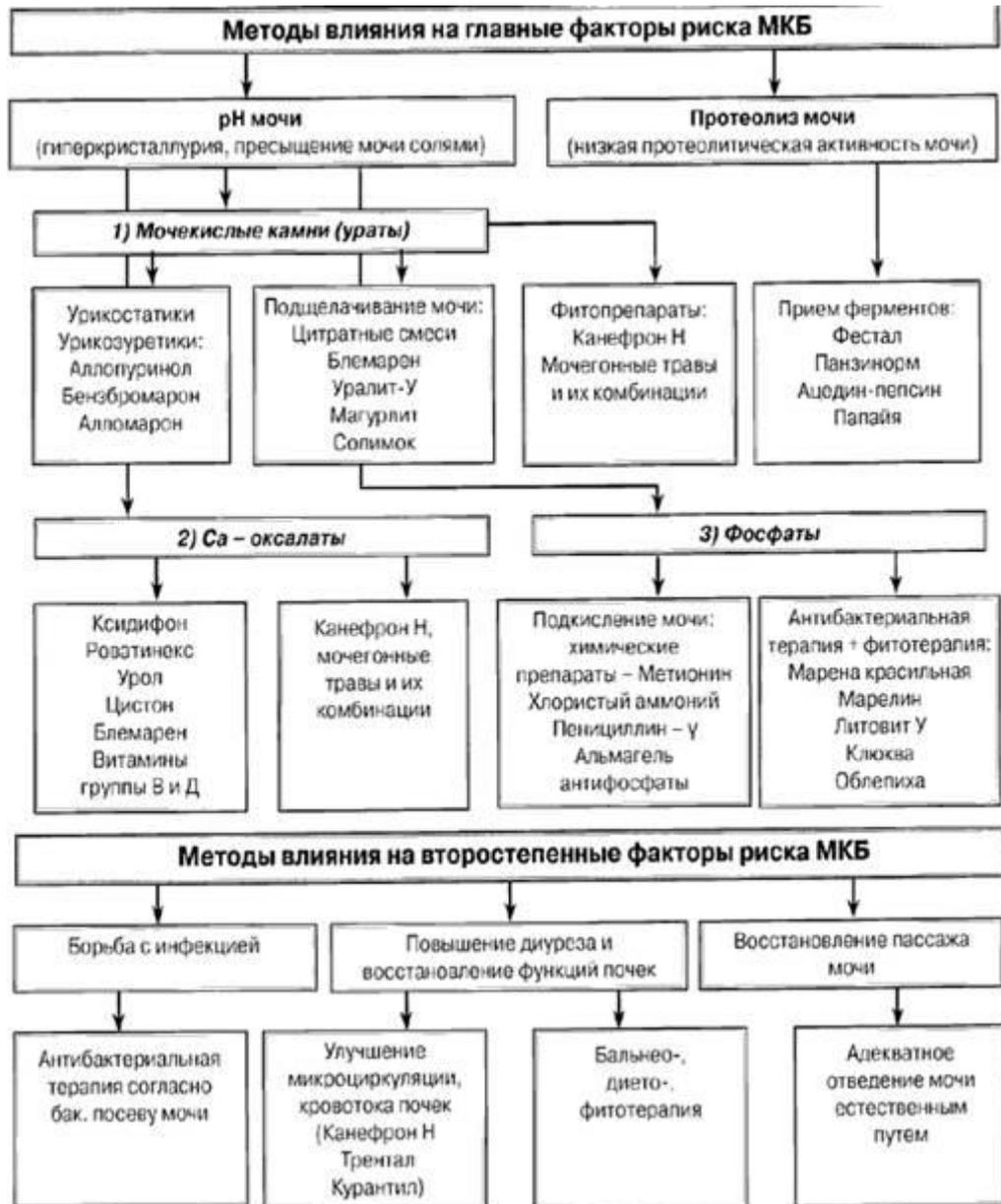


Рис. 1.1 Схема медикаментозного лечения мочекаменной болезни

Избавление от камня в настоящее время является основным в лечении пациентов с МКБ. Однако это лишь создает условия для улучшения уродинамики, коррекции воспалительного процесса в мочевых путях, поскольку избавление от камня не может оказывать положительное влияние на метаболические процессы, происходящие в организме больного. Поэтому ни ранняя диагностика, ни современные малоинвазивные методы лечения не избавляют больных МКБ от возможного повторного образования конкрементов. На этом фоне актуальное значение приобретает терапия,

направленная на предупреждение повторного камнеобразования после освобождения мочевых путей от конкремента или его фрагментов – метафилактика мочекаменной болезни.

Метафилактику (от лат. *meta* – за, позади, после, за чем–либо; *filasso* – сторожить, выставлять часовых) следует понимать как лечение после наступления болезни. Многочисленные метаболические нарушения при МКБ требуют применения различных лекарственных препаратов. В то же время, несмотря на постоянное расширение ассортимента синтетических лекарственных средств, значительное место в метафилактике занимают препараты растительного происхождения, которые имеют несомненные преимущества, а именно – непосредственное влияние на процесс камнеобразования, стабилизацию ионной силы мочи и ингибиторов камней, ускорение отхождения камней после успешного разрушения методом дистанционной литотрипсии возможность длительного применения без выраженных побочных эффектов [9]. Их эффективность применения подтверждена как временем, так и с помощью научно обоснованных методов. Пополнение ассортимента лекарственных средств, которые содержали в своем составе высокобиологические соединения растительного происхождения, является актуальной проблемой настоящего, поскольку спрос на них стремительно растет. Для проведения целей метафилактики МКБ на отечественном фармацевтическом рынке присутствуют комбинированные лекарственные препараты растительного происхождения, действие которых обусловлено биологически активными веществами, которые входят в их состав и оказывают спазмолитическое, антисептическое, противовоспалительное, мочегонное действие, а также способствуют выведению камней и их растворению (табл. 1.1) [10].

Таблица 1.1

**Сравнительная характеристика комбинированных фитопрепаратов для
лечения пациентов с мочекаменной болезнью**

| Лекарственный препарат | Фитокомпоненты препарата | Воздействие на pH мочи | Фармако-динамические особенности |
|------------------------|---|------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Фитолит | Спорыш обычный Зверобой обыкновенный Хвощ полевой | Ощелачивание | Спазмолитический Диуретический Противовоспалительный Анальгетический Антисептический Антимикробный |
| Фитолизин | Петрушка огородная Пырей ползучий Хвощ полевой Береза повисла Горец птичий Любисток лекарственный Лук репчатый Лажитник сенный Золотарник обыкновенный Эфирные масла | Не влияет | Спазмолитический Диуретический Противовоспалительный Анальгетический Литолитическое Бактериостатический |
| Канефрон® Н | Золототысячник обыкновенный Любисток лекарственный Розмарин лекарственный | Ощелачивание | Спазмолитический Вазодилатационный Диуретический Противовоспалительный Антимикробный Литолитическое Нефропротективный Антиоксидантный |
| Тринефрон– Здоровья | Золототысячник обыкновенный Любисток лекарственный Розмарин лекарственный | Ощелачивание | Спазмолитический Вазодилатационный Диуретический Противовоспалительный Антимикробный Литолитическое Нефропротективный Антиоксидантный |

Продолж. табл. 1.1

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|----------|---|-------------|--|
| Урохолум | Морковь дикая Горчак обыкновенный Ортосифон тычиночный Кукурузные столбики Бузина черная Хвощ полевой Хмель обыкновенный Береза повисла Зверобой обыкновенный Мята перечная | Не влияет | Спазмолитический Диуретический Противовоспалительный Антисептический Антимикробный Желчегонный |
| Уролесан | Морковь дикая Хмель обыкновенный Материнка обычная | Подкисление | Спазмолитический Диуретический Противовоспалительный Антибактериальный Желчегонный |
| Марелин | Марена красильная Хвощ полевой Золотарник обыкновенный | Подкисление | Спазмолитический Диуретический Противовоспалительный Альгетический Литолитическое |
| Цистон | Дидимокарпус стеблевой Камнеломка язычковая Марена сердцелистая Ахирантес шероховатый Смыкавец пленчатый Оносма прицветная Вернония пепляя | Не влияет | Диуретический Спазмолитический Антисептический Антимикробный Противовоспалительный Литолитическое |

Среди них особого внимания заслуживают препараты, содержащие полифенолы (флавоноиды, антоцианы, фенолкарбоновые кислоты

метаболиты кофейной кислоты – розмаринов и литоспермовых кислот, дубильные вещества кумарины и др.). Эти соединения достаточно распространены в растительном мире, хорошо изучены в химическом и фармакологическом отношении, но, несмотря на это, продолжаются интенсивные исследования по созданию новых поколений лекарственных средств на их основе. Наряду с ранее известными и широко применяемыми препаратами для лечения уролитиаза – ависан, марена красильная, цистон, фитоллизин, уролесан, цистенал – в последние годы появились новые, эффективность которых в лечении и профилактике повторного камнеобразования подтверждена результатами клинических исследований. Одним из комбинированных фитопрепаратов комплексного действия для лечения СКХ и воспалительных заболеваний мочевыводящих путей является Канефрон Н. В состав препарата входят фитокомпоненты: золототысячник, любисток и розмарин, активные вещества которых (горечи, фенолкарбоновые кислоты, эфирные масла, фталены, вызывают противовоспалительное, диуретическое, спазмолитическое, антимикробное, сосудорасширяющее, нефропротекторное и антиоксидантное действие. Экскреция органических фенолкарбоновых кислот, их глюкуронидованных и сульфатированных метаболитов с мочой приводит к изменению реакции мочи и как следствие к усилению выведения солей мочевой кислоты. При этом действие препарата специфическое и частично связано с его диуретической активностью. Значение рН мочи в слабощелочных интервалах (рН 6,2–6,8) обеспечивает коллоидное состояние мочи, что препятствует накоплению в мочевых путях кристаллов мочевой кислоты и формированию и росту конкрементов. При этом растворимость оксалатного камня возрастает с увеличением в его составе веделлита (кальций-оксалат-дигидрат) и, соответственно, снижается с увеличением в его составе вевеллита (кальций-оксалат-моногидрат) [11].

В настоящее время поиск и разработка новых лекарственных препаратов относится к числу наиболее сложных научных исследований,

практически они неотделимы от химии, биологии, физики и многих других смежных областей науки. Особое значение для создания нового лекарственного препарата в совместной работе химика и фармаколога после первичного скрининга ряда биологически активных веществ придается отбору из спектра изученных соединений наиболее перспективного образца. В исследованиях по разработке нового лекарственного препарата особое значение имеет адекватная дальнейшая оценка химической устойчивости, безопасности и фармакологической активности выбранного соединения. Одним из альтернативных путей улучшения фармакологических свойств отобранного соединения является создание комбинированного препарата, вновь синтезированного продукта с уже известными биологически активными соединениями, что требует детальных исследований по химической и фармакологической совместимости компонентов. Научные знания, полученные в результате исследований новых биологически активных соединений, комплексных лекарственных препаратов, расширяют представление о влиянии химической структуры на живой организм и стимулируют научный поиск новых более эффективных биологически активных веществ.

Научными сотрудниками ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ» разработан новый оригинальный комбинированный лекарственный препарат Фларосукцин в виде сиропа для лечения и метафилактики МКБ, который содержит суммарный растительный экстракт из травы астрагала серпоплодного, листьев березы, цветков липы и буферный сукцин. Комплексное влияние на физико-химическое состояние мочи оказывают цитраты, способствуя формированию высокорастворимых комплексов с кальцием, увеличивая тем самым ингибирующую активность мочи. При пероральном приеме цитратов натрия, калия и магния можно достичь дозозависимого очищения мочи, что будет способствовать повышению диссоциации, а также растворению солей мочевой кислоты. Работами Thomas J. и соавторов (1971) установлено, что в эксперименте аналогичное

влияние на развитие МКБ оказывают не только цитраты, но и сукцинаты, предупреждая развитие МКБ и желчнокаменной болезни, вызванные длительным введением этиленгликоля [12]. Янтарная кислота и ее соли используются при состояниях с пониженной иммунологической реактивностью. В основе лечебно-профилактических свойств янтарной кислоты и ее соединений лежит модифицирующее влияние на процессы тканевого метаболизма – клеточное дыхание, ионный транспорт, синтез белков. Янтарная кислота является естественным метаболитом организма, в клетках (митохондриях) в форме активного сукцината она играет роль энергетического субстрата, участвует в биосинтетических реакциях некоторых жирных кислот, порфиринов, глюкозы. Доказаны положительные эффекты применения солей янтарной кислоты в клинической практике, ее антиоксидантное, антитоксическое, гепатопротекторное, антитромботическое действие. Препараты янтарной кислоты способны устранять или уменьшать метаболический ацидоз. Исследованиями ученых установлено положительное влияние гемодиализа с применением сукцинатсодержащего диализирующего раствора, что позволило выявить ряд ранее неизвестных протективных механизмов действия сукцината, а именно – снижение уровня неорганических фосфатов, кальция, натрия, креатинина, мочевины, мочевой кислоты до снижения катаболизма. больных хронической болезнью почек [13]. В составе суммарного растительного экстракта трава серпоплодного астрагала составляет наибольшую долю – 6 частей. По данным литературы химический состав надземной части серпоплодного астрагала представлен флавоноидами, азотсодержащими соединениями, алкалоидами, фенолкарбоновыми кислотами, тритерпеноидами и витаминами. Основным флавоноидным компонентом является робинин, оказывающий диуретическое и гипоазотемическое действие.

Совместимое применение с фитоконпонентами буферных комплексов, которые служат мочой, обуславливает возможность провести коррекцию рН мочи и создать условия для выделения избытка солей, участвующих в

формировании и растворении мелких конкрементов, и в целом провести метаболическую коррекцию.

Проведение метафилактики, основанной на определении типа камнеобразования, факторов риска рецидивов, метаболических нарушений и эффективной их коррекции, позволяет достичь стойкой ремиссии хронического заболевания, снизить количество рецидивов и, соответственно, улучшить качество жизни больных мочекаменной болезнью.

1.2 Преимущества применения фитотерапии для лечения мочекаменной болезни

Человечество за свою многовековую историю накопило немалый опыт использования растительных препаратов, которые по сравнению с продуктами органического синтеза обладают более мягким действием, менее токсичны, не вызывают привыкания и аллергии. Более того, растительные средства не только не угнетают защитные силы организма, а наоборот, активны в отношении многих штаммов микроорганизмов, которые приобрели стойкость против антибиотиков. Также фитотерапевтические средства способны усиливать иммунитет человека, помогая ему тем самым справиться с болезнью.

В последние годы существенно возрос интерес как врачей, так и пациентов к использованию растительных препаратов в лечении различных заболеваний внутренних органов. Применяя фитотерапию, пациенты стремятся избежать ряда побочных эффектов, присущих синтетическим медикаментозным средствам.

Лечение болезней почек и мочевыводящих путей, особенно их хронических форм, часто длительным, кропотливым и достаточно сложным процессом, при котором достаточно важны как недооценка, так и переоценка

как медикаментозной терапии синтетическими средствами, так и фитотерапии. Безусловно, в первую очередь, особенно при остром процессе, должны назначаться различные медикаментозные средства, определенные стандартами лечения. Отказ от применения медикаментозных препаратов в ряде случаев может привести к хронизации заболевания, развитию осложнений и необратимости патологического процесса. Такая возможность существует при остром гломерулонефрите или пиелонефрите, их обострениях при хроническом течении, высоком артериальном давлении, выраженных отеках и т.д.

Что касается фитотерапии, то она может быть как основной, так и паритетной или вспомогательной. Фитотерапия имеет ряд существенных преимуществ перед использованием синтетических медикаментозных химиопрепаратов. Лекарственные растения, как правило, хорошо переносятся больными, не обладают нежелательным побочным действием, их можно применять длительный период времени (при необходимости терапия длится в течение 1–2 лет), особенно при хронических заболеваниях, не приводя к гиповитаминозу и дисбактериозу. Они хорошо сочетаются друг с другом и могут влиять на разные органы и системы, что позволяет лечить одновременно сопутствующие заболевания внутренних органов (желудка, печени, почек и т.п.). Выбор лекарственных растений для лечения заболеваний почек и мочевыводящих путей, в первую очередь, определяется их свойствами. Характеристика эффектов фитотерапевтических лекарственных средств для лечения и профилактики заболеваний мочевыводящей системы приведена в табл. 1.2.

Таблица 1.2

**Характеристика эффектов средств растительного происхождения,
применяемых для профилактики и лечения заболеваний
мочевыводящей системы**

| Действие | Лекарственное растение |
|---|---|
| Антибактериальное, антимикробное, противовирусное и дезинфицирующее | Препараты березы, брусники, толокнянки, можжевельника, пихты, зверобоя, мяты перечной, клюквы, душицы обыкновенной, хмеля обыкновенного, липы |
| Антиаллергическое | Препараты крапивы двудомной, лопуха большого, подорожника большого, солодки, хвоща полевого, хмеля обыкновенного, стада трехраздельного. |
| Антигипоксантное | Препараты березы, донника лекарственного, календулы лекарственной, крапивы двудомной, кукурузы, липы, Melissa лекарственной, почечного чая, волчуга |
| Иммуностропное | Препараты крапивы двудомной, Melissa лекарственной, стада трехраздельного, фиалки, березы, лопуха крупного, тысячелистника, эхинацеи |
| Репаративное | Препараты шалфея лекарственного, хмеля обыкновенного, сушеницы болотной, тысячелистника, пихты, мяты перечной, календулы лекарственной, дикой моркови, ромашки аптечной, душицы обыкновенной |
| Мочегонная | Препараты березы, брусники, василька синего, горца птичьего, зверобоя, можжевельника, почечного чая, дикой моркови, волчуга полевого, душицы обыкновенной, толокнянки, земляники. |
| Спазмолитическое и обезболивающее | Препараты мяты перечной, тмина, фенхеля, укропа, хмеля обыкновенного, тысячелистника, дикой моркови, душицы обыкновенной, календулы лекарственной, ромашки аптечной. |
| Литолитическое | Препараты брусники, земляники, золотушника, дикой моркови, крапивы двудомной, почечного чая, волчуга полевого, толокнянки, стада трехраздельного и т.д. Оксалатолитическим эффектом обладают препараты бузины черной, березы, брусники, горца почечуйного, клюквы, Melissa лекарственной, мяты перечной, почечного чая, петрушки, толокнянки, шалфея, шиповника и др.; фосфатолитическим эффектом – препараты заблуждения, горца змеиноного, лопуха крупного, марены красильной, можжевельника. |
| Нефропротекторное | Препараты черной смородины, земляники, черники, малины, крапивы двудомной, первоцвета. |

Доза фитотерапевтических средств должна быть стандартизирована, что часто недостижимо при приготовлении разнообразных сборов. Поэтому, безусловно, использование стандартизированных фитотерапевтических средств актуально и важно с практической точки зрения. Современной инновационной технологией, обеспечивающей стандарты фитосредств, является фитониринг. Фитониринг – самостоятельная медицинская научно-технологическая концепция фитотерапевтического направления, основанная на философии единения мудрости природы и научно-технических инноваций. Благодаря этому лекарственные средства имеют принципиальное отличие от традиционных фитопрепаратов: в каждой их капле или таблетке содержится всегда одинаковое количество активных веществ, обеспечивающих терапевтический эффект, а побочные реакции сведены к минимуму.

Классическая фитотерапия в сочетании с инновациями – это огромный ресурс в борьбе с разными заболеваниями.

1.3 Общая характеристика ахирантеса шероховатого (*Achyranthes bidentata* Blume)

Ахирантес шероховатый (*Achyranthes bidentata* Blume) – тропическое растение из семейства амарантовых – *Amaranthaceae*, произрастающее в Восточной и Юго-Восточной Азии. В Украине встречается в Полесье [14, 15]. Ахирантес шероховатый с давних пор используется в индийской, китайской и вьетнамской медицине для лечения различных заболеваний. Данное лекарственное растение было записано в «Shen Nong's Herbal Classic» китайской фармакопеи, одной из первых появившихся в мире фармакопеи [16].

1.3.1 Фитохимическая характеристика ахирантеса шероховатого

Ахирантес шероховатый – многолетнее травянистое растение, высотой 0,7– 1,2 м. Стебель прямой, ветвистый, четырехгранный, покрыт редкими прижатыми волосками. Листья бледно-зеленые, супротивные, черешковые, овальные или овально-ланцетные, цельнокрайние с обеих сторон покрыты мягкими волосками. Соцветия колосовидные, продолговатые или цилиндрические, пазухи и верхушечные. Плод удлинено-округлый, голый, имеющий одно блестящее желто бурое или коричневое семя. (рис.1.2) [17, 18, 19, 20].



Рис. 1.2 Ахирантес шероховатый (*Achyranthes bidentata* Blume)

В качестве лекарственного сырья используют корни, листья, семена. В медицине чаще используется корень, имеющий богатый химический состав: тритерпеновые сапонины (олеаноловая кислота и ее гликозид), фитостероиды (экдистерон, инокостерон, рубостерон), полисахариды, большое количество солей калия, аминокислоты (глицин, серин, L-аргинин,

треонин, L-пролин, L-тирозин, L-триптофан, L-валин, L-фенилаланин, лейцин), алкалоиды и кумарины [60, 77].

Около 38 сапонинов были выделены из корней ахирантеса шероховатого, наиболее важными из которых являются тритерпеновые сапонины, производные олеаноловой кислоты: ахирантозиды А, С, Е и их диметилового эфира, сапонины V и их метиловые эфиры, бидентолиоз [21, 22].

Стероиды являются одной из основных групп БАВ в корнях ахирантеса. Согласно Китайской фармакопее β -экдизон используется в качестве стандартной субстанции для оценки данного ЛРС. Помимо экдистерона, инокостерона и рубостерона, Wang Q.H и соавторы выделили новые стероидные соединения: серфуростерон А, ахирантестерон А, рапонтистерон В и стахистерон D (рис.1.3) [23, 24].

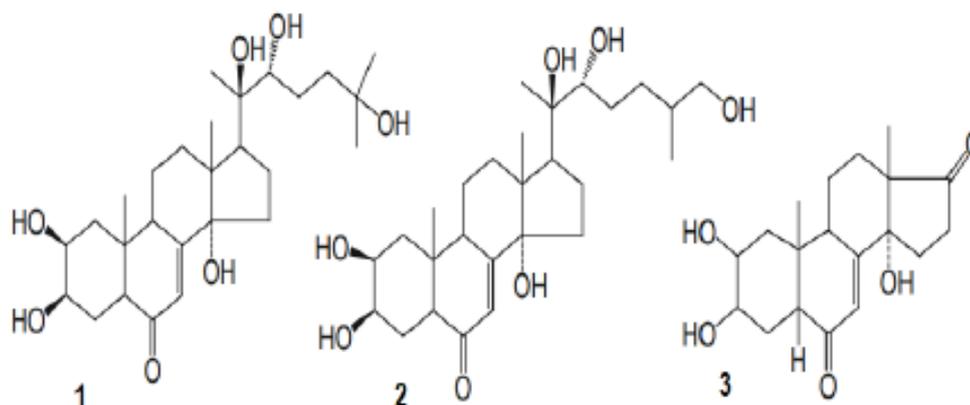


Рис. 1.3 Основные фитостероиды в корнях ахирантеса шероховатого (1–экдистерон, 2–инокостерон, 3–рубостерон)

Современные фармакологические исследования показали, что ахирантес шероховатый обладает многими важными видами биологической активности: противовоспалительная, антибактериальная, иммуномодулирующая, антиоксидантная, антиостеопорозная, нейропротекторная и др. [25].

Водный экстракт корней ахирантеса шероховатого сокращает регенерацию нервной системы после травмы у кроликов. Фракцию полисахаридов можно использовать в качестве нейропротектора для лечения травм периферических нервов [26, 27, 28].

Спиртовые экстракты из разных частей ахирантеса обладают высокой антибактериальной активностью. Они используются в качестве антибактериальных средств для лечения мочекаменной болезни [29].

Выводы к разделу I

По данным проведенного анализа литературных данных можно сделать следующие выводы:

1. Анализ научных публикаций показал, что лекарственное сырье ахирантеса шероховатый обладает широким спектром фармакологического действия за счет содержания различных групп биологически активных веществ. Основными действующими веществами ахирантеса шероховатого являются самонины и стероиды.
3. Создание сухого экстракта ахирантеса шероховатого может быть перспективной фитосубстанцией, обладающей выраженным антибактериальным и противовоспалительным действием и может быть использовано в фитотерапии мочекаменной болезни.
4. На основании вышеизложенного разработка лекарственного средства на основе сухого экстракта ахирантеса шероховатого является актуальной темой исследования.

РАЗДЕЛ II

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объекты исследования

Характеристика основных веществ

- Ахирантеса шероховатого корни
- Сухой экстракт ахирантеса шероховатого корней

Характеристика вспомогательных веществ

Этанол 96 % (ГФУ, 1 изд., Доп. 1, С. 339) – прозрачная, подвижная, летучая жидкость, без цвета, с характерным спиртовым запахом, жгучим вкусом. Смешивается во всех соотношениях с водой, эфиром, хлороформом, ацетоном и глицерином. [30].

Вода очищенная (ГФУ, 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. [30].

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 [31]

Ахирантеса шероховатого корни измельчали на мельнице ножевом роторном РМ 120 до 2 мм размера частиц.

Определение числовых показателей (влажности, золы общей и нерастворимой золы в 10 % растворе кислоты хлористоводородной, содержание примесей) проводили по методикам ГФУ 2.0 [31].

Методы исследований сухого экстракта [32]

Внешний вид. Определение сухого экстракта проводили по органолептическим показателям: цвет, цветность, запах, вкус.

Спектрофотометрическое определение [33, 34]

Около 100,0 г (точная навеска) сырья заливали бензолом "до зеркала" и настаивали в течение суток, периодически перемешивая. Затем бензол сливали, и сырье снова обрабатывали бензолом (кратность операции 3). Далее сырье высушивали, и в аппарате Сокслета проводили многократную экстракцию хлороформом до обесцвечивания полученного извлечения, после чего сырье высушивали и экстрагировали в аппарате Сокслета метанолом. Метанол отгоняли до 1/20 от исходного объема, и из оставшегося сгущенного извлечения гликозиды осаждали десятикратным объемом эфира. Над осадочную жидкость сливали, осадок затирали стеклянной палочкой в присутствии эфира, после чего фильтровали и сушили в эксикаторе над концентрированной серной кислотой, а затем взвешивали.

Расчет производили по формуле:

$$X = \frac{m \cdot 100 \cdot 100}{a (100 - W)}$$

где m—масса суммы гликозидов, г;

A—навеска сырья, г;

W—потеря в массе при высушивании, %.

Количественное определение суммы сапонинов [35]

Количественное определение суммы санонинов в корнях ахирантеса шероховатого проводили методом спектрофотометрии, основанной на способности поглощения продуктами реакции тритерпеновых сапонинов с концентрированной серной кислотой в УФ—части спектра. Пересчет содержания суммы санонинов осуществляли на СЗ олеаноловой кислоты.

Методика. Около 1,0 г измельченного сырья корней ахирантеса шероховатого трикратно экстрагировали 70 % этиловым спиртом порциями по 15 мл по 1 ч на кипящей водяной бане с обратным холодильником в

круглодонной колбе объемом 50 мл. Полученные извлечения фильтровали через бумажный фильтр и объединяли в мерную колбу объемом 50 мл, заполняемым экстрагентом (раствор А). Далее из полученного извлечения отбирали аликвоту объемом 5 мл и выпаривали под вакуумом досуха. Гидролиз производят по описанной выше методике. Осадок на фильтре промывают очищенной водой, растворяли в 25 мл 95 % этилового спирта и помещали в мерную пробирку объемом 25 мл (раствор Б).

К 1 мл раствора Б добавляли 4 мл концентрированной серной кислоты, выдерживали 10 мин и определяли оптическую плотность на спектрофотометре в кюветах с толщиной впитывающего слоя 10 мм в области 220–450 нм, раствор сравнения – концентрированная серная кислота. Параллельно определяли оптическую плотность стандартного раствора олеаноловой кислоты в аналогичных условиях проведения эксперимента.

Содержание суммы сапонинов в сухом сырье в пересчете на олеаноловую кислоту рассчитывали по формуле:

$$X\% = \frac{A_x \cdot m_0 \cdot 50 \cdot 25 \cdot 100 \cdot 100}{A_0 \cdot m_x \cdot 50 \cdot 5 \cdot (100 - W)}$$

где A_x – оптическая плотность исследуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность СО олеаноловой кислоты;

m_0 – масса СО олеаноловой кислоты, г;

m_x – масса сырья, г;

W – потеря в массе при высушивании, %.

Качественная реакция на группу сапонинов

Проба на пенообразование: берут две пробирки с водными подъемниками, в одну добавляют 5 мл раствора хлористоводородной кислоты 0,1 моль/л, в другую 5 мл раствора гидроксида натрия 0,1 моль/л и сильно встряхивают. При наличии в сырье тритерпеновых сапонинов в обеих пробирках образуется пена, равная по объему и стойкости. Если сырье

содержит сапонины стероидной группы, то в среде щелочи образуется пена, в несколько раз больше по объему и стойкости.

Реакция с 10 % раствором свинца ацетата: при наличии сапонинов появляется белый осадок.

Выводы к разделу 2

1. Приведено краткое описание объектов исследований: лекарственного растительного сырья – корни ахирантеса шероховатого; 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 ЛРС при разработке его состава и технологии.

РАЗДЕЛ III

ФИТОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ СУХОГО ЭКСТРАКТА АХИРАНТЕСА ШЕРОХОВАТОГО

3.1 Входной контроль лекарственного растительного сырья

Для определения соответствия избранного ЛРС требованиям нормативной документации был проведен товароведческий анализ [36, 37, 38]. Исследования проводились по методикам, описанным в Европейской Фармакопее 10.4. Качество сырья определялось по числовым показателям: посторонние примеси, потеря в массе при высушивании, общая зола, зола, не растворимая в хлористоводородной кислоте, идентификация.

Латинское название. *Achyranthes bidentata Blume*

Семейство. Амарантовые — *Amaranthaceae*

Жизненная форма. Однолетнее травянистое растение

Ботаническое описание. Стебли 30-100 см высотой. Корень тонкий, длинный, 0,6-1 см в диаметре. Кора корня серовато-желтая. Стебель прямой, ветвистый, четырехгранный, покрыт редкими прижатыми волосками. Узлы стебля немного раздуты; от них отходят противно расположенные веточки. Листья бледно-зеленые, супротивные, с черенками 5-20 мм длиной. Листья овальные или овально-ланцетные, цельнокрайние, 2-10 см длиной, 1-5 см шириной, с обеих сторон покрыты мягкими волосками. На конце они удлинено – заострены, а в основе – клиновидные или широко – клиновидные. Соцветия колосовидные, продолговатые или цилиндрические, пазухи и верхушечные. Цветки темно-фиолетовые на коротких цветоножках, собраны в плотный колос, достигающий 15-20 см длины. Один прицветный лист туманный, широкояйцевидный, с утолщенной средней жилкой, в верхней части в виде большого шипа (рис. 3.1).

По внешним признакам корни ахирантеса шероховатого коричневого цвета, со слабым запахом, вкус с ощущением слизистой.



Рис. 3.1 Корни ахирантеса шероховатого (*Radices Achyranthes bidentata*)

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 корней ахирантеса шероховатого

| Показатель, размерность | Норма по ЕФ 10.4 | Результат исследования |
|---|------------------|------------------------|
| Влажность, % | не больше 15,0 | 5,88 ± 0,20 |
| Общая зола, % | не больше 9,0 | 6,41 ± 0,14 |
| Других частей растений, % | не больше 1,0 | 0 |
| Почерневших, поврежденных вредителями и болезнями корней, % | не больше 1,0 | 0,40 ± 0,03 |
| Органические примеси, % | не больше 0,5 | 0 |
| Минеральные примеси, % | не больше 0,5 | 0,35 ± 0,01 |
| Утрата в массе при высушивании, % | не больше 13,0 % | 7,25 ± 0,17 |
| Экстрактивные вещества, % (извлечение 70% этанолом) | — | 29,51 ± 0,5 |

Примечания: «—» – значения не приведены

3.1.1 Определение технологических показателей ЛРС

При разработке технологии экстракционных препаратов необходимо знать значение технологических показателей измельченного лекарственного растительного сырья, на основании которых в дальнейшем подбираются оптимальные параметры проведения технологического процесса. [39, 40, 41].

Результаты определения технологических показателей измельченных корней ахирантеса шероховатого приведены в табл. 3.2.

Таблица 3.2

Технологические показатели корней ахирантеса шероховатого

| Показатель, размерность | | Сырье |
|---|----------------|--------------|
| Фракционный состав, % | больше 2 мм | 0,60 ± 0,12 |
| | 1–2 мм | 39,06 ± 2,23 |
| | 0,5–1 мм | 42,96 ± 1,85 |
| | 0,5–0,25 мм | 11,06 ± 0,75 |
| | меньше 0,25 мм | 6,23 ± 0,53 |
| Насыпная масса (d_n), г/см ³ | | 0,80 ± 0,02 |
| Удельная масса (d_n), г/см ³ | | 0,83 ± 0,12 |
| Объемная масса (d_o), г/см ³ | | 0,19 ± 0,09 |
| Влажность, % | | 5,7 ± 0,2 |
| Сыпучесть, г/с | | 1,85 ± 0,21 |
| Угол природного откоса, град | | 45 ± 3 |
| Пористость сырья (Пс) | | 0,55 ± 0,11 |
| Различие слоя (Пш) | | 0,17 ± 0,06 |
| Свободный объем слоя (V) | | 0,97 ± 0,15 |

Примечание: n=5

На основании анализа экспериментальных данных установлено, что объемная масса в исследуемых образцах лекарственного растительного сырья имела значение 0,19 г/см³. Этот важный параметр учитывают для

обеспечения равномерного смешивания составляющих смеси сырья и предупреждения их расслаивания и связано с тем, что корни ахирантеса шероховатого занимают большой объем через свою структуру [42, 43].

Свободный объем слоя имеет высокие значения, что указывает на необходимость применения больших объемов экстрагента для смачивания лекарственного растительного сырья и утрямбовывания его при погрузке в экстракционный прибор.

Разница между удельной и объемной массой показывает, что сырье занимает большой объем, в результате чего возникает необходимость учета при расчете соотношения ЛРС и готового продукта, выборе размера экстрактора, особенностей загрузки сырья и т.п. [44, 45].

Определенные показатели являются качественными параметрами технологии и позволяют контролировать и оценивать технологические параметры приготовления лекарственного средства [46, 47].

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.

Таблица 3.3

Воздействие растворителей на коэффициент и степень набухания корней ахирантеса шероховатого

| Сырье | Экстрагент | Коэффициент набухания, K_n | Степень набухания, α |
|-------------------------------|---------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Корни ахирантеса шероховатого | Вода очищенная | $1,75 \pm 0,18$ | $1,12 \pm 0,02$ |
| | Спирт этиловый 40 % | $2,11 \pm 0,13$ | $1,45 \pm 0,07$ |
| | Спирт этиловый 70 % | $2,82 \pm 0,24$ | $1,82 \pm 0,05$ |

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

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

3.1.2 Качественный анализ основных групп биологически активных веществ корней ахирантеса шероховатого

Наличие тритерпеновых соединений определяли в водных подъемниках с помощью реакции пенообразования. В результате реакции пенообразования полученного извлечения с растворами гидроксида натрия и соляной кислотой в обеих пробирках образуется пена, одинаковая по объему и стойкости, что свидетельствует о наличии в корнях ахирантеса сапонинов преимущественно тритерпеновой структуры.

Для подтверждения наличия тритерпеновых сапонинов осуществляли тонкослойную хроматографию на пластинках Sorbfil. В результате проведения хроматографии наиболее четкое разделение пятен сапонинов наблюдалось в системе растворителей н-бутанол – этанол – раствор аммиака. 25 % (7: 2: 5) (рис.3.2).

После детекции хроматограмм спиртоводного извлечения обнаруживалось 4 пятна: одно коричневое и три фиолетового цвета со значениями R_f : $0,44 \pm 0,01$; $0,57 \pm 0,02$; $0,78 \pm 0,01$; $0,90 \pm 0,01$.

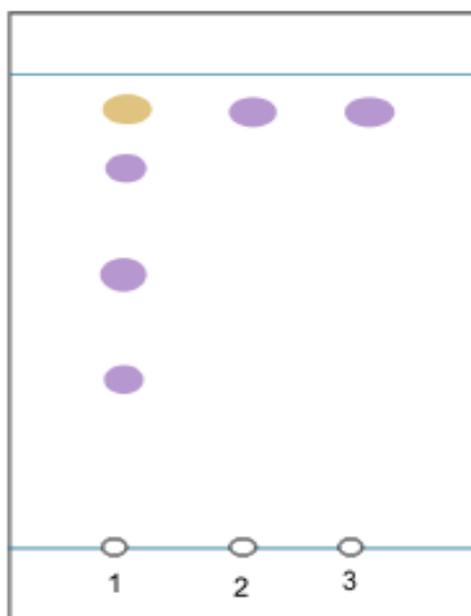


Рис. 3.2 ТСХ–анализ: система н–бутанол–этанол–раствор аммиака 25 % (7: 2: 5) (1–спиртоводная вытяжка корней; 2–спиртоводная вытяжка после гидролиза; 3–СЗ кислоты олеаноловой)

Извлечение после гидролиза на хроматограмме проявлялось в виде одного пятна, совпадающего со стандартом олеаноловой кислоты по окраске (фиолетового цвета) и значению R_f ($0,90 \pm 0,01$), что позволяет установить, что сапонины ахирантеса являются производными олеаноловой кислоты. (табл.3.4).

Таблица 3.4

Результаты идентификации сапонинов в корнях ахирантеса шероховатого методом ТСХ в системе н–бутанол–этанол–раствор аммиака 25 % (7: 2: 5) до и после гидролиза

| № пятна | R_f | Цвет пятна после обработки 20% раствором серной кислоты и нагревания | | |
|---------|-----------------|--|--------------------------------------|------------------------|
| | | Спиртовое извлечение | Спиртовое извлечение после гидролиза | СО олеаноловой кислоты |
| 1 | $0,90 \pm 0,01$ | коричневый | фиолетовый | фиолетовый |
| 2 | $0,78 \pm 0,01$ | фиолетовый | – | – |
| 3 | $0,57 \pm 0,02$ | фиолетовый | – | – |
| 4 | $0,44 \pm 0,01$ | фиолетовый | – | – |

Примечания: «–» – значения не приведены

Изучение тритерпеновых гликозидов корней ахирантеса шероховатого проводилось по методике проф. Э.Т. Огоняна, что исследовал механизм реакции взаимодействия тритерпеноидов с серной кислотой и разработал способ их количественного определения в растениях.

Расчет содержания суммы тритерпеновых гликозидов (рис. 3.3, 3.4) в корнях ахирантеса шероховатого в пересчете на олеаноловую кислоту производили по формуле:

$$X = \frac{A \cdot m_0 \cdot 10 \cdot 100 \cdot 2 \cdot 100 \cdot 100}{A_0 \cdot m \cdot 10 \cdot 4 \cdot (100 - W)},$$

где A – оптическая плотность исследуемого раствора;

A_0 – оптическая плотность стандартного зразка олеаноловой кислоты;

m – масса корней ахирантеса шероховатого;

m_0 – масса стандартного образца олеаноловой кислоты;

W – потеря в массе при высушивании сырья, %.

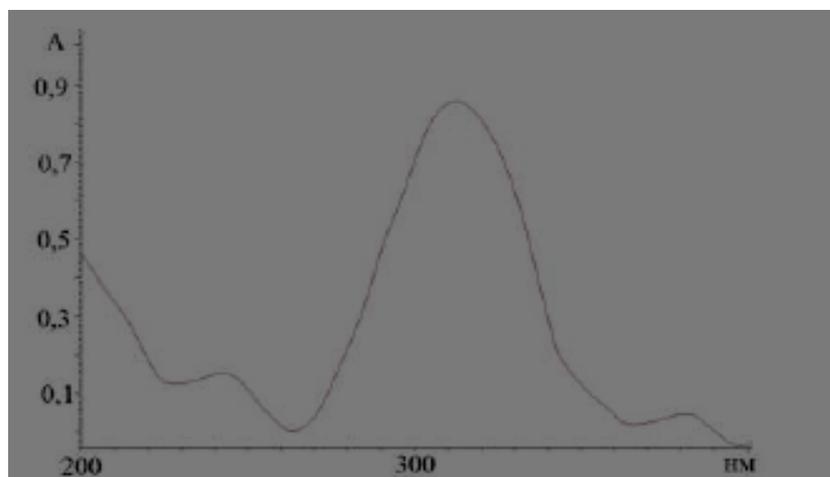


Рис. 3.3 УФ спектр раствора агликонов тритерпеновых гликозидов корней ахирантеса шероховатого в концентрированной серной кислоте

Количественное содержание суммы тритерпеновых гликозидов корней шероховатого ахирантеса определено гравиметрическим способом и составляет 0,93% в пересчете на абсолютно сухое сырье. Установлено, что гликозиды корней ахирантеса шероховатого являются производными олеаноловой кислоты.

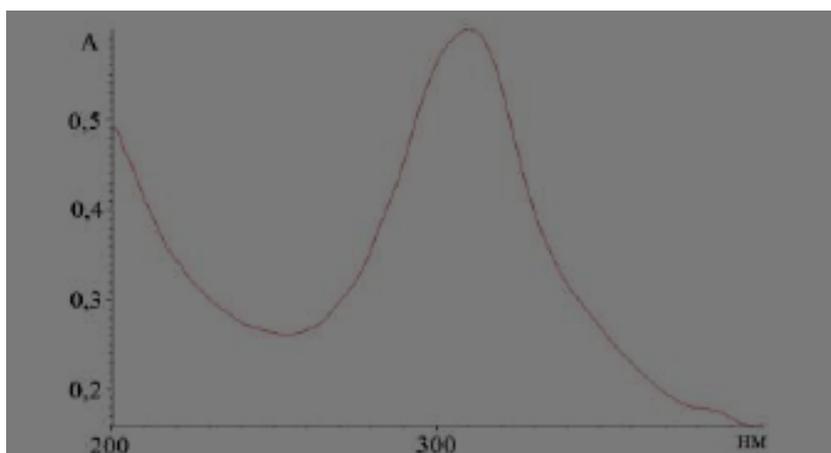


Рис. 3.4 УФ спектр раствора стандартного образца олеаноловой кислоты в кислоте серной концентрированной

В результате статистической обработки данных четырех параллельных измерений установлено, что общее содержание сапонинов в корнях ахирантеса шероховатого в пересчете на олеаноловую кислоту составило $2,76 \pm 0,04$ %, относительная ошибка определения при доверительной вероятности 0,95 составила 1,27 %. (табл.3.5).

Таблица 3.5

Результаты количественного определения суммы тритерпеновых сапонинов в пересчете на олеаноловую кислоту

| X_i (%) | $X_{cp} - X_i$ | $(X_{cp} - X_i)^2$ | Метрологические характеристики |
|-----------------|----------------|--------------------|---|
| 2,79 | 0,03 | 0,0009 | $X_{cp} = 2,76$ $S^2 = 6,3 \cdot 10^{-4}$ $S = 0,025$ $P = 0,95$ $t(P, f) = 2,78$ $\Delta x = 0,04$ $E = 1,27 \%$ |
| 2,76 | 0 | 0 | |
| 2,73 | 0,03 | 0,0009 | |
| 2,75 | 0,01 | 0,0001 | |
| $X_{cp} = 2,76$ | | $\Sigma = 0,0019$ | |

3.2 Изучение влияния различных факторов на процесс экстрагирования сапонинов из корней ахирантеса шероховатого

Для установления полноты извлечения сапонинов из корней ахирантеса шероховатого изучали влияние степени измельчения сырья, концентрации экстрагента, соотношение сырье – экстрагент, время экстрагирования, температуры экстракции и кратности экстракции.

В качестве экстрагентов были использованы этиловый спирт следующих концентраций: 30, 70, 85, 96 %. Определение суммы сапонинов в пересчете на олеаноловую кислоту проводили в соответствии с методикой, описанной в разделе 2. Результаты анализа приведены на рис. 3.5.

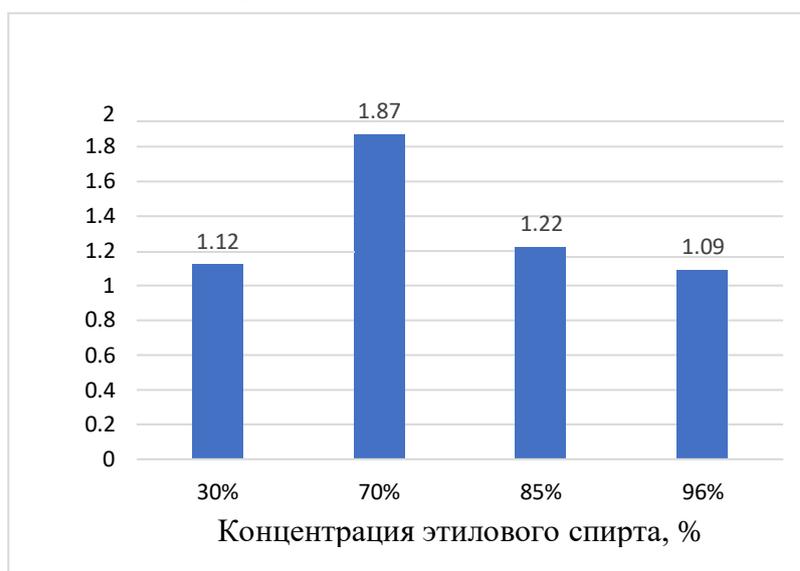


Рис. 3.5 Зависимость выхода суммы сапонинов из корней ахирантеса шероховатого от концентрации этилового спирта

В результате исследований установлено, что оптимальной концентрацией этилового спирта для эффективного экстрагирования сапонинов является 70 %.

Для изучения влияния степени измельчения растительного материала на выход суммы сапонинов сырье измельчалось до проходящих частиц через сито с диаметром отверстий. 0,25; 0,5; 1,0 и 2,0 мм (рис.3.6).

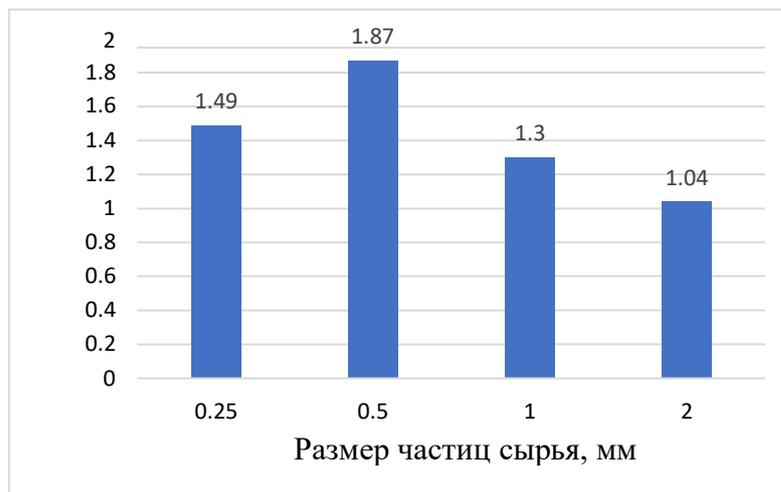


Рис. 3.6 Зависимость выхода суммы сапонинов из корней ахирантеса шероховатого от степени измельчения сырья

Установлено, что оптимальной степенью измельчения для данного вида сырья является размер частиц 0,25–0,50 мм.

Следующим этапом исследований было изучение зависимости выхода сапонинов от соотношения сырье: экстрагент 1:10, 1:15, 1:20, 1:30. Результаты анализа приведены на рис. 3.7.

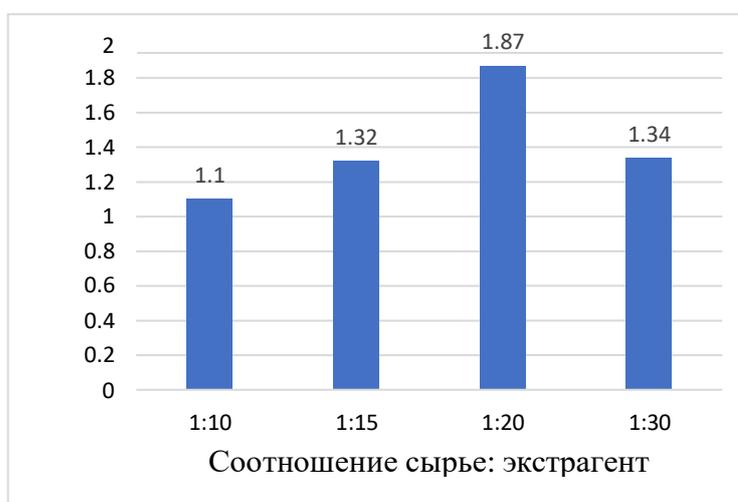


Рис. 3.7 Зависимость выхода суммы сапонинов из корней ахирантеса шероховатого от соотношения сырье:экстрагент

Для интенсификации процессов перехода биологически активных веществ из растительного сырья необходимо учитывать фактор температуры (рис. 3.8).

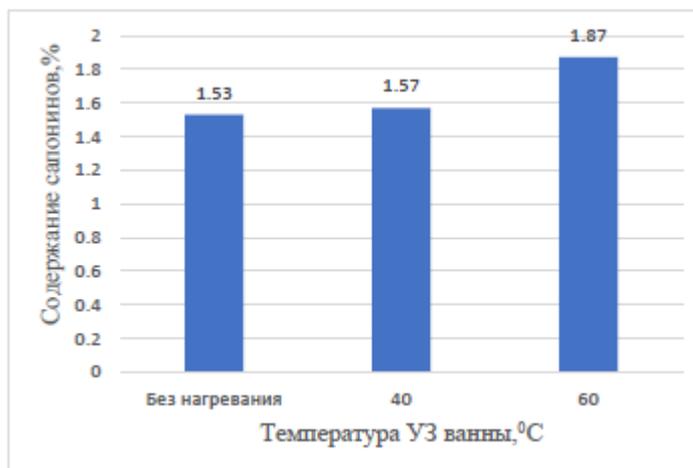


Рис. 3.8 Зависимость выхода суммы сапонинов из корней ахирантеса шероховатого от температуры УЗ бани

Установлено, что оптимальной температурой ультразвуковой бани для данного вида сырья является 60 °С.

Изучено влияние времени ультразвуковой экстракции на выход суммы сапонинов из корней ахирантеса шероховатого. Результаты исследования приведены на рис. 3.9.

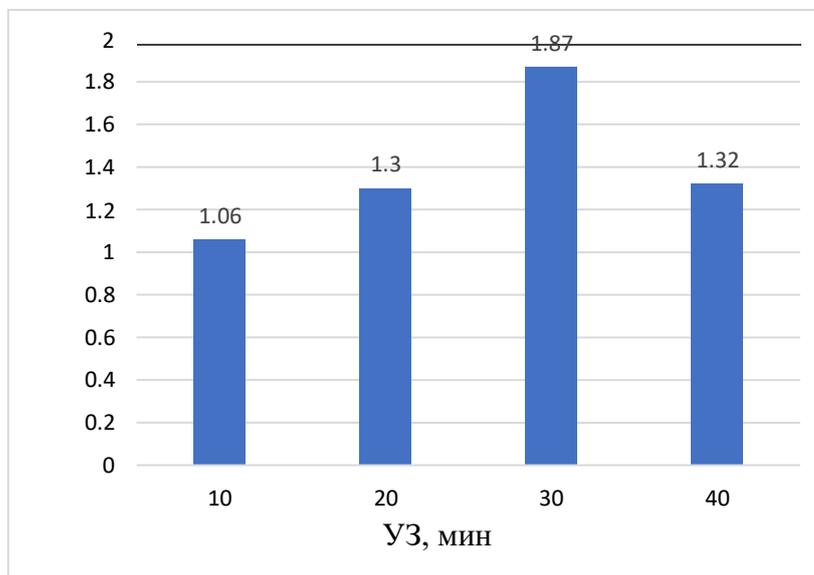


Рис. 3.9 Зависимость выхода суммы сапонинов из корней ахирантеса шероховатого со времени УЗ экстракции

Таким образом, в результате исследования процесса экстрагирования сапонинов из корней ахирантеса шероховатого с использованием ультразвука установлено, что эффективными параметрами экстрагирования суммы

сапонинов являются: экстрагент – этиловый спирт 70 %; степень измельчения сырья – 0,5 мм; соотношение сырья: экстрагента – 1:20; температура УЗ бани – 60 °С и время УЗ экстракции – 30 мин.

3.3 Разработка технологии сухого экстракта корней ахирантеса шероховатого

Подготовку производства выполняли согласно промышленным условиям в соответствии с операционными процедурами и технологическими инструкциями. Сырье корни ахирантеса шероховатого и вспомогательные вещества (вода очищенная и этиловый спирт) хранят на складах на поддонах или стеллажах в соответствии с требованиями правил пожарной безопасности для предприятий по производству лекарственных средств. [48, 49].

Сухой экстракт получали по технологической схеме (рис. 3.10), включающей стадии получения первичного извлечения, его очистку, выпаривание и сушки. Первичное извлечение получали методом ультразвуковой экстракции. С целью очистки полученного подъемника отстаивали в плотно закрытой емкости при температуре 5–8 °С в течение 3 суток.

После отстаивания извлечение фильтровали через бумажный фильтр, очищенную вытяжку выпаривали под вакуумом при температуре 60 °С до вязкой консистенции на роторном испарителе.

Сушку сгущенной вытяжки проводили в сушильном шкафу при температуре 60 °С до остаточного содержания влаги в экстракте не более 5 %. Сухой экстракт измельчали до размера частиц. 0,5 – 1,0 мм.

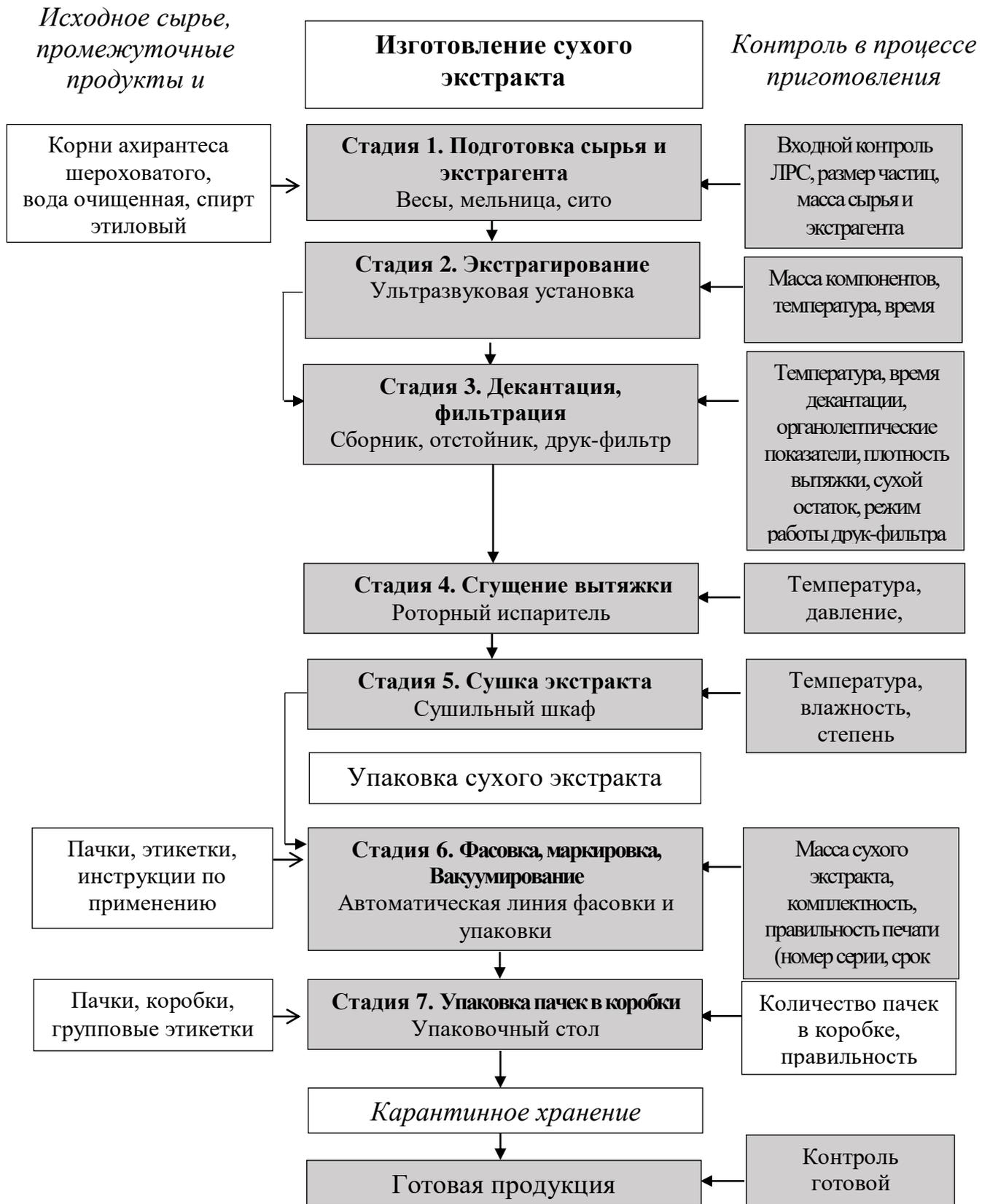


Рис. 3.10 Технологическая схема производства сухого экстракта в условиях аптеки

3.4 Определение показателей качества сухого экстракта корней ахирантеса шероховатого

Для контроля качества разработанного сухого экстракта корней ахирантеса шероховатого придерживались рекомендаций и методик, которые приведены в ГФУ 2.1 (п. 2.8.17, с. 115) для сухих экстрактов [50, 51]. Исследования проводили на 5 сериях полученного сухого экстракта.

Качество разработанного сухого экстракта контролировали по следующим показателям:

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

Для подтверждения достоверности сухого экстракта при сапонидах использовали метод ТСХ на пластинах Sorbfil. Выдержку после гидролиза хроматографировали в системе: н-бутанол –этанол – 25 % раствор аммиака (7:2:5) и после чего пластинки обрабатывали 20% раствором серной кислоты. Содержание суммы сапонинов в пересчете на олеаноловую кислоту определяли спектрофотометрическим методом согласно методике, описанной в разделе 2.

Характеристика наработанных серий сухого экстракта корней ахирантеса шероховатого приведена в таблице 3.6.

Внешний вид разработанного сухого экстракта

Полученный сухой экстракт – аморфный порошок золотисто-коричневого цвета с размером частиц от 0,1 до 0,5 мм. Запах слаб, специфичен. Вкус сладкий.

Таблица 3.6

Характеристика исследуемых серий сухого экстракта корней ахирантеса шероховатого

| Показатель, размерность | Номер образца | | | | |
|---|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Влагосодержание, % | 1,90 ± 0,05 | 2,81 ± 0,07 | 2,71 ± 0,11 | 2,45 ± 0,12 | 2,93 ± 0,08 |
| Содержание сапонинов в сухом экстракте, % | 5,75 ± 0,21 | 6,09 ± 0,18 | 5,62 ± 0,22 | 6,21 ± 0,11 | 5,78 ± 0,15 |
| Выход сапонинов, % | 91,90±2,34 | 90,02 ±2,65 | 92,70±1,12 | 92,00±2,78 | 92,06±2,68 |
| ТСХ Количество пятен и Rf | 1 пятно Rf –0,88 | 1 пятно Rf – 0,89 | 1 пятно Rf – 0,90 | 1 пятно Rf – 0,88 | 1 пятно Rf – 0,90 |

Испытание потери в массе при высушивании

Потерю в массе при высушивании определяли с помощью анализатора влаги Sartorius MA150C (Германия). Проведенные исследования по определению влагосодержания сухого экстракта показали соответствие общей статьи ГФУ– $2,76 \pm 0,05$ %.

Полученные данные представлены в табл. 3.7. На основании полученных данных было предложено ввести в технологическую инструкцию и проект МКЯ на сухой экстракт требования к потере в массе при высушивании не более 4,5 %.

По проведенным исследованиям в табл. 3.7 приведены показатели и данные контроля качества разработанного сухого экстракта.

Таблица 3.7

**Спецификация к проекту МКК на разработанный сухой экстракт
корней ахирантеса шероховатого**

| Параметр | Допустимый предел | Метод контроля |
|---|--|---|
| 1 | 2 | 3 |
| Описание | Аморфный порошок золотисто-коричневого цвета размером частиц от 0,1 до 0,5 мм. Запах слаб, специфичен. Вкус сладкий.  | По п. 1 проекта МКК. Визуально, органолептически |
| Идентификация <i>Флавоноиды</i> | Метод ТСХ в системе: н-бутанол – этанол – 25 % раствор аммиака (7:2:5), пластинки Sorbfil. После обработки пластинок 20 % раствором серной кислоты обнаружено пятно фиолетового цвета с $R_f = 0.90 \pm 0,01$ (совпадающее с окраской и значением со стандартом олеаноловой кислоты) | 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 | $10,05 \pm 0,05$ | По п. 4 проекта МКК |
| Количественное определение Содержание сапонинов в пересчете на олеаноловую кислоту | Не менее 5 % в пересчете на олеаноловую кислоту | По п. 5 проекта МКК. |
| Упаковки | 10,0 г сухого экстракта в воздухонепроницаемых контейнерах | По п. 6 проекта МКК. |

Продолж. табл. 3.7

| 1 | 2 | 3 |
|---------------|--|----------------------|
| 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, которые подтвердили, что корни ахирантеса шероховатого характеризуются низкими значениями удельной, объемной и насыпной массы и высокими значениями пористости, различия, свободного объема слоя сырья.
3. Проведенным фитохимическим анализом показано наличие сапонинов в корнях ахирантеса шероховатого. Методом ТСХ были идентифицированы сапонины (олеаноловая кислота).
4. Проведено количественное определение суммы сапонинов методом дифференциальной спектрофотометрии в УФ области в сырье в пересчете на олеаноловую кислоту.
5. Разработана технология производства сухого экстракта корней ахирантеса шероховатого в промышленных условиях.
6. Определены показатели качества и разработана спецификация к технологической инструкции и проекту МКК на сухой экстракт корней ахирантеса шероховатого.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Проведен анализ и обобщение литературных данных по применению препаратов корней ахирантеса шероховатого для терапии мочекаменной болезни.

2. Определены главные технологические характеристики лекарственного растительного сырья. Определено влияние параметров экстрагирования на интенсификацию извлечения биологически активных веществ из 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 корней ахирантеса шероховатого в промышленных условиях.

5. Определены показатели качества и разработана спецификация к технологической инструкции и проекту МКК на сухой экстракт корней ахирантеса шероховатого.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Emiliani E, Jara A, Kanashiro AK. Phytotherapy and Herbal Medicines for Kidney Stones. *Curr Drug Targets*. 2021;22(1):22–30. doi: 10.2174/1389450121666200929115555. PMID: 32990535.
2. Gürocak S, Küpeli B. Consumption of historical and current phytotherapeutic agents for urolithiasis: a critical review. *J Urol*. 2016 Aug;176(2):450–5. doi: 10.1016/j.juro.2016.03.034. PMID: 16813863.
3. Micali S, Grande M, Sighinolfi MC, De Carne C, De Stefani S, Bianchi G. Medical therapy of urolithiasis. *J Endourol*. 2016 Nov;20(11):841–7. doi: 10.1089/end.2016.20.841. PMID: 17144848.
4. Kasote DM, Jagtap SD, Thapa D, Khyade MS, Russell WR. Herbal remedies for urinary stones used in India and China: A review. *J Ethnopharmacol*. 2017 May 5;203:55–68. doi: 10.1016/j.jep.2017.03.038. Epub 2017 Mar 23. PMID: 28344029.
5. Saenko VS, Lachinov EL, Zhantlisov DA, Gorbachev MI, Soltanov AA. [Adjustment of urine PH as effective tool for successful metaphylaxis of urinary stone disease. phytotherapy]. *Urologiia*. 2020 Jun;(3):104–110. Russian. PMID: 32597596.
6. Su L, Jiang YY, Liu B. [Oligopeptides in plant medicines cited in Chinese Pharmacopoeia]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2016 Aug;41(16):2943–2952. Chinese. doi: 10.4268/cjcm20161601. PMID: 28920330.
7. Zeng X, Xi Y, Jiang W. Protective roles of flavonoids and flavonoid-rich plant extracts against urolithiasis: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(13):2125–2135. doi: 10.1080/10408398.2018.1439880. Epub 2018 May 31. PMID: 29432040.
8. He, X. The genus *Achyranthes*: a review on traditional uses, phytochemistry, and pharmacological activities. X. He, X. Wang, J. Fang et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2017. Vol. 203. P. 260–278.
9. Aggarwal A, Singla SK, Tandon C. Urolithiasis: phytotherapy as an adjunct therapy. *Indian J Exp Biol*. 2014 Feb;52(2):103–11. PMID: 24597142.

10. Ingimarsson JP, Krambeck AE, Pais VM Jr. Diagnosis and Management of Nephrolithiasis. *Surg Clin North Am.* 2016 Jun;96(3):517–32. doi: 10.1016/j.suc.2016.02.008. PMID: 27261792.
11. Zhong C, Yang J, Lu Y, Xie H, Zhai S, Zhang C, Luo Z, Chen X, Fang X, Jia L. *Achyranthes bidentata* polysaccharide can safely prevent NSCLC metastasis via targeting EGFR and EMT. *Signal Transduct Target Ther.* 2020 Aug 31;5(1):178. doi: 10.1038/s41392-020-00289-2. Erratum in: *Signal Transduct Target Ther.* 2020 Oct 13;5(1):238. PMID: 32868760; PMCID: PMC7459280.
12. Miyajima S, Ishii T, Watanabe M, Ueki T, Tanaka M. Risk factors for urolithiasis in patients with Crohn's disease. *Int J Urol.* 2021 Feb;28(2):220–224. doi: 10.1111/iju.14442. Epub 2020 Nov 15. PMID: 33191551.
13. Park I, Yang S, Kim WJ, Moon BC. Complete chloroplast genome of *Achyranthes bidentata* Blume. *Mitochondrial DNA B Resour.* 2019 Oct 9;4(2):3456–3457. doi: 10.1080/23802359.2019.1674219. PMID: 33366037; PMCID: PMC7707250.
14. Xu J, Shen X, Liao B, Xu J, Hou D. Comparing and phylogenetic analysis chloroplast genome of three *Achyranthes* species. *Sci Rep.* 2020 Jul 2;10(1):10818. doi: 10.1038/s41598-020-67679-y. PMID: 32616875; PMCID: PMC7331806.
15. Hua S, Zhang X. Effects of *Achyranthes bidentata* alcohol on proliferation capacity of osteoblasts and miRNA in Runx2. *Exp Ther Med.* 2019 Sep;18(3):1545–1550. doi: 10.3892/etm.2019.7723. Epub 2019 Jul 2. PMID: 31410108; PMCID: PMC6676082.
16. Kamboj VP, Dhawan BN. Research on plants for fertility regulation in India. *J Ethnopharmacol.* 1982 Sep;6(2):191–226. doi: 10.1016/0378-8741(82)90004-6. PMID: 6752588.
17. Zhou YX, Zhang RQ, Rahman K, Cao ZX, Zhang H, Peng C. Diverse Pharmacological Activities and Potential Medicinal Benefits of Geniposide. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019 Apr 16;2019:4925682. doi: 10.1155/2019/4925682. PMID: 31118959; PMCID: PMC6500620.

18. Li Z, Li D. [Progress in the research on chemical composition and pharmacology of radis *Achyranthes bidentata*]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 1998 Dec;18(12):756–8. Chinese. PMID: 11475723.
19. He X, Wang X, Fang J, Chang Y, Ning N, Guo H, Huang L, Huang X. The genus *Achyranthes*: A review on traditional uses, phytochemistry, and pharmacological activities. *J Ethnopharmacol*. 2017 May 5;203:260–278. doi: 10.1016/j.jep.2017.03.035. Epub 2017 Mar 25. PMID: 28347832.
20. Нгуен, Т. Н. Соломоцвет двузубый (*Achyranthes bidentata* Blume)–перспективные источники лекарственных средств. Т. Н. Нгуен, М. Г. Ожигова. Сборник материалов VII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего». СПб.: Изд-во СПХФА; 2017. С. 559–561.
21. Devi, P. U. Antibacterial, in vitrolipid peroxidation and phytochemical observation on *Achyranthes bidentata* Blume. P. U. Devi, S. Murugan, S. Suja et al. *Pakistan Journal of Nutrition*. 2017. Vol. 6. № 5. P. 447–451.
22. He, C.–C. Osteoprotective effect of extract from *Achyranthes bidentata* in ovariectomized rats. C.–C.He, R.–R. Hui, Y. Tezuka, S. Kadota, J.–X. Li. *Journal of ethnopharmacology*. 2010. Vol. 127. № 2. P. 229–234.
23. Jiang, Y. *Achyranthes bidentata* extract exerts osteoprotective effects on steroid–induced osteonecrosis of the femoral head in rats by regulating RANKL. RANK. OPG signaling. Y. Jiang, Y. Zhang, W. Chen et al. *Journal of translational medicine*. 2014. Vol. 12. № 1. P. 334.
24. Jin, L. Effects of *achyranthes bidentata* polysaccharides on non–specific immune function of old rats L. Jin et al. 2017.
25. Li, Z. The immunomodulatory effect of *Achyranthes bidentata* polysaccharides. Z. Li, D. Li. *Yao xue xue bao Acta pharmaceutica Sinica*. 2017. Vol. 32. № 12. P. 881–887.
26. Meng, D. The research development of *Achyranthes bidentata* Bl. D. Meng, X. Li. *Chinese Journal of Medicinal Chemistry*. 2011. Vol. 11. № 2. P. 120–124.

27. Nie, S. Effect of processing on specific toxicity of radix *Achyranthis bidentatae*. S. Nie, B. Xue, A. Liang, G. Li, Z. Li. *Zhongguo zhongyao zazhi* China journal of Chinese materia medica. 2014. Vol. 20. № 5. P. 275–8, 318.
28. Shen, H. *Achyranthes bidentata* polypeptides confer neuroprotection through inhibition of reactive oxygen species production, Bax expression, and mitochondrial dysfunction induced by overstimulation of N-methyl-D-aspartate receptors. H. Shen, Y. Yuan, F. Ding, N. Hu, J. Liu, X. Gu . *Journal of neuroscience research*. 2012. Vol. 88. № 3. P. 669–676.
29. Yu, S. An active component of *Achyranthes bidentata* polypeptides provides neuroprotection through inhibition of mitochondrial–dependent apoptotic pathway incultured neurons and animal models of cerebral ischemia. S. Yu, C. Wang, Q. Cheng et al. *PloS one*. 2014. Vol. 9. № 10.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Бондаренко А. С., Дем'яненко Д. В., Гладух Є. В. Дослідження технологічних параметрів лікарської рослинної сировини при створенні сиропу для лікування застудних захворювань. *Вісник фармації*. 2013. № 3. С. 17–19.
34. Галкін О. Ю., Котов А. Г. Розробка методик ідентифікації та кількісного визначення флавоноїдів у плодах софори японської.

Фармацевтический часопис. 2013. № 4. С. 77–81.

35. Meda A. Determination of the total phenolic, flavonoid and proline contents in Burkina Fasan honey, as well as their radical scavenging activity. *Food Chemistry*. 2015. Vol. 91. P. 571–577.
36. Lubinus Badillo FG, Cala OLO, Vera Campos SN, Villarreal Ibañez ED. Relationship Between Urolithiasis and Fatty Liver Disease: Findings in Computed Tomography. *Tomography*. 2020 Mar;6(1):1–4. doi: 10.18383/j.tom.2020.00020. PMID: 32280744; PMCID: PMC7138524.
37. Videla R, van Amstel S. Urolithiasis. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*. 2016 Nov;32(3):687–700. doi: 10.1016/j.cvfa.2016.05.010. PMID: 27719765.
38. Qin S, Wang S, Wang X, Wang J. Non-alcoholic fatty liver disease and the risk of urolithiasis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Aug;97(35):e12092. doi: 10.1097/MD.00000000000012092. PMID: 30170429; PMCID: PMC6392955.
39. Gottlieb M, Long B, Koyfman A. The evaluation and management of urolithiasis in the ED: A review of the literature. *Am J Emerg Med*. 2018 Apr;36(4):699–706. doi: 10.1016/j.ajem.2018.01.003. Epub 2018 Jan 5. PMID: 29321112.
40. Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, Knoll T. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. *Eur Urol*. 2016 Mar;69(3):468–74. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.040. Epub 2015 Aug 28. PMID: 26318710.
41. Pedro RN, Das K, Buchholz N. Urolithiasis in pregnancy. *Int J Surg*. 2016 Dec;36(Pt D):688–692. doi: 10.1016/j.ijssu.2016.10.046. Epub 2016 Nov 2. PMID: 27816709.
42. Queau Y. Nutritional Management of Urolithiasis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2019 Mar;49(2):175–186. doi: 10.1016/j.cvsm.2018.10.004. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30583809.
43. Bartges JW, Callens AJ. Urolithiasis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2015 Jul;45(4):747–68. doi: 10.1016/j.cvsm.2015.03.001. PMID: 26002797.

44. Крюкова А.І., Кваша Д. М. Вивчення процесу екстракції трави звіробою в присутності поверхнево активних речовин. Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології: матеріали ІХ Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 11-12 листопада 2021 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2021. –С. 118-121.
45. Lerner Yu. Use of achyranthes in the treatment of urolithiasis. Lerner Yu., Konovalenko I., Kovalyova T. Fundamental and applied research in the field of pharmaceutical technology: materials of the I International scientific-practical conference (Kharkiv, October 13, 2021). Kh.: NUPh Publishing House, 2021. P. 24–25.
46. Pedro RN, Das K, Buchholz N. Urolithiasis in pregnancy. *Int J Surg.* 2016 Dec;36(Pt D):688–692. doi: 10.1016/j.ijssu.2016.10.046. Epub 2016 Nov 2. PMID: 27816709.
47. Халитова, Э. Ш. Исследование процесса извлечения экстрактивных веществ из растительного сырья. Э. Ш. Халитова и др. 2015. Т. 6. № 1. С. 239–246.
48. Kutsevol E. Study of ultrasonic extraction of corn columns with stigmas. Kutsevol E., Konovalenko I. Fundamental and applied research in the field of pharmaceutical technology: materials of the I International scientific-practical conference (Kharkiv, October 13, 2021). Kh.: NUPh Publishing House, 2021. P. 23–24.
49. Коноваленко І. С., Половко Н. П. Фармакотехнологічні дослідження сухого екстракту зі збору для фітотерапії клімактеричного синдрому. Матеріали науково-практичної конференції «Сучасні проблеми фармакології, косметології та ароматології». Факультет стоматології і фармації МГУ, Одеса, 24.09.2021 р. С. 12–17.
50. 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.

51. Wagner, H. Chromatographic fingerprint analysis of herbal medicines. H. Wagner, R. Bauer, D. Melchart, P.–G. Xiao, A. Staudinger. Springer, 2011.
52. Коноваленко І. С., Ковальова Т. М., Сербен І. Е. Дослідження ринку лікарських засобів для лікування артеріальної гіпертензії у поєднанні з сечокам'яною хворобою. Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології: матеріали ІХ Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 11-12 листопада 2021 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2021. С. 23-27.
53. Konovalenko I. S., Kriukova A. I. Development of the composition and research of pharmacotechnological parameters of medicinal herbal collection for the treatment of gastric ulcer. Annals of Mechnikov Institute, N 4, 2021. P.108-113.
DOI: 10.5281/zenodo.5767460

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

Ашрафа МУССАИ

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 на основе корней ахирантеса шероховатого для терапии мочекаменной болезни.
4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо разработать):
 - провести анализ и обобщение литературных данных по этиологии и патогенезу мочекаменной болезни;
 - провести фитодизайн по подбору лекарственного растительного сырья для лечения мочекаменной болезни;
 - установить актуальность использования сырья ахирантеса шероховатого для обеспечения противовоспалительного и антимикробного действия при лечении мочекаменной болезни;
 - разработать состав и рациональную технологию сухого экстракта на основе ахирантеса шероховатого;
 - провести физико-химические исследования сухого экстракта ахирантеса шероховатого.
5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):

таблиц – 9 , рисунков – 13.

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

_____ Ашраф МУССАИ

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. | Муссаї Ашраф | Розробка технології та дослідження фітопрепарату для лікування сечокам'яної хвороби Development of technology and research of a phytopreparation for the treatment of urolithiasis | 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

Ашрафа МУССАИ

на тему: «Разработка технологии и исследования фитопрепарата для лечения мочекаменной болезни».

Актуальность темы. Большое значение для развития и внедрения в фармацевтическую и медицинскую практику фитотерапевтического метода лечения имеет разработка и исследование новых урологических фитопрепаратов.

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 ахирантеса шероховатого корней, обосновал технологию получения сухого экстракта для дальнейшего изготовления препарата, освоил различные физические, физико-химические и фармакотехнологические свойства.

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 Ашрафа МУССАИ 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

Ашрафа МУССАИ

на тему: «Разработка технологии и исследования фитопрепарата для лечения мочекаменной болезни».

Актуальность темы. Возрастающие требования современной терапии обуславливают актуальность целенаправленных исследований в области фитотерапии лечения мочекаменной болезни, поиска высокоэффективных и безопасных методов лечения заболеваний нарушений почечной системы.

Теоретический уровень работы. Изучены этиология и патогенез заболеваний почечной системы, клиническая картина и основные лекарственные средства фармакотерапии. Изучены ассортимент современного фармацевтического рынка Украины лекарственных препаратов для лечения заболеваний почечной системы.

Предложения автора по теме исследования. Обоснованы состав, технология и исследованы показатели качества сухого экстракта ахирантеса шероховатого.

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

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

Общий вывод и оценка работы. Квалификационная работа Ашрафа МУССАИ 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: Здобувач вищої освіти групи Фм17(5,0д) і-13 спеціальності 226 Фармація, промислова фармація освітньої програми Фармація Ашраф МУССАІ – з доповіддю на тему «Розробка технології та дослідження фітопрепарату для лікування сечокам'яної хвороби» (науковий керівник, ас. Коноваленко І. С.).

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова

Завідувачка кафедри, проф.

(підпис)

Лілія ВИШНЕВСЬКА

Секретар

асистент

(підпис)

Єлизавета ЗУЙКІНА

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Ашраф МУССАІ до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розробка технології та дослідження фітопрепарату для лікування сечокам'яної хвороби».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Ашраф МУССАІ представив 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 Ашраф МУССАІ допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній 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 /