

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

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

**на тему: «ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ПОЛУЧЕНИЮ ФИТОПРЕПАРАТА
ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ АНЕМИЙ»**

Выполнил: соискатель высшего образования группы Фм17(5.0д)і-13
специальности 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы Фармация

Отман ЛХИНЕТ

Руководитель: профессор заведения высшего образования
кафедры аптечной технологии лекарств,
д. фарм. н., профессор Наталья ПОЛОВКО

Рецензент: заведующая кафедрой заводской технологии лекарств,
д. фарм.н., профессор Елена РУБАН

Харьков – 2022 год

АННОТАЦИЯ

Проведено исследование содержания основных групп биологически активных веществ: флавоноидов, дубильных веществ, полифенолов в экстракте, исходном сборе и в его водных извлечениях. Установлена зависимость выхода БАВ от условий экстрагирования смеси лекарственного растительного сырья. Разработана схема получения сухого экстракта из сбора; определены его технологические свойства и показатели качества.

Квалификационная работа состоит из введения, обзора литературы, 2-х разделов экспериментальных исследований, общих выводов, списка литературных источников и приложений. Основное содержание квалификационной работы изложено на 49 страницах. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 4 рисунками. Список литературы содержит 52 источника, из них 38 кириллицей и 14 латиницей.

Ключевые слова: анемия, экстракционные препараты, технология лекарств

ANNOTATION

A study of the content of main groups of biologically active substances: flavonoids, tannins, polyphenols in the extract, the initial collection and in its aqueous extracts was conducted. The dependence of biologically active substances output on the conditions of extracting a mixture of medicinal plant materials has been established. A scheme for obtaining a dry extract from an anti-anemic collection has been developed; its technological properties and quality indicators have been determined.

The qualification work consists of an introduction, a literature review, 2 sections of experimental studies, general conclusions, a list of references and appendices. The main content of the qualification work is set out on 49 pages. The work is illustrated with 12 tables and 4 figures. The list of references contains 52 sources, 38 of which are in Cyrillic and 14 in Latin.

Key words: anemia, extraction preparations, drug technology

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ АНЕМИЙ	7
1.1. Классификация анемий.....	7
1.2. Терапия анемий.....	9
1.3. Номенклатура препаратов для лечения анемий.....	11
1.4. Перспективы создания сухих экстрактов.....	18
Выводы к главе 1	19
ГЛАВА II. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	20
2.1. Объекты исследования.....	20
2.2. Методы исследования.....	20
Выводы к главе 2	24
ГЛАВА III. ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА	25
3.1. Изучение влияния условий экстракции на состав водного извлечения...	25
3.2. Исследование фармацевтических факторов на получение жидкого экстракта. Разработка технологии экстракта сухого	32
3.3. Изучение технологических характеристик и показателей качества экстракта сухого	38
Выводы к главе 3	43
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	44
СПИСОК ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ	45
ПРИЛОЖЕНИЯ	51

ВВЕДЕНИЕ

Наряду с синтетическими препаратами, железосодержащими средствами и препаратами, которые содержат фолиевую кислоту и витамин В₁₂ для профилактики этих заболеваний используются лекарственные средства растительного происхождения [1, 3, 20, 21]. Достаточно часто в комплексной терапии заболеваний кроветворной системы используют фитопрепараты, так как их отличает широкий спектр фармакологической активности, низкая токсичность, возможность длительного применения без существенных побочных явлений, относительно низкая стоимость и простота производства [9].

Среди фитопрепаратов наиболее популярны многокомпонентные сборы. Сборы используют после настаивания в виде водных извлечений. В мире накоплен огромный опыт клинического применения сборов для лечения различных заболеваний и имеется достаточная сырьевая база для их производства. Сборы, одна из старейших лекарственных форм, наряду с рядом преимуществ (простота приготовления, поликомпонентность состава, отсутствие побочных эффектов и тд.), обладает и существенными недостатками, которые связаны с приготовлением в соответствующем режиме, коротким сроком хранения, невозможностью точного дозирования ЛС. Что обуславливает актуальность изучения влияния фармацевтических факторов на экстракцию сбора для разработки оптимальной лекарственной формы — сухого легкорастворимого в воде экстракта, обладающего более длительным сроком годности, точностью дозирования и удобством применения [30].

Следует учитывать, что перевод сборов в сухие экстракты обеспечивает рациональное использование лекарственного растительного сырья и целесообразен в плане ресурсосберегающих технологий производства лекарственных средств растительного происхождения.

Таким образом, актуальным является изучение влияния фармацевтических факторов на процесс экстракции фитокомпозиции и получение сухого экстракта на его основе.

Цель работы — исследование условий экстракции смеси ЛРС, получение и изучение состава сухого экстракта, на основе антианемического сбора.

Для достижения указанной цели необходимо решить следующие задачи:

- проанализировать литературные данные о классификации и основных схемах лечения анемий;
- изучить номенклатуру лекарственных препаратов, которые используются в терапии анемий;
- с использованием физико-химических методов анализа исследовать содержание основных групп биологически активных веществ (флавоноидов, дубильных веществ, полифенолов) в водных извлечениях антианемического сбора, в состав которого входят корни цикория обыкновенного и одуванчика лекарственного, травы зверобоя продырявленного, листьев подорожника большого и соцветий клевера лугового. Изучить зависимость выхода БАВ от условий экстрагирования ЛРС;
- на основании результатов анализа литературных данных и собственных исследований разработать схему получения сухого экстракта из антианемического сбора;
- изучить основные технологические свойства и показатели качества сухого экстракта антианемического сбора.

Объекты исследования. Объектами исследования были экспериментальные образцы водных извлечений фитокомпозиции и сухой экстракт фитокомпозиции антианемического действия.

Предмет исследования: экстракция, фармацевтические факторы, физико-химические свойства, инструментальные методы исследования

состава водных извлечений из фитокомпозиции.

Методы исследования: информационно-аналитические, информационно-поисковые, органолептические, биофармацевтические, физико-химические, фармако-технологические.

Объем и структура работы. Квалификационная работа состоит из введения, обзора литературы, 2-х разделов экспериментальных исследований, общих выводов, списка литературных источников и приложений. Основное содержание квалификационной работы изложено на 49 страницах. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 4 рисунками. Список литературы содержит 52 источника, из них 38 кириллицей и 14 латиницей.

Практическое значение полученных результатов.

Установлена зависимость выхода БАВ от условий экстрагирования фитокомпозиции антианемического действия.

Разработана технология сухого экстракта из смеси ЛРС — антианемического сбора. Определены основные технологические свойства и показатели его качества. Составлена технологическая схема получения экстракта и спецификация на сухой экстракт антианемического действия.

Научная новизна. Проведено исследование содержания основных групп биологически активных веществ: флавоноидов, дубильных веществ, полифенолов в экстракте, исходном сборе и в его водных извлечениях. Установлена зависимость выхода БАВ от условий экстрагирования ЛРС. Определены основные технологические свойства, проведен качественный и количественный анализ содержания биологически активных веществ в сухом экстракте.

ГЛАВА I

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ АНЕМИЙ

Анемия (греч. А - без + αίμα - кровь) — патологическое состояние, характеризующееся уменьшением количества эритроцитов и/или гемоглобина в крови, в результате чего развивается гипоксия тканей [1, 3, 12, 36, 47].

По данным ВОЗ, анемия диагностируется при:

- концентрации гемоглобина менее 130 г/л у мужчин и женщин после менопаузы,
- концентрации гемоглобина менее 120 г/л у женщин в детородном возрасте,
- концентрации гемоглобина менее 110 г/л у беременных женщин (в I и III триместры) или менее 105 г/л (во II триместр).

1.1. Классификация анемий

Существуют несколько критериев, по которым различают анемии.

1) В зависимости от величины цветового показателя анемии делятся на:

- гипохромные (цветовой показатель — ниже 0,8),
- нормохромного (цветовой показатель — 0,8-1,0),
- гиперхромные (цветовой показатель — выше 1,0).

2) По показателям среднего объема эритроцитов (СОК — средний объем клетки CV: отношение гематокрита к числу эритроцитов) анемии подразделяют на:

- микроцитарные ($MCV < 80$ мкм³),
- нормоцитарные (80 мкм³ $< MCV < 100$ мкм³)
- макроцитарные ($MCV > 100$ мкм³).

3) Согласно степени тяжести выделяют анемию:

- легкую (гемоглобин 90-110 г / л),
- средней тяжести (гемоглобин 60-90 г / л)

- тяжелую (гемоглобин <60 г / л) [1, 3, 12].

Основная классификация основана на этиопатогенетическом принципе, согласно которому все виды анемий разделяют на три основные группы:

1) Анемии, возникающие из-за нарушения кроветворения

Сюда относятся:

А) Железодефицитная анемия, обусловленная недостатком железа в организме, что вызывает нарушение синтеза гемоглобина и снижение его содержания в эритроцитах.

Б) Сидероахрестическая, при которой содержание железа в организме и его запасы в депо находятся в пределах нормы или даже повышены, однако включение железа в молекулу гемоглобина (в силу различных причин) нарушено, в связи, с чем железо не используется для синтеза гема.

В) Мегалобластная (В12-фолиеводефицитная) анемия, вызванная дефицитом витамина В12 или фолиевой кислоты, что приводит к нарушению синтеза ДНК и развития мегалобластного эритропоэза.

Г) Апластическая анемия, характеризующаяся угнетением кроветворения (сокращением всех трех кроветворных отростков костного мозга), развитием панцитопении (уменьшением количества всех форменных элементов крови) и жировой перерождением костного мозга. Причинами апластической анемии могут быть: химические вещества, ионизирующее излучение, лекарственные средства, инфекционные заболевания, аутоиммунные процессы.

Д) Анемия, при хронической почечной недостаточности, обусловленная снижением продукции эритропоэтина.

2) Анемии, развивающиеся из-за усиленного кроверазрушения.

Они называются гемолитические анемии и характеризуются внутриклеточным или внутрисосудистым разрушением эритроцитов. Гемолитические анемии делятся на наследственные и приобретенные [33, 38, 47].

Наследственные гемолитические анемии связаны с различными генетическими дефектами, в частности, с дефектом мембраны эритроцитов, дефицитом некоторых ферментов в эритроцитах, нарушением синтеза цепей глобина (талассемия), наличием нестабильных гемоглобинов [38, 47].

Среди приобретенных гемолитических анемий наиболее распространенными являются аутоиммунные, которые возникают на фоне лимфопролиферативных заболеваний (хронический лимфолейкоз, лимфогранулематоз и др.), системных васкулитов (системная красная волчанка, ревматоидный артрит), некоторых инфекций, в частности вирусных, при приеме ряда медикаментов, при воздействии различных токсических веществ (уксусная кислота, мышьяк и др.).

1) Анемии вследствие кровопотери

Выделяют острую постгеморрагическую анемию, которая развивается после однократной скорой массивной кровопотери, и хроническую постгеморрагическую анемию, развивающаяся при небольших по разовым объемом, но частых и длительных кровотечениях [33, 38, 45].

1.2. Терапия анемий

Выбор терапии зависит от этиопатогенеза анемии. При выявлении причины развития железодефицитной анемии основное лечение должно быть направлено на ее устранение (оперативное лечение опухоли желудка, кишечника, лечение энтерита, коррекция алиментарной недостаточности и др.). В целом ряде случаев (меноррагии и др.) основное значение приобретает патогенетическая терапия лекарственными препаратами железа. В клинической практике препараты железа применяются внутрь или парентерально. В большинстве случаев для коррекции дефицита железа при отсутствии специальных показаний препараты железа назначать внутрь [17, 20, 21, 29, 33, 38].

На украинском фармацевтическом рынке имеется широкий выбор препаратов железа. Они различаются количеством содержащихся в них солей

двувалентного и трёхвалентного железа, наличием дополнительных компонентов, лекарственными формами (таблетки, сиропы, растворы) и ценовой политикой.

Для терапии мегалобластной анемии назначают препараты витамина B12 и фолиевой кислоты. Лечение апластических анемий включает устранение выявленной причины, трансфузия тромбоцитов при их количестве ниже $10 \times 10^9/\text{л}$, трансфузии эритроцитов при снижении Hb ниже 70 г/л и трансплантация костного мозга. При этом назначают иммуносупрессивные препараты, например циклоспорин [33, 38, 47].

При аутоимунной гемолитической анемии лечат основное заболевание, а если оно отсутствует, то назначают глюкокортикоиды [38, 47].

Широкое применение получили препараты, действующим веществом которых является эритропоэтин. Их применяют в качестве средства симптоматической терапии при анемии у пациентов с хронической формой недостаточности почек [33, 38].

Также эритропоэтин может применяться для терапии пациентов, которые проходят химиотерапию при немиеломных опухолях, множественных миеломах и злокачественных лимфомах, которым требуется лечение анемии или уменьшение объема гемотрансфузий, при высоком риске трансфузий, который выявлен по оценке общего состояния пациента (в том числе при существующей до начала химиотерапии анемии, сердечно-сосудистых патологиях [47].

Обильная кровопотеря предусматривает необходимость вливания соответствующих жидкостей и переливания крови, железа и кислорода, что способствует образованию новых кровяных клеток. При профилактике анемий важную роль играет рацион питания, который должен быть богат на зеленые овощи, салат и зелень, злаки, которые содержат необходимое количество фолиевой кислоты. Многие зерновые завтраки являются вкусными источниками фолиевой кислоты [19, 38]. Кроме того, следует употреблять пищу, обогащенную железом. Стоит

исключить из употребления напитки, содержащие кофеин (например, чай, кофе, колу), особенно во время еды, т.к. кофеин мешает всасыванию железа.

Женщинам с частыми или обильными менструациями, а также во время беременности следует обсудить со своим врачом возможность дополнительного приема препаратов железа.

Следует избегать контакта с различными токсическими веществами, которые нарушают нормальную работу организма. Железодефицитная анемия у детей часто является результатом постоянной интоксикации на фоне паразитарного заражения. Лечение гельминтоза и будет профилактикой анемии в данном случае [19, 21].

1.3. Номенклатура препаратов для лечения анемий

Для расширения ассортимента препаратов для терапии анемий было проанализировано номенклатуру лекарственных средств, которую наведено в табл.1.1

Таблица 1.1.

Анализ украинского фармацевтического рынка препаратов для лечения анемий

Наименование препарата	Страна-производитель, фирма-производитель	Форма выпуска	Лекарственные вещества
1	2	3	4
В03А ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА			
В03А А Препараты двухвалентного железа для перорального применения			
Хеферол	Алкалоид АД-Скопье, Республика Македония	Капсулы	Железа фумарат 350 мг
Тардиферон	Пьер Фабр Медикамент Продакшн/ Франция	таблетки	Железа (II) сульфат 256,3 мг
В03А В Препараты трёхвалентного железа для перорального применения			
Железа сахарат р-р оральный	ПАО «Биолек», Украина	раствор оральный	Сахарат окисного железа 73,9 г/кг
Акваферрол	ПрАТ «Технолог», Украина	сироп	Гидроксида железа (III) полимальтозный

			комплекс 10 мг/мл ,
Мальтофер	Вифор (Интернешнл) Инк., Швейцария	сироп	Гидроксида железа (III) полимальтозный комплекс 10 мг/мл
		капли оральные	Гидроксида железа (III) полимальтозный комплекс 50 мг/мл
		таблетки	Гидроксида железа (III) полимальтозный комплекс 100 мг
Феррум Лек	Лек фармацевтическая компания д. д., Словения	таблетки	Гидроксида железа (III) полимальтозный комплекс 100 мг
		Сироп	Гидроксида железа (III) полимальтозный комплекс 100 мг
Ферумбо	ПАО «Научно-производственный центр «Борщаговский химико-фармацевтический завод», Украина	Сироп	Железо (III) 50 мг/5 мл
Профер	«Митим С.р.л», Италия	раствор оральный	Железо (III) в виде протеин-ацетил-аспартилата 2,7 мг/мл
В03А С Препараты железа для парентерального применения			
Венофер	Вифор (Интернешнл) Инк., Швейцария	раствор для внутривенных инъекций	Комплекс гидроксида железа (III) з сахарозою 20 мг/мл
Суфер	ООО «Юрия-Фарм», Украина	раствор для внутривенных инъекций	Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс 20 мг/мл
Феринжект	Вифор (Интернешнл) Инк., Швейцария	раствор для внутривенных инъекций	Железа карбоксимальтоза 50 мг/мл
Фероксид	ХЕЛП С.А. Греция	раствор	Комплекс гидроксида

		для инъекций	железа (III) с сахарозой 20 мг/мл
Ферсинол	WORLD MEDICINE (Великобритания)	раствор для инъекций	Гидроксида железа (III) полимальтозный комплекс 100 мг
Феррум Лек	Лек фармацевтическая компания д. д., Словения	раствор для инъекций	Гидроксида железа (III) с декстраном 100 мг
Ферролек-Здоровье	Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина	раствор для инъекций	Железа декстран 50 мг/мл
В03А D Комплексные препараты, содержащие железо и фолиевую кислоту			
Гино-Тардиферон	Laboratoires Pierre Fabre, Франция	Таблетки	Железа (II) сульфат 256,3 мг Кислота фолиевая 0,35 мг
Мальтофер	Вифор (Интернешнл) Инк., Швейцария	таблетки	Железа (III) гидроксид полимальтозат 357 мг Кислота фолиевая 0,35 мг
В03А E Препараты железа в комбинации с различными веществами			
В03А E01 Железо, витамин В12 и фолиевая кислота			
Гемоферон	СП «Сперко», Украина	раствор оральный	Железа аммонийного цитрат 4 г/100 мл Кислота фолиевая 0,03 г/100 мл Цианокобаламин 0,001 г/100 мл
В03А E10 Различные комбинации			
Сорбифер Дурулес	Эгис, Венгрия	Таблетки	Железа (II) сульфат безводный 320 мг Кислота аскорбиновая 60 мг
Активферрин	«Тева» Украина	Капсулы	Железа сульфат 113,85 мг D,L-серин 129 мг
Тотема	Лаборатория Иннотек Интернациональ, Франция	раствор оральный	Железа глюконат 50 мг/10 мл Марганца глюконат

			1,33 мг/10 мл Меди глюконат 0,7 мг/10 мл
Ферроплект	ПАО НПЦ "Борщаговский ХФЗ", Украина	Таблетки	железа сульфат гептагидрат 50 мг, кислота аскорбиновая 30 мг;
В03В ПРЕПАРАТЫ ВИТАМИНА В12 И ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ			
В03В А Витамин В12 (цианокобаламин и его аналоги)			
Цианокобаламин (витамин В12)	Частное акционерное общество «Лекхим-Харьков», Украина, Корпорация Артериум, Украина	раствор для инъекций	Цианокобаламин 0,5 мг/мл
Цианокобаламин-Дарница (витамин В12-Дарница)	«Дарница», Украина	раствор для инъекций	Цианокобаламин 0,2 мг/мл Цианокобаламин 0,5 мг/мл
Диакобал	Кусум Хелтхкер Pvt. Лтд., Индия	Таблетки	Метилкобаламин 500 мкг
Нейрокобал	Кусум Хелтхкер Pvt. Лтд., Индия	Таблетки	Метилкобаламин 500 мкг
В03В В Фолиевая кислота и ее производные			
Фолиевая кислота	Киевский витаминный завод, Украина	Таблетки	Кислота фолиевая 1 мг
Фолиевая кислота	«Лекхим», Украина	Таблетки	Кислота фолиевая 1 мг Кислота фолиевая 5 мг
Витрум Фоликум	Юнифарм, Инк., США	Таблетки	Фолиевая кислота 400 мкг
Фолацин	«Ядран» Галенская Лаборатория д.д., Хорватия	Таблетки	Кислота фолиевая 5 мг
В03Х ПРОЧИЕ АНТИАНЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ			
В03Х А01 Эритропоэтин			
Эпрекс	Силаг АГ, Швейцария	раствор для инъекций	Эпоэтин альфа 2000 ЕД/0,5 мл
Эпобиокрин	ООО «ФЗ «	раствор	Эпоэтин альфа

	БИОФАРМА », Украина	для инъекций	1000 МЕ Эпоэтин альфа 2000 МЕ Эпоэтин альфа 4000 МЕ Эпоэтин альфа 10000 МЕ
Рекормон	Рош Диагностикс ГмбХ, Германия	раствор для инъекций	Эпоэтин бета 2000 МЕ Эпоэтин бета 30000 МЕ
Бинокрит	Сандоз ГмбХ, Австрия	раствор для инъекций	Эпоэтин альфа 16,8 мкг/мл
Эповитан	«Фармак», Украина	раствор для инъекций	Эпоэтин альфа 2000 МЕ Эпоэтин альфа 4000 МЕ Эпоэтин альфа 1000 МЕ
Эмавейл	«Юрия- Фарм», Украина	раствор для инъекций	Эпоэтин альфа 2000 МЕ/мл Эпоэтин альфа 4000 МЕ/мл Эпоэтин альфа 10000 МЕ/мл
Гемакс эритропоэтин альфа реком- бинантный человека	Биосидус С.А. Республика Аргентина	лиофили зат для раствора для инъекций	Эпоэтин альфа 1000 МЕ, 2000 МЕ, 3000 МЕ, 4000 МЕ, 10000 МЕ, 20000 МЕ, 40000МЕ
В03Х А02 Дарбепоэтин альфа			
Аранесп	Амджен Европа Б.В. Нидерланды	раствор для инъекций	Дарбепоэтин альфа 25 мкг/мл, 100 мкг/мл
В03Х А03 Метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета			
Мирцера	Рош Диагностикс ГмбХ., Германия	раствор для инъекций	Метокси полиэтилен гликоль-эпоэтин бета 50 мкг, 75 мкг

В ходе анализа структуры ассортимента лекарственных препаратов, используемых для терапии анемии установлено, что она содержит несколько фармакотерапевтических групп:

1. В03А Препараты железа

- В03А А Препараты двухвалентного железа для перорального применения
- В03А В Препараты трехвалентного железа для перорального применения
- В03А С Препараты железа для парентерального применения
- В03А D Комплексные препараты, содержащие железо и фолиевую кислоту
- В03А Е Препараты железа в комбинации с различными веществами (железо, цианокобаламин и фолиевая кислота)

2. В03В Препараты витамина В₁₂ и фолиевой кислоты

3. В03Х Прочие антианемические средства

- В03Х А01 Эритропоэтина
- В03Х А02 Дарбепоэтин альфа
- В03Х А03 Метоксиполиэтиленгликоль-Эпоэтин бета

Следует отметить, что при этом 56,4 % по количеству торговых наименований относятся к группе В03А, группы В03В — 20,5 %, в группу В03Х — 23,1 %.

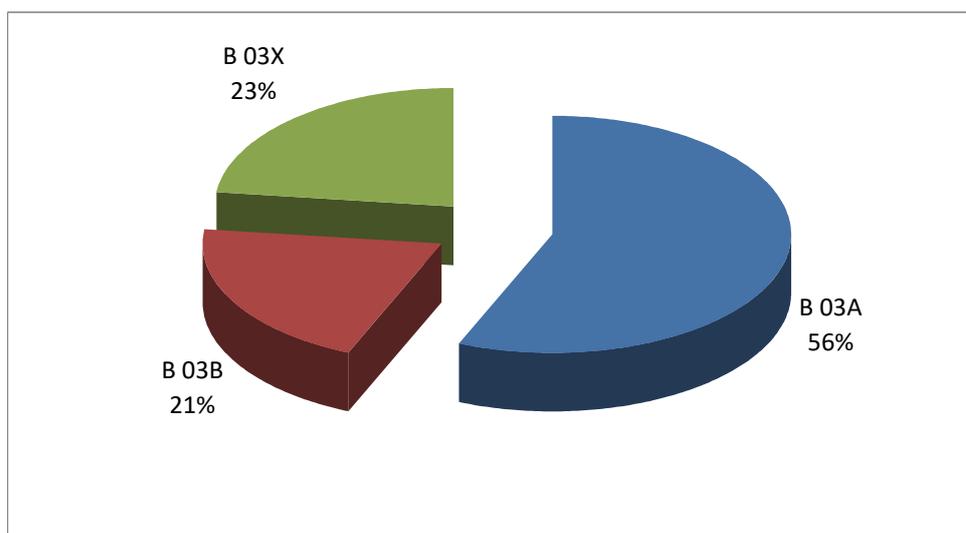


Рис. 1.1. Распределение препаратов, которые используются для терапии анемий по АТС-классификации

Анализ вышеуказанных препаратов по производственному признаку свидетельствует, что из них отечественного производства представлены 38,5% ассортимента препаратов, 61,5 % — зарубежного производства. Украинские производители представляют, корпорация «Артериум», ЗАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», ЗАО «Биолек», ЗАО «Технолог», ООО «Юрия-Фарм», фармацевтическими компаниями «Здоровье» и «Тева», СП «Сперко», ООО Фармацевтическая фирма «Дарница», Киевский витаминный завод, АО «Лекхим», и «Фармак», ООО «ФЗ« Биофарма».

Учитывая данные диаграммы (рис. 1.2.), среди зарубежных стран первое место занимает — Швейцария 12,8 %, второе место — Франция 7,7 %, на третьем месте Словения, Индия и Германия — по 5 %, а все остальные страны - производители — по 2,6 %.

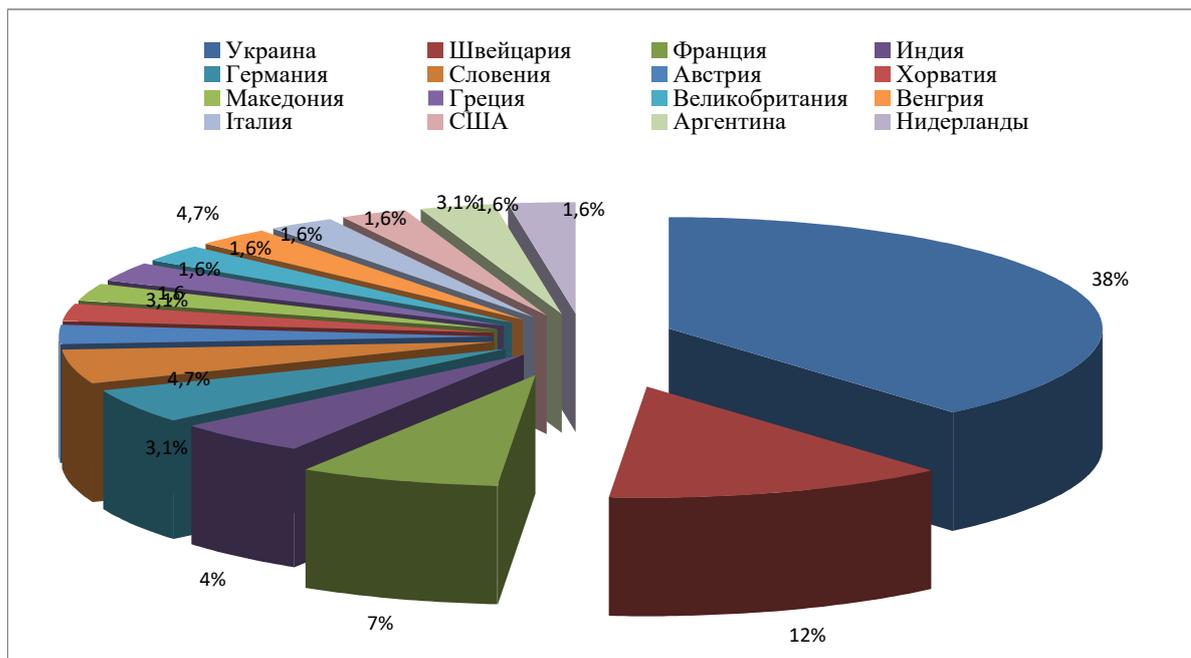


Рис. 1.2. Распределение лекарственных средств для лечения анемий по странам-производителям

При анализе ассортимента по лекарственным формам (рис.1.3) выявлено, что подавляющее большинство препаратов выпускается в форме раствора для внутривенных инъекций – 40,4 %, таблетки составляют 31 % ассортимента, сиропы и растворы для внутреннего применения – по 9,5 %, и другие лекарственные формы – по 9,5 %.

капсулы – 4,8 %, капли оральные – 2,4 % и лиофилизат для приготовления раствора для инъекций – 2,4 %.



Рис. 1.3. Распределение лекарственных средств для лечения анемий по лекарственным формам

В результате маркетингового анализа рынка лекарственных препаратов, применяемых для лечения анемий, выявлено недостаток поликомпонентных средств, поэтому актуальным является исследование по разработке состава ЛС растительного происхождения, который будет проявлять антианемическое действие.

1.4. Перспективы создания сухих экстрактов.

Препараты на основе ЛРС, представлены преимущественно старыми лекарственными формами, которые получают по упрощенной технологии: сборами, фиточаями, жидкими экстрактами. На основании многочисленных исследований установлено, что сборы и фиточаи, которые используют после настаивания в виде отваров или настоев, имеют ряд недостатков. Это и невозможность гарантировать соблюдение пациентом необходимого технологического режима приготовления лекарственной формы в домашних условиях [16, 31]. А ведь на качество влияет: количество экстрагента, масса

сбора, время, температура экстракции. Следует помнить, что при одинаковых условиях экстракции различных групп БАВ из многокомпонентного ЛРС или сбора некоторые из них, не растворяются в воде или разрушаются при температуре.

Это отражается на полноте извлечения БАВ, качестве составе и на терапевтическом эффекте полученного средства. Поэтому необходимо уделять больше внимания созданию стандартизированных экстрактов, индивидуальных и новогаленовых субстанций.

Сухие экстракты имеют ряд преимуществ по сравнению с жидкими и густыми экстрактами. Они более стабильны, технологичны в плане введения в различные лекарственные формы. При получении сухих экстрактов исключается прямое использование водно-спиртового экстракта, если необходимо получить жидкую лекарственную форму без этанола.

Выводы в главе 1.

1. Проанализированы литературные данные о классификации и основных схемах лечения анемий.
2. Изучена номенклатура лекарственных препаратов, которые используются в терапии анемий.
3. Показана перспектива исследований по созданию сухого экстракта из антианемического сбора.

ГЛАВА II

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве объектов исследования использовали сбор антианемического действия, который содержит траву подорожника большого и зверобоя продырявленного, соцветия клевера лугового, а также корни цикория обыкновенного и одуванчика лекарственного в равных соотношениях. Настой из сбора и сухой водный экстракт, полученный из фитокомпозиции.

Экстракт сухой из сбора получали с использованием распылительной сушилки фирмы «Атомайзер-Ниро» (Дания). Определение показателей качества экстракта сухого из антианемического сбора проводили в соответствии с требованиями ГФУ 2.0 [13-14].

Присутствие БАВ основных групп в сухом экстракте, полученном методом дробной мацерации из сбора, определяли с помощью общепринятых качественных реакций с 10% водным извлечением. Реактивы, используемые при проведении качественного и количественного химического анализа, готовили по методикам, указанным в ГФУ 2.0.

Определение флавоноидов, дубильных веществ и фенолкарбоновых кислот проводили методом ТСХ с использованием пластинок «Sorbfil» ПТСХ-АФ-А-УФ фирмы ЗАО «Сорбнополимер» размерами 10*15 см (ТУ 26-11-17-89).

Содержание органических кислот и дубильных веществ с использованием титрометрического метода (ДФУ 2.0) [14].

Для спектрофотометрического анализа флавоноидов и полифенольных соединений использовали спектрофотометр фирмы GBC UV-visible Cintra 6 Spectrophotometer (Австралия). Определение суммарного содержания флавоноидов в пересчете на рутин проводили спектрофотометрическим методом (Руководство Р 4.1.1672-03, 2004). Суммарное содержание полифенольных соединений определяли модифицированным

спектрофотометрическим методом Фолина-Чокальтеу (Руководство Р 4.1.1672-03, 2004).

Результаты исследования были обработаны статистически с применением пакета программ «Ms Excel 2007». Для оценки достоверности различий выборок применяли t-критерий Стьюдента. За достоверное принимали различие при уровне вероятности 95% и более ($p < 0,05$).

Идентификация (качественный анализ).

Реакция с раствором железа окисного хлорида.

1 мл (г) исследуемого образца экстракта помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили объем раствора 40% спиртом до метки. К 10 мл полученного раствора добавляли 0,2 мл спиртового раствора железа окислительного хлорида. Должна появиться серовато-зеленая окраска, которая характеризует наличие полифенольных соединений.

Качественный анализ флавоноидов проводили методом восходящей хроматографии на пластинках "Силуфол УФ-254" размером 8x15 см для тонкослойной хроматографии, используя систему растворителей: этилацетат – уксусная кислота ледяная - 96% спирт - вода (80: 2: 2: 1).

Соотношение растворителей в системе для хроматографии, указанные цифрами, брали в объёмных частях. Растворители для приготовления системы использовались марки "ч.д.а." и "х.ч."

Значение R_f являются средними 5 определений.

Для проявления флавоноидов использовали 5% раствор алюминия хлорида спиртовой.

Для выявления полифенольных соединений, дубильных веществ в экстракте использовали качественные реакции:

Количественное определение дубильных веществ.

2 мл препарата помещают в делительную воронку вместимостью 50 мл, добавляют 8 мл воды, 10 мл хлороформа и встряхивают в течение 2 минут.

После полного раздела слоев нижний, хлороформный слой, сливают. Оставшийся водный слой экстрагируют еще 2 раза порциями по 10 мл хлороформа, отбрасывая хлороформные извлечения.

Водный слой препарата количественно переносят в коническую колбу вместимостью 1000 мл, делительную воронку промывают водой дважды, порциями по 50 мл и собирают промывные воды в ту же коническую колбу, добавляют 400 мл воды, 5 мл раствора индигосульфокислоты и титруют, при постоянном перемешивании раствором калия перманганата 0,02 М до золотисто-желтого цвета.

Параллельно проводят контрольный опыт.

Содержание суммы дубильных соединений (X) в препарате в пересчете на танин, в процентах, вычисляют по формуле:

$$X = \frac{(V_1 - V_2) \times 0,004157 \times K \times 100}{2},$$

где V_1 - о, объем 0,02 М раствора калия перманганата, использованное на титрование препарата, в миллилитрах;

V_2 - о, объем 0,02 М раствора калия перманганата, использованное для титрования в контрольном опыте, в миллилитрах;

0,004157 - количество дубильных веществ, которая соответствует 1 мл 0,02 М раствора калия перманганата в пересчете на танин, в граммах;

K - поправочный коэффициент молярности 0,02 М раствора калия перманганата.

1 мл 0,02 М раствора калия перманганата соответствует 0,004157 г суммы дубильных соединений в пересчете на танин.

Количественное определение флавоноидов и суммы полифенолов проводили спектрофотометрическим методом.

10 мл препарата помещают в делительную воронку вместимостью 100 мл, добавляют 10 мл воды и перемешивают. Экстрагируют тремя порциями по 20 мл н-бутанола, трижды, собирая верхний бутанольный слой в выпарительную чашку. Для удобства при экстрагировании используют вторую делительную воронку. Объединенные бутанольные извлечения выпаривают досуха на кипящей водяной бане. Сухой остаток количественно переносят с помощью спирта этилового 40% в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят, объем раствора этим же спиртом до отметки и тщательно перемешивают (исследуемый раствор).

1 мл исследуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, добавляют 10 мл 96% спирта, 5 мл раствора алюминия хлорида и нагревают на теплой водяной бане в течение 5 минут. Раствор охлаждают до комнатной температуры, добавляют 5 мл раствора кислоты уксусной, доводят, объем раствора 96% спиртом до отметки и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 410 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Как раствор сравнения используют раствор, состоящий из 1 мл исследуемого раствора, 10 мл 96% спирта, 5 мл раствора кислоты уксусной, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят 96% спиртом до метки.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора, содержащего 1 мл раствора стандартного образца (СО) гиперозида, приготовленного аналогично исследуемого раствора, используя в качестве раствора сравнения раствор, состоящий из 1 мл раствора СО гиперозида, 10 мл 96% спирта, 5 мл раствора кислоты уксусной, помещенных в мерную колбу вместимостью 25 мл и доведенный 96 % спиртом до метки.

Содержание суммы флавоноидов (X) в пересчете на рутин, в процентах, рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{D_1 \times m_0 \times 100 \times 100}{D_0 \times 10 \times 200} = \frac{D_1 \times m_0 \times 5}{D_0}, \quad (2.4)$$

где D_1 - оптическая плотность исследуемого раствора;

D_0 - оптическая плотность раствора СО рутина;

m_0 - масса навески СО рутина в граммах.

Примечание:

1. Приготовление раствора СО рутина. В 0,06 г (точная навеска) СО рутина, аттестованного Фармакопейным комитетом Украины, предварительно высушенного при температуре от 130 до 135 ° С в течение 3:00, помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, растворяют в 150 мл спирта 96%, доводят, объем раствора этим же растворителем до отметки и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

2. Приготовление раствора алюминия хлорида. 2 г алюминия хлорида, 6-водного (ГОСТ 3759-75, х.ч., ч.д.а.) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 60 мл 96% спирта, доводят, объем раствора этим же растворителем к метке и перемешивают. Срок годности раствора 1 месяц.

3. Приготовление раствора кислоты уксусной. 5 мл кислоты уксусной помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят, объем раствора 96% спиртом до отметки и перемешивают. Сроки годности раствора 1 месяц.

Выводы к главе 2.

Приведены методики определения свойств сухого экстракта антианемического сбора, а также методики исследования показателей качества и идентификации действующих веществ в водных извлечениях антианемического сбора и в сухом экстракте .

ГЛАВА III

ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА

3.1. Изучение влияния условий экстракции на состав водного извлечения из смеси ЛРС антианемического действия

Для изучения перспектив дальнейшего использования в технологии лекарств сухого экстракта и идентичности его состава с водным извлечением из фитокомпозиции нами было исследовано влияние фармацевтических факторов на химический состав водных извлечения из сбора вышеуказанного состава в зависимости от метода получения [16, 31].

На данном этапе экспериментальной работы проводили качественный и количественный фитохимический анализ данных объектов исследования (исходной фитокомпозиции и водного извлечения: настоя, изготовленного согласно правилам приготовления фиточаев, а также настоя и отвара, которые готовили согласно требований действующей НД – ДФУ и СТ) и экстракта сухого, полученного по разной технологии [13].

В качестве экстрагента для получения сухого экстракта использовали воду очищенную, так как из сбора получают настой. Экстрагирование проводили методом мацерации (дробной мацерации) трехкратно при температуре 80°C в экстракторе объемом 5 л из нержавеющей стали с ложным дном, имеющем мешалку лопастного типа и паровую рубашку [11]. После экстракции водное извлечение очищали отстаиванием и фильтрацией через 4 слоя марли и 2 слоя бязи. После фильтрации водные извлечения упаривали на ротационном испарителе RE-205, (Производства «Shanghai Kankun Instrument Equipment Co., Ltd.», Китай) при температуре 55 ± 1 °С и глубине вакуума 700 ± 10 мм полученный густой экстракт коричневого цвета сушили в вакуум-сушильном шкафу СВ-30 (Производства ООО «Рива-сталь», г. Киев) при температуре 50 ± 1 °С. Выход готового продукта от начала процесса составил 13,6%.

Выбор БАВ, по которым проводили исследование, как полноты экстракции, так и контроль качества готового продукта осуществляли, ориентируясь на химический состав ЛРС, входящего в состав сбора (табл. 3.1) [7, 8].

Таблица 3.1

Химический состав ЛРС, входящего в состав антианемического сбора

Наименование сырья	Химический состав ЛРС
Листья подорожника	До 20% пектиновых веществ (пектовая кислота, галактоарабан, галактан); флавоноиды: лютеополин, апигенин, кверцетин, скутелляреин, гиспидулин, байкалеин, лютеолин и их производные; иридоидные гликозиды: аукубин (0,37%) и каталпол, сапонины, оксикоричные кислоты: хлорогеновая, коричная, паракумаровая, феруловая, кофейная, сиреневая, ваниловая и др.; кумарин эскулетин, горькие, дубильные, стероидные вещества, следы алкалоидов; органические кислоты: бензойная, салициловая, сиреневая и др.; аминокислоты, тиразол, эфирное масло, фитонциды, витамины К, С, пантотеновая кислота; макро- и микроэлементы.
Корни одуванчика	Корни богаты полисахаридом инулином и сахарами; содержат сесквитерпеноидные горькие гликозиды (тараксацин и тараксацерин), тритерпеноиды группы <i>альфа</i> -амирина (тараксастерол, арнидиол, фарадиол), каучуковые вещества (2-3 %), каротиноиды, флавоноиды, смолы.
Корень цикория	Полисахарид инулин (около 60%), гликозид интибин, до 15 % сахаров, смолистые и дубильные вещества, органические кислоты, цикорин, холин, белки, жиры, эфирное масло, витамины А, С, В1, В2, РР.

Соцветия клевер	Гликозиды трифолин и изотрифолин, фенолкарбоновые кислоты, стероиды, сапонины, витамины С, В, Е и К, каротин, кумарины, дубильные вещества, хиноны, эфирное масло, высшие жирные кислоты, микроэлементы.
Трава зверобоя	Дубильные вещества (до 13%); флавоноиды (до 8%): гиперозид, рутин, кверцетин, кверцитрин и изокверцитрин; каротин, антибиотик гиперфорин; лейкоантоцианиды и антоцианы (5-6%); эфирное масло (0,1-1,25%); смолы, никотиновая и аскорбиновая кислоты, витамины Р и РР, холин, антоцианы, сапонины, спирты, следы алкалоидов и другие соединения.

Учитывая химический состав ЛРС, проводили качественные реакции на полифенольные соединения, флавоноиды и дубильные вещества с использованием фармакопейных химических реакций.

Методика проведения и результаты идентификации дубильных веществ и полифенолов наведены в таблице 3.2 и 3.3.

Таблица 3.2

Качественные реакции на дубильные веществ

Качественная реакция	Методика	Наблюдения
1. Качественная реакция с желатином	К 2 мл водных вытяжек добавляли 2 капли 1% раствора желатина в 10% раствор натрия хлорида.	При добавлении желатина раствор помутнел, что свидетельствует об образовании желатинатов
2. Реакция с калия бихроматом	К 2 мл извлечения добавили 4 капли 5% раствора калия бихромата.	При добавлении бихромата калия раствор потемнел, что свидетельствует о наличии таннидов
3. Реакция с солями железа (III)	К 2 мл извлечения добавили 3 капли 1% раствора железоммонийных квасцов	При добавлении железоммонийных квасцов раствор окрасился в черносиний цвет, что свидетельствует о наличии гидролизуемых дубильных веществ

Таблица 3.3

Качественные реакции на полифенольные соединения

Качественная реакция	Группы веществ	Методика	Наблюдения
Качественная реакция с ацетатом свинца	Флавоны, флаваноны, флавонолы, флаванололы от желтого до красно-фиолетового окрашивания	К 2 мл водных вытяжек добавляли 2 капли 1% раствора ацетата свинца.	При добавлении раствора ацетата свинца появляется желтое окрашивание, что свидетельствует о наличии полифенольных соединений
Цианидовая проба	Флавоны, халконы, ауроны от ярко-розового до красноватого цвета	К 2 мл извлечения добавили 4 капли кислоты хлористоводородной и 0,03 г магниевой пыли и нагревали на водяной бане до кипения	При нагревании жидкость окрашивается в красноватый цвет

Экспериментальные исследования подтвердили наличие в сборе, водных извлечениях и сухом экстракте полисахаридов, полифенольных соединения, флавоноидов и дубильных веществ (таблица 3.4.).

Таблица 3.4

Идентификация БАВ в водных извлечениях из антианемического сбора

Наименование объекта исследования	Полифенольные соединения	Флавоноиды	Дубильные вещества
Чай	+	+	++
Настой	++	++	++
Отвар	++	++	+++
Сухой экстракт	+++	++	+++

При исследовании методом тонкослойной хроматографии с использованием 4 систем растворителей было обнаружено 26 соединений, из них идентифицировано 5 флавоноидов (кверцетин, рутин, гиперозид, лютеолин, кемпферол) и 4 фенолкарбоновые кислоты (хлорогеновая, галловая, феруловая и кофейная). В таблице 3.5. приведены условия хроматографирования и ряд значений Rf для некоторых веществ.

Таблица 3.5

Фенольные соединения водного извлечения фитокомпозиции, определенные методом ТСХ, в различных системах растворителей

Свидетель	Значения Rf			Проявители	
	Кислота уксусная 2 %-я	Кислота уксусная 15 %-я	БУВ (4:1:2)	УФ-свет	УФ + пары аммония гидроксид а
Рутин	–	0,61	0,38	Желтая	Желтая
Кофейная кислота	0,65	0,48	0,81	Синяя	Ярко-голубая
Феруловая кислота	0,3	0,53	0,87	Синяя	Зелено-голубая
Хлорогеновая кислота	0,5	0,64	0,6	Голубая	Желто-зеленая
Свидетель	Значения Rf			Проявители	
	Хлороформ – спирт метиловый (8:2)	Хлороформ – спирт этиловый (9:1)	Этилацетат – кислота уксусная – вода (5:1:1)	УФ-свет	УФ + пары аммония гидроксида
Рутин	0,64	0,23	0,29	-	-
Кофейная	0,93	0,29	–	Синяя	ярко-

кислота					голубая
Феруловая кислота	0,17	0,48		Синяя	зелено- голубая

Следует отметить, что по своему качественному составу полученный экстракт сухой соответствовал составу исходного сбора и его водных извлечений.

Одним из критериев при определении оптимальных условий экстрагирования и соответственно управления процессом экстракции, а также при оценке качества готового продукта является определение суммы БАВ, содержащихся в многокомпонентном сборе и извлечениях, полученных из него, является количество экстрактивных веществ. Нами было исследовано содержание экстрактивных веществ в фитокомпозиции, водном извлечении в сравнении с выходом сухого экстракта, полученного в лабораторных условиях.

Сравнивая полученные результаты установлено, что при определении экстрактивных веществ в сборе по методике ДФУ 2,0 их содержание составляло $19,8 \pm 1,0$ %, тогда как выход сухого экстракта при лабораторном производстве был в пределах 13,8 – 14,9 %.

Более высокий выход при определении экстрактивных веществ в ЛРС фармакопейным методом, связан с использованием более измельченного сырья (частицы менее 1 мм), жесткими условиями экстракции (кипячение на протяжении 30 мин.) и меньшими потерями в процессе очистки (однократная фильтрация через бумажный фильтр). При получении в лабораторных и производственных условиях сухого экстракта использовали образцы сырья с размером частиц 5-7 мм и двукратную фильтрацию.

Анализ проведенных экспериментальных исследований БАВ в сухом экстракте и исходной фитокомпозиции (сборе) свидетельствуют о том, что

преобладающим классом биологически активных веществ являются полифенольные соединения, дубильные вещества, флавоноиды.

Установлено, что содержание в экстракте сухом полифенольных соединений в пересчете на кислоту галловую $7,2 \pm 0,03$ %, дубильных веществ в пересчете на танин $8,25 \pm 0,08$ %, суммы флавоноидов в пересчете на рутин $3,20 \pm 0,05$ %.

Сравнивая с содержанием биологически активных веществ в фитокомпозиции (сборе), которое составило: полифенольных соединений $2,10 \pm 0,01$ %, дубильных веществ $2,60 \pm 0,02$ %, суммы флавоноидов $1,10 \pm 0,03$ %.

Количественное содержание БАВ в сборе, водных извлечениях и сухом экстракте наведены в таблице 3.6. Следует отметить, что сравнительный анализ содержания БАВ в водных извлечениях из фитокомпозиции (сбора антианемического действия) показал, что содержание их в отваре, выше, чем в настое и фиточае, что вполне закономерно, учитывая условия получения данных извлечений (таблица 3.6).

Таким образом, сравнительный анализ качественного и количественного состава биологически активных веществ экстракта сухого, исходного сбора и его водных извлечений (настоя и отвара) показал, что разработанная технология экстрагирования обеспечивает более эффективный переход БАВ в экстракт по сравнению с настоем и отваром.

Таким образом, показано влияние различных биофармацевтических факторов на процесс экстракции ЛРС и фитокомпозиции.

Идентичность химического состава позволяет использовать полученных экстракт в технологии разнообразных лекарственных форм.

Таблица 3.6

Количественное содержание БАВ в водных извлечениях

Наименование объекта исследования	Сухой остаток, %	Содержание БАВ в пересчете на сухой остаток, %		
		Полифенольные соединения в пересчете на галловую кислоту, %	Флавоноиды в пересчете на кверцетин, %	Дубильные вещества в пересчете на танин, %
Фитокомпозиция	-	2,10 ± 0,01	1,10±0,03	2,60±0,02
Настой 1:10	5,8± 0,02	2,90± 0,07	1,96± 0,10	4,50± 0,23
Отвар 1:10	6,4± 0,01	3,39± 0,03	2,48± 0,10	5,30± 0,32
Фиточай 1:40	2,6± 0,02	2,15± 0,04	1,65± 0,08	3,00± 0,12
Жидкий экстракт	14,2± 0,06	7,2±0,03	3,20±0,05	8,25±0,08

3.2. Исследование ряда фармацевтических факторов на получение жидкого экстракта из фитокомпозиции. Разработка технологии экстракта сухого

Сухие экстракты имеют ряд преимуществ по сравнению с жидкими и густыми экстрактами. Они более стабильны, технологичны в плане введения в различные лекарственные формы. При получении сухих экстрактов исключается прямое использование водно-спиртового экстракта, если необходимо получить жидкую лекарственную форму без этанола.

Для получения густых и сухих экстрактов используется несколько общепринятых технологий. Сухие экстракты могут получать через стадию

сгущения жидкого экстракта до влаги не более 25%, или напрямую с использованием распылительной сушилки. Выбор технологии зависит от ряда факторов, таких как фармакотехнологические свойства (сыпучесть, растворимость, дисперсность и др.), термолабильность БАВ, входящих в состав экстрактов; вид и метод применения разработанной на основе экстрактов лекарственной формы.

При разработке схемы получения экстракта сухого из антианемического сбора учитывали, что на полноту извлечения комплекса БАВ из различных частей лекарственного растительного сырья влияют особенности исходного сырья, метод экстрагирования, условия выпаривания и сушки, используемая аппаратура.

В качестве метода получения жидкого экстракта использовали метод дробной мацерации. В качестве экстрагента для получения сухого экстракта использовали воду очищенную, так как из сбора получают настой.

В связи с тем, что в литературе изложены несколько вариантов экстрагирования сырья методом мацерции, которые отличаются использованием разных температурных режимов (нагревания и охлаждения, а также и времени экспозиции, нами было исследовано влияние температуры и времени экспозиции на выход БАВ в жидкий экстракт. На данном этапе экстрагирование проводили в керамическом экстракторе.

Температурный и временной режим экстракции приведен в таблице 3.7.

Полноту извлечения БАВ оценивали по содержанию экстрактивных веществ, полифенольных соединений в пересчете на кислоту галловую, флавоноидов в пересчете на кверцетин, дубильных веществ в пересчете на танин в готовых водных экстрактах, полученных по технологии 1, 2, 3, сравнивая с экстрактом, полученным по первому варианту технологии, Результаты исследования наведены в таблицах 3.8.

Таблица 3.7

Параметры экстракции фитокомпозиции

№ стадии	Стадия	Технология		
		Вариант 1	Вариант 2	Вариант 3
1	Растительное сырье помещали в керамическую емкость	Емкость предварительно выдержанная в термостате при температуре 20°C в течение 1 часа		
2	Заливали экстрагентом, с учетом коэффициента водопоглощения фитокомпозиции			
3	Нагревание сырья	Повышение температуры от 20°C до 40°C в течение 2 часов	Повышение температуры от 20°C до 40°C в течение 2 часов (на 1 °C, каждые 6 минут)	Повышение температуры смеси от 20°C до 40°C в течение 2 часов (на 5 °C, каждые 30 минут)
4	Настаивание сырья при постоянной температуре	Выдерживали при температуре 40°C в течение часа		Отсутствует
5	Последующее нагревание	Постепенное повышение температуры до 90°C в течение 6 часов	Постепенное повышение температуры до 90°C в течение 6 часов (на 1°C, через 10 мин)	С постепенным повышением температуры до 90°C в течение 6 часов (на 3°C, через 30 мин)
6	Настаивание сырья при постоянной температуре	Настаивание при температуре 90°C в течение часа		
7	Охлаждение	Постепенное принудительное охлаждение в течение 3 часов		По окончании времени экстракции керамическую емкость извлекали из термостата и охлаждали при комнатной температуре

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности постепенного повышения температуры и медленного охлаждения, так как в экстрактах увеличивается содержание БАВ.

Содержание экстрактивных веществ в экстракте, полученном по 3 варианту технологии, выше, чем в жидких экстрактах, полученных по 1 и 2 технологии. Следует отметить, что содержание экстрактивных веществ во всех экстрактах несколько выше в сравнении с экстрактом, полученным по предыдущей технологии, что подтверждает существенное влияние таких фармацевтических фактор как температура и время настаивания на выход экстрактивных и биологически активных веществ из ЛРС (табл. 3.8.).

Таблица 3.8.

Содержание экстрактивных веществ и БАВ в экстракте полученном за разными технологиями, (n=5)

Исследуемый показатель	Экстракт			
	Технология 1	Технология 2	Технология 3	Экстракт сравнения
Содержание экстрактивных веществ, %	14,9±0,03	17,4±0,3	19,6±0,4	13,6±0,05
Содержание полифенольных соединений в пересчете на галловую кислоту, %	7,6±0,01	8,81±0,02	9,03±0,02	7,2±0,03
Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин, %	3,84±0,03	4,04±0,01	5,95±0,02	3,20±0,05
Содержание дубильных веществ в пересчете на танин, %	9,86±0,03	13,07±0,02	14,01±0,02	8,25±0,08

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности постепенного повышения температуры и медленного охлаждения, так как в экстрактах увеличивается содержание БАВ.

Таким образом, установлено, что использование технологии 3 экстракции с постепенным повышением температуры экстрагируемой смеси и медленным охлаждением позволяет полнее истощить сырье и обеспечить при этом ресурсосбережение, в том числе и энергосбережение.

На основании результатов исследования по подбору оптимальных условий экстрагирования выбрана технология получения водного экстракта из сбора антианемического действия. Данная схема экстракции, с постепенным повышением температуры и медленным охлаждением, обеспечивает щадящее воздействие на термолабильные вещества и обеспечивает более высокий выход комплекса БАВ].

Технологическую схему получения сухого экстракта описывала для метода дробной мацерации, воспроизводимого в промышленных условиях.

Технологический процесс изготовления сухого экстракта состоит из следующих стадий:

Стадия 1. Подготовка сырья.

Стадия 2. Дробная мацерация.

Стадия 3. Смешивание лекарственного растительного сырья.

Стадия 4. Фасовка, упаковка и маркировка.

Стадия 5. Упаковка пачок в коробки

Подготовка помещений, оборудования и персонала. Подготовку производства осуществляют в соответствии с условиями производства в соответствии со стандартными операционными процедурами и технологическими инструкциями. В производстве используют сырье, которое прошло предварительный контроль отдела контроля качества и соответствует всем показателям МКЯ.

Технологическая схема производства сухого экстракта приведена на рис. 3.3.

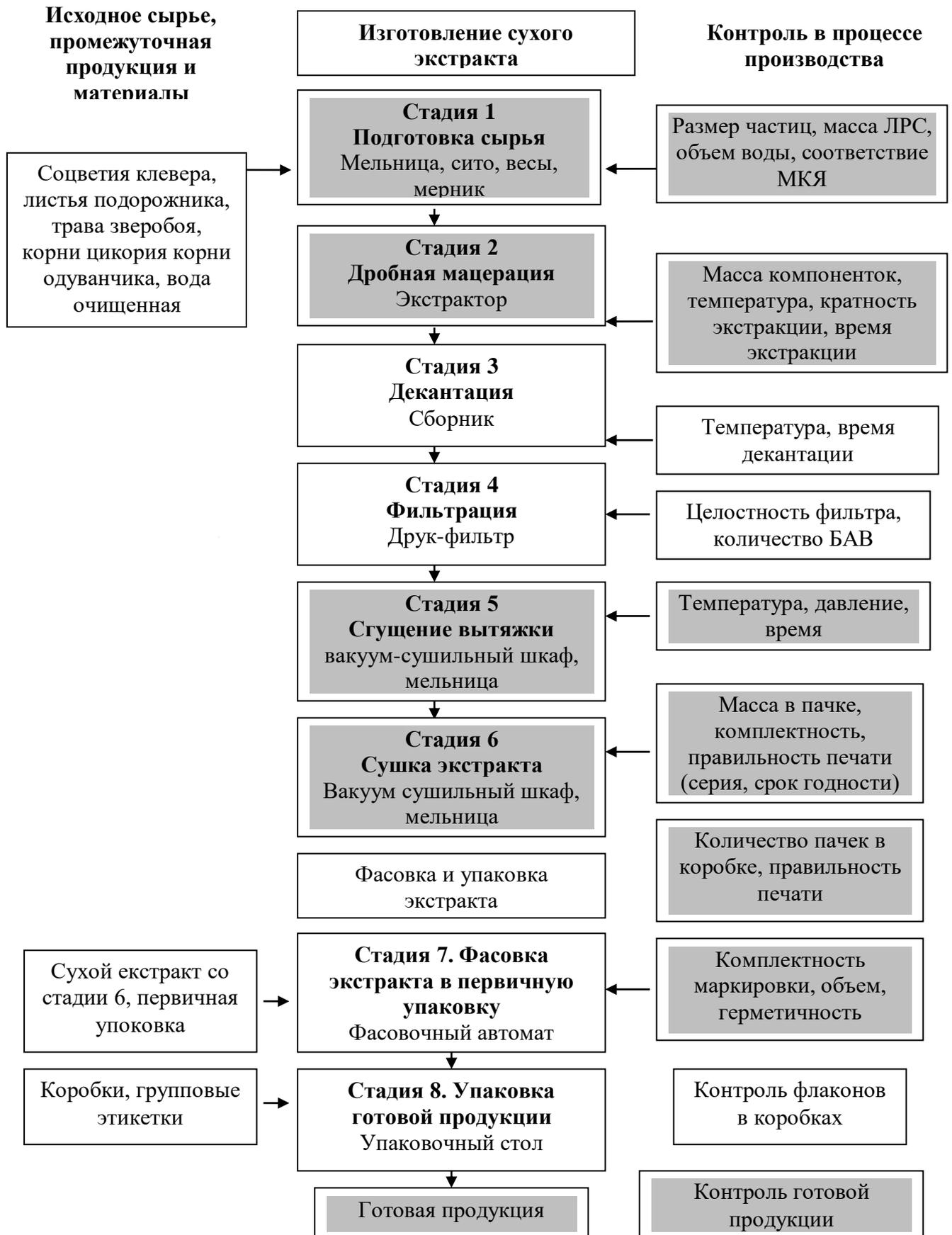


Рис.3.3. Технологическая схема производства сухого экстракта

Сырье и вспомогательные материалы хранят на складах на поддонах или стеллажах по названиям, по взрывоопасными и токсикологическим свойствам в соответствии с требованиями Правил пожарной безопасности для предприятий по производству лекарственных средств. Отбор проб осуществляют в соответствии с СОП «Порядок отбора проб исходного сырья» на складе сырья в специально отведенном помещении класса D, оборудованном приточно-вытяжной вентиляцией.

Стадия 1. Подготовка сырья. Сырье, используемое для получения сухого водного экстракта, проверяется на соответствие требованиям МКЯ. При необходимости ЛРС измельчается с помощью мельниц (дезмембраторы, дезинеграторы), просеивается и после взвешивания передается в сборниках на стадию 2 «Дробная мацерация». В качестве экстрагента используют воду очищенную. Экстрагент передают на стадию 2 «Дробная мацерация».

Стадия 2. Дробная мацерация. Для извлечения сырья используют воду очищенную. Перед проведением процесса дробной мацерации сырье помещают в экстрактор объемом 250 л из нержавеющей стали с ложным дном, имеющем мешалку лопастного типа и паровую рубашку. Экстрагирование проводят трехкратно методом мацерации при температуре 80°C. Полученную вытяжку передают на стадию 3 «Декантация».

Стадия 3. Декантация. Декантацию водной вытяжки проводят в сборнике, который оборудован оболочкой для охлаждения. Водный экстракт декантируют при температуре 3-5° С не менее суток для получения прозрачной жидкости. После отстаивания водный экстракт передают с помощью вакуума на стадию фильтрации.

Стадия 4. Фильтрация. Отстоявшуюся вытяжку фильтруют под вакуумом на фильтрационной установке (друк-филт্রে), используя в качестве фильтрующего материала бельтинг.

Стадия 5. Сгущение вытяжки. Упаривают водную вытяжку в роторном испарителе под вакуумом при температуре 55 ± 1 ° С и глубине вакуума 700 ± 10 мм. Упаривания проводят до получения концентрата с

влажностью не более 25%, после этого полученный концентрат передают на стадию сушки экстракта.

Стадия 6. Сушка экстракта. Сушка сгущенной вытяжки происходит в сушильном шкафу при температуре $50 \pm 1^\circ\text{C}$. Полученный сухой экстракт измельчают с помощью мельницы и передают на стадии фасовки и упаковки экстракта.

Стадии 8-9. Фасовки, упаковки и маркировки готовой продукции. Операцию фасовки и упаковки сухого экстракта выполняют на автоматах для фасовки и на упаковочном столе. Контроль качества готовой продукции (в лаборатории отдела контроля качества) осуществляют в соответствии с МКЯ.

3.3. Изучение технологических характеристик и показателей качества экстракта сухого

Полученный сухой экстракт исследовали по методикам ГФУ. Исследовали следующие технологические характеристики: плотность до и после усадки, текучесть, угол откоса, влагосодержание. Насыпную плотность и плотность после усадки порошков определяли по методике ГФУ 2,0 п. 2.9.34. Влагосодержание определяли с помощью анализатора влаги Sartorius MA150C (Германия). Исследования проводили на 5 сериях полученного сухого экстракта.

Полученный экстракт сухой представлял собой мелкодисперсный порошок желто-коричневого цвета, гигроскопичный, со слабым вкусом и специфическим запахом. Анализ технологических и физико-химических характеристик полученного экстракта показал, что он соответствует требованиям общей монографии на сухие экстракты (таблица 3. 9). Результаты исследования наведены в таблице 3.10.

Таблица 3.9

Технологические и физико-химические параметры экстракта сухого

Показатель	Размерность	Значение
Угол откоса	°	42,4±2,58
Объемная плотность	г/см ³	0,37±0,02
Насыпная масса	г/см ³	0,28±0,02
Насыпная плотность до усадки	кг/м ³	380±6,0
Насыпная плотность до и после усадки	кг/м ³	478±5,8
Уплотненность	%	25,59±2,08
Среднемассовый размер частиц	Мкм	1547±0,69
Сыпучесть	г/с	6,2±0,08
Влажность	%	3,65±0,04
Содержание золы общей	%	10,12±0,12
Содержание золы, нерастворимой в 10% растворе кислоты хлористоводородной	%	0,10±0,01

Результаты определения физико-химических показателей качества, как влажность; содержание золы общей и золы, нерастворимой в 10% растворе кислоты хлористоводородной, свидетельствует о его соответствии требованиям НД (ГФУ, монография «Экстракты»).

Учитывая химический состав полученного экстракта для его стандартизации в раздел «Числовые показатели» включено определение

флавоноидов в пересчете на рутин и содержание полифенольных соединений в пересчете на галловую кислоту, %.

Таблица 3.10

Показатели качества экстракта сухого

Показатель	Значение
Цвет	желто-коричневый
Запах	характерный
Внешний вид	мелкокристаллический порошок
Идентификация	
Флавоноидные соединения	Реакция со спиртовым раствором алюминия хлорида при просмотре в УФ-свете наблюдалась характерная желтовато-зеленая флуоресценция
Флавоноидные соединения	ТСХ. На хроматограмме должны проявляться пятна на уровне пятен ФСО рутину и хлорогеновой кислоты
Количественное определение	
Содержание полифенольных соединений в пересчете на галловую кислоту, %	7,2±0,03
Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин, %	3,20±0,05

С целью дальнейшего использования в технологии различных лекарственных форм нами была изучена растворимость в различных органических растворителях. Результаты наведены в таблице 3.11.

Таблица 3.11

Изучение условий растворимости экстракта сухого

Растворитель	Условия растворения	Наблюдения
Вода, температура, °С	25	Мало растворим
	40	Мало растворим
	60	Растворим
	80	Растворим
Этанол, концентрация, %	40	Мало растворим
	50	Мало растворим
	60	Мало растворим
	70	Мало растворим
	80	Мало растворим
	90	Мало растворим
	96	Мало растворим
	Хлороформ	-
Ацетон	-	Практически не растворим
Эфир	-	Практически не растворим

Результаты изучения растворимости сухого экстракта показали, что он растворим в горячей воде (температура 60-80°C); малорастворим в спирте этиловом различной концентрации (от 40 до 96%); практически нерастворим в хлороформе, ацетоне и эфире.

Выводы к главе 3

1. Разработана и апробирована в лабораторных условиях схема получения экстракта сухого антианемического сбора.
2. Определены технологические характеристики и показатели качества экстракта сухого.
3. Проведено сравнительное изучение качественного химического состава исходного грудного сбора, его водных извлечений и сухого экстракта. С помощью качественных реакций обнаружены основные группы БАВ: дубильные вещества и флавоноиды. Методом ТСХ доказано присутствие рутина, гиперозида, кемпферола, кверцетина, хлорогеновой, галловой, кофейной кислот.
4. Установлено количественное содержание основных групп БАВ в сухом экстракте и водных извлечениях, дубильных веществ в пересчете на танин, полифенольных соединений в пересчете на кислоту галловую и флавоноидов.
5. Разработана схема получения сухого экстракта из смеси лекарственного растительного сырья антианемического действия.
6. Определены основные технологические свойства и показатели качества сухого экстракта.
7. На основании качественного и количественного анализа содержания биологически активных веществ в сухом экстракте предложены показатели качества, необходимые для его стандартизации.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Проанализированы литературные источники о этиопатогенезе и терапии анемий.
2. Проанализирована номенклатура лекарственных препаратов, используемых в терапии анемий.
3. С использованием физико-химических методов анализа проведено исследование содержания основных групп биологически активных веществ: флавоноидов, дубильных веществ, полифенолов в экстракте, исходном сборе и в его водных извлечениях. Установлена зависимость выхода БАВ от условий экстрагирования смеси лекарственного растительного сырья.
4. На основании результатов анализа литературных данных и собственных исследований разработана схема получения сухого экстракта из антианемического сбора.
5. Определены основные технологические свойства и показатели качества полученного экстракта.
6. На основании анализа содержания биологически активных веществ в экстракте предложены показатели качества, необходимые для его стандартизации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Анемии, диагностика и лечение: Часть 1: Железодефицитные анемии: уч. – метод. пособие / Новос. гос. мед. акад.: сост. Лосева М.И. [и др]. – Новосибирск, 2001. – 44 с.
2. Баев О.М., Шепель Ф.Г., Сорочинская Т.Г. Особенности влияния степени измельчения растительного сырья на процесс экстракции БАВ. Человек и лекарство. XX меж. конгрес: тез. докл. М., 2009. С. 384.
3. Белоусов Ю. Б., Моисеев В. С., Лепяхин В. К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.: Медицина, 2013. 398 с.
4. Беседина Н.А., Сорокина А.А. Исследование водных извлечений из цветков ромашки аптечной и календулы лекарственной, фасованных в фильтр-пакеты Актуальные проблемы фармации: Сб. научных работ. – Барнаул, 2016. вып. 3 . С. 29-34.
5. Боровикова Н.А. Селезнев Н.Г., Попов Д.М. Спектрофотометрическое количественное определение дубильных веществ в коре дуба, соплодиях ольхи и водных извлечениях из данного сырья. Вопр. биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2013. № 11. С. 19-23.
6. Выделение и анализ природных биологически активных веществ / Под ред. Сироткиной Е.Е. Киев, 1997. 184 с.
7. Георгиевский В.П., Комиссаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений: Научное издание. Новосибирск: Наука, 1990. 333 с.
8. Головкин Б.Н., Руденская Р.Н., Трофимова И.А., Шретер А.И. Биологически активные вещества растительного происхождения. (В трех томах). М., 2001. Т.1. 350 с. (Т.2. 764 с. 2002, Т.3. 216с. 2002).
9. Горбунова Т.А. Лечение растениями: Рецептурный справочник/ Т.А. Горбунова. М.: Аргументы и факты, 1994. 304 с.

10. Грибакин С.Г. Значение продуктов детского питания, обогащенных железом, в профилактике железодефицитной анемии / С.Г. Грибакин // Вопросы современной педиатрии. 2002. т. 1, № 5. С. 52–56.
11. Давыдова В.Н. Современные технологии получения сухих экстрактов и их ассортимент. Новая аптека. Аптечный ассортимент. 2002. № 4. С.67-71.
12. Дворецкий Л.И. Железодефицитные анемии / Л.И. Дворецкий. М.: Ньюдиамед – Ао, 1998. 37 с.
13. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Х.: РІРЕГ, 2015. Т. 1. 1127 с.
14. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український Н.Н. Филатова // Анемия. 2004. № 1. С. 3–10.
15. Изучение флавоноидов и фенолкарбоновых кислот сухого экстракта грудного сбора №4 методом планарной хроматографии / В.В. Амосов, Д.М. Попов, М.А. Демидова, В.А. Ермакова // Изыскание и создание природных лекарственных средств: Межвузовский сборник научных трудов с международным участием, посвященный 25-летию кафедры фармакогнозии и ботаники Яросл. гос. мед. академии / под ред. Н.С. Фурсы. - Ярославль: ООО «ЯрМедиаГруп», 2009. - С. 59-62.
16. Изучение химического состава сухого экстракта грудного сбора №4 / В.В. Амосов, М.А. Демидова, В.А. Ермакова, А.С. Кошечкина //1 Российский фитотерапевтический съезд: Сборник научных трудов (г. Москва, 14-16 марта 2008 г.). - М.: Изд-во Федерального научного клинико-экспериментального центра традиционных методов диагностики и лечения Росздрава, 2008. - С. 228-231.
17. Казюкова Т.В. Новые возможности ферротерапии железодефицитной анемии/ Т.В. Казюкова [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. 2000. т. 9, № 2, С. 88–91.

18. Ковальов В. М., Павлій О. І., Ісакова Т. І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин: Підручник для студ. вищих фармац. установ освіти та фармац. факультетів вищих мед. установ освіти III-IV рівнів акредитації. 2-е видання / За ред. В. М. Ковальова. Харків: Вид-во НФАУ, „МТК-книга”. 2004. 703 с.
19. Коровина Н.А. Особенности ферротерапии железодефицитной анемии у детей/ Н.А. Коровина [и др.] // Consilium – Medicum приложение ПЕДИАТРИЯ. 2003. т. 5, № 6. С. 28–32.
20. Круглов Д.С. Лекарственные средства, применяемые для профилактики и лечения железодефицитных состояний// Научное обозрение. Медицинские науки. 2017. № 4. С. 26-41;URL: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1008> (дата обращения: 02.12.2019).
21. Крылова И.В. Лечение железодефицитной анемии: основные принципы и фармако – экономические аспекты / И.В. Крылова. Вестник Екатеринбургa. 2000. Вып. 2, № 3. С. 34–36.
22. Кузьменко, А.Н., Решетняк В.Ю. Стандартизация лекарственного растительного сырья и растительных сборов хроматографическими методами. – М.: Издательство Московского университета, 2010. 104 с.
23. Кьосев П.А. Полный справочник лекарственных растений / П.А. Кьосев. – М.: ЭКСМО Пресс, 2000. – 992 с.
24. Лабораторный практикум по фармакогнозия. Учеб. пособие Попова Н.В., Ковалев В.Н. и др. Харьков: Изд-во НФаУ, 2008. 227 с.
25. Макарова, А.С. Совершенствование методов стандартизации и разработка антимикробных препаратов эвкалипта прутовидного, шалфея лекарственного и зверобоя продырявленного: дис....кандидата фармацевтических наук: 14.04.02. Казань, 2015. 181 с.: ил.
26. Минина С.А., Каухова И.Е. Химия и технология фитопрепаратов. М.: Гэотар-мед., 2004. 560 с.
27. Миронов С.Е., Фетисова А.Н. Оптимизация анализа подлинности многокомпонентных лекарственных препаратов растительного

происхождения. Человек и лекарство XX Российский национальный конгресс: тез. докл. 2013. С. 384.

28. Настойки, экстракты эликсиры и их стандартизация / Под. Ред. проф. В.Л. Багировой, проф. В.А.Северцева. СПб.: СпецЛит, 2001. 223 с.

29. Ноздрюхина Л.Г. Нарушение микроэлементного обмена и пути его коррекции/ Л.Г. Ноздрюхина, Н.И. Гринкевич. М.: «Наука», 1980. 280 с.

30. Практическое применение сборов лекарственных растений: Справочник / Г.А. Гоменюк [и др.]. Киев; А.С.К., 2001. 432 с.

31. Разработка технологии получения сухого экстракта из грудного сбора №4 и его технологические параметры / В.В. Амосов, М.А. Демидова, В.А. Ермакова, Т.П. Колмакова // I Российский фитотерапевтический съезд: Сборник научных трудов (г. Москва, 14-16 марта 2008 г.). - М.: Изд-во Федерального научного клинико-экспериментального центра традиционных методов диагностики и лечения Росздрава, 2008. - С. 226228.

32. Руководство по инструментальным методам исследований при разработке и экспертизе качества лекарственных препаратов / Под.ред. Быковского С.Н. и др. М.: Изд-во Перо, 2014. 656 с.: ил.

33. Соболева М.К. Железодефицитная анемия у детей раннего возраста: диагностика и современная терапия / М.К. Соболева // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии. 2003. т. 2, № 2. С. 32–37.

34. Соколов С.Я. Фитотерапия и фитотермакология: Руководство для врачей / С.Я. Соколов. М.: МИА, 2000. 976 с.

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

36. Турищев С.Н. Фитотерапия / С.Н. Турищев. М.: Изд.центр «Академия», 2003. – 304 с.

37. Федоровська М.І.. Половко Н. П, Леочко Н. С. Дослідження з розробки технології настойки «Стимуфіт», призначеної для застосування при телогеновій алопеції. Фармацевтичний часопис. 2018. №1. С.34-40.

38. Фетисова Л.Я. Диагностика и фитопрофилактика латентного железодефицитного состояния: автореф. дисс.: канд. мед. наук / Л.Я. Фетисова; Саратов. гос. мед. унив. Саратов, 1987. 12 с.
39. Antianemic properties of medicinal plants/ K. Garkava, K. Dovgopola, U. Tymoshenko/ Abstract Book 4th international scientific conference « Agrobiodiversity for improve the nutrition, health and quality of human and bees life» , Nitra-2019. – P.23.
40. Britisch Herbal Pharmacopoeia. Bournemouth, B.H.M.A., 1996. 212 p.
41. British Pharmacopea. 2005. V.2. №1. P. 1538.
42. Commission of the European Communities: Council Directive of 18 December 1986 on the Lows, regulating the Application of Principles of Good Laboratory Practice and the Verification of Their Applications for Tests on Chemical Substances (87/18/EEC). The Rules Governing Medicinal Products in the European Community. 1991. Vol. 1. P. 145-146.
43. Conrad M.E. Newly identified iron – binding protein in human duodenal mucosa/ M.E. Conrad [et al.] // Blood. 1992. v. 79. P. 244–247.
44. Jacobs P. Better tolerance of iron polymaltose complex compared with ferrous sulphate in the treatment of anaemia/ P.Jacobs, L.Wood, A.R.Bird // Hematology. 2000. v. 5. P. 77–83.
45. Kruglov D.S. Investigation of medicinal teas applied in hypoferric anemia phytoterapy // D.S. Kruglov. European Journal of Natural History, 2007. № 5. P. 56–57.
46. Kruglov D.S. Trace element structure of the most widespread plants of genus Pulmonaria // D.S. Kruglov. Chronicles of Young Scientists. 2012. Vol 3. Issue 3. P. 223–226.
47. Langstaff R. Treatment of iron – deficiency anaemia: a lower incidence of adverse effects with Ferrum Hausmann than ferrous sulphate / R. Langstaff [et al.] // Brit. J. Clin. Research. 1993. v. 4. P. 191–198.

48. Nancy C.A. Iron Homeostasis: Insights From Genetics And Animal Models/ C.A. вместе с 106 Nancy // Nature Reviews Genetics. 2000. v. 1. P. 208–217.
49. Pharmacopée Francaise X edition, 6 Supplement: Monographies de souses pour preparation homeopathiques: Paris, 1989.
50. Reidel H.D. Characterization and partial purification of a ferrireductase from human duodenal microvillus membranes / H.D. Reidel [et al.] // Biochem. J. 1995. v. 309. P. 745–748.
51. Richter W. Anaphylaktoide Reaktionen nach Dextran / W. Richter [et al.] // Allergologie. 1980. v. 3. P. 51–58.
52. Vulpe C.D. Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport/ C.D. Vulpe [et al.] // Nature Genetics. 1999. v. 21. P. 195–199.науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. X.: PIPEГ, 2015. Т. 3. 732 с.

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

Отман ЛХИНЕТ

1. Тема квалификационной работы: «Исследования по получению фитопрепарата для использования в комплексной терапии анемий», руководитель квалификационной работы: Наталья ПОЛОВКО, д. фарм. наук, профессор, 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: Исследованы условия экстракции смеси ЛРС, получен и изучен состава сухого экстракта на основе антианемического сбора.
 4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо разработать):
 - проанализировать литературные данные о классификации и основных схемах лечения анемий, изучить номенклатуру лекарственных препаратов, которые используются в терапии анемий;
 - с использованием физико-химических методов анализа исследовать содержание основных групп биологически активных веществ в водных извлечениях антианемического сбора, изучить зависимость выхода БАВ от условий экстрагирования ЛРС;
 - разработать схему получения сухого экстракта из антианемического сбора, изучить его основные технологические свойства и показатели качества.
 5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):
таблиц – 12 , рисунков – 4.
-

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		задание выдал	задание принял
1	Наталья ПОЛОВКО, профессор заведения высшего образования кафедры аптечной технологии лекарств	10.09.2021	10.09.2021
2	Наталья ПОЛОВКО, профессор заведения высшего образования кафедры аптечной технологии лекарств	8.10.2021	8.10.2021
3	Наталья ПОЛОВКО, профессор заведения высшего образования кафедры аптечной технологии лекарств	16.11.2021	6.11.2021

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	сентябрь - декабрь 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

_____ Отман ЛХИНЕТ

Руководитель квалификационной работы

_____ Наталья ПОЛОВКО

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.	Лхінет Отман	Дослідження з отримання фітопрепарата для використання в комплексній терапії анемії Research on obtaining a phytopreparation for use in complex therapy of anemia	проф. Половко Н.П.	проф. Рубан О. А.

Підстава: подання декана, згода ректора.

Ректор

Вірно. Секретар



ОТЗЫВ

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

Отмана ЛХИНЕТА

на тему: «Исследования по получению фитопрепарата для использования в комплексной терапии анемий».

Актуальность темы. Для терапии анемий используются лекарственные средства растительного происхождения, среди которых наиболее популярны многокомпонентные сборы. Целесообразным является перевод сборов в сухие экстракты с целью более рационального использования ЛРС, что обосновывает актуальность изучения влияния фармацевтических факторов на процесс экстракции фитокомпозиции и получение сухого экстракта на его основе.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. Соискателем высшего образования была установлена зависимость выхода БАВ от условий экстрагирования фитокомпозиции антианемического действия, разработана технология сухого экстракта из смеси ЛРС — антианемического сбора, определены основные технологические свойства и показатели его качества.

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 Отмана ЛХИНЕТА может быть представлена к защите в Экзаменационную комиссию Национального фармацевтического университета на присвоение образовательно-квалификационного уровня магистра.

Научный руководитель _____ Наталья ПОЛОВКО

«12» апреля 2022 г.

РЕЦЕНЗИЯ

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

Отмана ЛХИНЕТА

на тему: «Исследования по получению фитопрепарата для использования в комплексной терапии анемий».

Актуальность темы. Изготовление фитопрепаратов для терапии заболеваний кроветворной системы является обоснованным благодаря ряду преимуществ ЛРС, а также в связи с недостаточным количеством лекарственных препаратов растительного происхождения для терапии анемий на фармацевтическом рынке. Таким образом, исследование и разработка новых лекарственных средств на основе БАВ ЛРС является актуальным.

Теоретический уровень работы. Работа выполнена на необходимом теоретическом уровне.

Предложения автора по теме исследования. В ходе работы соискателем высшего образования было исследовано содержание основных групп биологически активных веществ в водных извлечениях антианемического сбора, изучена зависимость выхода БАВ от условий экстрагирования ЛРС, разработана схема получения сухого экстракта из антианемического сбора.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. Работа выполнена с использованием современных методов. Результаты статистически обработанные, выводы основываются на необходимом количестве исследований. Полученные результаты могут иметь практическое использование.

Недостатки работы. По объёму и содержанию соответствует требованиям к квалификационным работам.

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

Рецензент _____

проф. Олена РУБАН

«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:

Богуцька 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 Отмана Лхінета – з доповіддю на тему «Дослідження з отримання фітопрепарату для використання у комплексній терапії анемії» (науковий керівник, проф. Половко Н. П.).

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова

Завідувачка кафедри, проф. _____ Лілія ВИШНЕВСЬКА

Секретар

Асистент _____ Єлизавета ЗУЙКІНА

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Отман ЛХІНЕТ до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Дослідження з отримання фітопрепарату для використання у комплексній терапії анемії».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Отман ЛХІНЕТ представив кваліфікаційну роботу, яка за об'ємом теоретичних і практичних досліджень повністю відповідає вимогам до оформлення кваліфікаційних робіт.

Керівник кваліфікаційної роботи

Наталя ПОЛОВКО

«12» квітня 2022 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Отман ЛХІНЕТ 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 /