

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

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

**по теме: «ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОБОСНОВАНИЮ ТЕХНОЛОГИИ
ЭКСТРАКТА СУХОГО ТРАВЫ БЕЛОКУДРЕННИКА ЧЕРНОГО»**

Выполнил: соискатель высшего образования Фм18(5,0д)-i10
специальности 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы Фармация
Мохамед УКХБУРОУ

Руководитель: доцент заведения высшего образования
кафедры аптечной технологии лекарств, к.фарм.н., доцент
Михаил МАРЧЕНКО

Рецензент: заведующая кафедрой биотехнологии, д.фарм.н.,
профессор
Наталя ХОХЛЕНКОВА

Харьков – 2023 год

АННОТАЦИЯ

Квалификационная работа посвящена фармакотехнологическому исследованию экстракта сухого травы белокудриника черного, обоснованию нормированных показателей качества экстракта сухого, определения условий и срока его хранения. Работа содержит: введение, обзор литературы, экспериментальная часть, общие выводы, список использованной литературы, приложения, изложенные на 40 страницах, включает 7 таблиц, 8 рисунков, 55 источников литературы.

Ключевые слова: экстракт сухой, трава белокудриника черного, лрс.

ANOTATION

The qualification work is devoted to the pharmacological study, substantiation of standardized quality indicators of dry extract, determination of conditions and shelf life. The work contains: introduction, literature review, experimental part, general conclusions, list of used sources, appendices, set out on 40 pages, includes 7 tables, 6 figures, 59 sources of literature.

Key words: medicinal plant raw materials, black mint, dry extract.

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ
ВВЕДЕНИЕ.....	6
РАЗДЕЛ 1 ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	9
1.1 Коррекция факторов риска сосудистых осложнений	9
1.2 Антигипертензивная терапия	9
1.3 Коррекция нарушений углеводного обмена	10
1.4 Гиполипидемическая терапия.....	11
1.5 Антитромботическая терапия	12
1.6 Диагностика цереброваскулярной болезни.....	13
1.7 Фармакологическая церебропротекция.....	15
1.8 Здоровый образ жизни и упражнения по развитию памяти	16
1.9 Противодementные препараты	17
1.10 Ноотропные и вазоактивные препараты.....	18
1.11 Использование лекарственных растений в профилактике и лечении ЦВЗ	21
Выводы к разделу 1.....	22
РАЗДЕЛ 2 ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ).....	23
2.1 Объекты исследований	23
2.2 Вспомогательные вещества	25
2.3 Методы исследований	25
Выводы к разделу 2.....	28
РАЗДЕЛ 3 РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТРАКТА СУХОГО.....	29
3.1 Перспективы создания сухих экстрактов	30
3.2 Разработка технологии травы белокудренника черного экстракта сухого	32
3.2.1 Технологические показатели экстракта сухого	34
3.2.2 Стандартизация травы белокудренника черного экстракта сухого....	36

Выводы к разделу 3.....	39
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ.....	40
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	41

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АФИ – активный фармацевтический ингредиент

ГОСТ – Межгосударственный стандарт

ГФУ - Государственная фармакопея Украины

ДЭП - Дисциркуляторная энцефалопатия

КТ – компьютерная томография

ЛС – лекарственное средство

ЛП – лекарственный препарат

ЛРС – лекарственное растительное сырье

МОЗУ – Министерство здравоохранения Украины

МРТ – магнитно-резонансная томография

СД – сосудистая деменция

НД – нормативная документация

НФаУ – Национальный фармацевтический университет

ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) — хроническая недостаточность мозгового кровообращения — изменения в головном мозге, связанные с нарушениями в его кровоснабжении, из-за которых возникает недостаток кислорода и питательных веществ в нейронах, которые приводят к постепенному отмиранию нейронов в различных участках мозга. При ДЭП наблюдаются головная боль, головокружения, шум в ушах, быстрая утомляемость, снижение когнитивных способностей.

Наиболее тяжелое последствие дисциркуляторной энцефалопатии — инсульт.

Дисциркуляторная энцефалопатия, так же, как и начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ), относится к хроническим цереброваскулярным заболеваниям.

В классификации сосудистых поражений головного и спинного мозга, разработанной Научно-исследовательским институтом неврологии РАМН, дисциркуляторная энцефалопатия определена как цереброваскулярная патология, развивающаяся при множественных очаговых или диффузных поражениях мозга.

Дисциркуляторная энцефалопатия предполагает медленно прогрессирующее многоочаговое или диффузное сосудистое поражение головного мозга, а также их сочетание. Это последствие различных по причинам заболеваний, общим для которых является поражение мелких артерий и артериол (микроангиопатия).

Дисциркуляторная энцефалопатия, вызванная артериальной гипертонией, хорошо поддается лечению. Терапия при этом направлена на снижение артериального давления на 10–15%. Снижение артериального давления до нормы (140/90 мм рт. ст. и менее) не рекомендуется, чтобы избежать недостаточного кровоснабжения мозга

Терапия с помощью лекарственных препаратов – одна из основных составляющих лечения дисциркуляторной энцефалопатии. При выборе

медикаментов для пациента специалисту необходимо подобрать средства, которые помогут вернуть в нормальное русло кровоснабжение головного мозга. С этой целью врач может прописать таблетки от дисциркуляторной энцефалопатии, позволяющие нормализовать АД. Также подбирают препараты для улучшения метаболизма клеток головного мозга, снижения уровня холестерина в крови. При этом специалист определяет необходимость проведения хирургической коррекции для восстановления нормального кровотока в пораженных сосудах. Врач составляет индивидуальные рекомендации по режиму дня, снижению веса, массажу, физиотерапевтическим процедурам. Специалист определяет необходимость специальных упражнений.

Применение препаратов растительного происхождения у больных с ДЭП является одним из альтернативных методов терапии, что ускоряет нормализацию функций всей нервной системы. Следовательно, поиск, технологические исследования ЛРС для лечения данной патологии и разработка эффективных фитопрепаратов являются актуальной задачей фармации и медицины.

Цель и задачи исследования. Целью данной работы была разработка экстракта сухого травы белокудреника черного.

Для реализации поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. исследовать физико-химические и технологические характеристики экстракта травы белокудреника черного.
2. проанализировать и обобщить современные данные литературы по распространению заболеваемости, фармакологических свойств, химического состава и ботанической характеристики ЛРС;
3. разработать технологическую схему получения экстракта сухого на основе;

Объект исследования экстракт сухой травы белокудреника черного.

Предмет исследования. Фармакотехнологические исследования экстракта сухого травы белокудреника черного.

Методы исследования. В работе использованы физические, физико-химические, технологические методы исследований.

Научная новизна получаемых результатов. Впервые разработана технология получения экстракта сухого на основе травы белокудренника черного.

Практическое значение получаемых результатов. Создано и предложено для практической фармации и медицины новый отечественный лекарственный препарат в виде экстракта сухого для лечения дисциркуляторной энцефалопатии.

Объем и структура квалификационной работы. Работа представлена на 40 страницах машинописного текста, содержит 6 таблиц, 7 рисунков и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав, общих выводов и списка использованных источников.

РАЗДЕЛ 1

ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Коррекция факторов риска сосудистых осложнений

Дисциркуляторная энцефалопатия головного мозга (ДЭП) — это нарушение работы сосудов, из-за недостаточного питания возникает поражение мозга. Поражение является хроническим, оно ведет к постепенному нарушению функций мозга и диффузным изменениям в его структуре. В неврологии ДЭП является широко распространенной болезнью. По статистике, патология зарегистрирована у 6% всего населения России. Заболеванию преимущественно подвержены лица пожилого возраста, но сегодня все чаще регистрируются случаи ДЭП в возрасте до 40 лет. Риск развития есть у людей, которые больше занимаются умственным трудом и творчеством, чем физической активностью.

По причине большой значимости повторных инсультов для прогрессирования как когнитивных, так и двигательных нарушений у пациентов с ДЭП, профилактика сосудистых осложнений рассматривается как более приоритетная задача, чем коррекция уже имеющих симптомов. Указывается на необходимость «агрессивной» профилактики у таких пациентов.

1.2 Антигипертензивная терапия

Доказано, что снижение артериального давления уменьшает риск развития деменции и снижает скорость прогрессирования когнитивных нарушений. По результатам мета-анализа исследований Syst-Eur (нитрендипин против плацебо), PROGRESS (индапамид и периндоприл против монотерапии индапамидом и плацебо), SHEP, and HYVET-Cog (индапамид и периндоприл против плацебо) было показано, что снижение артериального давления обеспечивает снижение относительного риска деменции до 0,87 (95% CI: 0.76–1.00) [31]. На практике снижение артериального давления рекомендуется только пациентам с артериальной

гипертонией. При этом у пациентов с признаками цереброваскулярного заболевания снижение давления может нарушать перфузию головного мозга, что отрицательно влияет на состояние пациентов, повышает риск нарушений мозгового кровообращения. Доказательных данных об оптимальном режиме антигипертензивной терапии в этой группе пациентов не получено [5].

1.3 Коррекция нарушений углеводного обмена

На сегодня не вызывает сомнений существование причинно-следственной связи между нарушениями углеводного обмена и высоким риском развития расстройств мозгового кровообращения, в том числе дисциркуляторной энцефалопатии и сосудистой деменции. Активно обсуждается проблема связи между СД 2 типа и риском развития других типов деменции, в частности болезни Альцгеймера. Адекватный контроль гликемии рекомендуется для профилактики осложнений сахарного диабета. Влияние степени компенсации углеводного обмена на выраженность когнитивных нарушений изучено в небольших исследованиях. Была показана связь концентрации гликозилированного гемоглобина и колебаний уровней глюкозы с выраженностью когнитивных нарушений у пациентов с ДЭ.

Эффективность сочетания лекарственных и немедикаментозных методов лечения была подтверждена в клинических условиях. Так, у пожилых пациентов с СД 2 типа, не имеющих проявлений деменции, адекватная коррекция углеводного обмена (соответствующая диета и систематический прием сахароснижающих препаратов) позволила добиться снижения риска развития когнитивных нарушений более чем в 2 раза. В результате эффективного контроля гликемии уменьшение концентрации гликированного гемоглобина на 1% сопровождается снижением риска микрососудистых осложнений на 25%. К сожалению, адекватная коррекция метаболических нарушений у больных с СД 2 типа не всегда бывает возможна. По данным исследований последних лет лишь 1/3 больных придерживаются врачебных рекомендаций, по контролю основных факторов риска сердечно-сосудистых

осложнений: уровня АД, содержание липидов и гликозилированного гемоглобина в крови.

В то же время коррекция углеводного обмена сама по себе не всегда способна полностью устранить имеющиеся в организме изменения, обусловленные СД 2 типа, и надежно предупредить развитие цереброваскулярных заболеваний, особенно у больных, имеющих дополнительные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Высокая вероятность развития повторных эпизодов острой церебральной ишемии сохраняется у больных, перенесших мозговую инсульт, обусловленный поражением сонных артерий. Даже снижение уровня глюкозы в крови не устраняет риск развития повторного ишемического инсульта.

1.4 Гиполипидемическая терапия.

В рандомизированных клинических исследованиях не было доказано, что снижение уровня холестерина у пациентов, принимающих статины снижает частоту развития когнитивных нарушений или деменции. Эта группа препаратов является неотъемлемой частью схем для первичной и вторичной профилактики инсультов у пациентов с лабораторными и/или инструментальными данными в пользу атеросклероза брахиоцефальных артерий и магистральных артерий головы, конечностей и коронарных артерий. Но, поскольку в настоящее время общепринята липидная теория атеросклероза, исследование уровня холестерина крови и соотношения его фракций, содержащихся в атерогенных липопротеидах низкой плотности (ЛПНП) и антиатерогенных липопротеидах высокой плотности (ЛПВП), имеет большое значение для профилактики прогрессирования атеросклероза. Роль дислипидемии в развитии инсульта менее изучена, чем в работах, посвященных развитию инфаркта миокарда. По результатам Мусиной Н. П. Драпкиной О. М. то или иное нарушение липидного обмена (включая гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, снижение холестерина ЛВП), наблюдается у 85 % пациентов, перенесших ишемический инсульт. Авторы признают, что показатели липидного спектра, так же как и уровень АД, у

больных, перенесших инсульт, не достаточно хорошо контролируются. Согласно их данным, целевые цифры липидного спектра достигаются лишь у 4,5 % данных пациентов. В этой связи необходим поиск путей, повышающих приверженность больных к контролю липидного спектра и мотивацию врачей на достижение целевых параметров липидов крови у пациентов, перенесших инсульт. В плане терапии должно быть предусмотрено снижение уровня липидов крови с использованием статинов до целевых цифр (уровень общего холестерина менее 4,0 ммоль/л, холестерина ЛПНП менее 2,5 ммоль/л, триглицеридов менее 150 мг/дл), а также повышение уровня холестерина ЛПВП (более 1,2 ммоль/л). У пациентов со спонтанными кровоизлияниями нет чётких представлений о целесообразности использования статинов. Несмотря на то, что в большом количестве исследований показана обратная зависимость между концентрацией холестерина ЛПНП (β — липопротеидов) и риском развития внутримозгового кровоизлияния [25], по данным мета-анализов не было установлено, что лечение статинами повышает риск первичного развития кровоизлияний и оказывает влияние на прогноз [15]. Принимая во внимание, эти факты, нужно более внимательно относиться к показателям липидного обмена у пациентов с факторами риска ВМК. Во всех случаях, решение о назначении терапии должно учитывать ожидаемую продолжительность жизни, рассматривая набор сопутствующих заболеваний.

1.5 Антитромботическая терапия

В отношении этой группы препаратов показана эффективность для первичной и вторичной профилактики инсульта. Исследований использования аспирина и других антитромбоцитарных препаратов для профилактики и лечения ДЭ не проводилось [45].

Повышенный уровень гомоцистеина рассматривается как фактор риска сосудистых заболеваний и может сочетаться с повышенным риском развития деменции [13]. В рандомизированном контролируемом клиническом исследовании с участием 185 пациентов в возрасте старше 65 лет, страдающих цереброваскулярным заболеванием, изучалась коррекция уровня

гомоцистеина с назначением препаратов фолиевой кислоты, витаминов В12, В6 и В2 [36]. Через год лечения отмечалось снижение уровня гомоцистеина, при этом улучшения когнитивных функций не отмечалось.

1.6 Диагностика цереброваскулярной болезни

Геморрагический инсульт может быть вызван гипертонией, разрывом аневризмы или пороками развития сосудов или осложнением антикоагуляционных препаратов. Внутримышечное кровоизлияние возникает, когда кровотечение попадает непосредственно в мозговую ткань, которая часто образует сгусток в мозге. Субарахноидальное кровоизлияние возникает, когда кровотечение заполняет спинномозговую жидкость вокруг мозга. Оба условия очень серьезные.

Геморрагический инсульт обычно требует хирургического вмешательства для снятия внутричерепного (внутри черепа) давления, вызванного кровотечением. Хирургическое лечение геморрагического инсульта, вызванного аневризмой или дефектом кровеносного сосуда, может предотвратить дополнительные инсульты. Хирургическое вмешательство может быть проведено для уплотнения дефектного кровеносного сосуда и перенаправления кровотока в другие сосуды, снабжающие кровь в ту же область мозга.

Эндоваскулярное лечение предполагает введение длинной тонкой гибкой трубки (катетера) в большую артерию, как правило, в бедро, направление ее к аневризме или дефектному кровеносному сосуду и введение крошечных платиновых спиралей (так называемых стентов) в кровеносный сосуд через катетер. Стенты поддерживают кровеносный сосуд, чтобы предотвратить дальнейшие повреждения и дополнительные ушибы.

Восстановление и реабилитация являются важными аспектами инсульта. В некоторых случаях неповрежденные участки мозга могут выполнять функции, утраченные во время инсульта. Реабилитация включает физическую терапию, логопедическую и трудотерапию.

Независимо от того, какой тип инсульта перенесен, критически важно, чтобы пострадавшие получали неотложную медицинскую помощь как можно скорее, чтобы добиться наилучшего возможного результата. Узнав признаки и симптомы инсульта, и лечащие факторы риска превентивно, можно помочь избежать разрушительных последствий этой болезни.

Переходная ишемическая атака (ТИА)

ТИА – это временное цереброваскулярное событие, не оставляющее постоянных повреждений. Скорее всего, артерия головного мозга временно заблокирована, что вызывает инсультоподобные симптомы, но закупорка сдвигается до того, как случится какое-нибудь постоянное повреждение.

Симптомы ТИА могут походить на инсульт, но они быстро устраняются. На самом деле симптомы могут быть настолько размыты и быстротечны, что люди просто «отмахиваются» от них, особенно когда они продолжаются всего несколько минут. Симптомы ТИА включают:

- внезапное онемение или слабость лица, руки или ноги, особенно с одной стороны тела
- внезапная растерянность, проблемы с разговором или пониманием
- внезапная проблема с зрением в одном или обоих глазах
- внезапные проблемы с ходьбой, головокружение, потеря равновесия или координации
- внезапная сильная головная боль без известных причин

Несмотря на то, что лечение ТИА само по себе не существует, важно, чтобы источник ТИА был идентифицирован и должным образом обработан до того, как произойдет очередное приступ. Если у вас возникают симптомы ТИА, обратитесь за экстренной медицинской помощью и немедленно сообщите об этом врачу первичного звена. Около 30 процентов всех людей, страдающих тяжелым инсультом, уже перенесли ТИА, а 10 процентов всех пострадавших от ТИА инсульта в течение двух недель. Чем быстрее вы обратитесь за помощью, тем быстрее можно поставить диагноз и начать курс лечения. Раннее вмешательство имеет важное значение для эффективного

предотвращения большого инсульта. Варианты лечения больных ТИА сосредоточены на лечении заболеваний сонной артерии или сердечных проблем.

1.7 Фармакологическая церебропротекция

Основным направлением терапевтического воздействия при ЦВЗ является эффективная и своевременно начатая церебропротекторная терапия, которая обеспечивает увеличение периода выживания нейронов в условиях повреждающего действия каскада нейрохимических реакций при острых сосудистых катастрофах (инсульт, травма и др.).

Таким образом, церебропротекция – комплекс мер, направленных на поддержание метаболизма мозговой ткани на уровне, что обеспечивает ее жизнеспособность и защиту от структурных повреждений в результате воздействия повреждающих факторов, конечной целью которого является предотвращение неврологических и хронических заболеваний.

Для защиты головного мозга от экзогенных и эндогенных повреждающих факторов используется целый арсенал фармакологических препаратов, имеющих разные точки приложения и имеющих разные эффекты, объединенные под общим понятием церебропротекторы [4, 6].

В терапевтической основе действия церебропротекторных препаратов лежат следующие механизмы, а именно:

- изменение энергетического обмена путем снижения вредного действия гипоксии;
- активация процессов в ЦНС за счет усиления синтеза белков и РНК;
- усиление утилизации глюкозы и стимуляция окислительно-восстановительных процессов;
- уменьшение интенсивности перекисного окисления липидов;
- стимуляция системы нейромодуляторов и нейротрансмиттеров;
- торможение высвобождения возбуждающих медиаторов (аспаратат, глутамат), проявляющих эксайтотоксическое действие.

В спектре фармакологического действия церебропротекторных препаратов выделяют ряд эффектов, таких как:

- ноотропный;
- мнемотропный;
- повышение уровня бодрствования;
- адаптогенный;
- антиастенический;
- психостимулирующий;
- антидепрессивный;
- седативный – транквилизирующий

1.8 Здоровый образ жизни и упражнения по развитию памяти

Увеличивается количество данных о том, что модифицируемые отдельные факторы риска, связанные с образом жизни (курение, употребление алкоголя, физическая активность и диета) оказывают влияние на когнитивные функции в конце жизни, что указывает на важность здорового образа жизни в любом возрасте [34]. По данным обсервационных исследований активный отдых обеспечивал снижение риска сосудистых когнитивных нарушений, развития сосудистой и смешанной деменции [39]. По данным мета-анализа исследований, низкий уровень образования сочетался с более высоким риском развития деменции (БА, сосудистой и неуточнённой деменции) с относительным риском 2.61 (95%CI 2.21–3.07) для исследований с оценкой распространенности и 1.88 (95%CI 1.51–2.34) для исследований с оценкой частоты развития деменции. Утверждена актуальность концепции «когнитивного резерва», согласно которой высокий уровень образования значительно снижает риск развития деменции различной этиологии. Однако, образование не оказывает влияния на возраст развития деменции. После развития когнитивных нарушений у лиц с высшим образованием, они быстро прогрессируют. Образование также не влияет на возраст смерти у лиц с деменцией [22].

1.9 Противодementные препараты

В настоящее время для уменьшения выраженности основных симптомов при деменции используются препараты, улучшающие передачу сигналов между нейронами через синапсы и предохраняющие нейроны от гибели: ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антагонисты глутаматных NMDA-рецепторов. В рандомизированных клинических исследованиях получены предварительные положительные данные об использовании донепезила (Арисепт, Алзепил) [20] и галантамина (Галантамин, Нивалин, Реминил) [4] у пациентов с СД. Все перечисленные препараты обеспечивают снижение выраженности основных когнитивных (проблемы памяти, речи, внимания) и поведенческих нарушений (возбуждение, агрессивность). По данным мета-анализа шести исследований антихолинэстеразных препаратов было показано отсутствие влияния на исход при сосудистых когнитивных нарушениях, несмотря на отдельные положительные данные. Авторы обзора пришли к выводу, что эффект от назначения антихолинэстеразных препаратов имеет неопределённую клиническую значимость [17]. Эффективность мемантина в дозе 20 мг/сут у пациентов с сосудистой деменцией умеренной и тяжёлой степени оценивалась в двух кратковременных (28 недель) исследованиях [20]. Несмотря на положительное влияние препарата на оценки когнитивных нарушений с использованием шкал, не было отмечено изменений в общем клиническом состоянии и повседневной активности у пациентов. Мемантин был безопасен и хорошо переносился пациентами. Поскольку терапевтическая направленность мемантина и ингибиторов ацетилхолинэстеразы различна, они могут назначаться одновременно (клинические испытания в США показали эффективность такого сочетания). Нет данных в пользу какого-либо из противодementных препаратов, как при БА, так и при СД.

Важно понимать, что в большинстве случаев прием антидementных препаратов не обеспечивает улучшения состояния больного. Он лишь существенно замедляет темпы ухудшения симптоматики. Поэтому через 1–2 года после начала терапии в связи с прогрессом деменции симптомы

продолжат усиливаться, хотя темпы прогрессирования заболевания могут быть ниже, чем при отсутствии медикаментозного лечения.

На практике мемантин и антихолинэстеразные препараты активно используются в лечении больных СД, в связи отсутствием других видов лечения с доказанной эффективностью. Назначение противодementных препаратов оправдано и сложностью дифференциальной диагностики СД и болезни Альцгеймера в отдельных случаях, а также частым их сочетанием. Ввиду отсутствия доказательных данных как при сосудистом, так и при дегенеративном поражении головного мозга, использование противодementных препаратов на стадии умеренного когнитивного расстройства не показано.

1.10 Ноотропные и вазоактивные препараты

Несмотря на многолетние отечественные традиции, использование сосудистых препаратов для лечения хронических сосудистых поражений головного мозга не оправдано. В настоящее время нет доказательств эффективности алкалоидов спорыньи (ницерголина), препаратов Гинкго билоба, метилксантинов (пентоксифиллина) для лечения когнитивных нарушений, вызванных сосудистым поражением головного мозга. Несмотря на большое количество мелких исследований, качественных доказательных данных в пользу назначения отечественных (фенотропил, фенибут) и зарубежных (пирацетам, аминалон) ноотропных препаратов при хронических сосудистых заболеваниях не получено.

Диагноз дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП) устанавливается на основании жалоб, анамнеза, данных клинико-нейропсихологического обследования пациентов и нейровизуализации (предпочтительнее, МРТ головного мозга). Для исключения состояний со сходной клиникой могут потребоваться дополнительные лабораторные исследования.

Визуализационные признаки сосудистого поражения головного мозга являются обязательным, но недостаточным основанием для диагноза. У пациентов с распространёнными сосудистыми изменениями мозга может не

быть симптомов заболевания или их нарушения вызываются другими, например, нейродегенеративными заболеваниями.

Набор патологических изменений у каждого пациента косвенно отражает профиль факторов риска и причин когнитивных нарушений:

- распространённый лейкоареоз — артериальная гипертония,
- крупные лакунарные инфаркты — микроатероматоз, микроэмболия,
- выраженные избирательные атрофические изменения отдельных участков мозга — нейродегенеративные заболевания).

Поскольку ДЭП — это состояние, вызванное преимущественно поражением мелких сосудов, целесообразно выделять артериосклеротический (основной визуализационный феномен — лейкоареоз) и мультиинфарктный подтипы (мелкие полные и неполные инфаркты, лакуны) дисциркуляторной энцефалопатии, в случае их сочетания — описывать выявленные сосудистые изменения вещества головного мозга. Такой подход позволяет использовать при диагностике типа ДЭП не только данные анамнеза (оценка факторов риска, без учёта того, как они реализовались у конкретного пациента), но и результаты нейровизуализации.

У пациентов с сосудистой деменцией (СД), коррекция факторов риска сосудистых заболеваний является необходимым мероприятием, снижающим риск инфарктов, инсультов и артериальных тромбозов. Если не учитывать вклад в прогрессирование заболевания сосудистых осложнений, профилактическое лечение не оказывает влияния на выраженность когнитивного снижения и темп прогрессирования деменции. Показан эффект от модификации образа жизни (отказ от курения, умеренная физическая нагрузка, активный отдых, диета) на прогрессирование когнитивных нарушений.

Отсутствуют убедительные доказательные данные о долговременной эффективности вазоактивных, ноотропных и противодementных препаратов в лечении пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями.

Диагноз сосудистой деменции только выставляется только пациентам с доказанным значимым сосудистым поражением мозга в отсутствии других причин развития симптомов. Актуален принцип «презумпция депрессии», согласно которому, пожилые люди с субъективными или объективными указаниями на нарушения памяти и внимания проходят скрининговое обследование на депрессию (например, GDS-15). Результаты обследования сопоставляются с набором жалоб и данными о поведении пациента. При наличии депрессии, оценка уровня когнитивного снижения правомочна только на фоне коррекции аффективных нарушений.

Сложность дифференциальной диагностики СД и БА и частота сочетания этих состояний оправдывают назначение мемантина и антихолинэстеразных препаратов (донепезила, ривастигмина и галантамина), в случаях без уверенности в отношении диагноза одного из этих состояний. Препараты оказывают статистически значимое влияние на прогрессирование когнитивного дефицита при БА. В отношении сосудистых когнитивных нарушений были получены менее убедительные доказательные данные, распространяющиеся только на кратковременный приём препаратов.

Отличить сосудистый паркинсонизм от отдельных случаев болезни Паркинсона (преобладание акинетико-ригидного синдрома, отсутствие типичного тремора, отсутствие выраженных вегетативных нарушений) можно только на основании патогистологического исследования головного мозга. Достоверных клинических и нейровизуализационных критериев этих состояний нет. У больных болезнью Паркинсона могут выявляться последствия перенесённых инсультов и хронические сосудистые изменения различной выраженности.

Поскольку у части пациентов с сосудистым паркинсонизмом лечение противопаркинсоническими препаратами может быть эффективным, при наличии экстрапирамидных симптомов: гипокинезия, ригидность и нарушения ходьбы, целесообразно пробное назначение леводопы 200–250мг по 1/2 таблетки x 3 раза в день до 2-х месяцев. При развитии клинического

эффекта, возможна длительная терапия с повышением дозы. При отсутствии — отмена препаратов.

Сомнительна польза от назначения антидепрессантов, противодementных и противопаркинсонических препаратов пациентам, которые не смогут продолжать приём достаточное время в условиях адекватного медицинского наблюдения.

1.11 Использование лекарственных растений в профилактике и лечении ЦВЗ

Несмотря на значительные успехи органической и фармацевтической химии в создании новых лекарственных субстанций, интерес к лекарственным растениям (ЛР) и препаратам на их основе увеличивается с каждым годом. Это вызвано низкой токсичностью фитопрепаратов, позволяющей применять препараты с ЛР также в терапии хронических заболеваний. Кроме того, фитопрепараты обладают высокой биодоступностью и обладают широким спектром фармакологической активности, что позволяет широко применять их в практической медицине и фармации.

Выводы к разделу 1

1. Обработаны данные источников литературных по проблеме лечения ДЭП в Украине и мире. Проведен анализ отечественного рынка средств на основе растительного сырья для лечения данной патологии.

2. Обобщены данные научной литературы по объекту исследования как перспективного растения для разработки ЛС. Установлено, что экстракт сухой травы белокудреника черного содержат большое количество БАВ: флавоноиды, гидроксикорические кислоты, сапонины, витамин С и т.д.

3. Обработаны и обобщены данные литературы о современном состоянии производства растительных экстрактов и особенности технологии экстрактов их основе.

РАЗДЕЛ 2

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ)

2.1 Объекты исследований

Белокудренник Чёрный *Ballota nigra*, синонім — *B. ruderalis* — многолетнее травянистое коротко волосистое растение семейства губоцветных. Стебель восходящий, разветвленный, 50-120 см высотой. Листья супротивные, короткочерешковые, простые, яйцевидные, по краю зарубчато-пильчатые, морщинистые. Цветки с линейно-шиловидными прицветниками, двуполые, неправильные, в пазушных полузонтиках, образующих ложные кольца, которые на концах стебля и веток сближены; венчик грязновато-розовый, изредка белый, волосистый, с трубочкой, не длиннее чашечки, двугубый; верхняя губа продолговатая, немного шлемовидная, двухлопастная, выемчатая, нижняя — трехлопастная, с большой, обратно-сердцевидной лопастью. Чашечка с 10 жилками, 7-10 мм длиной; зубцы ее ланцетные, 2-4 мм длиной, оттянуто-остроконечные, оттопыренные, с жестким острием, в 2-2,5 раза короче трубочки. Плод состоит из 4 односемянных орешковидных частиц. Цветет в июне - августе. Распространение. Мяточник черный растет почти по всей территории Украины на засоренных местах, у дорог, по оврагам, на склонах. Сырье. Для лекарственных нужд используют траву мяточника (*Herba Ballotae*), заготавливаемую во время цветения растения. Сушат сырье под укрытием на свободном воздухе или в помещении с хорошей вентиляцией. Растение неофициальное.

Химический состав. Трава мяточника содержит эфирное масло, горькие и дубильные вещества, пектины и яблочную кислоту.

Фармакологические свойства и использование. Показания к значению мяточника черного совпадают с показаниями для шандры обыкновенной или мелиссы лекарственной, но с фармацевтической целью смешивать или заменять одно растение другим нельзя. Чаще мяточник используют как седативное, спазмолитическое и тонизирующее средство.

Настой травы или порошок употребляют при состояниях чрезмерного нервного возбуждения, ипохондрии, бессоннице, обусловленном нервным напряжением и навязчивыми мыслями, при спазмах желудка и желудочно-кишечного тракта, болезненных менструациях, вазомоторных расстройствах. Внешне, как болеутоляющее средство, траву мяточника используют для ванн при ломоте в суставах и мышцах, для припарок при ревматизме, ишиасе и т.д.

Лекарственные формы и применение.

Внутренне —настой травы (10 г сырья настаивают 20 минут на стакане кипятка) по три четверти стакана 2— 4 раза в день; порошок из травы принимают по 1 г с водой 2-4 раза в день.

Внешне – распаренную траву заворачивают в марлю и прикладывают к больным местам; отвар травы (100 г сырья на 2 л кипятка, варить 5-10 минут) для лечебной общей ванны (температура воды 36-39", продолжительность процедуры 15-20 минут, принимать 2-3 раза в неделю до наступления терапевтического эффекта).



Рисунок 1. Травя белокудренника черного

2.2 Вспомогательные вещества

Этанол (96%) (Etllanolum 96 per centum) - ДФУ 1.1, с. 339-343

Этанол (96%) – бесцветная, прозрачная, летучая, легковоспламеняющаяся жидкость, гигроскопическая. Смешивается с водой и метиленхлоридом. Точка кипения около 780С.

Вода очищена (Aguae purificatae) - ДФУ 1.4, с. 389-391

Вода очищенная — это вода для приготовления лекарственных средств, кроме тех, которые должны быть стерильными и апирогенными, если нет других указаний и разрешений компетентного уполномоченного органа.

Приготовление водно-этанольных растворов, которые использовались в качестве экстрагентов, производили с использованием алкоголетрических таблиц, приведенных в методике ГФУ 2.9.1.

Реактивы, которые использовались при проведении физико-химических исследований, были приготовлены согласно методике ГФУ 4.1.1. Реактивы.

2.3 Методы исследований

В процессе выполнения нашей квалификационной работы были использованы современные фармакотехнологические, фармакогностические, фармакологические, физико-химические, микробиологические, технологические, и математические методы исследований.

Для теоретических расчетов и грамотного управления технологическим процессом необходимо иметь информацию о технологических параметрах растительного сырья: содержание влаги, экстрактивных и фармакологических активных веществ, насыпной массе, коэффициенте наполнения, коэффициенте вытеснения, коэффициенте увеличения объема, коэффициенте поглощения и коэффициенте образования внутреннего сока.

Данные характеристики нужно учесть при расчете и реализации метода экстрагирования, определении эффективности действий и нормировании свойства продукции. Изучение технологических параметров сырья проводилось согласно методическим рекомендациям. Используемые методы

обеспечивают адекватность результатов лабораторных исследований условий экстенпорального производства.

Оценка содержания БАВ в исследуемых объектах выполнена общепринятыми методами фитохимического анализа, адаптированными к растительному сырью экстракта травы белокудренника черного. Определение содержания антраценпроизводственного произведено методом, основанным на фотометрическом измерении оптической плотности продуктов взаимодействия антраценпроизводственной со щелочно-аммиачной смесью [9]. Количество полисахаридов в растительном сырье и комплексном экстракте травы белокудренника черного измерено спектрофотометрически с использованием методики, основанной на изменении оптической плотности продуктов взаимодействия моносахаров, образовавшихся после гидролиза полисахаридов с резорцином в присутствии хлористоводородной кислоты. Спектрофотометрия производилась в видимой области спектра при длине волны 480 нм [9].

Определение содержания экстрактивных веществ в растительном сырье проводили в соответствии с методикой ГФ XI изд. Жидкий экстракт переводили в густой с использованием роторного испарителя.

Разработку технологии проводили с использованием традиционных физико-химических и технологических тестов с последующей оценкой качества готового продукта в соответствии с требованиями ГФ XI издания.

Параметры качества экстракта сухого оценивали по следующим показателям:

- Средняя масса и отклонение от средней массы.
- Фракционный состав. Определяют с помощью набора сит (ТУ 3618-00139436682-98), каждую фракцию взвешивают и выражают в процентах [26];
- Влажность. Точную навеску гранул высушивали при температуре 80°C до постоянной массы в анализаторе влажности "ЭЛВИЗ 2" (ТУ 4215-00152853551-00, ООО НПП "Элиза");

- Сыпучесть. Определяют по скорости высыпания навески порошка (30-100 г) из вибрирующей воронки (прибор ВП-12А) [49];
- Насыпная масса. Определяют, какой объем занимают 1,0 уплотненного порошка (прибор АК-3) [49];
- Гигроскопичность. Определяют процент прироста массы экстракта при хранении в условиях со 100% относительной влажностью воздуха.

Выводы к разделу 2

1. Определена общая методология исследований по разработке нового лекарственного средства.
2. Выбраны объекты исследований.
3. Подобраны методы и условия проведения физических, физико-химических, фармакотехнологических, биологических и фармакологических исследований разработки, стандартизации оптимального состава, технологии и контроля качества экстракта сухого.

РАЗДЕЛ 3

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТРАКТА СУХОГО

Первый этап исследования был направлен на разработку эффективной технологии, позволяющей максимально полно извлечь БАВ из травы, что обеспечит повышение ДЭП активности создаваемого средства.

Основными группами БАВ травы белокудреника черного являются эфирное масло вегетативных и генеративных органов: идентифицировано и определено содержание 48 соединений. Действующая нормативная документация предлагает стандартизировать сырье путем количественного определения эфирного масла, что не полностью отражает возможность оценить качество и прогнозировать терапевтический эффект. Особенности технологии экстракции травы белокудреника черного.

В фармацевтической промышленности для производства жидких экстрактов используют разные методы. Одним из наиболее распространенных способов является многократное противоточное экстрагирование, эффективность которого зависит от характеристик сырья, свойств экстрагента, длительности контакта фаз, числа степеней экстракции. Важно установить степень влияния этих факторов и для оптимизации технологического процесса с целью увеличения выхода готовой продукции, и для разработки теоретически обоснованных объективных норм качества экстракта, учитывающих свойства сырья и возможности самой технологии [29].

Критериями оптимизации процесса извлечения БАВ выбрали величину сухого остатка, количественное содержание полисахаридов и антраценпроизводные. Комплексная оценка количества и состава экстрагированных веществ позволяет установить параметры, обеспечивающие не только максимальный выход общей массы продукта, но и прогнозировать его доброкачественность и, следовательно, фармакологическую эффективность.

Решающим фактором, влияющим на процесс извлечения БАВ из растительного объекта, является экстрагент [47]. Экстрагент должен

обеспечить максимально высокий выход веществ с высокой гастропротективной активностью (эфирные масла, полисахариды и антраценпроизводные), а также эффективную экстракцию других соединений, улучшающих фармакотерапевтические свойства экстракта и его микробиологическую стабильность [30, 60].

3.1 Перспективы создания сухих экстрактов

Экстракты сухие представляют собой концентрированные извлечения из лекарственного растительного сырья. По внешнему виду – это сыпучие массы с содержанием влаги не более 5%. К преимуществам сухих экстрактов относятся транспортабельность, устойчивость при хранении, возможность более точной дозировки и создания на их базе различных видов лекарственных форм, в том числе твердых форм, таких как гранулы, таблетки и капсулы [24, 27].

Перспективным направлением в разработке сухих экстрактов является совершенствование и создание новых прогрессивных ресурсосберегающих технологий переработки лекарственного растительного сырья, обеспечивающих максимальный выход биологически активных веществ. При этом особенно важен правильный выбор оптимального экстрагента, условий экстракции, сушки и показателей стандартизации [28, 49].

Поиск экстрагента и выбор условий экстракции лекарственного растительного сырья во многом зависят от химического состава и фармакологической активности действующих веществ. Селективным экстрагентом для выделения суммы фенольных соединений травы белокудренника черного, как показали проведенные исследования, служит этиловый спирт в концентрации 60%.

С целью концентрирования экстрактов в фитохимическом производстве часто используются тонкопленочные роторные испарители непрерывного действия, циркуляционные вакуумные аппараты типа 8.

Качество сухих экстрактов определяется не только методом получения, но и способом сушки, поскольку порошкообразные продукты, не обладающие

соответствующими технологическими свойствами, при хранении имеют свойство уплотняться и слеживаться, что делает их непригодными для фармацевтического производства. Для повышения сыпучести возникает необходимость дополнительной сушки экстрактов, использования вспомогательных веществ. Правильно подобранные для конкретного экстракта условия сушки позволяют повысить технологические характеристики экстракта. Для высушивания сконцентрированных экстрактов в настоящее время широко используются вакуум сушильный, распылительный, сублимационный способы. Кроме того, разные способы сушки влияют на фармакологическое действие экстрактов.

Количественные критерии качества сухих экстрактов проводят в основном по содержанию действующих или экстрактивных веществ. В связи с множеством компонентного состава фитохимических препаратов необходимы предварительные фармакологические и фитохимические исследования по выявлению веществ, доминирующих не столько в количественном отношении, сколько определяют терапевтический эффект препарата. Методики анализа экстрактов сухих действующих веществ позволяют оценить качество как исходного сырья, так и готовой продукции, вести контроль технологического процесса, обосновать сроки годности. Разработка селективных методик анализа позволяет добиться контроля качества сухих экстрактов с максимальным содержанием биологически-активных веществ и высоким фармакотерапевтическим эффектом.

Таким образом, сухие экстракты – наиболее рациональная и качественная форма переработки растительного сырья. Они широко применяются в фармации, поскольку при их получении не нарушается стабильность и фармакологическая активность биологически активных веществ, встречающаяся в экстрактах без удаления экстрагента (жидкие экстракты) или с удалением экстрагента (сухие экстракты) [32].

3.2 Разработка технологии травы белокудренника черного экстракта сухого

С целью разработки более очищенного, чем жидкий экстракт суммарного фитопрепарата с полным задавленным экстрагентом из него и возможности создания на его базе удобной для применения лекарственной формы представлялось оправданным получение травы белокудренника черного экстракта сухого.

При разработке технологии травы белокудренника черного экстракта сухого принимали во внимание данные, полученные при исследовании выбора экстрагента, способов подготовки и экстрагирования сырья, эффективности извлечения БАВ из травы белокудренника черного по слив. Учитывая, что объем экстрагента в технологии сухого экстракта не ограничивается одним или двумя сливами, получаемыми как в случае жидкого экстракта, была рассмотрена возможность повышения истощения сырья по сумме БАВ и группе фенольных соединений. Как показали исследования, пятью сливами (1:1) достигается извлечение суммы БАВ из сырья на 93,3%, изофлавоноидов, флавоноидов и фенолкарбоновых кислот соответственно 96,7%, 92,5%, 90,4%, что является более чем достаточным. Для очистки спирто-водного извлечения от хлорофиллов и других липофильных веществ использовали прием частичного концентрирования (до 1/3 от начального объема) и выдерживание в прохладном месте.

В результате комплексных исследований была предложена оптимальная технология сухого экстракта, предусматривающая получение спирто-водного извлечения (по тому же принципу, что и жидкий экстракт, но с коэффициентом снятия готовой продукции 5), концентрирование и очистка его от сопутствующих липофильных веществ, сгущение отфильтрованного концентрата на вакуум-ротормном испарителе и высушивание в вакуум-сушильном шкафу с последующим измельчением и просеиванием продукта.

Выход экстракта, содержащего около 25% суммы фенольных соединений, из воздушно-сухого сырья составил 22,5% травы белокудренника

черного экстракта сухого был гигроскопичный порошок желто-коричневого цвета.

Принципиальная схема производства травы белокудренника черного экстракта сухого приведена на рисунке 3.1

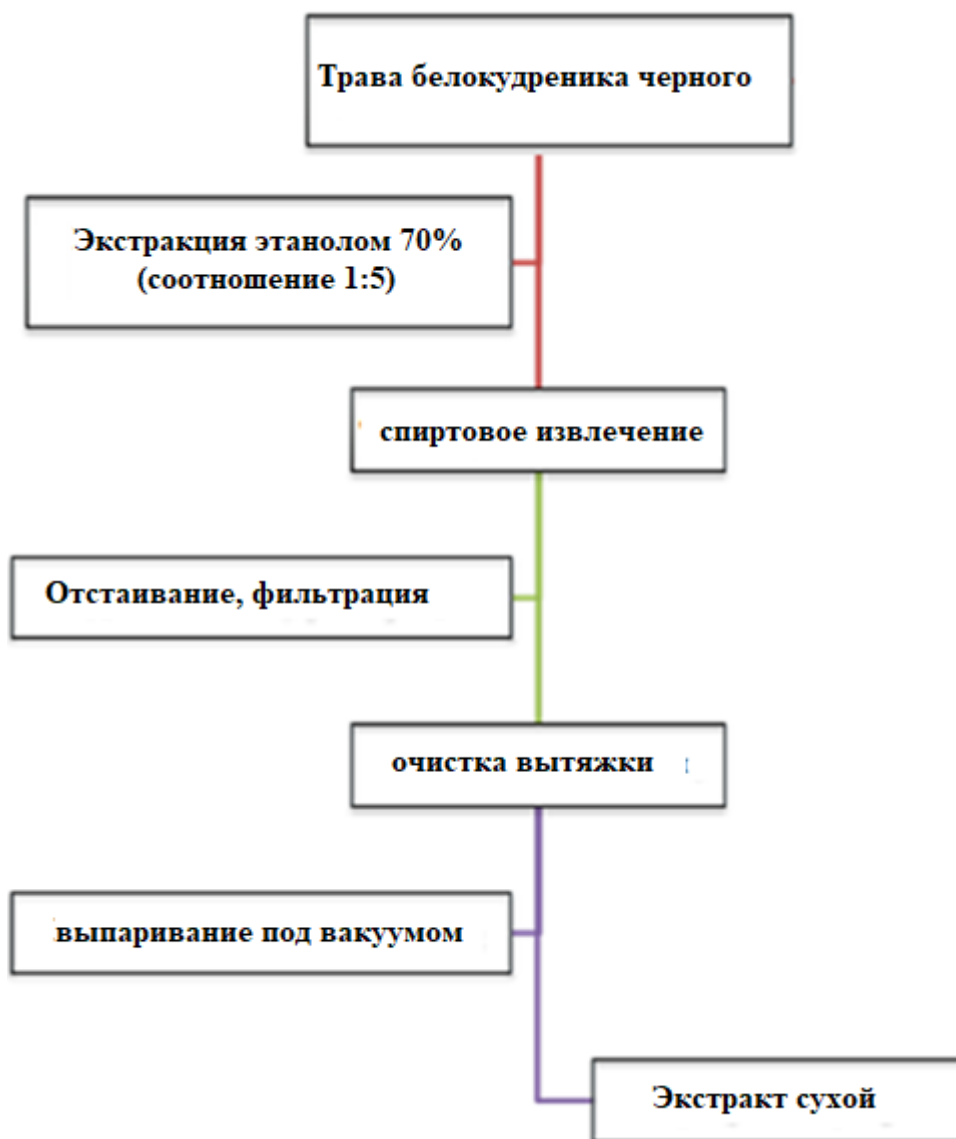


рис. 3.1 Принципиальная схема производства травы белокудренника черного экстракта сухого

Выход экстракта, содержащего около 25% суммы фенольных соединений, из воздушно-сухого сырья составил 22,5%.

3.2.1 Технологические показатели экстракта сухого

Порошкообразные вещества представляют собой полидисперсные системы, имеющие различные размеры частиц и формы [7, 9, 10].

Технологические показатели (сыпь, насыпная масса и влагосодержание субстанции) травы белокудренника черного экстракта сухого определяли для пяти серий полученных образцов. Для достижения поставленных целей нам необходимо было изучить исходные технологические параметры сухого экстракта. Нами были изучены эти параметры в соответствии с методиками ГФУ, приведенными в разд. 2. Результаты анализа приведены в табл. 3.1.

Фармакотехнологические свойства травы белокудренника черного экстракта сухого

Параметры	Единицы измерения	Результаты
Объём до усадки, V_0	мл	$99,92 \pm 0,02$
Объём после усадки, V_{10}	мл	$85,01 \pm 0,06$
Объём после усадки, V_{500}	мл	$70,01 \pm 0,05$
Объём после усадки, V_{1250}	мл	$69,99 \pm 0,04$
Способность к усадке, $V_{10} - V_{500}$	-	$14,95 \pm 0,06$
Плотность до усадки, m/V_0	г/мл	$0,49 \pm 0,02$
Плотность после усадки, m/V_{1250}	г/мл	$0,69 \pm 0,06$
Сыпучесть	с/100 г	$46,55 \pm 0,04$
Влагопоглощение	%	$1,90 \pm 0,04$

На основе полученных результатов (табл. 3.1) видно, что исследуемая субстанция отвечает по-своему влагосодержанию требованиям ГФУ к сухим экстрактам [47, 58]. Показатель сыпучести является удовлетворительным (сыпучесть должна быть не менее 2,5-3,0 г/с и не более 40-33 с/100 г образца) [40, 47].

Как известно, сухие экстракты из лекарственных растений способны активно поглощать влагу из воздуха. Поэтому нами было проведено исследование гигроскопичности экстракта.

Как видно из предыдущих исследований, исходное влагосодержание экстракта составляет около 2%. В процессе выдержки субстанции при 100% влажности воздуха, через 2 часа после начала эксперимента масса изучаемого образца увеличилась вдвое, а примерно через 8 часов экстракт превратился в густую вязкую массу.

Результаты экспериментальных данных для определения влагопоглощения сухого экстракта при относительной влажности воздуха 45% и 75% приведены на рис. 3.2.

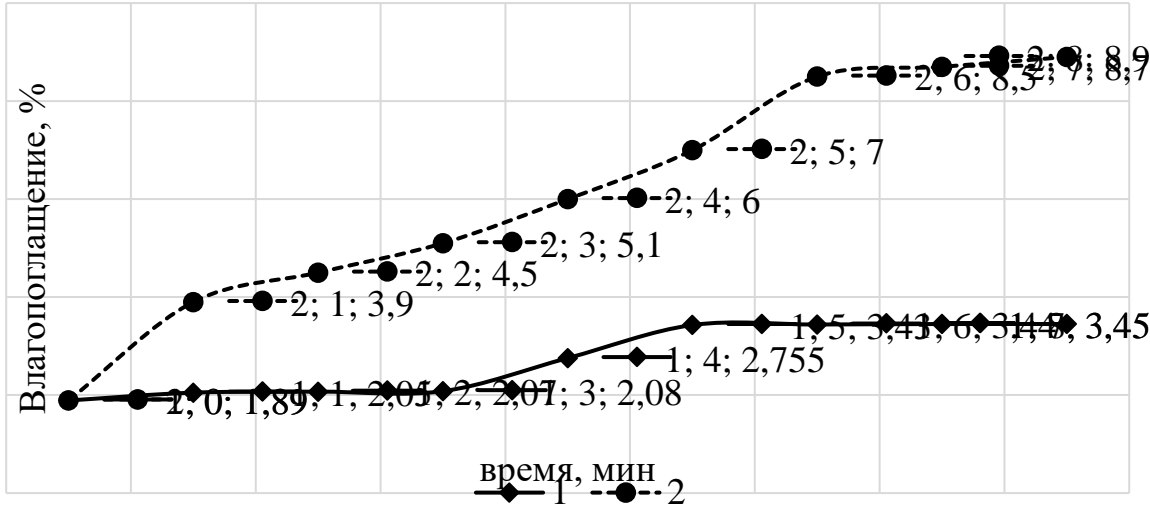


Рис. 3. 2. Воздействие относительной влажности воздуха на влагопоглощение субстанции: 1 – 45%; 2 – 75%

Как видно из данных на рис. 3.2, при пониженной влажности воздуха в сухом экстракте содержание влаги увеличивается в течение 5 часов примерно до 3,5% и затем существенно не меняется. При относительной влажности воздуха 75% содержание влаги субстанции возрастает практически до 9%, что подтверждает данные литературных источников о гигроскопичности сухих экстрактов [47, 56].

3.2.2 Стандартизация травы белокудреника черного экстракта сухого

В результате проведенных исследований проводили оценку качества травы белокудреника черного экстракта сухого по приведенным в таблице 3.2 показателям и установленным их нормам.

Таблица 3.2

Показатели качества травы белокудреника черного экстракта сухого

Показатели	Нормы
Описание	Гигроскопический порошок коричнево-желтого цвета
Подлинность	Ультрафиолетовый спектр сухого экстракта в диапазоне длин волн от 220 нм до 350 нм имеет три максимума поглощения при длинах волн 260 ± 2 нм, 300 ± 2 нм, 325 ± 2 нм. На хроматограмме должно появиться пятно малинового цвета со значением $R_f 0,78 \pm 0,02$ (олеаноловая кислота). Образование зеленовато-желтого окрашивания при добавлении алюминия хлорида (флавоноиды) Голубая флюоресценция в УФ - свете (изофлавоноиды)
Тяжелые металлы	Не более 0,01 %
Количественное определение	
Содержание флавоноидов	Не менее 3,0%
Содержание изофлавоноидов	Не менее 7,0%
Содержание фенолкарбоновых кислот	Не менее 14%
Потеря в массе при высушивании	Не более 5%
Микробиологическая чистота	Категория 3Б
Гранулометрический состав	0,2-3 мм
Условия хранения	В прохладном, защищенном от света месте
Срок годности	2 года

Срок годности экстракта сухого проверяли на 5 сериях образцов, хранившихся в течение 2-х лет в прохладном, в защищенном от прямых солнечных лучей месте, в бутылках с широкой горловиной из светозащитного стекла с навинчивающейся крышкой вместимостью 1 кг. В образцах каждые полгода определяли внешний вид, подлинность, потерю в массе при высушивании, содержание фенольных соединений. Обобщенные результаты исследования стабильности основных показателей качества сухого экстракта представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3

Результаты исследования стабильности травы белокудреника черного экстракта сухого в процессе хранения

Номер серии экстракта сухого	Дата анализа	Показатели					
		описание	Татожність	Содержание флаваноидов, %	Содержание изофлаваноидов, %	Содержание фенолкарбоновых кислот, %	Потеря в массе при высушивании
1	17 января 2022	соответствует	соответствует	3,42	7,26	15,21	4,23
2		соответствует	соответствует	3,98	7,45	13,89	4,56
3		соответствует	соответствует	3,12	7,14	14,25	4,85
4		соответствует	соответствует	3,28	7,98	14,35	4,32
5		соответствует	соответствует	3,15	7,06	15,11	4,78
1	18 июня 2022	соответствует	соответствует	3,40	7,25	15,20	4,25
2		соответствует	соответствует	3,95	7,47	13,85	4,58
3		соответствует	соответствует	3,11	7,11	14,26	4,89
4		соответствует	соответствует	3,29	7,97	14,36	4,33
5		соответствует	соответствует	3,16	7,05	15,10	4,79
1	16 января 2022	соответствует	соответствует	3,41	7,25	15,19	4,26
2		соответствует	соответствует	3,96	7,44	13,86	4,58
4		соответствует	соответствует	3,24	7,96	14,34	4,36
5		соответствует	соответствует	3,17	7,09	15,13	4,76
3		соответствует	соответствует	3,13	7,13	14,22	4,89
1	15 мая 2020	соответствует	соответствует	3,39	7,24	15,22	4,28
2		соответствует	соответствует	3,97	7,42	13,88	4,60
3		соответствует	соответствует	3,23	7,98	14,31	4,35
4		соответствует	соответствует	3,14	7,14	14,24	4,92
5		соответствует	соответствует	3,16	7,06	15,14	4,75

Таким образом, в результате проведенных исследований стабильности травы белокудренника черного экстракта сухого, установлено, что показатели описания и подлинность соответствовали требованиям, заложенным в спецификации; показатель влажность варьировал в пределах от 4,23% до 4,92%; содержание фенольных соединений, а именно флавоноидов составило от 3,11% до 3,98%; изофлавоноиды – от 7,04% до 7,98%; а фенолкарбоновых кислот – от 14,22% до 15,22, что также не превышало норм, заложенных в спецификацию. Данные, представленные в таблице 3.3 дают основания рекомендовать срок годности для травы белокудренника черного экстракта сухого 2 года.

Выводы к разделу 3

1. Разработана технология травы белокудренника черного экстракта сухого.
2. Разработана принципиальная схема производства травы белокудренника черного экстракта сухого
3. Определены технологические характеристики.
4. Определены фармакотехнологические свойства травы белокудренника черного экстракта сухого.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Проанализировали и обобщили современные данные научных первоисточников по распространению, фармакологическим свойствам, химическому составу и ботанической характеристике травы белокудренника черного;
2. Разработали принципиальную схему получения экстракта сухого на травы белокудренника черного;
3. Провели фармакогностическое изучение травы белокудренника черного, разработали технологию и предложили нормы качества для экстракта сухого травы белокудренника черного, изучили условия и сроки его хранения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антибактеріальна активність ліпофільних екстрактів трави *Artemisia abrotanum* L. / А. М. Ковальовата ін. *Military and political sciences in the context of social progress. Problems and ways of modern public health development: materials digest of the XV and XVI International Scientific and Practical Conference, Kiev, London, December 21–26, 2011.* Odessa: InPress, 2012. С. 180–181.
2. Асатов С. И. Совершенствование технологии получения таблеток папаверина гидрохлорида на основе микрокристаллической целлюлозы. *Хим.-фармац. журн.* 2001. Т. 35, № 10. С. 34–35.
3. Бекетов А. И. Основы поиска церебропротекторов. Симферополь, 2009. 316 с.
4. Блинова К. Ф. Ботанико-фармакогностический словарь : справ. пособие / под ред. К. Ф. Блиновой, Г. П. Яковлева. М. : Высш. шк., 1990. С. 227.
5. Богдан Н. С. Розробка складу і технології твердої лікарської форми противиразкової дії. Повідомлення 1. *Вісник фармації.* 2014. № 1. С. 7–11.
6. Буреш Я., Бурешева О., Хьюстон Д. П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / пер. с англ. Е. Н. Живописцевой ; под ред. А. С. Батуева. М. : Высш. шк., 1991. 399 с.
7. Віничук С. М. Мозковий інсульт: сучасний погляд на проблему та стратегію лікування. *Мистецтво лікування.* 2004. № 5. С. 17–20.
8. Варлих В. К. Полный иллюстрированный регистр лекарственных растений России. Новое издание, исправленное и дополненное. М. : РИПОЛ классик, 2008. 672 с.
9. Вартамян Ф. Е. Актуальные проблемы обеспечения лекарственными средствами населения развитых стран. *Фармация.* 2001. № 3. С. 39–40.
10. Григорчук О. Ю., Тихонов О. І., Грошовий Т. А. Вибір допоміжних речовин з метою одержання таблеток на основі густих екстрактів велеріани та хмелю. *Фармаком.* 2003. № 3. С. 62–70.

11. Гродзинський Д. М. Чотиримовний словник назв рослин (українсько–російсько–англійсько–латинський). К. : Фітосоціоцентр, 2001. 312 с.
12. Дем'яненко Д. В. Технологічні властивості наповнювачів для капсул із фреоновими екстрактами суцвіть липи. *Вісн. фармації*. 2012. № 2. С. 17–20.
13. Державна Фармакопея України / ДП “Науково–експертний фармакопейний центр”. 1–е вид. Х. : РІРЕГ, 2001. 556 с.
14. Державна Фармакопея України / ДП “Науково–експертний фармакопейний центр”. 1–е вид., 1 допов. Х. : РІРЕГ, 2004. 494 с.
15. Державна Фармакопея України / ДП “Науково–експертний фармакопейний центр”. 1–е вид., 2 допов. Х. : Держ. п–во «Науково–експертний фармакопейний центр», 2008. 620 с.
16. Державна Фармакопея України / ДП “Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”. 1–е вид., 3 допов. Х. : Держ. п–во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. 280 с.
17. Державна Фармакопея України / ДП “Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”. 1–е вид., 4 допов. Х. : Держ. п–во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. 540 с.
18. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП “Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”. – 2–е вид. – Х. : Держ. п–во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
19. Дмитриева Е. Г. Личностные расстройства (типы характеров). *Провизор*. 2007. № 23. С. 12–18.
20. Довженок И. А. К вопросу о безвредности фитопрепаратов. *Провизор*. 2008. № 2. С. 31–36.
21. Егошина Ю. А. Современные вспомогательные вещества в таблеточном производстве. *Фундаментальные исследования*. 2009. № 10. С. 30–33.

22. Емшанова С. В., Садчикова Н. П., Зуев А. П. О контроле размера и формы частиц лекарственных веществ. *Хим.-фармац. журн.* 2007. Т. 41, № 1. С. 41–49.
23. Изучение нейротропной активности лекарственных препаратов на основе листьев гинкго двулопастного / Д. В. Корчагина и др. *Фундаментальные исследования.* 2013. №10. С. 812–815.
24. Инсульт. Реалии и потребности оказания нейрохирургической помощи в Украине / Н. А. Сапон и др. *Укр. нейрохирургический журн.* 2013. № 4. С. 43–48.
25. Колісник Я. С., Ковальова А. М., Ільїна Т. В. Дослідження компонентного складу ефірної олії листа *Lamium album*. *Modern medicine and pharmaceutics: actual problems and prospects of development* : materials digest of the XXX International Research and Practice Conference and the II Stage of the Championship in medical and pharmaceutical sciences, London, August 16August 23, 2012. London, 2012. P. 113–115.
26. Колісник Я. С., Ковальова А. М. Перспективи створення рослинного збору з церебропротекторною активністю. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів* : матеріали всеукр. наук.–практ. конф. студ. та молодих вчених, м. Харків, 19–20 квіт. 2012 р. X. : НФаУ, 2012. С. 75.
27. Котова О. В. Хроническая ишемия головного мозга: патогенетические механизмы и принципы лечения. *Фарматека.* 2010. № 8. С. 57–61.
28. Лікарські рослини: енциклопедичний довідник / за ред. акад. АН УРСР М. Гродзінського. К. : Голов. ред. укр. рад. Енциклопедії ім. М. П. Бажана, 1991. 344 с.
29. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медикобиологических исследованиях с использованием Excel. К. : “МОРИОН”, 2000. 320 с.
30. Лесиовская Е. Е., Марченко Н. В., Пивоварова А. С. Сравнительная характеристика лекарственных средств, стимулирующих ЦНС. Ноотропные препараты. *Фарминдекс. Практик.* 2003. № 4. С. 12–15.

31. Мазина Н. В., Волотова Е. В., Куркин Д. В. Нейропротекторное действие нового производного ГАМК–РГПУ–195 при ишемии головного мозга. *Фундаментальные исследования*. 2013. № 6. С. 1473–1476.
32. Методы исследования и фармакологической коррекции физической работоспособности человека / Л. А. Гридин и др. ; под ред. акад. РАМН чл.–кор. РАН И. Б.Ушакова. М. : Изд–тво Медицина ; Изд–во Шико, 2007. 104 с.
33. Новые возможности в патогенетической терапии хронической ишемии головного мозга / Т. С. Мищенко и др. *Международ. неврологический журн.* 2011. № 1. С. 3–5.
34. Определитель высших растений Украины / Д. Н. Доброчаева и др. К. : Наук. думка, 1987. 548 с.
35. Органические кислоты экстрактов травы полыни песчаной (*Artemisia arenaria* DC.) / А. В. Очкур и др. *Modern medicine and pharmaceuticals: actual problems and prospects of development : materials digest of the XXX International Research and Practice Conference and the II Stage of the Championship in medical and pharmaceutical sciences, London, August 16August 23, 2012. London, 2012.* P. 116–117.
36. Особливості складу ефірних олій деяких видів полину флори України. Повідомлення 1. Монотерпеноїди ефірних олій полину гіркого та полину звичайного / Т. І. Ісакова та ін. *Укр. біофармац. журн.* 2010. № 1. С. 62–68.
37. Особливості складу ефірних олій деяких видів полину флори України. Повідомлення 2. Сесквітерпеноїди та ароматичні сполуки ефірних олій полину гіркого та полину звичайного / Т. І. Ісакова та ін. *Укр. біофармац. журн.* 2010. № 2. С. 54–60.
38. Перспективи створення нових оригінальних препаратів на основі субстанцій рослинного походження / О. А. Рубан и др. *Фітотерапія*. 2012. № 2. С. 63–65.
39. Перспективи створення нового лікарського препарату у формі капсул церебропротекторної дії / М. В. Марченкота ін. *Сучасні досягнення*

- фармацевтичної технології та біотехнології* : зб. наук. пр. Х. : Вид-во НФаУ, 2018. Вип. 5. С. 233-236.
40. Порівняльний склад ефірної олії кропиви глухої білої у процесі зберігання / Я. С. Колісник та ін. *Здобутки та перспективи розвитку фармацевтичної та медичної галузі в сучасному світі* : тез. доп. II Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчен. та студ., м. Луганськ, 29 берез. 2012 р. Луганськ : ЧП «Континенталь», 2012. С. 94–95.
41. Промышленная технология лекарств : учебник : в 2 т. Т. 2 / В. И. Чуешов и др. ; под ред. В. И. Чуешова. Х. : Основа ; УкрФа, 1999. 704 с.
42. Путилина М. В. Современные представления о ноотропных препаратах. *Лечащий врач*. 2006. № 5. С. 3–7.
43. Солодовниченко Н. М., Журавльов М. С., Ковальов В. М. Лікарська рослинна сировина та фітопрепарати. Х. : Вид-во НФаУ : «Золоті сторінки», 2001. 408 с.
44. Сучасний стан створення, виробництва і контролю якості капсул / М. Б. Чубка та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2012. № 2. С. 165–168.
45. Сычев Д. А. Пирацетам и пирацетамоподобные препараты: взгляд клинического фармаколога. *Российский мед. журн*. 2014. № 2. С. 957–959.
46. Технология и стандартизация лекарств : сб. науч. тр. / ГНЦЛС ; Госкоммедбиопротом ; ред. В. П. Георгиевский, Ф. А. Конев. Х. : ООО "РИРЕГ", 1996. 784 с.
47. Технологічні дослідження у розробці лікарських форм з рослинної сировини / Л. І. Вишнеvsька та ін. *Запорожский мед. журн*. 2007. № 4. С. 167–170.
48. Технологія ліків промислового виробництва : підручник : у 2 ч. / В. І. Чуешов та ін. 2-ге вид., перероб. і допов. Х. : НФаУ ; Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с.
49. Investigation of Acute Liver Toxicity and Anti-Inflammatory Effects of *Artemisia Austriaca* J. Jacqm / U. Mercan et al. *Pharmacol. online*. 2008. № 1. P. 131–138.

50. Evaluation of the Effects of *Artemisia austriaca* on Morphine Withdrawal Syndrome in Rats / Mohammad Charkhpour et al. *Pharmaceutical sciences*. 2014. Vol. 20, № 1. P. 1–5.
51. Mosyakin S. L. Vascular plants of Ukraine: a nomenclatural checklist / National Academy of Sciences of Ukraine, M.G. Kholodny Institute of Botany. K., 1999. 345 с.
52. Ochkur A. V., Kovaleva A. M., Kolesnik Ya. S. Amino-acid composition of subgenus *Artimisia* Herbs. *Chemistry of Natural Compounds*. 2013. Vol. 49, № 3. P. 589–591.
53. Ochkur A. V., Kovaleva A. M., Kolesnik Ya. S. Research of fatty acid composition of *Artemisia annua* L., *Artemisia abrotanum* L. and *Artemisia dracuncululus* L. herbs. *X Международный симпозиум по химии природных соединений*, Ташкент–Бухара, 21–23 нояб. 2013 г. Ташкент, 2013. P. 285.
54. Ochkur O. Amino acids composition of *Artemisia* L. genus species subgenus *Dracuncululus* Bess. from Ukrainian flora. *The Pharma Innovation Journal*. 2013. Vol. 2, № 3. P. 64–67.
55. Organic acid of vegetative and generative organs of black horehound / Ya. Kolisnuk et al. *The Pharma Innovation*. 2014. Vol. P. 33-37

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
“28” сентября 2022 года

ЗАДАНИЕ
НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ
СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

Мохамед УКХБУРОУ

1. Тема квалификационной работы: «Исследования по обоснованию технологии экстракта сухого травы белокудренника черного», руководитель квалификационной работы: Михаил МАРЧЕНКО, к.фарм.н., доцент,

утвержденный приказом НФаУ от “06” февраля 2023 года № 35

2. Срок подачи соискателем высшего образования квалификационной работы: апрель 2023 г.

3. Исходящие данные к квалификационной работе: Работа посвящена разработке технологии экстракта сухого травы белокудренника черного.

4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо разработать): проанализировать и обобщить данные современных литературных источников, касающиеся лечения запоров; провести анализ фармацевтического рынка и установить целесообразность создания ЛРС для лечения соответствующей патологии; на основе проведённого комплекса физико-химических и биофармацевтических исследований теоретически обосновать и экспериментально разработать рациональную технологию получения экстракта сухой травы белокудренника черного; изучить стабильность, условия и сроки хранения исследуемого препарата.

5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей): таблиц – 7, рисунков – 6.

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		здание выдал	здание принял
	Михаил МАРЧЕНКО, доцент заведения высшего образования кафедры аптечной технологии лекарств	28.09.2022	28.09.2022
	Михаил МАРЧЕНКО, доцент заведения высшего образования кафедры аптечной технологии лекарств	17.11.2022	17.11.2022
	Михаил МАРЧЕНКО, доцент заведения высшего образования кафедры аптечной технологии лекарств	19.12.2022	19.12.2022

7. Дата выдачи задания: «28» сентября 2022 года

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

№ з/п	Название этапов квалификационной работы	Срок выполнения этапов квалификационной работы	Примечание
1	Выбор темы	сентябрь 2022 р.	выполнено
2	Выбор объектов исследований	октябрь 2022 р.	выполнено
3	Разработка экспериментальных образцов	октябрь-декабрь 2022 р.	выполнено
4	Проведение фармакотехнологических исследований	январь-март 2023 р.	выполнено
5	Предоставление готовой работы в комиссию	апрель 2023 р.	выполнено

Соискатель высшего образования _____ Мохамед УКХБУРОУ

Руководитель квалификационной работы _____ Михаил МАРЧЕНКО

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 35
По Національному фармацевтичному університету
від 06 лютого 2023 року

нижченаведеним студентам 5-го курсу 2022-2023 навчального року, навчання за освітнім ступенем «магістр», галузь знань 22 охорона здоров'я, спеціальності 226 – фармація, промислова фармація, освітня програма – фармація, денна форма здобуття освіти (термін навчання 4 роки 10 місяців та 3 роки 10 місяців), які навчаються за контрактом, затвердити теми кваліфікаційних робіт:

Прізвище студента	Тема кваліфікаційної роботи	Посада, прізвище та ініціали керівника	Рецензент кваліфікаційної роботи
• по кафедрі аптечної технології ліків			
Укхбуроу Мохамед	Дослідження з обґрунтування технології екстракту сухої трави м'яточки чорного	Research on the substantiation of the technology of the dry herb extract of black peppermint	доц. Марченко М.В. проф. Хохленкова Н.В.

Підстава: подання декана, згода ректора

Ректор

Вірно. Секретар



ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти
№ 112142 від «29» березня 2023 р.**

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Укхбуру Мохамед, 5 курсу, 10 групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Дослідження з обґрунтування технології екстракту сухого трави м'яточника чорного / Research on the substantiation of the technology of the dry herb extract of black peppermint», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

7%

18%

ОТЗЫВ

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

Мохамеда УКХБУРОУ

на тему: «Исследования по обоснованию технологии экстракта сухой травы белокудренника черного».

Актуальность темы. Квалификационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Национального фармацевтического университета и посвящена разработке технологии экстракта сухой травы белокудренника черного.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность.

Практическая ценность работы базируется на изучении физико-химических, фармако-технологических, биологических и фармакологических исследованиях растительного сырья для лечения цереброваскулярного заболевания с целью организации промышленного производства препарата в надлежащих условиях с учетом оптимальных параметров по стадийной технологической переработке сырья, полупродуктов и получения продукции необходимого качества.

Оценка работы. Соискателем высшего образования выполнена цель и задачи исследований в полном объеме. Работа заслуживает положительной оценки.

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

Научный руководитель _____ Михаил МАРЧЕНКО

«12» апреля 2023 г.

РЕЦЕНЗИЯ

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

Мохамеда УКХБУРОУ

на тему: «Исследования по обоснованию технологии экстракта сухой травы белокудренника черного».

Актуальность темы. Квалификационная работа выполнена на основе теоретических положений и экспериментальных исследований по разработке технологии получения экстракта сухой травы белокудренника черного.

Теоретический уровень работы. показывает глубокое изучение литературных данных, на основе которых был написан обзор литературы, отражающий современное состояние проблемы цереброваскулярной болезни и ее лечения.

Предложения автора по теме исследования. По результатам маркетинговых исследований показано целесообразное создание и разработка состава лекарственного растительного на основе экстракта сухой церебропротекторного действия.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. Состоит в создании лекарственного растительного препарата церебропротекторного действия из травы белокудренника черного и сухого экстракта на его основе.

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

Общий вывод и оценка работы. Квалификационная работа может быть представлена для защиты в Экзаменационную комиссию Национального фармацевтического университета на присвоение образовательно-квалификационного уровня магистр.

Рецензент _____

доц. Юлия АЗАРЕНКО

«19» апреля 2023 г.

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Мохамед УКХБУРОУ до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Дослідження з обґрунтування технології екстракту сухої трави м'ятки чорної»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

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

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Михайло МАРЧЕНКО

«12» квітня 2023

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувачка кафедри
аптечної технології ліків

_____ Лілія ВИШНЕВСЬКА

«26» квітня 2023 року

Квалификационную работу защищено

в Экзаменационной комиссии

«16» июня 2023 г.

С оценкой _____

Председатель Экзаменационной комиссии,

доктор фармацевтических наук, профессор

_____ / Владимир ЯКОВЕНКО /