

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет медико-фармацевтичних технологій
кафедра косметології і ароматології**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ МЕДИЧНОГО
ОЛІВЦЯ АНТИМІКРОБНОЇ ДІЇ»**

Виконала: здобувачка групи освіти групи

ТПКЗм19(4,10д)-02

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація

освітньої програми Технології парфумерно-косметичних
засобів

Софія НАРИЖНА

Керівник: асистентка кафедри косметології і ароматології,
к.фарм.н.

Яна МАРЧЕНКО

Рецензент: професорка закладу вищої освіти кафедри
аптечної технології ліків, д.фарм.н., професорка

Наталя ПОЛОВКО

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена розробці складу та технології медичного олівця антимікробної дії на основі лікарської рослинної сировини. Робота містить вступ, огляд літератури, експериментальна частина, висновки, перелік використаних джерел, додатки, викладена на 48 сторінках. Робота ілюстрована 7 таблицями, 11 рисунками та 1 схемою. Список літератури містить 36 джерела літератури.

Ключові слова: буркун лікарський, екстракт, ПЕО-екстракт, лікарська рослинна сировина, показники якості, олівці медичні.

ANNOTATION

The qualification work is devoted to the development of the composition and technology of a medical pencil with antimicrobial action based on medicinal plant raw materials. The work contains an introduction, a literature review, an experimental part, conclusions, a list of used sources, appendices, laid out on 48 pages. The work is illustrated with 7 tables, 11 figures and 1 diagram. The bibliography contains 36 sources of literature.

Key words: burkun medicinal, extract, PEO-extract, medicinal plant raw materials, quality indicators

ЗМІСТ

ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	10
СУЧАСНИЙ СТАН ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ВИКОРИСТАННЯ ТРАВИ ДОННИКА ЛІКАРСЬКОГО ТА ПРЕПАРАТІВ НА ЙОГО ОСНОВІ.....	10
1.1 Трава буркуну лікарського, хімічний склад, використання в офіційній і народній медицині	10
1.2 Фармакологічні властивості та застосування трави буркуну лікарського в науковій та народній медицині.....	12
1.3 Теоретичні основи та методи екстрагування лікарської рослинної сировини.....	15
1.3.1 Методи екстрагування та обладнання, що використовується	15
1.3.2 Основні напрямки інтенсифікації процесу екстрагування.....	17
1.3.3 Вплив природи екстрагенту на ефективність процесу екстракції	20
1.4 Лікарські форми для зовнішнього застосування, що містять компоненти рослинного походження	22
Висновок до розділу 1	25
РОЗДІЛ 2 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА ОБ'ЄКТИ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	27
2.1 Об'єкти дослідження	27
2.2 Допоміжні речовини	28
2.3 Методи дослідження.....	29
2.3.1 Фармакотехнологічні методи досліджень.....	29
Висновки до розділу 2	31
РОЗДІЛ 3	32
РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ОЛІВЦЯ З ЕКСТРАКТОМ ТРАВИ ДОННИКА ЛІКАРСЬКОГО	32

3.1 Розробка складу медичних олівців, що містять ПЕО-екстракт трави буркуну лікарського.....	32
3.1.1 Визначення намазування олівців з поліетилен оксидним екстрактом трави буркуну лікарського.....	35
3.1.2 Вивчення структурно-механічних властивостей медичних олівців з ПЕО - екстрактом трави буркуну лікарського.....	36
3.1.3 Технологічна схема виробництва медичного олівця з ПЕО - екстрактом трави буркуну лікарського	42
3.2 Визначення терміну придатності олівця з ПЕО - екстрактом трави буркуну лікарського.....	44
Висновки до розділу 3	46
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	47
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	49
ДОДАТКИ.....	53

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Na-КМЦ - натрій карбоксиметилцелюлоза

АФІ - активний фармацевтичний інгредієнт

БАР - біологічно активна речовина

ДФУ - Державна фармакопея України

ЛР – лікарська речовина

ЛЗ - лікарський засіб

ЛП - лікарський препарат

ЛРС - лікарська рослинна сировина

МОЗ - Міністерство Охорони Здоров'я

МЦ – метилцелюлоза

НД - нормативна документація

НФаУ - Національний фармацевтичний університет

ПАР - поверхнево-активні речовини

ПВП – полівінілпіролідон

ПГ-1,2 - пропіленгліколь-1,2

ПЕО-400 - поліетиленоксид-400

ПЕО-екстракт - поліетилен оксидний екстракт

РЛЗ - рослинний лікарський засіб

ТБЛ - трава буркуну лікарського

ВСТУП

Актуальність теми. Проблемі науково-обґрунтованої розробки продуктів лікувальної косметології в останні роки приділяється дедалі більша увага. Актуальна ця проблема і для фармацевтичної науки, оскільки до складу лікувально-косметичних засобів, що розробляються, у ряді випадків входять добавки з біологічно активними речовинами з рослин [1,4]. Основними виробниками фітопрепаратів є спеціалізовані фармацевтичні підприємства, які мають для цього необхідні умови. Найбільш затребувані у виробництві лікувальної косметики фіто добавки з протимікробними, протизапальними та ранозагоювальними властивостями. До джерела такої фіто добавки можна віднести траву буркуну лікарського, що має перераховані властивості, головним чином, за рахунок вмісту флавоноїдів і кумаринів. Іншим актуальним питанням фармації є розробка сучасних видів косметичних форм.

Поряд із затребуваними в даний час 'мазевими формами в асортименті лікувально-косметичних засобів, цікава і така форма як олівець. Достоїнствами олівця є компактність, гігієнічність і зручність у застосуванні. Як основ - форм утворювачів у складі мазей і олівців найчастіше використовують гідрофільні синтетичні полімери, що вимагають обліку їх властивостей при вирішенні питання сумісності з фіто добавками. Викладене вище створює передумову щодо цілеспрямованих досліджень з розробки фіто добавок, зокрема з трави буркуну лікарського, для лікувально-косметичних засобів, враховують специфіку форми, властивості компонентного складу, конкретне призначення готового продукту.

Фітопрепарати, як правило, отримують екстрагуванням рослинної сировини водно-етанольними розчинами без видалення кінцевого продукту використаного екстрагента. Разом з тим, для введення до складу мазей та олівців спиртоводних витягів (настоянок, рідких екстрактів) необхідне попереднє видалення екстрагента для одержання концентрату біологічно активних речовин. Отримання фіто добавок у «сухому» вигляді також недоцільно, оскільки в цьому випадку виникає технологічна складність

введення та рівномірного розподілу біологічно активних речовин у косметичному продукті [6].

Одним із шляхів вирішення завдання з розробки фітопрепаратів для подальшого їх введення в лікувально-косметичні засоби могло б стати використання для вилучення біологічно активних речовин з рослинної сировини різних гліколей та їх сумішей з водою [6]. Найбільш доступними та вироблюваними у великих кількостях є поліетиленоксид-400 і пропіленгліколь-1,2. Ці полімери певною мірою можуть змодельовати фізико-хімічні властивості водно-етанольних розчинів як екстрагентів. Дослідження щодо визначення можливості використання поліетиленоксиду-400 і пропіленгліколю-1,2 як екстрагентів важливі ще й тим, що одержувані з їх допомогою фітопрепарати будуть легко вводитися до складу косметичних мазей та олівців з гідрофільними полімерними основами [7].

У цьому випадку, гліколеві екстракти, крім функції активного інгредієнта, можуть виконати роль форм утворювача (або його частини) у косметичному засобі, що розробляється. Таким чином, дослідження по можливості використання поліетилен оксиду та пропіленгліколю для екстракції біологічно активних речовин з трави буркуну лікарського, розробка складу та технології олівця антимікробної дії з вмістом гліколевого екстракту з цієї рослинної сировини є актуальними для фармацевтичної науки [8].

Мета і завдання дослідження. Метою кваліфікаційної роботи була розробка складу, технології олівця з гліколевим екстрактом із трави буркуну лікарського.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- проаналізувати та узагальнити дані літературних джерел щодо етіопатогенезу, клінічних проявів, сучасних підходів до фармакотерапії захворювань;
- проаналізувати асортимент лікарських та косметичних засобів на вітчизняному фармацевтичному ринку;

- розробити науково-методичні підходи до пошуку та вивчення рослинних засобів, що мають антимікробну дію;
- розробити та обґрунтувати склад, технологію олівця з екстрактом трави буркуну лікарського;

Предмет дослідження. Органолептичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні, дослідження лрс.

Об'єкти дослідження. Об'єктом дослідження є лікарська рослинна сировина і виготовлений на її основі ПЕО-екстракт.

Методи дослідження. Інформаційно-пошукові, інформаційно-аналітичні, органолептичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні.

Практичне значення отриманих результатів. Обґрунтовано технологію, досліджено показники якості розробленого ПЕО-екстракту на основі лрс.

Наукова новизна. Вперше досліджено процес вилучення основних груп фенольних сполук із трави буркуну лікарського за допомогою пропіленгліколю-1,2, поліетиленоксиду-400 та їх водних розчинів різної концентрації. Встановлено, що 40% поліетиленоксид-400 у ряді досліджених водногліколевих екстрагентів має найкращу і порівнянну з 70% спиртом екстракційну здатність щодо кумаринів і флавоноїдів трави буркуну лікарського.

Встановлено, що процес триступінчастого ремацераційного екстрагування трави буркуну лікарського за температури 80°C протягом 9 годин можна інтенсифікувати за допомогою ультразвукового впливу частотою 20 кГц і потужністю 50 Вт. Виявлено, що при цих параметрах дія ультразвуку не призводить до деструкції фенольних сполук, збільшує їх вихід на 34-37%, скорочує тривалість екстракції до 1 години.

Обґрунтовано доцільність та можливість отримання за допомогою 40% поліетиленоксиду-400 екстракту трави буркуну лікарського для подальшого введення до складу олівця на гідрофільних полімерних основах. Показано, що в цьому випадку поліетилен оксидний екстракт вигідно відрізняється від

спиртових тим, що краще поєднується з основою, не вимагає при введенні в олівець попереднього видалення екстрагента та особливих умов виробництва.

Апробація результатів дослідження і публікації. Матеріали кваліфікаційної роботи використані при написанні тез, які були опубліковані в науковому збірнику з міжнародною участю.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається з вступу, огляду літератури, 3-х розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку літературних джерел і додатків. Основний зміст кваліфікаційної роботи викладено на 48 сторінках. Робота ілюстрована 7 таблицями, 11 рисунками та 1 схемою. Список літератури містить 36 джерела літератури.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

СУЧАСНИЙ СТАН ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ВИКОРИСТАННЯ ТРАВИ ДОННИКА ЛІКАРСЬКОГО ТА ПРЕПАРАТІВ НА ЙОГО ОСНОВІ

1.1 Трава буркуну лікарського, хімічний склад, використання в офіційній і народній медицині

Буркун лікарський (*Melilotus officinalis* L.) - однорічна або дворічна трав'яниста рослина відноситься до роду Буркун (*Melilotus* Adans) Fabaceae) [12,13,14]. З 20 видів роду Буркун на території України і росте 11 видів, з яких офіційним є буркун лікарський [12,13,14]. Родова назва *Melilotus* у перекладі з грецької означає «медова конюшина», т.к. квітки буркуну приваблюють бджіл і є добрим медоносом [13]. Буркун лікарський - євро-азіатський вид, поширений на всій території України, Середня, Центральна Азії, Нова Зеландія, Північна Америка [12,13,14]. Буркун лікарський - мезо ксерофітна рослина степової та лісостепової зон, що піднімається до середнього гірського поясу.

Росте в степах, розріджених світлих лісах, лісовими галявинами, сухими схилами балок і ярів. Є неспецифічним бур'яном. Часто зустрічається в лісосмугах, на пустирях і узбіччям доріг [12,13,14]. Буркун лікарський широко введений у культуру. Він обробляється при освоєнні засолених земель, поліпшення кормових угідь. Його використовують для боротьби з вітровою ерозією ґрунту та як медонос [13]. В даний час з дозволених до медичного застосування видів буркуну найбільш досліджено хімічний склад буркуну лікарського. Буркун лікарський відомий, насамперед, як рослина, що містить кумарини, дослідженням яких у даному виді займалися різні вчені, починаючи з 19 століття [11,15,35].

У 1820 р. А. Vogel вперше виділив з квіток буркуну лікарського кумарин у кристалічному вигляді [20]. У 1875 р. Т. Фіпсоном із трави і листя буркуну лікарського були отримані кумарин, дигідрокумарин і мелілотозід [26]. Оптимальними умовами вилучення кумарину зрізаним вуглекислим газом є

температура 20-28 С, в результаті основна частина кумарину витягується за перші 20 хвилин екстракції [34]. У 1967р. Ярошенко О.І. виділив кумарин, вміст якого залежно від фази вегетації становило 0,38-1,23% (загальна кількість) та 0,21-0,60% «вільного» кумарину [10].

Слід зазначити, що «вільний» і «пов'язаний» кумарин – відносне поняття, тому що, за даними К. Gunter, кумарин у рослині зустрічається майже виключно у «пов'язаному» вигляді – у формі глікозиду цис-ооксикоричної кислоти [11]. Наявність «вільного» кумарину пов'язані з дією клітинної глюкозидази під час обробки сировини. При повній інактивації ферменту «вільний» кумарин виявляється лише у слідах. На прикладі трави буркуну лікарського E. Bourguelot та Н. Herrissey також було доведено, що утворення незаміщеного кумарину відбувається під дією ферментів з глікозидних форм [12]. Нешта І.М: та Сдобникова Л.А. визначили вміст кумаринів у ТДЛ ваговим методом, їхня кількість склала 0,52% [6].

Крім незаміщеного кумарину з трави буркуну лікарського виділено герніарин, скополетин, умбеліферон та ескулетин [41]. При вивченні складу флавоноїдів ТДЛ було виділено 12 сполук флавоноїдної природи. Аглікони представлені кемпферолом та кверцетином. [27].

У метанольному екстракті трави буркуну лікарського вміст флавоноїдів становив 1,88% (у перерахунку на рутин) [7,10]. З фенолкарбонових кислот трава буркуну лікарського містить окумарову, п-кумарову, мелілотову [20,25], о-гідроксикоричну [8], хлорогенову, кавову [27] кислоти. У водорозчинній фракції ТДЛ визначено вуглеводи: їх вміст становить 1,26-2,32% до гідролізу та 2,29-4,27% після гідролізу [29]. Виділено в 13 дорозчинні полісахариди (ВРПС) (6,41%), в гідролізаті яких виявлені галактуронова кислота, галактоза, глюкоза, ксилоза, арабіноза, рамноза, фруктоза, мальтоза [21]. З ТДЛ визначені пектини та геміцелюлоза А та Б (ГЦ А та Б), виявлено маніт та глюкоза [22]. З амінокислот у ТДЛ виявлені аспарагінова та глютамінова кислоти, треонін, серії, гліцин, аланін, метіонін, валін, ізолейцин, лейцин, тирозин, фенілаланін, лізин, гістидин, аргінін. Сума вільних амінокислот

досягає 57,05 мг%, пов'язаних-201,88 мг% [5]. З інших класів природних сполук у ТДЛ містяться дубильні речовини, алкалоїди, похідні пурину, ефірну олію, білкові речовини, вітамін С, тритерпенові сполуки, азотисті основи 0,017% , (за іншими даними сума азотистих основ - 0,42%, у тому числі холіну - 0,25%) [2].

Вміст жовтих пігментів становить 27,3 мг%, їх каротину 14,7мг%, каротиноїдів у перерахуванні на ксантофілл - 12,6 мг% [21]; за іншими даними вміст каротиноїдів становить 3,41-3,50 мг% [31]. ТДЛ містить маслянисту кислоту. За допомогою якісних реакцій та даних елементного аналізу з'єднання охарактеризовано як меліло тол із загальною формулою $C_{18}H_{30}O_4$. У листі буркуну лікарського виявлено ефірні олії. З насіння отримано жирне масло, до складу якого входять: пальмітинова, стеаринова, ліноленова, лінолева, олеїнова, арахідонова, бергенова, лігноцерінова кислоти. Мінеральний склад ТДЛ представлений кальцієм, магнієм, залізом, марганцем, міддю, цинком, стронцієм, свинцем, нікелем [31].

Фітохімічний склад ТДЛ різноманітний у якісному відношенні і багатий за кількістю біологічно активних речовин, що містяться (БАВ), що дозволяє прогнозувати використання цієї сировини в різних напрямках.

1.2 Фармакологічні властивості та застосування трави буркуну лікарського в науковій та народній медицині

Трава буркуну лікарського під назвою «Трава буркуну» дозволено для використання як лікарської сировини [21]. В даний час буркуну аптечного трава входить до Державного реєстру лікарських засобів України як кератолітичний, біостимулюючий, антикоагулянтний, церебровасодилатуючий, вазодилатуючий, протизапальний, відхаркувальний засіб [22]. ТБЛ є офіційною у багатьох країнах світу: у Німеччині, Австрії, Польщі, Румунії та Нідерландах [35,36].

У народній медицині ТБЛ використовується дуже широко за різних захворювань. Вона відома як протизапальний, пом'якшувальний, ранозагоювальний, очищаючий, відволікаючий засіб. Настій (1:10)

застосовується зовнішньо для компресів, промивань, як пластиру при фурункулах, абсцесах, гнійних ранах, всередину - при бронхіті, водянці, метеоризмі [36]. Трава використовується при гіпертонічній хворобі, атеросклерозі, має антиспазмичну, болезаспокійливу, заспокійливу, проносну, сечогінну дію [35]. Настій трави буркуну сприяє лактації у жінок, що годують [35,36]. Його використовують як ароматичний засіб, як антикоагулянт, а також при мігрені, безсонні, неврастенії, хронічному циститі, серцевому та головному болях, зовнішньо - для лікування геморою. У китайській медицині трава буркуну входить до складу зборів для лікування епідермічного енцефаліту.

У Франції застосовують ванни при подагрі, настій квіток буркуну з невеликою кількістю меду використовують при запаленні очей. Є дані про застосування буркуну при злоякісних пухлинах. В даний час проводяться численні фармакологічні дослідження сировини буркуну лікарського та розробляються нові сучасні лікарські препарати на його основі. Антикоагулююча дія трави буркуну обумовлена дикумаролом, що застосовується як антивітамін К, що перешкоджає згортанню крові [17].

Ряд авторів відзначили у трави буркуну фібринолітичну дію. На цих властивостях засноване застосування трави доніка лікарського для лікування тромбозів коронарних судин. Rabst H. і Klemm H. показали, що кумарин і дигідрокумарин, що містяться в буркуну разом з флавонами, збільшують циркуляцію крові. Кумарин буркуну лікарського підвищує систолічний артеріальний тиск, збільшує хвилинний об'єм серця, покращує мозковий та периферичний кровообіг та кровопостачання органів черевної порожнини. Екстракт трави буркуну лікарського збільшує фагоцитарну активність лейкоцитів, прискорює регенерацію печінки щурів після часткового видалення органу. Кумарин буркуну має протисудомну дію, пригнічує центральну нервову систему.

При введенні тваринам з експериментальним лімфангіотромбофлебітом кумарин надає захисну дію, що проявляється в нормалізації безумовних

рефлексів та чутливості центральної нервової системи до гексабарбіталу. ВРПС трави буркуну лікарського надають анаболічний ефект, збільшують вміст еритроцитів, ретикулоцитів, гемоглобіну. Вони мають сприятливу дію на вміст глікогену та балансу молочної та піровиноградної кислот у міокарді при експериментальній міокардіодистрофії; у них відзначено виражену здатність нормалізувати енергетичний баланс еритроцитів, порушений патологією [10], та протизапальну активність [4,6]. ВРПС, пектини і ГЦ А і Б трави буркуну лікарського мають антиоксидантну активність, підвищують термічну і перекисну резистентність еритроцитів, виявляють фагоцитоз стимулюючу, адаптогенну, антианемічну дію, стимулюють діяльність імунної системи. [8,9].

ВРПС стимулюють еритропоез; лейкопоез, що підвищують фізичну працездатність, сприяють сталому зростанню маси тіла. ВРПС збільшують активність АТФ-ази у 5 разів, пектини – у 2,5 рази. У ТДЛ виявлено речовини із групи біогенних стимуляторів. Екстракт буркуну, приготовлений із свіжої та консервованої трави за методом академіка В.П. Філатова, показав виражену стимулюючу активність, що значно 16 перевищує препарати біостимуляторів - ФіБС, пієлоїдин, екстракт алое. У літературі зустрічаються дані про вплив трави буркуну на війчастий епітелій слизової оболонки дихальних шляхів, що пояснює його ефективність при лікуванні гострих та хронічних захворювань органів дихання [76].

В офіциальній медицині трава буркуну лікарського використовується у складі пом'якшувального та седативного збору (чаю). Раніше в медичній практиці використовувався донниковий пластр (Emplastrum Meliloti), який сприяв розсмоктування та розтину наривів та пухлин. Фірма Kernpharm International (Нідерланди) випускає препарат «Ультравіт Венен» з екстрактом ТДЛ, що рекомендується при варикозному розширенні вен, для зміцнення стінок судин, зниження їх проникності і ламкості, а також перешкоджає утворенню тромбів і холестеринових відкладень [6]. косметології розроблені

ліпосомальні гелі з екстрактом буркуну та лавра під назвою «Лавр» (надає венотонізуючий ефект).

Таким чином, проведено аналіз літературних даних ТБЛ, що свідчить про багатство БАВ різних груп, що зумовлюють надзвичайно широкий спектр фармакологічної активності сировини. Особливо цікавою є його протизапальна та ранозагоювальна дія.

1.3 Теоретичні основи та методи екстрагування лікарської рослинної сировини

Екстрагування висушеної та подрібненої сировини, що має клітинну структуру, є складним фізико-хімічним процесом. За рахунок змочування та капілярних сил екстрагент через мікропори проникає у рослинні тканини, витісняє повітря та заповнює клітинні простори. При цьому протікає десорбція та розчинення різних речовин, відбувається набухання рослинного матеріалу за рахунок осмосу, проникнення розчинника, пов'язане з різницею концентрацій, всередину клітин. Через мікропори оболонки клітин йде процес діалізу низькомолекулярних речовин, через макропори оболонки – процес дифузії. Основним фізико-хімічним процесом, що виникає при екстрагуванні лікарської рослинної сировини, є дифузія [3,18]. За характером дифузії розрізняють три основні етапи екстракції [20].

Дифузія екстрактивних речовин зсередини клітин до їхньої поверхні. Дифузія речовин через ламінарний підшар, що оточує частинку і виникає за рахунок сил-тертя (сил в'язкості) екстрагента при протіканні через шар сировини. Конвективне перенесення екстрактивних речовин від зовнішньої поверхні ламінарного підшару до загального потоку розчинника. Конвективна (примусова) дифузія тим ефективніша, чим інтенсивніший гідродинамічний режим (перемішування, циркуляція) [28,32].

1.3.1 Методи екстрагування та обладнання, що використовується

У фармацевтичній промисловості використовують різноманітні методи екстрагування. Загалом їх можна класифікувати на статичні і динамічні табл.1.1.

Таблиця 1.1

Класифікація способів екстрагування

Характеристика способу	Назва способу	Обладнання
I. Статичні Періодичні: -одноступінчасті	Мацерація	Настійники (мацератори)
-багатоступінчасті	Ремацерації, циркуляція з періодичним зливом	
	Циркуляційне екстрагування з періодичним зливом	Апарат "Сокслет"
II. Динамічні 1. Періодичні: -одноступінчасті	Перколяція	Перколятори
- багатоступінчасті	Реперколяція з періодичним зливом, циркуляція з безперервним зливом Реперколяція з безперервним зливом	Перколятори
2. Безперервні	Безперервне прямоточне та безперервне протиточне екстрагування	Шнековий горизонтальний або вертикальний екстрактор, дисковий або пружинно-лопатевий екстрактор

У статичних способах екстрагування сировину періодично заливають екстрагентом та наполягають певний час. Динамічні способи екстрагування передбачають постійну зміну або екстрагента, або сировини. Серед статичних та динамічних способів екстрагування можна виділити періодичні та безперервні.

До періодичних відносять всі способи, де проводиться екстрагування однієї або декількох порцій сировини протягом певного часу, тобто подача сировини екстракційні апарати здійснюється періодично. До безперервних відносять способи, в яких сировина та екстрагент безперервно надходять.

екстракційний апарат. При цьому безперервно відбувається злив витяжки та вивантаження шроту [31,32,33].

Серед періодичних способів розрізняють одноступінчастий, простий багатоступінчастий і багатоступінчасті протиточні екстрактори. Крім того, можна виділити рівноважні та нерівноважні способи (по можливості досягнення рівноваги), прямоточні та протиточні (у напрямку потоку екстрагента та сировини) [16,17].

Використовувані у фармації способи екстрагування мають різні модифікації, що відрізняються один від одного типом застосовуваного апарату та їх кількістю, часом екстрагування, об'ємом екстрагента та іншими реакторами. У розглянутих класичних методах екстракції є переваги та недоліки. Методи мацерації, перколяції, реперколяції та метод протиточної періодичної екстракції є тривалими та трудомісткими методами екстрагування [25].

1.3.2 Основні напрямки інтенсифікації процесу екстрагування

З метою інтенсифікації процесу екстрагування використовують вібрацію, пульсацію або коливання різних амплітуд, частот та інтенсивностей [24]. Серед імпульсних методів обробки матеріалів поширені: механічні, гідравлічні, електроімпульсні, магнітні імпульсні [29]. Екстракція з використанням низькочастотних коливань вплив низькочастотних коливань може бути віднесено до пульсаційних способів розчинення речовини, поєднаних із природною конвекцією, прямим обтіканням, гравітаційним або інерційним способами. При механічному способі накладання на середовище коливальних силових полів прискорення дифузійного механізму масопереносу добре проявляється в області досить низьких частот коливань 3-50 Гц при малих розмірах частинок. Низькочастотні коливання можуть бути викликані періодичною зміною тиску в робочому обсязі апарату.

Порівняно з традиційними методами збільшується швидкість масопереносу, скорочується тривалість процесу екстракції, знижується енергоспоживання. Встановлено, що процес екстрагування рослинної

сировини доцільно здійснювати за частотами нижче 20Гц [66,106]. Вихрова екстракція Вперше метод вихрової екстракції був розроблений М. Melichar із співавторами, які відзначили скорочення стадії екстрагування діючих речовин 20 коренів тирличу, аїру болотного, листя беладони, кори хінного дерева до 5-10 хвилин за рахунок інтенсивного перемішування (4000-1), що супроводжується подрібненням сировини за допомогою швидкохідних мішалок, забезпечених гострими лопатями [10].

Розмелювання сировини в середовищі екстрагента різко збільшує поверхню контакту фаз за рахунок зменшення розміру частинок (подрібнення лопатями мішалки), а також збільшення різниці концентрацій при виникненні конвекції як усередині, так і зовні частинок, турбулізації потоків, пульсації рідини. Все це значною мірою сприяє прискоренню процесу екстрагування основних речовин, що діють. Цей метод екстрагування має обмежені можливості застосування, оскільки недоліком методу є підвищення температури під час роботи мішалок, що може впливати на збереження діючих речовин. Крім того, не завжди бажано подрібнення сировини, що ускладнює очищення витяжки від суспензії. Однак при підвищенні температури зменшується в'язкість екстрагента, що сприяє кращій дифузії екстрактивних речовин та інтенсифікації процесу екстракції [21].

В Україні для промислових цілей високочастотної обробки використовуються діапазони 1,5-20 МГц та 20-150 МГц, для надвисокочастотного обладнання виділено частоти (2375:50) МГц, а також 915 та 433 МГц [10]. У полі високих частот електромагнітних хвиль збільшується десорбція речовин, що екстрагуються за рахунок зниження ступеня гідратації. При цьому розміри сульфатованих молекул зменшуються, внаслідок чого зростає загальний масоперенос речовини в системі клітина - екстрагент. Слід додати, що при діелектричному нагріванні зменшується в'язкість внутрішньоклітинного соку за рахунок появи внутрішніх джерел тепла з множинною температурною нерівномірністю, пов'язаною з різними діелектричними властивостями клітин та тканин, що значно збільшує

коефіцієнт вільної дифузії. Швидше йде коагуляція білкових сполук та високомолекулярних полімерів рослинного походження, що заважають дифузії основної маси внутрішньоклітинного вмісту [37].

Екстракція із застосуванням ультразвуку. До ультразвуків відносяться звуки із частотою коливань вище 20000 Гц. Прискорення процесу екстракції під впливом ультразвукової енергії пояснюється таким: - при "озвучуванні" відбувається розширення меж поверхні фаз за рахунок дисперсії; - відбувається часткове руйнування клітин рослинного матеріалу; - Створюється максимальна різниця концентрацій за рахунок інтенсивного перемішування, що викликає конвективну дифузію; - деякий вплив має тепловий ефект. При "озвучуванні" екстрагируемой маси у ній виникають явища кавітації, які у тому, що у середовищі утворюються порожнечі (розриви). В результаті розривів у товщі рідини утворюється ряд дрібних порожнин - гравітаційних бульбашок, заповнених найдрібнішими крапельками рідини. Наступного напівперіоду - в момент стиснення - порожнини закриваються. При швидкому захопуванні порожнеч відбувається концентрація кінетичної енергії мас рідини, що зіштовхуються, в дуже невеликому обсязі, внаслідок чого в цьому обсязі тиск може досягати значних величин, що доходять до сотень і тисяч атмосфер. Величезний тиск, що розвивається в момент захопування порожнин, призводить до механічного руйнування тіл, що знаходяться поблизу місця захопування, і інтенсивного перемішування.

Однак за великої частоти коливань може відбуватися як механічне руйнування твердих тіл, а й руйнація структури хімічних речовин. Все це необхідно враховувати під час вибору режиму "озвучування". Відзначено також, що процес відстоювання після озвучення значно скорочується у зв'язку з коагуляцією баластових речовин під впливом ультразвуку. Для більшості видів лікарської рослинної сировини з магнітострикційних установок найбільш раціональними є з інтенсивністю ультразвуку в межах 1,5-2,3 Вт/см та мінімальний час "озвучування". Ця інтенсивність обробки відповідає лише

магнітострикційним установкам. Для п'єзоелектричних генераторів (15-20 Вт/см) оптимальний режим озвучування – частота коливань 480-500 кГц, час – 15 хвилин. При екстракції рекомендується підтримувати температуру не вищу за 40-50 °С. Як екстрагент найкраще використовувати спиртоводні суміші з високою концентрацією етанолу, який здатний інгібувати окислювально-відновні реакції, що виникають в ультразвуковому полі.

У кожному конкретному випадку необхідно вибирати умови проведення екстрагування, виходячи з факторів, що впливають на процес і на якість готового продукту, а також враховувати економічну доцільність і вимоги техніки безпеки. На процес екстрагування рослинного матеріалу впливає ряд факторів: різниця концентрацій речовин у сировині та екстрагенті, ступінь подрібнення сировини, температура, тривалість екстракції, в'язкість екстрагента, гідродинаміка шару рослинного матеріалу, природа екстрагента, поверхнево активні речовини, які необхідно враховувати при виборі умов екстракції. Необхідно прагнути до того, щоб повнота вилучення настала в найкоротший час, максимально використовувати всі фактори, що ведуть до інтенсифікації процесу екстракції. Прискорення процесу екстракції є доцільним і з економічної точки зору [1-20].

1.3.3 Вплив природи екстрагента на ефективність процесу екстракції

Вибір екстрагента відіграє важливу роль у технології фітохімічних препаратів. До екстрагентів пред'являються такі вимоги: - «виборчість» по відношенню до речовин, що витягуються, тобто екстрагент повинен добре витягувати діючі речовини з сировини і практично не вилучати баластові речовини; - фармакологічна індиферентність (якщо надалі екстрагент не видаляється); -хімічна індиферентність; -Мінімальна токсичність та вогнебезпечність; -екстрагент повинен добре змочувати рослинний матеріал і мати необхідні адсорбуючі властивості; -Економічність, доступність. В даний час не існує екстрагентів, що повністю задовольняють усім вищезазначеним вимогам. Тип екстрагента, що застосовується для

екстрагування певної групи речовин, відіграє вирішальну роль. Розглядаючи ступінь гідрофільності речовин, що екстрагуються з рослин, їх можна умовно розділити на розчинні в полярних розчинниках - гідрофільні, розчинні в малополярних розчинниках - змішаної групи та розчинні в неполярних розчинниках - гідрофобні табл. 2 [36].

Таблиця 1.2

Розчинність речовин, що екстрагуються

Екстраговані речовини		
Гідрофільні	Змішані	Гідрофобні
солі алкалоїдів	підстави алкалоїдів	жирні олії
глікозиди	аглікони	ефірні масла
	глікозидів	
дубильні речовини	дубильні	смоли
вуглеводи терпеноїдні	речовини	жиророзчинні
капоніни	стероїдні	вітаміни
водорозчинні вітаміни	сапоніни	
	терпеноїдні	
	сапоніни	
	кумарини	
	фуурокумарини	
	антибіотики	

Вибір екстрагента залежить від ступеня гідрофільності речовини, що видобувається. Тут використовується відоме правило - подібне розчиняється у подібному. Речовини полярні, з високим значенням постійної діелектричної, добре розчинні в полярних розчинниках. Речовини неполярні, з малими значенням постійної діелектричної, розчинні в неполярних розчинниках. Необхідно відзначити, що екстрагент впливає не тільки на ступінь екстрагування певної групи речовин, але і на загальну кількість вилучених речовин. Враховуючи, що в рослинах більшість речовин гідрофільні, більш полярні, екстрагенти витягують більше екстрактивних речовин. Для екстрагування лікарської рослинної сировини застосовують найчастіше очищену воду, спирт етиловий, спиртоводні суміші.

Використовують також ацетон, ефіри, рослинні, мінеральні та тваринні олії, гліцерин і суміш гліцерину зі спиртом, бензол, гексан, етилацетат, толуол, циклогексан, чотирихлористий вуглець, дихлоретилен, метилетилкетон-, диметилсульфоксид, воду підкислену і підщелоченною. Етиловий спирт - найчастіше застосовуваний екстрагент, є хорошим розчинником багатьох сполук, наприклад: жири, алкалоїди, хлорофіл, глікозиди, ефірні олії, смоли та інші речовини. Має антисептичні властивості. Незважаючи на це; спирт етиловий має низку недоліків: є лімітованим продуктом, що відпускається фармацевтичним виробництвом у встановленому порядку; фармакологічно не індиферентний: він надає як місцеву, так і загальну дію; а також горючий та вогнебезпечний. Хлороформ є хорошим розчинником для багатьох лікарських речовин: алкалоїдів, глікозидів, олій та інших речовин.

Пари хлороформу отруйні, але не горючі та не вибухонебезпечні. Метанол або деревний спирт застосовують при екстрагуванні кумаринів. Сильна отрута. До роботи з метиловим спиртом допускаються після спеціального інструктажу. Рослинні олії використовують для вилучення жиророзчинних компонентів. Застосовують олії холодного пресування, що добре відстояли. Найчастіше застосовують персикову, мигдальну та соняшникову олії. Рослинні олії мають ряд істотних недоліків: вони погано проникають у сировину, тому що у сухої рослинної сировини, незважаючи на нерозчинність клітковини у воді, досить різко виражена спорідненість до полімерної водної фази, при цьому олії при зберіганні гіркують, що тягне за собою підвищення кислотного числа. Зріджені гази вуглецю діоксид, пропан, бутан, рідкий аміак, хладони.

1.4 Лікарські форми для зовнішнього застосування, що містять компоненти рослинного походження

Медичні олівці - тверда лікарська форма для зовнішнього застосування, що має вигляд циліндричних паличок довжиною до 5 - 6 см і завтовшки 4 - 8 мм або сферичних конусів, округло загострених з одного кінця, масою від 31 0,5 - 0,6 до 10 г. При вживанні поверхня олівців повинна розчинятися або

поступово стиратися без пошкоджень та травмування ураженої ділянки шкіри. У цьому самі олівці нічого не винні ламатися, кришитися, а робоча поверхня олівця має бути гладкою, без "раковин" [2,5,9].

Медичні олівці знаходять застосування, коли необхідно надати дію медикаменту на відносно невелику та обмежену ділянку шкіри або слизової оболонки. Олівець наноситься на шкіру і довго утримується у вигляді тонкого шару основи з лікарською речовиною [2,5,9]. Медичні олівці застосовують зупинки дрібних кровотеч при порізах (гоління), для припікань. У формі олівців випускаються деякі знеболювальні та відволікаючі речовини (ментол, новокаїн), антисептичні засоби (срібла нітрат, галун алюмокалієві, саліцилова кислота, ксероформ) [2,5,9]. Ментоловий олівець застосовується як відволікаючий засіб при мігрені та виготовляється на основі сплаву парафіну та церезину (7:1). Кононихіною І.Ф., Чуйко О.В., Чуйко Е.Н. розроблено технологію мазевих олівців з новокаїном, саліциловою кислотою, дерматолом, ксероформом у поєднанні з різними допоміжними речовинами. Основою творчої композиції олівців включає в себе: спермацет, віск жовтий, олія соняшникова, олія какао, ланолін [5]. Німецькими авторами запропоновано багатофазний препарат у формі олівця; призначений для нанесення на шкіру.

Олівець виготовлений з маси, що складається з двох і більше роздільних, по-різному з'єднаних гелеподібних фаз, на основі одно- або багатоатомного спирту, желюючого засобу, дерматологічно активної речовини. Препарат містить в одній із гелеподібних фаз 0,1 -10%, у розрахунку на цю фазу, пористого порошку сферичних полімерних частинок. Ці полімерні частинки містять ядро з пігменту і покриті активною речовиною. Такий двофазний препарат у формі олівця має підвищену стійкість проти міграції окремих компонентів в іншу фазу і контрольованим вивільненням активних речовин. Також запропоновано олівець від застуди для лікування бронхіту, порушень дихання, астрійдних або грипозних станів, артритів, що містить 5-30% суміші ефірних олій (ментол, камфара, евкالیптова олія, анісова, олія ромашки) та 70-95% суміші носіїв. Основа його складається з 5% гідрованої касторової олії,

20% ліофільного гліциринмоностеарату, 70% суміші тригліцеридів жирних кислот. Олівцем обробляють зовнішні місця шкіри чи суглобів, він зручний у застосуванні, не залишає жирних плям на відміну мазей і кремів.

Обмежене застосування медичних олівців у медицині та їх невеликий асортимент обумовлені обмеженим вибором основотворчих речовин. Тому перспективні дослідницькі роботи із заміни дефіцитних видів сировини, що використовуються як формоутворюючі компоненти, на доступні вітчизняні сировинні джерела [11]. Як основотворчу композицію використано поєднання низькомолекулярного поліетилену з вазеліновим маслом, парафіном і поверхнево-активною речовиною [11].

Отримують медичні олівці виливанням, пресуванням, викочуванням та зануренням (маканням). Спосіб виливання отримують плавлені олівці: квасцові, ляписні, кровоспинні, які готують плавленням легкоплавких солей або плавляться у власній кристалізаційній воді при температурі 90 - 95°C. Для отримання сплаву нерідко неплавкі і важко плавляться солі змішують з легкоплавкими речовинами або містять кристалізаційну воду, але не володіють фармакологічною дією. Розплав солей швидко твердне, тому його необхідно одразу розлити у підготовлену форму. Медичні олівці на гідрофобній основі, так звані мазеві, одержують виливанням або пресуванням (ментолові, мігренові олівці). Основу (парафін, віск, спермацет, ланолін та ін) плавлять, додають лікарські речовини і в гарячому вигляді розливають у попередньо охолоджені форми. Мазовими олівцями натирають шкіру, при цьому основа злегка плавиться і наноситься у вигляді тонкого шару. Готові олівці перевіряють на чистоту, якість і упаковують у спеціальні пенали (пластмасові та дерев'яні), закріплюючи їх нижній кінець у денці пеналу за допомогою маси клеючої воскового клею, розплавленого парафіну або сплаву солей. Допускається упаковка олівців у фольгу, целофан, пергамент [9].

Висновок до розділу 1

1. Дані літератури показують, що буркун є цінною лікарською сировиною, що володіє широким спектром дії і містить комплекс фармакологічно активних речовин, що зумовлюють протизапальну, ранозагоювальну та антиварикозну дію.
2. Розглянуто методи отримання екстрактів, включаючи теоретичні основи процесу екстрагування та фактори, що впливають на вихід діючих речовин.
3. Аналіз літературних даних показує, що основним завданням екстракційних виробництв слід вважати подальше вдосконалення та оптимізацію технології екстрагування сировини, т.к. втрати діючих речовин та пов'язані з ними втрати лікарської сировини через недосконалість технології дуже суттєві. Найбільш радикальним заходом при оптимізації процесу екстрагування можна вважати впровадження у виробництво нових методів інтенсифікації, одним із яких є ультразвукова-екстракція, завдяки застосуванню якої скорочується час екстрагування та підвищується продуктивність праці.
4. Вибір екстрагента відіграє дуже важливу роль у технології фітохімічних препаратів і не всі вони можуть бути обрані через фармакологічні та побічні дії. У сучасних препаратах широко використовуються деякі полярні нелеткі розчинники як пенетранти БАВ, розчинників активних інгредієнтів, консистентних добавок. До таких розчинників відносяться гліколи, поліетилен оксиди, гліцерин та інші. Вони не токсичні, легко вивільняють речовини, що діють. Актуальним є вивчення поліетиленоксиду-400 (ПЕО-400) та пропіленгліколю-1,2 (ПГ-1,2) як екстрагентів.
5. З урахуванням перелічених вище факторів найкращим чином для приготування ПЕО-400 і ПГ-1,2 екстрактів з лікарської рослинної сировини підходить ремацерація і ультразвукова екстракція.
6. Актуальним є розробка складу та технологія медичних олівців, оскільки перевагою цієї лікарської форми є компактність, гігієнічність, зручність у застосуванні, можливість введення в основу лікарських речовин, що мають

різні фізико-хімічні властивості. А також асортимент медичних олівців, що випускаються вітчизняною та зарубіжною фармацевтичною промисловістю, обмежений.

РОЗДІЛ 2

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

ОБ'ЄКТИ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Об'єкти дослідження

Як об'єкти дослідження служила рослинна сировина

БУРКУН (*Melilotus* Mill.) — рід однорічних або дворічних трав'янистих рослин родини бобових (*Fabaceae*). Відомо до 20 видів роду. В Україні росте 8 видів. Буркун розповсюджений по всій європейській частині, крім Північних і Північно-Східних районів, на Кавказі, у Західному Сибіру і Центральній Азії. Найбільш розповсюджений вид — буркун лікарський або жовтий — *Melilotus officinalis* (L.) Pall. (грец. melilotos: meli — мед + lotos — назва багатьох кормових рослин та лат. — officinalis + e — лікарський). Росте по всій території України на лісових галявинах, узліссях, схилах балок, біля доріг та канав, як бур'ян у садах.



Рис.1.1 Трава буркуну лікарського

2.2 Допоміжні речовини

При розробці технології олівця з екстрактом трави буркуну лікарського використовувалися допоміжні речовини, дозволені до медичного застосування та відповідають вимогам відповідної нормативно-технічної документації.

Пропіленгліколь 1,2 ТУ 6-09-2434-81

Поліетиленоксид 400 (Polyaethylenoxydum-400) ФС 42-1242-96

Поліетиленоксид-1500 (Polyaethylenoxydum-1500) ТУ 6-00205601082-2000

Поліетиленгліколь 4000 ТУ 6-14-826-86

Поліетиленгліколь 6000 ТУ 6-00205601083-2000

Карбопол (Carbopolum) ТУ 2219-005-29053342-97

Цетиловий спирт (Spiritus cetylicus) ГОСТ 6484-96

Вазелін (Vaselinum) 'ФС 42-2456-97

Ланолін (Lanolinum) ДФУ X вид.

Віск (Cera) ДФУ X вид.

Олія какао (Oleum Cacao) ДФУ X вид. 37

Натрій карбоксиметилцелюлоза ФС 42-2980-93

Гліцерин (Glycerinum) ФС 42-2202-99

Вода очищена (Aqua purificata) ФС 42-2619-97

Натрію лаурилсульфат (Natrii laurilsulfas) ТУ 6-09-64-75

Твін-80 (Twins-80) ФС 42-2540-88

Ніпагін (Nipaginum) ФС 42-1460-89

Ніпазол (Nipasolum) ТУ 64-19-83-91

Прилади та обладнання:

-ваги аналітичні, лабораторні 2 класи за ГОСТ 24108-80 з межею зважування 200,0 г;

-Розріз аналітичний за ГОСТ 7328-82;

-сушильна шафа;

-ексикатор за ГОСТ 25336-82;

- СФ-46, СФ-56;
- рН-метр 121 та рН-метр - 150 М;
- Термостат ТС-80М-2;
- ваги лабораторні ВЛТЕ – 150;
- віскозиметр Реотест-2;
- рідинний хроматограф "Міліхром А 02" з УФ детектором,
- лабораторна ультразвукова камера з частотою 20 кГц і потужністю 50 Вт.

-мікроскоп Біолам зі збільшенням 15*8 та електронний мікроскоп зі збільшенням 40000-80000.

За виконання даної роботи використовували допоміжні речовини, відповідні чинної нормативної документації. Усі використані прилади відповідають технічним характеристикам, пройшли державну перевірку та дозволені до експериментальних досліджень. Щорічно проходили метрологічну перевірку та під час виконання роботи піддавалися відповідному калібруванню.

2.3 Методи дослідження

Визначення числових показників сировини, товарознавчий аналіз трави лікарської рослини проводили відповідно до загальних вимог Державної Фармакопеї України XI видання (ДФУ XI изд.). Визначали числові показники (вологість, зольність), а вологість сировини визначали за методикою ДФУ XI вид., вип. 1, стор. 285-286. Визначення золи випально по ДФУ вид. 2, стор. 24. Визначення солі, не розчинної у 10% розчині хлоридної кислоти; проводили ДФУ вид., Вип. 2, стор. 25.

2.3.1 Фармакотехнологічні методи досліджень

Дослідження твердості проводили за допомогою текстурометра ТА-ХТ2 (Stable Micro Systems, UK) з голковим зондом, який вимірює силу, необхідну для проходження голки протягом певного часу. Для відображення твердості зразків вимірювали глибину проникнення стандартної голки 2 мм. Дані отримували після трьох вимірювань одного зразка, випробування проводили

за температури $(25 \pm 2) ^\circ \text{C}$. Для проведення дослідження розрізи зразка поміщали центрально під голковий зонд, який проникає крізь зразок зі швидкістю 1 мм/с до досягнення сили 50 г. Дослідження проводили на базі кафедри технології ліків та соціальної фармації Литовського університету наук здоров'я (м. Каунас).

Показник намазування визначали за методикою, запропонованою Jonescus S. у 1974 році. 5,0 г дослідного зразка поміщали в центр нижньої скляної пластини розміром 10x10 см, зверху накривали верхньою пластиною і зверху обережно поміщали гирю масою 1 кг. Результат фіксували за діаметром плями, яка утворилася після дії гирі протягом 15 хв. Вимірювання проводили 3 рази й обчислювали середнє значення.

Показник прилипання визначали за масою мазка олівця, нанесеного на скляну пластину шириною 2 см і довжиною 7 см. Вимірювання проводили 3 рази й обчислювали середнє значення.

Висновки до розділу 2

1. Наведено короткий опис об'єктів досліджень: лікарської рослинної сировини що були використанні в розробці лікарських засобів.

2. Опрацьовано методики експериментальних досліджень, а саме фізичних і фізико–хімічних, фармакотехнологічних і статистичних, які дозволили об'єктивно оцінити властивості ЛЗ для внутрішнього застосування під час розробки їх складу і технології.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ОЛІВЦЯ З ЕКСТРАКТОМ ТРАВИ ДОННИКА ЛІКАРСЬКОГО

3.1 Розробка складу медичних олівців, що містять ПЕО-екстракт трави буркуну лікарського

В даний час в технології м'яких лікарських форм застосовуються різні допоміжні речовини, не всі з яких можуть бути використані як основа для олівців, через невідповідність їх сучасним структурно-механічним і біофармацевтичним вимогам до цієї лікарської форми. Основотворні речовини олівця повинні надавати певної форми, чинити опір натиску та однорідність, забезпечувати хорошу намазуваність. Правильний вибір допоміжних речовин дозволяє олівцю не гнутися, не кришитися, не псуватися під впливом світла та вологи. Основа олівця повинна забезпечувати оптимальний контакт зі шкірою, вивільнення БАВ, нанесення м'якого мазка, що залишає рівний, суцільний шар на шкірі.

При виборі формоутворювальних і ущільнюючих речовин для олівця були використані: бджолиний віск, масло какао, ПЕГ-1500, ПЕГ-4000 і ПЕГ-6000. Для отримання рівномірного мазка необхідно введення до складу олівця пластифікуючої добавки та допоміжних речовин, що збільшують біодоступність лікарської форми. Для покращення пластичних властивостей основи олівця вивчені: олія персикова, ПЕО-400, ПГ-1,2. При розробці оптимального складу основи медичних олівців необхідно запровадження поверхнево-активних речовин (ПАР), що покращують технологічні та біофармацевтичні властивості лікарської форми [34].

Олівці готували за наступною технологією: у випарювальній чашці-, сплавили основотворні компоненти при 60°C, на початку розплавляли тугоплавкі речовини, тобто ущільнювачі (бджолиний віск, ПЕГ-1500, ПЕГ-4000 і ПЕГ-6000), потім до них пластифікатори, (олія персикова, масло какао, ПЕО-400, ПГ-1,2), потім додавали ПАР (твін-80, цетилстеариловий спирт). Отриману масу перемішували. У всі композиції після розплавлення основи

вводили обрану для мазі концентрацію - 30% екстракту ТБЛ. Суміш у підлозі охолоджену вигляді розливали форми масою по 20 г. Заповнені форми охолоджували в холодильній камері протягом 20-30 хвилин.

Таблиця 3.1

Склад композицій олівців з ПЕО - екстрактом трави буркуну лікарського.

Компоненти	Композиції олівців																	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Екстракт буркуну	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
ПЕГ-6000				40		20	10	20					10					
ПЕГ-4000	60	40	40		50	50			35		30	20		30				
ПЕГ-1500			30	20	20		30	20	30			30	25	20				
ПГ-1,2	5				5													
Вода очищена	5				5													
ПЕО-400		30		10		20	10	30	5,0		40	20	35	20				
Масло какао										30					30	50	45	60
Цетилстеариловий етанол															10		15	
Твін-80										10					10	10	5	0,0
Олія персикова										10					20		5	
Віск										30						10		

Якість отриманих олівців оцінювали за наступними параметрами оптимізації: зовнішній вигляд, однорідність та змащування. Приготовані олівці являли собою брусок циліндричної форми із зеленуватим відтінком.

3.1.1 Визначення намазування олівців з поліетилен оксидним екстрактом трави буркуну лікарського

Здатність олівця намазуватись і залишатися на шкірних покривах (прилипати) є одним із показників реологічних характеристик [34]. Для визначення змащення зразки олівців по 1,0 г поміщали на скляну пластинку 10x10, накривали другою скляною пластинкою, попередньо вимірявши діаметр олівця. Після цього всі скляні пластинки з олівцями поміщали вантаж (гиря 1 кг). Олівці під впливом тяжкості вантажу розходилися, утворюючи пляму певного діаметра. Через 10 хвилин вимірювали діаметр кожного олівця. Чим більший діаметр, тим м'якшу консистенцію має олівець і, отже, легше намазується. Результати визначення, наведені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Результати визначення змащувальної здатності олівця з ПЕО - екстрактом трави буркуну лікарського

№ зразка олівця	Діаметр олівця до визначення, мм	Діаметр олівця після дії вантажу, мм
1	20,0	21,0
2	20,0	20,5
3	20,0	22,0
4	20,0	21,0
5	20,0	20,0
6	20,0	20,5
7	20,0	21,0
8	20,0	22,5
9	20,0	21,0
10	20,0	20,5
11	20,0	26,0
12	20,0	27,0
13	20,0	25,0
14	20,0	25,0

Продовж. табл. 3.2

№ зразка олівця	Діаметр олівця до визначення, мм	Діаметр олівця після дії вантажу, мм
15	20,0	25,0
16	20,0	22,0
17	20,0	23,0
18	20,0	24,0

З даних таблиці випливає, що найкращою здатністю, що намазує, мають олівці, приготовані на основах №11,12,13,14,15,16,17,18. Далі вивчили структурно-механічні властивості вибраних олівців.

3.1.2 Вивчення структурно-механічних властивостей медичних олівців з ПЕО - екстрактом трави буркуну лікарського

Для вивчення тиксотропних властивостей будували криві кінетики деформації всіх досліджуваних олівців у координатах: швидкість зсуву - напруга зсуву області зміни градієнтів швидкості течії від малих до великим і від великих до малих. Отримані криві на рис. 3.1-3.8 показують значні петлі гістерези.

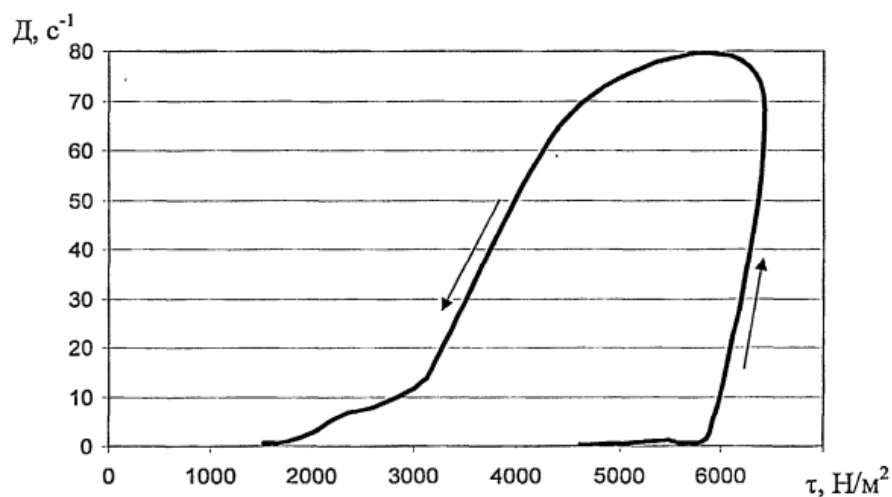


Рис. 3.1 Реограма перебігу олівця №11

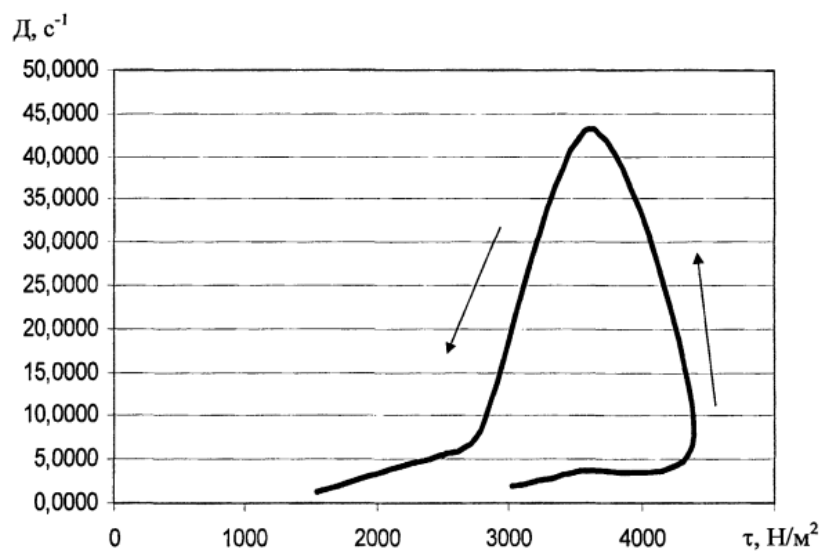


Рис. 3.2 Реограма перебігу олівця №12

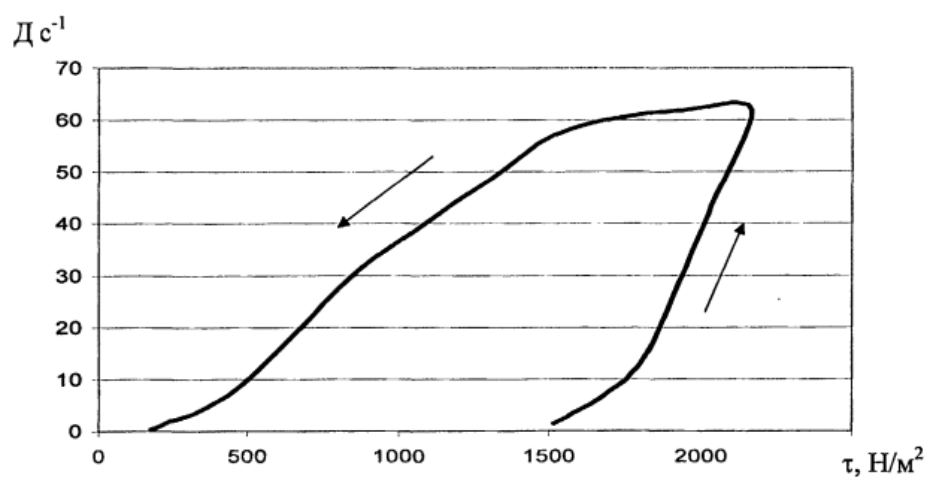


Рис. 3.3 Реограма перебігу олівця №13

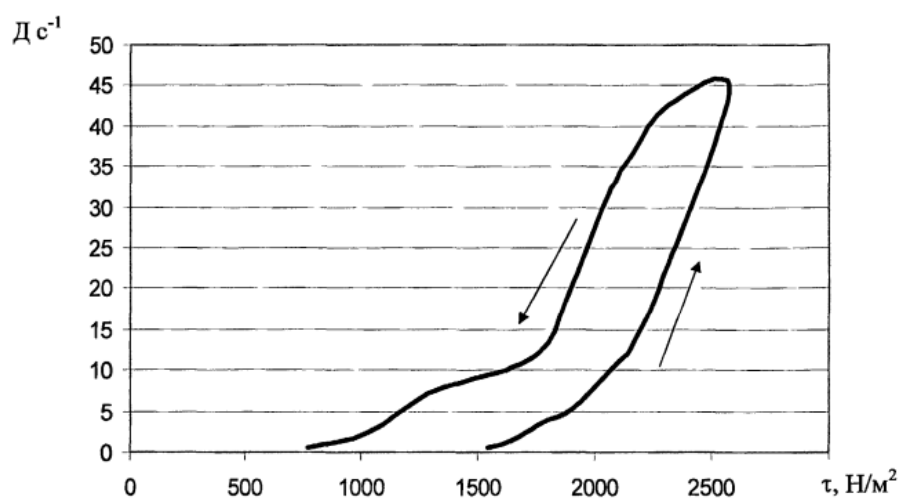


Рис. 3.4 Реограма перебігу олівця №14

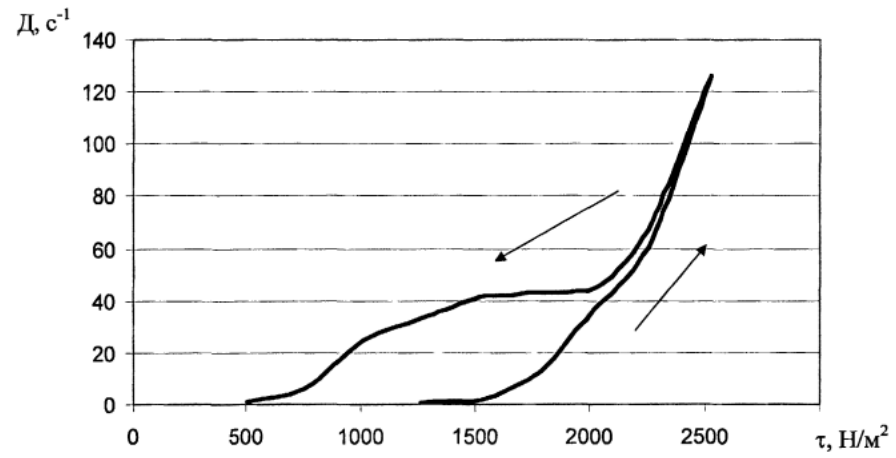


Рис. 3.5 Реограма перебігу олівця №15

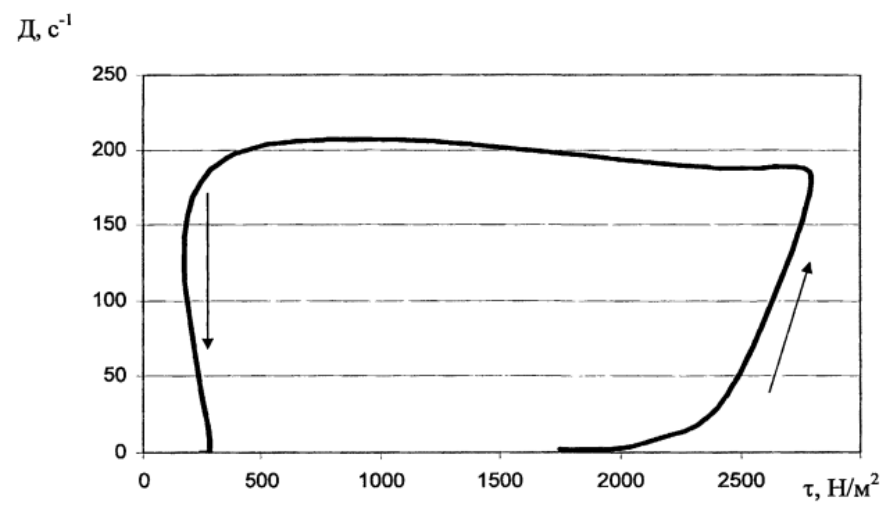


Рис. 3.6 Реограма перебігу олівця №16

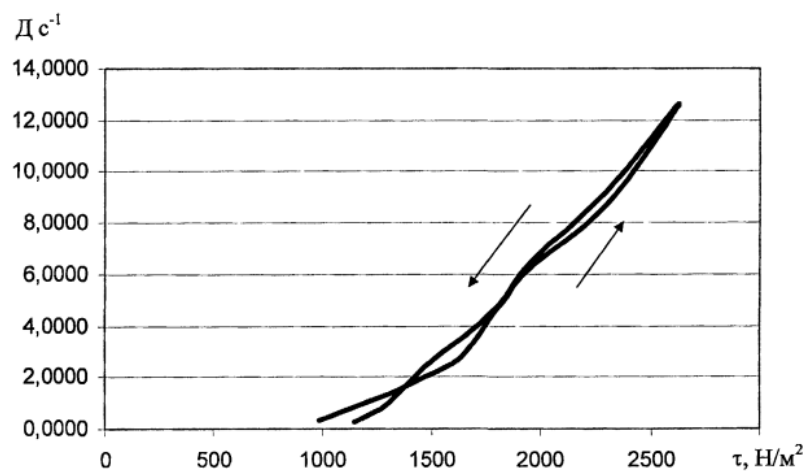


Рис. 3.7 Реограма перебігу олівця №17

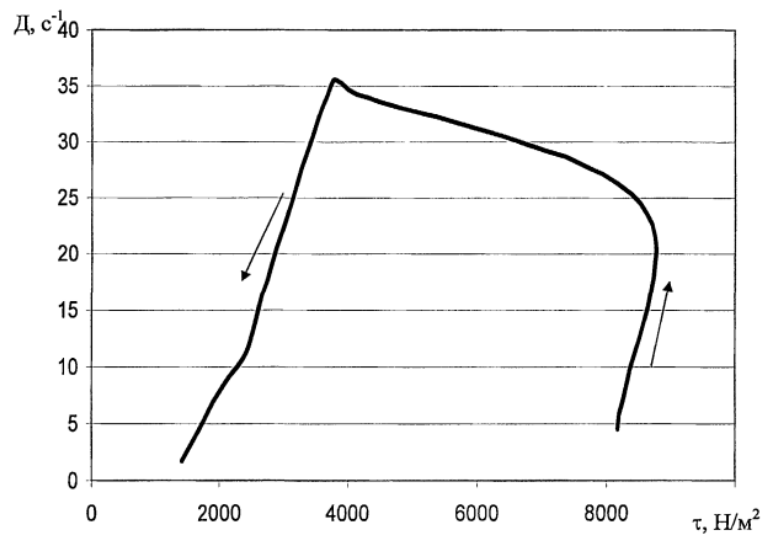


Рис. 3.8 Реограма перебігу олівця №18

Наявність висхідних і низхідних кривих петель гістерези вказує на те, що досліджувані олівці мають тиксотропні властивості. Наявність тиксотропних властивостей у досліджуваних олівців характеризує хорошу намазуваність і здатність до збереження форми. Побудовані криві течії також підтверджують, що олівці структуровані системи. Течія починається після деякої прикладеної напруги, необхідної для розриву елементів структури. У період знову спадної напруги в'язкість досліджуваних систем відновлення колишньої структури запізнюється. Ділянки прямих на реограмі течії відповідає повному руйнуванню структури.

Таблиця 3.3

Розрахунок структурного руйнування та механічної стабільності олівців

№	Динамічний в'язкітка при граничній нарузі зсуву	В'язкість, що встановилася	Коефіцієнт динамічної руйнації	Механічна стабільність
13	959,0	63,0	15,22	2,8
14	2432,7	361,2	6,74	1,25
16	1745,9	64,5	27,07	8
15	3160,0	150,9	20,94	1,85
17	4217,3	615,8	6,85	1,1
12	1579,3	568,3	2,78	1,58
11	17187,0	2117,2	8,12	2,91
18	1764,5		-	

Коефіцієнти динамічного руйнування структури розраховувалися як відношення в'язкості при граничному напрузі зсуву і в'язкості, що встановилася, залежить від прикладеної напруги зсуву. Аналіз реограм течії показує, що зразки олівців №8 і 12 не мають тиксотропних властивостей, т.к. після механічного впливу відновлення структури не відбувається - значення МС більше 8.

Зразки № 16, 15, 11 мають високу в'язкість початку течії, більше 4000 Па*с, така система при намазуванні вимагає сильного впливу на шкіру, а у олівців № 11, 18 низька значення, що свідчить про можливу деформацію олівців при механічному впливі та зберіганні. Механічна стабільність олівців № 17, 15, 14, 12 становить від 1,0 до 2,0, що вказує на переважання конденсаційних зв'язків, які сприяють збереженню форми при механічному впливі.

Таким чином, на основі проведених досліджень встановлені оптимальні значення в'язкості при граничній напрузі зсуву для олівців 2000-4000 Па*с, МС 1-2, коефіцієнти динамічного руйнування та динамічного відновлення, що характеризують рівномірність та однорідність мазка у зразків № 12 та 14. Найкращими реологічними параметрами має олівець №14, 116 МС=1,25, висока початкова напруга зсуву 1591 Н/м і в'язкість 2432 Па*с.

При подальшому механічному впливі структура руйнується, але не дуже швидко, динамічна в'язкість при механічному впливі наближається до в'язкості мазей, чим забезпечує гарне змащування. Після механічного впливу швидко відновлюється, таким чином, даний зразок має необхідні в'язко-пластичні властивості - поєднуючи в собі пружність для збереження форми і в той же час легко наноситься на шкіру. Для оцінки ступеня вивільнення поліфенольних сполук (фармацевтичної доступності) з олівців вивчали їх дифузію з кожного олівця в агаровий гель за наведеною вище методикою. Через 24 години після внесення точної навішування олівця оцінювали ступінь дифузії БАР за величиною діаметра зони забарвлення агарового гелю навколо лунки.

При визначенні ступеня дифузії кумаринів та інших фенольних сполук попередньо в гель як сигнального взаємодіючого з ними реактиву вводили 15мл 10% розчину заліза хлорид (III), а для відносного селективного визначення з групи фенольних речовин флавоноїдів -10мл 5% розчину алю.

За даними середніх значень діаметра зміни забарвлення гелю будували діаграми ступеня вивільнення фенольних сполук олівців, приготовлених на різних основах, представлених на рис. 9.

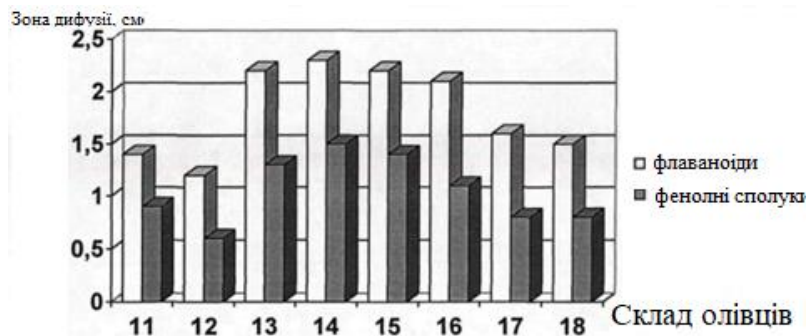


Рис.3.9 Діаграма ступеня вивільнення фенольних сполук з олівців з екстрактом трави буркуну лікарського.

На діаграмі показано, що найкращу вивільність суми БАР забезпечують основи №13, №14 та №15. Проте основа №14 серед них мала оптимальні структурно-механічні властивості та найкращу намазуваність. Для визначення оптимальної кількості екстракту буркуну в олівці вивчали серію олівців з різним вмістом екстракту: 10, 20, 30, 40, 50% загальної маси олівця. Результати досліджень антимікробної дії медичних олівців, залежно від концентрації, представлені в табл 3.4.

Таблиця 3.4

Визначення антимікробної активності олівця з різною концентрацією

ПЕО - екстракту трави буркуну лікарського

Концентрація екстракту буркуну в олівці	Staphylococcus epidermidis	Pseudomonas. aeruginosa
10%	10	9
20%	12	14
30%	15	17
40%	15	17
50%	16	18

Як очевидно з наведених у таблиці 3.4 даних, 30% концентрація екстракту ТБЛ у олівці придушувала зростання мікроорганізмів сильніше, ніж олівець 10% і 20%. При подальшому збільшенні концентрації екстракту ТБЛ до 50% в олівці не впливало інгібування зростання мікроорганізмів. Таким чином, оптимальною концентрацією є 30% екстракту ТБЛ у олівці. Таким чином, на підставі біофармацевтичних досліджень нами було обрано олівець № 14 наступного складу:

ПЕО-екстракта ТБЛ 30,0

ПЕО-4000 30,0

ПЕО-1500 20,0

ПЕО-400 20,0

3.1.3 Технологічна схема виробництва медичного олівця з ПЕО - екстрактом трави буркуну лікарського

Враховуючи властивості компонентів олівця зі складом №14, було розроблено технологію та запропоновано схему його виробництва, наведену на рис. 3.10. На всіх стадіях технологічного процесу організація виробництва повинна здійснюватися відповідно до вимог GMP і ISO 9001-2001.

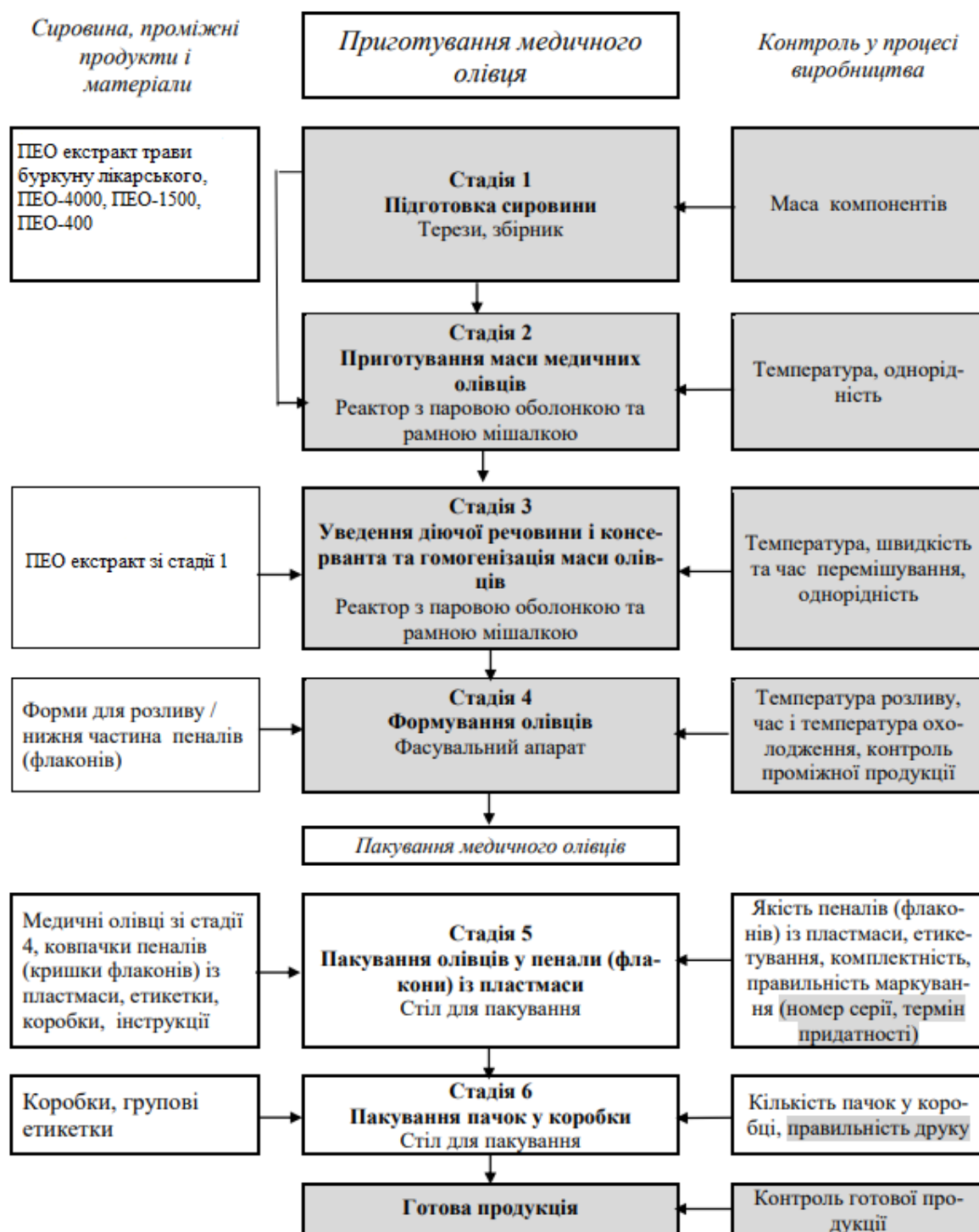


Рис.3.10 Технологічна схема виробництва олівців з ПЕО - екстрактом трави буркуну лікарського.

Суть запропонованої технології олівця з екстрактом ТДЛІ полягала у наступному. Усі вихідні компоненти олівця, які у виробничий відділ, попередньо перевіряли в аналітичній лабораторії відповідність діючої інструкції і нормативно-технічної документацією них.

Відвішування сировини проводили в індивідуальній тарі на технічних терезах. Перед початком процесу реактор-змішувач перевіряли на справність, на «холостому» ходу перевіряли роботу рамної мішалки та справність контрольно-вимірювальних приладів. У реакторі з паровою сорочкою розплавляли тугоплавкі компоненти ПЕО 4000, ПЕО-1500, далі вводили ПЕО-400 і перемішували. Далі частинами додавали ПЕО-екстракт трави буркуну лікарського. Гомогенізацію олівця проводили за допомогою мішалки до однорідної одержання по всьому об'єму маси протягом 30-40 хвилин. Отриману масу з допомогою напівавтомата дозування розливали в попередньо підготовлені форми. Потім охолоджували та упаковували. Готові олівці піддавали аналізу на однорідність, зовнішній вигляд, органолептичні властивості, - мікробіологічну чистоту, якісний і кількісний аналіз біологічно активних речовин і при отриманні позитивного результату передавали на фасування.

Олівець фасували по 20,0 г у спеціальні пенали. На кожній упаковці зазначено: підприємство-виробник, його товарний знак, назву, склад та кількість, спосіб застосування, умови зберігання, реєстраційний номер, номер серії, термін придатності. За розробленою технологією було напрацьовано 6 досвідчених серій-олівців з ПЕО-екстрактом ТБЛ для нормування його якості.

3.2 Визначення терміну придатності олівця з ПЕО - екстрактом трави буркуну лікарського

Готували 6 серій зразків олівців, упаковували в пенали по 20 г і залишали на зберігання. Терміни придатності встановлювали за такими критеріями: зовнішній вигляд, колір та запах, термостабільність, колоїдна стабільність, мікробіологічна чистота, якісний та кількісний аналіз. Випробування проводили за методиками, описаними раніше. Олівець зберігали у термостаті при температурі 40°C. Періодичність контролю становила 46 діб, еквівалентних шести місяців зберігання за звичайних умов. Результати визначення терміну придатності наведено у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

**Результати визначення терміну придатності олівця з екстрактом трави
буркуну лікарського**

Найменування показника	ДСТУ 4774:2007	Термін зберігання			
		6 мес.	12 мес.	18 мес.	24мес.
Зовнішній вигляд	Однорідна маса	Відповідає			
Колір	відповідність виробу	Світло-зеленого кольору			
Запах	відповідність виробу	Запах буркуну			
Термостабільність	Стабільен	Стабільен	Стабільен	Стабільен	Стабільен
Коллойдная стабільність	Стабільен	Стабільен	Стабільен	Стабільен	Стабільен
Мікробіологічна чистота	Не більше 10^3 бактерій та 10^2 грибів, відсутність патогенної флори	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Якісний аналіз:					
-флавоноїди		Реакції позитивні			
-кумарини					
- оксикоричні кислоти					
Кількісний аналіз					
-кількість кумаринів		0,04	0,04	0,03	-
-кількість флавоноїдів		0,136	0,135	0,13	-

Таким чином, визначено термін зберігання олівця з ПЕО-екстрактом ТБЛ, що становить 18 місяців.

Висновки до розділу 3

1. Розроблено та обґрунтовано склад олівця з ПЕО-екстрактом ТБЛ.
2. Вивчено структурно-механічні властивості медичних олівців. В результаті дослідження структурно-механічних властивостей олівців виявлено, що олівець на основі №14 має тиксотропні властивості, що зумовлює хорошу змащуючу здатність, а також технологічність.
3. Розроблено технологію виробництва олівця з ПЕО-екстрактом ТБЛ. Складено технологічну схему отримання олівця з ПЕО-екстрактом ТБЛ.
4. Розроблено норми якості олівця з ПЕО-екстрактом ТБЛ за основними показниками: зовнішній вигляд, водневий показник, мікробіологічна чистота, справжність, кількісний вміст флавоноїдів та кумаринів.
5. Вивчено стабільність розробленого олівця. Встановлено термін придатності олівця з ПЕО-екстрактом ТБЛ, який становить 18 місяців.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Дані літератури показують, що буркун є цінною лікарською сировиною, що володіє широким спектром дії і містить комплекс фармакологічно активних речовин, що зумовлюють протизапальну, ранозагоювальну та антиварикозну дію.
2. Розглянуто методи отримання екстрактів, включаючи теоретичні основи процесу екстрагування та фактори, що впливають на вихід діючих речовин.
3. Аналіз літературних даних показує, що основним завданням екстракційних виробництв слід вважати подальше вдосконалення та оптимізацію технології екстрагування сировини, т.к. втрати діючих речовин та пов'язані з ними втрати лікарської сировини через недосконалість технології дуже суттєві. Найбільш радикальним заходом при оптимізації процесу екстрагування можна вважати впровадження у виробництво нових методів інтенсифікації, одним із яких є ультразвукова-екстракція, завдяки застосуванню якої скорочується час екстрагування та підвищується продуктивність праці.
4. Вибір екстрагента відіграє дуже важливу роль у технології фітохімічних препаратів і не всі вони можуть бути обрані через фармакологічні та побічні дії. У сучасних препаратах широко використовуються деякі полярні нелеткі розчинники як пенетранти БАВ, розчинників активних інгредієнтів, консистентних добавок. До таких розчинників відносяться гліколи, поліетилен оксиди, гліцерин та інші. Вони не токсичні, легко вивільняють речовини, що діють. Актуальним є вивчення поліетиленоксиду-400 (ПЕО-400) та пропіленгліколю-1,2 (ПГ-1,2) як екстрагентів.
5. З урахуванням перелічених вище факторів найкращим чином для приготування ПЕО-400 і ПГ-1,2 екстрактів з лікарської рослинної сировини підходить ремацерація і ультразвукова екстракція.
6. Актуальним є розробка складу та технологія медичних олівців, оскільки перевагою цієї лікарської форми є компактність, гігієнічність, зручність у застосуванні, можливість введення в основу лікарських речовин, що мають

різні фізико-хімічні властивості. А також асортимент медичних олівців, що випускаються вітчизняною та зарубіжною фармацевтичною промисловістю, обмежений.

7. Наведено короткий опис об'єктів досліджень: лікарської рослинної сировини що були використанні в розробці лікарських засобів.

8. Опрацьовано методики експериментальних досліджень, а саме фізичних і фізико-хімічних, фармакотехнологічних і статистичних, які дозволили об'єктивно оцінити властивості ЛЗ для внутрішнього застосування під час розробки їх складу і технології.

9. Розроблено та обґрунтовано склад олівця з ПЕО-екстрактом ТБЛ.

10. Вивчено структурно-механічні властивості медичних олівців. В результаті дослідження структурно-механічних властивостей олівців виявлено, що олівець на основі №14 має тиксотропні властивості, що зумовлює хорошу змащуючу здатність, а також технологічність.

11. Розроблено технологію виробництва олівця з ПЕО-екстрактом ТБЛ. Складено технологічну схему отримання олівця з ПЕО-екстрактом ТБЛ.

12. Розроблено норми якості олівця з ПЕО-екстрактом ТБЛ за основними показниками: зовнішній вигляд, водневий показник, мікробіологічна чистота, справжність, кількісний вміст флавоноїдів та кумаринів.

13. Вивчено стабільність розробленого олівця. Встановлено термін придатності олівця з ПЕО-екстрактом ТБЛ, який становить 18 місяців.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Альхуссейн В. В., Хохлова Л. Н. Разработка состава и технологии медицинских карандашей с липофильным экстрактом коры тополя дрожащего. *Рецепт*. 2016. Т. 19, № 3. С. 356–360.
2. Артюх Т. М., Шаповалова Н. П., Некрасова А. В. Оцінка якості губних помад на ринку України. *Товарознавчий вісник*. 2018. Вип. 11. С. 46–52.
3. Баула О. П., Деркач Т. М. Забезпечення якості лікарських засобів рослинного походження: стан та перспективи. *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 2. С. 79–78.
4. Васенда М. М. Сучасний стан виробництва фітопрепаратів. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 4. С. 143–147.
5. Ващенко О. О., Ващенко К. Ф. Особливості розробки медичних олівців і перспективи їх застосування. *Український медичний альманах*. 2014. Т. 17, № 1. С. 124–125.
6. Вибудовування якості лікарських засобів рослинного походження у процесі фармацевтичної розробки / Л. Вронська, А. Дуб, А. Демид та ін. *Науковотехнічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали ІХ наук.-практ. конф. з міжнар. участю (22–23 верес. 2022 р.)*. Тернопіль : ТНМУ. 2022. С. 55–56.
7. Вивчення ефективності антимікробних консервантів під час обґрунтування складу дерматологічного гелю з фітокомплексом / В. С. Миргород, О. Г. Башура, О. П. Стрілець та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2021. Т. 14, № 3(37). С. 306–13. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.3.239291>
8. Гарна О. В., Ветров П. П., Георгіянц В. А. Взаємозв'язок основних технологічних параметрів рослинної сировини. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2012. № 1. С. 54–57.
9. Голубченко Т., Запорожська С. М. Розробка технології бальзама для губ. *Topical issues of new medicines development* : матеріали Міжнар. наук.-практ.

конф. молодих учених та студентів, м. Харків, 10-12 квіт. 2019 р. Харків, 2019. С. 112.

10. Гризодуб О. І., Євтіфеева О. А., Проскуріна К. І. Особливості фармакопейних підходів щодо кількісного визначення лікарської рослинної сировини та сумарних фітопрепаратів. *Фармаком.* 2012. № 3. С. 7–31.

11. Гудзенко А. В., Цуркан О. О., Ковальчук Т. В. Реалізація сучасних підходів до стандартизації полікомпонентних фітопрепаратів. *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2012. Т. 30, № 5. С. 99–106. 143

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

13. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 2-е вид., Харків : Державне підприємство «Науковоекспертний фармакопейний центр», 2014. Т. 3. 732 с.

14. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.

15. Державний реєстр лікарських засобів. [Електронний ресурс]. Режим доступу: URL: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/mtph_register_medicines/ (дата звернення: 20.03.2024).

16. Дерматологія, венерологія: підручник / За ред. В. І. Степаненка. К.: КІМ, 2012. 848 с. 25. Дерматостоматити / Г.С. Чучмай, Л.О. Цвих, С.С. Різник, Б.С. Гриник. Львів, 1998. 136 с.

17. До питання про герпетичну інфекцію як актуальну проблему сьогодення / В. П. Борак та ін. *Актуальна інфектологія.* 2016. № 2. С. 53–58. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/42975>

18. Довідник лікарських препаратів. Компендіум онлайн [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/>

19. Додаткові методи обстеження у стоматології: навч. посіб. / Н. В. Гасюк, В. В. Черняк, В. В. Клітинська, В. О. Бородач та ін. Тернопіль, 2017. 120 с.
20. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / І. А. Перцев та ін. ; за ред. І. А. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
21. Дослідження з розробки технології олійних екстрактів з рослинної сировини / О. Ю. Ткачук, Л. І. Вишневська, Т. М. Зубченко, Е. І. Бисага. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2015. Вип. 24 (4). С. 311–315.
22. ДСТУ 4774:2007. Вироби косметичні для макіяжу на жировосковій основі [Чинний від 2009-01-01]. Київ, 2008. 16 с. (Інформація та документація).
23. A systematic review and meta-analysis to compare the efficacy of acyclovir 3 % ophthalmic ointment to idoxuridine in curing herpetic keratitis by Day 7 of treatment / D. E. Balderson et al. *BMC Oph-thalmol*. 2015. Vol. 15 (42). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12886-015-0022-2> 152
24. A systematic review on the efficacy of topical Acyclovir, Penciclovir, and Docosanol for the treatment of herpes simplex labialis / K. D. P. Hammer et al. *EMJ Dermatology*. 2018. Vol. 6, № 1. P. 118–123. URL: <https://www.emjreviews.com/asystematicreview-on-the-efficacy-of-topical-acyclovir-penciclovir-and-docosanol-for-the-treatment-of-herpes-simplex-labialis/>
25. Abidh S. Méthodologie d'ingénierie sensorielle pour la formulation de produits cosmétiques, application au rouge à lèvres. Thèse de Doctorat NNT: 2017. SACLA023.
26. Antiviral potential of mangiferin against poliovirus. / D. Rechenchoski, L. Galhardi, A. Cunha et al. *International Journal of Pharmacological Research*. 2018. Vol. 8. P. 34. DOI: 10.7439/ijpr.v8i4.4706.
27. Application of factorial experimental design for optimization and development of color lipstick containing antioxidant-rich Sacha inchi oil. / W.

- Poomanee, K. Kongin, K. Sriputorn et al. *J Pharm Sci.* 2021. Vol. 34(4). P. 1437–1444. 153
28. Azwanida N. N. A review on the extraction methods use in medicinal plants, principle, strength and limitation. *Medicinal and Aromatic Plants.* 2015. № 4 (3). P. 196. DOI: 10.4172/2167-0412.1000196 (Date of access: 23.03.2024).
29. Beketova G., Savichuk N. Human virome and its role in the formation of diseases. Herpes infection in children: current approaches to therapy. *Педиатрія.* 2016. № 4(1). С. 47–62.
30. Berger T. G. McPhee S. J., Papadakis M. A. Dermatologic disorders. Current Medical Diagnosis and Treatment. New York: McGraw-Hill, 2012. 163 p.
31. Civille G. V., Carr B. T. Sensory Evaluation Techniques. 5th ed. CRC Press, 2015. P. 464. DOI: <https://doi.org/10.1201/b19493>.
32. Cohen J. I. Human Herpesvirus Types 6 and 7 (Exanthem Subitum). *Pract. Infect Dis.* January 2015. P. 1772-1776.e1. doi: 10.1016/B978-1-4557-4801-3.00142-9.
33. Determination of mangiferin solubility in solvents used in the biopharmaceutical industry / J. Acosta¹, I. Sevilla¹, S. Salomón et al. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research* 2016. Vol. 4 (2). P. 49–53.
34. Development of technology and determination of the content of biologically active compounds in the medical stick with extracts of medicinal vegetable raw materials / T. Nesteruk, N. Polovko, T. Kovalova et al. *PharmacologyOnLine.* 2021. Vol.3. P. 187–196.
35. Encyclopedia of pharmaceutical technology / ed. by J. Swarbrick. [3–rd ed.]. N.Y. : Informa Healthcare USA, Inc. 2007. 4372 p.
36. European Pharmacopoeia 9.0 [9th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Strasbourg: Council of Europe, 2017. [Електронний ресурс]. Available at:<http://online6.edqm.eu/ep900> (Date of access: 17.03.2024).

ДОДАТКИ



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ



СЕРТИФІКАТ УЧАСНИКА

Цим засвідчується, що

Нарижна С.В., Марченко М.В.
Науковий керівник: ас. Марченко Я.С.

брав(ла) участь у роботі

XXX Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

В.о. ректора
Національного фармацевтичного
університету



Алла КОТВИЦЬКА

17-19 квітня 2024 р, м. Харків



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ
НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

МАТЕРІАЛИ
XXX МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ МОЛОДИХ ВЧЕНИХ ТА СТУДЕНТІВ

17-19 квітня 2024 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2024

XXX Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

АКТУАЛЬНІСТЬ СТВОРЕННЯ МЕДИЧНОГО ОЛІВЦЯ ЩО МІСТИТЬ БУРКУН ЛІКАРСЬКИЙ

Нарижна С.В., Марченко М.В.

Науковий керівник: ас. Марченко Я.С.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

yasiamarchenko@gmail.com

Вступ. Проблеми науково-обґрунтованої розробки продуктів лікувальної косметології в останні роки приділяється дедалі більше уваги. Актуальна ця проблема і для фармацевтичної науки, оскільки до складу лікувально-косметичних засобів, що розробляються, у ряді випадків входять добавки з біологічно активними речовинами з рослин. Найбільш затребувані у виробництві лікувальної косметики фіто добавки з протимікробними, протизапальними та ранозагоювальними властивостями. До джерела такої фіто добавки можна віднести траву буркуну лікарського, що має перераховані властивості, головним чином, за рахунок вмісту флавоноїдів і кумаринів.

Мета дослідження. Метою роботи була розробка складу та технології олівця з гліколевим екстрактом із трави буркуну лікарського.

Матеріали та методи. У роботі були використані органолептичні та фармакотехнологічні методи дослідження.

Результати дослідження. Досліджено процес вилучення основних груп фенольних сполук із трави буркуну лікарського за допомогою пропіленгліколю-1,2, поліетиленоксиду-400 та їх водних розчинів різної концентрації. Встановлено, що 40% поліетиленоксид-400 у ряді досліджених водногліколевих екстрагентів має найкращу і порівнянну з 70% спиртом екстракційну здатність щодо кумаринів і флавоноїдів трави буркуну лікарського.

Обґрунтовано доцільність та можливість отримання за допомогою 40% поліетиленоксиду-400 екстракту трави буркуну лікарського для подальшого введення до складу олівця на гідрофільних полімерних основах. Показано, що в цьому випадку поліетилен оксидний екстракт вигідно відрізняється від спиртових тим, що краще поєднується з основою, не вимагає при введенні в олівець попереднього видалення екстрагента та особливих умов виробництва.

Висновки. Актуальним є розробка складу та технологія медичного олівця, оскільки перевагою цієї лікарської форми є компактність, гігієнічність, зручність у застосуванні, можливість введення в основу лікарських речовин, що мають різні фізико-хімічні властивості. У ході досліджень виявлено, що буркун є цінною лікарською сировиною, що володіє широким спектром дії.

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК ВКРИТИХ ОБОЛОНКОЮ НА ОСНОВІ АФІ ДОНЕПЕЗИЛУ

Нежурін М.О., Сердюк Є.В.

Науковий керівник: проф. Кухтенко О.С.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

tfr@nuph.edu.ua

Вступ. В останні десятиліття наукова спільнота та фармацевтична індустрія активно досліджують та розвивають нові методи лікування нейродегенеративних захворювань, зокрема альцгеймерової хвороби. Альцгеймерова хвороба (АХ) є однією з найпоширеніших