

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

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

**на тему: «ИССЛЕДОВАНИЯ ПО СОЗДАНИЮ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЙ
МИКСТУРЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИСПЕПТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ»**

Выполнил: соискатель высшего образования Фм19(4,10д)и-06
специальности: 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы Фармация
Таха ГУИГА

Руководитель: профессор заведения высшего образования
кафедры аптечной технологии лекарств, д. фарм.н., профессор
Светлана ЗУЙКИНА

Рецензент: профессор заведения высшего образования
кафедры технологии лекарств, д. фарм. н., профессор
Инна КОВАЛЕВСКАЯ

Харьков – 2024 год

АННОТАЦИЯ

В квалификационной работе доказана актуальность разработки экстенпоральной микстуры для лечения диспептических расстройств. На основании результатов органолептических, физико-химических исследований выбран корригент и обоснован состав препарата на основе настоя полыни горькой травы. Работа изложена на 45 страницах, содержит 8 таблиц, 4 рисунка, 42 источника литературы и 1 приложение.

Ключевые слова: экстенпоральная микстура, полынь горькая, диспептические расстройства.

ANNOTATION

In the qualification work the relevance of the development of an extemporaneous mixture for the treatment of dyspeptic disorders was proven. Based on the results of organoleptic, physico-chemical studies, the corrigent was chosen and the composition of the drug based on the infusion of bitter herb wormwood was substantiated. The work is presented on 45 pages, contains 8 tables, 4 figures, 43 references and 1 appendix.

Key words: extemporaneous mixture, wormwood, dyspeptic disorders.

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	
ВВЕДЕНИЕ.....	5
РАЗДЕЛ 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИСПЕПСИЯ: ДИАГНОСТИКА, ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ.....	8
1.1 Этиопатогенетические факторы, диагностика функциональной диспепсии.....	8
1.2 Эпидемиология, патологическая физиология функциональной диспепсии	11
1.3 Компонентный состав и фармакологическая активность растений рода <i>Artemisia</i> , применение в медицине.....	15
Выводы к разделу 1.....	19
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	20
РАЗДЕЛ 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	20
2.1 Объекты исследования.....	20
2.2 Методы исследований.....	22
Выводы к разделу 2.....	24
РАЗДЕЛ 3 ИССЛЕДОВАНИЯ ПО СОЗДАНИЮ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЙ МИКСТУРЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИСПЕПТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ	25
3.1 Физико-химическое и фармакотехнологическое исследование характеристических параметров травы полыни горькой.....	25
3.2 Маркетинговые исследования по использованию корригентов в фармацевтической разработке ЖЛФ	32
3.3 Обоснование использования корригента вкуса микстуры на основе водной вытяжки полыни горькой.....	38
Выводы к разделу 3.....	44
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ.....	45
СПИСОК ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	46
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	51

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АФИ	– активный фармацевтический ингредиент
БАС	– биологически активные соединения
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГЛЗ	– готовые лекарственные средства
ГФУ	– Государственная Фармакопея Украины
ЕФ	– Европейская фармакопея
ЖКТ	– желудочно кишечный тракт
ЖЛФ	– жидкие лекарственные формы
ЭЛП	– экстемпоральные лекарственные препараты
ЛП	– лекарственные препараты
ЛРС	– лекарственное растительное сырье
ЛФ	– лекарственные формы
СРК	– синдром раздраженного кишечника
ФД	– функциональная диспепсия

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. В Международной классификации болезней функциональная диспепсия выделена как отдельная нозологическая форма под кодом К30. Согласно многочисленным исследованиям, были выявлены различные факторы риска для развития функциональной диспепсии: возраст, женский пол, высокий социально-экономический статус, инфицирование *Helicobacter pylori*, прием нестероидных противовоспалительных препаратов, низкий уровень образования, а также психосоциальные проблемы (полномасштабная война, пандемия коронавируса, связанные с этим бытовые трудности, выплата кредитов и др.).

Современное понимание диспепсии предполагает ее трактовку как синдрома и как самостоятельной нозологической формы. В свете этого, поиск новых источников растительного сырья для лекарственных препаратов, совершенствование технологий их производства, а также комплексное использование уже разрешенных лекарственных растений остаются актуальными задачами в области отечественной фармацевтической науки.

Одним из перспективных источников лекарственных средств являются растения рода *Artemisia* L. из семейства Asteraceae.

Полынь горькая – *Artemisia absinthium* – многолетнее травянистое растение охватывает значительную часть земного шара. Широкий спектр действия обусловлен химическим составом, представленным в основном терпеноидами и фенольными соединениями. Полынь горькая возбуждает аппетит, усиливает и стимулирует деятельность пищеварительных органов. Фармакологическое действие на ЖКТ заключается в стимуляции функции желез пищеварительного тракта, усилении секреции желчи, увеличении выработки панкреатического и желудочного сока.

Цель исследования. Исследование по выбору коррегентов экстемпоральной микстуры для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта на основе горной полыни.

Задачи исследования:

- провести аналитические литературные исследования по этиологических факторов функциональной диспепсии, ее проявлений, методов диагностики и основных направлений фармакокоррекции;
- изучить химический состав и определяемый им спектр фармакологической активности БАС ЛРС полыни горькой в аспекте перспектив применения при лечении диспептических расстройств;
- исследовать представителей вида «Artemisia» в разных областях медицинской и фармацевтической практики;
- провести фармакотехнологические исследования лекарственного растительного сырья полыни горькой;
- обосновать и осуществить выбор корригента вкусовых качеств разрабатываемого препарата.

Объекты исследований: полыни горькой трава, ксилит, мяты перечной масло, вода очищенная.

Предмет исследований. Разработка состава экстенпоральной микстуры для лечения диспептических расстройств на основе ЛРС полыни горькой.

Методы исследования. Маркетинговые, органолептические, физико-химические, фармакотехнологические.

Практическое значение полученных результатов. Обоснован выбор корригента при разработке экстенпоральной микстуры на основе ЛРС полыни горькой для лечения диспептических расстройств.

Элементы научных исследований. Согласно действующим нормам и методике проведен контроль качества разработанной жидкой лекарственной формы на основе ЛРС полыни горькой для лечения диспептических расстройств.

Апробация результатов исследования и публикации. Фрагменты работы опубликованы в материалах XXX Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы создания новых лекарственных средств» (17–19 апреля 2024 г., г. Харьков)

Структура и размер квалификационной работы. Квалификационная работа состоит из введения, обзора литературы, 3-х разделов экспериментальных исследований, общих выводов, списка литературных источников и приложений. Основное содержание квалификационной работы изложено на 45 страницах. Работа иллюстрирована 8 таблицами и 4 рисунками. Список литературы содержит 42 источника литературы и 1 приложение.

РАЗДЕЛ 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИСПЕПСИЯ: ДИАГНОСТИКА, ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ

1.1 Этиопатогенетические факторы, диагностика функциональной диспепсии

Диспепсия не является определенным синдромом и может возникать при различных заболеваниях ЖКТ, будь то структурные или функциональные. Более половины случаев диспепсии не связаны с выявленными органическими изменениями, то есть могут иметь функциональную природу. У примерно половины больных диспептические симптомы обусловлены органическими проблемами, такими как пептическая язва или гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). В редких случаях органическую диспепсию могут вызывать желчные или панкреатические нарушения, прием определенных препаратов, опухоли ЖКТ и другие причины [21].

В современной медицине диспепсия рассматривается как комплекс симптомов и как самостоятельное заболевание.

Для обозначения диспепсии как предварительного диагноза и описания симптомов у первичного пациента часто используется термин «неисследованная диспепсия». Этот первичный диагноз может потребовать эмпирического симптоматического или антихеликобактерного лечения, а затем дообследования, например, эзофагогастродуоденоскопии для выявления причин диспепсии. При этом у многих пациентов при проведении различных исследований не выявляются структурные патологические изменения. В таких случаях ставится диагноз функциональной диспепсии, который выделен как отдельная форма в медицинской классификации под кодом K30.

Такая классификация действительно помогает разделить пациентов на две основные группы с точки зрения причин возникновения диспепсии.

Первая группа включает пациентов с органическими, системными или метаболическими причинами диспепсии, которые могут быть выявлены при стандартных диагностических процедурах. Это могут быть различные состояния, такие как пептическая язва, злокачественные опухоли, панкреатобилиарная патология, эндокринные расстройства или прием гастротоксических препаратов. После эффективного лечения или излечения симптомы диспепсии уменьшаются или исчезают полностью. Эти случаи рассматриваются как вторичная диспепсия, вызванная известными причинами, включая инфекцию *Helicobacter pylori*.

ФД являясь важным аспектом при обсуждении проблемы диспепсии. Она характеризуется наличием диспепсических симптомов у пациента, но при этом стандартные диагностические методы не обнаруживают органические причины. Функциональная диспепсия может быть разделена на два основных типа: постпрандиальный дистресс-синдром и эпигастральный болевой синдром.

Для диагностики функциональных нарушений в области желудочно-кишечного тракта, включая функциональную диспепсию, используют Римские критерии.

Это система классификации и диагностики, основанная на характерных симптомах и их сочетаниях.

Римские критерии имеют несколько версий, выпущенных в разные годы, что отражает постоянное развитие и уточнение в области диагностики функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта.

Современные представления о функциональной диспепсии подтверждают ее характер как синдромного диагноза, основанного на клинических симптомах и исключении органической патологии. Функциональная диспепсия обычно сопровождается разнообразными симптомами, что значительно снижает качество жизни пациентов, хотя довольно редко приводит к формированию органических изменений.

Основополагающим аспектом функциональной диспепсии является многолетнее существование не одного, а нескольких диспептических симптомов у пациента. Это отличает ее от органической патологии.

Изжога и регургитация также могут быть частью симптоматики ФД [21, 22].

В соответствии с Римскими критериями III, для диагностики ФД необходимо наличие по меньшей мере в течение трех месяцев из последних шести месяцев одного или более диспептических симптомов из гастродуоденальной области.

К таким симптомам относятся ощущение тяжести после еды, раннее насыщение, боль в области эпигастрия и ощущение жжения в зоне эпигастрия. Важно, чтобы при этом отсутствовали органические, системные или метаболические изменения, которые могли бы объяснить эти симптомы. Это позволяет различить ФД от других заболеваний и определить пациентов, которым необходимо специализированная терапия и контроль над симптомами.

Римские критерии IV предлагают рассматривать ФД как многогранное понятие, включающее ряд аспектов:

1. Постпрандиальный дистресс-синдром: подтип ФД связан с появлением диспептической симптоматики, которая возникает после приема пищи.

2. Эпигастральный болевой синдром (ЭБС): боль или жжение в области эпигастрия могут возникать не только сразу после еды, но и во время ее приема или после некоторого времени.

3. «Перекрещение» симптомов ПДС и ЭБС: это означает, что у пациентов отмечаются и диспептические симптомы после еды (ПДС), и эпигастральная боль или жжение (ЭБС).

Такой подход позволяет более полно охватить различные проявления функциональной диспепсии у пациентов и выявить их основные характеристики для правильного диагноза и лечения.

1.2 Эпидемиология, патологическая физиология функциональной диспепсии

Распространенность функциональной диспепсии действительно значительна и составляет примерно от 10 % до 30 % населения по данным широкомасштабных эпидемиологических исследований. Это состояние чаще всего встречается у лиц молодого и среднего возраста, что может быть связано с различными факторами, такими как образ жизни, пищевые привычки, стрессы и другие [2].

Распространенность ФД может варьировать в разных популяциях из-за различий в интерпретации и выраженности симптомов, использовании разных диагностических критериев, воздействии факторов внешней среды и локальной распространенности органических заболеваний, таких как пептическая язва или рак желудка [30, 31].

Больные ФД часто сталкиваются со значительным снижением качества жизни из-за постоянных симптомов, эмоционального стресса, затрат на лечение и уменьшения работоспособности. Поэтому важно осознать серьезность этого заболевания и обеспечить пациентам соответствующее лечение и поддержку.

В различных исследованиях были выявлены различные факторы риска развития функциональной диспепсии (ФД). Среди них женский пол, возраст, высокий уровень дохода, инфицирование *Helicobacter pylori*, прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС), низкий уровень образования, психосоциальные проблемы (например, пандемия коронавируса, финансовые трудности, задолженности и т. д.), и другие. Интересно отметить, что курение частично связано с развитием диспепсии, в то время как употребление алкоголя и кофе не проявляет такой ассоциации.

Патофизиология функциональной диспепсии сложная и мультифакториальная, пока не полностью исследована. Ключевыми факторами в ее развитии является моторная и сенсорная дисфункция гастродуоденальной системы, ухудшение целостности слизистой оболочки,

низкоинтенсивная иммунная активация и воспаление, а также дисрегуляция соотношения «ЖКТ – ЦНС».

Замедленное освобождение желудка наблюдают у примерно 25–35 % пациентов с функциональной диспепсией, однако быстрое освобождение желудка характерно для не более чем 5 % случаев. Однако корреляция между скоростью освобождения желудка и симптоматикой остается неопределенной.

Гастропарез, характеризующийся замедленной скоростью выхода пищи из желудка, чаще всего сопровождается тошнотой, рвотой и потерей аппетита, но иногда может протекать и без выраженных симптомов.

Желудочная аккомодация, которая регулируется весо-весовым рефлексом, играет важную роль при приеме пищи и контролируется активацией нервных окончаний в стенке желудка. У пациентов с функциональной диспепсией часто наблюдается нарушение распределения пищи в желудке, при котором химус скапливается в антральной части, а наполнение проксимальных отделов желудка снижается. Кроме того, у 30–35 % больных ФД отмечается уменьшение расслабления желудка в ответ на прием пищи, особенно после инфекционного гастроэнтерита в анамнезе.

Ингибиторы протонной помпы могут оказывать позитивное воздействие на дуоденальную эозинофилию, что полезно для некоторых пациентов с ФД.

Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов также могут оказывать эффект благодаря своим антигистаминным свойствам.

Эти фармакологические методы позволяют управлять гиперсенситивностью и снижать чувствительность к различным стимулам, что может помочь улучшить состояние больных с ФД.

Однако необходимо учитывать индивидуальные особенности каждого пациента при выборе методов лечения [12, 41].

H. pylori, хотя и является потенциальным причинным фактором функциональной диспепсии, рассматривают как таковой только после успешной эрадикации инфекции. Предполагается, что при успешной

эрадикации может произойти нормализация желудочной секреции и гормонального статуса.

Однако возможны и иные механизмы – предотвращение ранее не диагностированной пептической язвы или изменение состава кишечной микрофлоры.

Низкоинтенсивное воспаление дуоденальной оболочки, повышение проницаемости слизистой и воздействие пищевых антигенов могут оказывать важное влияние на патогенез функциональной диспепсии. Слизистый барьер гастродуоденальной зоны выполняет роль первой линии защиты от патогенов и раздражающих веществ, поступающих в просвет желудка. У пациентов с ФД часто отмечается дуоденальная эозинофилия, которая может быть связана с ощущением раннего насыщения. В развитии воспаления дуоденальной слизистой и увеличении ее проницаемости могут участвовать такие факторы, как инфекции, стресс, кислотное воздействие, курение и пищевая аллергия.

Острые инфекции могут вызвать появление верхних гастроинтестинальных симптомов у 15 – 25 % инфицированных пациентов. Однако постинфекционная диспепсия обычно протекает легче и быстрее, чем постинфекционный СРК. Развитие постинфекционной диспепсии, обычно, связано с особенностями инфекционных агентов и генетической предрасположенностью.

Связь между психическими расстройствами и диспепсией, особенно тревожностью, депрессией и невротизацией, хорошо известна и подтверждена данными мета-анализов. Психоэмоциональное напряжение и неспособность справляться с жизненными трудностями могут усиливать эту связь.

Исследования с применением нейровизуализации также показывают, что познавательные процессы и эмоции могут оказывать существенное влияние на восприятие симптомов у пациентов.

Концепция ведения пациентов с неисследованной диспепсией основываются на нескольких ключевых аспектах:

1. Тщательный сбор анамнеза: выявление тревожных симптомов и ятрогенных причин, таких как прием нестероидных противовоспалительных препаратов.

2. Терапия сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: при наличии у пациента ГЭРБ проводится соответствующее лечение для устранения данной проблемы.

3. Лечение инфекции, вызванной *H. pylori*: используется стратегия «тестируй и лечи» (тестирование на наличие инфекции и лечение при положительном результате), особенно в регионах с высокой распространенностью этой инфекции.

4. Проведение верхней эндоскопической гастродуоденоскопии (ЭГДС): всем пациентам с тревожными симптомами рекомендуется проведение верхней ЭГДС для более детального изучения состояния верхних отделов пищеварительной системы.

Лекарственное объяснение симптомов: всем пациентам с функциональной диспепсией необходимо предоставить объяснение и лечение симптомов.

Модификация образа жизни и диеты: включает рекомендации о частом приеме пищи небольшими порциями, отказе от жирной пищи и других факторов, которые могут ухудшать симптомы.

Избегание некоторых веществ: пациентам рекомендуется избегать приема НПВС, кофе, алкоголя и курения, так как эти факторы могут усиливать симптомы диспепсии.

Эти стратегии помогают управлять симптомами и улучшить качество жизни пациентов с неисследованной диспепсией.

Римские критерии IV и Киотский консенсус поддерживают отдельное рассмотрение *H. pylori*-ассоциированной диспепсии и функциональной диспепсии. У пациентов с диспепсией, инфицированных *H. pylori*, и не имеющих структурных изменений слизистой желудка после лечения отмечается стабильное улучшение симптомов на протяжении 6–12 месяцев,

что позволяет классифицировать их как *H. pylori*-ассоциированную диспепсию.

Исследования показывают, что избавление от *H. pylori* может быть самой экономически эффективной стратегией по сравнению с другими методами лечения, что важно учитывать. Однако до сих пор неясно, зависит ли клиническая эффективность от конкретного субтипа функциональной диспепсии.

Пациентов, у которых не наблюдается положительного результата от первичной эрадикационной терапии или у которых происходит рецидив симптомов, следует рассматривать как пациентов с ФД. Это может потребовать изменения типа лечения или подхода.

1.3 Компонентный состав и фармакологическая активность растений рода *Artemisia*, применение в медицине

Интерес к применению эфирных масел и экстрактов полыни в медицине постоянно растет. Они обладают полезными востребованными фармакологическими свойствами – антибактериальными, противовирусными, противовоспалительными, нематоцидными, фунгицидными. Терпеноиды, являющиеся основным классом метаболитов в полыни, активно изучаются и широко используются в медицине [27].

Локальное применение эфирных масел и экстрактов полыни является одним из перспективных направлений в комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний. Они могут использоваться индивидуально и в составе различных лекарственных форм – мазей, кремов, гелей.

Исследования на более чем 260 видах рода *Artemisia* показали, что они содержат множество фармакологически активных вторичных метаболитов с сложной химической структурой, что делает их перспективными для разработки новых лекарственных препаратов и средств традиционной медицины [1].

Полынь обладает богатым химическим составом, включая эфирные масла (ЭМ), органические кислоты, жирные кислоты и дубильные вещества. Эфирные масла, особенно важная компонента, содержат различные биологически активные вещества, такие как пинены, кадинен, фелладрен и другие.

Для *Artemisia vulgaris*, которая известна как полынь обыкновенная, характерными компонентами эфирного масла являются 1,8-цинеол, камфора и борнеол. Однако состав этих масел может варьироваться в зависимости от места и условий их выращивания. Например, исследования показывают, что масла, полученные из растений, растущих в разных регионах, могут иметь различные количественные и качественные составляющие [2].

Факторы, влияющие на качество и количество эфирных масел в растениях полыни, могут включать генетические особенности, условия окружающей среды, такие как климат и почвенные характеристики, а также ареал роста. Это подчеркивает важность изучения и оптимизации условий выращивания для получения максимально ценных биологически активных компонентов в эфирных маслах полыни.

Изучение химического состава и фармакологических свойств различных видов полыни важно для понимания их потенциального медицинского применения. Подрод *Artemisia* представлен множеством видов, каждый из которых может иметь уникальные химические компоненты и фармакологические свойства [32, 33].

Сложность эфирных масел, состоящих из различных компонентов, означает, что биологический эффект может быть обусловлен как действием отдельных ключевых молекул, так и синергией между различными компонентами. Это может включать основные молекулы, полученные при экстракции, а также минорные молекулы, которые могут модулировать активность основных компонентов [5, 35].

Научные исследования показывают, что эфирные масла полыни обладают различными фармакологическими свойствами, такими как

противовоспалительное, антимикробное и антигрибковое действие. Эти свойства могут быть полезными для разработки новых лекарственных препаратов или натуральных средств для лечения различных заболеваний.

Отбор наиболее эффективных эфирных масел полыни, способных угнетать рост и снижать персистентные свойства микроорганизмов, является важным направлением исследований. Эфирные масла полыни, такие как *A. annua*, проявляют разнообразные фармакологические свойства, включая антимикробное, антиоксидантное, противовоспалительное, противогрибковое и другие.

С 1881 года, когда де ла Круа оценил антибактериальные свойства эфирного масла полыни, и до сегодняшних дней было много исследований, подтверждающих эти полезные свойства. Антимикробная активность полыни особенно интересна, учитывая проблему роста устойчивых к антибиотикам штаммов бактерий.

Изменчивость химического состава эфирного масла полыни обусловлена различными факторами, такими как место происхождения растений и стадия их развития. Гидрофобность эфирных масел позволяет им воздействовать на клеточные мембраны бактерий и других микроорганизмов, что может приводить к нарушению их проницаемости и, в результате, к смерти микроорганизмов [11].

Дальнейшие исследования в этой области могут привести к разработке новых антимикробных средств на основе эфирных масел полыни и других растений.

Фитопрепараты на основе эфирных масел полыни обыкновенной проявляют ингибирующую способность в отношении антилизосомных и антиинтерфероновых признаков энтеробактерий, а также грибов рода *Candida* и анаэробных микроорганизмов, таких как клостридии и бактероиды. Это открывает перспективы для использования этих растений в создании новых лекарственных средств для терапии инфекционно-воспалительных

заболеваний, особенно тех, которые связаны с персистирующей микрофлорой [13].

Изучение эфирных масел полыни как активных или вспомогательных веществ в лекарственных средствах открывает широкие возможности для разработки новых препаратов, обладающих антимикробными и противовоспалительными свойствами. Это может стать важным шагом в борьбе с инфекциями, особенно с учетом растущей проблемы антибиотикорезистентности и поиска альтернативных методов лечения.

Действительно интересно узнать о росте доли фармацевтических препаратов растительного происхождения в мировом масштабе. Прогнозируемый рост до более чем 80 % в ближайшие десять лет говорит о значительной популярности и доверии к фитопрепаратам среди населения и медицинского сообщества.

Изготовление фитопрепаратов на основе отечественного сырья не только снижает стоимость лекарств, делая их доступными для широкого круга людей, но и способствует развитию местной экономики и сокращению зависимости от импорта.

Уникальные запасы лекарственного растительного сырья в Украине, включая разнообразие видов полыни, представляют большой потенциал для развития отечественной фармацевтической отрасли и производства качественных и эффективных лекарственных препаратов [14].

Полынь впечатляет своим многообразием применений и лекарственными свойствами. Её эфирные масла играют ключевую роль в традиционной медицине и фармации. Важно отметить, что применение полыни как монотерапии или в составе комбинированных препаратов позволяет успешно бороться с различными заболеваниями.

Например, воздействие эфирных масел полыни может быть полезным для лечения заболеваний печени, верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы и других органов. Эти масла широко

используются в ароматерапии и косметологии благодаря своим уникальным свойствам и приятному аромату [20, 23].

Помимо этого, лекарственные средства на основе полыни применяются при малярии, ревматизме и других заболеваниях. Настой листьев полыни может использоваться для полоскания при зубной боли и укрепления волос, а в виде горячих вытяжек – для припарок, компрессов и примочек. Травяные мази на основе полыни помогают при гнойных ранах и обморожениях.

Выводы к разделу 1

1. Исследованы этиология, патогенез функциональной диспепсии, особенности течения и профилактические мероприятия.

2. Изучены характеристики представителей рода *Artemisia*. Исследованы химический состав, ареал, видовые особенности, сырьевая база.

3. Проанализированы виды фармакологической активности с точки зрения перспективы применения ЛРС *Artemisia vulgaris* при разработке фармацевтических препаратов для комплексной терапии ФД.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

РАЗДЕЛ 2

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследования проведены с использованием методик, регламентированных Государственной фармакопеей Украины, согласно Приказам Минздрава Украины № 812 «Об утверждении правил производства (изготовления) лекарственных средств в условиях аптеки: Приказ Минздрава Украины от 17.10.2012 № 812 // Официальный вестник Украины от 23.11.2012 № 87», Стандарта МЗ Украины» Требования к изготовлению нестерильных лекарственных средств в условиях аптек «СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5 к: 2015. [7–9, 16, 17, 19, 34].

2.1 Объекты исследований

Полынь горькая. *Artemisia absinthium* L.,

Полыни горькой трава

Artemisia absinthium herbae



Наружные признаки измельченного сырья. Кусочки листьев, стеблей и соцветий разной формы, отдельные цветки и плоды, проходящие через сито диаметром 7 мм. Цвет стеблей, листьев и плодов серо-зеленый, цветков – розовато беловатый с опушкой. Запах ароматный, своеобразный, сильный, вкуспряно горький.

Тождество сырья подтверждается морфологическими признаками и микроскопическим строением: Т-образные волоски с раздутыми, длинными, с острыми концами клетками на двух-, четырех клеточной ножке. Эфиромасличные восьми клеточные железки семейства астровых.

Хранение. В защищенном от света месте.

Срок хранения. 3 года.

Масло перечной мяты.

Легко подвижная прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость со специфическим запахом мяты и жарким охлаждающим вкусом, без горечи. Наличие влаги не допускается.



Ксилит. *Xylitolum* (Ph Eur), *Xylitol* (BP, JP, USP) – белый гранулированный кристаллический порошок без запаха со сладким охлаждающим вкусом.

Ксилит – естественный подсластитель, который используется в качестве сахарозаменителя. Он производится из ксилозы, полученной из кукурузы или березовой коры, после чего проходит процесс отстаивания. Ксилит обладает тем преимуществом, что он на 40 % менее калорийный, чем сахар, при этом имеет такое же сладкое вкусовое качество.

Этот естественный подсластитель характеризуется медленным усвоением и имеет низкий гликемический индекс всего 7. Это обеспечивает более продолжительное чувство сытости, снижает вероятность перекусов и способствует похудению. Ксилит также благоприятно влияет на здоровье зубов: он останавливает и даже лечит кариес, устраняет небольшие трещины и полости в зубах, снижает образование зубного налета и риск появления зубного камня, что в целом защищает зубы от разрушения.

Aqua purificata (ГФУ, 1.0, доп. 1, с. 308).

Бесцветная прозрачная жидкость без запаха и вкуса, pH – 5,0 – 7,0.

2.2. Методы исследований

При выполнении работы пользовались основными методами исследования регламентированными монографиями Государственной Фармакопеи Украины 2.0 издания и аналитической нормативной документации, а именно, приказами Минздрава № 275 «Об утверждении инструкции по санитарно-эпидемиологическому состоянию аптечных учреждений», приказ Минздрава № 360 «Об утверждении рецептов на лекарственные средства и изделия медицинского назначения, порядка отпуска лекарственных средств и изделий медицинского назначения из аптек и их структурных подразделений, «Инструкции о порядке хранения, учета и уничтожения рецептурных бланков», приказ Минздрава Украины № 812» контроля качества лекарственных средств в аптеках».

Внешний вид, цвет и однородность определяли согласно ГФУ, 1-е издание.

Потеря в массе при высушивании. Испытания проводили по ГФУ, 1-е изд., п. 2.2.32, с. 49-50. Значение потери в массе при высушивании лекарственного растительного сырья должно быть не более 14,0 %.

Насыпная масса (d_n) определяли по известной методике как отношение массы измельченного сырья при ее естественной влажности к занятому сырьем полному объему (с порами и пустотами между частицами сырья).

Насыпную массу в г/см³ вычисляли по формуле:

$$d_n = P_n / V_n, \quad (2.1)$$

где P_n – масса измельченного сырья при определенной влажности, г;

V_n – объем, занимаемый сырьем, см³.

Коэффициент поглощения экстрагента (X) означает количество растворителя, который заполняет межклеточные поры, вакуоли, полости в лекарственном растительном сырье и не извлекается из шрота.

Коэффициент поглощения экстрагента в мл/г определяли по известной методике и вычисляли по формуле:

$$X = (V - V_1) : P, \quad (2.2)$$

где V – объем экстрагента, которым заполняли сырье, мл;

V_1 – объем экстрагента, полученного после поглощения его сырьем, мл;

P – масса измельченного сырья, г.

Ситовой анализ лекарственного растительного сырья проводили за методикой, приведенной в ГФУ, 1.0 изд., п. 2.9.12.

Общая зола. Исследования проводили по ГФУ 1 изд., п. 2.4.16, с. 81-82. Значение общей золы должно быть не более 15,0 %.

Значение рН определяли потенциометрическим методом с помощью

Органолептические свойства микстуры определяли по следующим методикам: Метод определения числовых индексов. Характеризуется основным вкусом вещества. Степень основного вкуса определяют в баллах от 0 до 5. Высший числовой индекс указывает на лучшую маскировочную силу среды.

Органолептический метод оценки корригентов (предложен А. И. Тенцовой). Основан на разграничении интенсивности восприятия эмоций и ощущений при проведении анализа. Органолептическая оценка испытуемого корригента проводится группой лиц (20 человек) по пятибалльной системе. Из полученных данных выводят индекс вкуса как среднее арифметическое всех показаний для лиц, участвующих в испытаниях. Чем больше числовой индекс, тем выше маскирует потенциал корригента. Для надежности и проверки результатов затем производят оценку тех же растворов, но с другими значениями баллов. Двойная оценка интенсивности вкуса и воспринимаемых ощущений обеспечивает лучший подход к выбору корректирующих веществ.

Метод оценки вкуса с помощью буквенных и числовых индексов (предложен И. А. Егоровым). В целях определения данных органолептической оценки препарата в более объективных и сравнимых показателях предложена «формула вкуса». Суть ее состоит в том, что важнейшие качественные признаки препарата оцениваются буквенными и числовыми индексами, составляющими «вкусовую карту», что впоследствии дает возможность

записать общую формулу вкуса определенного образца.

Объем содержимого упаковки. Испытания проводили на 10 упаковках в соответствии с ГОСТ 64-492-85.

Объем содержимого упаковки должен быть не менее 100 мл для флаконов объемом 100 мл.

Выводы к разделу 2

1. Приведены АФИ природного происхождения, вспомогательные вещества, которые были использованы при разработке состава экстенпоральной микстуры для комплексной терапии функциональной диспепсии, их характеристические показатели, условия и срок хранения.

2. Описаны методики проведения маркетинговых, органолептических, фармакотехнологических, физико-химических исследований, позволяющих объективно оценить качество разработанного ЭЛП.

РАЗДЕЛ 3

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО СОЗДАНИЮ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОЙ МИКСТУРЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИСПЕПТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

3.1 Физико-химическое и фармакотехнологическое исследование характеристических параметров травы полыни горькой

Виды рода «Полынь», благодаря разному составу БАР, широко применяются в официальной и народной медицине при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, дисменореи, используются как желчегонные, болеутоляющие, седативные, спазмолитические, антигельминтные, антифунгальные и инсектицидные средства. Полынь горькая входит в состав большого количества лекарственных растительных сборов.

Учитывая богатый химический состав, разнообразие АФИ в составе ЛРС полыни горькой, работы по исследованиям этого перспективного лекарственного растительного сырья, в основном, посвящены изучению химического состава эфирных масел, занимающих действующее место в составе разнообразия действующих веществ [14, 20, 29].

Общий вид хроматограммы эфирного масла полыни и состав БАС эфирного масла травы полыни горькой приведен на рис. 3.1 и 3.2 и в табл. 3.1.

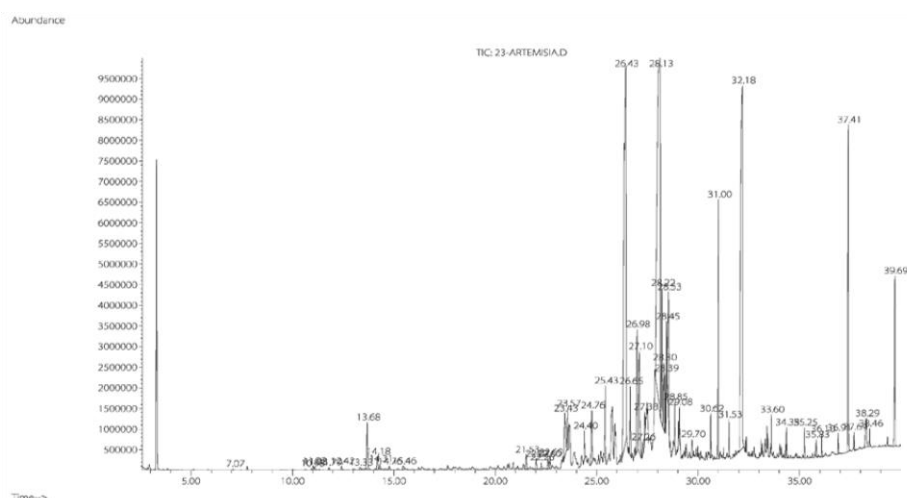


Рис. 3.1 Общий вид хроматограммы эфирного масла полыни горькой

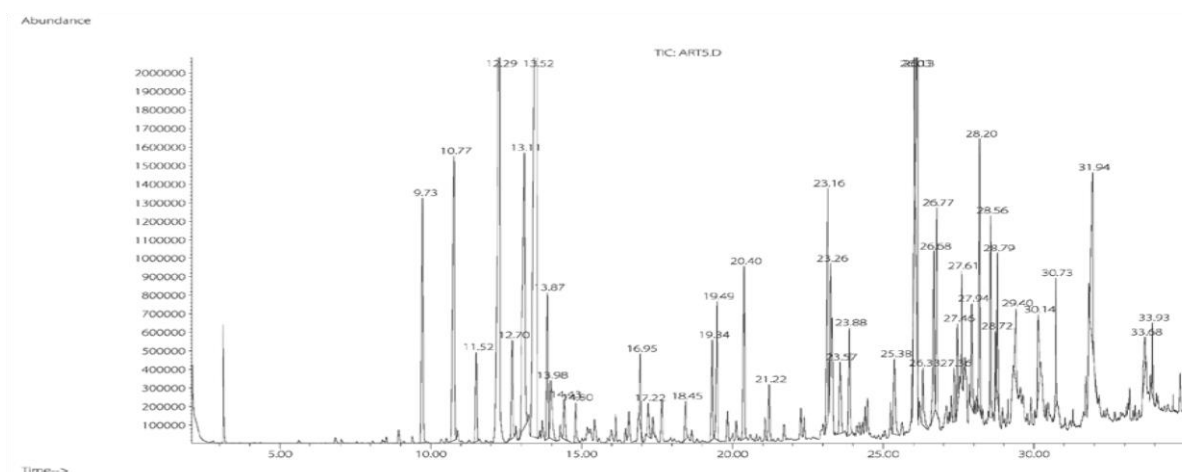


Рис. 3.2 Общий вид хроматограммы эфирного масла полыни горькой

Таблица 3.1

Состав эфирного масла полыни горькой

Компонент	Время удержания, мин	Содержание компонента в эфирном масле полыни горькой, %	
		Av ₁	Av ₂
Сесквитерпеноиды			
β- Элемен	20.39		2.342 %
Кариофилен	21.53	0.313 %	0.742 %
α- Бергамотен	22.02	0.205 %	
Транс-β-фарнезен	22.25	0.149 %	
α- Фарнезен	22.60	0.197 %	
Цис-β-фарнезен	22.68	0.223 %	
Гермакрен D	23.16		3.315 %
β- Селинен	23.25		1.023 %
α- Селинен	23.56		1.201 %
Гермакрен A	23.87		1.498 %

δ- Кадинен	24.75	1.073 %	
Кариофиленоксид	26.12		4.834%
Спатуленол	26.42	17.567 %	1.763 %
α- Мууроол	27.36		0.575 %
α- Кадинол	27.60		1.275 %
5- Эпи- парадизиол	28.13	27.162 %	
α- Бисаболол	28.44	0.804 %	
Гексагидрофарнезилацетон	30.62	0.502 %	
Вместе:		48,195 %	18,568 %
Пара- цемен- α-ол	17.21		0.518 %
Евгенол	19.33		1.280 %
Вместе:			1,798 %

Учитывая принципы фармацевтической разработки водных вытяжек из растительного сырья необходимо учитывать фармакотехнологические, физико-химические, биофармацевтические факторы, влияющие на качество, селективность, полноту экстракции и позволяют получить максимально насыщенную вытяжку с регламентированным количеством БАВ [6].

Для обеспечения экономической эффективности в производстве фитопрепаратов необходимо иметь экспериментальные данные для расчета материального баланса.

В ходе проведенного эксперимента использовались как фармакопейные, так и нефармакопейные методы, описанные в разделе 2 и направленные на определение оптимальных условий получения экстрактов из травы полыни горькой.

Для этой цели были изучены и рассмотрены различные технологические параметры ЛРС, включая степень измельчения лекарственного растительного сырья, его удельный вес, объемная и насыпная масса, пористость, резкость,

свободный объем слоя ЛРС, а также коэффициент поглощения экстрагента – воды очищенной (табл. 3.2).

Для получения достоверных результатов было проведено пять параллельных определений, после чего произведена статистическая обработка полученных экспериментальных данных.

Это позволило установить оптимальные условия для процесса получения экстрактов из травы полыни горькой.

Таблица 3.2

Фармакотехнологические параметры травы полыни горькой

№ серии	Удельная масса, г/см ³	Объемная масса, г/см ³	Насыпная масса, г/см ³	Пористость, г/см ³	Разность, г/см ³	Свободный объем слоя сырья, г/см ³
1	1,4000	0,5005	0,2305	0,5902	0,5401	0,8103
2	1,4008	0,5002	0,2305	0,5903	0,5401	0,8106
3	1,4005	0,5005	0,2305	0,5900	0,5402	0,8104
4	1,4003	0,5004	0,2306	0,5905	0,5402	0,8105
5	1,4006	0,5004	0,2306	0,5905	0,5404	0,8105
Σ	1,4004	0,5004	0,2305	0,5903	0,5402	0,8104

В целях оптимизации процесса экстрагирования и получения водной вытяжки, отвечающей требованиям действующей НД, были проведены исследования фармакотехнологических параметров лекарственного растительного сырья полыни горькой по методике. Соответствующие методики описаны в разделе 2.

Результаты экспериментальных исследований фармакотехнологических показателей ЛРС полыни горькой приведены в табл. 3.3.

Таблица 3.3

**Результаты определения фармакотехнологических параметров
ЛРС полыни горькой**

Показатель	Значение
Степень измельчения, мм	3 – 5
Удельная масса, г/см ³	1,40
Объемная масса, г/см ³	0,50
Насыпная масса, г/см ³	0,23
Пористость, г/см ³	0,59
Поразность, г/см ³	0,54
Свободный объем слоя ЛРС, г/см ³	0,81
Коэффициент поглощения экстрагента, мл/ч:	
– вода очищенная	4,4
– 40 % этанол	3,9
– 70 % этанол	3,1

Следующим этапом фармакотехнологических исследований лекарственного растительного сырья полыни горькой стало определение числовых показателей сырья (табл. 3.4).

Таблица 3.4

**Результаты определения числовых показателей качества ЛРС
полыни горькой**

№ серии	Потери в массе при высушивании, %	Общая зола, %	Зола, нерастворимая в растворе 10 % хлористоводородной кислоты, %
1	7,6	6,9	0,9
2	7,8	7,0	1,4
3	6,5	7,0	1,5
4	6,3	7,2	1,2
5	6,6	7,5	1,9
Σ	6,96	8,72	1,78

Информация таблицы подтверждает, что значения числовых показателей (потеря массы при высушивании, общая зола и зола, нерастворимая в 10 % хлористоводородной кислоте) соответствуют действующим нормативным стандартам. Эти данные являются основанием для включения их в спецификацию качества исследуемого лекарственного растительного сырья как нормированные значения.

В текущей нормативной документации, регламентирующей качество растительного сырья, требуется предоставление информации о содержании токсичных веществ, которые могут накапливаться в растениях. Эта информация необходима для обеспечения безопасности и соответствия качества лекарственного растительного сырья установленным стандартам.

Анализируя ассортимент ЛС, применяемых в комплексной терапии ФД, можно утверждать, что он достаточно ограничен и требует расширения за счет разработки ЛП на основе ЛРС [10, 36–40] (табл. 3.5).

Таблица 3.5

Лекарственные средства на основе фитосубстанций, которые используют с целью повышения аппетита при комплексном лечении расстройств желудочно-кишечного тракта (АТХ код A15)

Название	Лекарственная форма	Состав	Производитель
Полынь настойка	настойка	1 флакон содержит настойки травы полыни (<i>Absinthii herba</i>) (1:5) (экстрагент — этанол 70%) — 25 мл.	ПАО Фармацевтическая фабрика «Виола», Украина
Полыни горькой травы	ЛРС	1 пачка содержит: полыню горькой травы (<i>Artemisiae absinthii herba</i>) 50 г, или 75 г; 1 фильтр-пакет содержит: полыни горькой травы (<i>Artemisiae absinthii herba</i>) 1,5 г	ПАО «Лектравы», Украина
Аир корневища	ЛРС	1 пачка содержит: аира корневищ (<i>Calami</i>	ПАО «Лектравы», Украина

		rhizomata) 30 г или 75 г или 100 г; 1 фильтр – пакет содержит: аира корневищ (Calami rhizomata) 1,5 г	
Золототысячника трава	ЛРС	1 пачка содержит: золототысячника трава (Centaurei herba) 30 г или 75 г или 100 г; 1 фильтр – пакет содержит: золототысячника трава (Centaurei herba) 1,5 г	ПАО «Лектравы», Украина
Подорожник сок	Жидкость оральная	1 флакон содержит: действующие вещества: сока подорожника большого (Plantago psyllium) 50 мл; сока подорожника большого (Plantago major) 50 мл; другие составляющие: этанол (96 %), натрия метабисульфит (Е 223)	АО «Лубныфарм», Украина
Аппетистым	Сироп	Действующие вещества: 100 г сиропа содержит сложный жидкий экстракт (1:2) из: травы тысячелистника (Achillea millefolium L. herba), травы шандры горькой (Marrubium vulgare L. herba), листьев мелиссы (Melissae officinalis L. folium), плодов (Foeniculum vulgare Mill., fructus) (3/2/3/2), экстрагент – вода очищенная – 15,0 г; другие составляющие: концентрат апельсиновый, натрия бензоат, сахароза, вода очищенная	Вроцлавское предприятие лекарственных трав «Гербаполь» АО, Польша

Триметабол	Раствор оральный	100 мл раствора содержат: раствор: действующие вещества: DL-карнитина гидрохлорида 7,5 г; L- лизина гидрохлорида 5,0 г; другие составляющие: повидон К-30, метилпарабен (Е 218), сахарин натрия, эссенция земляничная, мальтит жидкий, вода очищенная; порошок: действующие вещества: ципрогептадина ацефилината (метопин) 35,0 мг; пиридоксина гидрохлорида (витамина В6) 600 мг; тиамина гидрохлорида (витамина В1) 600 мг; цианокобаламина (витамина В12) 20 мг; другие составляющие: повидон К-30, маннит (Е 421)	J.Uriach & Cia, Испания
------------	---------------------	---	----------------------------

3.2 Маркетинговые исследования по использованию корригентов в фармацевтической разработке РЛФ

Одной из важнейших задач в лечении пациентов с любым заболеванием, независимо от его характера и степени тяжести, является обеспечение их полного следования рекомендуемому лечебному курсу – комплаенс. Эффективность терапии напрямую зависит от того, насколько пациенты соблюдают предписанный режим лечения. Важным фактором, который влияет на принятие лечения, являются вкусовые характеристики лекарственных препаратов.

Оценка органолептических свойств лекарственных средств представляет собой комплексную оценку, включающую в себя вкусовые ощущения, аромат и общее восприятие. Для улучшения вкуса лекарственных

препаратов используются различные методы, такие как технологические (добавление вкусо-ароматических добавок, микрокапсуляция, нанесение пленок и т.д.), химические (образование комплексов между молекулами лекарственного вещества и агентов, блокирующих нежелательный вкус, использование пролекарств и пр.) и физические методы (превращение лекарственных веществ в неорганическую форму и др.). Один из наиболее распространенных и технологически простых методов улучшения вкуса и аромата – добавление в состав ЛП вкусовых корригентов [15].

Существует широкий спектр корригентов вкуса и аромата, которые разрешены для использования в фармацевтических препаратах. Одной из наиболее распространенных групп, применяемых в жидких лекарственных формах, являются подсластители, которые могут быть естественного или синтетического происхождения, а также имеют различную степень сладости по сравнению с сахарозой – от интенсивных подсластителей до сахарозаменителей.

Сахарозаменители, в свою очередь, подразделяются на синтетические (полиолы) и природные. Единицей измерения сладости является SES (sweetness equivalency of saccharose – уровень сладости, эквивалентный сахарозе). Значения SES для различных корригентов находятся в широком диапазоне – от 0,17 для лактозы до 500,0–700,0 для сукралозы.

В зарубежных фармакопеях, таких как европейская, британская и национальный формуляр фармакопеи США, подсластители и ароматизаторы рассматриваются как отдельная категория вспомогательных веществ. Однако в отечественной документации подробное описание этих групп веществ содержится только в ГОСТ Р 53904-2010 «Добавки пищевые».

Согласно фармакопее США, к разрешенным для использования в фармации относятся синтетические ароматизаторы, такие как этил ванилин, анетол, бензальдегид, тимол, и другие, а также натуральные ароматизаторы в виде порошков, масел или настоек, таких как апельсиновое, анисовое и

розовое масло, настойка толуанского бальзама, настойка кожуры апельсина красного, порошок шоколада и ванили.

Для оценки вкуса использовались методика определения числовых индексов и органолептический метод А.И. Тенцовой. Метод определения числовых индексов применяется для определения основного вкуса вещества. Группа респондентов из пяти человек оценивала основной вкус по шкале от 0 до 5, где 0 означал очень неприятный вкус, а 5 – очень приятный вкус.

Метод, разработанный А.И. Тенцовой, позволяет вычислить индекс вкуса. Группа из двадцати респондентов оценивает вкус образцов геля по определенной схеме, учитывая несколько показателей: «сладость» (1 – несладкий, 5 – очень сладкий), «наличие послевкусия» (1 – отсутствует, 5 – сильно присутствует), «характер послевкусия» (1 – неприятный, 5 – очень приятный), «совместимость вкусов криогенного и лекарственного вещества» (1 – несовместимый, 5 – совместимый), «вкус в целом» (1 – неприятный, 5 – приятный).

В производстве лекарственных препаратов коррекция вкуса и запаха играет важную роль. Иногда неприятный запах и вкус лекарств могут быть настолько сильными, что вызывают непереносимость у пациентов и затрудняют прием препарата.

При изготовлении лекарственных препаратов из таких лекарственных веществ прибегают к использованию ароматизаторов и вкусовых добавок, которые являются корректирующими веществами. Они используются для того, чтобы исправить вкус, цвет и запах лекарственного продукта. Это важная группа вспомогательных компонентов, которые помогают скрыть неприятные органолептические характеристики препарата и улучшить его потребительские свойства.

В процессе производства лекарственных средств используются те же коррегенты запаха и вкуса, что и в пищевой промышленности. Они призваны сделать прием лекарства более приятным для пациентов и смягчить его неприятные ощущения.

Несмотря на давнюю историю применения корректирующих вспомогательных веществ, и сегодня их используют недостаточно.

Это связано с трудностью подбора корригентов для фармацевтических субстанций, вкус которых иногда очень сложно определить.

Необходимо также учитывать изменения всасывания АФИ из корректируемых фармацевтических систем.

Например, известно, что сахарный сироп и некоторые фруктовые сиропы заметно снижают уровень абсорбции сульфаниламидов, антибиотиков и других веществ.

Классификация и характеристика сахарозаменителей приведены в табл. 3.6

Таблица 3.6

Классификация и характеристика сахарозаменителей

Природные	Сладость (сахароза = 1)
Стевиозид и ребаудиозид А	200–300
(<i>Stevia rebaudiana</i> Bertoni)	450
Монеллин (<i>Dioscoreophyllum cumminsii</i>)	2000–3000
Тауматин (<i>Thaumatococcus daniellii</i>)	35 000
Тауматин + Al («Таллин»)	200
Периллартин (эфирное масло <i>Perilla frutescens</i>)	50–100
Глицерризин (корни <i>Glycyrrhiza glabra</i>)	1000
Нарылгин (<i>Citrus paradisi</i>)	1500–1800
Неогесперидин ДС (<i>Citrus arantium</i>)	3000
Осладин (<i>Polypodium vulgare</i>)	200–300
Филодульцин (<i>Hydrangea macrophylla</i>)	400
Фрукты Ло Хан (<i>Momordica grosvenori</i>)	1,3
Мед – инвертный сахар (фруктоза+глюкоза)	1,73

Фруктоза	0,74
Глюкоза	0,32
Мальтоза	0,32
Галактоза	0,16
Лактоза	25-50
Триптофан	50
Аллитам (белок)	2000
Синтетические	
Аспартам	200
Ацесульфам К	130–200
Сахарин	300
Цикламат	30
Сукралоза (хлорсахароза)	600
Дульцин (сукрол)	150–200
Суосан	350
Ксилит	1,2
Сорбит	0,6
Манит	0,4

Учитывая вкусовые характеристики ЛРС полыни горькой, следующим этапом стал выбор корригентов вкуса.

Нами был проведен маркетинговый анализ корригентов, применяемых сегодня в отечественной и зарубежной фармацевтической промышленности (рис. 3.3).



Рис. 3.3 Ассортимент подсластителей в составе сиропов, представленных на фармацевтическом рынке Украины

Как видно из рис.3.3, наиболее востребованной в качестве корригентов сахара – 38 %, второе место занимают сорбитол, аспартам и лактулоза – 19%, у 13 % препаратов улучшены вкусовые качества с помощью сахарината натрия, у 4 % – путем применения натурального меда. Наименее востребованным корригентом вкуса является декстроза – 1,2 %.

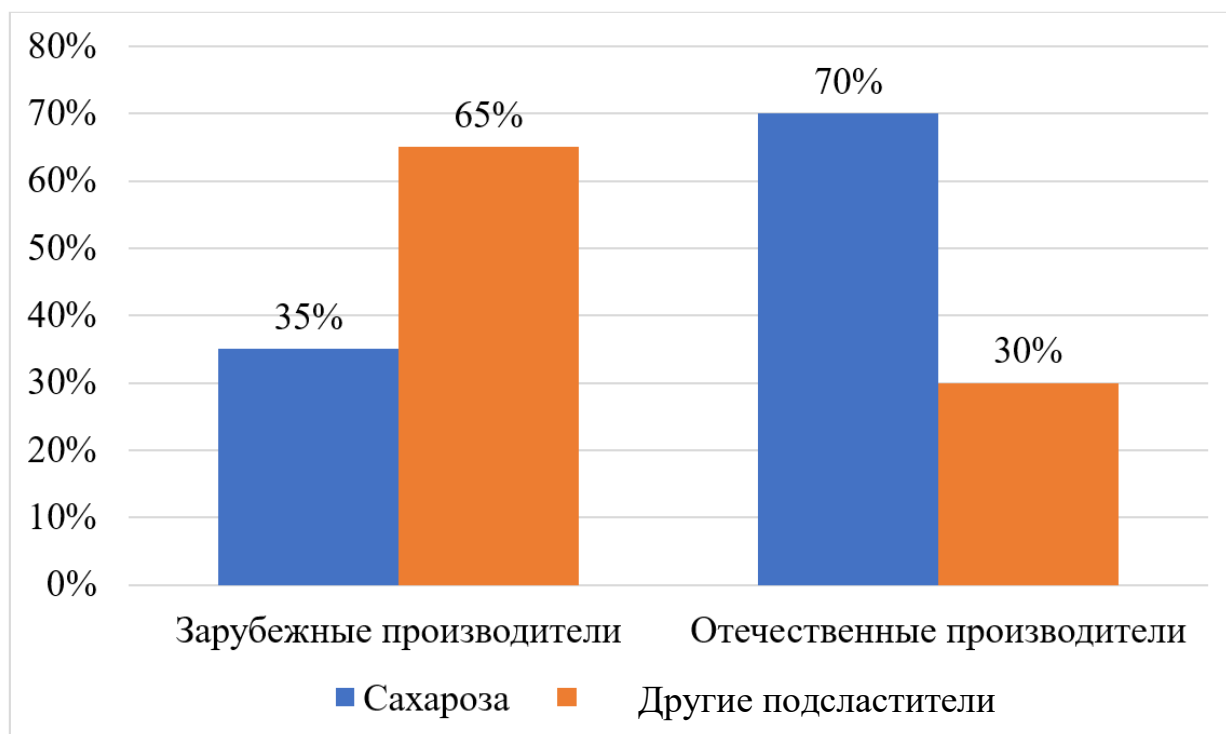


Рис. 3.4 Доля содержания сахарозы и других подсластителей в составе сиропов зарубежного и отечественного производства, представленных на фармацевтическом рынке Украины

Как свидетельствуют данные рисунка 3.4, отечественные производители фармацевтических препаратов предпочитают сахарозу как коррегент вкуса, зарубежные же применяют другие подсластители.

Сейчас это объяснимо экономическим кризисом и несостоятельностью отечественных фармацевтических предприятий закупать более дорогие современные вспомогательные вещества.

3.3 Обоснование использования коррегента вкуса микстуры на основе водной вытяжки горной полыни

Специфичность вкусовых ощущений пациента, негативные эмоции на любое вмешательство медицинского работника, потребность предотвращения

стрессовых реакций на препараты, требуют разработки щадящей лекарственной формы для всех способов введения субстанций, т.е. и гериатрии. Необходимость поправки вкуса, цвета, запаха существует не только для оральных препаратов. Она актуальна для глазных капель и капель для носа, полосканий и смазываний горла, стоматологических препаратов [26].

Кроме того, оральные формы следует сохранять от воздействия среды пищеварительного тракта ребенка. У малышей слизистая пищеварительной системы так нежна, что рефлекс из нее после приема оральных препаратов нередко вызывают отрыгивание, рвоту, понос [24, 36, 38].

Негативная эмоциональная реакция пациента на лекарства часто обуславливается неприятием цвета и его ощущением вкуса и аромата, вызванных в определенном участке головного мозга за счет импульса от раздражения хроморецепторов слизистой носа, сосочков языка и полости рта. Считается, что механизм вкуса и запаха базируется на интерференции между ферментами организма и ингредиентами лекарственного средства. Кроме главных: горького, сладкого, соленого и кислого вкусов для лекарств, нередко наблюдаются ощущения свежего, металлического, щелочного и масляного привкусов [19,21].

Устранить нежелательное влияние на больного позволяет подбор корригентов, который проводится с учетом следующих требований:

- естественность происхождения;
- отсутствие мутагенных, токсичных, канцерогенных свойств;
- стойкость в определенных пределах pH, под воздействием света, температуры, окислительных (восстанавливаемых) веществ, химическая совместимость, легкость стандартизации в составе комплексных препаратов, обеспечение эффекта в минимальных фармакологически доказанных концентрациях, соответствующие технологические свойства (показатели растворимости, смешиваемости, биодоступности и др.), многофункциональность действия;

- предотвращение изменения терапевтической дефективности (отсутствие влияния на всасывание и другие параметры фармакокинетики) лекарственного средства;
- обеспечение стабильности готового продукта.

Для получения оптимального восприятия лекарственного препарата пациентом широко используются корригенты вкуса (сахароза, лактозу, фруктозу, глюкозу, сорбит, глицерин), хотя степень подслащения у синтетических веществ значительно выше, за единицу тестирования принята сахароза.

Спецификой формирования вкуса микстур из ЛРС является наличие собственных вкусовых характеристик, обусловленных присутствием в составе вытяжек различных биологически активных веществ: флавоноидов и эфирных масел, которым присущ горький вкус; полисахаридов и сапонинов – со специфическим сладким вкусом; органических кислот – с кислым, а дубильных веществ – с вяжущим вкусом. Замаскировать неприятные ощущения и обеспечить приемлемые органолептические свойства можно корректирующим вкусом и запахом.

Органолептические свойства лекарственного препарата оцениваются комплексно и представляют собой комбинацию вкусовых ощущений, запахов, консистенции и др. [41].

Считается, что потребители более чувствительны к запаху, чем по вкусу, которые связывают с возрастом: в старшем возрасте чувствительность к запахам увеличивается в 3–5 раз, причем женщины более чувствительны к запахам, чем мужчины. Ощущения вкуса и запаха уродуются при различных заболеваниях, например, при респираторных. Однако при длительном применении лучше будет препарат с умеренным вкусом или вообще без него.

В некоторых лекарственных формах применяются корректирующие вещества, принцип действия которых заключается в психоэмоциональном и вкусовом отвращении пациента от основного неприятного вкуса, привкуса или послевкусия.

Современные корректоры запаха можно классифицировать на две категории: природные, полученные из растительного или животного сырья с помощью физических процессов (например, концентраты фруктовых соков, эфирные масла и др.), и идентичные природным, полученные из растительного или животного сырья химическим способом или синтезированные, но имеющие полное соответствие природным веществам (например, синтетический ментол, цитраль, ванилин и другие).

В последнее время в некоторых зарубежных странах предлагаются новые преимущественно синтетические корригенты запаха, которые находят более широкое применение и начинают вытеснять натуральные, как более дешевые.

При выборе корригента запаха, вводимого в лекарственную форму, необходимо учитывать его совместимость с лекарственными средствами, так как несовместимость может привести к разным физическим и химическим изменениям собственно лекарственного средства и повлиять на его активность.

Для обоснования выбора оптимального состава корригентов вкуса экстемпоральной микстуры были изучены параметры вкуса и эмоциональных ощущений. Использовали классический подход по методикам «вкусовой панели» А. В. Тенцовой и «вкусовой карты» И. А. Егорова.

Органолептический метод оценки корригентов, предложенный А. В. Тенцовой (методика приведена в разделе 2), основан на распределении интенсивности восприятия ощущений и эмоций при проведении анализа.

Органолептическую оценку испытуемых корригентов проводили группой из 20 человек по пятибалльной системе. Из полученных данных выводили индекс вкуса как среднее арифметическое от свидетельств всех лиц, участвовавших в испытаниях. Маскировочный потенциал корректента тем выше, чем больше числовой индекс.

В качестве спазмолитического, антимикробного компонента было выбрано масло мяты перечной. Концентрацию фитосредства определяли,

руководствуясь результатами библиосемантических и органолептических исследований и опираясь на результаты исследований органолептических показателей экспериментальных образцов.

Для этого был разработан ряд образцов, содержащих настой бархатцев пространных, масло мяты перечной в различных концентрациях (табл. 3.7).

Таблица 3.7

Экспериментальные образцы экстемпоральной микстуры

№ образца	Настой травы полыни горькой, %	Эфирное масло мяты перечной, %	Общий вкус/продолжительность послевкусия
1	99,75	0,25	Горьковатый, слегка охлаждающий / $2 \pm 0,5$ мин
2	99,5	0,5	Освежающий, горьковатый, охлаждающий / $3 \pm 0,5$ мин
3	99,25	0,75	Освежающий, горьковатый, охлаждающий / $3 \pm 0,5$ мин
4	99,0	1,00	Горьковатый, сильно охлаждающий / $4 \pm 0,5$ мин
5	98,75	1,25	Горький, сильно охлаждающий / $4 \pm 0,2$ мин

На основе полученных результатов выбран экспериментальный образец № 2.

С целью коррекции вкусовых качеств экстемпоральной микстуры разработали ряд образцов с концентрацией ксилита от 0,5 до 2,5 %. Сравнительный анализ композиций «вкусовой карты» приведен в табл. 3.8.

Таблица 3.8

**Результаты значения вкуса образцов экстемпоральной микстуры
для лечения ФД**

№ образца	Концентрация ксилита, %	Оценка основного вкуса	Формула вкуса	Общий вкус/продолжительность послевкусия
1 (контроль)	—	2,20±0,15	Г3О1	Освежающий охлаждающий горький / 3±0,5 мин
2	0,5	3,20±0,10	Г2О2	Освежающий горьковатый, слабо сладкий, охлаждающий / 3,5±0,5 мин
3	1,0	3,50±0,10	Г2О3	Горьковато сладкий, охлаждающий / 4±0,2 мин
4	1,5	4,70±0,15	Г1О3	Освежающий охлаждающий сладкий / 4±1 мин
5	2,0	4,80±0,10	Г1О3	Освежающий охлаждающий сладкий / 4±1 мин
6	2,5	3,10±0,15	Г1О4	Очень сладкий, слегка охлаждающий/4±1 мин.

Наиболее высокий маскировочный потенциал показали экспериментальные образцы № 4 и 5 с концентрацией ксилита 1,5 и 2 %, а именно имели почти одинаковые числовые индексы вкуса и основного вкуса, близкие к максимальному значению, и длительное ощущение приятного послевкусия. Это свидетельствует о высоком показателе корректирующего действия ксилита в выбранной концентрации и предоставления приятного сладковатого охлаждающего вкуса лекарственному средству. Учитывая не только корректирующую функцию в составе микстуры, но и вещества, противодействующие развитию кариеса зубов, концентрация ксилита в составе микстуры составила 2 %.

В результате исследований получена жидкая лекарственная форма – экстемпоральная микстура с скорректированными органолептическими

свойствами следующего состава:

Настоя травы полыни горькой	100 мл
Ксилита	2,00
Эфирного масла мяты перечной	0,50

Выводы к разделу 3

1. Проанализированы физико-химические и фармакотехнологические параметры травы горной полыни горькой.
2. Проведены маркетинговые исследования отечественного фармацевтического рынка по использованию консервантов в отечественной и зарубежной фармацевтической промышленности.
3. На основании результатов анализа органолептических показателей экспериментальных образцов осуществлен выбор коррегента вкуса экстемпоральной микстуры для лечения ФД.
4. Разработан состав экстемпоральной микстуры для комплексного лечения диспептических расстройств.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Проведен библиосемантический анализ по ассортименту вспомогательных веществ, в частности, корригентов в фармацевтической разработке лекарственных препаратов.
2. Исследован химический состав и обусловленный им спектр фармакологической активности БАС ЛРС полыни горькой в аспекте перспектив применения при лечении диспептических расстройств.
3. Исследованы представители вида *Artemisia* в различных областях медицинской и фармацевтической практики.
4. Проведены фармакотехнологические исследования лекарственного растительного сырья полыни горькой.
5. Обоснован и осуществлен выбор корригента вкусовых качеств разрабатываемого препарата.
6. Предложен состав экстенпоральной микстуры для комплексной терапии диспептических расстройств.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ИСТОЧНИКОВ

1. Бобкова І. А., Бур'янова В. В.. Фармакогнозія. Київ : Медицина. 2017. 326 с.
2. Внутрішня медицина: poradnik лікарю загальної практики : навч. посіб. А. С. Свінціцький та ін. ; за ред. А. С. Свінціцького. Київ : ВСВ «Медицина». 2014. 1272 с.
3. Войцехівська О. В., Ситар О. В., Таран Н. Ю. Фенольні сполуки: різноманіття, біологічна активність, перспективи застосування. *Вісник Харківського національного аграрного університету. Серія Біологія*. 2015. Вип. 1 (34). С. 104–119.
4. Грицик Р. А., Ковальова А. М., Струк О. А. Вивчення фармакологічних властивостей видів роду полин. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VIII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 23–24 верес. 2020 р. Тернопіль : ТНМУ «Укрмедкнига» 2020. С. 272-273.
5. Ковальова А. М., Іліна Т. В., Грицик Р. А., Очкур О. В. Виявлення перспективних видів серед роду *Artemisia* L. на основі хемотаксономічного аналізу. *Хімія природних сполук* : матеріали V Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 30-31 трав. 2019 р. Тернопіль : ТДМУ, 2019. С. 36-38.
6. Горяча Л. М., Журавель І. О. Визначення технологічних параметрів листя, плодів, трави, стебел та коренів амброзії полинолистої (*Ambrosia artemisiifolia* L.) *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матеріали III наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Харків : Вид-во НФаУ, 2012. С. 44.
7. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий 196 фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1130 с.

8. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
9. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
10. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/stat?opendocument> (дата звернення 22.09.2023).
11. Лобач Л. В., Лещенко С. М., Четверня С. О. Види роду *Artemisia* L. в колекції «Лікарські рослини». *Біологічні дослідження*. 2017. № 3. С. 33–34.
12. Наказ МОЗ України від 03.09.2014 р. № 613 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Пептична виразка шлунку та дванадцятипалої кишки у дорослих». *Ліки України*. 2015. № 3(189). С. 4–15.
13. Олійник М. П., Парпан В. І. Вторинна сукцесія рослинності на перелогах Придністровського Поділля. *Український ботанічний журнал*. 2017. № 74(3). С. 276–283.
14. Очкур О. В. Фармакогностичне дослідження рослин видів роду *Artemisia* L. флори України: автореферат дис. ... канд. фармац. наук : 15.00.02. НФаУ. Харків, 2014. 25 с.
15. Перцев І. М. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студентів вищ. фармацевт. навч. закл.. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.

16. Про затвердження Інструкції по приготуванню в аптеках лікарських форм з рідким дисперсійним середовищем: наказ МОЗ України від 07.09.93 № 197. *Відомості Верховної Ради України*. 1993.
17. Про затвердження правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки : Наказ МОЗ України від 17.10.2012 № 812. *Офіційний вісник України* від 23.11.2012 № 87.
18. Соловйов О. С., Тихонов О. І., Ярних Т. Г. Проблема наукового обґрунтування технологій екстемпоральної рецептури та шляхи її вирішення. Повідомлення II. Порівняльний аналіз сучасних фармакопейних вимог до технології і контролю якості екстемпоральних лікарських засобів. *Фармацевтичний журнал*. 2014. № 2. С. 3–12.
19. Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» СТ–Н МОЗУ 42 – 4.5 : 2015 / за ред. проф. О. І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. Київ, 2015. 109 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).
20. Уткина Т. М. Потехина Л. П., Валышева И. В., Карташова О. Л. Влияние эфирных масел полыни на рост и персистентные свойства стафилококков. *Современные проблемы науки и образования*. 2012. № 6. С. 105–109.
21. Фармацевтична енциклопедія / НАН України, НАМН України, НФаУ; ред. рада: В. П. Черних (голова), І. М. Перцев; ред.-упоряд.: С. В. Андрущенко, С. А. Нежуріна, Д. В. Литкін. 3-тє вид., допов. Київ : МОРІОН, 2016. 1952 с.
22. Adjet A. A, Kouame D., Fokou G. Phytotherapy against buruli ulcer in the Health District of Yamoussoukro (Cote d'Ivoire): Identification, description, and symbolic functions of the plants and recipes used. *Med Sante Trop*. 2016 № 26(4) P. 408–413.
23. Akrouit A., Gonzalez L. A., Jani H. E. L., Madrid P. C. Antioxidant and antitumor activities of *Artemisia campestris* and *Thymelaea hirsuta* from southern Tunisia. *Food Chem Toxicol*. 2011. № 49(2). P. 342–347.

24. Lai H., Sing N. P., Sasaki T. Artemisinin. Development of artemisinin compound for cancer treatment. *University of Washington: Invest New Drugs* 2013. № 31. P. 230–246.
25. Betts J. W., Hornsey M., La Ragione R. M. Novel Antibacterials: Alternatives to Traditional Antibiotics. *Adv Microb Physiol.* 2018 № 73. P. 123–169.
26. Cavar S. Maksimovic M., Vidic D., Parid A. Chemical composition and antioxidant and antimicrobial activity of essential oil of *Artemisia annua* L. from Bosnia. *Industrial Crops and Products.* 2012. Vol. 37, № 1. P. 479–485.
27. Gunnar Samuelsson, Lars Bohlin, editors. *Drugs of Natural Origin: A Treatise of Pharmacognosy.* 7 th ed. *Swedish Pharmaceutical Press*, 2017. 808 p
28. Haider S. Z. Mohan M. Constituents of *Artemisia gmelinii* Weber ex Stechm. from ttarakhand Himalaya: A Source of Artemisia Ketone. *Indian J Pharm Sci.* 2012. № 74(3). P. 265–267.
29. Javed Ahmad, Showkat R. Mir, Saida Amin. Pharmacognostic Review on *Artemisia absinthium*. *International Research Jurnal of Pharmacy.* 2019. № 10 (1). P. 24–31.
30. Jiane C. S., Lange O. J., Viset T. Gastric neuroendocrine carcinoma after long-term use of proton pump inhibitor. *Scand J Gastroenterol.* 2012. № 47(1). C. 64–67.
31. Marín L. Bioavailability of dietary polyphenols and gut microbiota metabolism: antimicrobial properties. *Biomed Res Int.* 2015 Feb 23:905215. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25802870> (Date of access: 12.06.2020).
32. Pellicer J. Garnatje T., Valles J. *Artemisia* (Asteraceae): Understanding its evolution using cytogenetic and molecular systematic tools, with emphasis on subgenus *Dracunculus*. *Transworld Research Network.* 2011. № 2. P. 200 – 221.
33. Sharopov F. S., Setzer W. N. The essential oil of *Artemisia scoparia* from Tajikistan is dominated by phenyldiacetylenes. *Nat. Prod. Commun.* 2011. № 6. P. 119–22.

34. The European Pharmacopoeia. 9th ed. Strasbourg, 2018. Vol. 6. URL: <http://online6.edqm.eu/ep900/> (Date of access: 12.02.2023).
35. Verma R. K. Gupta A. K. Chauhan A. Influence of planting date on growth, artemisinin yield, seed and oil yield of *Artemisia annua* L. Under temperate climatic conditions. *Ind. Crop. Prod.* 2011. № 34 (1). P. 860–864.
36. Корпорація «Артеріум» : офіційний сайт. URL: <http://www.artarium.ua>. (дата звернення: 1.11.2023).
37. Компендіум. Лікарські препарати. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 14.10.2023).
38. ПАТ «Фармак» : офіційний сайт. URL: <http://farmak.ua/ru>. (дата звернення: 15.11.2023).
39. Фармацевтична компанія «Здоров'я» : офіційний сайт. URL: <https://zt.com.ua/> (дата звернення: 15.11.2023).
40. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist> (дата звернення: 03.11.2023).
41. Нормативно-директивні документи МОЗ України. URL: <https://mozdocs.kiev.ua/> (дата звернення: 25.10.2023).
42. Фармацевтична енциклопедія. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/> (дата звернення: 05.10.2023).

ПРИЛОЖЕНИЯ



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

ДОСЛІДЖЕННЯ ЗІ СТВОРЕННЯ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ МІКСТУРИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДИСПЕПТИЧНИХ РОЗЛАДІВ

Гуїга Таха

Науковий керівник: проф. Зуйкіна С.С.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

zujkin.svetlana@gmail.com

Вступ. В Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду функціональна диспепсія виділена в окрему нозологічну форму під шифром К30.

У багатьох дослідженнях ідентифіковані різні чинники ризику функціональної диспепсії – жіноча стать, вік, високий соціально-економічний статус, інфікування *Helicobacter pylori*, прийом нестероїдних протизапальних препаратів, низький рівень освіти, психосоціальні проблеми – війна в Україні, постійна гостра та хронічна реакція на стрес, невизначеність та невпевненість у майбутньому та ін.

Виходячи з сучасних уявлень, диспепсію слід трактувати і як синдром, і як самостійну нозологічну форму.

Пошук нових джерел лікарської рослинної сировини (ЛРС), вдосконалення технології виробництва лікарських препаратів, а також комплексний підхід до використання вже дозволених до застосування лікарських рослин є актуальним завданням вітчизняної фармацевтичної науки.

На тлі наведеного вище, перспективним джерелом для отримання лікарських засобів можуть служити рослини роду *Artemisia* L., родини *Asteraceae*.

Мета дослідження – розробка складу екстемпоральної мікстури для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) на основі водної витяжки ЛРС *Artemisia vulgaris*.

Матеріали та методи. Використано літературно-пошуковий, системно-аналітичний, фізико-хімічні, фармакотехнологічні, статистичний, методи аналізу.

Результати дослідження. Полін звичайний – *Artemisia vulgaris* – багаторічна трав'яниста рослина охоплює значну частину земної кулі. Широкий спектр дії обумовлений хімічним складом, що представлений, здебільшого, терпеноїдами та фенольними сполуками. Полін звичайний збуджує апетит, підсилює і стимулюючий діяльність травних органів.

112

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

Фармакологічна дія на ШКТ полягає в стимуляції функції залоз травного тракту, посилення секреції жовчі, збільшення вироблення панкреатичного та шлункового соку.

Зважаючи на переваги ліків, виготовлених за індивідуальними рецептами та широкий спектр біологічно активних речовин трави полину звичайного, лікарський препарат, що розробляється, дозволить доповнити асортимент ліків для комплексної фармакокорекції диспептичних розладів різної етіології, у тому числі і пов'язаних з ферментною недостатністю.

Органолептичним показником мікстури, що потребує корекції, є гіркий смак лікарського препарату. Як коригент смаку був використаний екстракт стевії медової. Основні цілющі речовини стевії – стевіозид, ребаудіазид. Ці глікозиди солодші від звичайного цукру в 300 разів, проте не шкодять здоров'ю людини тому що не мають калорійності, тому дана сировина використовується як заміник цукру. Стевія багата на антиоксиданти – кверцетин, рутин, мінеральними речовинами – кальцій, фосфор, калій, цинк, хром, магній, селен, мідь, а також вітамінами – група B, A, C, E.

Висновки. У ході роботи було вивчено фармакотехнологічні показники ЛРС полину звичайного, досліджено параметри екстрагування діючих речовин та визначено концентрацію коригенту у складі екстемпорального лікарського препарату.