

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет медико-фармацевтичних технологій
кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ГЕЛЮ ДЛЯ
ЛІКУВАННЯ ВАРИКОЗУ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи

ТПКЗм19(5,5з)-01 спеціальності:

226 Фармація, промислова фармація освітньої
програми Технології парфумерно-косметичних
засобів

Вікторія СКЛЯРОВА

Керівник: доцент кафедри промислової технології
ліків та косметичних засобів, к.фарм.н.

Олександр МАНСЬКИЙ

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

Наталя ПОЛОВКО

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена розробленню розроблення складу та технології гелю для лікування варикозу. Робота містить вступ, огляд літератури, експериментальну частину, висновки, перелік використаних джерел, додатки, викладена на 42 сторінці. Робота ілюстрована 7 таблицями, 6 малюнками. Список літератури містить 33 джерела літератури.

Ключові слова: гель, м'яка лікарська форма, рослинні екстракти, сухий екстракт, лікарська рослинна сировина, показники якості.

ANNOTATION

The qualification work is devoted to the development of a recipe for a remedy for varicose veins. The work contains an introduction, a literature review, an experimental part, conclusions, a list of sources used, appendices, and is presented on 42 pages. The work is illustrated with 7 tables and 6 figures. The list of references contains 31 sources of literature.

Keywords: gel, soft dosage form, plant extracts, dry extract, medicinal plant raw materials, quality indicators

ЗМІСТ

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ВЕНОЗНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ. РУСКУС КОЛЮЧИЙ - ПЕРСПЕКТИВНЕ ДЖЕРЕЛО ОТРИМАННЯ ФІТОПРЕПАРАТУ ВЕНОТОНІЗУЮЧОЇ ДІЇ	7
1.1. Хронічна венозна недостатність: етнологія, патогенез та сучасні напрямки терапії.....	7
1.2 Номенклатура вентонізуючих засобів рослинного походження та їх стандартизація	10
1.3 Ботанічний опис, хімічний склад та застосування в народній та науковій медицині сировини рускус колючий	15
1.4 Сучасні аспекти технології та стандартизації сухих екстрактів з лікарської рослинної сировини.....	17
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	20
РОЗДІЛ 2	21
ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	21
2.1 Об'єкти дослідження.....	21
2.2 Методи досліджень	25
2.2.1 Фізико-хімічні методи дослідження.	25
Висновки до розділу 2	27
РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ОТРИМАННЯ СУХОГО ЕКСТРАКТУ РУСКУС КОЛЮЧОГО.....	28
3.1 Вибір оптимальних параметрів екстракції.....	28
3.2 Виклад технологічного процесу отримання сухого екстракту рускус колючий.....	32
3.3 Вивчення фізичних властивостей сухого екстракту	35
3.4 Розробка рецептури гелю з сухим екстрактом рускус колючий для лікування варикозу.....	36
Висновки до розділу 3	40
ВИСНОВКИ.....	42
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	43

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ - активний фармацевтичний інгредієнт

БАР - біологічно активна речовина

ДСТУ – Державний стандарт України

ДФУ - Державна фармакопея України

ЛР – лікарська речовина

ЛЗ – лікарський засіб

ЛП – лікарський препарат

ЛРС - лікарська рослинна сировина

МОЗ - Міністерство Охорони Здоров'я

НД - нормативна документація

НФаУ - Національний фармацевтичний університет

США – Сполучені Штати Америки

ХВН – Хронічна венозна недостатність

ВСТУП

Актуальність теми. Хронічна венозна недостатність (ХВН) нижніх кінцівок - одне з найбільш часто зустрічаються у повсякденній медичній практиці патологічних станів, що характеризуються прогресивним і часто ускладненим перебігом, суттєвим соціально-економічним значенням. За даними статистики в Україні на цю патологію страждають від 30-50% працездатного населення, причому простежується залежність частоти венозної патології від віку, яка починає суттєво збільшуватися після 40 років і у людей старше 60 років частота різних уражень венозного русла нижніх кінцівок досягає 80%. Нині номенклатура венотонізуючих засобів представлена переважно препаратами рослинного походження зарубіжного виробництва з урахуванням кінського каштана звичайного та її поєднань коїться з іншими компонентами. Ця обставина диктує необхідність пошуку нового виду сировини та створення на її основі ефективного вітчизняного фітопрепарату для профілактики та лікування венозної недостатності.

Метою роботи є розроблення оптимального складу та технології лікарського засобу у вигляді гелю для лікування варикозу з рускусом колючим екстрактом сухим.

Для досягнення зазначеної мети необхідно було вирішити такі основні завдання:

- провести фармакотехнологічні, фізико-хімічні дослідження лікарської рослинної сировини (ЛРС) рускусу колючий, та екстракту на його основі;
- вивчити основні групи біологічно активних речовин (БАР) рускусу колючий;
- встановити закономірності виходу БАР із лікарської рослинної сировини залежно від основних факторів, що впливають на процес екстракції;
- розробити раціональну технологічну схему одержання сухого екстракту, що дозволяє проводити максимальне вилучення БАР;

Об'єкт дослідження: екстракт сухий рускусу колючий та гель на його основі.

Предмет дослідження – обґрунтування складу та технології гелю для лікування варикозу.

Методи дослідження. Використані сучасні методи фармакотехнологічних досліджень за методиками ДФУ.

Апробація результатів дослідження та публікації. Матеріали кваліфікаційної роботи використані при написанні тез, які були опубліковані в науковій збірці за міжнародною участю.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, 3-х розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку літературних джерел та додатків. Основний зміст кваліфікаційної роботи викладено на 42 сторінках. Робота ілюстрована 7 таблицями, 6 малюнками. Список літератури містить 31 джерела літератури.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.
СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ
ВЕНОЗНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ.
РУСКУС КОЛЮЧИЙ - ПЕРСПЕКТИВНЕ ДЖЕРЕЛО ОТРИМАННЯ
ФІТОПРЕПАРАТУ ВЕНОТОНІЗУЮЧОЇ ДІЇ

1.1. Хронічна венозна недостатність: етіологія, патогенез та сучасні напрямки терапії

Поняття «Хронічна венозна недостатність» включається до патологічних станів, обумовлених порушенням венозного відтоку крові в нижніх кінцівках. Однією з основних причин розвитку та прогресування варикозної хвороби є наявність патологічного вено-венозного рефлюксу – тобто ненормального струму крові із системи глибоких у систему поверхневих (підшкірних) вен [3,7,8,9]. При цьому гіповолемія та гіпертензія викликають трансформацію підшкірної венозної мережі (розширення та патологічна звивистість), яка не пристосована до подібних впливів і не має міцних каркасних структур у власній стінці та навколишніх тканинах. Як причина аномального руху крові, як правило, вказуються вроджені або набуті дегенеративно-дистрофічні зміни клапанного апарату вен та їх відносна (відсутність змикання стулок внаслідок розтягування вени та відносної нестачі довжини стулки клапана) або абсолютна (відсутність повного змикання стулок через їх органічний руйнування) недостатність. ХВН характеризується складним патогенетичним розвитком та поліетиологічністю, проте можна виділити такі основні причини її розвитку:

1. Спадкова схильність, оскільки не менше ніж у 25% хворих близькі родичі страждали або страждають на одну з форм даного захворювання.
2. Доведеним фактором ризику варикозної хвороби серед жінок репродуктивного та менопаузального віку є ожиріння.
3. Істотне значення у розвитку та перебігу захворювання має спосіб життя. Зокрема, несприятливий вплив мають тривалі статичні навантаження, пов'язані з підйомом тяжкості або нерухомим перебуванням у положенні

стоячи (гідростатичний фактор) і сидячи (відсутність роботи м'язово-венозної помпи), крім того, протягом варикозної хвороби несприятливий вплив мають тісна білизна, та харчування, що характеризуються постійним дефіцитом рослинних волокон, необхідні моделювання венозної стінки.

4. Дисгормональні стани можуть сприяти розвитку ХВН: використання засобів гормональної контрацепції, замісна гормональна терапія в період пре- та постменопаузи з метою лікування ранніх проявів клімактеричного синдрому, а також профілактики, пізніх обмінних порушень.

5. Вагітність традиційно вважається одним із основних факторів ризику розвитку варикозної хвороби, чим пояснюється частіша (у 3-4 рази) ураження жінок [14]. Комплексний підхід у лікуванні ХВН включає раціональне поєднання різних методів, спрямованих на ліквідацію варикозного синдрому і всіх механізмів, що його зумовлюють (патологічних скидів крові); усунення проявів хронічної венозної недостатності; профілактику рецидиву захворювання.

В даний час терапію ХВН проводять за двома основними напрямками: оперативна та консервативна (компресійна, фармакотерапія, фізіотерапія та лікувальна фізкультура) [11,31]. Хірургічне чи мікрохірургічне втручання спрямоване усунення патологічних скидів крові та видалення змінених вен [32].

Компресійна терапія в комплексному лікуванні хронічної венозної недостатності показана за будь-якої ступеня венозної недостатності, незалежно від її причини і спрямована на створення еластичного каркасу для поверхневих вен та лімфатичних судин, зміцнення їх клапанного апарату та забезпечення адекватного венозного повернення крові до серця [31].

Головним показанням до призначення медикаментозної терапії є наявність симптомів хронічної венозної недостатності (набряки, тяжкість, біль у ногах, судоми, трофічні розлади) та її профілактика у групах ризику [17]. Фармакотерапія при ХВН спрямована насамперед на:

- Підвищення тонуусу венозної стінки;
- Поліпшення лімфовідтоку;
- Вплив на мікроциркуляторні зміни;
- Корекцію гемореологічних порушень;
- Купірування запальних проявів.

Фізіотерапевтичні заходи та лікувальна фізкультура є невід'ємною частиною лікування та профілактики варикозної хвороби, завданнями яких є покращення тканинного обміну, активізація ферментативних та трофічних процесів, стимуляція венозного кровотоку та лімфообігу, а також підвищення загальної опірності організму [1].

В даний час препарати, що використовуються при венозних захворюваннях, відповідно до чинної класифікації поділяються на 4 групи: венотонізуючі, веносклерозуючі, венодилатуючі та знижують проникність вен [32].

Венотонізуючі засоби підвищують еластичність і тонус вен, зменшуючи венозний застій, покращують відтік крові та лімфовідтік, надають ангіопротекторний ефект. До цієї групи препаратів входять переважно венотоніки рослинного походження: антистакс, венітан, веноплант, гінкор, детралекс, репарил-гель Н, цикло-3 форт, ескузан. Також використовуються венотонізуючі гомеопатичні та синтетичні лікарські засоби.

До засобів, що знижують проникність вен, відносяться венотоніки рослинного походження, такі як венітан, веноплант колхурі, ендотелон, ескузан. Фармакологічна дія цих препаратів виражається у венотонізуючій, антиексудативній, протизапальній та ангіопротекторній активності; вони зменшують проникність та ламкість капілярів, покращують мікроциркуляцію.

Таким чином, для профілактики та лікування ХВН широко використовуються венотонізуючі засоби, представлені переважно препаратами рослинного походження [1,4,10,11,16].

1.2 Номенклатура венотонізуючих засобів рослинного походження та їх стандартизація

В даний час на території України зареєстровано близько 30 препаратів венотонізуючої дії, з них 60% припадає на фітопрепарати, 30% – на гомеопатичні засоби та 10% – на синтетичні препарати. У табл. 1.2 представлені відомості про склад, лікарську форму, методи стандартизації та виробників венотоніків рослинного походження [33]. Аналіз наведених даних показав, що номенклатура венотоніків включає лише препарати зарубіжного виробництва, що випускаються в основному у формі гелів, мазей, кремів, рідше капсул, таблеток, розчину.

Слід зазначити, що рускус колючий, а також понтійський рускус використовується у виробництві біологічно активних добавок до їжі та косметичних засобів торгових марок Faberlic, Lierac, Lusero та ін. [9].

Таким чином, актуальним та своєчасним є розробка вітчизняних венотонізуючих засобів рослинного походження та здійснення їх стандартизації з використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу БАР.

Таблиця 1.1

Номенклатура венотонізуючих засобів рослинного походження

Назва	Фірма та виробник	НД	Лік. форма	Склад	Показники якості
1	2	3	4	5	6
Венітан	Лік д.д., Словенія	42-7373-03	Гель 1%	Есцин	Опис Наповнення. рН. Справжність: β-есцин (ТЗХ). Кільк. визначення: β-есцин (ТСХ), метилгідроксибеізоат (ВЕРХ). МБЧ
Венітан	Лік д.д., Словенія	42-2879-00	Крем 5%	Екстракт каштана кінського 50 мг	Опис Наповнення. Справжність: β-есцин (ТЗХ). рН. Кільк. визначення: Р-есцин (ТЗХ). МБЧ
Веноплант	Лікар Вільмар Швабе Німеччина	42-9690-04	Таблетки пролонг	Екстракт каштана кінського 263,2 мг	Опис Справжність: екстракт каштану, Р-есцин (ТЗХ). Розчинення. Середня маса таблетки. МБЛ. Кільк. визначення: екстракт каштану в перерахунку на β-есцин (ВЕТСХ + денситометрія).
Гербіон ескулс	КРКА д.д. Словенія	42-10432-05	Гель	Екстракт трави буркуну 20 мг Екстракт насіння кінського каштану 350 мг	Опис.Справжність: Р-есдин (ТСХ), кумарин (ТСХ). рН. Маса сод. упаковки.МБЧ. Кільк. визначення: р-есцин (ТЗХ).
Гінкор гель	Бофур Іпсен Індастрі, Франція	42-9156-05	гель	Екстракт-листя гінкго білоба-140 мг Троксерутин-3,0-100,0	Опис Справжність: стандартизований екстракт гінкго білоба – ТСХ, троксерутин (ТСХ). рН. В'язкість. Маса вмісту туби. МБЛ. Кільк. визначення: троксерутин (СФ), екстракт гінкго білоба (ВЕРХ), метил- та пропілпарабен (ТСХ)

Продовження таблиці 1.1					
Назва	Фірма та виробник	НД	Лік. форма	склад	Показники якості
1	2	3	4	5	6
Гінкор гель	Бофур Іпсеп Індастрі, Франція	42- 10806- 06	капсули	Гептамінолу г/г-300 мг Екстракт гінкго білоба - 14 мг Троксерутину - 300 мг	Опис. Справжність: станд. гінкго білоба (ТСХ), троксерутін і гептамінол. г/г (потенц. тування), троксерутин (СФ).
Колхурі	ТОВ карду медична фірма, Грузія	42-8383- 04	мазь	Беладонни екстракт 0,22 Глід настойка 0,65 г Буркуна настоянка 0,65 г Звіробою настоянка.0,65 г Каштана кінськ екстр.- 0,65 г Кропив. Екстр-1.0	Опис Справжність: кач. реакції, УФ-спектр. рН. Маса вмісту. Однорідність мазі. Кільк. визначення дубильні речовини в перерахунку на танін (перманганатометрія) МБЧ.
Репарил гель Н	Мадаус Гмбх, Німеччина	42- 11151- 00	гель	Діетиламіну саліцилат- 5,0 Есцина-1,0	Опис Динамічна в'язкість. ,Підтримка: β - есцин (ТСХ). Діетиламіп та саліцилова кислота (ТСХ). РІ. МБЛ. Кільк. визначення β-есцин (ВЕРХ), діетлакшна саліцилат (ВЕРХ). Маса вмісту упаковки

Продовження таблиці 1.1

Назва	Фірма та виробник	НД	Лік. форма	склад	Показники якості
1	2	3	4	5	6
Цнкло 3	П'єр Фабр Медикамент Продакш Франція		крем	Екстракт голки Екстракт буркуну	Опис Наповнення. Справжність: екстракт голки (ВЕРХ), екстракт буркуну (ТШХ). рН. Кільк. визначення: екстракт голки (ВЕРХ), МБЧ
Цнкло3 форт	П'єр Фабр Медикамент Продакш Франція	42-9766- 04	капсули	Аскорб.к-та-100 мг Гесперидин м/х-150 мг	Опис Справжність: екстракт голки (ВЕЛОС), гесперидин метилхалкон (ВЕРХ), аскорбінова кислота (ТСХ). Середня маса вмісту капсул. Розчинення. Втрата у масі при висушуванні. Кількість визначення" екстракт голки (ВЕРХ), гесперидин метилхалкон (ВЕРХ), аскорбінова кислота (йодометрія). МБЧ.
Ендотело н	Санофні Вінтроп індастрі Франція	42-3427- OF	таблетки	Олігомери проціанідового насіння винограду культурного 150 мг	Опис: Справжність.

Продовження таблиці 1.1

Назва	Фірма та виробник	НД	Лік. форма	склад	Показники якості
1	2	3	4	5	6
Ескузан	Фарма Вернігероде Гмбх Німеччина	42-277-06	Розчин для прийому внутрішньо	Каштана конск.екстракт 4,725 г Тіаміну г/х-0,5 г У 100,0 г продукту	Опис Ідентифікація р-есцин, тіамінхлорид гідрохлорид (ТЗХ). РП. Зміст етанолу. Відносна густина. Номінальний обсяг. МБЛ. Кільк. визначення: глікозид тритерпена у перерахунку на р-есцин (ВЕРХ), тіамінхлориду гідрохлорид (СФ)
Ескузан 20	Йснафарм, вироблено Шерінг Німеччина	42-2862-05	таблетки	Каштана кінського екстракт-89,6-130,05 мг	Опис Справжність: β-есцин (ТСХ), титану діоксид та заліза оксиду (кач.реакції). Середня маса таблеток та однорідність маси. Розпадність. Розчинення. МБЛ. Кільк. визначення: β-есцин (ВЕРХ)

1.3 Ботанічний опис, хімічний склад та застосування в народній та науковій медицині сировини рускус колючий

Згідно з даними літератури, рід рускус (*Ruscus*) у світовій флорі представлений 10 видами [25], з яких на території СНД росте 4 види: рускус колхідський (*R. colchicum* PFYeо (*R. hypprophyllum* aucf), рускус під'їзганий (*R. hypproclosswn* L.), рускус гірканський (*R. Hyrcanus* Woronov) та рускус чорноморський (*R. ponticus* Woronov ex Grossh.) [26].

Рускус колючий (*Ruscus aculeatis* L.) сем. Лілейні (*Liliaceae* L.) - дводомний прямостоячий напівчагарник висотою 20-60 см, з повзучим кореневищем і перетвореним у філокладію бічними гілками. Філокладії жорсткі, шкірясті, еліптичної або ланцетної форми, відтягнуті на кінці в колючу гострокінець, з видатними паралельними жилками і дрібним плівчастим шиловидним листям. Квітки дрібні із зеленим в'яне шестироздільним оцвітиною, розташовані на нижній поверхні філокладіїв в пазусі маленького плівчастого ланцетного приквітка. У тичинкових квітках — тичинки, що зрослися в яйцеподібну трубку, маточкові квітки складаються зі складного маточка з трьох гніздною зав'яззю і головчастим приймочком, оточеного зрослими в трубку і позбавленими пильовиків тичинковими нитками. Плід - м'ясиста, червона частіше однонасінна ягода [25]. Рускус колючий росте в ущелинах у світлих ялівцевих, фісташкових, соснових та дубових лісах гірських районів західної Європи, водночас широко культивується як декоративна рослина в європейських країнах, у т.ч. на півдні України, на Кавказі [25].

Протягом багатьох років препарати рускус колючий застосовують як капіляропротективний, протизапальний, венотонізуючий засіб. В Україні в даний час зареєстровані французькі препарати «Цикло-3» (крем) та «Цикло-3 форт» (капсули), що містять сухий екстракт рускус колючий, що використовуються в терапії венозної недостатності [32].



Рис 1.1 - Рускус колючий *Ruscus aculeatus* L.

За даними літератури підземні органи рускус колючий містять стероїдні сапоніни - рускозиди, що складаються з аглікону - рускогеніна (рис. 1.2) або його ізомеру неорускогеніна та вуглеводної частини, приєднаної з C1-гідроксилу і містить до 4 сахарів (рамноза, глюкоза, арабіноза).

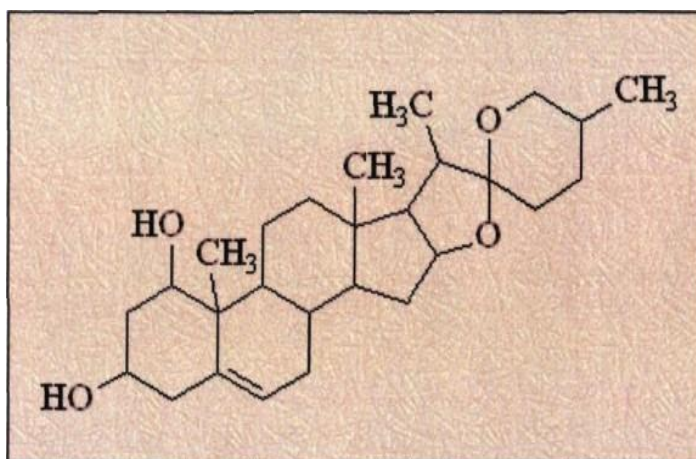


Рис.1.2 - Структурна формула рускогеніна

Слід зазначити, що у зарубіжних фармакопеях (USP, BP) опис сировини рускус колючий і методик його стандартизації відсутня, також статті на цю сировину не представлені і в гомеопатичних фармакопеях (німецькій, французькій, індійській) [8,9,10,18]. У препаратах, що випускаються «цикло 3» і «цикло 3 форт» використовується сухий екстракт рускус колючий, що відповідає вимогам стандарту фірми-виробника П'єр Фабр Медикамент Продакшн (Франція).

1.4 Сучасні аспекти технології та стандартизації сухих екстрактів з лікарської рослинної сировини

Лікарські рослини широко використовуються в клінічній практиці в терапевтичних та профілактичних цілях при різних патологіях у вигляді водних витягів, настоянок, екстрактів та препаратів індивідуальних біологічно активних сполук [4, 5, 6]. Найбільш раціональною формою переробки лікарської рослинної сировини (ЛРС) є отримання екстрактів. Завдяки використанню технологічних прийомів, що забезпечують максимальне вилучення БАР, екстракти є концентровані вилучення з ЛРС.

Залежно від вмісту вологи розрізняють рідкі екстракти (рухливі рідини), густі екстракти (в'язкі маси з вмістом вологи не більше 25 %); сухі екстракти (сипучі маси з вмістом вологи не більше 5 %) [7]. Використання рослинної сировини, дозволяє забезпечити стандартизацію лікарського засобу, як на стадіях виготовлення, так і отриманого кінцевого продукту, що підвищує точність дозування та стабільність при зберіганні [26,27].

Технологія екстрактів включає такі основні стадії - подрібнення, екстрагування ЛРС, концентрування отриманого вилучення, очищення, сушіння, стандартизація. Основним етапом отримання сухих екстрактів є екстракція БАР із лікарської рослинної сировини. В ході оптимального режиму та способу екстракції необхідно проведення підбору екстрагента, ступеня подрібнення сировини, їх співвідношення, температуру, кратність екстракції, а також гідродинамічні умови [21].

Для концентрування екстрактів використовуються високоефективні,

зручні в обслуговуванні та малоенергоємні апарати: прямоточний роторний, циркуляційний вакуум-випарний апарат та пінний випарник.

Вибір способу очищення обумовлений особливостями сировини та переважаючої групи БАР. Залежно від кількості та властивостей баластових речовин використовують різні методи: кип'ятіння з подальшим фільтруванням білків, що згорнулися, застосуванням адсорбентів, осадження спиртом, сепарування і центрифугування.

Сушіння екстрактів здійснюють на розпилювальних сушарках, де екстракт розпорошується на дуже дрібні краплі, назустріч яким подається гаряче повітря. В результаті одержують дрібнодисперсні порошки з низьким вмістом вологи. При цьому температура матеріалу, що висушується, не перевищує 50-60°C. Рідше для сушіння екстрактів використовуються також вальцову вакуум-сушарку, сублімаційну сушарку, вакуум-сушильні шафи [21].

В результаті ретельно підібраних умов технологічного процесу одержують якісний готовий продукт з високим вмістом діючих речовин. Контроль якості екстрактів проводиться у відповідності до вимог загальної статті «Екстракти» ДФУ XI вид. та приватних фармакопейних статей. Для встановлення справжності сухих екстрактів використовується метод хроматографії у тонких шарах та високоефективної рідинної хроматографії. Також якісною характеристикою є спектр поглинання в ультрафіолетовій ділянці [4, 6].

Визначення діючих речовин у сухих екстрактах проводиться з використанням фізико-хімічних (спектрофотометрія, ВЕРХ) методів [10,26, 27,28].

Поряд із цим, для характеристики якості екстрактів використовуються показники:

«Втрати в масі при висушуванні» (не більше 5% - ДФУ 1-е вид., доп1.),

«Важкі метали» (ДФУ частина 1, С. 121),

"Мікробіологічна чистота" (має відповідати нормам - ДФУ) [10,28].

Зберігання сухих екстрактів здійснюється в упаковці, що забезпечує стабільність препарату протягом зазначеного терміну придатності, та, якщо необхідно, у прохолодному, захищеному від світла місці, що вказується у розділі «Зберігання» приватної статті.

Таким чином, сухі екстракти є раціональним технологічним способом переробки ЛРС, що дозволяє створити лікарську форму зі стандартними показниками якості, зручністю застосування та зберігання. В даний час до медичного застосування на території України дозволено понад 30 найменувань сухих екстрактів, причому переважним є екстракти, які отримують з одного виду ЛРС [31]. При аналізі номенклатури венотропних засобів рослинного походження встановлено, що до складу цих препаратів входять сухі екстракти насіння кінського каштану, трави буркуну лікарського, листя гінкго білоба, листя кропиви, кореневищ рускус колючий. Проте найчастіше нормативна документація на сухі екстракти, які у отриманні зарубіжних ЛЗ відсутня та його виробництво і якість регламентується стандартом фірми-виробника.

У зв'язку з цим доцільним є розробка вітчизняних препаратів венотонізуючої дії з використанням сухих екстрактів з ЛРС.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. На підставі аналізу даних літератури можна дійти висновку, що асортимент венотонізуючих препаратів представлений переважно засобами рослинного походження зарубіжного виробництва з урахуванням каштана кінського звичайного.

2. Зважаючи на широке поширення порушень венозного русла нижніх кінцівок серед населення актуальним напрямом сучасної науки є розробка вітчизняного лікарського препарату з використанням нового виду лікарської рослинної сировини.

3. Перспективним об'єктом вивчення є сировина чагарника, що культивується, рускус колючий. За останні роки з використанням спеціальної технології одержання з лікарської рослинної сировини розробляються сухі екстракти, у тому числі очищені, що є фактично субстанцією для створення лікарських форм.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Об'єкти дослідження

Об'єктами дослідження служили зразки досвідчених партій підземних органів рускус колючий, заготовлені у фазу повного дозрівання плодів (вересень-листопад).

Відбір проб та аналіз ЛРС проводили за методиками ДФУ [10] та розробленими нами методами якісного та кількісного визначення стероїдних сапонінів.

Дослідження морфологічних ознак отриманої сировини здійснювали відповідно до вимог статті «Коріння, кореневища, бульби, цибулини, бульбо цибулини» (ДФУ, вид. 1) [10].

При виборі назви нового виду сировини встановлено, що підземні органи рускус колючий складаються з кореневищ і коріння (Рис.2.1). При цьому коріння рускус колючий нечисленні, великі і діаметром можна порівняти з кореневищем. Крім того, аналіз різних частин рослини (кореневищ, коренів, стебел, філокладіївплодів) показав, що найбільша кількість стероїдних сапонінів міститься в кореневищах (3,32%) і коріння (3,19%) рускус колючий (стебла містять 0,84%, філокладії - 0,72%, плоди - 0,22%).

У зв'язку з цим сировину, що вивчається, рускус колючий запропоновано віднести до морфологічної групи «Корневища і коріння - *Rhizomata etradices*».



Рис.2.1 – Підземні органи рускус колючий

На підставі вивчення морфологічних характеристик зразків дослідчених партій складено опис зовнішніх ознак «Рускус кореневищ та коренів».

Сировина повинна являти собою цілісні або розрізані впоперек шматки кореневищ і придаткових коренів з невеликими залишками надземних пагонів. Кореневища зі слідами відмерлих надземних пагонів минулих років, симподіальні з дуже короткими мекдовузлами, одно- двоголові, горизонтальні, довжиною до 150 мм, діаметром до 13 мм. Поверхня кореневищ від світло-сірого до світло-коричневого, на зламі сірувато-білого кольору. Від кореневищ відходять нечисленні, досить великі і довгі корені. Поверхня коренів поздовжньо-зморшкувата, солом'яно-жовтого або жовтувато-бурого кольору, у зламі коріння сірувато-білі завдовжки до 150 мм і до 6 мм завтовшки. На кореневищах є залишки надземних пагонів поточного року вегетації довжиною до 30 мм.

Допоміжні речовини

Етанол (етіловий спирт, вінний спирт, абсолютний спирт) — органічна сполука, представник ряду одноатомних спиртів складу C_2H_5OH . За звичайних умов є безбарвною, легкозаймистою рідиною.

Згідно з Національним стандартом України ДСТУ 4221:2003 етанол — це токсична речовина з наркотичною дією, за ступенем впливу на організм людини належить до четвертого класу небезпечних речовин. Має канцерогенні властивості.

Етанол є активною складовою спиртних напоїв, які зазвичай виготовляються ферментацією вуглеводів. Для промислових потреб етиловий спирт часто синтезують з нафтової та газової сировини каталітичною гідратацією етилену.

Окрім виготовлення харчових продуктів етанол застосовується у великій кількості як паливо, розчинник, антисептик та сировина для отримання інших промислово важливих речовин.

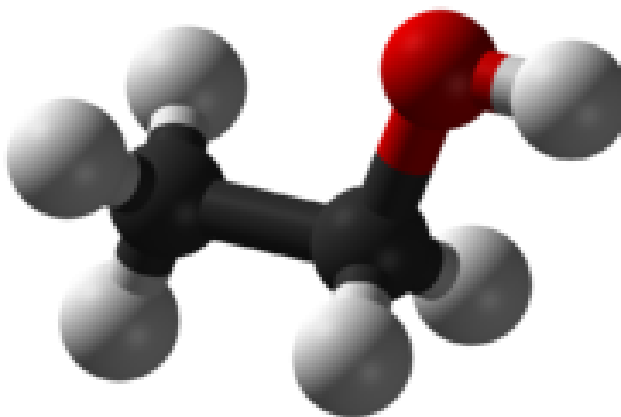


Рис. 2.2 Просторова будова

Очищена вода — дистильована вода, практично не містить домішок (окрім летких) та сторонніх іонів. Отримують перегонкою в спеціальних апаратах — дистилляторах. Не проводить електричний струм.

Карбоксиметилцелюлоза (Carboxymethyl cellulose, КМЦ, целюлозогліколева кислота) — полімер, продукт подальшої

переробки целюлози загального складу $[C_6H_7O_2(OH)_3-x(OCH_2COOH)_x]_n$ (де $x = 0,08—1,5$). У молекулі карбоксиметильна група $(-CH_2-COOH)$ поєднується гідроксильними групами глюкозних мономерів.

Вперше синтезована і запатентована німецьким хіміком Янсенем в 1918 році. На вигляд — світло-бежевий кристалічний порошок.

Застосування

В хімічній, харчовій і медичній промисловості карбоксиметилцелюлоза найчастіше використовуються у формі її натрієвої солі — натрій-карбоксиметилцелюлози (Na-карбоксиметилцелюлоза), водні розчини котрої в'язкі, псевдопластичні, а в деяких сортах — тиксотропічні. Na-карбоксиметилцелюлоза застосовується як пластифікатор, загущувач, ресорбент.

Також як згущувач входить до складу зубної пасти, харчових продуктів (харчова добавка E469, E466), косметики, лаку для волосся, послаблюючих засобів. Застосовується у виробництві силікатної цегли, клеїв (наприклад, клеїв КМЦ і бустилат). Глиняні суспензії Na-карбоксиметилцелюлози використовуються при бурінні. Входить до складу миючих засобів і як наповнювач для акумуляторів холоду. А також може використовуватися як полімер для піноутворювачів, для покращення стійкості піни.

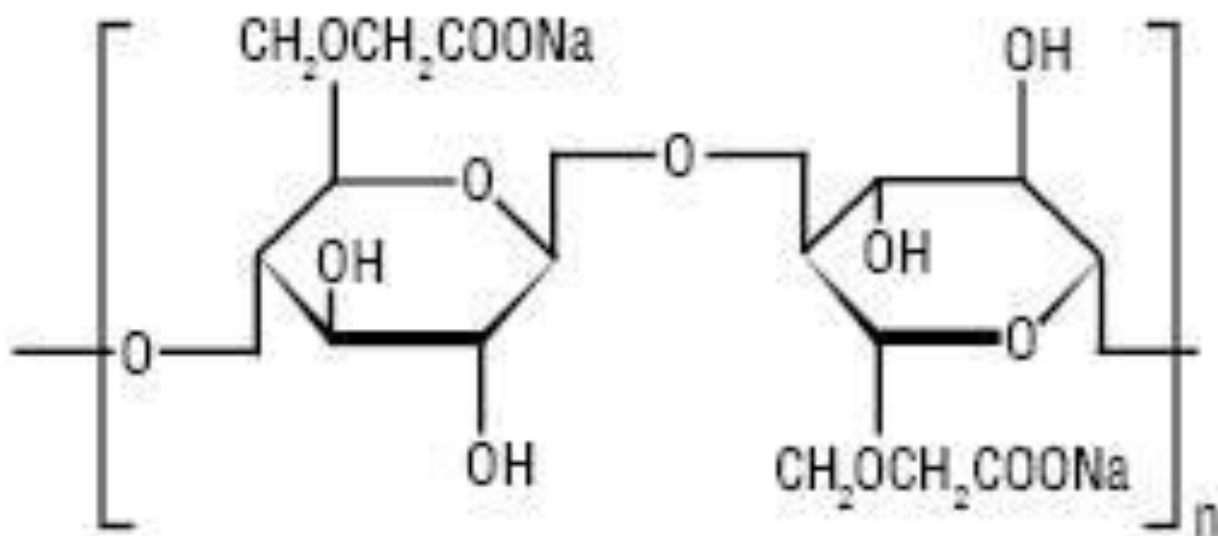


Рис. 2.3 - Структурна формула карбоксиметилцелюлози

Натрію альгінат (натрій альгіновокислий, sodium alginate) є натрієвою сіллю альгінової кислоти, що містить залишки мануринової та гулуринової кислот. Блоки цих кислот чергуються або повторюються у різних комбінаціях. Пропорції та послідовність цих блоків визначають фізико-хімічні властивості конкретного зразка альгінату. Загалом же сполука має унікальні хімічні та фізичні властивості, які роблять її надзвичайно корисною для різноманітних промислових застосувань. Хімічна формула: $(C_6H_7O_6Na)_n$.

Природний полісахарид, який отримують із бурих водоростей. Органічна речовина, котра знайшла широке застосування в різних галузях завдяки своїм унікальним властивостям. Ефективний загусник та гелеутворювач. Незамінний компонент у харчовій, фармацевтичній і косметичній промисловості.

Гліцерін (гліцерол) — триатомний спирт. Це означає, що в молекулі цього спирту три гідроксильні групи приєднані до трьох атомів вуглецю. Хімічна формула — $C_3H_8O_3$, або $C_3H_5(OH)_3$.

Чистий гліцерин являє собою прозору, безбарвну, дуже густу, в'язку, сиропоподібну, без запаху, важчу за воду і неотруйну солодкувату на смак рідину.

2.2 Методи досліджень

2.2.1 Фізико-хімічні методи дослідження.

При виконанні роботи були використані сучасні фізико-хімічні, структурно-механічні, біофармацевтичних, технологічні та біологічні методи досліджень.

Вибір номенклатури числових показників та встановлення їх норм здійснено відповідно до вимог ДФУ. Для стандартизації та контролю якості нового виду цільної лікарської рослинної сировини пропонується використовувати номенклатуру числових показників, прийняту в сучасній нормативній документації на офіційні види лікарської рослинної сировини.

Серед них: втрата в масі при висушуванні; вміст золи загальної; вміст золи, нерозчинної в 10% розчині хлористоводневої кислоти; частинок, що

проходять крізь сито з отворами діаметром 0,5 мм, вміст інших частин рослини, у т.ч. відокремлених під час аналізу; вміст органічної та мінеральної домішки.

Висновки до розділу 2

1. Визначено загальну методологію досліджень щодо розробки нового лікарського засобу з використанням ЛРС.
2. Визначено об'єкт дослідження
3. Підібрано методи та умови проведення фізичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біологічних та фармакологічних досліджень щодо розроблення гелю.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ОТРИМАННЯ СУХОГО ЕКСТРАКТУ РУСКУСУ КОЛЮЧОГО

3.1 Вибір оптимальних параметрів екстракції

Сухі екстракти є одним із найбільш раціональних способів переробки ЛРС, що забезпечують максимальне вилучення діючих речовин та можливість створення стандартизованого фітопрепарату [21]. У зв'язку з цим при розробці протизапального засобу на основі рускусу колючий запропоновано отримання сухого екстракту як субстанції для створення готових форм.

Технологічна схема отримання сухого екстракту рускусу колючий передбачає стадії твердофазної екстракції, упарювання отриманого вилучення, очищення та сушіння концентрованого екстракту. Для визначення оптимальних умов стадії екстракції вивчено вплив екстрагента, температурного режиму, співвідношення сировина екстрагент, часу і кратності екстракції на вихід біологічно активних речовин (БАР). При підборі екстрагента використовували воду та спирт етиловий різної концентрації. Отримані дані представлені у табл. 3.1.

Таблиця 3.1.

Залежність виходу екстрактивних речовин та суми сапонінів у перерахунку
на рускогенін від типу екстрагента

Екстрагент	Екстрактивні речовини, %	сума стероїдних сапонінів у перерахунку на рускогенін, %
Вода очищена	14,95	2,19
25% етанол	18,11	3,22
40% етанолу	21,60	3,39
50% етанолу	21,68	3,48
70% етанол	21,98	3,51

З даних табл. 3.1 слід, що вихід суми екстрактивних речовин та

стероїдних сапонінів зростає зі збільшенням концентрації спирту. Використання води як екстрагента ускладнює фільтрування та упарювання, збільшує тим самим час тривалість технологічного процесу. Застосування спирту в концентрації вище 70% зумовлює вилучення ліпофільних речовин, що погіршують якість екстракту. Найбільш оптимальним є 50 та 70 % спирт. Крім того, проведені фармакологічні дослідження показали, що сухий екстракт, отриманий вилученням 70% спиртом, має найбільш виражену протизапальну активність. Виходячи з цього, як екстрагент обраний 70% спирт етиловий.

Подрібненість сировини дуже впливає на процес екстракції. З отриманих експериментальних даних визначено, що оптимальним ступенем подрібнення сировини є 3 мм (табл. 3.2). Зменшення розміру частинок призводить до утруднення процесу фільтрування, отримання каламутних витягів. Збільшення розміру частинок призводить до зниження виходу БАР.

Таблиця 3.2

Вихід суми екстрактивних речовин та суми стероїдних сапонінів залежно від розміру частинок

Ступінь подрібненості, мм	Вихід суми екстрактивних речовин, %	Вихід суми стероїдних сапонінів у перерахунку на рускогенін, %
1	Не фільтрується	
2	22,72	3,48
3	21,64	3,45
5	20,55	3,08
7	17,26	2,69

Також експериментально було показано, що збільшення температури позитивно впливає на ефективність процесу екстракції, збільшуючи вихід екстрактивних речовин та стероїдних сапонінів (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Вихід екстрактивних речовин та суми стероїдних сапонінів залежно від температури екстракції

Температура екстракції, °C	Вихід суми екстрактивних речовин, %	Вихід суми стероїдних сапонінів у перерахунку на рускогенін, %
20	13,07	1,79
40	19,33	2,95
50	20,85	3,28
60	21,18	3,39
70	21,52	3,45
80	21,86	3,52
90	21,88	3,60

Екстракцію сировини запропоновано проводити при температурі (60 ± 5) °C.

Також дослідним шляхом при одноразовому екстрагуванні підібрано оптимальне співвідношення фаз, відповідне 1:10 (сировина - екстрагент). 3.4).

Таблиця 3.4

Залежність виходу екстрактивних речовин і суми стероїдних сапонінів від співвідношення сировини екстрагенту

Співвідношення сировини та екстрагента	Вихід екстрактивних речовин, %	Вихід суми стероїдних сапонінів у перерахунку на рускогенін
1:8	21,43	3,27
1:10	21,52	3,46
1:12	21,13	3,48
1:15	21,71	3,49

З метою визначення тривалості та кратності екстракції встановлено час досягнення рівноважної концентрації в системі сировина-екстрагент. Для цього до навішування по 5 г подрібненої сировини (3 мм) додають 40% спирт у співвідношенні 1:10 і настоюють протягом 1 години, потім нагрівають на водяній бані при температурі $(60 \pm 5) ^\circ\text{C}$ зі зворотним холодильником протягом 30 хв. , 1 год, 1,5 год, 2 год, 2,5 год.

Після закінчення часу одержання охолоджують до кімнатної температури, фільтрують і визначають вміст суми екстрактивних речовин і стероїдних сапонінів.

Таблиця 3.5

Вихід екстрактивних речовин та суми стероїдних сапонінів

Час екстракції	Вихід екстрактивних речовин, %			Вихід суми стероїдних сапонінів у перерахунку на рускогенін		
	I	II	III	I	II	III
30 хв	19,89	5,96	2,57	2,98	1,08	0,23
1 год	21,08	6,98	2,64	3,28	1,16	0,38
1,5 год	21,47	7,34	2,72	3,42	1,21	0,43
2 год	21,60	7,80	2,94	3,47	1,26	0,44
2,5 год	21,52	7,95	3,10	3,43	1,23	0,46
3 год	21,55	7,93	3,12	3,42	1,24	0,43

Представлені результати свідчать про те, що рівноважний стан при першому, другому, третьому контакті фаз досягається через 2 год. При цьому при першому контакті витяг переходить 60-65% екстрактивних речовин і стероїдних сапонінів, при другому - 20-25% і 8-10% при третьому контакті. Таким чином, триразова екстракція забезпечує виснаження сировини в середньому на 85-95 %.

З метою прискорення екстракційного процесу екстракцію сировини слід вести при постійному перемішуванні, тобто при цьому відбувається оновлення поверхні контактуючих фаз, що призводить до збільшення рушійної сили процесу.

Таким чином, оптимальним є проведення триразової екстракції по 2 год сировини зі ступенем подрібнення 3 мм у співвідношенні 1:10 при використанні екстрагенту 70 % спирту і нагрівання до 60 °С. Всі підібрані оптимальні параметри процесу екстракції були покладені в основу серії балансових завантажень в лабораторних умовах. При цьому внаслідок виникнення утруднень при фільтруванні вилучення ступінь подрібнення сировини збільшили до 5 мм.

3.2 Виклад технологічного процесу отримання сухого екстракту рускус колючий

Технологічна схема виробництва (рис. 3.2) сухого екстракту включає наступні стадії:

Стадія 1. Перегляд та подрібнення рослинного матеріалу

Стадія 2. Одержання готового продукту «Рускус колючого сухий екстракт»

ПМВ 3. Фасування, маркування, упаковка.

Стадія 1 Перегляд та подрібнення рослинної сировини

Рослинна сировина - кореневища і коріння рускус колючий. Перед початком подрібнення перевіряють млин на відсутність у ньому залишків іншої сировини і потім встановлюють сітку діаметром отворів 5 мм. Рослинна сировина - кореневища та коріння рускус колючий, що відповідають вимогам ТУ 9377-170-04868244-2008, подрібнюють до розміру частинок не більше 5 мм. Після подрібнення 0,520 кг кореневищ і коренів рускус колючий, що містять 0,01657 кг суми поліфенольних сполук, одержують 0,500 кг подрібнених кореневищ і коренів рускус колючий, що містять 0,01594 кг суми стероїдних сапоні.

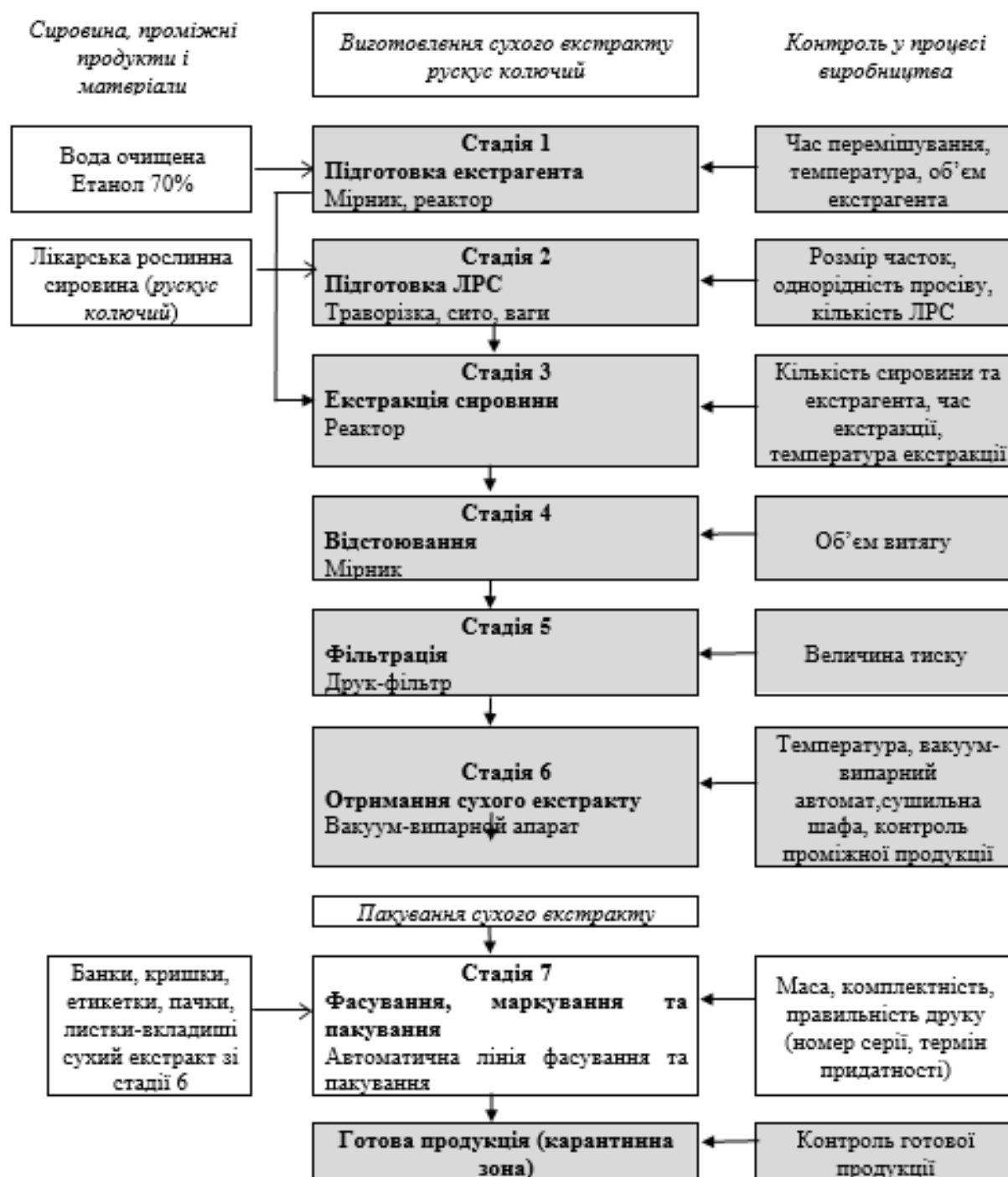


Рис. 3.2 - Технологічна схема виробництва сухого екстракту рускус колючий

Отримання готового продукту

Стадія 2. Приготування 70% спирту етилового та екстракція подрібненої сировини

У збірник за допомогою циліндра вимірюють 3,646 л етилового спирту 96 % (3,500 л 100 %) і 1,486 л води очищеної, перемішують і відбирають пробу отриманого спирту для визначення його міцності на аналіз. Отримують 5 л етилового спирту 70 % (щільність 0,8854 г/см) або 3,500 л 100 %, який використовують для екстракції подрібненої сировини.

Екстракт із подрібнених кореневищ і коренів рускус колючий піддають триразовою екстракцією в колбі, з'єднаній зі зворотним холодильником і мішалкою. Нагрівання реакційної суміші здійснюється за допомогою колбонагрівача з терморегулятором. При початковому веденні процесу екстракцію подрібненої сировини проводять етиловим спиртом 70 %. При наступних завантаженнях на першу екстракцію подають вилучення, отримане при третій екстракції попереднього завантаження з додаванням такої кількості етилового спирту 70%, щоб об'єм екстрагента становив 5 л. 0,5 кг подрібнених кореневищ і коренів рускус колючий завантажують у круглодонну колбу, заливають 5 л екстрагента. Після закінчення завантаження проводять екстракцію при постійному перемішуванні та нагріванні до температури $(60 \pm 5) ^\circ\text{C}$ протягом 2 годин. Після чого витяг фільтрують у збірник, а сировину ще екстрагують двічі аналогічним способом. Шрот потім поміщають у збірку та відправляють у відвал.

Фільтрація екстракту

Фільтрування проводять під вакуумом через гігроскопічний шар вати, що знаходиться між двома аркушами паперу фільтрувальної, поміщеної на перфоровану пластинку воронки Бюхнера в збірник. г/см), 3,620 л - третього (щільність 0,8855 г/см).

Концентрування екстракту

Об'єднаний екстракт порціями переносять у круглодонну колбу, яку з'єднують з роторним випарником 94. об'єму (0,5 л). В результаті упарювання

отримують 0,5 л водного кубового залишку (щільність 1,068 г/см) і 6,38 л відгону спирту етилового 71 % (щільність 0,8852 г/см), Що містить діючі речовини, зливають у збірник. екстракції, фільтрації, упарюванні та зі шротом складають 0,59 л або 28,3 % від завантаженого.

Центрифугування концентрованого екстракту. Концентрований екстракт піддають очищенню від баластових речовин центрифугуванням на центрифугі. Повзають» очищений екстракт (щільність 1,056 г/см) і осад у кількості 0,029 кг, який поміщають у контейнер і відправляють у відвал. Очищений екстракт зливають у збірник і передають далі.

Сушіння очищеного концентрованого екстракту.

Очищений концентрований екстракт розливають приблизно порівну в три випарювальні чашки і поміщають в шафу. Сушіння екстракту проводять при температурі $(60 \pm 5) ^\circ\text{C}$. Отримують 0,076г сухого екстракту.

Подрібнення сухого екстракту

Сухий екстракт подрібнюють за допомогою ступки та маточка і просівають через капронове сито.

ПМВ 3. Фасування та пакування рускус колючий сухий екстракт. Отриманий готовий продукт - рускус колючий екстракт сухий після аналізу на відповідність ТУ 9377-170-04868244-2008 розфасовують по 100 г в банки помаранчевого скла типу БВ-100 БВ-2000-90-ОС-1 за ОСТ 64-2-71-80. Упаковку, маркування здійснюють відповідно до рекомендацій НД.

Готову продукцію поміщають у ексикатор. Зберігати рускус колючий сухий екстракт необхідно в сухому, захищеному від світла місці, при температурі не вище $20 ^\circ\text{C}$.

3.3 Вивчення фізичних властивостей сухого екстракту

Готовий продукт - рускус колючий сухий екстракт являє собою аморфний порошок коричневого кольору зі специфічним запахом. Гігроскопічний. Комкується. З метою характеристика сухого екстракту рускус колючий як технологічної субстанції вивчено його технологічні властивості:

насипна маса при вільному падінні 0,61 г/см, насипна маса при ущільненні 0,83 г/см. сипкість - 1,89 г/с. Кут природного укосу 37 °. (Табл. 3.6).

3.4 Розробка рецептури гелю з сухим екстрактом рускус колючий для лікування варикозу

Початковим етапом розробки рецептури є вибір концентрацій кожного з інгредієнтів для отримання гелю та одночасна оцінка їх фізико-хімічної сумісності та реологічних властивостей.

Як основи для гелів використовувалися Na-КМЦ, альгінат натрію. Роль пластифікатора виконував гліцерин, який перешкоджає висиханню отриманих гелів. За даними деяких досліджень, його концентрація повинна бути в межах 10-20% [12]. Вода очищена була розчинником консервантів, екстрактів і сполучним компонентом. Ми використовували 2 види консервантів (Гермаль 115 та Гермаль плюс) у діапазоні концентрацій від 0,1% до 0,5%. Концентрація сухого екстракту становила 2%.

При розробці та дослідженні лікарської форми гелі використовувалися допоміжні речовини, що дозволені до медичного застосування та відповідають вимогам НД:

- основи для гелів - Na-КМЦ, альгінат натрію;
- пластифікатор – гліцерин;
- консерванти - Гермаль 15 та Гермаль плюс;
- вода очищена.

Отримані гелі оцінювали за органолептичними властивостями, однорідністю, консистенцією, реологічними властивостями (в'язкості, пластичності, плинності), фізико-хімічної сумісності та взаємної розчинності компонентів.

Склад дослідних зразків та результати проведених досліджень наведено у таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Результати дослідження органолептичних властивостей та pH зразків

№ з/П	Склад основи гелів	Вміст компонентів, г	Органолептичні властивості зразків	pH зразку
1	2	3	4	5
1	Натрію альгінат Вода очищена	3,0 до 100,0	Гель світло коричневого кольору, має приємний запах. Має реологічні параметри - хорошу плинність, пластичність, не містить бульбашок повітря. Легкий при виготовленні та нанесенні	6,2±0,1
2	Na-КМЦ Вода очищена	3,0 до 100,0	Гель світло коричневого кольору, з приємним запахом, добре намазуються, має хорошу плинність, пластичність, не містить бульбашок повітря.	6,3±0,1
3	Na-КМЦ Вода очищена	3,5 до 100,0	Гель світло коричневого кольору, з приємним запахом, добре намазуються, має хорошу плинність, пластичність, не містить бульбашок повітря.	6,5±0,1

Таким чином, на початковому етапі досліджень композицій гідрофільного характеру за органолептичними, фізико-хімічними характеристиками було відібрано 3% і 3,5% гелі Na-КМЦ, 3% гелі альгінату натрію, які згодом вивчалися (зразки №1,2,3).

Ці гелі однорідні, екстракт легко і рівномірно розподіляються в даних основах, мають приємний колір і запах, не комкуються, без бульбашок повітря, мають хорошу плинність, легко намазуються, при зберіганні не спостерігалось розшаровування і затвердіння гелів. На основі цього вибрані склади можна вважати найкращими за вище описаними критеріями оцінки.

Одним з чинником при виготовленні гелів є ступінь втрати вологи. На основі даних літератури у якості вологоутримувача було обрано гліцерин в концентрації 20%.

Визначення в'язкості гелів визначалася на віскозиметрі, модель Брукфілда. Гелі на основі альгінату натрію мають помірну в'язкість. Гелі на основі Na-КМЦ мають менш виражену в'язкість.

Зовнішній вигляд, колір, гомогенність і рН гелів визначають візуально за допомогою цифрового рН-метра. Результати вимірювань показали, що значення рН гелів становить від 6,2 до 6,4.

На основі літературних даних встановлено, що найкращим є консервант Гермаль плюс у концентрації 0,5%.

Визначення терміну придатності гелів визначали шляхом «прискореного старіння». Гелі стабільні протягом терміну, еквівалентного 2 років зберігання при температурі не вище 25°C. В результаті проведених досліджень гелів на основі сухого екстракту рускус колючий нами запропоновані такі показники якості: зовнішній вигляд, колір, запах, однорідність, рН водної витяжки.

Було проведено реологічні дослідження та визначено в'язкість дослідних зразків.

Показники в'язкості зразків гелів з різним
вмістом альгінату натрію, та Na-КМЦ

Зразок	В'язкість (сП) (середнє значення $\pm$ SD)
№1 2% альгінат натрію	$190,8 \pm 0,06$
№2 3% альгінат натрію	$223,7 \pm 0,07$
№3 3,5% альгінат натрію	$300,6 \pm 0,01$
№4 2% Na-КМЦ	$200,8 \pm 0,10$
№5 3% Na-КМЦ	$257,5 \pm 0,10$
№6 3,5% Na-КМЦ	$298,3 \pm 0,05$

За результатами проведених досліджень для подальшої роботи були обрані зразки №2 та №5. На рисунку 3.3 наведено реограми плинущ дослідних зразків. Дослідження проводили при температурі 20°C

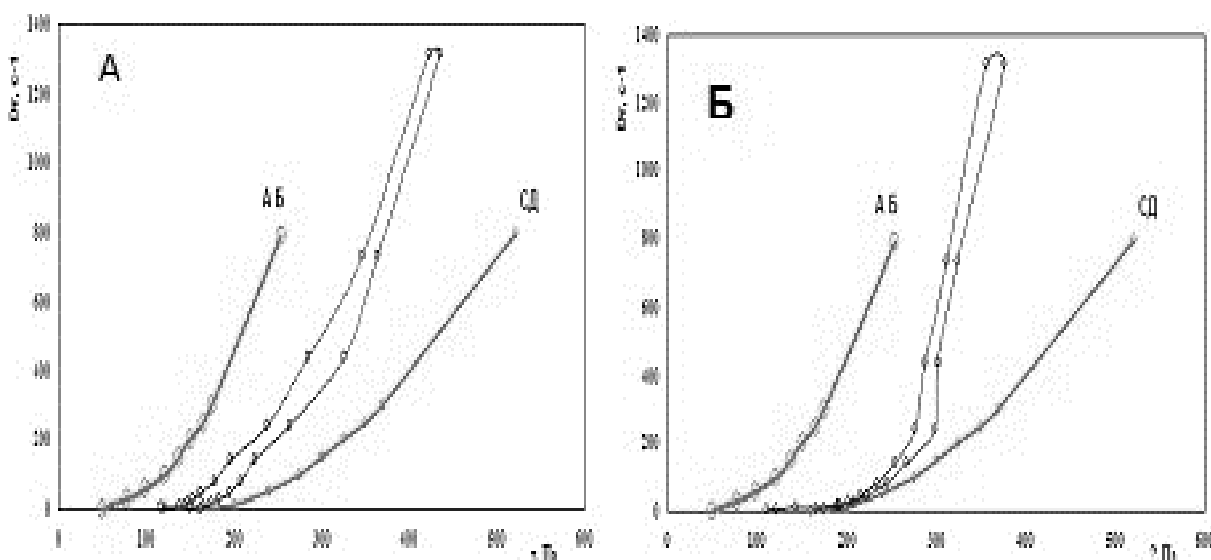


Рис. 3.3. Реограми плинущ дослідних зразків з концентрацією з альгінат натрію– 3% (А), та Na-КМЦ (Б) – 3%.

АБ і СД – межі реологічного оптимуму консистенції

Встановлено, що реограма дослідного зразку з вмістом гелеутворювача альгінат натрію 3% суттєво не відрізняється від реограми зразку із вмістом Na-КМЦ 3 %. Тому для подальших досліджень обрано гелеутворювач альгінат

натрію 3% завдяки своїм перевагам (ефективний загусник та гелеутворювач, незамінний компонент у косметичній промисловості).

Таким чином, на підставі проведених досліджень, встановлено оптимальний склад гелю:

СКЛАД ГЕЛЮ:

сухий екстракт рускус колючий – 2,0;

альгілату натрію – 3,0;

гермаль плюс – 0,5;

гліцерин – 20,0;

вода очищена – до 100,0

Технологічна схема виробництва гелю з екстрактом сухим рускус колючий наведена на рисунку 3.4



Рис. 3.4. Технологічна схема виробництва гелю з екстрактом сухим рускус колючий

Висновки до розділу 3

1. Підібрано економічно виправдані умови екстракції БАР із рослинної сировини.
2. Розроблено принципову схему отримання сухого екстракту з кореневищ і коренів рускус колючий, що забезпечує максимальний вихід екстрактивних речовин і комплексу БАР.
3. Вивчено фізичні властивості сухого екстракту рускус колючий
4. Підібрано оптимальні параметри екстракції.
5. Розроблено рецептуру гелю з сухим екстрактом рускус колючий для лікування варикозу.

ВИСНОВКИ

1. Вперше проведено фармакотехнологічне вивчення кореневищ та коренів рускус колючий. Встановлено числові показники, діагностично значущі ознаки, надано якісну та кількісну характеристику діючих речовин у сировині.
2. Із застосуванням різних фізико-хімічних методів аналізу підтверджено наявність у підземних органах рускус колючий стероїдних сапонінів, фенольних сполук, вільних цукрів, органічних кислот, амінокислот, мікро- та макроелементів.
3. Визначено основні параметри екстракції БАР із рослинної сировини, що дозволяють отримати готовий продукт зі стабільними показниками якості, на підставі чого розроблено раціональну схему отримання сухого екстракту.
4. Розроблено рецептуру гелю з сухим екстрактом рускус колючий для лікування варикозу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бавикіна М. Л., Вишневська Л. І. Дослідження антимікробної активності консервантів з метою розробки вагінального гелю. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2016. № 1. С. 8–13.
2. Варанкіна О. О. Підбір умов екстрагування біологічно активних речовин з коренів та кореневищ. *Химия, Био- и Нанотехнологии, экология и экономика в пищевой и косметической промышленности* : сб. материалов III Междунар. науч.-практ. конф., м. Харків, 15–16 жовт. 2015 р. Харків : ХНАДУ, 2015. С. 233–235.
3. Вишневська Л. І., Шмалько О. О., Солдатов Д. П. Дослідження з розробки багатокомпонентного екстракту урохолуму сухого та його фармакотехнологічних показників. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2019. № 2(58). С. 16–21.
4. Вонс Б. В., Чубка М. Б. Доцільність створення нового лікарського засобу для місцевого лікування опіків. *Наука та сучасне фармацевтичне виробництво* : матеріали V наук.-практ. конф. школи молодих науковців ПАТ «Фармак», м. Київ, 19 жовт. 2017 р. Київ, 2017. С. 17–18.
5. Вонс Б. В., Чубка М. Б., Грошовий Т. А. Порівняльне дослідження асортименту лікарських засобів для місцевого лікування опіків, зареєстрованих на фармацевтичному ринку України та Франції : матеріали VII міжнар. наук.-практ. дистанційна конф., м. Харків, 21 берез. 2019 р. / редкол. В. В. Малий та ін. Харків : НФаУ, 2019. С. 240.
6. Горлачова В. І., Вишневська Л. І. Дослідження ефективності антимікробних консервантів з метою удосконалення складу лікарського косметичного засобу протизапальної дії. *Біофармацевтичний журнал*. 2016. № 1(42). С. 16–20.
7. Григорчук О. Ю., Тихонов О. І., Грошовий Т. А. Вибір допоміжних речовин із метою одержання таблеток на основі густих екстрактів валеріани та хмелю. *Фармаком*. 2003. № 3. С. 1–5.
8. Гудзь Н. І., Шанайда М. І., Дармограй Р. Є. Шавлія лікарська (*Salvia*

officinalis L.): перспективи використання сировини як джерела рослинних препаратів антиоксидантної та антимікробної дії. *News of pharmacy*. 2020. № 2 (100). С. 11–19.

9. Давтян Л. Л., Ващук В. А., Поліщук Ю. П. Реологічні дослідження як основа технологічного процесу у разі створення нового лікарського засобу. *Фармацевтичний журнал*. 2013. № 4. С. 54–58.

10. Державна Фармакопея України / ДП «Науковий–експертний фармакопейний центр». 1–е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2001. 526 с.

11. Державні санітарні правила і норми безпеки продукції парфумерно–косметичної промисловості : Постанова головного державного санітарного лікаря України від 01.07.1999 р. № 27 / Державна санітарно–епідеміологічна служба. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0027588-99/print> (дата звернення: 22.10.2024).

12. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармацевт. навч. закл. / О. А. Рубан та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.

13. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у лікарських засобах, зареєстрованих на території України / О. І. Лукашів та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 3. С. 50–54.

14. ДСТУ 4765:2007. Креми косметичні. Загальні технічні умови. Офіц. вид. ; чинний від 2009–01–01. Київ : Держспоживстандарт України, 2008. 7 с. URL: http://ksv.do.am/GOST/DSTY_ALL/DSTY3/dsty_4765-2007.pdf (дата звернення: 22.10.2024).

15. Загальна рецептура. Фармакологія лікарських засобів, які впливають на вегетативну та центральну нервову систему : навч.–метод. посіб. / В. П. Бобрук та ін. Вінниця : Нілан ЛТД, 2014. 446 с.

16. Залигіна Є. В., Подплетня О. А. Скринінгове дослідження противиразкової активності густих екстрактів з незрілих плодів горіха волоського. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2016. № 6(51). С. 47–52.

17. Зарівна Н. О., Грошовий Т. А., Вронська Л. В. Вибір допоміжних речовин для отримання твердих капсул з густим екстрактом чебрецю повзучого. *Фармацевтичний часопис*. 2012. № 4. С. 43–46.
18. Застосування 40 % спиртового витягу з листя або кореня лопуха великого як противиразкового засобу : пат. 56056 Україна. № и 201006985 ; заяв. 07.06.2010 ; опубл. 27.12.2010, Бюл. № 24.
19. Казакова В. С., Кран О. С. Розробка складу косметичного засобу по догляду за чутливою шкірою. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : зб. наук. пр. Харків : НФаУ, 2017. Вип. 2. С. 104–108.
20. Качан Р. В., Андрєєва О. А. Якість косметичних засобів на українському ринку. *Вісник КНУТД*. 2011. № 3. С. 58–61.
21. Кран О. С., Башура О. Г., Баранова І. І. Створення комбінованого гелю для лікування ран у другій фазі ранового процесу. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2015. № 4. С. 33–41.
22. Мансурова А. В., Пилипенко Т. М. Зволожувачі у складі композиційних систем. *Динаміка, рух та розвиток сучасної науки* : матеріали І Міжнар. студент. наук. конф. Луцьк : Молодіжна наукова ліга, 2021. Т. 2. С. 46–47.
23. Павлюк Б. В., Лукашів О. Я, Покришко О. В., Чубка М. Б. Дослідження антимікробної активності консервантів з метою розробки складу комбінованого гелю для місцевого лікування опіків. *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 3. С. 35–42.
24. Пелех І. Р., Білоус С. Б. Сучасні підходи до застосування емульгаторів та консервантів у складі дерматологічних лікарських засобів. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 3. С. 52– 57.
25. Рослини з протимікробними властивостями / Н. Є. Стадницька та ін. *Вісник Національного університету «Львівська політехніка»: Хімія, технологія речовин та їх застосування*. 2011. № 700. С. 111–116.
26. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна та ін. Харків : Друкарня Мадрид, 2016. 580 с.
27. Фармакогнозія : базовий підруч. для студентів вищ. фармацевт. навч.

- закл. (фармацевт. ф–тів) IV рівня акредитації / В. С. Кисличенко та ін. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2015. 736 с.
28. Фармакопея України. 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
29. Шрам Н. А., Мошці В. Ф., Дмитрієвський Д. І. Дослідження стабільності та визначення умов зберігання і терміну придатності мазі «Естан». *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 2. С. 59–63.
30. Шульга Л. І., Безкровна К. С., Файзуллін О. В. Науковометодичні підходи до вибору рослинних об'єктів при розробці фітопрепаратів для гастроентерології : метод. рек. Харків : НФаУ, 2019. 48 с.
31. Photoprotective potential of lycopene, pcarotene, vitamin E, vitamin C and carnosic acid in UVA-irradiated human skin fibroblasts / E. A. Offord et al. *Free Radical Biol. and Med.* 2002. Vol. 32, № 12. P. 1293–1313.
32. Вибір допоміжних речовин для отримання твердої лікарської форми Уролесану / М. Б. Чубка та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2010. Т. 23, № 2. С. 46–49.
33. Santos-Gomes P. S., Fernandes-Ferreira M. Organ and seasondependent variation in the essential oil composition of *Salvia officinalis* L. cultivated at two different sites. *J. Agr. Food*. 2001. Vol. 49, № 6. P. 2908–2916.