

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра аптечної технології ліків

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«РОЗРОБЛЕННЯ АДАПТОГЕННОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА
ОСНОВІ РОСЛИННОЇ КОМПОЗИЦІЇ»**

Виконавши: здобувач вищої освіти групи
226Фм19(5,5з)-01б

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Шадід АМІН

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри аптечної
технології ліків, к.фарм.н., доцент

Михайло МАРЧЕНКО

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
промислової технології ліків та косметичних засобів,
к.фарм.н., доцент

Євген БЕЗРУКАВИЙ

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена розробленню адаптогенного лікарського засобу на основі рослинної композиції. Робота містить вступ, огляд літератури, експериментальна частина, висновки, перелік використаних джерел, додатки, викладена на 43 сторінках. Робота ілюстрована 12 таблицями, 1 рисунком. Список літератури містить 33 джерела літератури.

Ключові слова: антиоксиданти, екстракт рідкий, лікарська рослинна сировина, кореневища та коріння оману високого, коріння солодки голої, плоди глоду, плоди шипшини, плоди ялівцю, плоди яблуні ягідної, трава чебрецю повзучого, кореневища імбиру, плоди кардамону, показники якості.

ANNOTATION

The qualification work is devoted to the development of an adaptogenic medicinal product based on a herbal composition. The work contains an introduction, a literature review, an experimental part, conclusions, a list of sources used, appendices, and is presented on 43 pages. The work is illustrated with 12 tables and 1 figure. The list of references contains 33 sources of literature.

Keywords: antioxidants, liquid extract, medicinal plant raw materials, rhizomes and roots of elecampane, licorice roots, hawthorn fruits, rose hips, juniper fruits, apple berry fruits, creeping thyme herb, ginger rhizomes, cardamom fruits, quality indicators.

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	8
1.1 Сучасне розуміння етіології та патогенезу хвороби та здоров'я.	8
1.2 Адаптогени за принципом фармакологічного регулювання адаптаційної системи організму.	10
1.3 Лікарські адаптогени рослинного походження.	14
1.4 Роль біологічно активних речовин у адаптивних процесах.	18
1.5 Вибір оптимальної композиції лікарських рослин.	22
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	25
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	26
2.1. Характеристика об'єктів дослідження	26
2.2 Методи дослідження.....	26
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	28
РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРЕМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	29
3.1. Розробка способу отримання екстракту рідкого	29
3.2. Аналіз лікарської рослинної сировини, що входить в екстракт рідкий	29
3.3 Вибір оптимального співвідношення інгредієнтів	36
3.4 Підбір оптимальних умов екстрагування ЛРС	37
3.5 Розробка технологічної схеми отриманняекстракту рідкого	40
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	42
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	43
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	44
ДОДАТКИ.....	48

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АКМ - активовані кисневі метаболіти

БАР - біологічно активна речовина

ДФУ - Державна фармакопея України

ЛЗ - лікарський засіб

ЛП - лікарський препарат

ЛРС - лікарська рослинна сировина

МОЗ - Міністерство Охорони Здоров'я

НД - нормативна документація

РЛЗ - рослинний лікарський засіб

НФаУ - Національний фармацевтичний університет

ВСТУП

Актуальність теми. Проблема збереження здоров'я та збільшення тривалості життя людини завжди була і продовжує залишатися однією з найважливіших та актуальних у медицині проблем. В останні роки спостерігається значне зниження показників рівня здоров'я та зростання захворюваності населення внаслідок низки об'єктивних причин, серед яких велике значення має погіршення екологічної обстановки, інтенсифікація ритму життя, зниження соціальної захищеності широких верств населення.

В результаті все зростаючого еколого-соціального пресингу відзначається істотне зниження резистентності організму, пов'язане з ослабленням детоксикацій, імунних та інших адаптаційно-приспосувальних механізмів організму.

Стимулюючі, тонізуючі, загальнозміцнюючі препарати повинні бути ефективними, доступними, нешкідливими, мати зручну схему застосування. Цим вимогам відповідають багатокomпонентні лікарські засоби рослинного походження (збирання та екстракційні препарати).

Одним із найважливіших факторів, що визначають стан здоров'я населення, є раціональне харчування. З погіршенням екологічної обстановки пов'язане забруднення харчових продуктів радіонуклідами, токсичними елементами, нітро сполуками, пестицидами, антибіотиками тощо, що, зрештою, призводить до забруднення внутрішнього середовища організму з усіма негативними наслідками. В основі раціонального харчування лежить принцип збалансованості продуктів, що вживаються.

Збалансоване харчування є як необхідним фактором підтримки нормальної життєдіяльності здорового організму та запобігання хронічним захворюванням, так і складовим елементом комплексної терапії при різних патологічних станах. В останні десятиліття відбулися значні зміни як і кількість споживаної їжі, що призвело до недостатнього надходження в організм біологічно активних речовин. Крім того, продукти стали настільки

дорого коштувати, що дуже багато хто не в змозі дозволити собі харчуватися повноцінно.

Одним із найважливіших способів вирішення проблеми незбалансованості харчування є додаткове вживання достатньої кількості біологічно активних речовин, тобто біологічно активних добавок до їжі (БАД).

Тому розробка та впровадження нових, ефективних вітчизняних адаптогенних лікарських засобів та біологічно активних добавок до їжі є актуальним завданням сучасної фармацевтичної та медичної науки.

При розробці лікарських рослинних препаратів основна увага приділяється раціональному використанню природних ресурсів, зокрема вивченню місцевих видів рослинної сировини, використанню досвіду народної та традиційної медицини України.

Мета та завдання дослідження. Метою кваліфікаційної роботи є отримання та стандартизація лікарського засобу у вигляді екстракту рідкого, що має адаптогенну дію. Для досягнення зазначеної мети необхідно було вирішити такі основні завдання:

- підібрати склад багатокomпонентних рослинних композицій для розробки препарату адаптогенної дії у вигляді рідкого екстракту;
- експериментально підтвердити наявність основних груп біологічно активних речовин (БАР) та розробити методики їх ідентифікації та визначення кількісного вмісту в екстракті рідкому;
- розробити раціональну технологію отримання рідкого екстракту на основі ЛРС.

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

Об'єкти дослідження. Об'єктом дослідження є лікарська рослинна сировина та рідкий екстракт виготовлений на її основі.

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

Апробація результатів дослідження та публікації. Матеріали кваліфікаційної роботи використані при написанні тез, які були опубліковані у 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 43 сторінках. Робота ілюстрована 12 таблицями, 1 рисунком. Список літератури містить 33 джерела літератури.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Сучасне розуміння етіології та патогенезу хвороби та здоров'я.

Здоров'я та хвороба є дві основні форми життя. Стан хвороби та здоров'я можуть багато разів змінювати один одного протягом індивідуального життя людини.

Для розуміння сутності хвороби важливо визначити, що таке нормальне, здорове життя (норма чи здоров'я) за межами якого виникає хвороба. Існують різні погляди на ставлення цих понять. У той же час ці поняття тісно пов'язані один з одним.

Проблема індивідуальної реактивності здорової та хворої людини займає центральне місце в медицині. Встановлено безліч індивідуальних відмінностей у будові, хімічному складі, обміні речовин та енергії, функціонуванні органів та систем у здорової та хворої людини. Тому висновок лікаря «здоровий» ставиться певною мірою завжди умовно. Добре відомо, що існування будь-якого живого організму можливе лише за умови роботи багатьох пристосувань, що підтримують нерівноважний стан клітин, тканин та організму в цілому з навколишнім середовищем. Це, наприклад, робота численних «насосів» клітин, це міцність (надійність) будови органів та тканин скелета, м'язів, зв'язок та інших тканин, їхня стійкість до різних ушкоджень. Це робота різних систем (рефлекторна діяльність нервової системи, що розпізнає діяльність імунної системи) «нагляду» за цілістю та неушкодженістю організму в середовищі. Ушкодження цих систем призводять до порушень їх функцій, захворювання, хвороби.

ВООЗ запропоновано визначення здоров'я, за яким: «Здоров'я — це стан повного фізичного, духовного та соціального добробуту, а не лише відсутність хвороб чи фізичних дефектів».

З питання про природу та сутність хвороби, її ставлення до здоров'я, про біологічні та соціальні аспекти хвороби написано дуже багато. Визначення хвороби пропонувалися філософами, натуралістами, медиками,

письменниками та людьми найрізноманітніших спеціальностей протягом усієї історії розвитку людської культури.

Розуміння сутності хвороби знайшло своє відображення у структурі слів, що виражають поняття «хвороба». Слово «хвороба» у російській походить від слова «біль». Найбільш загальним смисловим поняттям «хвороба» чи не всіма мовами світу є вираження її шкоди, незручності, тяжкості загального стану хворої людини, відчуття болю і слабкості, нездатності до праці та спокійного життя.

Первинним та основним процесом у розвитку кожної хвороби є пошкодження, руйнування, дезорганізація структур та функцій хворого організму. Усі реактивні, захисні, компенсаторні, пристосувальні процеси - завжди вторинні, розвиваються за пошкодженням тим чи іншим хвороботворним впливом на організм.

Резюмуючи вище сказане, можна дати таке визначення: хвороба - це складна загальна реакція організму на шкідливу дію факторів зовнішнього середовища; це якісно новий життєвий процес, що супроводжується структурними, метаболічними і функціональними змінами руйнівного та пристосувального характеру в органах і тканинах, що призводять до зниження пристосовуваності організму до умов зовнішнього середовища, що безперервно змінюються, і обмеження працездатності.

Причиною хвороби називають той фактор (головний етіологічний, що виробляє, специфічний), який викликає захворювання та повідомляє йому специфічні риси.

Розрізняють причини хвороб зовнішні та внутрішні. До зовнішніх причин належать механічні, фізичні, хімічні, біологічні та соціальні фактори; до внутрішніх – спадковість, конституція, вік, стать. Формування внутрішніх причин у процесі еволюції складається також у тісній взаємодії із зовнішнім середовищем. Тому назва «внутрішні причини» хвороб до певної міри умовна.

На відміну від причинного фактора умови виникнення хвороби не є обов'язковими для розвитку захворювання. Зміни в організмі, що виникають у

відповідь на вплив головного етіологічного фактора, є патогенетичним фактором хвороби. Патогенез захворювання починається з будь-якого первинного ушкодження.

У розвитку хвороб та патологічних процесів надзвичайно важливо визначити основну, головну ланку в ланцюзі виникаючих в організмі порушень - зміна, що визначає розвиток інших етапів хвороби. Усунення основної ланки патогенезу, що призводить до одужання організму. Без встановлення основної ланки патогенезу неможливе проведення патогенетичної терапії - комплексу заходів, спрямованих на переривання ланцюга причинно-наслідкових відносин між різними структурними, метаболічними та функціональними порушеннями, що виникають в організмі, внаслідок впливу головного етіологічного фактора шляхом усунення основної ланки патогенезу.

Основні принципи фармакотерапії - лікування, усунення загострення, профілактика захворювання або надання симптоматичної допомоги. Відповідно виділяють такі різновиди фармакотерапії:

1. Етіотропна (усунення причин захворювання).
2. Патогенетична (що впливає патогенез захворювання, механізм його розвитку). Її різновид - замісна фармакотерапія (компенсація нестачі в організмі життєво важливих речовин).
3. Симптоматична (усунення окремих синдромів чи симптомів захворювання).
4. Профілактична (попередження розвитку гострого процесу чи загострення хронічного).
5. Загальнозміцнююча (відновлення порушених ланок адаптаційної системи організму) [9].

1.2 Адаптогени за принципом фармакологічного регулювання адаптаційної системи організму.

Однією з важливих проблем сучасної медицини є вивчення закономірностей процесу адаптації до різних несприятливих факторів

довкілля та принципів регулювання цих процесів [7, 13]. В даний час існує значна кількість засобів, здатних стимулювати захисні сили організму і тим самим підвищувати його працездатність та опір до несприятливих факторів зовнішнього середовища. Внаслідок їх дії активізуються функції органів та систем. Цей ефект може досягатися за допомогою стимуляторів - допінгів, так і тонізуючих засобів. Однак дія цих двох груп речовин на процеси клітинного обміну суттєво по-різному.

Ефект стимуляторів – допінгів реалізується внаслідок збудження певних структур центральної нервової системи (ЦНС), які, своєю чергою, активують метаболічні процеси катаболізму – розпаду ендогенних субстратів. Така спрямованість процесів призводить до виснаження резервних ресурсів організму і може тривати тривалий час без шкоди йому.

Виникає стан часто виборчої мобілізації певних захисних механізмів. [24, 25]. Цю групу речовин відносять до психоаналептикам. Інша картина характерна при використанні тонізуючих речовин. місця метаболізму, попереджають порушення енергетичних та пластичних (біологічних) процесів у тканинах. Вони здатні тривалий час підтримувати в екстремальних умовах сталість внутрішнього середовища, що є, згідно з загальноприйнятими уявленнями, обов'язковою умовою існування здорового організму.

Здатність цих речовин активізувати захисні сили організму і тим самим підвищувати його резистентність до екстремальних агентів дало підставу виділити їх у особливу групу – "адаптогени" [10,13,14,15,16].

У той же час за класифікацією Бобкова, Виноградова виділяють групу ноотропів та психоенергізаторів, які відновлюють операторську діяльність та фізичну працездатність організму шляхом покращення широкого кола обмінних процесів [21]. У цьому нормалізується порушений при інтенсивних навантаженнях енергетичний баланс. Обов'язковою умовою прийому цих засобів є можливість тривалого застосування (протягом 1 - 2 тижнів і більше) і відсутність порушень сну.

До цієї групи препаратів наближаються так звані актопротектори, які також зберігають фізичну працездатність та операторську діяльність в ускладнених умовах (дефіцит кисню, надлишок вуглекислого газу, висока температура середовища, підвищений тиск кисню та ін.). Первинним у дії подібних засобів має бути позитивний вплив на енергетичний обмін із подальшим відновленням порушень координації інших видів клітинного обміну [24, 25].

Наступна група препаратів поєднує енергодаючі сполуки та субстрати, а також вітаміни та коферменти, які забезпечують більш ефективний перебіг реакцій енергетичного обміну.

Наведена класифікація дуже відносна і не позбавлена недоліків, але вона дає уявлення про лікарські засоби, що використовуються в даний час з метою підвищення розумової та фізичної працездатності. У зв'язку з цим слід зазначити, що зазначені засоби призначені, в основному, для застосування в умовах зниження адаптаційних можливостей організму під впливом різноманітних екстремальних факторів навколишнього середовища (фізичних, хімічних, біологічних) та психоемоційних.

В даний час поняття про адаптацію як про пристосування організму до зовнішнього середовища або до змін, що відбуваються в самому організмі, широко використовується в біології та медицині. Відомо, що існує генотипна адаптація, внаслідок якої на основі спадкової мінливості, мутацій та природного відбору сформувалися сучасні види тварин та рослин. Комплекс видових спадкових ознак стає вихідним пунктом наступного етапу адаптації - фенотипічної адаптації, що формується в ході індивідуального життя організму, в результаті якої він набуває стійкості до певного фактора зовнішнього середовища (або кількох факторів) і таким чином отримує можливість жити в умовах, що раніше не сумісні з життям, вирішувати завдання, які раніше не вирішуються [11].

Відомо, що у розвитку фенотипічної адаптації простежуються два етапи: початковий етап термінової, але недосконалої адаптації та наступний етап

досконалої, довготривалої адаптації. Довготривалий етап адаптації виникає поступово, внаслідок тривалого чи багаторазового на організм екстремальних чинників довкілля. По суті, він розвивається на основі багаторазової реалізації термінової адаптації і характеризується тим, що в результаті поступового кількісного накопичення якихось змін організм набуває нової якості - з неадаптованого перетворюється на адаптований.

При цьому необхідно мати на увазі, що стани стресу різного ступеня і тривалості виникають, коли умови середовища, що змінюються, пред'являють організму певні вимоги, ставлять перед ним завдання, вирішення яких вимагає мобілізації внутрішніх резервів, напруги систем регуляції. Отже, стрес (чи загальний адаптаційний синдром) [16] — це необхідна ланка неспецифічної реактивності організму, елемент та етап його адаптацію умов життя, тобто. фактор збереження гомеостазу. Понад те, періодичний вплив на організм агентів помірної сили та тривалості, є знайомими, звичними чинниками довкілля, активує і тренує відповідні функціональні системи організму, зумовлює збільшення кількості і працездатності функціональних одиниць клітини, органу, тобто. зрештою підвищує адаптаційні можливості організму [3, 4, 11]. При зустрічі організму з екстремальними агентами виникає надзвичайна ситуація, що потребує максимальної напруги не лише окремих органів, безпосередньо залучених до реакції, а й усього організму загалом. Така ситуація, що вимагає мобілізації всіх резервів, перемикає життєдіяльності основних систем життєзабезпечення та пов'язана з певними деструктивними змінами в біологічних системах (так звана «ціна адаптації»), супроводжує різноманітні форми патології та визначається як «дистрес» [16]. Кожен діючий на організм фактор середовища викликає специфічну реакцію, адекватну силі і якості подразнення, але в будь-якій такій реакції обов'язково присутній неспецифічний компонент, що характеризує стан напруги як таке, ступінь активації систем підтримки гомеостазу. Саме цей неспецифічний компонент фізіологічних та патологічних реакцій організму і характеризується як стрес [3].

Необхідно підкреслити, однак, що адаптогени при всій своїй позитивній дії на організм не замінюють собою процес тренування і загартовування, але можуть істотно підвищити їх ефективність, а також дозволяють уникнути несприятливих наслідків перетренування [17].

1.3 Лікарські адаптогени рослинного походження.

Лікарські засоби рослинного походження займають гідне місце в терапії та профілактиці багатьох захворювань.

Серед величезної кількості рослин (близько 21 тис. видів) є деякі види, які стоять окремо. Відмінна риса цієї групи рослин полягає в їх здатності надавати потужну загальнозміцнюючу (адаптогенну) дію. У цьому відновлюються порушені ланки адаптаційної системи організму. Ці лікарські рослини поєднані під загальною назвою "адаптогенів". Термін "адаптоген" є похідним від слова "адаптація", що означає "пристосування". Застосування адаптогенів дозволяє організму пристосуватися до таких несприятливих чинників довкілля, як холод, спека, іонізуюча радіація, нестача кисню (гіпоксія), велике фізичне навантаження [8,19].

У умовах сучасна фармакологічна корекція набуває особливого значення, і адаптогени використовують у комплексної терапії патологій різного походження.

Розглянемо докладніше як загальні, і відмінні риси адаптогенів.

За своїм походженням адаптогени можуть бути поділені на дві групи: природні та синтетичні. До синтетичних адаптогенів відносяться дибазол, дибунол, фенозал калію та ін. Джерелами природних адаптогенів є наземні та водні рослини, тварини та мікроорганізми. В останні роки з'явилися повідомлення, що свідчать про безперечний інтерес, які виявляють багато дослідників до так званих класичних адаптогенів.

Досліджені препарати з акантопанаксу сидячоквіткового та елеутерококу колючого і встановили, що вони затримують розвиток втоми в граничних фізичних навантаженнях і зменшують ознаки стомлення, що розвивається, а також мають антигіперглікемічну дію. Встановлено, що

препарати з левзеї сафлороподібної (екдистен, леветон) мають виражену анаболізуючу активність і підвищують фізичну працездатність.

Були досліджені фармакологічні властивості препарату рододендрону золотистого, рододендрону Адамса [17], при цьому було визначено, що вони мають адаптогенну дію, як і препарат золотого кореня. При порівняльному вивченні препаратів рододендрону Адамса та елеутерококу було встановлено, що вони надають аналогічну фармакотерапевтичну ефективність у період адаптації людини до умов гірничо-пустельної місцевості [6].

Встановлено вплив суми елеутерозидів, фенольної та полісахаридної фракцій елеутерококу на адаптацію та резистентність центральної нервової системи при ішемії [4]. Крім того, досліджували адаптогенну дію препаратів женьшеню та елеутерококу у різні сезони року, а також їх вплив на імунну відповідь. Зазначені засоби підвищують опірність організму до гіпоксії, інтоксикації тетрахлорметаном, причому характеристики імунної відповіді корелюють з показниками опірності в різні пори року. Найбільш виражена чутливість до адаптогенів у зимово-весняний період, що, можливо, пов'язане із зростаючим ослабленням неспецифічної опірності організму.

Для адаптогенів характерна коригуюча дія на функції організму при різних патологічних станах. Так, женьшень та елеутерокок підвищують АТ при гіпотонії [27], знижують рівень цукру в крові при експериментальному діабеті, нормалізують відхилення при різних патологіях кровообігу [5, 14].

Багато рослинні препарати, що володіють адаптогенними властивостями, проявляють протизапальні, протипухлинні, капіляр протекторні властивості [2, 3]. кризових станів, підвищення опірності при синдромі набутого імунодефіциту. Наприклад, такі препарати, що мають імуностимулюючі властивості, створені з кори мускатного дерева, коренів рослини *Phytolaga* та рудбекії, з *Coriaria japonica* [13].

Адаптогени в ряді випадків має імунокоригуючу дію [11, 13]. При вивченні впливу настоїв рослини (трава череди, коріння малини, трава материнки, корінь солодки, листя кропиви, трава ріпака) на формування

гуморальної імунної відповіді та кількість розеткоутворюючих клітин, автори дійшли висновку, що імуномодельюючою активністю має трава череди, а кропиву та репі можна використовувати у вигляді м'яких препаратів імунодепресорної дії [9]. Стимулюючу дію на імунну систему мають екстракти листя *Aloe arborescens*, сухий сік алое деревоподібного [22].

Деякі лікарські рослини, що містять фінілпропаноїди, застосовуються як тонізуючі та імуностимулюючі лікарські засоби (родіола рожева, елеутерокок колючий, бузок звичайний, верба прутіоподібна та козяча, ехінацея пурпурна та меліса лікарська).

На експериментальних моделях імунодефіциту досліджували багатокomпонентний фітоекстракт, до складу якого входили трави горця пташиного, конюшини, листя вахти трилистої, морської капусти, алое деревоподібного та кори дуба. Було встановлено, що при одноразовому введенні препарату через 3-7 днів після індукції імунодефіциту циклофосфаном (фармакологічний імунодефіцит) спостерігалася стимуляція імунних реакцій. П'ятиразове введення препарату повністю припиняло розвиток так званого екологічного імунодефіциту, що його викликали вихлопними газами протягом двох місяців. При цьому відновлювалася реактивність Т- та В-лімфоцитів, посилювалася активність макрофагів, стимулювалася продукція інтерлейкіну [6].

Зі звіробою продірявленого отримані дві фракції - поліфенольна та ліпофільна, у яких виявлені різні види впливу на імунну систему. Поліфенольна фракція має стимулюючу активність - встановлено імунопозитивний вплив на систему мононуклеарних фагоцитів, клітинний та гуморальний імунітет. У ліпофільній фракції виявлено імунодепресивні властивості – пригнічення клітинних та гуморальних імунних реакцій [19].

Як природний адаптоген, що підвищує стійкість до несприятливих факторів зовнішнього середовища, а також при різних захворюваннях рекомендують янтарну кислоту, яка виявляє високу фізіологічну активність, спрямовану на активацію ослабленого енергетичного обміну. Бурштинова

кислота усуває метаболічний ацидоз, діє як антиоксидант та активує катехоламінінергічну систему [10].

Дослідження останніх років виявили адаптогенні властивості у препаратів з інших рослин: соку подорожника [12], соку алое [22], відвару з бруньок берези, маакії амурської [18], спиртових екстрактів з листя ліспедеці двоколірної, бузку амурського, аконіту, листя бадану [18], листя горіха маньчжурського, екстракту з тульсії, настою листя кропиви [13].

До адаптогенів рослинного походження можна віднести багатокomпонентні збори або прописи, що застосовуються в медицині Тибету. Ці прописи застосовувалися при хронічних, «виснажливих» захворюваннях, а також у «старечому» віці. Слід зазначити, що багато препаратів, виготовлених на основі цих прописів, мають здатність збільшувати ефективність офіційальних адаптогенів [16, 17].

Безперечний інтерес становлять роботи китайських медиків, які використовують прописи стародавньої китайської медицини для розробки радіопротекторних препаратів з вираженими адаптогенними властивостями. Такі препарати є як окремими групами сполук, так і багатокomпонентними сумішами у вигляді мікстур, грубих неочищених екстрактів. Багатокomпонентні суміші важко ідентифікувати, вони не є стабільними за активністю, і тому залишаються в літературі без хімічної характеристики діючого початку.

Захисна дія адаптогенів може бути результатом, як опосередкованого впливу через нейрогуморальні регуляторні механізми на ефекторні виконавчі органи, і безпосереднього його на клітинні структури.

Адаптогени можуть діяти на позаклітинні регуляторні системи – ЦНС та ендокринну систему, безпосередньо взаємодіяти з клітинними рецепторами різного типу, модулювати їх чутливість до дії нейромедіаторів та гормонів [30]. Також вони здатні безпосередньо впливати на біомембрани, впливаючи на їх структурний стан, взаємодію основних компонентів мембрани - білків і ліпідів, підвищуючи стабільність мембран, змінюючи їх селективну

проникність і активність пов'язаних з ними ферментів. Проникаючи в клітину, адаптогени активізують різні внутрішньоклітинні системи, наприклад, систему метаболізму ксенобіотиків, поповнюють ендogenousний фонд антиокислювальної системи, оскільки багато адаптогенів є редоксантивними сполуками і мають антиокислювальні властивості [29].

Різноманітність впливу адаптогенів на різні клітинні системи викликає адаптаційну перебудову метаболізму. Вона може здійснюватися у різних напрямках. Одне - більш економне витрачання субстратів і поява в організмі здатності нормально функціонувати при менших витратах енергії. Іншим напрямом мобілізації захисних сил організму є активація адаптогенами ендogenousної антиокислювальної системи. Завдяки цьому адаптогени перешкоджають розвитку патологічних станів, зумовлених накопиченням в організмі продуктів радикального характеру та ліпідних перекисів. Активація антиокислювальної системи відіграє велику роль у захисті організму від гіпероксії іонізуючої радіації.

Таким чином, внаслідок адаптаційних перетворень, що відбуваються на різних рівнях біологічної організації в організмі під впливом адаптогенів, формується стан неспецифічно підвищеної опірності до різних екстремальних впливів.

1.4 Роль біологічно активних речовин у адаптивних процесах.

Аналіз даних літератури показує, що чинні початку більшості адаптогенів представляють різні групи біологічно активних речовин. Так, вважається, що адаптогенна активність женьшеню та елеутерококу обумовлена наявністю в них глікозидів панаксозидів та елеутерозидів [27]. Екдистерон та інокостерон обумовлюють стимулюючу активність левзеї сафлороподібної [9, 15].

Дослідження останніх років виявили, що в адаптаційних процесах беруть участь та інші сполуки. Наприклад, було встановлено, що стимуляторами індукції інтерферону є полісахариди елеутерококу. Відомо, що полісахариди до того ж мають імуномодуючі властивості [13].

Більшість біологічно активних речовин, що зумовлюють адаптогенні, імуностимулюючі властивості рослинних препаратів, представлена фенольними сполуками: флавоноїдами, фенолкарбоновими, оксикоричними кислотами, кумаринами, дубильними речовинами. У більшості препаратів адаптогенний ефект обумовлений дією всього комплексу поліфенолів: мономерів та полімерів [13, 14, 16]. Дослідження останніх років показали наявність загального молекулярно-біологічного механізму впливу фенольних комплексів [14,123].

Фенольні комплекси здатні впливати на базові реакції у вигляді інгібування вільно-радикального окислення ліпідів, стабілізації біомембран, активації ферментів вуглеводного та ліпідного обміну [15, 16, 17, 18]. В результаті фенольних комплексів метаболічних перетворень, що виникають під впливом, відбувається зменшення інтенсивності вільнорадикального окислення ліпідів у біомембранах, блокується запальна реакція, знижується ступінь пошкодження тканин, активуються відновлювальні процеси та захисно-компенсаторні механізми організму, що призводять до процесів адаптаційної перебудови в діяльності [4].

Найбільший інтерес і практичну цінність реакцій, у яких беруть участь фенольні сполуки, становлять реакції окиснення, що зумовлюють антиоксидантні властивості фенолів. Про взаємозв'язок адаптогенів та антиокислювальної дії вказувалося в багатьох роботах [14, 15, 17].

Радикальні окислювальні процеси протікають у всіх клітинах живих організмів, головним чином ліпідних структурах мембран. Для живих організмів найбільшу небезпеку становлять окислення нуклеїнових кислот, ферментів та ненасичених ліпідів.

Окисні процеси протікають в організмі з утворенням активованих кисневих метаболітів (АКМ) [14,]. В даний час можна стверджувати, що АКМ займає провідне місце в патогенезі радіаційного зараження, декструкції тканин, викликаній розвитком запальної реакції, ішемії з подальшою

реперфузією, гіпероксичними ушкодженнями, а також ряду бронхо-легеневих, серцево-судинних і генетично обумовлених захворювань [14, 16, 18, 26].

Недолік надходження до організму облігатних антиоксидантів призводить до розвитку вільно – радикальних патологій – таких, як авітаміноз Е та К, білом'язова хвороба, накопичення токсинів, порушення обміну речовин у клітині, прискорює процеси старіння [30]. Дія зовнішніх прооксидантів (радіація, УФ-світло, забруднення повітря, гіпероксія) та активація ендогенних механізмів генерації АКМ, призводять до напруги механізмів антиоксидантного захисту та розвитку так званого окислювального стресу, який проявляється на клітинному, тканинному, організмовому рівнях [14, 15]. Поява окислювального стресу - важливий патогенетичний чинник розвитку перелічених вище хвороб [15, 17].

Введення в організм фенольних антиоксидантів (АТ) (флавоноїдів, каротинів, токоферолів, катехінів та ін) нормалізує рівень антиоксидантів, гальмує вільно-радикальні реакції [16, 17, 18]. Головним діючим початком, що забезпечує фенольним АТ здатність гальмувати радикальні процеси окислення, є гідроксильна група, приєднана до ароматичного ядра [13, 19].

У ряді фенольних сполук, що беруть участь у базисних реакціях організму, помітне місце займають флавоноїди, яким властива велика різноманітність біологічних властивостей. Флавоноїди рослинні речовини, що не утворюються в живому організмі, а надходячи через їжу та ліки в організм, беруть участь в обмінних перетвореннях, у реакціях метаболізму.

Біологічну роль флавоноїдів у клітині пов'язують із їхньою здатністю: по-перше, утворювати міцні хелатні комплекси з різними іонами металів, по-друге, взаємодіяти з вільними радикалами, по-третє, брати участь у транспорті електронів, по-четверте, зв'язуватися з різними ферментами, замінюючи їхню активність.

Для флавоноїдів встановлено близько 40 біологічних властивостей, з яких найбільш вивчені капіляротонізуювальні, антиоксидантні, протизапальні, гепатопротекторні, антиалергічні, протівірусні, протипухлинні.

Широкий спектр фармакологічної активності флавоноїдів обумовлений їх різнобічним впливом на численні ферментні системи: транспортні АТФ-ази, циклічні нуклеотидні фосфодіестерази, фосфоліпазу С, протеїнкіназу, фосфоліпазу А, альдолазу, гіалуронідазу та багато інших, лейкотрієнів, простагландинів, гістаміну [17], іонів кальцію, натрію, калію та інших фізіологічних активних речовин [14,18]. Флавоноїди, виступаючи у ролі інгібіторів ферментних систем, гальмують процеси активації клітин різних видів, включаючи секрецію, мітогенез тощо. До характерних властивостей флавоноїдів відноситься капілярозміцнююча активність, яка найбільш виражена у рутину, кверцетину, катехінів [14,15,16,17,18], що обумовлено здатністю одного з метаболітів флавоноїдів - халкону збільшувати плинність ліпідів мембран тканини. Флавоноїди займають основне місце в комплексній терапії розладів гепатобіліарної системи (гострого та хронічного гепатитів, цирозу печінки). Прооксидантний ефект багатьох гепатотропних отрут значною мірою визначає патогенез їх пошкодженої дії на печінку, тому необхідність використання флавоноїдів як гепатопротекторів не викликає сумніву.

У той же час флавоноїди успішно застосовуються як радіопротектори. В основі радіопротекторної, у тому числі мембраностабілізуючої дії флавоноїдів, можуть лежати їх антиоксидантні властивості, здатність виступати в ролі пастки вільних радикалів та інгібіторів процесів перекисного окислення мембранних ліпідів. Певну роль механізмі позитивного ефекту флавоноїдів грає їх здатність пом'якшувати порушення енергетичного обміну, пов'язані з пригніченням окисного фосфорилування в опроміненому організмі [14,15].

Аналіз даних літератури про рослинні адаптогенні засоби дозволяє зробити такі висновки.

У механізмі дії більшості фітоадаптогенів беруть участь різні групи біологічно активних речовин: панаксозиди в препаратах женьшеню, елеутерозиди та полісахариди - елеутерококу, екдистерон та інокостерон -

левзеї сафлоровидної, стероїдні сапоніни, тритерпенові. У той же час встановлено, що адаптогенну та імуностимулюючу активність більшості фітоадаптогенів зумовлюють фенольні сполуки: флавоноїди, фенолкарбонові та оксикоричні кілоти, кумарини, дубильні речовини; основну роль при цьому відіграють поліфенольні комплекси (мономері та полімери) [13]. Під впливом фенольних комплексів відбувається інгібіція перекисного окислення ліпідів, стабілізація біологічних мембран, активація ферментів вуглеводного та ліпідного обмінів, внаслідок чого знижується ступінь ушкодження тканин, активуються відновлювальні процеси та захисно-компенсаторні механізми організму, що призводять до процесів адаптаційної перебудови діяльності різних органів. Як відомо, антиокислювальні властивості лікарських засобів, поряд з іншими, зумовлює їхню адаптогенну дію, оскільки в механізмі розвитку стресових станів основним є вільно-радикальне окислення ліпідів [15].

Таким чином, завдяки різноманітності біологічно активних речовин та їх виборчій дії на організм людини, вони є дуже цінною та перспективною групою природних сполук для створення нових лікарських препаратів.

1.5 Вибір оптимальної композиції лікарських рослин.

Проблема раціонального поєднання рослин зі специфічною та неспецифічною активністю є однією з найважливіших при складанні фітокомпозицій.

В даний час існують різні підходи до складання комплексних лікарських препаратів. Перший передбачає досягнення підсумовування або взаємного посилення позитивних властивостей використовуваних поєднань; інший підхід спрямований на ослаблення побічної властивості одного з компонентів, а третій підхід переважно базується на емпіричному методі або теоретично передбачається про ймовірне підвищення лікувально-профілактичної ефективності від поєднань інгредієнтів, що застосовуються. Найбільше визнання та підтвердження у клінічній практиці отримала теорія складання комбінованих препаратів.

Суть її полягає в одночасному застосуванні препаратів із трьох основних груп, спрямованих на усунення (ослаблення) причини захворювання, зменшення патологічних змін та посилення (мобілізацію) захисних, компенсаторно-приспосувальних механізмів організму. Відповідно до цього необхідно «застосування різних біологічно активних речовин, що діють вибірково на головні ланки патогенетичного процесу в межах відповідних фізіологічних та біохімічних процесів». За цим принципом розроблені та широко використовуються в клінічній практиці ряд комплексних препаратів (аналептична суміш та ін.).

Поряд з використанням комплексних препаратів, що діють на основні патогенетичні механізми захворювання, раціональним є відбір рослин за хімічною подібністю, коли береться до уваги структурна подібність, наявність у молекулі певних елементів або характерних груп.

Все більш правомірним стає питання науковому вивченні досвіду народної медицини різних країн та спадщини традиційних медичних систем [16].

Однією з найцікавіших і найменш вивчених традиційних систем досі залишається стародавня медична система Тибету, яка здавна привертає увагу медиків різних країн. У медицині Тибету, як в інших системах традиційних медицин Сходу, застосовувалися порошкоподібні лікарські форми, виготовлені з сировини рослинного, тваринного і мінерального походження. Найпоширенішими лікарськими формами були "тан" і "ше-ма" і відрізнялися тим, що "тан" належали до зборів, а "ше-ма" - до порошків. За своїм складом та способом вживання «тан» відповідає офіційній формі наукової медицини - зборам. Відмінною рисою приготування «тан» є те, що всі складові інгредієнти подрібнюються разом до розміру частинок діаметром 0,5 – 1 мм та дозуються на окремі порції (0,5 – 0,8 г) спеціальним дозатором «Тун» у паперові капсули [19].

Так само характерна багатокomпонентність, що поєднує симптоматичні та патогенетичні засоби для медицини Тибету, в якій тибетські лікарі дотримувалися не моно-, а поліфармацевтичного принципу лікування хвороб.

Народна мудрість, що пройшла випробуванням часу, диктує сучасній науці необхідність створення комплексних рослинних препаратів з широким спектром терапевтичної дії, не тільки специфічного, а й неспецифічного характеру, необхідних для зміцнення захисних сил організму, корекції порушених функцій. Це має важливе значення особливо на етапі підтримуючого лікування та профілактики захворювань [10].

Таким чином, підібрані найбільш ефективні інгредієнти для отримання рідкого екстракту. Ботанічний опис та ареали поширення цих рослин дано у ряді лікарських довідників та нормативної документації, тому ми обмежимося приведенням даних про їх хімічний склад та застосування в медицині.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Вивчили широке поширення хвороб цивілізації та складність етіології та патогенезу, незначний асортимент рослинних препаратів специфічної та неспецифічної загальнозміцнюючої, тонізуючої та стимулюючої дії, які спричиняють необхідність створення комплексних лікувальних препаратів, що впливають на всі елементи патології при тривалому застосуванні.

2. На підставі вивчення відомостей у народній та науковій медицині, даних літератури про хімічний склад рослин та сировинну базу, здійснено підбір оптимальної композиції лікарських рослин для розробки лікарського засобу у вигляді екстракту рідкої спрямованої адаптогенної дії.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Характеристика об'єктів дослідження

Об'єктами дослідження були лікарські рослини, які відповідають вимогам нормативної документації:

- кореневища та коріння оману високого;
- коріння солодки голої;
- плоди глоду;
- плоди шипшини;
- плоди ялівцю;
- плоди яблуні ягідної;
- трава чебрецю повзучого;
- кореневища імбиру;
- плоди кардамону.

2.2 Методи дослідження

У даній кваліфікаційній роботі було використано сучасні фізико-хімічні та технологічні методи дослідження.

При проведенні досліджень керувалися вимогами нормативних документів та фармакопейних статей ДФУ 2 видання [10,11].

Визначення технологічних властивостей рослинної композиції

З метою оптимізації процесу екстрагування нами було вивчено технологічні властивості рослинного рідкого лікарського засобу у вигляді рідкого екстракту: насипна щільність (маса),

- коефіцієнт поглинання екстрагента рослинним матеріалом,
- фракційний склад рослинної маси
- оптимальна ступінь подрібнення ЛРС.

Визначення насипної густини (маси) рослинної сировини

Насипна густина є об'ємною характеристикою, яка використовується для вибору розміру екстрактора.

Вплив ступеня подрібненості рослинної сировини на вихід екстрактивних речовин та флавоноїдів

З метою забезпечення максимального виходу БАР з вихідного екстракту рідкого для кожної морфологічної групи, залежно від ступеня подрібнення рослинного матеріалу, вивчено динаміку вилучення флавоноїдів та екстрактивних речовин.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. На підставі даних літератури наведено короткий опис об'єктів досліджень: лікарської рослинної сировини, що були використані в розробці лікарських засобів.

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

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРЕМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1. Розробка способу отримання екстракту рідкого

В останні роки привертають увагу багатокомпонентні спиртовмісні рослинні препарати - рідкі рідкі екстракти, що користуються великою популярністю серед населення. -кишкових, порушень функцій печінки, нирок, серцево-судинної системи та ін.).

Розробка таких препаратів спирається на досягнення наукової медицини в галузі вивчення складу та особливостей біологічної активності лікарських рослин та виділених з них активних сполук [12].

Підбір оптимальної композиції лікарських рослин для отримання комплексного адаптогенного засобу було проведено з урахуванням аналізу літературних даних.

В екстракт рідкий входять: кореневища та коріння оману високого, коріння солодки голої, кореневища імбиру, плоди глоду, шипшини, ялівцю, кардамону та яблуні ягідної, трава чебрецю повзучого.

Аналіз даних літератури показав, що широкий спектр фармакотерапевтичного ефекту, зумовлений наявністю в цих рослинах комплексу біологічно активних речовин поліфенольної природи (флавоноїдів, сесквітерпенових лактонів, фенолкарбонових кислот, дубильних речовин), вітамінів, які володіють протизапальними, антиоксидантними, антиоксидантними, тонізуючі.

3.2. Аналіз лікарської рослинної сировини, що входить в екстракт рідкий

Нами проведено товарознавчий аналіз зразків трьох партій. Результати аналізу подані в таблицях 3.1 – 3.9 показують, що лікарська рослинна сировина відповідає всім необхідним вимогам нормативної документації, що висуваються до якості сировини [10, 11].

Хімічний аналіз збору, проведений за допомогою загальноприйнятих якісних реакцій на окремі групи БАВ, дозволив зробити попередній висновок

про наявність біологічно активних речовин, що належать до таких класів природних сполук, як: флавоноїди, дубильні речовини, сапоніни, полісахариди, сесквітерпенові лактони

Таблиця 3.1

Результати товарознавчого аналізу зразків сировини кореневищ і коренів оману високого

№ серії	Найменування показників з НД								
	Зовнішній вигляд колір, запах, смак	Втрата у масі при висушуванні і трохи більше 13 %	Золи загальної трохи більше 10 %	Золи, нерозчинні в 10% р-рі НСІ не більше 4 %	В'ялих кореневищ та коренів, основ стебел та інших частин не більше 5%	Кореневищ і коріння, що потемніло в зламі, не більше 5%	Шматків коріння довжиною менше 2 см не більше 5%	Органічної домішки трохи більше 0,5%	Мінеральної домішки трохи більше 1%
1	соотв.	12,4	7,2	2,1	3,2	2,6	2,8	0,3	0,3
2	соотв.	12,5	7,6	2,1	3,4	2,7	3,1	0,3	0,1
3	соотв.	12,4	7,4	2,2	2,6	2,4	2,4	0,3	0,1

Таблиця 3.2

Результати товарознавчого аналізу зразків сировини кореня солодки голої

№ серії	Найменування показників з НД								
	Зовнішній вигляд колір, запах, смак	Втрата в масі при висушенні. не більше 14%	Екстрактивних речовин не менше 25%	Золи загальної трохи більше 8 %	Золи, нерест. 10% НСІ, не більше 2,5%	Коріння в'ялих, залишків стебел не більше 4%	Органічної домішки трохи більше 1%	Мінеральної домішки трохи більше 1%	Вміст гліциризинової кислоти не менше 6%
1	соотв.	12,69	28,7	5,4	0,6	2,8	0,4	0,2	10,75
2	соотв.	12,61	28,5	5,6	0,6	2,5	0,4	0,2	10,50
3	соотв.	12,63	28,9	5,4	0,8	2,8	0,4	0,2	10,63

Таблиця 3.3

Результати товарознавчого аналізу зразків сировини плодів глоду

№ серії	Найменування показників з НД									
	Зовнішній вигляд, колір, запах, смак	Втрата в масі при висушенні . не більше 14%	Золи загальн ої трохи більше 3%	Золи нерест. в 10% р-ре HCl не більше 1%	Підгорілих плодів трохи більше 2%	Плодів недозріли х (буро- зелених) трохи більше 1 %	Плодів, пошкоджени х шкідниками не більше 5%	Органічної домішки трохи більше 1%	Мінерально ї домішки трохи більше 0,5%	Сума флавоноїдів у переспеті на гіперозид не менше 0,06%
1	соотв.	12,53	2,5	0,3	0,6	0,7	3,7	0,3	0,2	0,14
2	соотв.	12,52	2,6	0,4	0,7	0,6	3,3	0,3	0,2	0,15
3	соотв.	12,41	2,4	0,5	0,4	0,4	3,5	0,4	0,2	0,14

Таблиця 3.4

Результати товарознавчого аналізу зразків сировини плодів шипшини

№ серії	Найменування показників з НД								
	Зовнішній вигляд: колір, запах, смак	Втрата в масі при висушенні . не більше 14%	Золи загальної трохи більше 3%	Інших частин трохи більше 1%	Потемнілих побурілих пошкоджених плодів не більше 1%	Подрібнени х частин 3 мм трохи більше 3%	Органічної домішки трохи більше 0,5%	Мінеральної домішки трохи більше 0,5%	Вміст аскорбінової кислоти не менше 1%
1	соотв.	12,57	2,5	0,5	0,6	2,3	0,2	0,2	2,0
2	соотв.	12,60	2,4	0,5	0,6	2,1	0,2	0,2	1,98
3	соотв.	12,61	2,4	0,5	0,5	2,1	0,2	0,1	1,97

Таблиця 3.5

Результати товарознавчого аналізу зразків сировини плодів ялівцю

№ серії	Найменування показників з НД							
	Зовнішній вигляд: колір, запах, смак	Втрата у масі при висушуванні трохи більше 13%	Золи загальної трохи більше 10%	Побурілих плодів трохи більше 9,5%	Зелених плодів трохи більше 0,5%	органічної домішки не більше 1%	Мінеральної принеситрохи більше 0,5%	Зміст ефірногоолії не менше 0,5%
1	соотв.	12,53	7,6	5,7	0,3	0,5	0,4	1,22
2	соотв.	12,56	7,4	5,7	0,2	0,5	0,2	1,20
3	соотв.	12,51	7,5	5,6	0,2	0,3	0,2	1,19

Таблиця 3.6

Результати товарознавчого аналізу зразків сировини трави чебрецю повзучого, чебрецю

№ серії	Найменування показників з НД							
	Зовнішній вигляд: колір, запах, смак	Втратау масі при висуш. не більше 13%	Золи загальної не більше 12 %	Золинерест.в 10%р-ре НС1 не більше 5%	Шматочків стебел завтовшкибі льше 0,5 мм трохи більше 10 %	органічної домішкине більше 1%	Мінеральн ої домішкине більше 1%	Екстрактивних речовин, витягуємих 30% спиртом, не менше 18%
1	соотв.	12,88	10,5	5,5	6,1	0,5	0,4	21,0
2	соотв.	12,75	10,6	5,3	6,2	0,5	0,6	21,2
3	соотв.	12,92	10,8	5,2	6,4	0,5	0,6	21,15

Таблиця 3.7

Результати товарознавчого аналізу зразків сировини плодів кардамону

№ серії	Найменування показників з НД							
	Зовнішній вигляд: колір, аромат, смак	Втрати в масі при висушуванні не більше 12%	Золи загальної не більше 10%	Недорозвинених плодів трохи більше 3,5 %	Ефірних масел не менше 3%	Частка металевих домішок (часток трохи більше 0,3 мм) трохи більше 0,001 %	Зараженість шкідниками хлібних запасів: не допускається	Гнилі та уражені пліснявою і зодм: не допускаються
1	соотв.	9,4	6,6	1,8	4,2	ні	ні	ні
2	соотв.	9,2	6,8	2,0	4,4	ні	ні	ні
3	соотв.	9,5	6,4	2,0	4,4	ні	ні	ні

Таблиця 3.8

Результати товарознавчого аналізу сировини зразків кореневища імбиру

№ серії	Найменування показників з НД							
	Зовнішній вигляд: колір, аромат, смак	Втрата в масі при висушуванні не більше 12 %	Золи загальної трохи більше 5 %	Масова частка ефірних олій не більше 1,4%	Кореневищ, уражених поверхневою пліснявою видимою неозброєним оком трохи більше 3 %	Кореневищ із грубоволокнистою будовою та потемнілою серцевиною не більше 5 %	Металеві домішки не більше 0,001 %	Сторонні домішки та гнилі кореневища: не допускаються
1	соотв.	9,4	3,8	0,9	ні	2,5	ні	ні
2	соотв.	9,2	3,7	1,0	ні	2,7	ні	ні
3	соотв.	8,7	3,5	0,7	ні	2,7	ні	ні

Таблиця 3.9

Результати товарознавчого аналізу зразків сировини плодів яблуні ягідної

№серії	Найменування показників з НД					Зміст суми флавоноїдів у перерахунку на рутин, %, щонайменше 0,04
	Зовнішній вигляд: колір, запах, смак	Вологість трохи більше 15 %	Вміст домішок, %, трохи більше		Зміст інших частин рослин, %, трохи більше 7,0	
			органічної 3,0	мінеральної 0,5		
1	соотв.	12,4	1,8	0,1	3,2	0,056
2	соотв.	12,0	1,5	0,1	3,0	0,058
3	соотв.	12,1	1,7	0,15	2,9	0,058

3.3 Вибір оптимального співвідношення інгредієнтів

З метою встановлення оптимального співвідношення інгредієнтів, що входять в рідкий екстракт, були вивчені кілька їх варіантів:

I варіант - кореневища та коріння оману високого 16,0 г, коріння солодки голої 13,0 г, плоди: глоду 14,0 г, шипшини 13,0, ялівцю 5,0 г, яблуні ягідної 10,0 г, трава чебрецю повзучого 8,0 г, кореневища імбиру 10,0 г, плоди кардамону 11,0 г.

II варіант - кореневища та коріння оману високого 14,5 г, коріння солодки голої 12,0 г, плоди: глоду 11,0 г, шипшини 11,0, ялівцю 6,0 г, яблуні ягідної 12,0 г, трава чебрецю повзучого 8,0 г, кореневища імбиру 14,5 г, плоди кардамону 11,0 г.

III варіант - кореневища та коріння оману високого 16,0 г, коріння солодки голої 14,0 г, плоди: глоду 12,0 г, шипшини 12,0 г, ялівцю 6,0 г, плоди яблуні ягідної 12,0 г, трава чебрецю повзучого 6,0 г, кореневища імбиру 10,0 г, плоди кардамону 11,0 г. Вміст екстрактивних речовин визначали за методикою ДФУ.

Таблиця 3.10

Результати аналізу трьох варіантів збирання лікарської рослинної сировини.

Об'єкт дослідження	Зміст суми екстрактних речовин: у 100 г сировини, %
1 варіант	21,32
2 варіант	23,56
3 варіант	20,84

З даних, наведених у таблиці 3.10, випливає, що найбільша кількість екстрактивних речовин міститься в сухому екстракті, отриманому з II варіанту збору. Фармакологічні випробування всіх трьох варіантів екстрактів свідчили про більш виражену терапевтичну дію екстракту, отриманого з 2-го варіанту збору.

Таким чином, на підставі попередніх фармакологічних даних та результатів аналізу, об'єктом подальшого дослідження обрано композицію з лікарської рослинної сировини наступного складу:

- кореневища та коріння оману високого 14,5 г,
- коріння солодки голої 12,0 г,
- плоди глоду 11,0 г,
- плоди шипшини 11,0,
- плоди ялівцю 6,0 г,
- плоди яблуні ягідної 12,0 г
- трава чебрецю повзучого 8,0 г,
- кореневища імбиру 14,5 г,
- плоди кардамону 11,0 г.

3.4 Підбір оптимальних умов екстрагування ЛРС

Основними факторами, що впливають на швидкість та повноту вилучення біологічно активних речовин, є тип екстрагента, співвідношення сировина - екстрагент, температура екстракції, ступінь подрібнення, тривалість екстрагування та гідродинамічні умови.

Як відомо, розмір частинок сировини обумовлює повноту і швидкість переходу речовин, що екстрагуються. Екстракція надто дрібної сировини утруднена через погіршення дренажировуючої здатності шару.

Поряд з цим може легко забиватися фільтр за рахунок високомолекулярних сполук та завислих частинок, тому подрібнення лікарської рослинної сировини проводять згідно з ДФУ:

трава – до частинок розміром не більше 5 мм,

кореневища з корінням - не більше 3 мм,

плоди – не менше 0,5 мм.

На підставі даних літератури з хімічного складу, практично у всіх рослинах містяться ефірні олії та вітаміни, які не стабільні при нагріванні, особливо сесквітерпенові лактони.

Тому рекомендовано проводити екстрагування ЛРС при температурі $\pm (18 - 22) ^\circ\text{C}$. Підбір оптимального екстрагента є одним із основних факторів при отриманні витягів. При вивченні процесу екстрагування досліджуваних лікарських рослин як екстрагенти були використані спирт етиловий наступних концентрацій: 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%. Як параметр оптимізації використовувався вихід екстрактивних речовин від вмісту їх у сировину. Результати аналізу представлені у таблиці 3.11.

Таблиця 3.11

Залежність виходу суми екстрактивних речовин від типу екстрагента

№ П/П	Екстрагент	Вихід суми екстрактивних речовин, %
1	Спирт 25%	14,69
2	Спирт 30%	18,34
3	Спирт 35%	22,45
4	Спирт 40%	24,13
5	Спирт 45%	24,91
6	Спирт 50%	20,57
7	Спирт 55%	20,05

Як очевидно з експериментальних даних, найбільш оптимальними екстрагентами є 40 - 45 % спирт. Також попередніми фармакологічними дослідженнями підтверджено, що рідкі екстракти, отримані екстракцією 40 - 45 % спиртом, мають найбільш виражену терапевтичну активність. Час настання рівноважної концентрації було вивчено при співвідношенні сировини до екстрагенту та кратності кількості екстракцій. Результати аналізу представлені у таблиці 3.12.

Таблиця 3.12

Вихід суми екстрактивних речовин залежно від співвідношення
сировини - екстрагент та кратності екстрагування

Співвідношення сировина - екстрагент	Вихід екстрактивних речовин, %		
	Контакти фаз		
	1	2	3
1:10	11,27	3,16	0,15
1:15	12,26	3,92	0,17
1:20	14,87	4,61	0,19
1:25	16,70	5,64	0,23
1:30	14,38	4,45	0,21

Рівноважний стан у системі досягається у всіх трьох контактах фаз при співвідношенні 1:25. При цьому під час першого контакту витягується близько 73 - 75% від загальної кількості екстрактивних речовин, при 2 контакті фаз - близько 23 - 25% і при 3 контакті - 0,5 - 1%.

Таким чином, дворазова екстракція забезпечує виснаження сировини при співвідношенні 1:25. При вивченні тривалості екстракції збору підібрано час для одноразового наполягання протягом 96 годин. Подальше збільшення часу екстракції недоцільно, так як не досягається ефективності екстрагування, оскільки не спостерігається збільшення виходу речовин, що витягуються. Усі встановлені оптимальні параметри екстракції закладені в режим екстрагування вихідної сировини:

екстрагент - 40 - 45% спирт,

подрібнення кореневищ з корінням до 3 мм,

трави до 5 мм,

плодів до 0,5 мм,

дворазова екстракція методом дробової мацерації, при кімнатній температурі + (18 - 22) °С, протягом 8 днів, забезпечує повне виснаження сировини збору.

3.5 Розробка технологічної схеми отриманняекстракту рідкого

На всіх стадіях технологічного виробництва ведеться контроль сировини, шроту, баластових речовин та кінцевого продукту.

Схема одержання екстракту представлена на рис. 3.1. Основні стадії технологічного процесу:

Стадія 1. Подрібнення рослинної сировини.

Стадія 2. Одержання готового товару.

Стадія 2.1. Приготування водно-спиртового розчину.

Стадія 3.2. Екстракція подрібненої сировини.

Стадія 3.3. Фільтрування вилучення.

Стадія 3.4. Декантація вилучення.

Стадія 3.5. Фільтрування вилучення.

УМО.1. Фасування та упаковка еліксиру

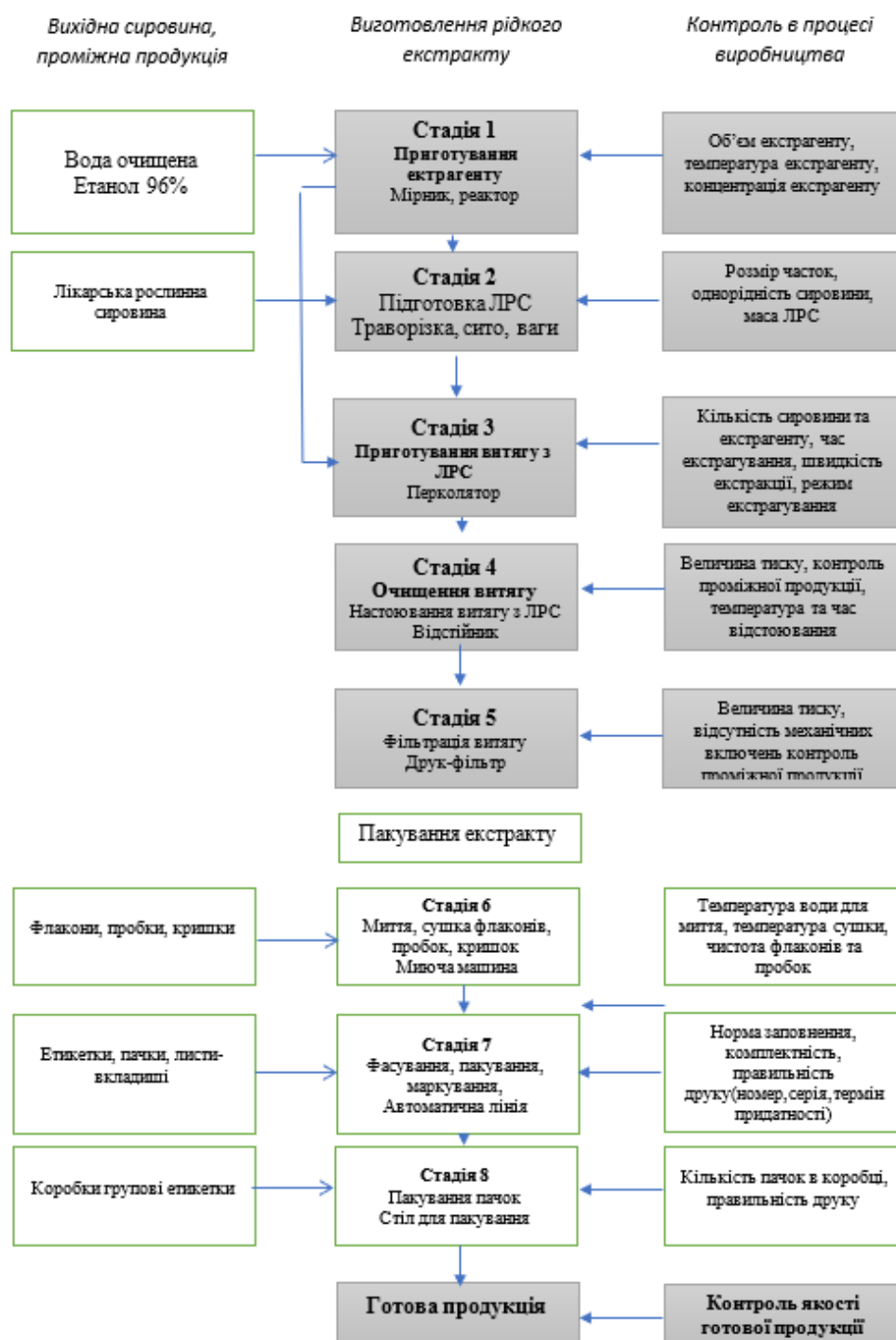


Рисунок 3.1 Блок-схема технологічного процесу приготування рідкого екстракту

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Виявлено у вихідному зборі лікарських рослин біологічно активні речовини, що належать до флавоноїдів, дубильних речовин, сапонінів, сесквітерпенових лактонів. Встановлено відповідність якості сировини до вимог нормативної документації.

2. На підставі попередніх фармакологічних досліджень та даних аналізу, об'єктом вивчення обраний склад з лікарської рослинної сировини, що складається з: коренів та кореневищ оману високого 14,5 %, кореневища імбиру 14,5 %, коріння солодки 12,0 %, плодів яблуні ягідної 12,0%, плодів кардамону 11,0%, плодів глоду 11,0 %, плодів шипшини 11,0 %, плодів ялівцю 6,0 %, трави чебрецю повзучого 8,0 %.

3. З урахуванням впливу різних факторів на процес екстрагування лікарської рослинної сировини підібрано оптимальні умови екстракції досліджуваного збору: екстрагент – спирт 40 – 45 %, подрібнення кореневищ з корінням до 3 мм, трави – до 5 мм, плодів – не менше 0,5 мм дворазова екстракція методом дробової мацерації при температурі + (18 – 22) °С протягом 96 годин.

4. Розроблено технологічну схему отримання екстракту рідкого, що володіє адаптогенною, тонізуючою дією.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. На підставі даних літератури про хімічний склад рослин, застосування їх у науковій та традиційній медицині складено раціональну фітокомпозицію для отримання екстракту рідкого.

2. Встановлено оптимальні умови екстракції для екстракту: екстрагент – спирт 40 – 45 %, ступінь подрібнення для кожного виду сировини в залежності від морфологічної будови (кореневищ з корінням не більше 3 мм, трави – 5 мм, плодів – 0,5 мм), дворазова екстракція по 96 годин методом бісмацерації за температури + (18 - 22) °С. Розроблено технологічну схему отримання екстракту рідкого.

3. Встановлено наявність в екстракті біологічно активних речовин: борнеолу, тимолу, апінену, алантолактону, ізоалантолактону, алантону, гліциризинової кислоти.

4. Проведено товарознавчий аналіз із визначенням числових показників: сума екстрактивних речовин не менше 15 %; вологість трохи більше 12 %; золи загальної трохи більше 8 %; золи нерозчинної в 10% розчині хлористоводневої кислоти не більше 2%; мінеральної домішки трохи більше 1 %; органічної домішки трохи більше 2 %; частинок, які проходять крізь сито з отворами діаметром 5 мм, трохи більше 5 %; проходять крізь сито з отворами діаметром 0,25 мм - трохи більше 2 %.

5. Розроблені показники якості препарату встановлено термін придатності 2 року.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Вибір допоміжних речовин для отримання твердої лікарської форми Уролесану / М. Б. Чубка та ін. Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. 2010. Вип. 23, № 2. С. 46-49.
2. Вишне夫ська Л. І., Шмалько О. О., Солдат Д. П. Дослідження з розробки багатокомпонентного екстракту урохолуму сухого та його фармакотехнологічних показників. Управління, економіка та забезпечення якості у фармації. 2019. № 2 (58). З. 16–21.
3. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підруч. /Є. Ст. Гладух та ін. Харків: Нац. фармац. ун-т МОЗ України, 2016. 631 с.
4. Гнідь Р. М. Комплексне лікування хронічного катарального гінгівіту у хворих, які проживають у регіоні, забрудненому сіркою. Клінічна та експериментальна патологія. 2014. Т. 13, № 4 (50). С. 37-40.
5. Головкін В. В. Розробка складу та технології сиропу "Гремель". Вісник фармації. 2006. № 4. Р. 36-9.
6. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Дослідження впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості порошкових мас із рослинними екстрактами та ефірною олією. Фармацевтичний журнал. 2019. № 2. С. 36-42.
7. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для отримання таблеток з рослинними екстрактами та ефірною олією.
8. Григорчук О. Ю., Тихонов О. І., Грошовий Т. А. Вибір допоміжних речовин з метою отримання таблеток на основі густих екстрактів валеріани та хмелю. Фармаком. 2003. № 3. З. 1–5.
9. Дволіт І. П. Актуальність застосування фітопрепаратів як лікувально-профілактичних засобів у пародонтологічних хворих. Клінічна стоматологія. 2016. № 2. С. 8–13.
10. Державна Фармакопея України / ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів". 2-ге вид., 1 доп. Харків:

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. 360 с.

11. Державна Фармакопея України: у 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». - 2-ге вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.

12. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.kiev.ua/>. (дата звернення: 12.12.2024)

13. Дослідження впливу допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості порошкових мас при розробці технології таблеток екстракту грушанки круглолистої / Н. П. Дарзулі та ін. Фармацевтичний журнал. 2018. № 2. С. 32-40.

14. Дослідження противиразкової активності сухого екстракту капусти броколі на моделі гострої стресової язви шлунка у щурів / Н. М. Щукіна та ін. Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії. 2013. Вип. 4. С. 215-220.

15. Енциклопедія народної медицини / укл. і відп. ред. О. Михайлівський. Бережані: ПП Михайлевський, 2008. Т. 2. 1172 с.

16. Залігіна Є. Ст, Підплетня О. А. Скринінгове дослідження противиразкової активності густих екстрактів з незрілих плодів горіха волоського. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2016. №6 (51). З. 47-52.

17. Зарівна М. О., Грошовий Т. А., Вронська Л. Ст. Вибір допоміжних речовин для отримання твердих капсул з густим екстрактом чебрецю повзучого. Фармацевтичний журнал. 2012. № 4. С. 43–46.

18. Ковальов В. М., Павлій О. І., Ісакова Т. І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин: підруч. для студентів вищ. фарм. установ освіти та фарм. факультетів вищ. мед. установ освіти III-IV рівнів акредитації. Харків: Прапор, вид-во НФаУ, 2000. 704 с.

19. Кудря В. В. Фармакогностичне дослідження родовика лікарського (*Sanguisorba officinalis* L.), культивованого в Україні : дис. до-та фармац. наук: 15.00.02 Харків : НФаУ. Т. 2019. 185 с.
20. Малоштан Л. М., Башура О. Р., Ковальова Т. М. Вивчення регенеруючої та противиразкової активності настоянки листа горіха волоського. Клінічна фармація. 1999. № 2. З. 153-156.
21. Авдєєва Є. Ст, Куркін Ст. А. Імуномодельюючі фітопрепарати: попит та пропозиція. Ремедіум. 2007. № 3. С. 26-28.
22. Практикум з ідентифікації лікарської рослинної сировини: навч. посіб. / В. М. Ковальов та ін. ; за ред. В. М. Ковальова, С. М. Марчишин. Тернопіль : ТДМУ, 2014. 264 с.
23. Ресурсознавство лікарських рослин: посіб. для студентів спец. «Фармація»/В. З. Кисличенко та ін. Харків: НФаУ, 2015. 136 с.
24. Фармакогнозія : базовий підруч. сторінки, 2015. 736 с.
25. Adaptogenic herbs: A natural way to improve athletic performance /M. Amir et al.DOI:10.1016/j.hsr.2023.100092.
26. The Perceived Impact of Ashwagandha on Stress, Sleep Quality, Energy, and Mental Clarity for College Students: Qualitative Analysis of a Double-Blind Randomized Control Trial / C. Baker et al. . 1095-1101.DOI:10.1089/jmf.2022.0042.
27. Effects of Ashwagandha (*Withania somnifera*) на Physical Performance: Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis / DA Bonilla et al. Journal of Functional Morphology and Kinesiology. 2021. Vol. 6(1). P. 20.DOI:10.3390/jfmk6010020.
28. Chandrasekhar K., Kapoor J., Anishetty S. A Prospective, Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Safety and Efficacy of High-Concentration Full-Spectrum Extract of Ashwagandha Root in Reducing Stress and Anxiety in Adults. Indian Journal of Psychological Medicine. 2012. Vol. 34(3). P. 255-262.doi:10.4103/0253-7176.106022.

29. Cordyceps militaris Improves Tolerance to High-Intensity Exercise After Acute and Chronic Supplementation/ KR Hirsch та ін. Journal of Dietary Supplements. Vol. 14(1). P. 42–53.DOI:10.1080/19390211.2016.1203386.
30. Здоров'я Analysis of Panax Ginseng в Randomized Clinical Trials: A Systematic Review/ K. Young-Sook et al. Medicines (Basel).DOI:10.3390/medicines2020106.
31. Ashwagandha (Withania somnifera) - Current Research on the Health-Promoting Activities: A Narrative Review / P. Mikulska et al. Pharmaceutics. 2023. Vol. 15 (4). P. 1057.DOI:10.3390/pharmaceutics15041057.
32. Tuli HS, Sandhu SS, Sharma AKФармакологічне і терапевтичний потенційний кордисепс з особливим почуттям до кордицепина. З Biotech. 2014. Vol. 4(1). P. 1-12.DOI:10.1007/s13205-013-0121-9.
33. Panossian A., Wikman G.Evidence-Based Efficacy of Adaptogens у Fatigue, і Molecular Mechanisms Related to the Stress-Protective Activity. Current Clinical Pharmacology. 2009. Vol. 4(3). P. 198-219.DOI:10.2174/157488409789375311.

ДОДАТКИ