

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему: **«РОЗРОБЛЕННЯ АНТИДЕПРЕСАНТНОГО ПРЕПАРАТУ НА**
ОСНОВІ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ»

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фм20 (4,10д)-03
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація
Аліна ЗАІЧЕНКО

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

Харків – 2025 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена розробленню антидепресантного препарату на основі рослинної сировини для лікування неДРозів, іпохондрій, дратівливості, астено-депресивних станів, фобій. Робота містить: вступ, огляд літератури, експериментальна частина, загальні висновки, перелік використаних джерел, додатки, викладена на 42 сторінки, включає 4 таблиць, 1 рисунок та 31 джерел літератури.

Ключові слова: екстракт рідкий, плоди, листя та квітки глоду, кореня валеріани, шишки хмелю, трава пасифлори, сироп, лікарська рослина сировина.

ANOTATION

The qualification work is devoted to the development of an antidepressant drug based on plant raw materials for the treatment of neuroses, hypochondria, irritability, astheno-depressive states, phobias. The work contains: introduction, literature review, experimental part, general conclusions, list of sources used, appendices, presented on 42 pages, includes 4 tables, 1 figures and 31 sources of literature.

Keywords: liquid extract, fruits, leaves and flowers of hawthorn, valerian root, hop cones, passionflower herb, syrup, medicinal plant raw materials.

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	8
1.1 Концепція лікарської речовини та лікарської форми.....	8
1.2 Оптимізація доставки лікарської речовини.....	9
1.3 Збільшення розчинності лікарських форм природного походження	10
1.4 Застосування неводних розчинників або систем співрозчинників для розробки препаратів природного походження	12
1.5 Біодоступність та механізм взаємодії допоміжних та лікарських речовин.....	13
1.6 Вивчення фармакокінетики лікарських засобів, що містять речовини флавоноїдної природи.	14
Висновки до розділу 1	17
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	18
2.1 Вибір критеріїв та методів оцінки якості досліджуваних субстанцій у лікарських формах	18
2.2.1 Дослідження складу плодів, листя та квіток глоду, кореня валеріани, шишок хмелю та трави пасифлори.....	21
Висновки до розділу 2	29
РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРЕМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	30
3.1 Розробка, створення та обґрунтування вибору лікарської форми природного походження.....	30
3.2. Визначення оптимальних параметрів екстрагування діючих речовин	31
3.3. Розробка оптимальної технології екстракції лікарської рослинної сировини.....	32
3.4 Розробка технології виробництва сиропу	35
Висновки до 3 розділу	40
Загальні висновки.....	41
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	42

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВЕРХ - високоефективна рідинна хроматографія

ДФУ – державна фармакопея

ГЕБ – гематоенцефалічний бар'єр;

ШКТ - шлунково-кишковий тракт

ЛФ – лікарська форма

ЛР – лікарська речовина

НД – нормативна документація

ФС – фармакопейна стаття

ФСП – фармакопейна стаття підприємства

ЛРС - лікарська рослинна сировина

БАР – біологічно активна речовина

ДР - допоміжні речовини

ФДР– фармакокінетичні допоміжні речовини

ВСТУП

Актуальність теми. Сформований нині з урахуванням чинної законодавчої та нормативно-правової бази господарський механізм лікарського забезпечення, характеризується поєднанням ринкових принципів функціонування фармацевтичних організацій із заходами державного регулювання, вкладеними у здійснення соціального захисту населення.

Природні речовини рослинного походження, як правило, відрізняються широким спектром терапевтичної дії, малою токсичністю та пов'язаною з цим можливістю тривалого їх застосування. Існує стійка тенденція зростання інтересу лікарів та пацієнтів до використання ліків природного походження. Лікарська рослинна сировина є основою створення фітопрепаратів.

Тому актуальною є розробка нових препаратів природного походження з рослин, а також нових технологій їх отримання, контролю якості, стандартизації.

Розробка вітчизняних лікарських засобів із рослинної сировини шипшини, глоду таких фармакологічних груп, як серцево-судинні, шлунково-кишкові, заспокійливі засоби є в даний час актуальною проблемою. Тому пріоритетним завданням є розробка технології одержання субстанції та лікарських засобів, а також методів стандартизації дозованих лікарських форм, тобто сучасні підходи до стандартизації та аналізу лікарських засобів.

Отримання масел, екстрактів із застосуванням сучасних технологічних процесів, що забезпечують максимальне вилучення всіх діючих речовин з вихідної рослинної сировини, доведення їх до зручної для вживання лікарської форми сприятиме раціональному, економічному використанню рослинної сировини, дозволить здійснювати стандартизацію засобів як на стадії виготовлення, так і на стадії отримання кінцевого продукту.

Таким чином, наукове обґрунтування розробки та стандартизації отриманих нових лікарських препаратів, профілактична ефективність яких обумовлена гармонійним поєднанням біологічно активних речовин, що

містяться в рослинах, і є своєрідними коригувальними системами, є актуальним завданням фармацевтичної науки та охорони здоров'я.

Мета роботи. Розробка технології створення нового антидепресантного, заспокійливого лікарського препарату, наукове обґрунтування складу та технології.

Реалізація поставленої мети вимагала вирішення наступних **завдань досліджень**.

- теоретичного та експериментального обґрунтування розробку та стандартизацію раціонального лікарського засобу на основі рослинної сировини.
- сформулювати методологічні та методичні підходи до розробки, а також до вибору критеріїв та методів оцінки якості сухих та рідких екстрактів (субстанцій) з лікарської рослинної сировини;
- на підставі комплексних біофармацевтичних, технологічних, хіміко-фармацевтичних та фармакокінетичних досліджень розробити раціональну лікарську форму фітопрепарату;
- вибрати хіміко-фармацевтичні та біологічні критерії, а також параметри оцінки якості та біодоступності субстанції та готової форми лікарської речовини природного походження, вивчити їх хімічну та фармакологічну сумісність із допоміжними речовинами у лікарській формі;
- обґрунтувати склад та технологію створеної лікарської форми та розробити нормативну документацію на їх виробництво та контроль якості;

Апробація результатів досліджень. За темою кваліфікаційної роботи опубліковано 1 тези на IV Міжнародній науково-практичній конференції «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (м. Харків, 25 жовтня 2024 р)

Обсяг та структура кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається із вступу, 3 розділів, основних висновків, списку використаної літератури та додатків. Викладено на 42 сторінках машинописного тексту.

Містить 4 таблиці, 1 рисунки Список бібліографічних джерел включає 31 вітчизняних та зарубіжних джерел.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Сформульована програма доставки активного препарату та можливості її реалізації визначаються низкою біологічних та фізико-хімічних властивостей ЛФ, які можуть ускладнити розробку, наприклад, ін'єкційної ЛФ через практичну нерозчинність субстанції, високу її токсичність або появу побічних ефектів типу місцево тканинних реакцій [15-19]. Тому дуже важливо виявити лімітуючі фактори на етапі попередньої розробці ЛФ.

1.1 Концепція лікарської речовини та лікарської форми

Пошук активних препаратів починається з вивчення хімічних сполук, одержаних шляхом випадкового чи спрямованого синтезу аналогів або їх природних джерел. Після двоступінчастого первинного відбору: прескрінінгу *in vitro* та скрінінгу *in vivo* відібране з'єднання на поглиблене вивчення. Якщо з'єднання виявилось ефективним, проводиться його стандартизація до розробки субстанції як ЛР. Паралельно визначається можливість створення ЛФ, яка потім прямує на вивчення. Під терміном ЛР слід розуміти охарактеризовану хімічну або біологічну сполуку, яка після розробки необхідної нормативно-технічної документації (НД) відповідно до вимог ДФУ та ОСТів є лікарською субстанцією, придатною для створення ЛФ.

Відповідно до сучасної концепції [15] ЛФ являє собою систему, що включає:

- активне ЛР, що відповідає за певний фармакологічний ефект;
- засоби, що сприяють зручності користування ліками;
- фактори, що сприяють зручності користування ліками.

Розробка ЛФ, відібраного в експерименті активного ЛР - одна з основних ланок з метою комплексних досліджень зі створення ліків.

Хоча регулярні вимоги у різних країнах мають деякі відмінності, в основному розробка ЛФ зводиться до таких моментів:

- хіміко-фармацевтична та біологічна стандартизація лікарської субстанції;

- якісний контроль допоміжних інгредієнтів;
- визначення типу ЛФ, біофармацевтичні дослідження шляху, дози та режиму її введення;
- вивчення умов та термінів зберігання ЛФ;
- широкі доклінічні дослідження механізму дії специфічної активності, нешкідливості, фармакокінетики, імунотоксичності та алергенності ЛР у створеній ЛФ.

1.2 Оптимізація доставки лікарської речовини

У процесі створення ЛФ передусім треба визначити, яким шляхом, в якій кількості, в який час і до якої мішені слід доставити активний препарат. транспорту ЛР в організмі.

Одним з головних елементів доставки ЛР є шлях введення, що визначає багато сторін його взаємодії з організмом. Оцінка можливості використання ЛР парентеральному та оральному шляху введення проводиться спочатку експертним шляхом з урахуванням його фізико-хімічних властивостей. Для експериментального обґрунтування розробляються моделі ЛФ, що є найпростішими композиціями та забезпечують (у поєднанні з варіаціями доз і режимів введення) пошук раціонального застосування ЛР. Далі визначається оптимальний шлях введення препарату, теоретично обґрунтовуються час і швидкість всмоктування та виділення ЛР, захист його від дегідратації шляхом транспортування.

У свою чергу тип ЛР значною мірою визначає порядок взаємодії ЛР із системами організму. Абсорбація препарату при різних шляхах введення має ряд відмінностей за рахунок взаємодії ЛЗ з біологічними рідинами та тканинами, що безпосередньо контактують з ним у перший момент після введення. Абсорбація визначає швидкість потрапляння ЛР у кровоносну та лімфатичну системи, розподіл по органах та тканинах. Тому до ЛФ кожному за шляху запровадження пред'являється комплекс специфічних вимог, закладені у спеціальні загальні системи, включені у державні фармакопеї.

З вищевикладеного випливає, що характер лікувальної та побічної дії ЛФ, що створюється, визначається біофармацевтичними факторами, такими як:

- спосіб введення ЛР в організм; ”
- конструкція та композиція ЛФ;
- місце та швидкість вивільнення ЛР в організмі;
- взаємини його із середовищем організму;
- черговість вивільнення окремих інгредієнтів;
- швидкість та повнота абсорбації;
- регулювання в організмі розподілу, метаболізму та виділення ЛР;
- забезпечення вибіркової доставки, наприклад, через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ);
- захист ЛР від швидкої інактивізації в організмі

Роль біофармацевтичних факторів у створенні ЛФ можна продемонструвати на прикладі широко відомого препарату природного походження - масло обліпихи, яке практично нерозчинне у воді. В результаті системна біодоступність широко варіюється. У зв'язку з варіабельністю біодоступності олії обліпихової при прийомі внутрішньо було запропоновано підвищити рекомендовані дози олії обліпихової в желатинових капсулах для того, щоб забезпечити адекватні концентрації в крові ЛФ.

М'які желатинові капсули масло обліпихи в порівнянні з рідкою формою забезпечують:

- швидку та стандартну біодоступність;
- точність дозування ЛФ;
- уникнення швидкого руйнування ЛР у шлунково-кишковому тракті.

1.3 Збільшення розчинності лікарських форм природного походження

Основні проблеми, з якими стикаються розробники ЛФ – це погана розчинність ЛР у воді або погана стабільність отриманих розчинів, а також

слабка трансмембранна проникність. Відомо, що більшість субстанцій природного походження погано розчиняються у воді. Гідродробичність хімічних сполук пояснюється в ряді випадків їхньою високою ліпофільністю або міцною кристалічною структурою. Однак для прояву терапевтичної ефективності ЛР має надійти в системний кровотік, тому умова достатньої розчинності є обов'язковою. Крім того, ЛР має мати достатню ліпофільність, щоб проходити через біологічні мембрани і надходити в клітини-мішені. Бажано забезпечити спрямованість ЛР у вогнище хвороби відповідно до рівнів доставки:

- доставка ЛР через капілярну систему у вогнище хвороби;
- керована доставка, переважно спрямована, наприклад, у шлунково-кишковий тракт (виразка шлунка, дванадцятипалої кишки);
- спрямована доставка, переважно спрямована до шлунково-кишкового тракту.

Можливість застосування ЛР у тій чи іншій ЛФ, спосіб приготування, упаковка, умови та терміни зберігання багато в чому визначаються фізико-хімічними властивостями активної сполуки, такими як розчинність і стабільність.

Розчинення - це динамічний процес взаємодії ЛР та води, який залежить від наступних параметрів: розміру кристалів або частинок аморфного ЛР, наявності полілеофізму, хімічної форми (сіль, основа, ефір тощо), значення pH розчину і т.п. Збільшення розчинності природних ЛР можна здійснити і хімічним шляхом:

- утворення солей;
- освіта ефірів;
- комплексів (комплексні з'єднання з полімерами).

Процес розчинення можна оптимізувати за допомогою варіювання параметрами, що збільшують адгезійну взаємодію ЛР та розчинника за рахунок підвищення температури розчину, зміни величини pH , зменшення розмірів частинок субстанцій тощо. Крім того, для ЛР, нерозчинних або

погано розчинних у традиційних розчинниках, вивчають можливість застосування солюбілізаторів, як яких використовують: неводні розчинники або системи спіДРозчинників; поверхнево-активні речовини (ПАР) і т.д.

При розробці ефективної, стабільної та зручної у використанні ЛФ часто використовують необхідні допоміжні речовини, речовини, що регулюють ізотонічність. Однак, введення до складу ЛФ додаткових допоміжних інгредієнтів здатне змінити фармакокінетичні та фармакодинамічні характеристики ЛР, у тому числі й токсичність.

1.4 Застосування неводних розчинників або систем спіДРозчинників для розробки препаратів природного походження

Асортимент неводних розчинників, які у технології ліків, великий [19].

Найчастіше застосовуються рослинні олії, ефіри - прості та складні; спирти одно- і багатоатомні, які добре змішуються з водою, менш в'язкі, ніж олії та здатні розчиняти багато лікарських сполук. З одноатомних спиртів найбільшого поширення набув етиловий спирт, з багатоатомних - гліцерин, пропіленгліколь та поліетиленгліколь. Добавка спіДРозчинників або косольвельвентів, таких як етанол, пропіленгліколь, поліетиленгліколь і гліцерин - технологія самобілізації, що найбільш широко застосовується.

Бажана розчинність ЛР у ЛФ залежить від необхідної для клінічних випробувань дози. У деяких випадках використання косольванта може на кілька порядків збільшити розчинність ЛР. Однак слід додатково вивчати безпеку використовуваних доз неводних розчинників, а також зміну токсичності ЛР залежно від природи, кількості та поєднання різних неводних косольвантів.

В основному ЛФ, які розчиняються в косольванті (системі розчинників), не можуть призначати безпосередньо хворому, тому що неводний розчинник може викликати побічні реакції у вигляді подразнення тканин, а можливо, і у вигляді гелеолізу.

Розчинність ЛР – дуже важлива властивість його потенційної активності у біологічній системі. Збільшення розчинності ЛР та оптимізації

його доставки в місці дії часто вимагає створення похідних ЛР – «дериватів-проліків».

Дериватизація ЛР можлива, якщо в молекулі присутні вільні гідроксильні, карбоксильні або амінні функціональні групи. В організмі неактивна форма ЛР шляхом ферментного чи гідролізного механізму перетворюються на активний препарат. Часто створення препарату включає дорогий та важкий синтез, а фармакінетичні та фармакодинамічні властивості ЛР можуть змінюватися, але не так, як було задумано. Для досягнення оптимальної розчинності та доставки ЛР, а також для збереження фармакінетичних та фармакодинамічних властивостей ЛР повинен бути визначений оптимальний баланс між гідрофільними та ліпофільними властивостями «проліків».

1.5 Біодоступність та механізм взаємодії допоміжних та лікарських речовин

В даний час проблема підвищення ефективності лікарських препаратів (ЛП) вступила в нову фазу, для якої висока ефективність препарату забезпечується не тільки ефективністю лікарської субстанції, але й можливістю забезпечення оптимального фармакокінетичного профілю для лікарської речовини (ЛР), при якому воно потрапляє в тканини або клітини «мішені», а також на рецептори в необхідній. При цьому вибір необхідної лікарської речовини в деяких випадках здійснюється, виходячи з фармакокінетичних властивостей ЛР, і на перший план виступають такі поняття та характеристики препарату, як біодоступність, час утримання в організмі, оптимальний фармакокінетичний профіль, фармакокінетичний скринінг та ін.

Тому створення сучасного конкурентного лікарського препарату неможливе без глибокого розуміння механізмів біофармацевтичних процесів, що відбуваються при взаємодії компонентів готової лікарської форми з біологічними об'єктами та біологічними поверхнями: білками та клітинами крові, судинами, слизовою оболонкою, тканиною шкіри та ін.

Це, у свою чергу, вимагає системного та всебічного вивчення механізмів взаємодії допоміжних та лікарських речовин з білками та ліпідами мембран різних клітин, впливу допоміжних речовин (ВВ) на біодоступність, пошуку нових модуляторів біодоступності, а також вивчення фармакокінетики лікарських препаратів для оптимізації складу допоміжних.

Актуальність таких досліджень диктується недостатньою у ряді випадків ефективністю вітчизняних препаратів порівняно із зарубіжними, що значною мірою пояснюється недостатньою біодоступністю цих лікарських препаратів та відсутністю широкого асортименту препаратів із регульованим всмоктуванням.

Особливої актуальності набувають роботи з оптимізації складу допоміжних речовин у готових лікарських формах при відтворенні на основі імпорتنих лікарських субстанцій, що закуповуються за кордоном, т.к. при відтворенні імпорتنих аналогів змінюється склад допоміжних речовин та технологія.

У цьому випадку фармакокінетичні дослідження виступають у ролі провідного інструменту для технологів у процесі створення вітчизняних препаратів, біоеквівалентних зарубіжним аналогам.

Донедавна вивчення властивостей фармацевтичних допоміжних речовин (ФДР), їх добір у ГЛФ та оптимізація складу ФДР у лікарській формі здійснювалось у контексті фізико-хімічних властивостей лікарської форми, а також вивільнення ЛР із ГЛФ. В даний час виникла необхідність вивчення механізмів впливу ФДР на біодоступність ЛР для створення препаратів з регульованим всмоктуванням, в яких оптимізація складу ДР проводиться за здатністю ДР забезпечувати необхідний фармакокінетичний профіль.

З цією метою на прикладі ряду широко вживаних у фармації ГНР, а також деяких природних полімерів вивчені питання локалізації допоміжних речовин, включаючи змін, дегідратації клітин та зміни їх цілісності.

1.6 Вивчення фармакокінетики лікарських засобів, що містять речовини флавоноїдної природи.

Незважаючи на велику літературу з фармакології речовин флавоноїдної структури, в даний час є небагато даних про фармакокінетику флавоноїдів, особливостей їх метаболізму та елімінації.

Очевидно, це пов'язано з надзвичайною лабільністю та здатністю піддаватися в організмі біотрансформації, що не дозволяє досліджувати їхню фармакокінетику при внутрішньошлунковому введенні. Помітні концентрації флавоноїдів вдається виявити у крові лише за внутрішньовенним введенням.

Як правило, сучасні дослідження з фармакокінетики флавоноїдних сполук з використанням ВЕРХ включають розробку методів екстракції цих сполук із плазми тварин, методи очищення плазми та власне хроматографічні дослідження щодо підбору фаз, умов хроматографування та поділу речовин, що вивчаються від метаболітів та ендогенних субстратів.

Прикладом таких досліджень є серія праць Воскобойнікової І.В. із співавторами з вивчення фармакокінетики дигідрокверцетину, мангіферину та лжевіриту при їх внутрішньовенному введенні щурам. Ці автори розробили методи екстракції досліджуваних речовин із плазми щурів та визначили оптимальні умови хроматографування зразків за допомогою ВЕРХ.

Дослідження показали, що динаміка змін концентрації речовин, що вивчаються в плазмі після внутрішньовенного введення практично незалежно від введеної дози носить двофазний характер. Наявність осфазу свідчило, на думку авторів, про початковий розподіл препаратів у тканинах, при цьому насичення тканинного розподілу не відбувається. Кінетика флавоноїдних сполук характеризувалася залежністю від дози, а речовини швидко виводяться з організму та незначно екстрадуються із сечею. Усі досліджувані сполуки мають низькі рівні незмінного препарату у крові прийому внутрішньо.

Аналіз цих робіт показує, що при поясненні основних висновків - двофазному характері кривих і доз залежності кінетики - авторам не вистачає прямих експериментальних даних про спорідненість сполук, що вивчаються до білків і клітин крові або компонентів тканин органів.

Біофармацевтичне дослідження ряду флавоноїдів, що включає вивчення мембранотропних властивостей, пошуку клітин мішеней та вивчення фармакокінетики при внутрішньовенному введенні. Це дозволило отримати нові дані про механізми їх біологічної активності, пов'язані зі структурними змінами мембран клітин тканин артерій та вен, а також інтерпретувати фармакокінетичні криві та їх параметри, виходячи з особливостей їх структури та мембранотропних властивостей.

Висновки до розділу 1

1. Вивчили вплив фармацевтичних факторів на терапевтичну ефективність ЛР.
2. У практичних дослідженнях вирішуються питання, пов'язані з оптимізацією доставки ЛР до осередка хвороби, проводиться кореляція між фармацевтичним ефектом та фармадинамічним ефектом. Визначається раціональний шлях введення препарату, теоретично обґрунтовуються час та швидкість всмоктування та виділення ЛР, захист його від деградації шляхом транспортування.
3. Внаслідок обліку біофармацевтичних факторів ЛФ може захистити ЛР від деградації, планувати місце та швидкість абсорбації, час циркуляції у рівноважному руслі, вибіркоче накопичення в органах та тканинах.

РОЗДІЛ 2.

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Вибір критеріїв та методів оцінки якості досліджуваних субстанцій у лікарських формах

Контроль якості лікарських засобів, що розробляються, є одним з основних складових компонентів системи їх створення. Відповідно до рекомендацій ВООЗ під терміном “якість” слід розуміти “придатність лікарських засобів для їх рекомендованого використання, що визначається:

- їх ефективністю та безпекою для здоров'я, відповідно до вказівок на етикетці або згідно з даними, що містяться в інформаційних або рекламних матеріалах;
- відповідністю лікарських засобів специфікаціям щодо ідентичності, змісту, чистоти та інших характеристик.

У розвинених країнах світу національна політика у сфері забезпечення високої якості лікарських засобів базується на системі GMP (правила належної виробничої практики), яка суворо регламентує контроль якості вихідної сировини та виробничий процес загалом.

В Україні переважно гарантія стандартності фармацевтичних продуктів переноситься на контроль якості готового препарату. Тому сукупність фармакопейних показників у поєднанні з об'єктивними методами контролю є в даний час єдиним засобом, що гарантує можливість медичного застосування ліків. Сучасна розробка проблеми якості лікарських засобів призвела до ідеї комплексності та системності її вирішення [17, 18].

Комплексний характер робіт у галузі органічного аналізу має на увазі залучення для вирішення конкретного завдання арсеналу різних підходів та реалізацію різних аналітичних принципів.

Вибір критеріїв та методів оцінки якості досліджуваних лікарських форм.

Вирішення проблеми контролю якості ліків неможливе без критичного відбору критеріїв якості. В даний час діє ціла низка нормативних документів (НД) та рекомендацій, які визначають характер, обсяг та порядок виконання досліджень. За більшістю проблем є міжнародні та національні рекомендації, рекомендації відповідних груп експертів ВООЗ, які забезпечують певну методологію та системний підхід до досліджень щодо вибору критеріїв та параметрів, оцінка якості ЛР та готових ЛФ [19,20].

Оскільки якість ЛФ безпосередньо пов'язана не тільки з відтворюваністю процесу її виробництва, але і з якістю вихідної сировини, ми оцінювали рівень стандартизації досліджуваних субстанцій. Здійснювали на основі хімічної структури сполуки та відповідних фізико-хімічних характеристик, що дозволило сформулювати індивідуальні вимоги до якості одержуваного ЛР.

При цьому ми враховували, що фармацевтична хімія препаратів природного походження також відрізняється жорсткими вимогами нарівні із синтетичними препаратами. Одним із етапів розробки фармакопейної статті (ФС) стало комплексне дослідження зі стандартизації ЛР, напрацьовані в лабораторних та промислових умовах.

У вимогах до якості субстанцій закладено параметри, важливі для стандартизації ЛФ. При виконанні фармакопейних розпоряджень стежили, щоб відібрані критерії та параметри якості готового продукту корелювали з його фармакологічною дією. У зв'язку з цим одночасно проводили різні аналітичні, фізико-хімічні та інші тести та визначення лікувальної активності. Інтерес щодо стабільності представляє дослідження гідролітичної стійкості субстанцій під впливом різних чинників довкілля, особливо температури, світла, зміни кислотності тощо. Фізико-хімічні методи дослідження дозволили на основі експериментальних даних прогнозувати можливі зміни у майбутній ЛФ, вирішувати питання стабілізації, вибору упаковки, а також умов проведення технологічного процесу та подальшого зберігання готових ліків.

Відповідно до викладених положень та вимог діючих в Україні НД щодо контролю якості ліків нами відібрано такі основні критерії якості субстанцій (I) та нових ЛФ (II) досліджуваних препаратів.

I - Основні критерії якості субстанцій

- Зовнішній вигляд (Опис)
- Розчинність
- Справжність
- Температура плавлення
- рН; прозорість; кольоровість
- Втрата в масі при висушуванні
- Сторонні домішки (споріднені сполуки)
- Зола та важкі метали
- Мікробіологічна чистота чи стерильність

II - Основні критерії якості ЛФ природного походження Зовнішній вигляд (Опис)

- Розчинність та час розчинення
- Справжність
- Середня маса вмісту '
- рН; прозорість; кольоровість
- Механічні включення
- Сторонні домішки
- Втрати в масі при висушуванні або вода, що визначається методом К. Фішера
- Кількісне визначення
- Стерильність
- Токсичність
- Пирогенність

Незважаючи на численні наявні публікації в галузі аналізу об'єктів, що досліджуються, основна частина робіт з їх стандартизації носить частковий

характер. Тому створення НД калібром якості на досліджувані препарати - субстанції та на розроблені ЛФ для внутрішнього застосування, на наш погляд, стало актуальним завданням.

2.2 Об'єкти досліджень

2.2.1 Дослідження складу плодів, листя та квіток глоду, кореня валеріани, шишок хмелю та трави пасифлори

Дані проведених фітохімічних досліджень підтвердили, що листя та квітки глоду, кореня валеріани, шишок хмелю та трави пасифлори містять цінні біологічні активні речовини.

Встановлено, що склад діючих речовин листя та квіток аналогічний до складу фармакологічно активних речовин плодів глоду, які є основною сировиною для виробництва лікарських препаратів. У зв'язку з цим цікавило вивчити можливість використання листя і квіток для рідкого екстракту 1:1. Як екстрагент був обраний 70% етанол, він дозволяє витягти основну масу суми флавоноїдів і значну частину сапонінів, які в основному визначають фармакологічну дію листя і квіток глоду, а також кореня валеріани, шишок хмелю і трави пасифлори.

2.3 Методи досліджень

Для реалізації та прогнозування ефективності рівноважних способів екстрагування та якості препарату необхідно мати інформацію про товарознавчі та технологічні показники якості лікарської рослинної сировини, про характер екстрагента, про умови екстрагування.

Товарознавчі показники якості сировини включають вологість сировини (В), вміст екстрактивних речовин (Х), вміст фармакологічних активних речовин. А технологічні показники складаються з коефіцієнта утворення внутрішнього соку (КОВС), коефіцієнта поглинання сировини (Кп), коефіцієнта збільшення обсягу при розчиненні екстрактивних речовин (Z) та густини вилучення (Р_в).

Для визначення цих показників були використані методики розрахунку промислових способів екстрагування.

Метод розрахунку ефективності реперколяції із завершеним циклом пов'язує математичною залежністю величину ефективності процесу екстрагування та числом ступенів екстракції, що дозволяє підібрати оптимальні умови екстрагування.

Підготовка сировини Подрібнювали окремо листя та квітки до частинок розміром 5-7 мм, потім змішували у рівному співвідношенні. Потім отриманої загальної проби брали навішування для визначення вологості сировини. Інші розрахунки проводили за методикою, описаною в літературі.

Визначення вологості.

Аналітичну пробу сировини масою близько 3,0 г зважували з похибкою +0,01 г. Наважку поміщали попередньо висушений і зважений разом з кришкою бюкс і ставили в нагріту до 100-105°C сушильний шафа. Час висушування відраховували від моменту, коли температура в сушильній шафі знову досягала 100-105° С. Перше зважування проводили через 2 години. Висушування проводили до постійної ваги.

Вологість сировини В% (табл. 2.1) обчислювали за такою формулою:

$$B = \frac{(m-m_1)100}{m}$$

де: т – маса сировини до висушування, г;

гт - маса сировини після висушування, р.

Таблиця 2.1

Вихідні дані визначення вологості

Назва	Позначення	Результати
Маса порожнього бюксу до	M1	22,8978
Маса бюкса із сировиною до	M2	25,9178
Маса сировини, взятої для визначення	M = M2-M1	3,02
Маса бюкса з сировиною після	Mз	25,5963
Маса порожнього бюкса після	M4	22,8845
Маса висушеної сировини, г	M1 = M03-M4	2,7621
Розмір вологості, %	B=(m-m1)-100/m	8,54

Визначення екстрактивних речовин та технологічних показників сировини.

Визначення зазначених технологічних показників сировини (табл. 2.1) проводили за наступною методикою: сировину (з відомою вологістю), подрібненого до частинок розміром 5-7 мм, поміщали попередньо зважену з пробкою склянку, закривали її пробкою і зважували. Потім склянку заливали екстрагент до утворення шару рідини над поверхнею сировини висотою 50 мм. Після цього склянку закривали пробкою і знову зважували. Сировина наполягали 72 години, перемішуючи рідку фазу не менше 6 разів на добу. Після наполягання вилучення зливали повністю попередньо зважений циліндр. Масу злитого вилучення фіксували, його обсяг розраховували за масою та щільністю. Щільність профільтрованого вилучення визначали за методикою (ДФУ). Вміст пікнометра переносили у бюкс. Вилучення в бюксі випарювали на киплячій водяній бані насухо і висушували при температурі 100°С постійної маси. Бюкс охолоджували в ексікаторі 30 хвилин та зважували.

**Вихідні дані для розрахунку технологічних показників якості
сировини: X, Z, Кп, К, КВЗ**

Назва	Позначення	Результат
Маса склянки з пробкою, г	D1	285
Маса склянки із сировиною, г	D2	295
Маса сировини, г	$G=D2-D1$	10,0
Маса склянки з сировиною та етанолом, г	D3	421,3
Маса етанолу, г	$F=D3-D2$	126,3
Об'єм етанолу, г/см ³	$V=F/p$	142,6
Щільність етанолу, г/см ³	p	0,8856
Концентрація етанолу, %:		
за обсягом	P1	70,05
за масою	P	62,44
Маса склянки з вологою сировиною, г	D4	332
Маса отриманого вилучення, г	$d=D3-D4$	89,3
Об'єм вилучення, см ³	$a=d/p_u$	100,7
Маса порожнього пікнометра, г	D5	17,4237
Маса пікнометра з вилученням, г	D6	47,4449
Маса вилучення, см ³	$D7=D6-D5$	30,0212
Маса пікнометра з водою, г	D8	51,2054
Маса води в пікнометрі, г	$D9=D8-D5$	33,7817
Щільність вилучення, г/см ³	$P_u = (D7-0,99703 / D9) + 0,0012$	0,8872
Маса порожнього бюксу до висушування, г	D10	25,7888
Маса бюкса з вилученням, г	D11	30,2238
Маса вилучення, взятого на аналіз, г	$3 = D11-D10$	4,4350
Обсяг вилучення, взятого на аналіз, см ³	$V1=C/p_u$	4,99
Маса бюкса з сухим залишком, г	D12	25,8748
Маса бюкса після висушування, г	D13	25,7887
Маса сухого залишку, г	$B= D12-D13$	0,0861

Назва	Позначення	Результат
Концентрація екстрактивних речовин у сировині, %	$X = b (G * B + 100 * f / G * 6(C-b))$	25,17
Коефіцієнт утворення внутрішнього соку, г/см ³	$K=100*(fd)+G(X+B)/100 * G * p_u$	4,55
Коефіцієнт поглинання сировини,	$Kn=V-a/G$	4,2
Концентрація спирту у розчиннику у відсотках за масою	$Pp=100*f*p/G*B+100*f$	62,02
Щільність розчинника, г/см ³	Pp	0,8864
Коефіцієнт збільшення обсягу при розчиненні екстрактивних речовин, см ³ /г	$Z=(V1*Pp+bC)/b*Pp$	1,08

Отримані результати дозволили приступити до розрахунків ефективності різних рівноважних способів екстрагування і вибрати їх оптимальний для отримання рідкого екстракту 1:1.

Розрахунки ефективності процесу екстрагування проводили за методикою, описаною у літературі. Ефективність способу екстракції є важливим технологічним показником і дозволяє судити про ступінь досконалості виробництва. Теоретично обчислена ефективність екстракції дає уявлення про гранично можливий ступінь виснаження сировини.

Розрахунок ефективності мацерації. При екстрагуванні способом мацерації мірою обсягу внутрішнього соку є КОВС - "К", а мірою обсягу зовнішнього соку - КОГП "у", що являє собою відношення обсягу вилучення (а) до маси сировини:

$$y=a/G=100,7/10=10,07$$

Для розрахунку теоретичної ефективності мацерації у % (табл. 2.3) використовують рівняння:

$$St=100-y/K+y=100 \cdot 10,07/4,55+10,07=69\%$$

Розрахунок теоретичної ефективності різних способів екстрагування

Показник теоретичної ефективності	Значення, %
Метод мацерації	69,0
Метод ремацерації	70,0
Метод реперколяції із незавершеним циклом (n – число перколяторів)	
n=3	95,8
n=4	97,6
n=5	98,8
n=6	99,4
n=7	99,7
n=8	99,9
Метод реперколяції із завершеним циклом	97,1

Для розрахунку фактичної ефективності “Sф” промислових способів екстрагування у виробничих умовах фіксують: масу сировини, введеної у виробництво “G”, вміст нормованих речовин “X” у %.

$$S_{\text{ф}} = 100 \times a - C_{\text{п}} / G \times X = 100 - 100,7 \cdot 1,73 / 10 - 25,17 = 69\%$$

$$\text{где: } C_{\text{п}} = 100 \times b / V_1 = 100 - 0,0861 / 4,99 = 1,73$$

Теоретична ефективність екстрагування є межею конкретного способу. Оцінити кількісно фактичну ефективність екстрагування можна шляхом порівняння її з теоретичною, для чого використовують поняття відносної ефективності екстрагування

Розрахунок теоретичної ефективності реперколяції із незавершеним циклом показав, що максимальне виснаження сировини відбувається за n=8, але така кількість перколяторів економічно не виправдовує витрат. При використанні трьох перколяторів ефективність становить 95,76%. Це значно перевищує значення ефективності мацерації. При збільшенні n на 1 значення

ефективності збільшується, але лише в середньому на 0,8%, що також не виправдано з економічних позицій.

Розрахунок ефективності реперколяції із завершеним циклом.

У цьому способі розрахунку прийнято постійне співвідношення фаз. Це означає, що співвідношення обсягу зовнішнього соку "а" до маси сировини в дифузори "а" має бути незмінним, т.к. при виробництві рідких екстрактів 1:1 обсяг зовнішнього соку повинен завжди, на всіх щаблях екстракції, бути чисельно дорівнює масі сировини в дифузори. Відношення обсягу зовнішнього соку до маси сировини в дифузори відповідає коефіцієнту обсягу готової продукції "у". Обсяг зовнішнього соку в дифузори визначає зрештою і обсяг всього готового вилучення "Е". Так, якщо батарея складається з "п" дифузори, обсяг готового екстракту дорівнює: $E=a \cdot p$.

Об'єм внутрішнього соку "U" характеризується коефіцієнтом утворення внутрішнього соку "К" і дорівнює $U = G - K$.

У системах тверде тіло-рідини речовини з необмежену розчинність, тобто. ті, які не утворюють на виході з головного дифузора насичений розчин, розподіляються при рівновазі між твердою та рідкою фазами пропорційно обсягам зовнішнього та внутрішнього соків. Тоді відношення обсягу зовнішнього соку "а" до внутрішнього "U" можна вважати коефіцієнтом розподілу речовин " між " твердою і рідкою фазами, тобто: $= a/U = y / K$

Розрахунок теоретичної ефективності екстракції для батареї з 3-х дифузори проводили за формулою:

$$S=51,06+94,6 \cdot \lg 3 + [\lg 3 / 0,0255 - 0,0156 \eta + 0,13 \eta]$$

В результаті проведених розрахунків видно, що ефективність реперколяції з завершеним циклом батареї з 3-х перколяторів значно вища і дозволяє в батареї з 3-х перколяторів отримати вихід 97,1%, що неможливо при використанні інших методів екстракції. Тому ми вибрали саме цей спосіб.

Розробка технології сумарного рідкого екстракту з листя та квіток глоду.

Для отримання сумарного рідкого екстракту з листя та квіток глоду методом реперколяції із завершеним циклом, були проведені наступні розрахунки. Як екстрагент використовували 70% етанол.

Розрахунок загальної кількості екстрагента:

$$W=n \cdot G - (K_n + y) = 3 \cdot 10 - (4,2 + 1) = 156 \text{ мл}$$

де: W - загальна витрата екстрагента;

n - число дифузорів у батареї (кількість ступенів екстракції);

K_n - коефіцієнт поглинання екстрагента сировини см^3 ;

y - коефіцієнт знімання готової продукції $\text{см}^3/\text{г}$;

G - маса сировини одного дифузора, г .

Розрахунок обсягу екстрагента, поглиненого сировиною:

$$U=G \cdot K_n = 10 \cdot 4,2 = 42 \text{ мл}$$

Отже, для поглинання 30 г сумарного рідкого екстракту з ЛРС методом реперколяції з завершеним циклом батареї з 3-х перколяторів потрібно 30 г сировини і 156 мл екстрагента.

Висновки до розділу 2

1. Визначено необхідні методи досліджень та умови проведення фармакотехнологічних та фізико-хімічних досліджень; описано методи статистичного аналізу, які дозволяють об'єктивно оцінювати якість розробленого препарату та науково обґрунтувати склад та технологію сиропу на основі фіто суміші рослинного походження.

2. Вибрано критерії та методи оцінки якості досліджуваних субстанцій у лікарських формах.

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРЕМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1 Розробка, створення та обґрунтування вибору лікарської форми природного походження

Науково-технічна революція поставила перед фармацевтичною технологією низку нових теоретичних та практичних питань, вирішення яких дозволяє якісно змінити підхід до створення лікарських препаратів. Особлива роль у своїй відводиться лікарської формі [23].

Основним напрямом у розвитку технології лікарських форм є вдосконалення регульованості та спрямованості дії біологічно активних речовин. Розроблено системи з регульованим вивільненням діючих речовин, які забезпечують швидке досягнення ефекту та тривале утримання речовин на постійному рівні терапевтичної концентрації у плазмі крові.

Застосування рідких лікарських форм дає змогу зменшити курсову дозу та прояв побічних ефектів. Причиною різної біологічної активності лікарських препаратів того самого складу можуть бути різниця в технології виділення субстанції, виготовленні готової лікарської форми, використанні допоміжних речовин. Вивчення чинників, які впливають терапевтичну ефективність лікарських засобів, становить головне завдання біофармації. При обговоренні найбільш бажаної з позиції лікарів та фармацевтичного виробництва України лікарської форми та технології її виготовлення, що практично реалізується в сучасних умовах, слід враховувати наступні фармацевтичні фактори:

- хімічну модифікацію та фізико-хімічний стан лікарської субстанції;
- допоміжні речовини, необхідні виготовлення лікарської форми;
- вид лікарської форми та шляхи введення її;
- Фармацевтичну технологію.

Що ж до першого чинника, ми переконані у цьому, що слід перейти від вилучення діючих речовин із сировини до екстракції суми БАР фреоном чи десублімації. Жоден фармацевтичний чинник не робить такого складного впливу діючі речовини, як допоміжні речовини [13].

Допоміжні речовини самі мають певні фізико-хімічні властивості, які в різних умовах можуть проявлятися по-різному і в усіх випадках так чи інакше впливають на систему "лікарська речовина-організм". Допоміжні речовини можуть посилювати або знижувати дію лікарської субстанції або змінювати її характер унаслідок комплексоутворення, хімічної реакції чи інших причин. Накопичено значний досвід застосування допоміжних речовин у різних лікарських формах. Тому питання необхідності застосування тих чи інших допоміжних речовин може бути вирішено без вибору конкретної лекформи.

3.2. Визначення оптимальних параметрів екстрагування діючих речовин

Однією з ключових стадій отримання ФХЛС - екстрагування рослинної сировини, від ефективності якої переважно залежать всі технічні та економічні показники виробництва. Процес екстрагування визначається властивостями рослинного матеріалу, основними законами масообміну, фізикохімічними параметрами екстрагента та біологічно активної речовини, що витягуються з лікарських рослин тощо.

Враховуючи велику кількість постачальників ЛРС, яка у свою чергу відрізняється за своїми технологічними показниками, насамперед доцільно вивчити саме такі важливі характеристики, що надалі можуть дозволити теоретично обґрунтувати технологію складу та фітопрепарату, що розробляється.

Враховуючи, що всі технологічні параметри композиції, що розробляється, зумовлені головним чином властивостями окремого РС, на початковому етапі досліджень була проведена оцінка основних показників, що впливають на повноту екстракції і технологічний процес, а також досліджуваного ЛРС. Ступінь подрібнення сировини відповідала гістологічному будові і хімічному.

Таблиця 3.1

Основні технологічні параметри лікарської рослинної сировини

Технологічний параметр	Результати визначень
	плоди чорниці звичайної
Питома маса, г/см ³	1,47 ± 0,07
Об'ємна маса, г/см ³	0,62 ± 0,15
Насипна маса, г/см ³	0,59 ± 0,08
Пористість	0,58
Порізність	0,05
Вільний об'єм шару сировини	0,60
Вміст вологи, %	15,00 ± 0,10
Загальна зола, %	3,00 ± 0,13
Коефіцієнт поглинання екстрагенту	2,30 ± 0,10
Плинність, с / 100 г	5,34 ± 0,57
Кут природного укусу, град	46,00 ± 5,20

З табл. 3.1 видно, що все РС має питому масу в діапазоні від 1,40 до 1,47 г/см³, об'ємну масу – від 0,51 до 0,62 г/см³, насипну масу – від 0,50 до 0,58 г/см³. Показники пористості, які вказують на величину порожнин усередині сировини частинок, у лікарській рослинній сировині знаходяться на рівні присердно 0,5, а параметри відмінності, що ідентифікують величину порожнин між частинками рослинного матеріалу – 0,06.

Величина вмісту вологи пов'язана назад пропорційною залежністю з показниками Кв і реєструються на рівні 15%, параметри загальної золи - 3%.

3.3. Розробка оптимальної технології екстракції лікарської рослинної сировини

Реперколяція із завершеним циклом.

Екстрагування проводили в батареї з 3 перколяторів, коефіцієнт поглинання дорівнює 4,2. Завантаження кожного перколятора складало 10 г сировини. Екстрагент – 70% етанол. Протягом 6 днів одержували 30 мл рідкого екстракту.

1 день. Завантажували всі три перколятори, поміщаючи по 10 г подрібненої сировини на кожен. У перколятор № 1 заливали 542 мл 70% етанолу, залишали на 24 години.

2 день. При відкритому крані з перколятора № 1 зливали 10 мл вилучення і переносили перколятор № 2. У перколятор № 1 заливали 52 мл свіжого екстрагенту, зливали 42 мл і переносили перколятор № 2 і залишали на 24 години.

3 день. Відкривали крани першого та другого перколяторів та зливали по 10 мл вилучення. Вилучення другого перколятора переносили до третього, а з першого до другого. У перколятор № 1 заливали 52 мл свіжого екстракту, зливали 42 мл і переносили на другий. З другого перколятора зливали 42 мл, переносили до третього і залишали на 24 години.

4 день. Відкривали крани 3-х перколяторів та зливали по 10 мл вилучення. Злив із третього перколятора був готовим продуктом. Перколятор №1 розвантажували. Вилучення з другого перколятора переносили до третього, а з першого до другого і залишали на 24 години.

5-й день. З другого та третього перколяторів збирали по 10 мл вилучення. Вилучення з третього перколятора – готовий продукт. Вилучення з другого перколятора переносили до третього і залишали на 24 години.

6 день. З третього перколятора отримували останню порцію (10 мл) і розвантажували його.

Отриманий екстракт є рідиною зеленувато-жовтого кольору, своєрідного запаху і смаку. Нормування якості рідкого екстракту проводили згідно з вимогами ДФУ, за вмістом сухого залишку, спирту, важких металів, а також якісного та кількісного аналізу біологічно-активних сполук.

Визначення сухого залишку: 5 мл рідкого екстракту поміщали у зважений бюкс, випарювали на водяній бані і сушили 3 години $(102,5 \pm 2,5)^{\circ}\text{C}$, потім охолоджували в ексікаторі 30 хвилин і зважували. Сухий залишок становив 21,5%.

Визначення важких металів: до 1 мл рідкого екстракту додавали 1 мл концентрованої сірчаної кислоти, обережно спалювали та прожарювали. Отриманий залишок обробляли під час нагрівання 5 мл насиченого розчину амонію ацетату. Фільтрували через беззольний фільтр, промивали 5 мл води

та доводили об'єм фільтрату до 200 мл. 10 мл одержаного розчину витримували випробування на важкі метали (не більше 0,01% у препараті).

Кількісне визначення спирту в сумарному рідкому екстракті: круглодонну колбу місткістю 250 мл відмірювали 25 мл екстракту. Рідину перед перегонкою розбавляли водою до 75 мл. Для рівномірного кипіння в колбу з рідиною поміщали шматочки пемзи, а для запобігання сильному спінюванню додавали 2 мл фосфорної кислоти. Приймач (мірну колбу місткістю 50 мл) поміщали в посудину з холодною водою, збирали близько 48 мл відгону, доводили його температуру до 20°З додавали води до мітки. Щільність відгону визначали пікнометром, і за алкоголеметричними таблицями знаходили відповідний вміст спирту у відсотках за обсягом.

Вміст спирту у препараті(X) у відсотках за обсягом обчислювали за формулою:

$$X=50-a/v=50\cdot 32,39/29=64,78\%=64,78\%$$

де: 50 - об'єм відгону в міліметрах;

а - вміст спирту у відсотках за обсягом;

- обсяг досліджуваного препарату, взятий для відгону в мілілітрах. Вміст спирту у препараті становив 64,8%.

Якісний аналіз флавоноїдів. Для якісного аналізу ми використали хроматографічний метод. На смужці хроматографічного паперу шириною 12 см і довжиною 35 см на лінії старту, що віддаляється на відстані 5 см від нижнього кінця, на відстані 3 см від краю хроматограми один від одного відзначали 3 точки. У першу точку за допомогою мікропіпетки наносили 0,01 мл рідкого екстракту з листя та квіток глоду. В інші дві точки наносили по 0,01 мл 0,1% розчинів рутину і кверцетину відповідно. Хроматограму поміщали в камеру з 15% оцтовою кислотою так, щоб лінія старту не змочувалась, і хроматографували висхідним способом. Коли фронт розчинника пройшов 30 см, хроматограму виймали з камери та сушили на повітрі протягом 40 хв. Потім хроматограму переглядали в УФ-світлі. Зазначали зони: рутин (коричнева), кверцетин (жовта). Обробляли хроматограму парами аміаку,

відзначаючи перехід забарвлення жовто-зелену. Паралельно для ідентифікації флавоноїдів у рідкому екстракті глоду вимірювали диференціальні спектри поглинання розчину екстракту та стандартного розчину рутину.

3.4 Розробка технології виробництва сиропу

Дослідження, виконані нами в розділі 2 цікавлять можливістю виконання рідкого екстракту глоду для створення нового лікарського препарату, як антидепресантного засобу. Для реалізації, поставленої задачі нами, була розроблена схема отримання рідкого екстракту з плодів глоду. Надалі шляхом екстремальних досліджень розроблялася раціональна лікарська форма. Як прийнято при розробці лікарських засобів рослинного походження, було охарактеризовано вихідну сировину - плоди, листя та квітки глоду.

Основними керованими факторами, що впливають на швидкість та повноту вивільнення БАВ, є тип екстракту, співвідношення сировина-екстрагент, температура екстракції, ступінь подрібнення, тривалість екстрагування та гідродинамічні умови. При виборі оптимальних умов екстракції використано метод математичного моделювання, що дозволяє за мінімальної кількості експериментів у багатофакторному процесі (яким є процес екстракції) отримати статистично обґрунтовані рішення.

Технологія виробництва ЛП полягає в наступному: стиглі плоди глоду подрібнюють до розміру частинок не менше 3 мм. Подрібнену сировину екстрагують етиловим спиртом при перемішуванні. До отриманого екстракту додавали екстракти інших рослинних речовин, одержаних від польської фірми "Гербапол", Люблін.

Склад антидепресантного препарату:

- Плоди глоду (36%),
- Кореня валеріани (36%),
- Шишок хмелю (18%),
- Трави страстоцвіту (10%),
- Апельсинова есенція (1,2%),

- Бензонат натрію (0,2%),
- Вода очищена (29,2%),
- Фруктозу (52,4%).

Серед коригованих лікарських фітопрепаратів сиропам належить найбільша питома вага. Аналіз сучасної номенклатури сиропів показав, що більша їх частина - імпордне виробництво [24]. Основна спрямованість їхньої терапевтичної дії - відхаркувальний ефект, тобто. розширення їхнього асортименту цілком правомірне.

Сиропа - давня лікарська форма, що поєднує як принцип коригування, а й консервуючі властивості. Застосування в наступні роки синтетичних консервантів дозволяє в сучасних сиропіях значно знизити концентрацію сахарози, а іноді провести повну її заміну на підсолоджувачі. В українських сиропіях як коригент використовується поки що тільки сахароза. У сиропіях імпортного виробництва ширше використовують ароматизатори, барвники, крім того, часто застосовуються цукрозамінники: сорбіт, натрію цикломат, екстракт солодки, мед [24,27].

Технологічна схема отримання лікарських фітосиропів наведена на рисунку 3.1. Вона складена за даними діючої на сиропи НД та патентної літератури [21,22]. Першим етапом технології фітосиропів є екстракція біологічно активних речовин, яка може виконуватися як із сухої, так і свіжої лікарської сировини. Як екстрагент використовують воду, спиртоводні розчини. У наших дослідженнях важливим моментом було одержання екстракційних препаратів із рослинної сировини, які ми розглядали як проміжні продукти у технології сиропів [20]. На екстракти встановлювали норми для оцінки їхньої якості [29].

До технологічної схеми сиропів ми внесли деякі корективи. По-перше, крім сахарози використовували сорбіт та його комбінації, а також есенції. По-друге, ми у своїх дослідженнях ширше застосовували маскування не лише смакових, а й небажаних оптичних ефектів та запаху фітопрепаратів.

У разі потреби додатково вводили консерванти: ніпагін, ніпазол та натрію бензоат. Використовуючи запропоновані методичні принципи, розроблено склади сиропів на основі фітопрепаратів та їх технологічні схеми, які відображені у таблиці [2]. Усі розроблені сиропи мали приємні органолептичні властивості та маскували небажані відчуття смаку, запаху. Правильний вибір коригентів дає можливість вплинути не тільки на органолептичні властивості препарату, а може викликати зміну біодоступності та фармакологічної ефективності [7].

Тому фармакологічні дослідження проводили за методиками та на моделях, рекомендованих ВООЗ України, одночасно вивчаючи активність екстракту та готового сиропу. В результаті фармакологічних досліджень сиропів доведено їх нешкідливість при одноразових та багаторазових прийомах. При тривалому застосуванні не виявлено структурних змін у печінці, нирках, серці, селезінці, шлунку та кишечнику. У сиропу, що розробляється, встановлений виражений, антиоксидантний гіпоолестринемічний ефект при вивченні твинової моделі атеросклерозу. Встановлено, що екстракти і сироп мають виражену седативну активність, що проявляється в зниженні емоційної напруги на 30-43% ($P < 0,05$), рухової активності на 31-34% ($P < 0,05$). Може бути використаний як антидепресантний препарат.

Проведені дослідження показали, що оптимальною основою для отримання антидиприсантного препарату є простий сироп. Загальна схема технологічного процесу наведена на рис. 3.1. Вона складається з таких стадій:

- Стадія 1 Підготовка сировини
- Стадія 2 Приготування екстрагенту
- Стадія 3 Отримання витяжки з ЛРС
- Стадія 4 Відстоювання витяжки
- Стадія 5 Фільтрація витяжки
- Стадія 6 Приготування розчину фруктози

- Стадія 7 Отримання сиропу
- Стадія 8 Фільтрування сиропу
- Стадія 9 Підготовка тари та пакувальних матеріалів
- Стадія 10 Фасування
- Стадія 11 Маркування та пакування сиропу в пачки, пачок біля ящика

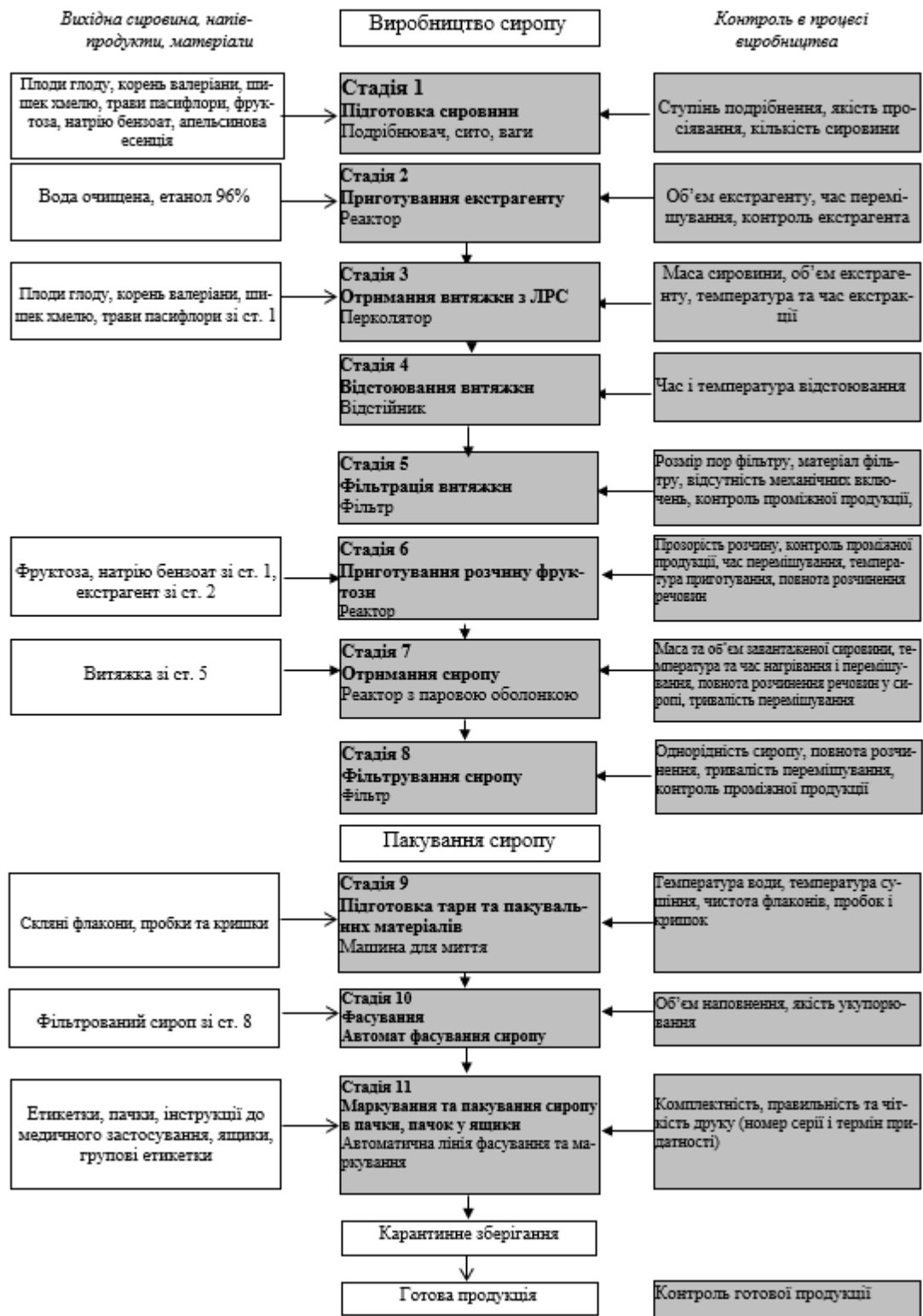


Рис. 3.1. Технологічна схема отримання лікарських рослинних сиропів

Висновки до 3 розділу

1. Розроблено технологію екстрактів ЛРС з використанням оптимального екстрагенту – 70% етанолу. Визначено оптимальні умови екстрагування ЛРС, що дозволяють виснажити сировину (за антоціанами) на 82,8% при отриманні екстракту рідкого методом реперколяції та на 95,1%.

2. Розроблено технологію антидипресантного препарату у вигляді сиропу. На підставі проведених досліджень проведено стандартизацію розробленої БАР відповідно до вимог НД.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Торетичного та експериментального обґрунтували розробку та стандартизацію раціонального лікарського засобу на основі рослинної сировини.
2. Сформували методологічні та методичні підходи до розробки, а також до вибору критеріїв та методів оцінки якості рідких екстрактів (субстанцій) з лікарської рослинної сировини;
3. На підставі комплексних біофармацевтичних, технологічних, хіміко-фармацевтичних та фармакокінетичних досліджень розробили раціональну лікарську форму фітопрепарату;
4. Обрали хіміко-фармацевтичні та біологічні критерії, а також параметри оцінки якості та біодоступності субстанції та готової форми лікарської речовини природного походження, вивчили їх хімічну та фармакологічну сумісність із допоміжними речовинами у лікарській формі;
5. Обґрунтували склад та технологію створеної лікарської форми та контроль якості.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Виробництво фармацевтичних препаратів. URL: <https://opendatabot.ua/c/kved/C/21.20> (дата звернення: 10.08.2023).
2. ГаДРилюк Ю. В., Шарай Д. С. Видовий склад та стан популяцій лікарських рослин на території Луганської області. *Вісті Біосферного заповідника "Асканія-Нова"*. 2019. Т. 21. С. 405-407.
3. Гала Л. О., Чубай А. О. Аналіз вітчизняного переліку безрецептурних лікарських засобів та розроблення підходів до його вдосконалення. *Фармацевтичний журнал*. 2022. Т. 71, № 4. С. 12-19.
4. Гарна О. В., Ветров П. П., Георгіянц В. А. Взаємозв'язок основних технологічних параметрів рослинної сировини. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2012. №1. С. 54–57.
5. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
6. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/index?opendocumen> (дата звернення: 28.11.2023) .
7. Дребот О. І., Сологуб Ю. О. Інституційне забезпечення лікарського рослинництва в Україні. *Соціально-економічні проблеми сучасного періоду України*. 2018. № 1(129). С. 116-120.
8. Клевцова Н. В. Механізми і відповідні заходи щодо збереження якості лікарських рослин як основний фактор отримання екологічно безпечної сировини. *Лікарські рослини: традиції та перспективи досліджень* : матеріали V Міжнар. наук. конф., м. Березоточа, 2 квіт. 2021 р. Лубни : ВКФ «Інтер Парк», 2021. С. 328-330.
9. Комплексний розвиток сфери переробки сільськогосподарської сировини в контексті диверсифікації інвестиційних потоків в аграрний сектор

/ В. А. Голян та ін. *Агросвіт*. 2020. № 9. С. 27–37. DOI: 10.32702/2306-6792.2020.9.27.

10. Кухтенко О. С., Гладух Є. В. Маркетингові та екологічні дослідження – пріоритетні напрямки в розвитку виробництва фітопрепаратів. *Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики* : матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 25–26 жовт. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 132–134.

11. Куцик Т. П., Горлачова І. В., Глущенко Л. А. До питання впливу умов зберігання на якість лікарської рослинної сировини. *Вісник аграрної науки*. 2018. № 6(783). С.61-66. DOI: 10.31073/agrovisnyk201806-10.

12. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 / М. Ляпунов та ін. офіц. вид. Київ : МОЗ України, 2020. 338 с.

13. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Спеціальні правила належної виробничої практики лікарських засобів передової терапії : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020 / М. Ляпунов та ін. офіц. вид. Київ : МОЗ України, 2020. 338 с.

14. Макух Х. І. Клініко-фармацевтичне обґрунтування моделі раціональної фітотерапії в охороні здоров'я України : автореф. дис. канд. фармацевт. наук : Львів, 2013. 24 с.

15. Мінарченко В. М., Бутко А. Ю. Дослідження вітчизняного ринку лікарських засобів рослинного походження. *Фармацевтичний журнал*. 2017. № 1. С. 30-36.

16. Мірзоева Т. В. Щодо питання економічної ефективності виробництва лікарських рослин і лікарської рослинної сировини. *Проблеми економіки*. 2018. № 3. С. 267-272.

17. Мосякін С. Л., Федорончук М. М. Яка "Флора України" нам потрібна. *Український ботанічний журнал*. 2005. Т. 62(3). С. 312-320.

18. Мудрак І. Г., Заліська О. М. Оптимізація інформаційного забезпечення про лікарські рослинні засоби за даними доказової медицини. *Фармацевтичний часопис*. 2010. Т. 16, № 4. С. 64-67.

19. Никитюк Ю. А. Розвиток зовнішньої торгівлі лікарською рослинною сировиною: еколого-економічні аспекти. *Науковий вісник Ужгородського національного університету*. 2015. Вип. 4. С. 62–66.

20. Никитюк Ю. А. Стан та напрями підвищення інвестиційної привабливості вітчизняного ринку лікарської рослинної сировини. *Інвестиції: практика та досвід*. 2016. № 24. С. 88-91.

21. Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів : Наказ МОЗ України від 05.05.2023 р. № 848. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0854-23#Text>. (дата звернення: 01.09.2024).

22. Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення : Наказ МОЗ України від 26.08.2005 № 426. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1210-15#Text>. (дата звернення: 10.08.2024).

23. Про затвердження стандарту вищої освіти зі спеціальності 226 Фармація, промислова фармація для другого (магістерського) рівня вищої освіти : Наказ МОН України від 04.11.2022 № 981. URL: https://osvita.ua/legislation/Vishya_osvita/87893/#google_vignette (дата звернення: 10.03.2025).

24. Стрельченко О. Г. Особливості реєстрації лікарських засобів в Україні. *Правові горизонти*. 2018. №. 13(26). С. 18-23. DOI: 10.21272/legal horizons.2018.i13. p18

25. Урожайність шавлії мускатної та вихід ефірної олії залежно від досліджуваних агротехнічних факторів / В. О. Ушкаренко та ін. *Вісник Полтавської державної аграрної академії*. 2020. № 2. С. 57-64.
26. Фармацевтична хімія та фармакогнозія: стан і проблеми розвитку / Т. В. Ігнатова та ін. : монографія. Варшава: RS Global Sp. ZO.O, 2021. 240 с.
27. Шостак Т. А., Калинюк Т. Г., Гудзь Н. І. Особливості фармацевтичної розробки рослинних препаратів. *Фітотерапія*. 2014. № 4. С. 77– 82.
28. Construction status and development strategy of GAP bases for Chinese herbal medicine / W. J. Zhang et al. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2021. Vol. 46(21). P. 5555–5559. DOI: 10.19540/j. cnki.cjcmm.20210816.101.
29. European Pharmacopoeia / European Directorate for the Quality of Medicines Healthcare. 8 th ed. Strasbourg, 2014. Vol. 2. 1380 p.
30. Innovative GACP Approaches for Obtaining the Quality Iris hybrida Leaves for the Pharmaceutical Industry / O. Mykhailenko et al. *Chem. Biodivers.* 2022. Vol. 19(4). P. e202200149. DOI: 10.1002/cbdv.202200149.
31. National Centre Complementary and Aiternative medicine. URL: [http:// www.nncam.nih.go](http://www.nncam.nih.go) (Date of access: 10.11.2024).

ДОДАТКИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ПРОМИСЛОВОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ ТА КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ
КАФЕДРА АПТЕЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ

MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY
DEPARTMENT OF INDUSTRIAL TECHNOLOGY OF MEDICINES AND COSMETICS
DEPARTMENT OF DRUG TECHNOLOGY



Матеріали

IV міжнародної науково-практичної конференції
Proceedings of the IV International Scientific and Practical Conference

ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ТА ПРИКЛАДНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
У ГАЛУЗІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ

FUNDAMENTAL AND APPLIED RESEARCH IN THE
FIELD OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

25 жовтня 2024 р.
October 25, 2024
Харків, Україна
Kharkiv, Ukraine

УДК:615.014.2:615.2

Редакційна колегія: проф. Котвіцька А. А., проф. Владимірова І. М., проф. Вишневська Л. І., проф. Рубан О. А., проф. Ковалевська І. В., проф. Семченко К. В., доц. Солдатов Д.П.

Відповідальні секретарі : проф. Ковалевська І. В., проф. Семченко К. В.

Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: Збірник наукових матеріалів IV Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 25 жовтня 2024 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2024.- С. 361 (Серія «Наука»)

Збірник містить матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології».

Розглянуті теоретичні аспекти та перспективи розробки лікарських препаратів, висвітлені напрямки наукової роботи спеціалістів фармацевтичної галузі, що стосуються питань сучасної технології створення лікарських препаратів, контролю їх якості, організаційно-економічних аспектів діяльності фармацевтичних підприємств, маркетингових досліджень сучасного фармацевтичного ринку, фармакологічних досліджень біологічно активних речовин.

Для широкого кола наукових, науково-педагогічних і практичних працівників, що займаються питаннями розробки та впровадження сучасних лікарських препаратів.

Матеріали подаються мовою оригіналу.

За достовірність матеріалів відповідальність несуть автори.

УДК:615.014.2:615.2

НФаУ, 2024

Міністерство охорони здоров'я України
Національний фармацевтичний університет
Кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів
Кафедра аптечної технології ліків

Сертифікат

Даний сертифікат засвідчує, що

Заїченкс А.К

брав(ла) участь у IV Міжнародній науково-практичній конференції

**"ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ТА ПРИКЛАДНІ ДОСЛІДЖЕННЯ У ГАЛУЗІ
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ"**

25 жовтня 2024 р., м. Харків, Україна

Проректор з науково-педагогічної
роботи НФаУ, проф.



Ірина ВЛАДИМИРОВА

