МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
"УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ"
МЕДИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра фармацевтичних дисциплін

ФЕДОРИЧКО ДАРИНА МИХАЙЛІВНА

НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ФІТОЗАСОБУ ЖОВЧОГІННОЇ ДІЇ

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Спеціалізація 226.01 Фармація

Освітня програма «Фармація»

Кваліфікаційна робота на здобуття освітнього ступеня

магістр

Кваліфікаційна робота містить результати власних досліджень. Використання чужих ідей, результатів і текстів мають посилання на відповідне джерело

__ Дарина Михайлівна Федоричко

Науковий керівник:
Крч Христина Людвигівна
кандидат біологічних наук, доцент

Ужгород 2024

АНОТАЦІЯ

Вступ. Традиційна медицина, особливо фітотерапія, відіграє значну роль у системі охорони здоров'я для багатьох людей по всьому світу, приблизно 80% світового населення покладаються на неї як на частину первинної медичної допомоги. Жовчогінні трави (артишок, розторопша, цмин пісковий, барбарис, кульбаба та ін.), які стимулюють вироблення жовчі та допомагають у процесі травлення, є важливою частиною цієї системи. Тому, кваліфікаційна робота присвячена обґрунтуванню складу та технології фітозасобу жовчогінної дії.

Організація та методи дослідження. Об’єктом дослідження була обрана рослинна сировина - квітки цмину піскового, з якої запропоновано процес та виготовлено активні фракції, які проявляють жовчогінну дію – сухі екстракти полісахаридів та суми флавоноїдів, які були стандартизовані, відповідно до вимог Державної фармакопеї України. В якості лікарської форми запропоновано таблетки, які виробляли методом пресування. На кожному етапі контролювались критичні точки хімічними та фізико-хімічними методами для забезпечення якості розробленого засобу.

Результати дослідження. В результаті роботи запропонована технологія екстрагування квіток цмину піскового водою, яка оптимізує виготовлення фламіну, після осадження спиртом якого, отримано і другу фракцію діючих речовин: полісахариди. Внаслідок комбінації отриманих двох фракцій на фармацевтичному підприємстві «Корпорація «Артеріум» було розроблено та стандартизовано оптимальний склад, який проявлятиме жовчогінну і додатково - протизапальну активності.

Висновки. Запропоновано оптимальний, експресний, економічний та з високим виходом метод одержання сухих екстрактів полісахаридів та флавіну, які проявляють жовчогінну і додатково - протизапальну дії, які запропоновано використовувати сумісно в формі таблеток, отриманих шляхом пресування.

ABSTRACT

Introduction. Traditional medicine, especially herbal medicine, plays an important role in the health care system of many people around the world, with approximately 80% of the world's population relying on it as part of primary health care. An important part of this system are choleretic herbs (artichoke, milk thistle, cumin, barberry, dandelion, etc.), which stimulate the production of bile and promote the digestion process. Therefore, the qualification work is devoted to the justification of the composition and technology of the choleretic phytoremedial agent.

Methods. The object of the study was selected plant raw materials - flowers of the sand immortelle, from which a process was proposed and active fractions that exhibit a choleretic effect were made - dry extracts of polysaccharides and amounts of flavonoids, which were standardized in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine. Tablets, which are produced by the pressing method, are proposed as a dosage form. At each stage, critical points were controlled by chemical and physicochemical methods to ensure the quality of the developed product.

Results. As a result of the work, a technology for extracting the flowers of the sand immortelle with water was proposed, which optimizes the production of flamin, after precipitation of which with alcohol, the second fraction of active substances is obtained: polysaccharides. As a result of the combination of the two obtained fractions, an optimal composition was developed and standardized at the pharmaceutical enterprise "Corporation "Arterium", which will show choleretic and, additionally, anti-inflammatory activity.

Conclusions. An optimal, express, economical and highly productive method of obtaining dry extracts of polysaccharides and flavin, which exhibit choleretic and additionally anti-inflammatory effects, which are proposed to be used together in the form of tablets obtained by the pressing method, is proposed.

ЗМІСТ

ВСТУП 4

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ У РОЗРОБЦІ ТА ДОСЛІДЖЕННІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ З ЖОВЧОГІННОЮ ДІЄЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ)

1.1. Характеристика жовчогінних препаратів та застосування їх для лікування хронічного холециститу

1.2. Дослідження рослинних лікарських засобів, що виявляють жовчогінну дію

1.2.1 Асортимент монофітозасобів жовчогінної дії

1.2.2 Асортимент комбінованих фітозасобів жовчогінної дії

РОЗДІЛ 2. ОРГАНІЗАЦІЯ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. РОЗРОБКА ОПТИМАЛЬНОГО СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ РОСЛИННОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

2.1 Обґрунтування складу рослинного лікарського засобу

2.1.1 Фармакогностична характеристика цмину піскового

2.2 Фармацевтична розробка рослинного лікарського засобу

РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ФІТОЗАСОБУ ЖОВЧОГІННОЇ ДІЇ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА)

3.1 Технологія отримання та стандартизація сухого екстракту полісахаридів

3.2 Технологія отримання та ідентифікація сухого екстракту флавіну

3.3 Виготовлення та стандартизація таблеток з екстрактами цмину піскового

3.3.1 Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу

ВИСНОВКИ

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

ДОДАТКИ

ВСТУП

Аналіз фармацевтичного ринку свідчить про те, що біля 75% пацієнтів надають перевагу лікарським засобам рослинного походження. Лікарські рослини активно використовують у якості основних джерел розробки нових препаратів за рахунок їх ефективності, м'якої, відносно безпечної фармакологічної дії порівняно з сучасними синтетичними ліками, що дозволяє використовувати їх протягом тривалого часу.

Сучасний малорухомий спосіб життя, неправильне харчування призводить до збільшення кількості пацієнтів, що мають запальні та функціональні захворювання печінки, жовчного міхура і жовчних шляхів такі як хронічні гепатити, холецистит, холангіт, дискінезія жовчовивідних шляхів, жовчнокам'яна хвороба та ін. Лікування цих захворювань потребує довготривалу терапію, тому актуальним є розробка фітозасобів рослинного походження.

Метою кваліфікаційної роботи стало науково-практичне обґрунтування складу та технології фітозасобу жовчогінної дії.

Для досягнення поставленої мети, потрібно було виконати наступні **завдання**:

1) Оцінити сучасні тенденції у розробці та дослідженні лікарського засобу на рослинній основі з жовчогінною дією.
2) Проаналізувати асортиментні групи лікарських засобів рослинного походження з жовчогінними ефектами.
3) Експериментально обґрунтувати оптимальний склад та розробку технології рослинного лікарського засобу.
4) Дослідити біологічно активні сполуки в екстракті і лікарській формі.
5) Забезпечити лінійку : ЛРС > АФІ > ГЛЗ (готова лікарська форма)
6) Визначити економічну ефективність фітопрепарату.

Результати роботи були представлені у вигляді тез на XXI Міжнародній науково-практичній студентській конференції “Uzhhorod Medical Students’ Conference (17-19 квітня 2024 р.) «Науково-практичне обґрунтування складу та технології фітозасобу жовчогінної дії» (С. 198).

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ У РОЗРОБЦІ ТА ДОСЛІДЖЕННІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ З ЖОВЧОГІННОЮ ДІЄЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ)

1.1. Характеристика жовчогінних препаратів та застосування їх для лікування хронічного холециститу

Однією з важливих проблем сучасної медицини є підвищення ефективності лікування захворювань шлунково-кишкового тракту, зокрема зростання захворюваності жовчовивідної (біліарної) системи. Дані захворювання є ланками одного патологічного процесу: порушення моторної функції жовчного міхура (дискінезія) з часом може призводити до запального процесу (некалькульозний холецистит), а потім і до жовчнокам’яної хвороби [1].

Таким чином, хронічний холецистит – хронічне поліетіологічне запальне захворювання жовчного міхура, що поєднано з функціональними порушеннями (дискінезіями жовчного міхура та сфінктерного апарату жовчовивідних шляхів), змінами фізико-хімічних властивостей та біохімічної структури жовчі (дисхолією) [2].

Хронічний холецистит проявляється як тліючий перебіг, який може супроводжуватися гострими загостреннями посилення болю (гостра жовчна коліка), або може прогресувати у більш важку форму холециститу, що потребує термінового втручання (гострий холецистит). Існують класичні ознаки та симптоми, пов’язані з цим захворюванням, а також поширеність у певних групах пацієнтів. Дві форми хронічного холециститу — калькульозний (виникає на тлі жовчнокам’яної хвороби) і безкам’яний (без каменів у жовчному міхурі). Однак більшість випадків хронічного холециститу зазвичай пов'язані з жовчнокам'яною хворобою [3].

Проблема профілактики та лікування захворювань біліарної системи досі залишається повністю невирішеною. У вирішенні цієї проблеми провідна роль

належить фармакотерапії. Відповідно до сучасних принципів лікування захворювань шлунково-кишкового тракту програма комплексної терапії даної патології відповідає патогенетичній терапії, спрямованій на адекватну фармакологічну корекцію універсальних ланок патогенезу захворювання.

Медикаментозне лікування ефективне лише при деяких формах холециститу (гострому катаральному холециститі та хронічному). Залежно від причини хвороби, наявності інфекції, вираженості больового синдрому тощо, пацієнту можуть прописати: антибактеріальні; антигельмінтні; жовчогінні препарати; спазмолітики; холекінетики; холелітолітики; прокінетики та ін. [4,5].

Жовчогінні препарати (лат. cholagoga) — лікарські препарати, які сприяють активізації зовнішньосекреторної функції печінки та збільшують виділення жовчі у дванадцятипалу кишку [6].

Жовчогінні засоби умовно класифікують на три групи, в залежності від провідного механізму їх дії (табл.1.1) [7,8]:

Таблиця 1.1. Класифікація жовчогінних препаратів

Холеретики	Холекінетики	Холеспазмолітики
Механізм дії:		
стимуляція виділення жовчі та утворення жовчних кислот	підвищення тонусу жовчного міхура і зниження тонусу жовчних шляхів	викликають розслаблення жовчних шляхів
1) Препарати, що містять жовчні кислоти (хологон) і натрієва сіль дегідрохолевої кислоти(дехолін), ліобіл і ін. 2) Синтетичні препарати: гідроксиметилнікотинамід (нікодин), осалмід (оксафенамід), цикловалон	холецистокінін, магнію сульфат, пітуїтрин, холеритин, препарати барбарису, сорбітол, манітол, ксиліт.	атропін, платифілін, метоцинію йодид (метацин), екстракт беладони, папаверин, дротаверин (но-шпа), мебеверин (дуспаталін),

Продовж. таблиці 1.1.

Холеретики	Холекінетики	Холеспазмолітики
(циквалон), гімекромон (одестон, холонертон, холестил). 3) препарати рослинного походження: квітки безсмертника піщаного, кукурудзяні рильця, пижма звичайна (танацехол), плоди шипшини (холосас), бруньки берези, квіти волошки синьої, трава материнки, корінь куркуми (фебіхол), жостер та ін.		амінофілін (еуфілін), оліметин.

1.2. Дослідження рослинних лікарських засобів, що виявляють жовчогінну дію

Лікування хвороб печінки і жовчовивідних протоків, дискінезії жовчного міхура і жовчовивідних шляхів, жовчокам'яної хвороби, холециститу і холангіту, гепатиту та цирозу печінки потребують довготривалого лікування і тому частіше призначаються і використовуються фітозасоби, що містять рослини родин Айстрові (арніка облиснена, волошка синя, деревій звичайний, кульбаба лікарська, нагідки лікарські, пижмо звичайне, цикорій звичайний, цмин піщаний, череда трироздільна, розторопша плямиста та ін.), Білозорові (білозір болотний), Бобові (астрагал шерстистоквітковий, вовчуг польовий, конюшина люпинова), Вересові (мучниця звичайна), Губоцвіті (чебрець звичайний, чистець прямий), Звіробійні (звіробій звичайний), Півникові (шафран посівний) [9].

Лікарські засобі рослинного походження з жовчогінною дією умовно поділяють на такі групи:

- Холеретики - засоби, що стимулюють жовчоутворення та синтез жовчних

кислот у печінці (квітки цмину піскового, корені барбарису, плоди шипшини, кукурудзяні стовпчики, листя м’яти перцевої, трава полину гіркого).

- Гідрохолеретики - засоби, що посилюють жовчовиділення завдяки водному компоненту (препарати валеріани лікарської, женьшеню).
- Холекінетики - засоби, що ліквідують застій жовчі в жовчному міхурі та посилюють процес його випорожнення (олії кукурудзи, маслин та соняшника, сорбіт, який входить до складу плодів горобини звичайної).
- Холеспазмолітики - засоби, що усувають спазм жовчних шляхів, що призводить до посилення відтоку жовчі (листя м’яти перцевої, барбарису, кореневища аїру) [10].

Нараховують понад 100 рослин, препарати яких можуть застосовуватися як жовчогінні. Діючими речовинами рослинних жовчогінних препаратів є ефірні олії, фітостерини, флавоноїди, смоли тощо. Основні з них наведені в табл. 1.2 [11,12].

Таблиця 1.2 Лікарські рослини з жовчогінною дією

Лікарська рослина	Частина рослини
Цикорій дикий (Cichorium intybus L.) Конвалія звичайна (Convallaria majalis L.) Цмин пісковий (Helichrysum arenarium (L.) Moench.) Шандра звичайна (Marrubium vulgare L.) Моринга олійна (Moringa oleifera Lam.) Баклажан (Solanum melongena L.)	Ціла рослина
Підліски звичайні (Anemone hepatica L.) Чистотіл звичайний (Chelidonium majus L) Лавр благородний (Laurus nobilis L.) Шандра звичайна (Marrubium vulgare L.) М’ята польова (Mentha arvensis) Бобівник трилистий (Menyanthes trifoliata L.) Рицина звичайна (Ricinus communis L.) Жовтий осот городній (Sonchus oleraceus L.)	Листя

Продовж. таблиці 1.2

Лікарська рослина	Частина рослини
Стручковий перець звичайний (Capsicum annuum L.) Кмин звичайний (Carum carvi L.) Кокум (Garcinia indica) Кардамон справжній (Elettaria cardamomum L. Maton.) Алігаторова груша (Persea americana Mill.) Перець довгий (Piper longum L.) Перець чорний (Piper nigrum L.) Розторопша плямиста (Silybum marianum L.)	Фрукти (плоди)
Барбарис (Berberis aquifolium, Berberis aristata DC, Berberis vulgaris L.) Сніговець вірґінський (Chionanthus virginicus L.) Півники різнобарвні (Iris versicolor L.) Солодкий корінь голий (Glycyrrhiza glabra L.) Платикодон великоквітковий (Platycodon grandiflorum Jacq.) Редька дика (Raphanus raphanistrum L.) Марена красильна (Rubia tinctorium L.) Щавель кучерявий (Rumex crispus L.) Сангвінарія канадська (Sanguinaria canadensis L.) Мильнянка лікарська (Saponaria officinalis L.) Кульбаба лікарська (Taraxacum officinale L.) Солодиця звичайна (Polypodium vulgare L.) Імбир лікарський (Zingiber officinale) Горіх сірий (Juglans cineraria L.)	Коріння (коріння і кореневище, кора)
Бедринець звичайний (Pimpinella saxifraga L.)	Листя, коріння
Лаванда вузьколиста (Lavandula angustifolia Mill.)	Квіти
Шавлія лікарська (Salvia officinalis L.)	Листя і квіти
Лимон (Citrus limon L.).	Олія
Вовчуг польовий (Ononis arvensis L.)	Надземні частини
Гвоздика (Syzygium aromaticum L.)	Бруньки
Кукурудза звичайна (Zea mays L.)	Качани і рильця

Представлений перелік лікарський рослин не є вичерпний і потребує подальших фітохімічних, токсикологічних і фармакологічних досліджень для доведення ефективності та безпеки в подальшому використанні.

Науковцями було проведене дослідження [13] щодо рівня інформованості відвідувачів аптеки щодо безпеки застосування безрецептурних жовчогінних препаратів в рамках самолікування. Результати анкетування показали, більше 60 % проанкетованих придбавали лікарські засоби без призначення лікаря і лише біля 37 % відвідувачів проінформовані щодо побічних реакцій і протипоказань препаратів, які вони обрали для самолікування.

У той же час, фармацевтичний ринок України представлений рядом фітозасобів з доведеною фармакологічною активністю. Нижче розглянемо основні з них.

1.2.1 Асортимент монофітозасобів жовчогінної дії

Розчини оральні «Хофітол», «Артишока екстракт-Здоров'я», таблетки «Артіхол», «Цинарікс», капсули «Артишока екстракт-Здоров'я», «Артишок-Астрафарм» містять у якості діючої речовини артишока екстракту сухого (*Extractum Cynarae siccum*). Дані лікарські засоби мають гепатопротекторну дію, ліпідознижуючу і цукрознижуючу дію, знижують вміст сечовини в крові, посилюють синтез жовчі, зменшують літогенність жовчі, відновлюють моторику жовчовивідних шляхів [14,15].

Артишок звичайний (*Cynara scolymus L.*) — лікарська рослина родини складноцвітих (*Asteraceae*) та займає особливе місце у фармацевтичній та традиційній медицині завдяки різноманітним поліфенолам і флавоноїдам. Крім того, екстракт артишоку знижує рівень холестерину і ліпідів за рахунок біосинтезу холестерину. Хлорогенова кислота і цинарин є основними компонентами рослини, і лікувальні властивості в основному пов'язані з ними. Екстракт листя артишоку проявляє антиоксидантну, жовчогінну, гепатопротекторну, цукрознижуючу, сечогінну та ліпідознижуючу дію. Науковцями вивчено вплив рідких екстрактів коренів і листя артишоку на

печінку, дослідженнях на тваринах продемонстрували здатність захищати печінку і, навіть допомагати клітинам печінки регенерувати [16-18].

Таблетки «Силібор 35», «Карсил», капсули «Карсил форте», «Силібор форте», «Силібор макс», «Легалон 140» містять розторопші плямистої екстракт сухий.

Розторопша плямиста (*Silybum marianum*) – однорічна або дворічна рослина сімейства складноцвітих (*Asteraceae*), яка має високу цінність завдяки своїм лікувальним властивостям. Надземна частина розторопші і її насіння містять біологічно активні речовини: флавонолігнани (1,5-3,0%), відомі в сукупності як силімарин. Основними компонентами силімаріну є силібін, або силібінін (60-70%), силікрістін (20%), силідіанін (10%) і ізосилібін (5%).

Розторопша проявляє такі властивості, як гепатопротекторну дію [19], антигепатотоксичну активність, антиоксидантну дію, протизапальний ефект, жовчогінний ефект, ліпідознижуючий ефект, антидіабетичну дію, імуномодулюючу дію, онкопротекторну дію, ранозагоювальну та протизапальну дію на шкіру, протинабрякову дію [20,21].

Олія насіння гарбуза *(Oleum seminis Cucurbitae)* містить комплекс біологічно активних речовин насіння гарбуза (каротиноїди, токофероли, фосфоліпіди, фосфатиди, флавоноїди, вітаміни B_1, B_2, C, P, PP, F, ненасичені, поліненасичені, напівнасичені жирні кислоти: пальмітинову, стеаринову, олеїнову, ліноленову, лінолеву, арахідонову, що зумовлюють антиоксидантну, проти склеротичну, протизапальну, гепатопротекторну, жовчогінну дію. Препарат поліпшує функціональний стан жовчовивідних шляхів, змінює хімічний склад жовчі, має незначну жовчогінну дію, зменшує запальні процеси в епітелії жовчовидільної системи. Серед показань до застосування - комплексне лікуванні захворювань печінки (хронічний гепатит, цироз печінки, дистрофія печінки, холестаз, холелітіаз) [22].

Сироп «Холосас» містить екстракт плодів шипшини рідкий (*Rosae fructus extractum fluidum*). До складу плодів шипшини звичайної, або собáчої (*Rosa canina* L.) входять вітаміни B_1, B_2, C, E, K, PP, провітамін A, яблучна і лимонна

кислоти, флавоноїди, пектини, ефірні олії, декстрин, ванілін, лецитин, солі калію, кальцію, заліза, магнію [23].

Холосас підвищує функціональну здатність печінки, збільшує секрецію жовчі, збільшує вміст в жовчі холатів, зменшує в'язкість жовчі. Жовчогінна дія препарату зумовлена вмістом флавоноїдів. Екстракт шипшини має також вплив і на інші функції організму: нормалізує і стимулює секрецію залоз шлунка, підвищує ферментативну активність шлункового соку, посилює перистальтику кишечника при його атонії. Завдяки наявності в плодах шипшини органічних кислот і пектинів Холосас виявляє діуретичну дію. Органічні кислоти у складі лікарського засобу Холосас (яблучна, лимонна) збуджують діяльність слинних залоз, впливають на виділення жовчі і панкреатичного соку, покращують апетит і травлення, сприяють зниженню гнильних процесів в організмі [24].

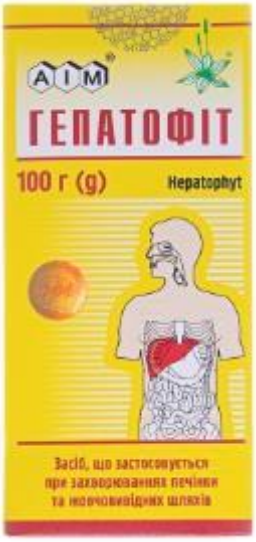
Таблетки «Фламін-Здоров'я» - флавонвмісний поліфенольний лікарський засіб із суцвіть цмину піскового (цмин піщаний або безсмертник *Helichrysum arenarium* L.). Містить флавоноїдні глікозиди, гіркоти, дубильні речовини, стерини, ефірні олії, органічні кислоти, каротиноїди, полісахариди). Даний лікарський засіб збільшує жовчовиділення, змінює співвідношення «холестерин/ жовчні кислоти», збільшує вміст холатів у жовчі, попереджає утворення жовчних каменів. Проявляє спазмолітичну дію на гладку мускулатуру сфінктерів жовчного міхура і жовчовивідних шляхів. Стимулюючи виділення шлункового соку, сприяє кращому перетравлюванню їжі. Проявляє гіпохолестеринемічну та гепатопротекторну дію. Препарат зменшує запальний процес у паренхімі печінки і жовчовивідних шляхах, полегшує кровообіг у печінці. Найважливішою у фармакодинаміці препарату є його властивість стабілізувати клітини та субклітини мембрани печінки, що ґрунтується на його антиоксидантному ефекті [25].

1.2.2 Асортимент комбінованих фітозасобів жовчогінної дії

Дослідження фармацевтичного ринку свідчить про те, що жовчогінні лікарські засоби відносяться до груп АТС А05АА02 «Урсодезоксихолева

кислота» та A05AX10 «Інші препарати, враховуючи комбінації». Крім монопрепаратів (стовпчики кукурудзяні, цмину піскового квіти, артишоку, шипшини, розторопши), на ринку представлені комбіновані лікарські фітопрепарати з жовчогінними властивостями: «Гепатофіт», «Жовчогінний збір», «Гепабене», «Фітогепатол» та інші [26].

«Гепатофіт» сприяє відновленню клітин печінки (гепатоцитів), поліпшує антитоксичну функцію печінки, посилює жовчовиділення, знижує тонус жовчного міхура і жовчовивідних шляхів, підвищує концентрацію жовчних кислот і зменшує концентрацію холестерину. Помірно сприяє зниженню рівня цукру в крові. Призначається у складі комплексної терапії захворювань печінки та жовчовивідних шляхів (хронічний гепатит, хронічний холецистит, холангіт, дискінезія жовчовивідних шляхів за гіпотонічним типом); у складі комплексної терапії цукрового діабету [27].



Гепатофіт містить суміш лікарської рослинної сировини: квасолі стулок плодів (Phaseoli fructus (sine semine)), кульбаби лікарської коренів (Taraxaci officinalis radix), цмину піщаного квіток (Helichrysi arenarii flos), шипшини плодів (Rosae pseudo-fructus), кукурудзи стовпчиків з приймочками (Zeae maydis styli cum stigmatis), нагідок квіток (Calendulae flos), галеги лікарської трави (Galegae herba), кропиви листя (Urticae folium), розторопші плодів (Silybi mariani fructus).

Жовчогінний збір містить: цмину піщаного квітки (Helichrysi arenarii flos); бобівника трилистого листя (Menyanthidis trifoliatae folium); м’яти перцевої листя (Menthae piperitae folium); коріандру плодів (Coriandri fructus).

Водна витяжка зі збору має жовчогінний ефект. Препарат сприяє підвищенню жовчної секреції, змінює хімічний склад жовчі (зменшує концентрацію жовчних кислот, підвищує вміст холатів і білірубіну в жовчі), збільшує жовчовиділення, чинить протизапальну, антибактеріальну і спазмолітичну дію, стимулює секреторну функцію шлунка і підшлункової залози, підвищує діурез, діє як кровоспинний засіб. Призначається у складі комплексної терапії хронічного холециститу, холангіту [28].

Капсули «Гепабене» містять екстракт трави рутки лікарської (Fumaria officinalis); екстракт плодів розторопші плямистої (Silybum marianum)

Гепабене – комбінований препарат рослинного походження, що містить екстракт рутки лікарської та сухий екстракт плодів розторопші плямистої, призначається для профілактики та лікування захворювань жовчовивідних шляхів, хронічних запалень і токсичних уражень печінки; постхолецистектомічний синдром. Екстракт рутки лікарської містить алкалоїд фумарин, що має жовчогінну дію, нормалізує кількість секреції жовчі, має холеспазмолітичний ефект, знижує тонус сфінктера Одді, покращує надходження жовчі в кишечник.

Екстракт плодів розторопші плямистої містить силімарин, який має гепатопротекторну дію: захищає клітини печінки від ушкоджувальної дії шкідливих факторів (алкоголь, токсини тощо), стимулює синтез білка, сприяє відновленню клітин печінки. Гепабене нормалізує функцію печінки при гострих і хронічних патологічних станах [29].

«Фітогепатол» містить ромашки квіток (Matricariae flores), м’яти перцевої листя (Menthae piperitae folia), календули квіток (Calendulae flores), деревію трави (Millefolii herba), пижма квіток (Tanaceti flores)

«Фітогепатол» чинить жовчогінну, гепатопротекторну, протизапальну, протимікробну, спазмолітичну дію, посилює процеси регенерації клітин та рекомендується до показання у комплексній терапії захворювань печінки та жовчного міхура (хронічного некалькульозного холециститу, холангіту, дискінезії жовчовивідних шляхів) [30].

РОЗДІЛ 2
ОРГАНІЗАЦІЯ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. РОЗРОБКА ОПТИМАЛЬНОГО СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ РОСЛИННОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

2.1 Обґрунтування складу рослинного лікарського засобу

Огляд літературних джерел показав, що ринок фітозасобів жовчогінної дії розширюється, зокрема пацієнти віддають перевагу зручним лікарським формам: таблетки, капсули, сиропи, розчини та ін. Тому нам потрібно було обґрунтувати оптимальний склад та технологію лікарського засобу рослинного походження для лікування хронічного холециститу.

Об’єктом дослідження були обрані квітки цмину піскового.

2.1.1 Фармакогностична характеристика цмину піскового

Цмин пісковий (*Helichrysum arenarium* L.)

Інші назви: цмин піщаний, солом'янка піскова, безсмертник, жовтяниця, котячі лапки, золотуха тощо.

H. arenarium добре відомий у фітотерапії своїм потенціалом у лікуванні розладів жовчного міхура і класифікується як вид, що знаходиться під загрозою зникнення в кількох європейських країнах.

Відомий у народній медицині своїми сечогінними, жовчогінними та

протизапальними властивостями. Проведені дослідження свідчать про виявлені антиоксидантні та антибактеріальні (за рахунок фенольних та флавоноїдних сполук), антидіабетичні та нейропротекторні властивості у цмину [31].

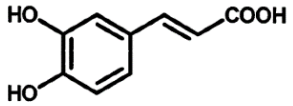
Біологічні особливості. Багаторічна трав'яниста рослина родини Айстрових (Asteraceae) (15-30 см заввишки) з прямостоячими або висхідними стеблами, вкритими білоповстистим опушенням. Прикореневі листки сидячі, цілісні, цілокраї, довгасто-обернено яйцеподібні, стеблові — чергові, ланцетні. Квітки солом'яно-жовті, іноді жовтогарячі, бувають і цеглясті, дрібні, зібрані в кулясті кошики (до 10 мм у діаметрі), які утворюють на верхівках стебел густе щиткоподібне суцвіття. Обгортки кошиків черепичасті, листки їх твердувато-плівчасті, солом'яно-жовтого або жовтогарячого кольору. Крайові квітки в кошиках маточкові, трубчасто-ниткоподібні, численні, однорядні. Серединні квітки двостатеві, трубчасті, з п'ятизубчастим відгином. Тичинок п'ять із зрослими пиляками, маточка одна з одним стовпчиком, нижньою зав'яззю і дволопатевою приймочкою. Плід — сім'янка (до 1,5 мм завдовжки) з чубком з одного ряду білих ламких волосків. Світлолюбна рослина. Цвіте з липня по вересень.

Область поширення. Зустрічається в Європі та Центральній Азії, охороняється у Швеції та Сербії та входить до списку державних заповідників у Данії та Естонії. Росте на піщаних ґрунтах у Нідерландах, Швеції та Естонії, південніше в Німеччині, Болгарії та Казахстані. В Україні є значні запаси сировини, основними районами заготівель є Київська, Чернігівська, Волинська, Житомирська, Рівненська, Черкаська, Полтавська, Харківська, Дніпропетровська, Запорізька, Херсонська області й Донбас. Запаси сировини значні [32].

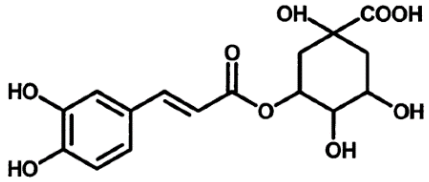
Біологічно активні сполуки. Суцвіття H. arenarium містить три типи флавоноїдів: флавоноли, флавони та флаванони, включаючи 39 сполук (рис. 2.1). Основними сполуками цмину є халкон ізосаліпурпозид і флаванони : нарингенин і нарингенин-5-О-глюкозид [31,33,34].

Phenolic acids

Caffeic acid

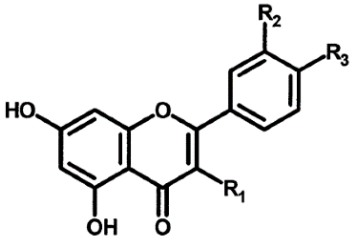


Chlorogenic acid



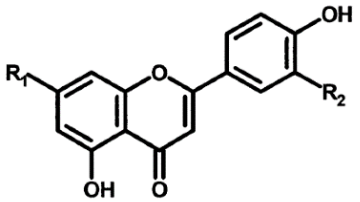
Flavonols

	R_1	R_2	R_3
Kaempferol	OH	H	OH
Kaempferol-3-O-glucoside	O-glucose	H	OH
Quercetin	OH	OH	OH
Quercetin-3-O-glucoside	O-glucose	OH	OH



Flavones

	R_1	R_2
Apigenin	OH	H
Apigenin-7-O-glucoside	O-glucose	H
Luteolin	OH	OH
Luteolin-7-O-glucoside	O-glucose	OH



Flavanones

	R_1
Naringenin	OH
Naringenin-5-O-glucoside	O-glucose

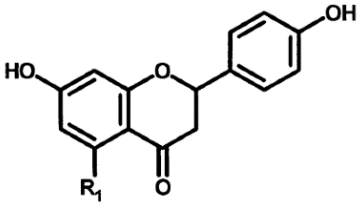


Рисунок 2.1 Хімічні структури сполук цмину, які ідентифіковані методом ТШХ

Нарингенін і нарингенін-5-О-глюкозид є двома похідними флаванону, сполуками: (+)-нарингенін-5-D-глюкозид під назвою геліхризин А та (-)-нарингенін-5-D-глюкозид називається геліхризин В або саліпурпозид. Іншими речовинами є нарингенин-4'-О-глюкозид і нарингенин-5-О-диглюкозид. Флавони цмину і флавонольні сполуки включають апігенін-7-О-глюкозид, апігенін, лютеолін, лютеолін-7-О-глюкозид, кемпферол, кемпферол-3-О-глюкозид, кемпферол-3-О-диглюкозид, кверцетин-3-О-глюкозид і 3,5-дигідрокси-6,7,8-триметоксифлавон. Ізосаліпурпозид (2,4,4,6-тетрагідрохалкон-6’-О-глюкозид) є характерною та домінуючою сполукою суцвіття [31,35,36].

Також квіти цмину містять поліфеноли, стерини, лігнани та глікозиди ароматичних хімічних речовин, а також фталіди, каротиноїди, ефірну олію, похідні альфа-піролу (аренол і гомоаренол) і жовтий пігмент [31,37].

Згідно вимог ДФУ [38] цмину піскового квітки – висушені цілі або різані суцвіття, зібрані у фазу бутонізації або на початку цвітіння. Сировина має слабий ароматний запах та пряно-гіркуватий смак.

До фармакопейних методів [38] ідентифікації відносять методи мікроскопії та макроскопії, тонкошарової хроматографії.

Кількісне визначення здійснюють методом спектрофотометрії. Розраховують вміст флавоноїдів у перерахунку на гіперозид, використовуючи значення питомого показника поглинання гіперозиду, що дорівнює 500. ДФУ регламентує вміст флавоноїдів (не менше 0,8%) у перерахунку на гіперозид [38].

Науковцями [39] був запропонований метод стандартизації цмину піскового квітів, а саме розроблені хроматографічні методи (ТШХ і ВЕРХ) ідентифікації флавоноїдів та їх кількісного визначення у цмину піскового квітах методом спектрофотометрії. Вміст флавоноїдів у досліджуваних зразках лікарської рослинної сировини розраховували у перерахунку на ізосаліпурпузид і суху речовину і становив від 1,1% до 2,0%.

2.2 Фармацевтична розробка рослинного лікарського засобу

Під час розробки рослинного лікарського засобу за основу був використаний алгоритм, запропонований Шостак Т.А. та співавт. [40] (рис.2.1).

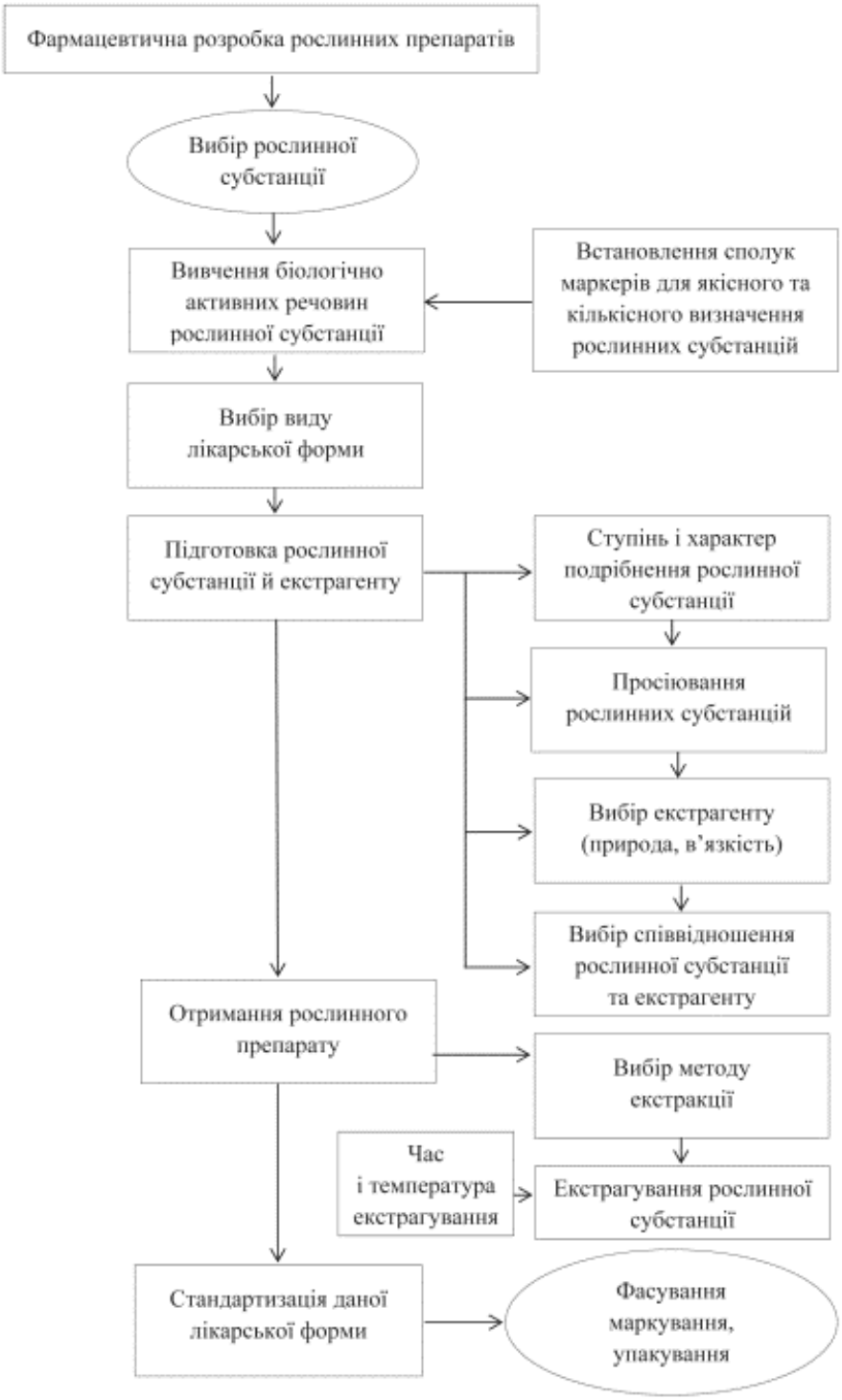


Рисунок 2.1 Блок-схема фармацевтичної розробки рослинних препаратів

Аналіз фармацевтичного ринку, особливості технології, фізико-хімічний аналіз, уподобання споживачів (пацієнтів) показали перспективним вибір розробки твердої лікарської форми – таблеток з жовчогінним ефектом.

РОЗДІЛ 3
РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ФІТОЗАСОБУ ЖОВЧОГІННОЇ ДІЇ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА)

У якості об’єкту дослідження використовували готову сировину - цмину піщаного квітки (виробник ПрАТ «Ліктрави», м. Житомир, Україна).

Основні фізико-хімічні властивості сировини:

Цільна сировина: кошики кулясті, поодинокі або по декілька на коротких шерстисто-повстяних квітконосах;

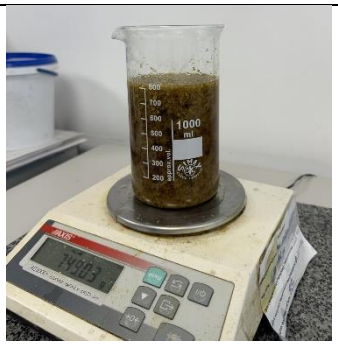
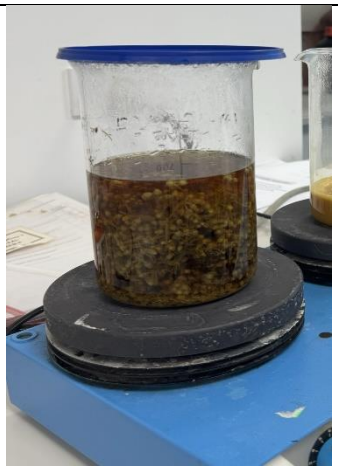
Подрібнена сировина: шматочки кошиків, квітколож, стебел, квітконосів, обгортки кошиків, квіток, приквітків та окремі квітки, кошики.

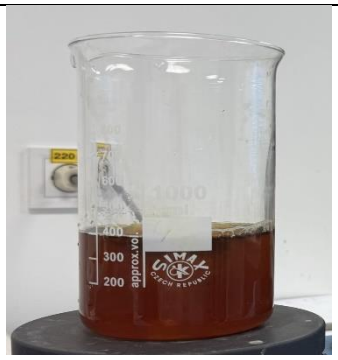
Колір шматочків: блідо-жовтий, лимонно-жовтий, оранжевий, від світло-коричневого до темно-коричневого. Колір квіток жовтий або оранжево-жовтий, колір шматочків квітконосів та стебел світло-сірий або сіро-зелений [41].

3.1 Технологія отримання та стандартизація сухого екстракту полісахаридів

Покрокові етапи отримання фракції сухого екстракту полісахаридів наведено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1. Технологія отримання фракції сухого екстракту полісахаридів з квіток цмину піскового

Фотоілюстрація	Технологічна стадія
	50 г сировини поміщають в мірний стакан на 1000 мл для нагрівання.
	Додають холодну воду у пропорції 1:30 (на 50 г сировини в 30 разів більше води), зважують на вагах.
	Нагрівають при постійному помішуванні магнітною мішалкою протягом 5 годин при температурі 90-95^{0}С.
	Через 5 годин суміш залишають для настоювання в герметичній тарі не менше ніж на 12 годин.

Фотоілюстрація	Технологічна стадія
	Після пройденого часу, суміш проціджують через фільтрувальний папір, отриманий розчин зважують.
Вихід рідкого екстракту становить 400 мл.	
	Отриманий рідкий екстракт випарюють, допоки не спостерігають згущення розчину.
Вихід густого екстракту 30 г.	
	Густий екстракт переносять у колбу і проводять стадію згущення витяжки. Випарюють екстракт на водяній бані при температурі 85 ^{0}C, допоки екстракт не почне плавно стікати по стінках колби.

Фотоілюстрація	Технологічна стадія
	Після випарювання до густого екстракту додають 90 г спирту 95 % для осадження полісахаридної фракції, так як вона випадає в осад через нерозчинність у спирті.
	Полісахаридну фракцію перекладають на фольгу.
	Висушують при температурі 90±5ºС до постійної маси для отримання сухої полісахаридної фракції.
	Отриману фракцію подрібнюють до дрібнодисперсного порошку.
	Порошок просіюють через сито 500 мм.

Фотоілюстрація	Технологічна стадія
	Вихід становить - 2,85 г.

Отриманий екстракт стандартизують за тестом «Ідентифікація», «Сульфатна зола» [42].

Ідентифікація полісахаридів сухого екстракту методом тонкошарової хроматографії. Полісахариди визначали після попереднього кислотного гідролізу на пластинках Silica gel 60 фірми Merk з використанням рухомої фази суміші розчинників вода – хлороформ – оцтова кислота льодяна (10:60:70) у порівнянні з розчином суміші стандартних зразків фруктози і глюкози. Детектування проводили метанольним розчином аніліну з дифеніламіном в кислому середовищі.

Випробовуваний розчин. До 0,50 г (точна наважка) сухого екстракту додають 6 мл розчину 40 г/л сірчаної кислоти Р, нагрівають зі зворотним холодильником у водяній бані протягом 90 хв, охолоджують, центрифугують зі швидкістю 5000 (об/ хв) протягом 10 хв, надосадову рідину переносять у мірну колбу місткістю 10.0 мл, доводять об’єм розчину водою до позначки та фільтрують.

Розчин порівняння. 25 мг фруктози і 25 мг глюкози поміщають у мірну колбу місткістю 10.0 мл, розчиняють у воді та доводять об’єм розчину тим самим розчинником до позначки.

Пластинка: ТШХ-пластинка із шаром силікагелю Р. Пластину попередньо занурюють у розчин 0.3 % (м/ об) натрію ацетату Р, висушують у потоці теплого повітря, а потім за температури 105 °С протягом 10–15 хв.

Рухома фаза: вода – хлороформ – оцтова кислота льодяна (10:60:70).

Нанесення: 5 мкл, смугами 10 мм.

Відстань, що має пройти рухома фаза: 10 см від лінії старту.

Висушування: у потоці теплого повітря.

Виявлення: обприскують сумішшю, приготованою у такий спосіб: 2 мл аніліну Р і 2 г дифеніламіну Р розчиняють у 100 мл метанолу Р, додають 15 мл фосфорної кислоти Р і перемішують; нагрівають за температури 130 °С протягом 10 хв та переглядають за денного світла.

Рисунок 3.1. Хроматограми, отримані на ТШХ-пластинці Silica gel 60 (Merck) з алюмінієвою підкладкою: 1 - розчин порівняння, 2 - випробовуваний розчин

Визначення сульфатної золи проводили згідно вимог ДФУ [42] за методикою: тигель фарфоровий прожарюють при температурі (600 ± 50) °С протягом 30 хв, залишають до охолодження в ексикаторі над силікагелем і

зважують. 0,200 г досліджуваного екстракту помішають у тигель і зважують. Субстанцію змочують 1 мл сірчаної кислоти Р і обережно нагрівають при більш низькій температурі до повного обвуглювання зразка. Після охолодження залишок змочують 1 мл сірчаної кислоти Р, обережно нагрівають до появи білої пари і після її нетривалого виділення залишок прожарюють при температурі (600 ± 50) °С до його повного обвуглювання. Стежать за тим, щоб під час прожарювання не виникало полум'я. Тигель залишають охолоджуватися в ексикаторі над силікагелем або іншою підхожою висушуючою речовиною, знову його зважують і розраховують відсотковий зміст за лишку.

Якщо кількість залишку, одержаного таким чином, перевищує зазначену межу вмісту, залишок повторно змочують сірчаною кислотою Р повторно прожарюють протягом 30 хв таким самим чином, поки 2 послідовних зважування не відрізнятимуться більш як на 0.5 мг або поки відсотковий вміст залишку відповідатиме зазначеній межі вмісту.

Таблиця 3.2. Визначення сульфатної золи в сухому екстракті суми полісахаридів

Маса тиглю, г	Маса наважки екстракту, г	Маса тиглю з наважкою до висушування, г	Маса тиглю з наважкою після висушування, г	Вміст сульфатної золи, %	Вимоги
34,62918	0,20431	34,83349	34,63028	0,538	Не більше 0,60
39,41090	0,20535	39,61625	39,41200	0,536	
39,97830	0,20977	40,18807	39,97940	0,524	
Середнє значення вмісту сульфатної золи, %				0,530	
SD				0,007	
Δ_{Analys}, %				0,013	Не більше 0,32

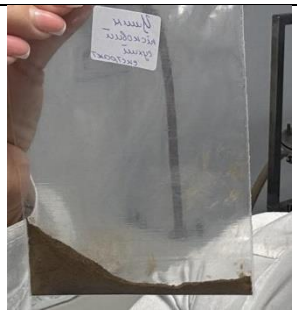
Отримані результати сульфатної золи демонструють присутність неорганічних домішок на рівні, що не перевищують 0,60%, тобто отримана

сировина за чистотою відповідає вимогам ДФУ [42] і може використовуватися в технології виготовлення таблеток.

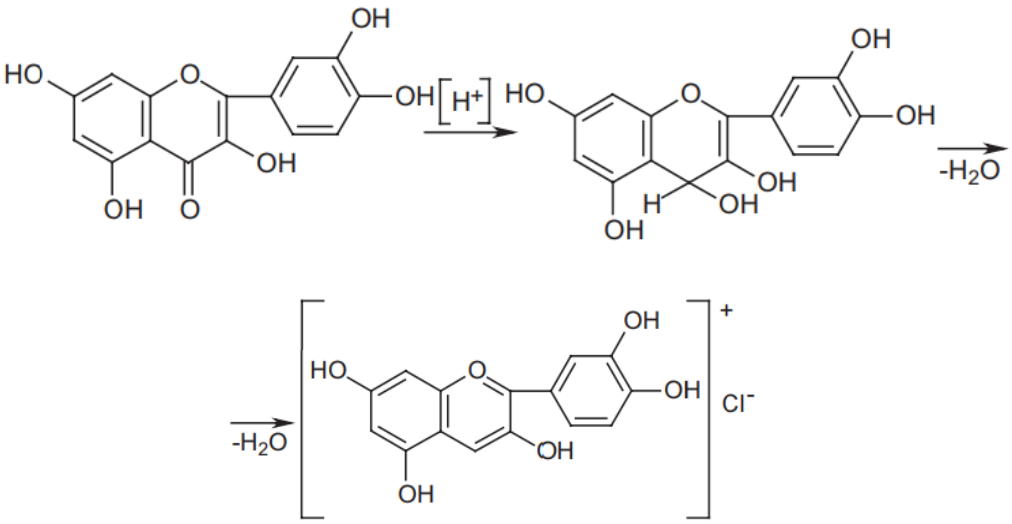
3.2 Технологія отримання та ідентифікація сухого екстракту флавіну

Покрокові етапи отримання фракції сухого екстракту флавіну (суми флавоноїдів) наведено в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3. Технологія отримання фракції сухого екстракту флавіну з квіток цмину піскового

Фотоілюстрація	Технологічна стадія
	Після осадження спиртом полісахаридної фракції (табл.3.1) , надосадову рідину відділяють в колбу ємністю 100 мл для подальшого випарювання спирту, який був доданий для осадження полісахаридів. Випарювання продовжують при температурі 70 ^{0}С.
	Після випарювання отриманий густий екстракт флавіну поміщають на фольгу і висушують при температурі 90±5ºС до постійної маси для отримання сухого екстракту флавіну.
	Отриману фракцію подрібнюють до дрібнодисперсного порошку і просіюють через сито 500 мм.
	Вихід становить 1 г сухого екстракту флавіну.

Проведення ідентифікації отриманого екстракту проводили реакцією на флавоноїди «ціанідинова проба», яка заснована на відновленні флавоноїдів атомарним воднем у кислому середовищі у присутності металічного цинку. Реакція типова для флаванонів, флавонів, флавонолів, які дають червоне, рожеве, фіолетове або синє забарвлення залежно від кількості та положення гідроксильних груп. З концентрованою кислотою хлоридною утворюється червоне забарвлення за рахунок утворення оксонієвих солей [43,44]:



3.3 Виготовлення та стандартизація таблеток з екстрактами цмину піскового

Наступним етапом було виготовлення із отриманих двох фракцій – таблеток методом прямого пресування.

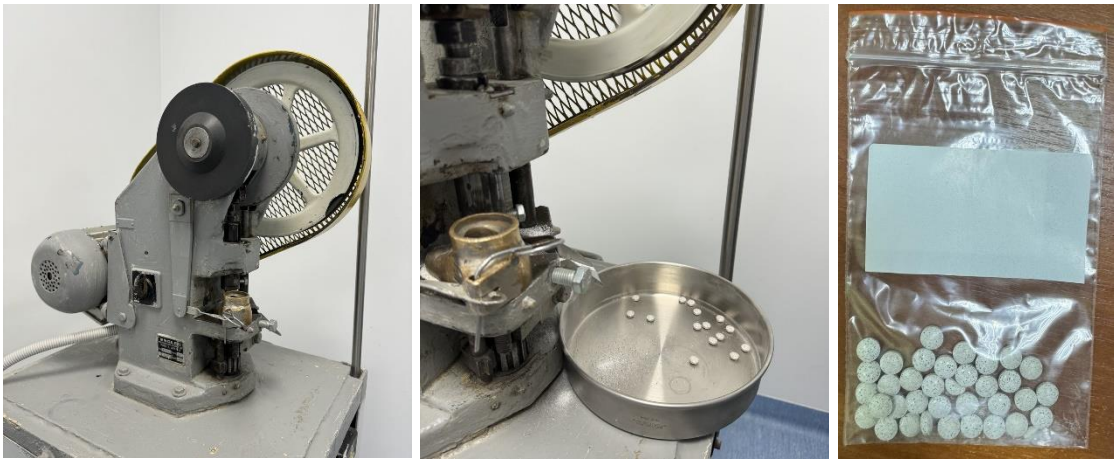


Рисунок 3.2 Виготовлення таблеток екстрактів цмину методом пресування

Склад на одну таблетку:

АФІ 1 (полісахариди) - 50 мг;

АФІ 2 (флавін) - 25 мг;

Лактоза моногідрат (Таблетоза 80) - 222 мг;

Кальцію стеарат - 3 мг.

Для підтвердження якості отриманого лікарського засобу було проведено фармакотехнологічні та хімічні випробування.

3.3.1 Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу

Випробування проводять згідно загальної статті ДФУ 2.9.5 [42] однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу.

Довільно відбирають 20 одиниць дозованого лікарського засобу, зважують кожну окремо і розраховують середню масу (таблиця 3.4).

Таблиця 3.4 Визначення середньої маси таблеток

№ з/п	Маса таблетки, г	№ з/п	Маса таблетки, г
1	0,302	11	0,289
2	0,301	12	0,305
3	0,299	13	0,302
4	0,287	14	0,311
5	0,302	15	0,298
6	0,295	16	0,286
7	0,297	17	0,302
8	0,302	18	0,307
9	0,305	19	0,305
10	0,309	20	0,304
Середня маса таблетки, г			0,300
Стандартне відхилення			0,0068

Лікарський засіб витримує випробування, якщо не більше двох індивідуальних мас відхиляються від середньої маси на величину, яка перевищує значення для таблеток масою більше 250 мг – 5,0% (таблиця 3.5)

Таблиця 3.5 Розрахунок відхилення маси таблетки від середньої маси

№ з/п	Маса таблетки, г	Відхилення від середньої маси, %	№ з/п	Маса таблетки, г	Відхилення від середньої маси, %
1	0,302	0,67	11	0,289	3,67
2	0,301	0,33	12	0,305	1,67
3	0,299	0,33	13	0,302	0,67
4	0,287	4,33	14	0,311	3,67
5	0,302	0,67	15	0,298	0,67
6	0,295	1,67	16	0,286	4,67
7	0,297	1,00	17	0,302	0,67
8	0,302	0,67	18	0,307	2,33
9	0,305	1,67	19	0,305	1,67
10	0,309	3,00	20	0,304	1,33
Максимальне відхилення від середньої маси, %				4,67	

Ідентифікація полісахаридів в складі готового лікарського засобу проводили за методикою визначення полісахаридів в складі сухого екстракту (п.3.1.) методом тонкошарової хроматографії. Дані підтверджують достовірність методики і можливість її включення до специфікації на таблетки з екстрактами цмину.

Визначення флавоноїдів в складі таблеток проводили за реакцією з алюмінію хлоридом методом спектрофотометрії в видимій ділянці за питомим показником, згідно методики монографії ДФУ «Цмин пісковий».

Масу порошку подрібнених таблеток, еквівалентну 50 мг екстракту флавоноїдів, поміщають у круглодонну колбу місткістю 100 мл, додають 1 мл розчину 5 г/л гексаметилентетраміну Р, 20 мл ацетону Р і 2 мл хлористоводневої

кислоти Р1, кип’ятять зі зворотнім холодильником протягом 30 хв і фільтрують через тампон із вати в колбу місткістю 100 мл. Тампон із вати додають до залишку в круглодонну колбу й екстрагують 2 порціями, по 20 мл кожна, ацетону Р, щоразу проводячи кип'ятіння зі зворотним холодильником впродовж 10 хв, охолоджують до кімнатної температури, фільтрують кожен екстракт через тампон із вати у колбу. Одержані охолоджені об'єднані ацетонові екстракти фільтрують через паперовий фільтр у мірну колбу, доводять об'єм розчину ацетоном Р до 100 мл, обполіскуючи колбу і паперовий фільтр. 20.0 мл отриманого розчину поміщають у ділильну лійку, додають 20 мл води Р і екстрагують суміш із 15 мл, а потім з 3 порціями, по 10 мл кожна, етилацетату Р. Одержані етилацетатні витяги об’єднують у ділильній лійці, промивають двома порціями, по 50 мл кожна, води Р, фільтрують над 10 г натрію сульфату безводного Р в мірну колбу ємністю 50 мл і доводять об'єм розчину етилацетатом Р до 50.0 мл.

Випробуваний розчин. До 10.0 мл вихідного розчину додають 1 мл алюмінію хлориду реактиву Р і доводять розчином 5% (об/об) оцтової кислоти льодяної Р у метанолі Р до об'єму 25.0 мл.

Компенсаційний розчин. 10.0 мл вихідного розчину доводять розчином 5% (об/об) оцтової кислоти крижаної Р у метанолі Р до об'єму 25.0 мл.

Вимірюють оптичну густину випробуваного розчину через 30 хв відносно компенсаційного розчину в діапазоні 300-500 нм (рис. 3.5.).

Для усунення впливу допоміжних речовин на характер спектру та значення оптичної густини досліджуваного розчину в максимумі світлопоглинання, в тих самих умовах проводили вивчення характеру спектру таблеткової маси без додавання біологічно активних речовин.

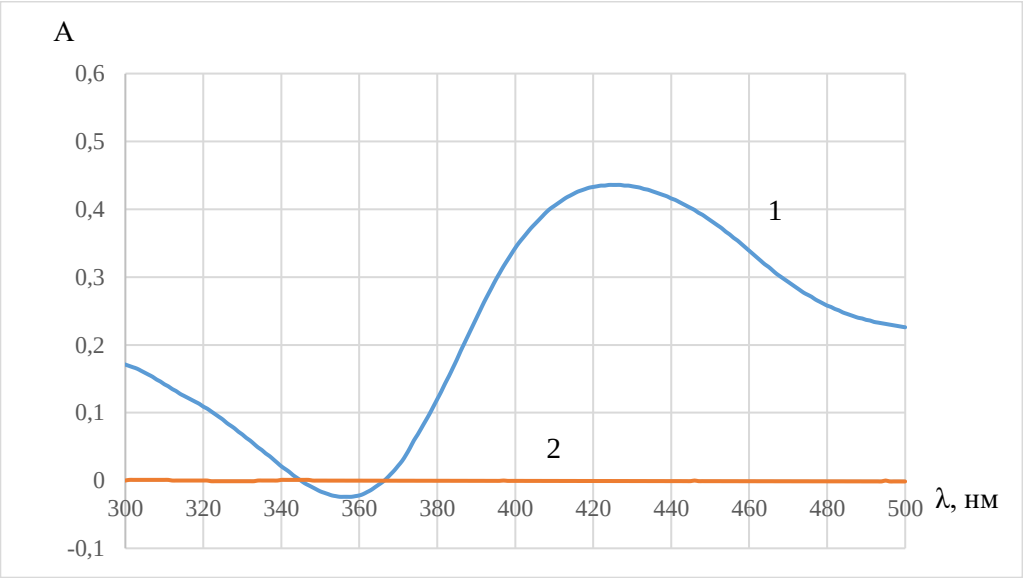


Рисунок 3.5 Абсорбційні спектри поглинання після реакції з алюмінію хлоридом: 1- таблетки з екстрактами цмину, 2-бланк

Встановлено (рис. 3.5), що абсорбційний спектр забарвленого продукту таблеток з екстрактами цмину характеризується наявністю доволі пологого максимуму при довжині хвилі 425 нм, інші компоненти таблеток не вносять вклад в оптичну густину. Тому 425 нм – довжина хвилі, яка була обрана для кількісного визначення вмісту суми флавоноїдів у досліджуваних таблетках, у перерахунку на гіперозид, так як за рахунок гіперозиду в складі розроблених жовчогінних таблеток буде проявлятися додаткова протизапальна дія за рахунок його властивостей.

Вміст флавоноїдів у перерахунку на гіперозид розраховували у мг на середню масу таблетки, використовуючи питомий показник поглинання гіперозиду, що дорівнює 500.

Таблиця 3.6 Розрахунок кількісного вмісту флавоноїдної фракції в складі таблеток з екстрактами цмину піскового

Маса порошку розтертих таблеток, г	Оптична густина при 425 нм	Питомий показник поглинання	Середня маса таблеток, мг	Отриманий вміст флавоноїдів, в перерахунку на гіперозид, мг
0,5981	0,436	500	300,0	18,167
0,6132	0,447			18,625
0,5948	0,433			18,042
Середні вміст флавоноїдів у перерахунку на гіперозид в таблетці, мг				18,278
Вміст у відсотках відносно екстракту флавіну, що входить до складу таблеток, %				73,111

Отримані результати кількісного вмісту флавоноїдів у перерахунку на гіперозид демонструють, що в складі таблеток міститься не менше 18 мг визначуваних речовин, що становить не менше 70% від закладеного в таблетки сухого екстракту флавіну.

Таким чином, запропонована технологія отримання сухих екстрактів цмину піскового є економічною, так як дозволяє отримати відразу дві активні фракції – полісахаридну та флавоноїдну, за рахунок яких буде проявлятися жовчогінна та додатково - протизапальна дії запропонованих таблеток. Технологія виготовлення таблеток методом пресування характеризується експресністю, економічністю за рахунок того, що не використовується велика кількість допоміжних речовин і не буде в майбутньому збільшувати собівартість продукції.

ВИСНОВКИ

1) Оцінено сучасні тенденції у розробці та дослідженні лікарських засобів на рослинній основі з жовчогінною дією, зокрема перспективним виявилися сухі екстракти цмину піскового, які складаються з фракції полісахаридів та флавіну.

2) Проведено огляд асортименту лікарських засобів рослинного походження з жовчогінними ефектами, які представлені на фармацевтичному ринку України – це розчини, таблетки, капсули та збори для виготовлення настоїв та відварів до складу яких входить лікарська рослинна сировина рослин родин Айстрові (арніка гірська, волошка синя, деревій звичайний, кульбаба лікарська, нагідки лікарські, пижмо звичайне, цикорій звичайний, цмин піщаний, череда трироздільна, розторопша плямиста та ін.), Білозорові (білозір болотний), Бобові (астрагал шерстистоквітковий, вовчуг польовий, конюшина люпинова), Вересові (мучниця звичайна), Губоцвіті (чебрець звичайний, чистець прямий), Звіробійні (звіробій звичайний), Півникові (шафран посівний).

3) Вперше запропоновано технологію виготовлення сухих екстрактів цмину піскового, яка характеризується отриманням двох окремих фракцій – полісахаридну та флавоноїдну, які проявляють жовчогінний та додатково-протизапальний ефекти.

4) Отримані фракції цмину піскового у вигляді сухих екстрактів запропоновано ввести в форму таблеток, які виготовлятимуться методом пресування.

5) На кожному етапі були визначені критичні точки, які могли вплинути на якість кінцевого продукту, які контролювалися відповідними хімічними та фізико-хімічними методами, що в подальшому можуть бути використані при стандартизації отриманих вихідних ектрактів та готового продукту у формі таблеток.

6) Сировинна база цмину піскового достатня на території України, що робить сировину доступною для вітчизняних фармацевтичних підприємств

різних масштабів та форм власності. Запропонована технологія отримання сухих екстрактів цмину піскового є економічною, так як дозволяє отримати відразу дві активні фракції – полісахаридну та флавоноїдну, за рахунок яких буде проявлятися жовчогінна та додатково - протизапальна дії запропонованих таблеток. Технологія виготовлення таблеток методом пресування характеризується експресністю, економічністю за рахунок того, що не використовується велика кількість допоміжних речовин і не буде в майбутньому збільшувати собівартість продукції.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Knab L. M., Boller A. M., Mahvi D. M. Cholecystitis. *Surgical Clinics*. 2014. Vol. *94* (2). P. 455-470.
2. Філіппов Ю. О., Скирда І. Ю. Хронічний холецистит: аналітичний огляд даних офіційної статистики МОЗ України за 2006-2008 рр. *Сучас. мед. Технології*. 2010. № 2. С. 56-59.
3. Jones M. W., Gnanapandithan K., Panneerselvam D., Ferguson T. Chronic cholecystitis. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2017. PMID: 29261986.
4. Oparin A.G., Lavrova N.V., Blagoveshchenskaya A.V. Hepatoprotectors:tactics of clinical use. *East European Journal of Internal and Family Medicine*. 2016. No1. P. 75-81.
5. Rakhimovna B.R. Investigation of Rutan's choleretic activity in drug hepatitis. *European Journal of Modern Medicine and Practice*. 2022. Vol. *2* (12). P. 38-42.
6. Жовчогінні препарати. Фармацевтична енциклопедія (pharmencyclopedia.com.ua)
7. Клінічна фармація : підруч. для студ. вищ. навч. закл. / за ред. В.П. Черних, І. А. Зупанець, І.В. Купновицької. Х. НФаУ. Золоті сторінки, 2013. 912 с.
8. Кіреєв І. В., Грицик Р. А., Струк О. А., Грицик А. Р. Аналіз лікарських рослин та фітопрепаратів в лікуванні патологій біліарного тракту // Ліки–людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : матеріали IV Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 12-13 берез. 2020 р. : у 2-х т. Харків : НФаУ, 2020. Т. 1. С. 248-255.
9. Брончковська Р., Струк О., Грицик А. Лікарські рослини як жовчогінні засоби. Збірник тез доповідей V міжнародної науково-технічної конференції „Стан і перспективи харчової науки та промисловості“, 10-11 жовтня 2019 року. Т. : ТНТУ, 2019. С. 49-50.
10. Слободюк, Н. М. Лікарські рослини: навч. посіб. Львів, 2020. 158 с.

11. Ahmed S., Zaheer M., Mallick I. A., Hassan M. M. Choleretic and cholagogic effects of anti-cholelithiatic plants. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 2021. Vol. *10* (2). P. 01-07.
12. Аннамухаммедова, О. О. Лікарські рослини: навч. посібник для студентів вищ. навч. закл. / О.О. Аннамухаммедова, А. О. Аннамухаммедов. Житомир: Вид-во ЖДУ ім. І. Франка, 2014. 202 с.
13. Василенко, І. В. До питання безпеки застосування жовчогінних препаратів у межах самолікування / І. В. Василенко, Т. С. Сахарова, О. О. Андрєєва // Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації : матеріали II наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених з міжнар. участю, м. Харків, 15 трав. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 38.
14. "Державний реєстр лікарських засобів України" Інформаційний фонд. http://www.drlz.com.ua/
15. Хофітол. https://chophytol.ua/
16. Salem M. B., Affes H., Ksouda K. et al. Pharmacological studies of artichoke leaf extract and their health benefits. *Plant foods for human nutrition*. 2015. Vol. *70* (4). P. 441-453.
17. Rondanelli M., Opizzi A., Faliva M. et al. Metabolic management in overweight subjects with naive impaired fasting glycaemia by means of a highly standardized extract from Cynara scolymus: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Phytother Res.* 2014. Vol. 28 (1):33e41.
18. Allahdadi M. Different aspects of Artichoke (Cynara scolymus L.) medicinal plant: A review. *Journal of Medicinal Herbs.* 2019. Vol. *9*(2). P. 63-71.
19. Bahmani M., Shirzad H., Rafieian S., Rafieian-Kopaei M. Silybum marianum: beyond hepatoprotection. *Journal of evidence-based complementary & alternative medicine*. 2015. Vol. *20* (4). P. 292-301.
20. Wang X., Zhang Z., Wu S.C. Health benefits of Silybum marianum: Phytochemistry, pharmacology, and applications. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2020 Vol. *68* (42). P. 11644-11664.

21. Nawaz A., Zaib S., Khan I. et al. Silybum marianum: An overview of its phytochemistry and pharmacological activities with emphasis on potential anticancer properties. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents.* 2023. Vol. *23* (13). P. 1519-1534.
22. Олія насіння гарбуза. URL: https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=2784 (дата звернення 14.01.2024).
23. Chrubasik C., Roufogalis B. D., Müller-Ladner U., Chrubasik S. A systematic review on the Rosa canina effect and efficacy profiles. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*. 2008. Vol. *22*(6). P. 725-733.
24. Холосас. URL: https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=47866 (дата звернення 14.01.2024).
25. Фламін-Здоров'я https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=51079
26. Ткачова, О. В. Дослідження показників доступності та споживання жовчогінних лікарських засобів в Україні за 2014-2016 роки / О. В. Ткачова, К. Ю. Цапенко // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : зб. наук. пр. Х., 2018. Вип. 5. С. 380-385.
27. Гепатофіт. Компендіум. https://compendium.com.ua
28. Жовчогінний збір. URL: https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=145 (дата звернення 18.01.2024).
29. Гепабене. URL: https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=2431 (дата звернення 18.01.2024).
30. «Фітогепатол. URL: https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=38034 (дата звернення 02.02.2024).
31. Dănăilă-Guidea S. M., Eremia M. C., Dinu L. D., Miu D. M. Helichrysum arenarium: From cultivation to application. *Applied Sciences*. 2022. Vol. *12*(20), 10241.
32. Цмин пісковий. URL: https://uk.wikipedia.org (дата звернення 20.03.2024).
33. Smirnova L.P., Pervykh L.N. Quantitative determination of the total content of

flavonoids in the flowers of immortelle *Helichrysum arenarium*. *Pharm. Chem. J.* 1998. Vol. *32. P.* 321–324.

34. Czinner E., Hagymasi K., Blazovics A., Kery A., Szoke E. In Vitro antioxidant properties of *Helichrysum arenarium* (L.) Moench. *J. Ethnopharmacol.* 2000. Vol. *73. P.* 437–443.
35. Czinner E., Kusinszki L., Baumann D., Hamburger M. Phytochemical study of phenolic compounds from *Helichrysi flos* by LC-DAD –MS. In *Natural Products in the New Millenium: Prospects and Industrial Application*; Kluwer Acadenic Publishers: Amsterdam, The Netherlands. 2002. P. 99–109.
36. Czinner E., Lemberkovics É., Bihátsi-Karsai É., Vitányi G., Lelik L. Composition of the essential oil from the inflorescence of *Helichrysum arenarium* (L.) Moench. *J. Essent. Oil Res.* 2000. Vol. *12*. P. 728–730.
37. Pljevljakušic D., Bigovic D., Jankovic T., Šavikin K. Sandy Everlasting *(Helichrysum arenarium* (L.) Moench): Botanical, Chemical and Biological Properties. *Front. Plant Sci.* 2018. Vol. *9. P.* 1123.
38. Державна Фармакопея України / Державне підприємство ≪Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів≫. 2-е вид. Доп.3. Харків: Державне підприємство ≪Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів≫, 2018. 416 с.
39. Смалюх О. Г. Стандартизація цмину піскового квітів за складом і вмістом флавоноїдів / О. Г. Смалюх, М. І. Нестер, С. В. Сур // Актуал. питання фармац. та мед. науки та. 2013. N 3. С. 95-98.
40. Шостак Т. А., Калинюк Т. Г., Гудзь Н. І. Особливості фармацевтичної розробки рослинних препаратів (Огляд літератури). *Фітотерапія*. 2014. №4. С. 77-82.
41. Цмину піщаного квітки. URL: https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=44764 (дата звернення 01.04.2024).
42. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».

2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.

43. Фармакогнозія : базовий підруч. для студентів вищ. фармацевт. навч. закл. (фармацевт. ф-тів) IV рівня акредитації / В. С. Кисличенко [та ін.]. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2015. 736 с.

44. 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.

ДОДАТКИ

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДВНЗ "УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ"
МЕДИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
UMEC
UZHHOROD MEDICAL STUDENTS CONFERENCE
XXI
МІЖНАРОДНА
НАУКОВО-
ПРАКТИЧНА
СТУДЕНТСЬКА КОНФЕРЕНЦІЯ
UZHHOROD
MEDICAL STUDENT'S
CONFERENCE
2024
БІЛИЙ ХАЛАТ
медичний одяг
Ужгород ● Україна

мий ріст мікроорганізмів та мінімальної бактерицидної концентрації (МБК) – найбільшого розведення, яке повністю пригнічує ріст мікроорганізмів.

Результати. Досліджені взірці Potentilla argentea та Potentilla reptans виявляли інгібувальну дію на клінічно ізольований нами штами Staphylococcus aureus та Escherichia coli, забезпечуючи при цьому бактеріостатичну дію. Крім того, встановлено, що витяг трави перстачу сріблястого проявляє значно більшу антибактеріальну активність у порівнянні з перстачем повзучим.

Висновки. Одержані дані свідчать про доцільність подальших мікробіологічних досліджень екстрактів трави перстачу сріблястого (Potentilla argentea) та перстачу повзучого (Potentilla reptans) з використанням клінічних штамів мікроорганізмів з метою створення нових антибактеріальних засобів широкого спектра дії.

НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ФІТОЗАСОБУ ЖОВЧОГІННОЇ ДІЇ

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JUSTIFICATION OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY PHYTOREMEDIAL WITH CHOLERETIC EFFECT

Федоричко Д.М.
Науковий керівник: доц. Крч Х. Л.; Керівник-консультант: начальник технологічної лабораторії Смагло А. М.,
Медичний факультет ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
Кафедра фармацевтичних дисциплін
м Ужгород, Україна

Вступ. В умовах сучасного життя кожна п'ята смерть у світі пов'язана з проблемами здоров'я, які виникають через неправильне харчування. Дослідження науковців з усього світу доводять, що люди все частіше споживають шкідливу їжу, не приділяючи належної уваги своєму харчуванню. Україна входить до першої десятки країн із високим ризиком смертності через неправильне харчування. Фармацевтична галузь постійно перебуває в пошуках нових більш безпечних засобів з нижчим рівнем виникнення побічних ефектів, які володіють набагато м'якшою дією в порівнянні з хімічними препаратами, тому розробка фітозасобів жовчогінної дії стає надзвичайно актуальною для вирішення проблем шлунково-кишкового тракту, а саме хронічного холециститу.

Мета роботи. Експериментально обґрунтувати оптимальний склад та технологію лікарського засобу рослинного походження для лікування хронічного холециститу.

Матеріали та методи дослідження. Об'єктами аналізу була рослинна сировина – квітки цмину піскового. Застосовували інформаційно-пошукові, фізико-хімічні та технологічні способи дослідження. Екстрагування сировини для отримання таблеток проводили згідно ЕМА (European Medicines Agency). Проаналізовано економічну ефективність.

Результати. В результаті особливої технології екстрагування квіток цмину піскового водою, яка оптимізує виготовлення фламіну було отримано екстракт, після осадження спиртом якого, отримано і другу фракцію діючих речовин: полісахариди. Внаслідок комбінації отриманих двох фракцій на фармацевтичному підприємстві «Галичфарм» («Артеріум») було розроблено оптимальний склад субстанції, яка володіє максимальною ефективністю.

Висновки. З отриманої субстанції у вигляді порошку, в подальшому можна розробити новий лікарський засіб з жовчогінною дією , в будь-якій зручній лікарській формі: таблетках, капсулах, сиропах, розчинах і т.д., на основі квіток цмину піскового для полегшення стану при хронічних захворюваннях печінки і жовчного міхура (хронічних холециститах, холецистоангіохолітах, жовчнокам'яній хворобі, хронічних гепатитах, дискінезії жовчовивідних шляхів).

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ: АНТИГІСТАМІННІ ПРЕПАРАТИ ПРИ ВАГІТНОСТІ. РИЗИК ЧИ НЕОБХІДНІСТЬ?

LITERATURE REVIEW: ANTIHISTAMINIC DRUGS IN PREGNANCY. RISK OR NECESSITY?

Фревлик Р.М.