

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

факультет хімії та фармації

Кафедра фармакології та технології ліків

Д и п л о м н а р о б о т а

на здобуття ступеня вищої освіти «магістр»

на тему: «**Технологія виготовлення мазі**

на основі екстрактивних речовин *Maclura pomifera* та її протизапальна активність»

«Technology of preparing ointments based on extractive substances of *Maclura pomifera* and its anti-inflammatory activity»

Виконала: студентка заочної форми навчання
Спеціальності 102 Хімія
Стеніна Катерина Андріївна

Керівник: к. б. н., доц. Кобернік А.О.
Рецензент: д. б. н., с.н.с. Ларіонов В.Б.

Рекомендовано до захисту:
протокол засідання кафедри
№ ____ від _____ 2019 р.

Захищено на засіданні ЕК № ____
протокол № ____ від « ____ » _____ 2019 р.
Оцінка ____ / ____ / ____
(за національною шкалою/ за
шкалою ECTS/ бал)

Завідувач кафедри
_____ проф. Грицук О.І.
(підпис)

Голова ЕК
_____ к. х. н., доц. Чеботарьов О.М.
(підпис)

Одеса – 2019

Реферат

Забезпечення раціонального підходу до розробки оптимальної технології виробництва нових та удосконалення технології виробництва вже існуючих цільових продуктів, отриманих при екстракції біологічно активних сполук з лікарської рослинної сировини залишається й сьогодні актуальною задачею промислової технології, незважаючи на широке різноманіття фітопрепаратів на фармацевтичному ринку України.

Мета роботи полягала в оптимізації технологічних умов екстракції суми поліфенольних сполук та виготовлення мазевої композиції, а також у здійсненні скринінгового дослідження протизапальної активності розробленої мазі на основі густого екстракту *Maclura pomifera*.

За результатами проведеного дослідження було розроблено мазеву композицію на основі густого екстракту *Maclura pomifera* та досліджено рівень її протизапальної активності.

Кваліфікаційна робота була виконана на кафедрі фармакології та технології ліків факультету хімії та фармації Одеського національного університету імені І.І. Мечникова.

Кваліфікаційна робота викладена на 49 сторінках друкованого тексту та містить: 8 таблиць; 6 рисунків; використано 38 літературне джерело.

ЗМІСТ

ВСТУП	7
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	9
1.1 Перспективи розвитку фітохімічного виробництва в Україні.....	9
1.1.1 Обґрунтування необхідності пошуку та розробки нових лікарських засобів	10
1.1.2 Переваги застосування фітопрепаратів.....	11
1.1.3 Особливості інтеграції знань та навичок офіційної та народної медицини.....	11
1.1.4 Аналіз перспектив впровадження нових фітопрепаратів.....	14
1.1.5 Потенціал потужностей вітчизняної фітохімічної промисловості.....	16
1.1.6 Фармацевтичний ринок фітопрепаратів України	17
1.2 Методологічні підходи до розробки технології отримання складних екстрактів	17
1.3 Маркетингові дослідження сучасного ринку лікарських засобів, що застосовуються для лікування запальних захворювань суглобів.....	21
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	24
2.1. Матеріали.....	24
2.2. Методи	24
2.2.1. Визначення втрати маси при висушуванні.....	24
2.2.2. Визначення вологості рослинної сировини.....	25
2.2.3 Метод екстрагування рослинної сировини.	25
2.2.4. Дослідження вмісту поліфенольних сполук в екстрактах методом Фоліна-Чокальтео.....	26
2.2.5 Проведення аналізу кінетики вивільнення ПФС густого екстракту зі складу мазі.	28
2.2.6. Метод індуктування карагенінового запалення у щурів.....	29
3. Результати дослідження та їх обговорення.....	32
3.1. Пробопідготовка зразків.....	33
3.1.1. Вологість сировини.....	33
3.1.2 Обґрунтування виду та концентрації екстрагенту при отриманні екстрактів.....	34
3.1.3 Визначення суми поліфенольних сполук, залежність виходу цільового продукту від концентрації екстрагенту.....	36
3.2 Технологічні аспекти виготовлення МЛФ.....	37
3.2.1 Вибір мазевої основи синтетичного походження	37
3.2.2 Визначення біодоступності екстракту з мазевих основ	38
3.3. Вивчення протизапальної активності на моделі карагенінового запалення.....	39
ВИСНОВКИ.....	43
Список використаної літератури.....	44

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БАР	біологічно активні речовини
ЛРС	лікарська рослинна сировина
СРС	суха рослинна сировина
ПФС	поліфенольні сполуки
АФІ	активний фармакологічний інгредієнт
МЛФ	м'яка лікарська форма

ВСТУП

Широкомасштабне застосування лікарських рослин, біологічно активних добавок і косметичних засобів на основі біологічно активних речовин вимагає удосконалення технологій їх одержання, пошуку нових ефективних шляхів інтенсифікації процесу екстрагування та розробки оптимальних схем аналітичного постадійного контролю виробництва. Тільки таким чином можна забезпечити раціональний підхід до розробки оптимальної технології виробництва нових та удосконалення технології виробництва вже існуючих цільових продуктів.

Забезпечення раціонального підходу до розробки оптимальної технології виробництва нових та удосконалення технології виробництва вже існуючих цільових продуктів, отриманих при екстракції біологічно активних сполук з лікарської рослинної сировини залишається й сьогодні актуальною задачею, незважаючи на широке різноманіття фітопрепаратів на фармацевтичному та косметичному ринках України [1].

Фармакотерапевтична активність препаратів на основі рослинної сировини обумовлена комплексом активних груп біологічно активних сполук, що в ній містяться [2, 3].

Не менш важливим завданням є біофармацевтичне дослідження потенціальної ЛРС та підбір оптимальних технологічних умов екстракції БАР з ЛРС, що спрямоване на підвищення загального виходу цільового продукту з ЛРС. Крім того, слід зауважити, що вибір основи-носія для мазевої композиції теж може відігравати чи не вирішальну роль, оскільки від компонентного складу мазевої основи може залежати вивільнення діючих компонентів з мазі.

Під час розробки методології отримання екстракту як ЛРС було обрано плоди *Maclura pomifera*. У традиційній медицині маклюра помаранчева вивчена недостатньо, проте відомо її широке застосування і цінність в медицині народної. Як лікарська сировина використовують стиглі свіжі супліддя.

Актуальним завданням є дослідження плодів маклюри, що культивуються в нашому регіоні, як перспективного природного засобу для подальших поглиблених доклінічних досліджень з можливістю використання в медичній практиці як альтернативного засобу при лікуванні різних захворювань.

Мета роботи полягала в оптимізації технологічних умов екстракції суми поліфенольних сполук та виготовлення мазевої композиції, а також у здійсненні скринінгового дослідження протизапальної активності розробленої мазі на основі густого екстракту *Maclura pomifera*.

Відповідно до поставленої мети були сформульовані наступні завдання:

1. Встановити оптимальні умови екстракції ПФС та стандартизувати одержаний густий екстракт з плодів *Maclura pomifera*.
2. Здійснити технологічне обґрунтування вибору компонентного складу мазевої основи шляхом вивчення кінетики виходу поліфенольних сполук із досліджуваних зразків мазей.
3. Дослідити рівень протизапальної активності розробленої мазевої композиції на моделі карагенінового запалення.

Об'єкт дослідження – рослинна сировина – плоди *Maclura pomifera*.

Предмет дослідження – оптимізація екстракції, кількісний аналіз поліфенольних сполук, протизапальна активність.

Методи дослідження: спектрофотометричні, технологічні, фармакологічні, статистичні.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що вологість досліджуваних зразків сировини складає 73,6%, а оптимальними умовами екстракції ПФС є використання як екстрагенту 70% спирту, вихід цільового продукту при цьому складає 4,81 мг в 1 г густого екстракту, що в перерахунку на абсолютно суху сировину становить 1,99% (19,87 мг на 1 г сухої сировини), на основі вказаних розрахунків було стандартизовано одержаний густий екстракт з плодів *Maclura pomifera* за сумою поліфенольних сполук.

2. Технологічно обґрунтовано, що найвищий вихід суми поліфенольних сполук в часі склав 88% і виявлений він був для зразка мазі на основі пропіленгліколю, поліетиленоксиду-400 та поліетиленоксиду-1500, при їх співвідношенні 2,5:3:4 (мазева основа №4).

3. Показано, що використання виготовленої лікарської форми на основі екстракту з плодів маклюри в місці ураження сприяє більш швидкому поверненню ширини та об'єму уражених кінцівок до інтактних показників, що вказує на наявність протизапального ефекту.

Список використаної літератури

1. Павлюк І. В. Оптимізація процесу використання лікарської рослинної сировини / І. В. Павлюк, Н. Є. Стадницька, І. Ясічка-Місяк, П. П. Вечорек, В. П. Новіков // Науковий вісник НЛТУ України. – 2015. – № 25(6). – С. 216220.
2. Фармакогнозія : базовий підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. (фармац. ф-ів) IV рівня акредитації / В. С. Кисличенко та ін. ; за ред. В. С. Кисличенко. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2015. 736 с.
3. Kha Dyk An, Kukhtenko O. S., Gladukh Ye. V. Development of technology for producing compound thick extract obtained by common extraction of thyme, yarrow, chamomile and eucalyptus. Actual Questions of Development of New Drugs : Abstracts of XXIII International Scientific And Practical Conference of Young Scientists And Student, April 21, 2016. Kharkiv : Publishing Office, 2016. Vol. 1, P. 268.
4. Васенда М. М. Сучасний стан виробництва фітопрепаратів. Фармацевтичний часопис. 2013. № 4. С. 143-147.
5. Мінарченко В. М., Бутко А. Ю. Дослідження вітчизняного ринку лікарських засобів рослинного походження. Фармацевтичний журнал. 2017. № 1. С. 30-36
6. Концепція розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2011 – 2020 роки : Наказ МОЗ України від 13 вересня 2010 року № 769. URL: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100913_769.html/ (дата звернення: 02.08.2018).
7. Фітотерапія: сучасні тенденції до використання в лікарській практиці та перспективи подальшого розвитку / В.А. Туманов та ін. Фітотерапія. Часопис. 2012. № 1. С. 4–11
8. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна, І. М. Владимірова, Н. Б. Бурд та ін. – Харків : «Друкарня Мадрид», 2016. – 580 с

9. Pharmacokinetics and immunomodulatory effect of lipophilic Echinacea extract formulated in softgel capsules / S. Dall'Acqua et al. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2015. Vol. 97, (Pt. A). P. 8–14.

10. Гудзенко А. В., Цуркан О. О., Ковальчук Т. В. Вітчизняний ринок багатокомпонентних лікарських засобів рослинного походження: аналіз стану, структура та перспективи розвитку. Фармац. журн. 2012. № 1. С. 8–12.

11. Демченко Н. В. Стратегія імпортозаміщення у фармацевтичній галузі: особливості і перспективи реалізації. Вісн. Одеського нац. ун-ту ім. І. І. Мечникова. Серія Економіка. 2014. Т. 19, вип. 2/2. С. 56–60.

12. Клінічна фітотерапія / під ред. І. С. Чекмана. Київ : А.С.К., 2003. 552 с.

13. Маційчук О. П. Порівняльне фармакогностичне дослідження подорожника великого та подорожника ланцетolistого : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармац. наук: спец. 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація». Запоріжжя, 2013. 21 с.

14. Antioxidant activity, phenolic and flavonoid content in leaves, flowers, stems and seeds of mallow (*Malva sylvestris* L.) from North Western of Algeria / M. Ch. Beghdad et al. African Journal of Biotechnology. 2014. Vol. 13, № 3. P. 486–491

15. Ковальов В. М., Павлів О. І., Ісакова Т. І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин : підруч. для студ. вищ. фармац. установ освіти та фармац. ф-тів вищ. мед. установ освіти 3-4 рівнів акредитації / за ред. проф. В. М. Ковальова. Харків : Вид-во НФАУ, 2000. 703 с.

16. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.

17. Виговська Г. П. Концептуально-методологічні засади мінімізації відходів на базі оцінювання життєвого циклу продуктів та матеріалів.

Екологічні науки: науково-практичний журнал. 2013. № 4. С. 114–125.

18. Ahmad I., Aqil F., Owais M. Modern Phytomedicine Turning Medicinal Plants into Drugs. Weinheim : Wiley, 2006. 405 p.

19. Денис А. І., Іванова А. В., Грошовий Т. А. Порівняльні дослідження асортименту лікарських засобів на основі рослинної сировини, представленого на фармацевтичних ринках України та Польщі. Фармацевтичний часопис. 2016. № 3. С. 26-31.

20. Шостак Т. А. Калинюк Т. Г. Гудзь Н. І. Особливості фармацевтичної розробки рослинних препаратів (Огляд літератури). Фітотерапія. Часопис. 2014. № 4. С. 77-82

21. Чекман І. С. Клінічна фітотерапія. Київ: ТОВ «РАДА», 2006. 150 с.

22. Належні практики у фармації : практикум для студентів вищих мед. і фарм. навч. закладів 3-4 рівнів акредитації спец. «Фармація» / Н. І. Гудзь та ін. Вінниця : Нова Книга, 2013. 367 с.

23. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : у 2 ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., переробл. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 2. 638 с.

24. Бойко М. М., Зайцев О. І. Вивчення кінетики поглинання екстрагенту під час процесу екстрагування з лікарської рослинної сировини. Вісник фармації. 2008. № 2 (54). С. 17–20.

25. Григорчук О. Ю., Тихонов О. І., Грошовий Т. А. Вплив режимів екстракції на вихід діючих речовин суплідь хмелю. Вісник фармації. 2002. № 3. С. 47–50.

26. Гриценко О. М. Технологічні аспекти ефективності фітозасобів. Фітотерапія. Часопис. 2008. № 1. С. 53-63

27. Agatonovic-Kustrin S., Loescher C. M., Singh R. Quantification of phenylpropanoids in commercial Echinacea products using TLC with video densitometry as detection technique and ANN for data modelling. *Phytochem. Anal.* 2013. Vol. № 24 (4). P. 303–308.

28. Фролова Г. І., Фролова В. Ю. Конкурентоспроможність підприємств фармацевтичної галузі України. *Вісник Бердян. ун-ту менеджменту і бізнесу.* 2012. № 1 (17). С.146–152.

29. Закономірності дії пульсуючих потоків в умовах протитечісного розділення фаз при віброекстрагуванні із рослинної сировини / В. Л. Зав'ялов та ін. *Science and Education a New Dimension. Natural and Technical Sciences.* 2015. № 3 (41). С. 95–99.

30. Запорожець Ю. В., Зав'ялов В. Л., Лобок О. П. Особливості безперервного віброекстрагування цільових компонентів з хмельової сировини. *Вібрації в техніці та технологіях.* 2009. № 3 (55). С. 98–103.

31. Кисличенко В. С. Визначення впливу кратності екстракції на вихід біологічно активних речовин з трави грициків звичайних / В. С. Кисличенко, В. Ю. Кузнєцова, Ю. С. Колісник // *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали I Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 7–8 листоп. 2014 р. – X : Видавництво НФаУ, 2014. – С. 86 - 87.*

32 . Гурєєва С. М., Лукашів О. І., Грошовий Т. А. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовуються у лікарських засобах, зареєстрованих на території України. *Повідомлення 1. Фармацевтичний часопис.* 2012. № 4. С.178-183

33. Експериментальне дослідження протизапальних властивостей екстракту «Веностен» / А. Л. Загайко, О. С. Кухтенко, Л. В. Галузінська, П. І. Бушин. *Український біофармацевтичний журнал.* 2018. № 2 (55). С. 17–20.

34. Єзерська О. І. Обґрунтування складу, технології та дослідження таблеток з екстрактом цикорію і кукурудзи : автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук: спец. 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація». Львів, 2014. 23 с.
35. Дячок В. В. Науково-теоретичні основи екстрагування лікарської рослинної сировини : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра. техн. наук. Київ, 2010. 41 с
36. Кисличенко О. А., Кошовий О. М., Комісаренко А. М. Амінокислотний та моноцукровий склад квіток *Achillea Millefolium* Mill. Український медичний альманах. 2011. Т. 14, № 2. С. 91-93.
37. Койро О. О., Степанова С. І., Штриголь С. Ю. Кількісне визначення суми гідроксикоричних кислот у сировині яглиці звичайної. Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2009. Т. 4, № 2. С. 52–55.
38. Rao B. G. Evaluation of in vitro antibacterial anti-inflammatory activity for different extracts of *Rauvolfia tetraphylla* L. root bark / Rao B. G., Rao P. U., Rao E. S. // Asian Pac. J. Trop. Biomed. — 2012. — 2, № 10. — P. 818-821.