МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ

Факультет хімічних та біофармацевтичних технологій

Кафедра промислової фармації

РЕФЕРАТ

До дипломної магістерської роботи на тему

«Розробка складу ранозагоювального лікарського засобу на основі Quercus roburis Gallae »

Виконав: студент групи МгЗХФ-19

спеціальності 226 Фармація, промислова фармація

Раковець Л.Ф.

Керівник Нікітіна О.О.

Рецензент Тарасенко Г.В.

Київ – 2020

**Актуальність теми.** Незважаючи на досягнення сучасної органічної хімії, яка забезпечує людство величезною кількістю синтетичних лікарських препаратів, частка ліків рослинного походження на фармацевтичних ринках розвинених країн досягає 50%. За останні роки інтерес до лікарських засобів рослинного походження значно зріс, оскільки вони мають м'якшу дію, практично не зумовлюють звикання та побічних реакцій порівняно із синтетичними препаратами.

Тому першочерговим завданням сучасної медицини та фармації є збільшення асортименту вітчизняних лікарських препаратів на основі сировини природного походження. Алергізація населення, поява стійких штамів мікроорганізмів, несприятливе екологічне середовище спонукають фахівців та вчених переглянути сучасну фармакотерапію.

На сучасному ринку для лікування ран і ранової інфекції пропонується безліч препаратів. Проте, високий відсоток інфекційних ускладнень у хворих, вимагають подальшого вивчення, розробки і вдосконалення лікарських засобів цієї фармакологічної групи. Основне місце в терапії ранових ушкоджень шкіри надається засобам для зовнішнього застосування м’якої форми випуску, але більшість використовуваних на сьогодні засобів, має вузько направлену дію, що не відповідає медико-біологічним вимогам. При створенні нових лікарських препаратів є пошук ефективних та безпечних активних субстанцій та раціональний вибір носія. Створення і впровадження у медичну практику високоефективних лікарських препаратів на основі рослин – одне з головних завдань сучасної фармацевтичної науки. Водночас, важливим є пошук нових лікарських рослин та поглиблене вивчення рослинної сировини з метою розробки сучасних методик її стандартизації. Одними із найбільш перспективних об’єктів для досліджень в цьому напрямку є лікарські рослини, що містять таніни.

**Мета дослідження**. Метою моєї роботи було запропонувати склад нового ранозагоювального препарату на основі гал дуба - нового перспективного джерела танінів.

**Основні завдання дослідження:**

1. Проаналізувати український ринок ранозагоювальних препаратів.
2. Охарактеризувати наявність біологічно активних речовин в Quercus roburis Gallae.
3. Підібрати лікарську форму ранозагоювального лікарського засобу.
4. Обґрунтувати склад препарату.
5. Розробити технологію одержання лікарського засобу.

**Об’єкти дослідження.** Ринок препаратів, що сприяють загоєнню ран, дозволених до застосування в дерматологічній практиці.

Складові компоненти ранозагоювального лікарського засобу:

* екстракт гал дуба звичайного(Quercus roburis Gallae);
* ентеросгель у якості основи препарату.

Гали дуба звичайного зібрані в Клавдієвському лісництві, висушені у сушильній шафі при температурі 500С.

**Предмет дослідження**. Розробка лікарської форми та складу ранозагоювального засобу.

**Наукова новизна роботи.** Обґрунтовано склад лікарського засобу, встановлено наявність в галах дубильних речовин, флавоноїдів, сапонінів і алкалоїдів.

**Практичне значення роботи**. На підставі виконаних досліджень запропонований склад лікарського засобу на основі ентеросгелю, що може бути використаний для загоєння ран.

**Висновки**

1. За аналізом українського ринку лікарських засобів встановлено, що сировина дуба звичайного користується обмеженим попитом, а дубові горіхотворні гали дикорослих рослин не використовуються і майже не вивчаються. Тому, враховуючи різноманітні лікувальні властивості, дослідження морфологічних, анатомічних характеристик та хімічного складу галів дубів виду *Quercus robur*, що зростають на Україні, виявляється доцільним.

2. Показані особливості розвитку ранового процесу, визначення та класифікацію ран. Сучасні наукові уявлення про етіологію, патогенез і характер загоювання ран, досягнуті у вивченні ранового процесу, дозволяють з наукової позиції підійти до вирішення проблеми підвищення ефективності лікування ран.

3. Описаний процес галоутворення і наведено опис ***Gallaе Сhinensis***, ***Gallae Turcicae* і *Gallae Pistaciae*.** На рослині під впливом комах-галоутворювачів утворюються свого роду новоутворення – гали. Галоутворення здійснюється в кілька послідовних етапів і стимулюється виділеннями слинних залоз самок при відкладанні яєць і слинних залоз личинок. Подальший розвиток галів пов'язаний з місцевими змінами синтезу і метаболізму деяких амінокислот, фенольних сполук, білків. Гали є  промисловим джерелом медичного таніну.

4. З’ясовано, що у якості промислових джерел таніну використовуються три види гал: *Gallae Turcicae, Gallae Chinensis, Gallae Pistaceae.* Опрацьована література, з якої видно, що екстракти гал мають антибактеріальний ефект проти патогенів, таких як *Streptococcu smutans*, *Streptococcus salivarius*, *Staphylococcus aureus*, *Lactobacillu sacidophilus*, *Streptococcus sanguis*, *Porphyromonas gingivalis* і *Fusobacterium Nucleatum*, які викликають карієс і пародонтит. Мають протигрибковий ефект проти *Candida albicans*, а також гепатопротекторний і протизапальний ефекти. Тому доцільним буде дослідження гал дуба, які ростуть в Україні.

5. Зібрано і досліджено гали дуба з чотирьох лісових масивів Київської області.

Масив № 1.

Розташований в Ірпінському лісництві між с. Миколаївка і с. Хмільна Києво-Святошинського району. На площі масиву 5 га представлені дубово-соснові культури віком приблизно 15-16 років. Щільність зростання приблизно 1 особина на 20-40м2. Обстежено 234 особини *Quercus robur*. Висота дерев 3,5 – 5 м. Гали виявлені на 19 плодоносних особинах. Гали розміщуються переважно на середніх бічних пагонах частіше поодиноко, зустрічаються в агрегації до 6 шт на листі. Кількість гал на одному дереві від 3 до 17 шт. (максимально – 48). Всього було зібрано - 205 шт ( 338 г), середня вага 1 шт-1,64±0,72 г, діаметр приблизно -1,8±0,9 см .

Масив №2.

Розташований в Ірпінському лісництві між с. Миколаївка і с. Хмільна Києво-Святошинського району. На площі масиву 3 га представлені рідко зростаючими сосново-дубовими культурами віком 12-15 років. Щільність зростання 1 особина на 50 м2. Поодиноко зустрічаються *CorylusavellanaL*. *і SambucusnigraL*.. Обстежено 78 особин *QuercusroburL.,* висотою 3-4 м, з них виявлено гали на 12 плодоносних особинах. Кількість гал на одну особину від 3 до 28 штук. Всього було зібрано 112шт (204 г), середня вага 1 шт-1,89±0,57 г, діаметром приблизно 2,1 ± 0,75см.

Масив №3.

Розташований в Ірпінському лісництві між с. Миколаївка і с. Хмільна Києво-Святошинського району. Площа масиву 2 га з березово-сосново-дубовими насадження 18-20 літнього віку. Щільність зростання 1 особина на 30-40 м2. Обстежено 49 особин висотою більше 5 м. Гали виявлено на 9 особинах, кількістю 7-37 шт на особину. Відзначено агрегації галл на близько розташованих гілках і листках діаметром 0,5-2,5 см. Всього зібрано 155 шт (286 г), середня вага 1 шт-1,84±0,63 г, діаметром 2,1±0,66 см.

Масив №4.

Розташований в Клавдіївському лісництві біля с. Діброва. Площа масиву складає 1,2 га. Насаджена березово-сосново-дубовими рослинами. На особинах *Quercus robur L*. відзначено агрегації гал до 6 штук на одному листі. Всього зібрано 336 шт (571 г), середня вага 1 шт-1,7±0,38 г, діаметром 1,7± 0,73 см.

6. Для стандартизації *Quercus roburis gallae* мною вивчені і приведені макродіагностичні ознаки лікарської рослинної сировини. При змочуванні зламу хлоридом заліза або залізо-амонійними галунами у вигляді 1% розчинів з'являється чорно-синє забарвлення.

7. Аналізом анатомічної структури *Quercus roburis gallae* виявлено три зони: епідермальна, паренхімна, що складається з декількох шарів і склеренхімна, яка оточує внутрішню капсулу. Діагностичними ознаками є наявність кристалів оксалату кальцію в зовнішньому, щільному шарі паренхіми, середньої області і у внутрішніх паренхіматозних клітинах капсули. Крохмальні зерна рясно присутні в клітинах внутрішньої зони паренхіми. У кам'янистому шарі капсули присутні склереїди різної форми.

8. Фітохімічним аналізом встановлено наявність дубильних речовин, найбільш специфічною є реакція з желатином, коли при додаванні до витяжки 1% розчину желатину спочатку з'являється каламуть, а при надлишку реактиву - зникає. Дубильні речовини можна віднести до тих, що гідролізуються, оскільки отримано синє забарвлення при додаванні залізо-амонійних галунів (в присутності конденсованих дубильних речовин - переважає зелений колір).

9. Поряд з дубильними речовинами виявлені сапоніни. Всі якісні реакції проведені для ідентифікації сапонінів дали позитивний результат. Сапоніни раніше ідентифіковані і в інших видах гал. Якісними реакціями виявлено наявність алкалоїдів, що також узгоджується з аналізом інших видів гал, при цьому пуринових алкалоїдів в наших дослідженнях не виявлено. Відносно флаваноїдів встановлено наявність тільки відновлення похідних фенілхромана, а саме галокатехіна (позитивна реакція з розчином ваніліну).

10. Отримані результати будуть використані при подальшому дослідженні показників якості *Quercus roburis gallae*, визначення кількісного вмісту біологічно активних речовин, а також розробці на його основі ранозагоювального препарату.

11. В роботі проаналізовані сучасні літературні дані по створенню ранозагоювальних засобів для місцевого лікування ран. Проведений аналіз ринку м’яких лікарських засобів. Із нього видно, що на українському ринку лікарські засоби, що сприяють загоєнню ран представлені у вигляді чотирьох м’яких лікарських формах: мазі, креми, лініменти та гелі. З них тільки 10% містять діючі компоненти рослинного походження.

12. Дослідниками освоюються нові методи лікування ран та опіків шкіри ультразвуком, лазерним опроміненням, озоно- та магнітотерапією та інше. Однак застосування даних дорогих методів в умовах зростаючого економічного дефіциту є не завжди раціональним. Тому на практиці лікарі досить часто віддають перевагу традиційному методу лікування під пов’язкою з використанням м’яких лікарських засобів для місцевого застосування. Ефективність м’яких лікарських засобів зростає завдяки впровадженню комбінованих препаратів, оскільки своєчасне призначення адекватного препарату, який цілком відповідає певній фазі ранового процесу, дозволить прискорити загоєння ран і значно скоротити економічні витрати. У другій фазі ранового процессу доцільно застосовувати препарати м’якої форми випуску на гідрофільній основі з малим осмотичним тиском, які володіють контрольовано дегідратуючою дією. Цим вимогам особливо повно відповідає ентеросгель - паста. Паста є зручною лікарською формою для місцевої терапії: добре розподіляються і всмоктуються на слизовій, що обумовлює високу біодоступність активних речовин. Її тісний зв’язок з слизовою оболонкою полегшує проникнення лікарських речовин. В роботі запропонована лікарська форма на основі ентеросгелю. Ентеросгель, як основа препарату, адсорбує ексудат, продукти розпаду і життєдіяльності мікроорганізмів, сприяє очищенню рани, зменшує гідратацію тканин. Екстракт гал дуба проявляє в'яжучу, кровоспинну, антимікробну і протизапальну дію з мінімальними побічними проявами.

13. В якості АФІ вибраний екстракт гал, який містить дубильні речовини. В основі механізму місцевої дії дубильних речовин лежить їх здатність до денатурації білків тих тканин, з якими вони безпосередньо взаємодіють. Характер ефекту дубильних речовин залежить від їх концентрації. В низьких концентраціях дубильні речовини при взаємодії з біологічними мембранами реагують тільки з поверхневим шаром клітин, який стає менш проникним і захищає більш глибокі шари від впливу бактерій і хімічних агентів, зменшує подразнення слизової оболонки і сприяє загоєнню поверхневих ерозій та виразок. Дрібні судини звужуються, тканина збіднюється кров'ю, знижується її функціональна активність. На клітинному рівні низькі концентрації дубильних речовин проявляють ущільнюючу дію на протоплазму і міжклітинну речовину, стабілізують мембрану клітини, що перешкоджає проникненню ушкоджуючих агентів до клітини. На мікроорганізми низькі концентрації дубильних речовин чинять бактеріостатичну дію.

Важливою стадією виробництва препарату на рослинній основі є екстрагування ЛРС, зумовлене загальними законами масопередачі, властивостями рослинних клітин та фізико-хімічною спорідненістю екстрагенту й речовини, що витягується. Екстракція – це складний процес, який включає діаліз, десорбцію, розчинення і дифузію, що перебігають довільно та одночасно, як один загальний процес. У фармпромисловості екстрагування широко використовують при отриманні препаратів з ЛРС (настойки, екстракти рідкі, густі, сухі, екстракти-концентрати, максимальноочищені (новогаленові) препарати, вилучення із свіжих рослин тощо). Така форма обробки більш раціональна, тому що завдяки цьому прискорюються процеси резорбції, виключаючи можливість зайвого навантаження на організм непотрібними речовинами.

При виборі екстрагенту вивчаються наступні чинники: здатність екстрагенту максимально вилучати весь комплекс БАР та мінімальну кількість баластних речовин, відсутність токсичних властивостей, відсутність подразнювальної дії на шкіру, якщо лікарський засіб для зовнішнього застосування, не вступати в хімічні реакції з лікарськими речовинами, бути фармакологічно індиферентним, добре змочувати рослинний матеріал.

Обґрунтовано вибір оптимальних технологічних умов отримання екстракту з гал дуба і вибір екстрагента. Оптимальні умови екстракції гал дуба: екстрагувати таніни водою очищеною при температурі 90±5 °С, яка забезпечує максимальний вихід цієї групи біологічно активних речовин, методом мацерації та вакуум-фільтраційної екстракції.

14. Запропонований засіб, що складається з ентеросгеля і іммобілізованого на його поверхні шляхом простої фізичної іммобілізації густого екстракту дубових гал при наступному співвідношенні компонентів:

* 80% ентеросгеля;
* 10% екстракту дубових гал;
* 10% води очищеної.

Характеристика об'єктів.

**Ентеросгель.**

Ентеросорбент, створений на основі гідрогелю метилкремнієвої кислоти, який володіючи високою сорбційною активністю (більше 4,5 мкмоль / г). Ентеросгель проявляє селективність по відношенню до сорбції мікроорганізмів. Умовно патогенну і патогенну мікрофлору він активно сорбує на своїй поверхні, руйнуючи її мембрану і сорбує клітинний вміст. Антимікробна дія препарату достатньо інтенсивна: 1 г ентеросгеля сорбує на своїй поверхні більш ніж 104 патогенних бактерій.

**Екстракт гал дуба.**

Густа однорідна маса без сторонніх включень темно-коричневого кольору, зі специфічним запахом. Легко розчинна у воді, 40 % спирті етиловому, не розчинна в хлороформі і етилацетаті. Реакція з розчином ваніліну в кислоті хлористоводневій: з'являється червоне забарвлення. Загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше 104 бактерій і не більше 102грибів у 1 г. Відсутність ентеробактерій і деяких інших грамнегативних бактерій в 1 г. Відсутність *Staphylococcus aureus* в 1 г.

**Вода очищена.**

 Прозора, безбарвна рідина без смаку та запаху. Воду очищену одержують із води питної дистиляцією, іонним обміном або будь-яким іншим підхожим способом.

Під час виробництва і подальшого зберігання належним чином контролюють і відстежують загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів. Для простежування несприятливих тенденцій установлюють підхожу попереджувальну межу і підхожу межу, що вимагає вживання заходів.

15. Надано технологічну схему отримання ранозагоювального лікарського засобу на основі дубових гал.

**Рекомендації щодо використання одержаних результатів.**

Результати досліджень можуть бути використані підприємствами, що займаються розробкою лікарських засобів для створення нового рано-загоювального засобу.

Дипломна магістерська робота складається зі вступу, 3 розділів, висновків, списку використаних джерел (92 найменування) та додатків. Загальний обсяг магістерської роботи 94 сторінки комп’ютерного тексту (без додатків). Додатки 2 на 16 стор., 17 рис., 5 таблиць.

**Публікації.**

Основні результати дипломної магістерської роботи:

* будуть опубліковані у статті: Nikitina O. O., Rakovets L. F. Pharmacognostic study of the galls of wild representatives of *Quercus robur L.*, created by insects.

**Subject:**Acceptance Letter for Article No. RJPT-9481-06-04-2020-Foreign-Revised-18-06-2020 (Research Journal of Pharmacy and Technology).

|  |
| --- |
| Journal: **Research Journal of Pharmacy and Technology** |
| Paper Title: **Pharmacognostic study of the galls of wild representatives of Quercus robur L., created by insects** |
| Probable Date of Publication: **Vol.:14, Issue:01, January, 2021.**  **Апробація результатів дослідження.**   * апробовані на ІV Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів»:Раковець Л.Ф., Нікітіна О.О*.* Парспективи використання ранозагоювальних препаратів на основі QUERCUS ROBURIS GALLAE / Раковець Л.Ф., Нікітіна О.О/ Матеріали Міжнар*.* наук.-практ. конф. «Ліки людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів», 12-13 березня 2020 р. – Х.: НФаУ, 2020. - С. 460–463.   **Ключові слова:** *лікарський засіб, лікування ран, ентеросгель, дубові гали, дубильні речовини.* |