

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

ОМЕЛЬЧЕНКО ПАВЛО СЕРГІЙОВИЧ

УДК 615.453.6:615.451.1:582.929.4:582.998.1

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК
З РОСЛИННИМИ ЕКСТРАКТАМИ**

Спеціальність 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної
справи та судова фармація

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків - 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі промислової фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків.

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук, професор
ГЛАДУХ ЄВГЕНІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ,
Національний фармацевтичний університет, м. Харків,
завідувач кафедри промислової фармації.

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук
БОРЩЕВСЬКИЙ ГЕННАДІЙ ІЛЛІЧ,
ПАТ «Фармак» МОЗ України, м. Київ,
начальник лабораторії розробки технологій
фармацевтичних препаратів департаменту з
біотехнології;

кандидат фармацевтичних наук
ДОБРОВОЛЬНИЙ ОЛЕКСАНДР ОЛЕКСАНДРОВИЧ,
ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» МОЗ України,
м. Київ, завідувач фітохімічною лабораторією.

Захист дисертації відбудеться «___» _____ 2017 року о «___⁰⁰» годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 у Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4).

Автореферат розісланий «___» _____ 2017 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор фармацевтичних наук, професор

О.В. Посилкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. У сучасному суспільстві проблема збереження і підтримки на належному рівні здоров'я населення є однією із найактуальніших, тому що це один з факторів національної безпеки держави. Для її вирішення важливим є стан ринку лікарських засобів (ЛЗ), який в останні роки має тенденцію до збільшення номенклатури ЛЗ, поглиблення їх асортименту, зростання попиту на безрецептурні ЛЗ з урахуванням сучасних підходів до доступної та ефективної фармакотерапії і профілактики захворювання населення. Актуальним завданням сучасної фармації є пошук нових засобів рослинного походження із гарантовано забезпеченою сировинною базою для успішної реалізації вітчизняних програм, передбачених Концепцією розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011-2020 рр., з розробки та впровадження у виробництво ефективних, безпечних, нетоксичних, згідно з європейськими стандартами якості стандартизованих засобів на рослинній основі, виготовлених згідно новітніх технологій, з підтвердженою дією та дозуванням.

Стрес та психоемоційне напруження є характерними ознаками життя сучасної людини і лежать в основі формування психосоматичних розладів. Для лікування невротичних станів найбільш оптимальними є седативні засоби рослинного походження, які завдяки широкому спектру терапевтичної дії, низькій токсичності, можливості самолікування, легкості застосування, простоті дозування та іншим позитивним властивостям стають все більш популярними та затребуваними у суспільстві. Собачої кропиви трава є одним з рослинних джерел для одержання препаратів цієї групи.

Номенклатуру сучасних імуностимулюючих препаратів складають, перш за все, синтетичні засоби, при застосуванні яких можливе надмірно активне втручання у функцію імунної системи, що може призвести до її виснаження. Отже, існує проблема створення фітопрепаратів на основі ехінацеї пурпурової коренів, що виявляють більш м'яку та природню дію на організм людини.

Рослинні екстракти широко використовуються у світовій фармації і медицині як самостійна лікарська форма (АФІ), так і у складі інших лікарських форм. Густі екстракти використовуються також як напівпродукти для низки лікарських форм (настойок, таблеток).

Потреба медицини в сучасних високоефективних і якісних ЛЗ з кожним роком зростає, а підвищення рівня забезпеченості населення ефективними ЛЗ і розширення їх номенклатури мотивує процес розробки складу, технології, виробництва, стандартизації таблеток з рослинними екстрактами і є актуальною задачею сучасної фармації.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету (НФаУ) за темою «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини (№ державної реєстрації 0114U000945), тема дисертаційної роботи затверджена на засіданнях

Проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України (протокол № 66 від 15.12.2010 р.), Вченої ради НФаУ (протокол № 5 від 27.12.2010 р.).

Мета і задачі дослідження. Метою дисертаційної роботи є фармацевтична розробка науково обґрунтованого складу, технології одержання таблеток седативної та імуностимулюючої дії на основі густих екстрактів собачої кропиви трави та ехінацеї пурпурової коренів, як активних фармацевтичних інгредієнтів і методів стандартизації екстрактів та таблеток.

Відповідно до поставленої мети необхідно було вирішити наступні задачі:

- провести аналіз даних літератури щодо ботанічної характеристики, розповсюдження, хімічного складу і застосування в медицині собачої кропиви трави і ехінацеї пурпурової коренів, а також проаналізувати вимоги ДФУ і провідних фармакопей світу щодо питань аналізу і стандартизації ЛРС, рослинних екстрактів і лікарських засобів на рослинній основі, підходи щодо вибору біологічно активних речовин (БАР) для оцінки їх вмісту у ланцюжку ЛРС – екстракт – готовий лікарський засіб (ГЛЗ);

- провести маркетингове дослідження ринку седативних лікарських препаратів на основі собачої кропиви трави і препаратів імуностимулюючої дії на основі ехінацеї пурпурової коренів, їх рослинних екстрактів, обґрунтувати доцільність розробки лікарських засобів у формі таблеток з густим екстрактом собачої кропиви трави (ГЕСК) і густим екстрактом ехінацеї пурпурової коренів (ГЕЕК);

- провести фітохімічне дослідження БАР собачої кропиви трави і ехінацеї пурпурової коренів;

- обґрунтувати і оптимізувати умови екстрагування собачої кропиви трави, ехінацеї пурпурової коренів; вивчити процес випаровування екстрагенту, кінетику сушіння, розробити технологію одержання ГЕСК і ГЕЕК; провести фітохімічне дослідження груп БАР ГЕСК і ГЕЕК і обрати БАР для методів контролю якості одержаних екстрактів та ГЛЗ на їх основі;

- на основі проведених досліджень обґрунтувати склад і розробити технологію таблеток на основі ГЕСК і ГЕЕК, дослідити показники якості розроблених таблеток, встановити терміни придатності і умови їх зберігання;

- розробити нормативно-технологічну документацію: проекти методів контролю якості (МКЯ) на ГЕСК і ГЕЕК та розроблені таблетки, проект технологічного регламенту на таблетки з ГЕСК та провести їх апробацію в умовах промислового виробництва відповідно до діючих регуляторних вимог;

- визначити фармакологічну активність розроблених таблеток з ГЕСК, провести дослідження по визначенню гострої токсичності таблеток з ГЕЕК.

Об'єкти дослідження – собачої кропиви трава, ехінацеї пурпурової корені, ГЕСК, ГЕЕК, таблетки на основі ГЕСК і ГЕЕК.

Предмети дослідження – ідентифікація БАР, визначення їх кількісного вмісту, вибір оптимальних технологічних параметрів одержання густих екстрактів собачої кропиви трави і ехінацеї пурпурової коренів, розробка складу та технології таблеток з ГЕСК та ГЕЕК, розробка проектів МКЯ і технологічних регламентів на ГЕСК, ГЕЕК та таблетки з ГЕСК, встановлення умов і термінів зберігання, вивчення біологічної активності таблеток.

Методи дослідження. Якісний і кількісний вміст БАР визначали фармакопейними методами, а також використовували ТШХ, ПХ, ВЕРХ, гравіметрію, спектрофотометрію, атомно-абсорбційну спектроскопію. При вирішенні поставлених у роботі задач використовували також методи оцінки: технологічних властивостей ЛРС, фізико-хімічних властивостей рослинних екстрактів, фізичних і технологічних властивостей мас для таблетування, фармако-технологічні випробування розроблених таблеток.

Визначення біологічної активності було проведене за методиками *in vivo*. Усі прилади, що використовувалися у дослідженнях, пройшли державну метрологічну перевірку та атестацію. Статистичну обробку результатів експериментів проводили згідно до вимог ДФУ.

Наукова новизна отриманих результатів. Досліджено склад та кількісний вміст БАР собачої кропиви трави та ехінацеї пурпурової коренів і розроблено проекти МКЯ «Собачої кропиви трава», «Ехінацеї пурпурової корені».

Вперше науково і експериментально обґрунтовано склад, оптимізовано технології одержання ГЕСК та ГЕЕК, розроблено проекти МКЯ «Собачої кропиви трави екстракт густий», «Ехінацеї пурпурової коренів екстракт густий».

Досліджено залежність технологічних параметрів порошкоподібних сумішей від додавання допоміжних речовин і тиску пресування таблеток.

Вперше науково обґрунтовано та експериментально апробовано в умовах промислового виробництва напрацювання таблеток з ГЕСК за розробленою технологією, розроблено проект МКЯ на «Таблетки з ГЕСК», з урахуванням критеріїв якості в ланцюжку: ЛРС – субстанція – ГЛЗ.

Досліджено показники якості таблеток з ГЕСК та ГЕЕК, встановлено умови та термін їх зберігання.

Фармакологічними дослідженнями визначена гостра токсичність таблеток з ГЕСК та ГЕЕК, встановлена седативна активність таблеток з ГЕСК.

Новизна досліджень підтверджена та захищена деклараційним патентом України на корисну модель № 97982 «Лікарський засіб седативної дії у вигляді таблеток».

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено спосіб одержання густих екстрактів собачої кропиви трави та ехінацеї пурпурової коренів.

На підставі комплексних фармако-технологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень обґрунтовано склад і розроблено технологію таблеток, розроблено технологічну схему, проект технологічного регламенту на виробництво таблеток з ГЕСК.

Розроблено проекти МКЯ: «Собачої кропиви трава», «Ехінацеї пурпурової корені», «Собачої кропиви трави екстракт густий», «Ехінацеї пурпурової коренів екстракт густий», «Таблетки з ГЕСК».

Виробництво таблеток з ГЕСК з розробленим складом згідно проекту технологічного регламенту ТР 64–00481241–35–15 опрацьовано в умовах промислового виробництва ПАТ «ХФЗ «Червона Зірка» (акт апробації від 25.11.2015 р.) і встановлено повне відтворення технології, що викладена у

проекті тимчасового регламенту, а виготовлені зразки відповідали вимогам проекту МКЯ на даний ГЛЗ.

Таблетки з ГЕСК включено до перспективного плану розвитку ПАТ «ХФЗ «Червона Зірка» на 2015-2017 рр.

Фрагменти роботи впроваджені у науково-педагогічний процес кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою (акт від 16.12.14), кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків (акт від 24.12.14), кафедри фармації (акт від 22.12.14) Навчально-наукового інституту післядипломної освіти ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт від 24.02.15), кафедри фармації Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (акт від 13.03.15), кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» (акт від 14.09.15), кафедри військової фармації Української військово-медичної академії (акт від 17.12.15), кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (акт від 01.12.15), кафедри технології лікарських форм Ташкентського фармацевтичного інституту (акт від 23.12.15), в навчальний та лекційний курс модуля «Фармацевт-технолог» Казахського національного медичного університету імені С.Д. Асфендіярова (акт від 14.12.15), кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт від 08.12.15).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею, присвяченою фармацевтичній розробці науково обґрунтованого складу, технології одержання таблеток седативної та імуностимулюючої дії. Особисто автором проведений інформаційний пошук за темою дисертаційної роботи та аналіз першоджерел, аналіз сучасних досліджень за визначеною проблематикою; проведено фітохімічний аналіз собачої кропиви трави, ехінацеї пурпурової коренів, розроблено та науково обґрунтовано спосіб одержання густих екстрактів собачої кропиви трави та ехінацеї пурпурової коренів і проведено фармако-технологічні і фізико-хімічні дослідження їх властивостей. Розроблено проекти МКЯ: «Собачої кропиви трава», «Ехінацеї пурпурової корені», «Собачої кропиви трави екстракт густий», «Ехінацеї пурпурової коренів екстракт густий», «Таблетки з ГЕСК» з обранням єдиних параметрів стандартизації в ланцюзі ЛРС – екстракт – ГЛЗ.

Теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено розроблений склад та технологію виробництва таблеток з ГЕСК та ГЕЕК; проведено біофармацевтичні, фізико-хімічні та технологічні дослідження розроблених лікарських засобів, дисертантом оброблено, систематизовано та проаналізовано результати фізико-хімічних, фармако-технологічних, фармако-кінетичних і біологічних досліджень, визначені валідаційні характеристики методик кількісного визначення флавоноїдів у ГЕСК та таблетках з ГЕСК.

За участю автора розроблено проект технологічного промислового регламенту на виробництво таблеток з ГЕСК і проведено їх напрацювання в умовах промислового виробництва.

Постановка мети, задач дослідження, а також обговорення результатів та узагальнення висновків роботи здійснено за участю наукового керівника. Науковий керівник та науковці, спільно з якими проводилися дослідження, були співавторами наукових праць. З наукових праць, опублікованих у співавторстві, у дисертації наведено лише ті положення, розробки та рекомендації, які є результатом особистих досліджень автора. Особистий вклад автора вказується за текстом дисертації, а також у списку публікацій автореферату.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи викладені та обговорені на науково-практичних конференціях різного рівня: Міжнародній науково-практичній конференції «Нанотехнології у фармації та медицині» (Харків, 2011), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання експериментальної, клінічної медицини та фармації» (Луганськ, 2012), III науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2012), I Міжнародній науково-практичній конференції «Функціональні харчові продукти – дієтичні добавки – як дієвий засіб різнопланової профілактики захворювань» (Харків, 2013), I Міжнародній науково-практичній internet-конференції «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (Харків, 2014), Українській науково-практичній конференції, присвяченій 100-річчю з дня народження доктора хімічних наук, професора Павла Олексійовича Петюніна «Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій» (Харків, 2014), IV науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2014), I Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2014), «Сучасні напрямки в хімії, біології, фармації та біотехнології» (Львів, 2015), II Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2015).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 18 наукових праць, у тому числі 7 статей, з яких 3 – у наукових фахових журналах України, 1 – у науковому журналі України, 3 – у зарубіжних виданнях, 10 тез доповідей на науково-практичних конференціях, 1 патент України на корисну модель.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 206 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, чотирьох розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, 5 додатків, списку використаних джерел літератури. Обсяг основного тексту складає 154 сторінок. Робота ілюстрована 23 рисунками та 36 таблицями. Список використаних джерел включає 179 найменувань, з них 115 кирилицею та 64 латиною.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** дисертаційної роботи обґрунтовано актуальність теми, сформульовано мету та основні задачі досліджень, визначено наукову новизну,

практичне значення одержаних результатів, надано відомості стосовно особистого внеску дисертанта та апробації результатів роботи.

У першому розділі **«Аналіз номенклатури вітчизняного ринку препаратів седативної (на основі собачої кропиви трави) та імуностимулюючої (на основі ехінацеї пурпурової коренів) дії»** проведений аналіз асортименту седативних фітозасобів фармацевтичного ринку України на основі собачої кропиви трави, який вказує на домінування комбінованих препаратів на основі цієї рослинної сировини. Вивчення номенклатури сучасних імуностимулюючих препаратів на основі ехінацеї пурпурової на вітчизняному ринку свідчить про перевагу імпортованих препаратів. Тому актуальним завданням фармацевтичної технології є розробка вітчизняних монофітопрепаратів, акцентуючи увагу на створенні твердих лікарських форм (ТЛФ) з огляду на їхні численні переваги, на основі собачої кропиви трави та ехінацеї пурпурової коренів, оскільки його вирішення не тільки вплине на укріплення позицій вітчизняних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України, але й дозволить розширити коло потенціальних споживачів, сприяючи оздоровленню населення.

Наведено огляд сучасного стану створення та виробництва ТЛФ на основі рослинних екстрактів. Проведено аналіз літературних джерел щодо ботанічної характеристики, розповсюдження, хімічного складу і застосування в медицині собачої кропиви трави і ехінацеї пурпурової коренів. Аналіз вимог ДФУ, провідних фармакопей світу щодо питань стандартизації ГЛЗ показав, що для розробки методів аналізу та вибору критеріїв стандартизації слід ідентифікувати БАР ЛРС, які забезпечують, основну фармакологічну дію. Критерії якості лікарського засобу визначаються фармакопейними вимогами (до ЛРС, екстрактів з ЛРС, ДР, ГЛЗ), тобто вибором БАР для оцінки їх вмісту у ланцюжку ЛРС – екстракт – ГЛЗ; результатами ідентифікації і кількісного визначення БАР, технологією виробництва, результатами дослідження стабільності готового препарату.

Другий розділ **«Обґрунтування загальної концепції досліджень. Об'єкти та методи досліджень»**. В основу дисертаційної роботи було покладено завдання створити густі екстракти собачої кропиви трави та ехінацеї пурпурової коренів із оптимальним вмістом БАР, з подальшим їх використанням у якості фармакологічно-активних субстанцій для виробництва лікарських засобів. Обрано методологію досліджень щодо створення ГЕСК, ГЕЕК та таблеток на їх основі. Об'єктами досліджень були собачої кропиви трава, зібрана в Харківській області в 2010-2013 р.р., ехінацеї пурпурової корені, вирощені і заготовлені в Полтавській області в 2010-2013 р.р., густий екстракт собачої кропиви трави (ГЕСК), густий екстракт ехінацеї пурпурової коренів (ГЕЕК), допоміжні речовини для створення таблеток, розчинники, таблетки з ГЕСК, таблетки з ГЕЕК.

Наведено відомості щодо приладів, обладнання, методів і методик дослідження, систем розчинників і реактивів, які використовувались для обробки хроматограм, дослідження якісного складу, визначення кількісного вмісту БАР та технологічних параметрів сировини, фізико-хімічних, фармако-технологічних, фармако-кінетичних випробувань ГЕСК, ГЕЕК, таблеткових мас, вивчення гостроти токсичності одержаних таблеток та фармакологічної

активності таблеток з ГЕСК.

Третій розділ «**Фітохімічні дослідження собачої кропиви трави, ехінацеї пурпурової коренів. Розробка технології одержання густих екстрактів на їх основі**». За допомогою якісних реакцій, методів ПХ та ТШХ у собачої кропиви траві встановлено наявність фенольних сполук, гідроксикоричних кислот, флавоноїдів, іридоїдів і пігментів.

Спектрофотометричними, гравіметричними методами аналізу в собачої кропиви траві було визначено кількісний вміст БАР: пігментів, іридоїдів, суми флавоноїдів, у перерахунку на гіперозид і у перерахунку на рутин (альтернативна методика), суми гідроксикоричних кислот, у перерахунку на кислоту хлорогенову, екстрактивних речовин. Результати проведених досліджень наведено в табл. 1.

Таблиця 1

**Результати визначення вмісту біологічно активних речовин
у собачої кропиви траві**

Група БАР	Метод визначення	Вміст, %
Іридоїди, у перерахунку на гарпагіду ацетат	Спектрофотометричний	0,19±0,03
Флавоноїди, у перерахунку на рутин і суху сировину (альтернативна методика)	Спектрофотометричний	0,34±0,02
Флавоноїди, у перерахунку на гіперозид і суху сировину (методика ДФУ)	Спектрофотометричний	0,23±0,02
Гідроксикоричні кислоти, у перерахунку на кислоту хлорогенову і суху сировину	Спектрофотометричний	2,28±0,04
Хлорофіл а, мг/г	Спектрофотометричний	0,90±0,03
Хлорофіл b, мг/г	Спектрофотометричний	0,50±0,02
Каротиноїди, мг/г	Спектрофотометричний	0,05±0,01
Екстрактивні речовини, етанол 70 %	Гравіметричний	27,22±0,06

Примітка. Вірогідність похибки $P \leq 0,05$.

Як видно з результатів табл. 1, за результатами визначення кількісного вмісту БАР у собачої кропиви траві, досліджувана сировина відповідала вимогам ДФУ.

Ідентифікацію полісахаридів у ехінацеї пурпурової коренях проводили за реакцією висадження етанолом 96 % (об/об) з концентрованої водної витяжки.

Методом паперової хроматографії в ехінацеї пурпурової коренях було ідентифіковано: D-глюкозу, D-фруктозу, D-галактозу, D-рамнозу, D-арабінозу, D-ксилозу; кофейну, кумарову, ферулову, хлорогенову та неохлорогенову кислоти. Методом тонкошарової хроматографії в різних системах розчинників при обробці різними хромогенними реактивами було ідентифіковано гідроксикоричні кислоти: кафтарову, цикорієву, кофейну; β -ситостерин і N-ізобутилдодекатетраенамід в ехінацеї пурпурової коренях.

Виявлення флавоноїдів проводили за допомогою загальновідомих якісних реакцій: ціанідинової проби (поява рожевого забарвлення), реакції із феруму (III) хлоридом (з'являлось чорно-зелене забарвлення), 2 % спиртовим розчином

алюмінію хлориду (спостерігалось лимонно-жовте забарвлення).

Спектрофотометричними, гравіметричними методами аналізу в ехінацеї пурпурової коренях було визначено кількісний вміст біологічно активних речовин: полісахаридів, фруктозанів, гідроксикоричних кислот, у перерахунку на кислоту цикорієву і суху сировину (за методикою ДФУ) і у перерахунку на кислоту цикорієву і суху сировину (альтернативна методика), екстрактивних речовин. Результати проведених досліджень наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Результати визначення вмісту біологічно активних речовин у ехінацеї пурпурової коренях

Група БАР	Метод визначення	Вміст, %
Полісахариди	Гравіметричний	9,43±0,04
Вміст фруктозанів	Спектрофотометричний	6,98±0,02
Гідроксикоричні кислоти, у перерахунку на кислоту цикорієву і суху сировину (за методикою ДФУ)	Спектрофотометричний	2,98±0,03
Гідроксикоричні кислоти, у перерахунку на кислоту цикорієву і суху сировину (альтернативна методика)	Спектрофотометричний	2,94±0,04
Екстрактивні речовини, етанол 40 %	Гравіметричний	17,85±0,03

Примітка. Вірогідність похибки $P \leq 0,05$.

Як видно з табл. 2, за результатами визначення кількісного вмісту БАР в ехінацеї пурпурової коренях, досліджувана сировина відповідала вимогам ДФУ.

Для розробки технології одержання ГЕСК і ГЕЕК нами були вивчені і визначені основні числові та технологічні параметри ЛРС, розрахунки яких необхідні для вибору методу і умов проведення процесу екстракції.

Результати визначення числових та технологічних параметрів собачої кропиви трави та ехінацеї пурпурової коренів наведено в табл. 3, вони були використані при розробці технології одержання ГЕСК та ГЕЕК.

Таблиця 3

Основні числові та технологічні параметри собачої кропиви трави і ехінацеї пурпурової коренів (n=5)

Параметри	Одиниці виміру	Результати визначень	
		Собачої кропиви трава	Ехінацеї пурпурової корені
1	2	3	4
Втрата в масі при висушуванні	%	9,90±0,06	8,95±0,03
Зола загальна	%	10,56±0,09	7,58±0,11
Зола, нерозчинна в хлористоводневій кислоті	%	5,11±0,12	1,14±0,21
Питома маса, d_y	г/см ³	1,31±0,01	0,81±0,04
Об'ємна маса, d_0	г/см ³	0,48±0,01	0,52±0,02
Насипна маса, d_n	г/см ³	0,081±0,002	0,33±0,03

1	2	3	4
Пористість, P_c	-	0,63±0,02	0,36±0,04
Порізність, $P_{ш}$	-	0,83±0,02	0,37±0,02
Вільний об'єм шару, V	-	0,94±0,04	0,59±0,02
Кут природного укосу	градус	28	20
Ступінь набухання в етанолі 70 %	см ³ /Г	0,44±0,04	-
Ступінь набухання в етанолі 40 %	см ³ /Г	-	0,34±0,04
Коефіцієнт поглинання екстрагенту ЛРС, X	мл/Г	3,14±0,11	2,15±0,04
Вміст екстрактивних речовин, що екстрагуються:	%		
- етанолом 40 % (об/об)		-	17,85±0,03
- етанолом 70 % (об/об)		27,22±0,04	-

Нами було проведено експеримент щодо вибору екстрагента для розробки оптимальних умов одержання ГЕСК і ГЕЕК. Вибір оптимального екстрагента в технології фітопрепаратів має велике значення. Він повинен мати вибірково дію (максимально видаляти БАР або їх комплекс з ЛРС і мінімально – баластні речовини). Він повинен добре проникати у пори матеріалу і крізь стінки клітин, забезпечувати високу змочувальну здатність сировини, бути фармакологічно індиферентним та зручним у використанні з точки зору техніки безпеки (мінімально токсичним і вогнебезпечним), повинен перешкоджати мікробіологічному забрудненню, мати низьку температуру кипіння, легко регенеруватися, бути доступним за вартістю. При виборі екстрагента використовували воду очищену і етанол в концентраціях 40 % (об/об), 70 % (об/об), 96 % (об/об). Результати досліджень з вибору оптимального екстрагента наведені в табл. 4.

Таблиця 4

Параметри вибору оптимального екстрагента

Екстрагент	Собачої кропиви трава			Ехінацеї пурпурової корені	
	Вміст екстрактивних речовин, %	Вміст суми флавоноїдів, %	Вміст суми іридоїдів, %	Вміст екстрактивних речовин, %	Вміст суми гідроксикоричних кислот, %
Вода	20,78±0,05	0,11±0,01	0,14±0,03	16,85±0,04	2,54±0,02
Етанол 40 %	22,54±0,06	0,19±0,01	0,12±0,02	17,85±0,03	2,98±0,03
Етанол 70 %	27,22±0,06	0,23±0,02	0,19±0,03	17,62±0,03	2,79±0,01
Етанол 96 %	19,17±0,04	0,07±0,01	0,11±0,02	14,11±0,04	2,21±0,02

Враховуючи одержані результати (табл. 4), як оптимальний екстрагент для собачої кропиви трави, нами було обрано етанол 70 % (об/об), для ехінацеї пурпурової коренів – етанол 40 % (об/об), спиртові розчини яких можуть легко згущуватися до стану густих і сухих екстрактів.

Важливим фактором, який впливає на процес екстрагування, є розмір часток подрібненої ЛРС. Результати дослідження наведені в табл. 5.

Таблиця 5

Вплив ступеню подрібненості сировини на вихід суми екстрактивних речовин, флавоноїдів, іридоїдів і гідроксикоричних кислот

Ступінь подрібнення (розмір часток) сировини, мм	Собачої кропиви трава			Ехінацеї пурпурової корені	
	Вміст екстрактивних речовин, %	Вміст суми флавоноїдів, %	Вміст суми іридоїдів, %	Вміст екстрактивних речовин, %	Вміст суми гідроксикоричних кислот, %
2,5	18,08±0,04	0,18±0,01	0,11 ± 0,03	16,95±0,04	2,74±0,02
5,0	24,04±0,03	0,22±0,01	0,15 ± 0,02	17,15±0,04	2,78±0,03
7,0	27,22±0,06	0,23±0,02	0,19 ± 0,03	17,32±0,03	2,81±0,01
10,0	25,37±0,04	0,21±0,01	0,18± 0,02	17,85±0,03	2,98±0,03
15,0	20,02±0,04	0,19±0,04	0,16±0,04	17,55±0,04	2,95±0,04

Як видно з табл. 5, оптимальним розміром часток подрібненої сировини для собачої кропиви трави є 7,0 мм, для ехінацеї пурпурової коренів – 10,0 мм.

Для наукового обґрунтування вибору співвідношення маси сировини до об'єму екстрагента потрібно вивчити дві залежності: залежність концентрації БАР у витяжці від співвідношення маси сировини до об'єму екстрагента та залежність виходу БАР з рослинної сировини від співвідношення маси сировини до об'єму екстрагента. І тільки після вивчення цих залежностей можна зробити обґрунтовані висновки щодо вибору оптимального співвідношення об'єму екстрагента до маси сировини з технологічної точки зору. Вивчення залежності концентрації БАР у витяжках від співвідношення об'єму екстрагента до маси сировини проводили за вмістом екстрактивних речовин і суми флавоноїдів, у перерахунку на гіперозид і суху сировину для собачої кропиви трави, оскільки кількісне визначення цих сполук більш експресне, а як показали дослідження екстракція іридоїдів йде паралельно з флавоноїдами, для ехінацеї пурпурової коренів визначали вміст екстрактивних речовин і вміст суми гідроксикоричних кислот, у перерахунку на кислоту цикорієву і суху сировину.

Дану серію експериментів проводили методом фільтраційної екстракції. Для визначення оптимальних умов екстрагування було одержано спиртові екстракти (етанол 70 % для собачої кропиви трави) та (етанол 40 % для коренів ехінацеї пурпурової). Кожен з екстрактів відбирався фракційно з кроком DER 1:1. Для кожного зразка було проведено кількісне визначення та розраховані основні показники динаміки процесу. Екстракційні процеси проводили в лабораторному фільтраційному екстракторі. Зразки екстракту збирали окремо з кроком DER 1:1. Процес екстракції проводили до одержання сумарного екстракту DER 1:10. Для кожного зразку екстракту було визначено сухий залишок та вміст БАР.

З метою визначення оптимальних умов екстрагування сировини собачої кропиви трави, для кожного експерименту було побудовано діаграми залежності основних критеріїв ефективності процесу екстрагування від зміни

співвідношення «сировина:екстракт». Характер зміни визначених критеріїв оцінки процесу в динаміці зміни співвідношення «сировина:екстракт» в залежності від типу використаного екстрагенту наведено на рис. 3-6.

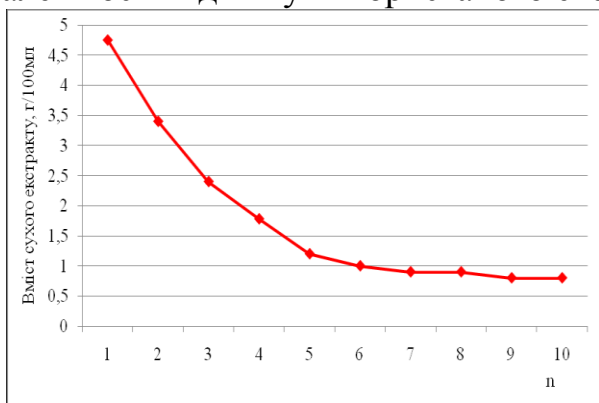


Рис. 3 Вміст сухого залишку в n зразку екстракту собачої кропиви трави

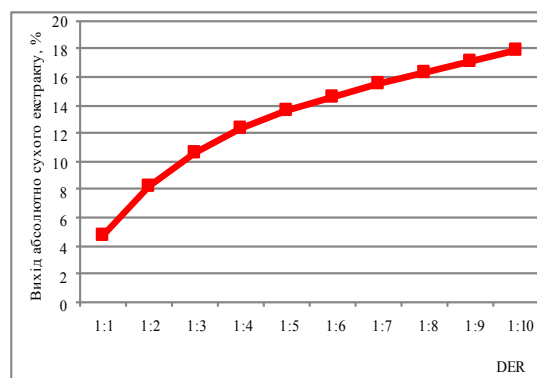


Рис. 4 Вихід абсолютно-сухого екстракту собачої кропиви трави в залежності від DER

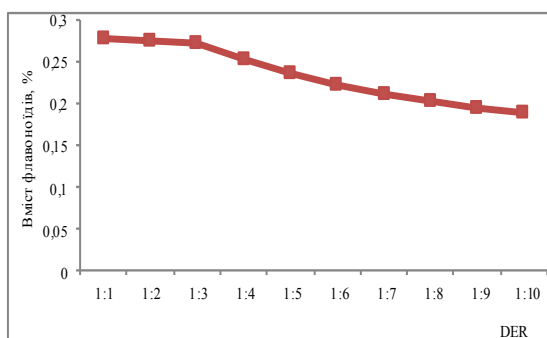


Рис. 5 Вміст флавоноїдів у екстракті собачої кропиви трави в залежності від DER

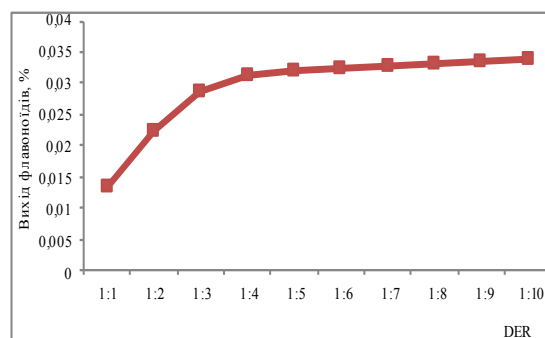


Рис. 6 Вихід флавоноїдів у екстракті собачої кропиви трави в залежності від DER

Очищену спиртову витяжку упарювали під вакуумом на роторному випарювачі моделі Heidolph Laborota 4000 (Німеччина) до одержання густих екстрактів з вмістом води не більше 25 %. Експериментальним шляхом було встановлено, що, оптимальною температурою упарювання є температура 60-70 °С. Враховуючи те, що густі екстракти являють собою складні фізико-хімічні системи, які складаються з багатьох індивідуальних речовин, деякі з них є термолабільними, то підвищення температури вище 70 °С є ризикованим. Процес одержання ГЕСК і ГЕЕК представлено на технологічній схемі (рис. 7).

Четвертий розділ «Розробка складу та технології таблеток на основі густих екстрактів собачої кропиви трави і ехінацеї пурпурової коренів».

Одержання твердої лікарської форми у вигляді таблеток з рослинними екстрактами передбачає науково обґрунтований підбір допоміжних речовин. З усіх параметрів, що визначають властивості матеріалу для таблетування, найбільш повністю відображається його поведінка при пресуванні (насіпна маса, сипучість і пресованість).

Для визначення показників якості таблеткових сумішей, ГЕСК і ГЕЕК змішували з допоміжними речовинами у певному співвідношенні, гранулювали і

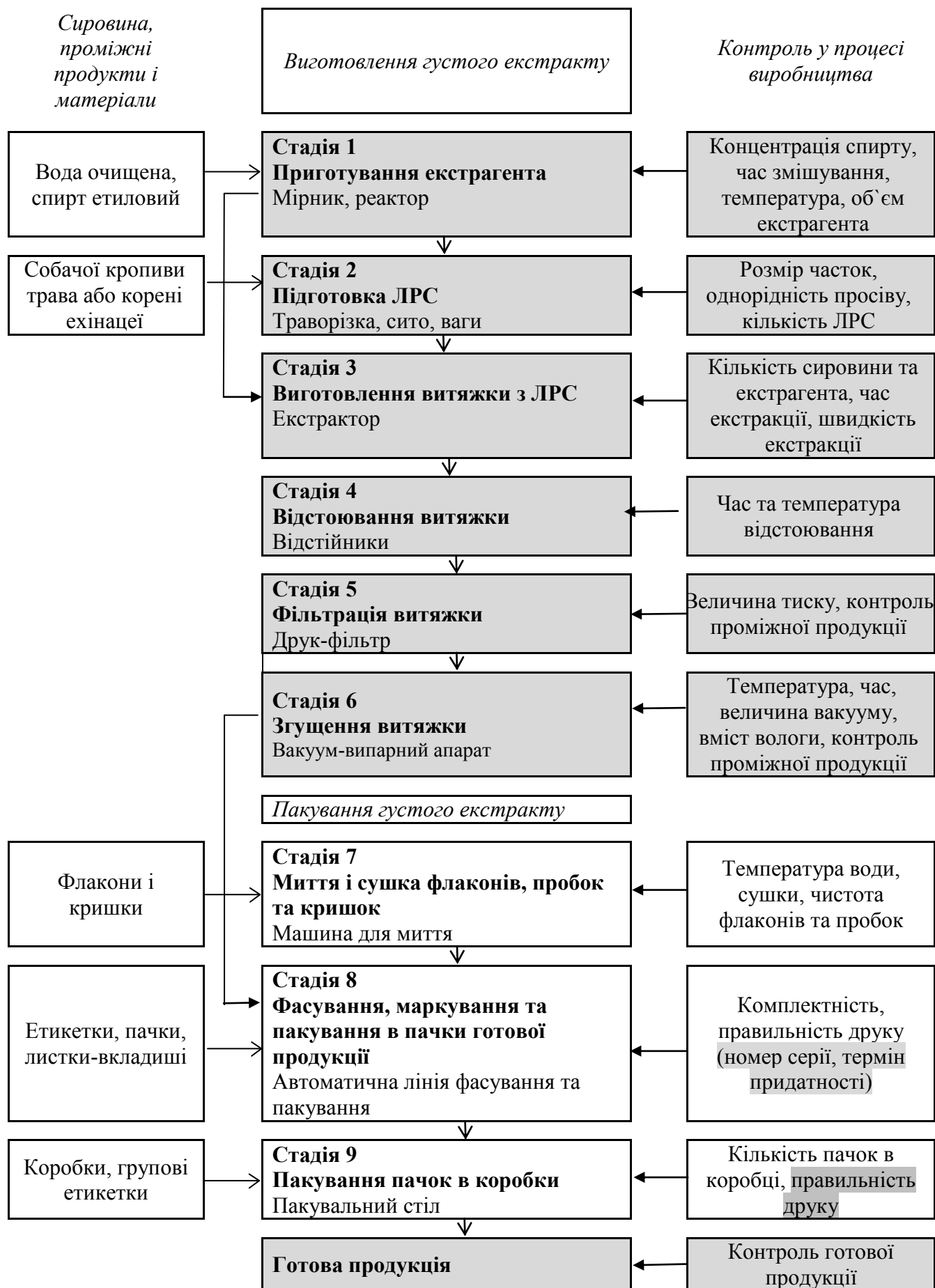


Рис. 7 Технологічна схема одержання густих екстрактів

При зволоженні спочатку спостерігалось поступове ущільнення структури мас, потім, після досягнення критичного вологовмісту, спостерігалось різке зниження пластичної міцності, що пояснювалося переходом мас у суспензійний стан. Результати представлені на рис. 8. Дані рис. 8 вказують, що тільки два модельних склади (№ 4 і № 5) забезпечували можливість введення необхідної кількості рідкої фази. Решта складів для збереження необхідного дозування потребували введення більш концентрованих розчинів густого екстракту. Найбільшу пластичну міцність (максимальне напруження зсуву 800 Па^{-2}) і максимальний критичний вологовміст (26 %) показав склад № 4, в якому як поглинаючий агент було введено Повідон К-12.

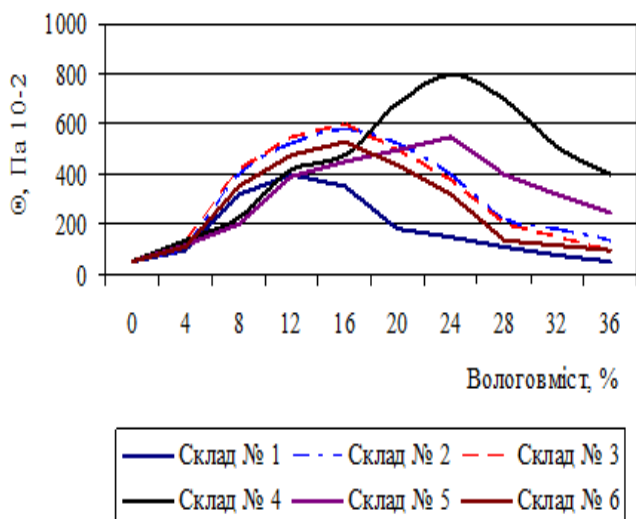


Рис. 8 Динаміка зміни пластичної міцності таблеткових мас у процесі зволоження

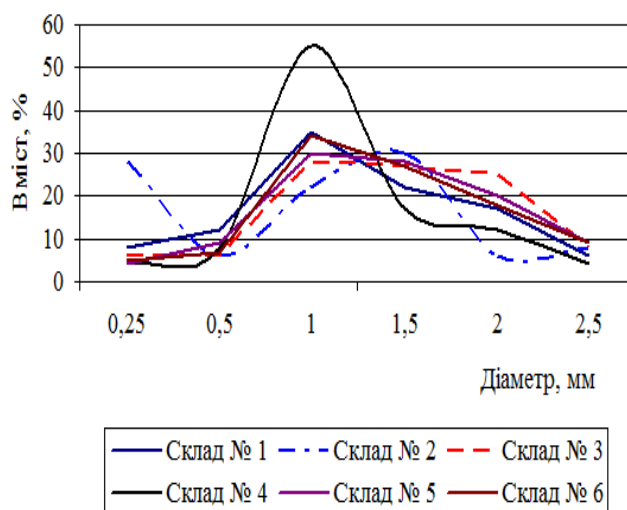


Рис. 9 Фракційно-дисперсний склад модельних гранулятів для таблеток з ГЕСК

Грануляцію мас різних складів, наведених у табл. 6, проводили шляхом їх зволоження водним розчином екстракту з відповідною ДР. Потім вологі маси гранульовані крізь сито (сітка з нержавіючої сталі) з діаметром отворів 2 мм, сушили в сушильній шафі при температурі не вище $50 \text{ }^\circ\text{C}$, знову протирали крізь сито з діаметром отворів 1,5 мм. Одержані грануляти оцінювали з позиції забезпечення оптимальних технологічних параметрів їх таблетування.

Фракційний склад, або розподіл часток матеріалу за розмірами, певним чином впливає на плинність порошкоподібних матеріалів, а, отже, на ритмічну роботу таблеткових машин, стабільність маси одержуваних таблеток, точність дозування лікарської речовини, а також на якісні характеристики таблеток.

Фракційно-дисперсний склад запропонованих композицій визначали ситовим методом згідно з вимогами ДФУ. Результати визначення показані на рис. 9. Як видно з рис. 9, у зв'язку з різною міцністю гранул, фракційний склад гранулятів неоднорідний. Найбільший вміст відсіву часток розміром менше 0,25 мм спостерігався в модельному складі № 2 (до 28 %), найменший (до 4 %) – у складі № 4, для якого також характерний найбільший вміст середньої фракції часток, розміром 0,5-1,5 мм (80 %). Це свідчить про достатню ймовірність одержання на його основі таблеток з постійністю середньої маси.

За методиками ДФУ визначали технологічні показники одержаних гранулятів різних складів (сипучість, фракційно-дисперсний склад), а також показники модельних таблеток (тиск виштовхування таблеток із матриць, міцність таблеток на роздавлювання, розпадання).

Таблетки з ГЕСК одержували у наступний спосіб. У змішувач вносили лактози моногідрат, мікрокристалічну целюлозу, натрію кроскармелозу, ретельно перемішували до однорідності. Окремо готували розчин ГЕСК зі зволожувачем у воді очищеній. Одержану суміш порошків зволожували приготованим водним розчином, перемішували до рівномірного розподілу вологи, гранулювали на грануляторі через сито з діаметром отворів 2 мм і сушили до остаточної вологи 1-2 %. Після сухого гранулювання до просіяного грануляту додавали кальцію стеарат і суміш таблетували по 0,2 г на пресі при тиску 120 МН/м². Технологічні показники одержаних таблеток наведено в табл. 7.

Таблиця 7

Результати визначення показників таблеткових мас та таблеток (n = 6)

Найменування показника	Од. вим.	Номери модельних складів					
		1	2	3	4	5	6
Насипний об'єм	см ³ /г	0,42±0,04	0,50±0,02	0,48±0,01	0,52±0,06	0,50±0,04	0,56±0,02
Плинність	г/с	6,2±0,6	7,0±0,4	4,8±0,2	8,4±0,6	7,4±0,4	7,8±0,2
Стійкість до роздавлювання	Н	32±1,4	42±3,4	44±2,8	85±6,4	60±5,4	78±2,2
Тиск виштовхування таблеток з матриці	МН/м ²	5,2±0,2	6,4±0,1	5,8±0,6	4,8±0,2	5,0±0,2	5,6±0,4
Час розпадання	сек	98±14	102±6	112±12	138±10	124±6	118±8

Примітка. Вірогідність похибки $P \leq 0,05$.

Із отриманих даних встановлено, що якісним критеріям відповідали таблетки модельного складу № 4, в якому було використано грануляцію водним розчином Повідону К-12, так як розроблений склад таблеток має кращі показники плинності та стійкості до роздавлювання. Плазони К-17, К-29/32, S-603 (склади №№ 2, 3 та б) показали високі значення сили виштовхування таблеток з матриць, що може призвести до передчасного зносу прес-інструмента. Колідон 25 (склад № 5) найбільш близький за технологічними показниками до Повідону К-12, але дещо поступається за стійкістю таблеток до роздавлювання. Таким чином, для подальших досліджень нами був вибраний в якості зволожувача Повідон К-12.

Для визначення параметрів технологічного режиму таблетування одержаної суміші необхідно було крім отриманих результатів мати дані про оптимальну залишкову вологість грануляту та утримання антиадгезійних добавок. Для вивчення впливу залишкової вологості грануляту на технологічну якість таблеток з ГЕСК одержаний гранулят модельного складу № 4 ділили на чотири частини і сушили при 50 °С до залишкової вологості 1,5-5,0 %. Після чого піддавали сухому гранулюванню через сито з діаметром отворів 1,5 мм і одержували таблетки масою 0,2 г (діаметр 8 мм) або 0,6 г на ручному гідропресі при однаковому тиску (120 МПа). Одержані таблетки оцінювали за механічною міцністю на

роздавлювання, за стиранистю, крім цього фіксували наявність сколів і адгезію до прес-інструменту. Результати експерименту наведено в табл. 8.

Таблиця 8

Результати вивчення впливу залишкової вологості грануляту на технологічну якість таблеток з ГЕСК

Остаточна вологість, %	Механічна міцність		Наявність залипання, відколів
	На роздавлювання, Н	Стираність, %	
1,5	85	0,6	-
2,5	87	0,8	-
3,5	64	2,2	+
5	58	2,8	+

З аналізу наведених у табл. 8 даних випливає, що при залишковій вологості грануляту > 2,5 % спостерігається адгезія таблеток до прес-інструменту. Таким чином, оптимальною залишковою вологістю грануляту слід вважати 1,5-2,5 %, при цьому одержані таблетки характеризуються досить високими значеннями механічної міцності. На деяких таблетках (5-6 % від загальної маси) спостерігалась шорсткість бічної поверхні, відколи кромки. Усунути наявність неоднорідності бічної поверхні ми вирішили шляхом введення до складу таблеток антифрикційних речовин. Тому нами досліджено залежність сили виштовхування таблеток із матриць від додавання кальцію стеарату, як найчастіше використовуваної антиадгезійної добавки. Останній додавали в таблеткову суміш у зростаючій від 0 до 1 % (верхня межа, рекомендована ДФУ) кількості. Встановлено, що найбільш інтенсивне зниження сили виштовхування відбувалося за вмістом від 0,8 до 1,0 % в таблетковій масі кальцію стеарату. Зазначений вміст був взятий нами за основу при складанні пропису таблеткової суміші.

В результаті проведених органолептичних, фізико-хімічних та технологічних досліджень визначився остаточний науково обґрунтований склад таблеток, рекомендований нами для подальшого одержання їх у заводських умовах і проведення необхідних досліджень (табл. 9).

Таблиця 9

Науково обґрунтований пропис складу таблетки з ГЕСК та ГЕЕК

Найменування компонентів	Кількість компоненту у таблетці			
	з ГЕСК		з ГЕЕК	
	г/таб	%	г/таб	%
Густий екстракт собачої кропиви	0,0140	7,00	-	-
Густий екстракт ехінацеї	-	-	0,1000	16,67
Лактози моногідрат	0,1524	76,20	0,3992	66,53
Мікрокристалічна целюлоза	0,0200	10,00	0,0600	10,00
Натрію кроскармелоза	0,0100	5,00	0,0300	5,00
Повідон К 12	0,0006	0,30	0,0018	0,30
Аеросил	0,0010	0,50	0,0030	0,50
Кальцію стеарат	0,0020	1,00	0,0060	1,00
Середня маса	0,2000	100,00	0,6000	100,00

При розробці технологічної схеми були враховані знайдені критерії вологості грануляції, можливість масштабування в умовах фармацевтичного виробництва та використання стандартного вітчизняного обладнання. Технологічна схема процесу показана на рис. 10.



Рис. 10 Технологічна схема виробництва таблеток

П'ятий розділ «Стандартизація густих екстрактів, таблеток з густими екстрактами, вивчення стабільності та фармакологічної активності таблеток»

З метою стандартизації розроблених лікарських засобів нами вивчено органолептичні та фізико-хімічні показники, а також запропоновано методики якісного та кількісного аналізу діючих речовин в густих екстрактах та таблетках.

Для стандартизації ГЕСК та ГЕЕК визначали ряд числових показників у 5 серіях густих екстрактів, одержаних в умовах лабораторії кафедри промислової фармації. За вимогами ДФУ розроблені екстракти контролюють за такими показниками якості: опис, розчинність, ідентифікація, однорідність, сухий залишок, маса вмісту контейнера, мікробіологічна чистота, кількісне визначення.

Для проведення ідентифікації та визначення кількісного вмісту у ГЕСК визначали флавоноїди та іридоїди, для ГЕЕК – полісахариди та гідроксикоричні кислоти. Згідно до вимог ДФУ, контроль якості таблеток запропоновано проводити за такими показниками: опис; ідентифікація; середня маса; однорідність дозованих одиниць; розчинення; розпадання; стиранисть; міцність; мікробіологічна чистота та кількісне визначення БАР. За результатами проведених досліджень розроблено проекти МКЯ на екстракти та таблетки.

Для методик кількісного визначення флавоноїдів у ГЕСК і таблетках з ГЕСК визначено валідаційні характеристики.

На підставі проведених досліджень було розроблено умови проведення тесту «Розчинність» для таблеток з ГЕСК і ГЕЕК. Нормування: не менше 78 % від номінального вмісту у таблетках з ГЕСК і не менше 80 % – з ГЕЕК.

На підставі проведених досліджень нами розроблено проекти МКЯ, згідно з якими досліджено стабільність розроблених ЛЗ в процесі зберігання. Встановлено, що таблетки з ГЕСК і ГЕЕК зберігають свої фізико-хімічні властивості протягом 2 років.

Вивчення фармакологічної активності таблеток проводили на базі Проблемної лабораторії морфофункціональних досліджень кафедри біології, фізіології та анатомії людини Національного фармацевтичного університету під керівництвом проф., д.біол.н. Малоштан Л.М.

За рівнем гострої токсичності таблетки з ГЕСК і ГЕЕК віднесено до п'ятого класу токсичності, тобто до практично не токсичних сполук.

Результати фармакологічних досліджень показали виражену седативну активність таблеток з ГЕСК, яка не поступалась собачої кропиви трави настояці (1:5 у дозі 50 мг/кг). Одержані результати дозволили рекомендувати розроблені таблетки як ефективний засіб з седативним ефектом.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

Уперше здійснено фармацевтичну розробку науково обґрунтованого складу, технології одержання таблеток седативної та імуностимулюючої дії на основі густих екстрактів, як АФІ і методів стандартизації екстрактів та таблеток.

1. Проаналізовано та узагальнено дані літератури стосовно ботанічної характеристики, розповсюдження, хімічного складу і застосування в медицині собачої кропиви трави і ехінацеї пурпурової коренів, вимоги ДФУ і провідних фармакопей світу щодо питань аналізу і стандартизації ЛРС, рослинних екстрактів і ЛЗ на рослинній основі, підходи щодо вибору БАР для оцінки їх вмісту у ланцюжку ЛРС – екстракт – ГЛЗ.

2. Проведено дослідження фармацевтичного ринку седативних лікарських препаратів на основі собачої кропиви трави і препаратів імуностимулюючої дії на основі ехінацеї пурпурової коренів, їх рослинних екстрактів, обґрунтовано доцільність розробки лікарських засобів у формі таблеток з ГЕСК і ГЕЕК.

3. Проведено фітохімічні дослідження по ідентифікації і визначенню основних груп БАР у собачої кропиви трави і ехінацеї пурпурової коренях. Досліджено та визначено основні числові та технологічні параметри собачої кропиви трави та ехінацеї пурпурової коренів, які необхідні при розробці оптимальних технологій одержання густих екстрактів, які будуть закладені в основу проектів технологічних регламентів на ГЕСК та ГЕЕК. Як екстрагент для собачої кропиви трави обрано етанол 70 % (об/об); для ехінацеї пурпурової коренів – етанол 40 % (об/об). Визначено залежність основних критеріїв ефективності процесу екстрагування від зміни співвідношення «сировина:екстракт». Одержано та вивчено властивості густих екстрактів собачої кропиви трави та ехінацеї пурпурової коренів

4. Досліджено фізико-хімічні, технологічні та біофармацевтичні властивості таблеткових мас з густими екстрактами собачої кропиви трави та ехінацеї пурпурової коренів, що дало змогу розробити підходи до створення раціональних таблеткових форм на їх основі; досліджено вплив допоміжних речовин на фізико-хімічні властивості таблеткових мас, що дозволило прогнозувати групи допоміжних речовин для одержання таблеток.

5. На основі проведених технологічних, фізико-хімічних досліджень вперше теоретично та експериментально обґрунтовано склад та технологію твердої лікарської форми з густими екстрактами собачої кропиви трави та ехінацеї пурпурової коренів і запропоновано промислову технологію одержання таблеток з ГЕСК методом вологої грануляції, яка апробована в умовах виробництва.

6. Проведено дослідження щодо вибору основних показників якості розроблених лікарських засобів, а також методів їх контролю. Розроблено проекти технологічного регламенту і МКЯ ЛЗ, які апробовано в промислових умовах ПАТ «Хіміко-фармацевтичний завод «Червона Зірка». Встановлено виражену седативну активність таблеток з ГЕСК, яка не поступалась собачої кропиви трави настойці (1:5, у дозі 50 мг/кг). Отримані результати дозволили рекомендувати розроблені таблетки як ефективний засіб з седативним ефектом.

7. Фрагменти дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес низки ВНЗ фармацевтичного і медичного профілю України та країн СНД.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Омельченко, П. С. Пигменты травы пустырника / П. С. Омельченко, Е. В. Гладух // Farmatsevtika jurnalі. Фармацевтический журнал. – 2013. – № 4. – С. 29–32. *(Особистий внесок – виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, написання статті).*
2. Омельченко, П. С. Минеральный состав густого экстракта корней эхинацеи пурпурной / П. С. Омельченко, Е. В. Гладух // Вестник Таджикского национального университета. Сер. естественных наук. – 2013. – № 1/3 (110). – С. 88-90. *(Особистий внесок – виконання експериментальних досліджень, обробка даних літератури, написання статті).*
3. Омельченко, П. С. Идентификация и количественное содержание флавоноидов в препаратах седативного действия / П. С. Омельченко, Е. В. Гладух, И. С. Бурлака // Вестник Таджикского национального университета. Сер. естественных наук. – 2014. – № 1/3(134). – С. 209-211. *(Особистий внесок – робота з літературними даними, проведення експерименту, узагальнення результатів, написання статті).*
4. Омельченко, П. С. Визначення технологічних параметрів собачої кропиви трави, яка є основою густого та сухого екстрактів / П. С. Омельченко, Є. В. Гладух // Збірник наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2014. – Вип. 23, кн. 4. – С. 345-349. *(Особистий внесок – виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, участь у написанні статті).*
5. Омельченко, П. С. Розробка складу та обґрунтування технології таблеток з густим екстрактом собачої кропиви трави // П. С. Омельченко, Є. В. Гладух, І. С. Бурлака // Фітотерапія. Часопис. – 2015. – № 1. – С. 70-72. *(Особистий внесок – робота з літературними даними, узагальнення результатів, написання статті).*
6. Омельченко, П. С. Аналіз іридоїдних сполук собачої кропиви трави / П. С. Омельченко, Є. В. Гладух, І. С. Бурлака // ScienceRice: Pharmaceutical science. – 2016. – № 1(1). – С. 55–59. *(Особистий внесок – виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, участь у написанні статті).*
7. Гладух, Є. В. Розробка технології та методів аналізу таблеток з густим екстрактом собачої кропиви / Є. В. Гладух, П. С. Омельченко // Південноукраїнський медичний науковий журнал. – 2015. – № 11 (11). – С. 56-58. *(Особистий внесок – виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів, написання статті.)*
8. Патент на корисну модель № 97982, МПК А61Р 25/00. Лікарський засіб седативної дії у вигляді таблеток / Гладух Є. В., Омельченко П. С. (Україна). – № u 2014 12205; заявл. 12.11.2014; опубл. 10.04.2015, бюл. № 7.
9. Омельченко, П. С. Перспективи створення нових лікарських засобів / П. С. Омельченко, Є. В. Гладух // Нанотехнології у фармації та медицині: матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 13-14 жовтня 2011 р. – Х., 2011. – С. 138.
10. Омельченко, П. С. Перспективи створення нових седативних фітозасобів / П. С. Омельченко, Е. В. Гладух // Український медичний альманах.

– 2012. – Т. 15, № 5 дод. : Актуальні питання експериментальної, клінічної медицини та фармації : матеріали Всеукр. наук.–практ. конф. з міжнар. участю, 25–26 жовт. 2012 р. – Луганськ, 2012. – С. 343.

11. Омельченко, П. С. Фітопрепарати фармацевтичного ринку України на основі ехінацеї пурпурової та собачої кропиви / П. С. Омельченко, Є. В. Гладух // Сучасні досягнення фармацевтичної технології : матеріали III наук.–практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 21–23 листоп. 2012 р. – Х. : Вид-во НФаУ, 2012. – С. 120.

12. Омельченко, П. С. Дієтична добавка на основі ехінацеї пурпурової / П. С. Омельченко, Є. В. Гладух // Функціональні харчові продукти – дієтичні добавки – як дієвий різноплановий профілактики захворювань : матеріали I міжнар. наук.–практ. конф., м. Харків, 11–12 квіт. 2013 р. – Х. : Вид-во “ЕСЕН”, 2013. – С. 178.

13. Омельченко, П. С. Вибір критеріїв стандартизації готових лікарських засобів, які містять рослинні екстракти / П. С. Омельченко, Є. В. Гладух // Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин : матеріали I Міжнар. наук.–практ. internet–конф., м. Харків, 20–21 берез. 2014 р. – Х., 2014. – С. 246–247.

14. Омельченко, П. С. Амідні сполуки ехінацеї пурпурової / П. С. Омельченко, Є. В. Гладух // Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій : матеріали Укр. наук.–практ. конф., присвяч. 100–річчю з дня народження д-ра хім. наук, проф. Павла Олексійовича Петюніна, м. Харків, 24–25 квіт. 2014 р. – Х., 2014. – С. 116.

15. Омельченко, П. С. Густиий екстракт ехінацеї пурпурової коренів–джерело лікарських препаратів / П. С. Омельченко, Є. В. Гладух // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : матеріали IV Міжнар. наук.–практ. конф., 16–17 жовт. 2014 р. – Х. : Вид-во НФаУ, 2014. – С. 220.

16. Омельченко, П. С. Фітохімічні дослідження собачої кропиви трави як джерела для одержання густого екстракту і таблеток на його основі / П. С. Омельченко, Є. В. Гладух // Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали I Міжнар. наук.–практ. интернет–конф., м. Харків, 7–8 листоп. 2014 р. – Х. : НФаУ, 2014. – С. 133–134.

17. Омельченко, П. С. Дослідження груп біологічно активних речовин собачої кропиви трави / П. С. Омельченко, Є. В. Гладух // Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали II Міжнар. наук.–практ. интернет–конф., м. Харків, 12–13 листоп. 2015 р. – Х. : НФаУ, 2015. – С. 182.

18. Pharmaceutical development of drugs on the department of industrial pharmacy of national university of pharmacy / I. Grubnyk, A. Kuhtenko, P. Omelchenko et al. // Сучасні напрямки в хімії, біології, фармації та біотехнології. – Львів : Вид-во Львівської політехніки, 2015. – 65–70.

АНОТАЦІЯ

Омельченко П.С. Розробка складу та технології таблеток з рослинними екстрактами. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01. – «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація». – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2017.

Проведено фітохімічні дослідження по ідентифікації і визначенню кількісного вмісту основних груп БАР у собачої кропиви трави і ехінацеї пурпурової коренях. Досліджено та визначено основні числові та технологічні показники собачої кропиви трави та ехінацеї пурпурової коренів, які необхідні при розробці оптимальних технологій одержання густих екстрактів, що будуть закладені в основу технологічних регламентів на ГЕСК та ГЕЕК. Як екстрагент для собачої кропиви трави обрано етанол 70 % (об/об); для ехінацеї пурпурової коренів – етанол 40 % (об/об). Визначено залежність основних критеріїв ефективності процесу екстрагування від зміни співвідношення «сировина:екстракт». На підставі результатів технологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних досліджень науково обґрунтовано оптимальні склади і технологію таблеток з густими екстрактами собачої кропиви трави та ехінацеї пурпурової коренів. Розроблено і відпрацьовано методики ідентифікації і кількісного визначення діючих речовин з визначенням параметрів стандартизації екстрактів густих та таблеток, визначено умови зберігання і терміни придатності екстрактів та таблеток. Фармакологічними дослідженнями встановлено виражену седативну активність таблеток з ГЕСК, яка не поступалась собачої кропиви трави настійці. Отримані результати дозволили рекомендувати розроблені таблетки як ефективний засіб з седативним ефектом.

Вперше розроблено і впроваджено в промислових умовах технологію виробництва таблеток з густим екстрактом собачої кропиви. Розроблено проекти МКЯ та технологічний регламент на екстракти густі та таблетки.

Ключові слова: собачої кропиви трави екстракт густий, ехінацеї пурпурової коренів екстракт густий, таблетки, технологія.

АННОТАЦИЯ

Омельченко П.С. Разработка состава и технологии таблеток с растительными экстрактами. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01. – «Технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация». – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2017.

Проанализированы и обобщены данные литературы относительно ботанической характеристики, распространения, химического состава и применения в медицине пустырника травы и эхинацеи пурпурной корней, требования Государственной Фармакопеи Украины и ведущих фармакопей мира по вопросам анализа, идентификации и стандартизации лекарственного растительного сырья, растительных экстрактов и лекарственных средств на

растительной основе, подходы к выбору биологически активных веществ для оценки их содержания в звене: лекарственное растительное сырье – экстракт – готовое лекарственное средство. Проведены исследования фармацевтического рынка Украины седативных лекарственных препаратов на основе пустырника травы и препаратов иммуностимулирующего действия на основе эхинацеи пурпурной корней, их растительных экстрактов, обоснована целесообразность разработки лекарственных средств в форме таблеток с густым экстрактом пустырника травы и густым экстрактом эхинацеи пурпурной корней.

В работе обоснована общая концепция исследований. Проведены фитохимические исследования по идентификации и определению количественного содержания основных групп биологически активных веществ в пустырника траве и эхинацеи пурпурной корнях. Спектрофотометрическими, гравиметрическими методами анализа в пустырника траве было определено количественное содержание БАВ: пигментов, иридоидов, суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид и в пересчете на рутин (альтернативная методика), суммы гидроксикоричных кислот в пересчете на кислоту хлорогеновую, экстрактивных веществ; в эхинацеи пурпурной корнях было определено количественное содержание полисахаридов, фруктозанов, гидроксикоричных кислот в пересчете на кислоту цикориевую (по методике ГФУ) и в пересчете на кислоту цикориевую (альтернативная методика), экстрактивных веществ.

Исследованы и определены основные числовые и технологические показатели пустырника травы и эхинацеи пурпурной корней, необходимые при разработке оптимальных технологий получения густых экстрактов, которые будут заложены в основу технологических регламентов на «Пустырника травы экстракт густой» и «Эхинацеи пурпурной корней экстракт густой». В качестве экстрагента для пустырника травы выбран этанол 70 % (об/об); для эхинацеи пурпурной корней – этанол 40 % (об/об). Изучена зависимость основных критериев эффективности процесса экстрагирования в зависимости от изменения соотношения «сырье : экстракт».

На основании результатов технологических, физико-химических, биофармацевтических исследований научно обоснованы оптимальные составы и технология таблеток с густыми экстрактами пустырника травы и эхинацеи пурпурной корней. Разработаны методики идентификации и количественного определения действующих веществ; определены параметры стандартизации экстрактов густых и таблеток; определены условия хранения и сроки годности экстрактов и таблеток.

Фармакологическими исследованиями установлена выраженная седативная активность таблеток с пустырника травы экстрактом густым, которая не уступала по седативной активности настойке пустырника. Полученные результаты позволяют рекомендовать разработанные таблетки в качестве эффективного седативного средства.

Впервые разработана и внедрена в промышленных условиях технология производства таблеток с густым экстрактом пустырника травы.

Разработаны проекты методов контроля качества на «Пустырника траву», «Эхинацеи пурпурной корни», «Пустырника травы густой экстракт», «Эхинацеи

пурпурной корней густой экстракт», «Таблетки с густым экстрактом пустырника травы», технологического регламента на экстракт густой пустырника травы и таблетки на его основе.

Ключевые слова: пустырника травы экстракт густой, эхинацеи пурпурной корней экстракт густой, таблетки, технология.

SUMMARY

Omelchenko P. S. Development composition and technology tablets with plant`s extracts. – Manuscript.

The thesis for the degree of candidate of pharmaceutical sciences on a specialty 15.00.01. – «Technology of Drugs, Organization of Pharmacy and Forensic pharmacy». – National University of Pharmacy, Kharkiv, 2017.

The identification and content of main groups of biological active compounds in Motherwort herb and Echinacea roots were carried out. Numeric and technological parameters of Motherwort herb and Echinacea roots were determined that are necessary for developing of technologies of thick extracts. As extragent by using 70 % ethanol for Motherwort herb and 40 % ethanol – for Echinacea roots. The dependence of the main criteria for extraction efficiency of the process of changing the ratio of "raw material: extract" was carried out. Scientifically proved optimal composition and technology of tablets with Motherwort herb thick extract and Echinacea roots thick extract were conducted based on technological, physico-chemical and biopharmaceutical research. Methodologies of identification and content of active compounds parameters of standardization of thick extracts and tablets were conducted. Storage conditions and expiration dates were determinated sedative activity of tablets with Motherwort herb thick extract was not less than Motherwort herb tincture. Tablets with Motherwort herb thick extract can be recommended as sedative medicine. The technology of tablets with Motherwort herb thick extract was developed and implemented in industrial technology for the first time. The methods of quality control of tablets with thick extracts was carried out.

Key words: Motherwort herb thick extract, Echinacea roots thick extract, tablets, technology.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ	–	активний фармацевтичний інгредієнт;
БАР	–	біологічно активна речовина;
ГЛЗ	–	готовий лікарський засіб;
ДР	–	допоміжні речовини;
ДФУ	–	Державна фармакопея України;
ГЕЕК	–	густий екстракт ехінацеї пурпурової коренів;
ГЕСК	–	густий екстракт собачої кропиви трави;
ЛЗ	–	лікарські засоби;
ЛРС	–	лікарська рослинна сировина;
МКЯ	–	методи контролю якості;
ПХ	–	паперова хроматографія;
ТЛФ	–	тверда лікарська форма;
ТШХ	–	тонкошарова хроматографія;
ФСЗ ДФУ	–	фармакопейний стандартний зразок ДФУ;
DER	–	(drug to extract ratio) співвідношення «сировина:екстракт».

Підписано до друку 5.09.2017. Формат60x84/16.

Папір офсетний. Гарнітура Times New Roman. Друк цифровий.

Ум. друк. арк. 0,9. Наклад 100 пр. Зам. № б/н..

Надруковано СПД ФО Степанов В. В., м. Харків, вул. Ак. Павлова, 311

Номер запису про включення запису до ЄДР про фізичну особу-підприємця

№ 2 480 017 0000 020623 від 28.01.2003р.

e-mail: uatorg0@gmail.com

тел.: 063 1913464

