

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ВЛАДИМИРОВ ОЛЕКСАНДР ЮРІЙОВИЧ

УДК: 615.074:615.322:615.453:615.22

**РОЗРОБКА ТА СТАНДАРТИЗАЦІЯ ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАСОБІВ НА  
ОСНОВІ РОСЛИННИХ ДЖЕРЕЛ ДИГІДРОКВЕРЦЕТИНУ**

15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата фармацевтичних наук

Харків 2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі якості, стандартизації та сертифікації ліків  
Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я  
України

**Науковий керівник:** доктор фармацевтичних наук, професор  
**Гарна Світлана Василівна**  
Національний фармацевтичний університет, завідувач  
кафедри якості, стандартизації та сертифікації ліків

**Офіційні опоненти:** доктор хімічних наук, професор  
**Гризодуб Олександр Іванович**  
Державне підприємство  
«Український науковий фармакопейний  
центр якості лікарських засобів», директор

кандидат фармацевтичних наук  
**Назарова Олена Сергіївна**  
Державне підприємство «Державний науковий  
центр лікарських засобів і медичної продукції»,  
завідувач лабораторії аналізу якості та  
стандартизації лікарських препаратів

Захист відбудеться 2 жовтня 2015 р. о 10<sup>00</sup> годині на засіданні  
спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному  
університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

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

Автореферат розісланий «31 » серпня 2015 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
професор

В. А. Георгіянц

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Профілактика серцево-судинних захворювань – життєво необхідний захід, як для кожної людини, так і для всієї нації. Згідно зі статистичними даними, захворювання серця і кровоносної системи займають лідируючі позиції серед патологій, що призводять до інвалідності і передчасної смерті в усьому світі. Профілактичні заходи, спрямовані на зміцнення серцево-судинної системи та системи кровообігу, дозволяють попередити розвиток таких небезпечних захворювань як атеросклероз, інфаркт міокарда, ішемічний інсульт, ураження периферичних артерій тощо.

Профілактика захворювань серцево-судинної системи складається з цілого комплексу заходів, що полягають у дотриманні здорового способу життя та застосуванні біологічно активних речовин (БАР), які є життєво необхідними для нормального функціонування серцево-судинної системи та системи крові. Одними з найбільш ефективних БАР є флавоноїди – природні антиоксиданти з широким спектром фармакологічної активності, кумарини, тритерпенові глікозиди. Високим вмістом флавоноїдів, зокрема рутину, характеризується вітчизняна лікарська рослинна сировина (ЛРС) – трава гречки посівної, яка здавна застосовується при даних захворюваннях. Флавоноїд дигідрокверцетин, який на сьогодні має широке застосування у світі, за своєю хімічною структурою близький до рутину та кверцетину, але переважає їх за своєю фармакологічною активністю та виявляє виражену протизапальну, капілярозміцнюючу, антигіпоксантну, гіпохолестеринемічну, ангіопротекторну дію тощо. Серед рослинних джерел дигідрокверцетину, поширених в Україні, слід відзначити гадючник в'язолистий та сосну звичайну. Сировина гіркокаштану звичайного поєднує в собі такі основні групи БАР – флавоноїди (кверцетин, кемпферол), тритерпенові глікозиди (есцин) та кумарини (ескулетин). Кумарини буркуну лікарського доповнюють дію флавоноїдів при захворюваннях серцево-судинної системи, мають гіпотензивні і антиагрегатні властивості. Фармакологи рекомендують такі раціональні комбінації ЛРС для профілактики та комплексного лікування ішемічної хвороби серця, атеросклерозу, зниження рівня холестерину, підтримки загального фізіологічного стану організму людини.

Тому актуальним напрямком сьогодні є створення вітчизняних комбінованих рослинних засобів на основі дигідрокверцетину, що мають ефективні профілактичні властивості при захворюваннях серцево-судинної системи та системи кровообігу.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету за темою «Фармакогностичне вивчення біологічно активних речовин, створення лікарських засобів рослинного походження» (номер державної реєстрації 0103 U 000476) та «Управління якістю у сфері створення, виробництва та обігу лікарських засобів» (номер державної реєстрації 0108 U 0009176) і проблемної комісії

МОЗ та АМН України з напрямку «Фармація» (протокол № 61 від 16 грудня 2009 р.).

**Мета і завдання дослідження.** Метою дисертаційної роботи була розробка та стандартизація комбінованих засобів з дигідрокверцетином для профілактики серцево-судинних захворювань, стандартизація вихідної ЛРС та напівпродуктів.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- провести аналіз сучасних літературних даних щодо поширеності в Україні захворювань серцево-судинної системи та системи кровообігу; проаналізувати ринок ангіопротекторних препаратів в Україні; визначити основні напрямки застосування фітотерапевтичних засобів при захворюваннях серцево-судинної системи та системи кровообігу;
- провести експериментальні дослідження щодо визначення параметрів стандартизації трави гречки звичайної та трави гадючника в'язолистого і розробити монографії Державної фармакопеї України (ДФУ) на дані види ЛРС;
- провести експериментальні дослідження щодо визначення параметрів стандартизації хвої сосни звичайної, плодів та квіток гіркокаштану звичайного, трави буркуну лікарського і розробити нормативну документацію (технічні умови) на дані види ЛРС;
- одержати субстанції з ЛРС у вигляді сухих екстрактів і настойки та визначити їх параметри стандартизації у відповідності до вимог ДФУ;
- розробити склад та визначити параметри стандартизації добавок дієтичних «Капіллярол», «Капіллярол форте» та «Кардіо-Верт з дигідрокверцетином» у відповідності до вимог ДФУ; розробити нормативну документацію на готову продукцію;
- визначити кількісний вміст флавоноїдів в отриманих добавках дієтичних. Розробити специфічну методику кількісного визначення дигідрокверцетину у присутності інших флавоноїдів методом дериваційної фотоколориметрії та визначити її валідаційні характеристики.

*Об'єкт дослідження.* Розробка складу, технології та стандартизація комбінованих рослинних засобів з дигідрокверцетином.

*Предмет дослідження.* Дослідження та визначення параметрів стандартизації трави гречки звичайної, гадючника в'язолистого, буркуну лікарського, хвої сосни звичайної, плодів та квіток гіркокаштану звичайного; дослідження та стандартизація напівпродуктів у вигляді сухих екстрактів та настойки; розробка складу та стандартизація профілактичних комбінованих засобів з дигідрокверцетином.

*Методи дослідження.* Для вирішення поставлених завдань були використані методи: фізичні, хімічні (реакції ідентифікації), фізико-хімічні (тонкошарова хроматографія, високоефективна рідинна хроматографія, спектрофотометрія, фотоколориметрія, атомно-емісійна спектрографія), морфолого-анатомічний аналіз ЛРС, фармако-технологічні, технологічні, мікробіологічні. Результати експериментальних досліджень статистично

оброблені, запропоновані методики контролю якості є прийнятними за результатами валідаційних досліджень відповідно до вимог ДФУ.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше проведено комплексні дослідження з розробки лінійки засобів на основі дигідрокверцетину для профілактики серцево-судинних захворювань.

Вперше проведено експериментальні дослідження щодо визначення показників якості вітчизняних видів ЛРС – трави гречки звичайної, трави гадючника в'язолистого, трави буркуну лікарського, квіток і плодів гіркокаштану звичайного, хвої сосни звичайної. Визначено оптимальні умови одержання рослинних субстанцій з ЛРС у вигляді сухих екстрактів і настойки та визначено їх параметри стандартизації у відповідності до вимог ДФУ.

Вперше розроблений склад та визначені параметри стандартизації добавок дієтичних «Капіллярол», «Капіллярол форте» і «Кардіо-Верт з дигідрокверцетином». Розроблено специфічну методику кількісного визначення дигідрокверцетину у присутності інших флавоноїдів методом дериваційної фотоколориметрії та визначено її валідаційні характеристики. Встановлений кількісний вміст флавоноїдів у перерахунку на дигідрокверцетин у розроблених добавках дієтичних.

Вперше проведено порівняльне визначення якісного складу та кількісного вмісту макро- і мікроелементів у траві гречки звичайної, траві гадючника в'язолистого, траві буркуну лікарського, хвої сосни звичайної, плодах та квітках гіркокаштану звичайного, а також в отриманих напівпродуктах та дієтичних добавках.

Новизна дисертаційних досліджень підтверджена патентами України на корисну модель № 54279 «Біологічно активна добавка «Капіллярол форте», № 76591 «Біологічно активна добавка «Кардіо-Верт з дигідрокверцетином».

**Практичне значення одержаних результатів.** В результаті проведених досліджень розроблено монографії ДФУ 2.0 «Гречки трава» і «Гадючник».

Розроблена методика кількісного визначення флавоноїдів у перерахунку на дигідрокверцетин має практичне значення для лабораторій з контролю лікарських засобів та ЛРС.

Розроблені в результаті досліджень добавки дієтичні «Капіллярол», «Капіллярол форте» і «Кардіо-Верт з дигідрокверцетином» апробовані і впроваджені у промислове виробництво в умовах ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС» на замовлення ТОВ «Фармацевтична фірма «Вертекс» (м. Харків).

Вперше розроблено технічні умови України ТУ У 15.8-31062507-029:2010 від 09.06.2010 р. «Захист судин» на добавки «Капіллярол» і «Капіллярол форте»; ТУ У 15.8-31062507-041:2011 «Розчини спиртові з рослинними екстрактами» на добавку «Кардіо-Верт з дигідрокверцетином»; ТУ У 15.8-31062507-022:2009 «Сировина рослинна, натуральна для виробництва добавок дієтичних», які визначають параметри стандартизації трави буркуну лікарського, квіток і плодів гіркокаштану звичайного і хвої сосни звичайної.

Результати наукових досліджень впроваджено в науково-практичну діяльність кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою ДВНЗ

«Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського»; кафедри фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ФПО Запорізького державного медичного університету; кафедри контролю якості і стандартизації лікарських засобів Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика; кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету; у практичну діяльність лабораторій з контролю якості лікарських засобів та медичної продукції Державної служби з лікарських засобів у Тернопільській та Сумській областях.

**Особистий внесок здобувача.** Безпосередньо автором проведено інформаційний пошук та аналіз літературних даних за темою дисертації. Всі експериментальні дослідження, наведені у дисертаційній роботі, виконані дисертантом особисто. Визначені параметри стандартизації трави гречки звичайної та трави гадючника в'язолистого, розроблені монографії ДФУ на дані види ЛРС. Визначені параметри стандартизації трави буркуну лікарського, квіток та плодів гіркокаштану звичайного і хвої сосни звичайної та розроблені технічні умови України. Одержані та визначені параметри стандартизації напівпродуктів (сухих екстрактів та настойки). Розроблений склад та визначені параметри стандартизації добавок дієтичних «Капіллярол», «Капіллярол форте» і «Кардіо-Верт з дигідрокверцетином». Безпосередньо автором проведено визначення валідаційних характеристик методики фотоколориметричного визначення флавоноїдів у перерахунку на дигідрокверцетин.

Статистична обробка усіх результатів експериментальних досліджень здійснювалась автором особисто.

**Апробація результатів дисертації.** Результати дисертаційної роботи були представлені на науково-практичних конференціях різного рівня: Международная научно-практическая конференция «Фармация Казахстана: интеграция науки, образования и производства» (Шымкент, 2009); 42<sup>nd</sup> IUPAC Congress (SECC, Glasgow, Scotland, UK, August, 2009); 2-й Международный съезд фитотерапевтов и травников «Современные проблемы фитотерапии и этнического травничества» (Москва, 2010); 65-я региональная конференция по фармации и фармакологии (Пятигорск, 2010); IV научная конференция молодых ученых-медиков (Курск, 2010); Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених, присвячена 200-річчю з дня народження М.І. Пирогова (Одеса, 2010); VII міжнародна медико-фармацевтична конференції студентів та молодих вчених (84-й щорічний науковий форум) (Чернівці, 2010); The 14<sup>th</sup> International Congress Phytopharm 2010 (Bonn, Germany, 2010); VII Національний з'їзд фармацевтів України «Фармація України. Погляд у майбутнє» (Харків, 2010); Всеукраїнська науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2011); 80-а ювілейна науково-практична конференція студентів і молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Працюємо, творимо, презентуємо» (Івано-Франківськ, 2011); Науковий симпозіум «Нетрадиційні методи лікування з позицій доказової медицини.

Фітотерапія. Часопис – 10 років» (Київ, 2012); III Всеукраїнська науково-практична конференція «Хімія природних сполук» (Тернопіль, 2012).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційних досліджень опубліковано: 25 наукових праць, з них 8 статей (у тому числі 7 у наукових фахових виданнях), 14 тез доповідей, 2 патенти на корисну модель, 1 технічні умови України.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури та 4 розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел та додатків. Основний зміст дисертаційної роботи викладено на 116 сторінках. Робота ілюстрована 35 таблицями і 18 рисунками. Список використаних джерел містить 180 найменувань, з яких 87 – іноземні.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Розділ 1. Аналіз сучасного стану та напрямків фітотерапії захворювань серцево-судинної системи в Україні (Огляд літератури).** В огляді літератури охарактеризовані основні захворювання серцево-судинної системи, наведено їх етіопатогенетичні чинники та клінічні ознаки; проаналізовано регіональні відмінності щодо їх поширеності в Україні, інвалідності та смертності від різних захворювань серцево-судинної системи. Представлені основні напрямки застосування ЛРС та роль фітотерапії при захворюваннях серцево-судинної системи. Наведені аспекти застосування добавок дієтичних і комплексної дієтотерапії пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи.

Базуючись на отриманих аналітичних даних, була обрана ЛРС для подальшого дослідження щодо розробки та стандартизації комбінованих профілактичних засобів, визначення параметрів стандартизації сировини, напівпродуктів і готових форм та розробки нормативної документації.

**Розділ 2. Аналіз ринку ангіопротекторних засобів в Україні. Об'єкти, матеріали та методи дослідження.** Проаналізовано ринок ангіопротекторних засобів в Україні і визначено, що лідируючу позицію на ринку ангіопротекторних засобів займає продукція закордонних фармацевтичних виробників. При аналізі лікарських форм встановлена переважна частка засобів у формі гелю (24,1 %) і супозиторіїв (18,6 %), серед засобів для внутрішнього застосування переважають таблетки (15,8 %). Визначено, що перспективними лікарськими формами, які характеризуються рядом переваг при застосуванні, є капсули та розчини для внутрішнього застосування.

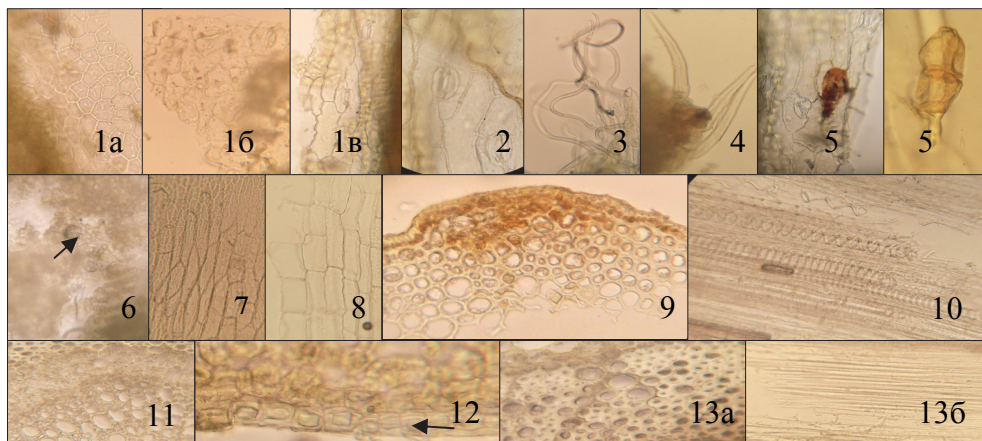
Дослідження проводилось за методиками, наведеними в ДФУ, ДФ СРСР XI видання та Європейській фармакопеї (ЄФ). В розділі представлені методики, обладнання та матеріали, використані в ході виконання експериментальної роботи.

**Розділ 3. Фармакопейна стандартизація трави гадючника в'язолистого та трави гречки звичайної.** На вітчизняному фармацевтичному ринку висуваються високі вимоги до якості ЛРС та її стандартизації, що повинні відповідати сучасним європейським стандартам.

В Україні відсутня вітчизняна документація на траву гадючника в'язолистого та гречки звичайної. Якість даних видів сировини регламентована монографіями ЄФ «Meadowsweet» та «Buckwheat herb» відповідно. Тому нами були вивчені всі показники якості сировини, що регламентуються вказаними монографіями з метою визначення відповідності вітчизняної ЛРС вимогам ЄФ та визначенням необхідності внесення національних змін. Об'єктами дослідження були обрані по 7 зразків сировини трави гадючника в'язолистого та трави гречки звичайної, заготовлених в різних регіонах України (Харківській, Донецькій, Луганській та Полтавській областях) у 2009-2010 рр. у період цвітіння.

При розробці монографій ДФУ на дані види сировини визначено та здійснено нормування відповідних показників ЄФ. Для трави гадючника в'язолистого визначенні макро- та мікроскопічні діагностичні ознаки (рис. 1).

Методом ТШХ визначали наявність метилсаліцилату та саліцилового альдегіду; визначали вміст сторонніх домішок (не більше 2 %) і стебел з діаметром більше 5 мм (не більше 5 %), втрата в масі при висушуванні (не більше 12 %), вміст загальної золи (не більше 7 %); кількісний вміст ефірної олії (не менше 1 мл/кг у перерахунку на суху сировину) (табл. 1).



1 – епідерма листка: а – верхньої сторони, б – між жилками нижньої сторони, в – по жилці; 2 – продихи епідерми; 3 – прості довгі, звивисті, тонкостінні волоски; 4 – прості короткі, товстостінні волоски; 5 – залозисті волоски з коричневим секретом; 6 – мезофіл з друзами кальцію оксалату; 7 – епідермальні та субепідермальні клітини стебла та черешка; 8 – паренхіма черешка і стебла; 9 – фрагменти пластинчато-кутової коленхіми первинної кори стебла; 10 – фрагменти пористих, спіральних і кільчастих судин провідних пучків листка та стебла; 11 – фрагменти колатеральних провідних пучків (флоема, ксилема); 12 – обкладка провідних пучків з призматичних кристалів кальцію оксалату; 13 – багатопарові тяжі пучкової склеренхіми (у поперечному і поздовжньому січенні).

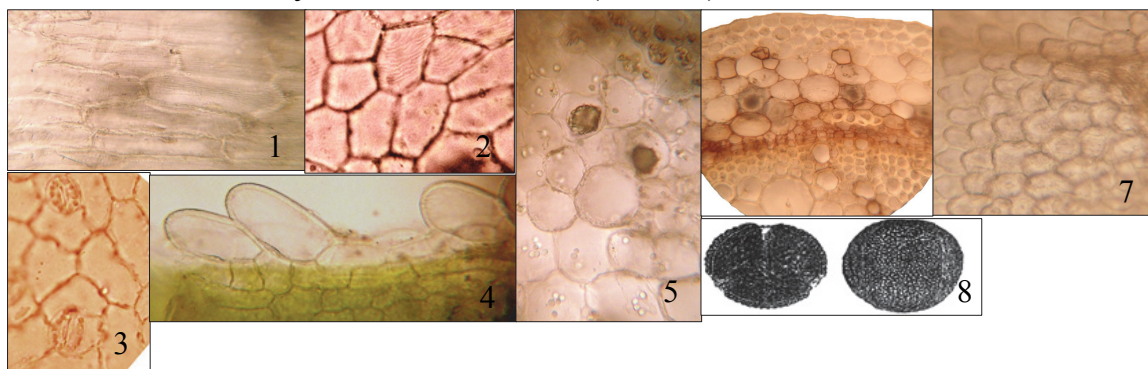
Рис. 1. Фрагменти порошку трави гадючника в'язолистого



Результати визначення показників якості різних серій трави  
гадючника в'язолистого

Показник	Нормування	Зразок						
		1	2	3	4	5	6	7
Макроскопічні ознаки	Ідентифікація А	Відповідає						
Мікроскопічні ознаки	Ідентифікація В	Відповідає						
Якісне визначення компонентів ефірної олії	Ідентифікація С	фіолетово-коричнева зона (метилсаліцилат), фіолетово-коричнева зона (саліциловий альдегід); система розчинників <i>гексан Р – толуол Р (50:50)</i>						
Втрата в масі при висушуванні	не більше 12 %	11,13± 0,23	10,56± 0,31	7,70± 0,25	8,12± 0,21	10,59± 0,22	9,20± 0,23	9,85± 0,32
Зола загальна	не більше 7 %	6,13± 0,51	6,45± 0,39	6,55± 0,35	6,15± 0,38	5,99± 0,51	6,10± 0,44	6,50± 0,47
Сторонні домішки	не більше 2 %	1,20± 0,56	1,00± 0,34	1,30± 0,45	1,20± 0,49	1,30± 0,51	1,30± 0,48	1,30± 0,46
Стебел з діаметром більше 5 мм	не більше 5 %	2,50± 0,34	1,90± 0,45	2,10± 0,39	2,90± 0,48	2,30± 0,49	1,85± 0,52	2,70± 0,39
Вміст ефірної олії	не менше 1 мл/кг	1,20± 0,11	1,50± 0,13	1,20± 0,12	1,30± 0,10	1,40± 0,11	1,10± 0,10	1,30± 0,12

У відповідності до вимог монографії ЄФ «Buckwheat herb» визначали такі показники якості трави гречки звичайної: макро- та мікроскопічні діагностичні ознаки (рис. 2), ідентифікацію проводили методом ТШХ з визначенням гіперозиду та рутину, визначали втрату в масі при висушуванні (не більше 10 %), золи загальної (не більше 15 %), кількісний вміст рутину, визначений методом ВЕРХ, має бути не менше 4 % (табл. 2).



1- видовжені клітини епідерма стебла, 2- багатокутні клітини епідерми пластинки, 3 – продихові апарати аномоцитного типу, 4 - сосочкоподібні вирости країв пластинки та епідерми над жилками, 5 - численні друзи кальцію оксалату у мезофілі листка, 6 - фрагменти здерев'янілої тканини із облямовано-пористими або сітчастими судинами та тонкостінними, пористими волокнами, 7- зрідка фрагменти оцвітини із сосочкоподібною епідермою, 8 - пилкові зерна кулястої форми

Рис. 2. Фрагменти порошку трави гречки звичайної

Таблиця 2

Результати визначення показників якості різних серій трави  
гречки звичайної

Показник	Нормування	Зразок						
		1	2	3	4	5	6	7
Макроскопічні ознаки	Ідентифікація А	Відповідає						
Мікроскопічні ознаки	Ідентифікація В	Відповідає						
Якісне визначення флавоноїдів	Ідентифікація С	оранжева зона (гіперозид), оранжево-жовта зона (рутин); система розчинників <i>кислота мурашина безводна P – вода P – етилацетат P (1:1:8)</i>						
Втрата в масі при висушуванні	не більше 10 %	7,87±0,45	7,04±0,39	6,97±0,34	8,12±0,29	8,45±0,41	7,75±0,38	6,67±0,40
Зола загальна	не більше 15 %	12,09±0,49	14,02±0,52	10,87±0,49	11,78±0,54	10,14±0,46	13,01±0,52	13,17±0,54
Кількісне визначення Вміст рутину	не менше 4 %	5,1±0,11	5,3±0,12	4,9±0,11	5,5±0,10	5,2±0,12	4,9±0,11	5,6±0,12

Проведені дослідження зі стандартизації трави гадючника в'язолистого та трави гречки звичайної встановили відповідність даних видів сировини вимогам монографій ЄФ «Meadowsweet» і «Buckwheat herb» відповідно. На основі отриманих експериментальних даних були розроблені монографії ДФУ 2.0 «Гадючник» і «Гречки трава» без внесення національних змін.

Параметри стандартизації трави буркуну лікарського, квіток та плодів гіркокаштану звичайного і хвої сосни звичайної регламентуються вимогами розроблених технічних умов ТУ У 15.8-31062507-022:2009 «Сировина рослинна, натуральна для виробництва добавок дієтичних» за такими показниками, як втрата в масі при висушуванні, зола загальна, сторонні домішки, кількісне визначення кверцетину для квіток гіркокаштану звичайного, кумаринів для плодів гіркокаштану звичайного та трави буркуну лікарського, дубильних речовин для хвої сосни звичайної.

**Розділ 4. Одержання та стандартизація субстанцій з лікарської рослинної сировини.** Якість рослинних субстанцій залежить від якості вихідної сировини. Тому необхідним було визначення відповідності партій рослинної сировини, використаної для їх одержання, вимогам діючої нормативної документації. Результати вхідного контролю, за якими встановлена відповідність партій ЛРС встановленим нормуванням, наведені в табл. 3.

Таблиця 3

## Результати вхідного контролю ЛРС, що використана для одержання субстанцій

Назва сировини / нормативна документація	Параметри нормативної документації								
	Макроскопічні ознаки	Мікроскопічні ознаки	Ідентифікація	Втрата в масі при висушуванні, %	Загальна зола, %	Сторонні домішки, %	Вміст стебел з діаметром, більше 5 мм	Кількісне визначення, %	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Трава гадючника в'язолистого / монографія ДФУ 2.0 «Гадючник»	Відповідає	Відповідає	фіолетово-коричнева зона (метилсаліцилат) фіолетово-коричнева зона (саліциловий альдегід)	Не більше 12 %	Не більше 7 %	Не більше 2 %	Не більше 5 %	Вміст ефірної олії не менше 1 мл/кг	
Трава гречки звичайної / монографія ДФУ 2.0 «Гречки трава»	Відповідає	Відповідає	Відповідає оранжева зона (гіперозид) оранжево-жовта зона (рутин)	10,09±0,29 Не більше 10 %	5,7±0,20	1,5±0,38	3,2±0,29	1,20±0,17 Вміст рутину не менше 4 %	
Квітки гіркогоштану звичайного / ТУ У 15.8-31062507-022:2009	Відповідає	Відповідає	Відповідає Якісна реакція зі спиртовим розчином алюмінію хлориду (жовто-зелене забарвлення)	Не більше 10 %	Не більше 5 %	Не більше 2 %	-	Вміст кверцетину не менше 0,5 %	
				7,15±0,39	3,15±0,52	1,3±0,32	-	0,64±0,03	

Продовж. табл. 3

Плоди гіркокаштану звичайного / ТУ У 15.8-31062507- 022:2009	Відповідає	Відповідає	Відповідає	брунатно-жовта зона (рутин) блакитно-синя зона (ескулін) Відповідає	Не більше 15 %	Не більше 4 %	-	Вміст кумаринів не менше 3 %
					9,83±0,32	2,5±0,39	-	3,7±0,03
Хвоя сосни звичайної / ТУ У 15.8-31062507- 022:2009	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Якісна реакція з розчином окисного заліза (чорно-зелене забарвлення) Відповідає	Від 85 % до 95 %	Не більше 2 %	Не більше 5 %	Вміст дубильних речовин не менше 3 %
				91,15±0,22	0,9±0,32	2,1±0,25	3,9±0,16	
Трава буркуну лікарського / ТУ У 15.8-31062507- 022:2009	Відповідає	Відповідає	Відповідає	блакитно-синя зона (ескулін) Відповідає	Не більше 12 %	Не більше 10 %	Не більше 5 %	Вміст кумаринів не менше 0,3 %
				8,87±0,31	7,5±0,42	2,3±0,19	0,41±0,03	

Примітка: «-» - показник не регламентується.

Для розрахунку процесу екстрагування були визначені технологічні параметри всіх видів сировини та суміші ЛРС, що використана для отримання настойки: втрата в масі при висушуванні, питома, об'ємна та насипна маси (табл. 4), пористість, нарізність, вільний об'єм шару сировини (табл. 5).

Таблиця 4

Результати визначення технологічних параметрів сировини та суміші ЛРС

Найменування сировини	Втрата в масі при висушуванні, %	Питома маса, г/см <sup>3</sup>	Об'ємна маса, г/см <sup>3</sup>	Насипна маса, г/см <sup>3</sup>
Трава гадючника в'язолистого	10,09±0,29	1,3049±0,0134	0,562±0,061	0,385±0,016
Трава гречки звичайної	8,32±0,24	1,3570±0,0156	0,682±0,026	0,435±0,025
Квітки гіркокаштану звичайного	9,54±0,35	1,8508±0,0112	0,956±0,035	0,532±0,039
Плоди гіркокаштану звичайного	9,83±0,32	1,5476±0,0267	0,876±0,032	0,415±0,014
Хвоя сосни звичайної	91,15±0,22	1,3298±0,0193	0,512±0,032	0,376±0,023
Трава буркуну лікарського	8,87±0,31	1,3476±0,0319	0,735±0,014	0,287±0,021
Суміш ЛРС для отримання настойки	9,21±0,37	1,4007±0,0432	0,713±0,010	0,347±0,015

Таблиця 5

Результати визначення пористості, нарізності та вільного об'єму шару

Найменування сировини	Пористість сировини	Нарізність шару	Вільний об'єм шару
Трава гадючника в'язолистого	0,5693	0,3149	0,7049
Трава гречки звичайної	0,4974	0,3622	0,6794
Квітки гіркокаштану звичайного	0,4835	0,4435	0,7126
Плоди гіркокаштану звичайного	0,4339	0,5263	0,7318
Хвоя сосни звичайної	0,6149	0,2656	0,7173
Трава буркуну лікарського	0,4546	0,6095	0,7870
Суміш ЛРС для отримання настойки	0,4909	0,5133	0,7523

Дані табл. 4 та табл. 5 свідчать, що у досліджуваній сировині втрата в масі при висушуванні складає в межах 8,0-10,0 % у перерахунку на суху сировину; питома маса – від 1,3049 г/см<sup>3</sup> до 1,8508 г/см<sup>3</sup>; об'ємна маса – від 0,512 г/см<sup>3</sup> до 0,956 г/см<sup>3</sup>; насипна маса – від 0,287 г/см<sup>3</sup> до 0,532 г/см<sup>3</sup>; пористість – від 0,4339 до 0,6149; нарізність – від 0,2656 до 0,6095; вільний об'єм шару – від 0,6794 до 0,7870.

При отриманні настійки важливою характеристикою є розмір часток сировини, який визначали за ДФУ методом ситового аналізу. Результати дослідження суміші ЛРС наведені у табл. 6.

Таблиця 6

## Ситовий аналіз суміші ЛРС для отримання настійки

Розмір чарунок сита, мм	Ситовий аналіз суміші сировини			
	г	%	сумарний залишок, %	прохід через сито, %
7,00	-	-	-	100
5,00	25,0	25,0	25,0	75,0
3,50	38,5	38,5	63,5	37,0
2,00	14,0	14,0	77,5	23,0
1,02	7,5	7,5	85,0	15,5
0,43	5,0	5,0	90,0	10,0
0,25	4,5	4,5	94,5	5,5
0,15	4,0	4,0	98,5	1,5
Піддон	1,5	1,5	100	0

Як видно із даних табл. 6, суміш ЛРС неоднорідна за своїм складом: понад 60 % складають частки розміром 3,5-5,0 мм.

Результати отриманих експериментальних даних з визначення технологічних параметрів сировини використані при одержанні сухих екстрактів та настійки.

Оптимальними, експериментально визначеними, умовами екстракції БАР з сировини при одержанні сухих екстрактів є: екстракція сировини 50 % спиртом етиловим (для трави гречки звичайної та трави гадючника в'язолистого) і 40 % спиртом етиловим (для квіток гіркокаштану звичайного), співвідношення сировина-екстрагент 1:5. При одержанні настійки (екстрагент 40 % спирт етиловий, співвідношення сировина-екстрагент 1:5) використовували суміш з ЛРС трави гадючника в'язолистого, гречки звичайної, буркуну лікарського, плодів гіркокаштану звичайного та хвої сосни звичайної, взятих у певному співвідношенні.

Сухі екстракти та настійку одержували в умовах ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС». Одержані сухі екстракти – це порошки темно-коричневого кольору, сипучі, негігроскопічні. Настійка представляє собою прозору рідину без сторонніх включень, коричневого кольору з приємним запахом; допускається утворення осаду при зберіганні. Визначення параметрів стандартизації одержаних сухих екстрактів та настійки проводили у відповідності до вимог ДФУ статті «Екстракти» (табл. 7 та табл. 8 відповідно).

У відповідності до вимог ДФУ, проведено визначення фармако-технологічних показників отриманих сухих екстрактів, а саме фракційний склад, плинність, що характеризується значенням кута природного укусу та часом висипання, насипний об'єм та об'єм після усадки, здатність до усадки, насипна густина та густина після усадки.

Таблиця 7

## Параметри стандартизації отриманих сухих екстрактів

Найменування параметру	Сухий екстракт трави гречки звичайної	Сухий екстракт трави гадючника в'язолистого	Сухий екстракт квіток гіркокаштану звичайного
Опис	Порошок коричневого кольору, однорідного складу		
Ідентифікація	оранжева зона гіперозиду і оранжево-жовта зона рутину; система розчинників <i>кислота мурашина безводна P – вода P – етилацетат P (1:1:8)</i>	фіолетово-коричневі зони метилсаліцилату і саліцилового альдегіду; система розчинників <i>гексан P – толуол P (50:50)</i>	яскраво забарвлена зона кверцетину; система розчинників <i>етилацетат P – оцтова кислота P – вода (70:10:20)</i>
Втрата в масі при висушуванні	Не більше 5,0 %		
Вміст важких металів	Не більше 0,001 %		
Мікробіологічна чистота	Не більше $10^4$ загальної кількості життєздатних бактерій (КОЕ г/мл); не більше $10^2$ загальної кількості життєздатних грибів (КОЕ г/мл); відсутність бактерій родини Enterobacteriaceae, S. aureus, P. aeruginosa		
Вміст флавоноїдів	Не менше 5,0 %	Не менше 5,0 %	Не менше 1,5 %

Таблиця 8

## Визначення параметрів стандартизації настойки з суміші ЛРС

Найменування показника / Нормування	№ серії				
	120212	190512	030613	140813	251013
Опис	Прозора рідина без сторонніх включень, коричневого кольору з приємним запахом. Допускається утворення осаду при зберіганні.				
Ідентифікація Флавоноїди	До 1 мл препарату додають <i>хлористоводневу кислоту P і магній P</i> . З'являється червоне забарвлення.				
Вміст етанолу, не менше 40,0 %	40,1	40,1	40,2	40,4	40,0
Метанол, не більше 0,05 % 2-пропанол, не більше 0,05 %	0,03 0,02	0,02 0,02	0,03 0,03	0,02 0,03	0,03 0,02
Сухий залишок, не менше 5,0 %	5,6	6,1	6,3	5,8	5,4
Важкі метали	Не більше 0,001 %				

Продовження табл. 8

Мікробіологічна чистота					
Загальне число аеробних мікроорганізмів, не більше $10^2$ , КУО/мл	65	59	58	61	65
Загальне число дріжджевих та плісневих грибів, не більше $10^1$ КУО/мл	5	3	4	5	5
Відсутність <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 мл	відсутні	відсутні	відсутні	відсутні	відсутні
Відсутність <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 мл	відсутні	відсутні	відсутні	відсутні	відсутні
Кількісне визначення флавоноїдів, не менше 3,0 %	3,9±0,02	4,1±0,03	4,3±0,01	3,9±0,01	3,8±0,02

**Розділ 5. Розробка та стандартизація капсул «Капіллярол» і «Капіллярол форте» та розчину для внутрішнього застосування «Кардіо-Верт з дигідрокверцетином».** Розроблено склад та технологію виробництва добавок дієтичних «Капіллярол» і «Капіллярол форте» та розрахований матеріальний баланс виробництва. Склад профілактичного засобу захищено патентом України на корисну модель № 54279 «Біологічно активна добавка «Капіллярол форте». Для одержаних засобів, у відповідності до вимог ДФУ, визначені параметри стандартизації: опис, ідентифікація, мікробіологічна чистота, однорідність маси, розпадання, кількісний вміст флавоноїдів. Отримані експериментальні дані використані при розробці ТУ У 15.8-31062507-029:2010 від 09.06.2010 р. «Добавки дієтичні. Захист судин» (виробник ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС» на замовлення ТОВ «Фармацевтична фірма «Вертекс»).

Розроблено склад і промислову технологію виробництва комбінованого профілактичного засобу «Кардіо-Верт з дигідрокверцетином» та визначені параметри стандартизації отриманого засобу: опис, ідентифікація, об'єм вмісту флакону, вміст етанолу, вміст метанолу і 2-пропанолу, сухий залишок, важкі метали, мікробіологічна чистота, кількісне визначення флавоноїдів. Склад профілактичного засобу захищено патентом України на корисну модель № 76591 «Біологічно активна добавка «Кардіо-Верт з дигідрокверцетином». Розроблено технічні умови України на добавку дієтичну «Кардіо-Верт з дигідрокверцетином» ТУ У 15.8-31062507-041:2011 від 26.07.2011р. «Розчини спиртові з рослинними екстрактами» (виробник ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС» на замовлення ТОВ «Фармацевтична фірма «Вертекс»).

Основною групою діючих речовин в одержаних добавках дієтичних є флавоноїди, зокрема, дигідрокверцетин. Для встановлення його кількісного вмісту була розроблена методика фотокolorиметричного визначення, яка базувалась на специфічній реакції утворення ціанідинхлориду при додаванні до розчину дигідрокверцетину цинкового порошку у кислому середовищі.



Експериментальним шляхом були визначені оптимальні умови проведення аналізу:

- відновлення дигідрокверцетину цинковим порошком та сумішшю, що складалася із концентрованої хлористоводневої кислоти, льодяної оцтової кислоти та води у співвідношенні 3:3:1 (об.%);
- оптимальний розчинник дигідрокверцетину – спирт етиловий 96 %;
- максимум поглинання – при довжині хвилі 550 нм, представлений на рис. 3;
- фотометрування аналітичних розчинів проводити через 15 хв після декантування.

Використовуючи підхід одночасного визначення валідаційних характеристик, правильність, лінійність та збіжність визначали за отриманими результатами для 15 проб модельних зразків різних концентрацій.

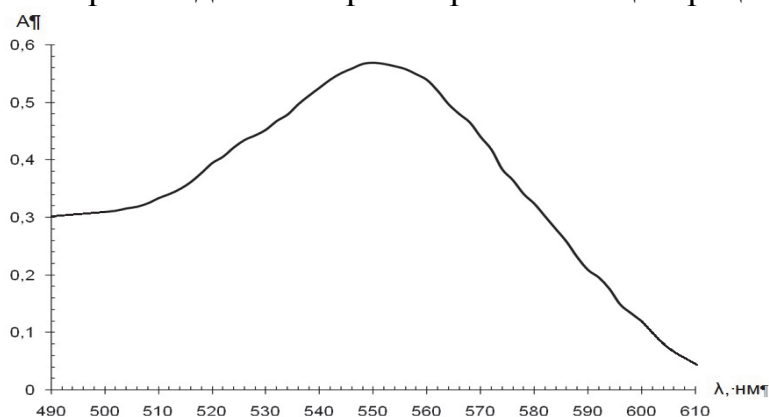


Рис. 3. Спектр поглинання продукту відновлення дигідрокверцетину

Вивчення валідаційних характеристик методики (правильність, збіжність, лінійність, відтворюваність) проводили у концентраційному діапазоні  $1 \cdot 10^{-5}$ – $5 \cdot 10^{-5}$  г/мл. Дослідження впливу міжлабораторних варіацій (різне обладнання, різні аналітики) проводили у двох різних лабораторіях.

За результатами статистичної обробки експериментальних даних встановлено, що розроблена методика може бути використана для кількісного визначення дигідрокверцетину у препараті. На значення стандартного відхилення та інтервалу ненадійності результатів аналізу в значній мірі вплинули результати першого модельного розчину (концентрація –  $1 \cdot 10^{-5}$  г/мл,  $A_{\pi}$ =0,122, 0,118, 0,120), що не входило у рекомендовані рамки для оптичної густини (0,2–0,8). Отримані метрологічні дані свідчать, що методика відтворювалась в умовах двох різних лабораторій, з довірчою вірогідністю 95 % відхилення одиничного значення складало  $100,93 \pm 2,15$  %.

З використанням наведеної вище методики було проведено визначення вмісту дигідрокверцетину в добавках дієтичних «Капіллярол», «Капіллярол форте» і «Кардіо-Верт з дигідрокверцетином». Попередньо проводили валідацію методик кількісного визначення дигідрокверцетину в дієтичних добавках, результати визначення валідаційних характеристик представлені в табл. 9.

Для методики були розглянуті такі валідаційні параметри, як збіжність, лінійність, внутрішньолабораторна прецизійність та робасність (стабільність аналітичних розчинів у часі). Попередньо розраховували прогнозовану

невизначеності аналізу, яка для фотометричного методу складається з невизначеності пробо підготовки та невизначеності кінцевої аналітичної операції. Встановлено, що повна невизначеність аналізу складає 1,35 %, з яких невизначеність пробопідготовки 1,15 %, що свідчить про значущий вплив пробопідготовки на результати аналізу.

Таблиця 9

Валідаційні характеристики методики визначення флавоноїдів у перерахунку на дигідрокверцетин в добавках дієтичних

Валідаційні характеристики	Капіллярол	Капіллярол форте	Кардіо-Верт з дигідрокверцетином
Вивчення збіжності			
Z, %	100,62	101,07	100,71
S <sub>z</sub> , %	0,35	0,56	0,55
Δ <sub>z</sub> , %	0,61	0,99	0,97
δ, %	0,62	1,07	0,71
Вивчення лінійності			
b	0,99	0,99	0,99
S <sub>b</sub> , %	0,0060	0,0100	0,0063
a	0,77	1,41	1,05
S <sub>a</sub> , %	0,61	1,01	0,64
S <sub>o</sub> , %	0,33	0,55	0,51
r	0,9998	0,9993	0,9997
Вивчення внутрішньолабораторної прецизійності			
Z, %	100,41	100,74	100,74
S <sub>z</sub> , %	0,35	0,56	0,55
Δ <sub>z</sub> , %	0,61	0,99	0,97
δ, %	0,41	0,74	0,74

З метою визначення правильності вибору та організації технологічного процесу і розробки регламентів виробництва були розраховані матеріальні баланси виробництва добавок дієтичних «Капіллярол», «Капіллярол форте» і «Кардіо-Верт з дигідрокверцетином». На основі отриманих даних були розроблені регламенти виробництва, розраховані основні техніко-економічні показники виробництва, такі, як регламентовані норми витрат сировини, матеріалів, напівпродуктів та енергоресурсів на одиницю готового продукту і оцінені рівні організації технологічних процесів як достатньо ефективні.

Промислові технології отримання добавок дієтичних «Капіллярол», «Капіллярол форте» та «Кардіо-Верт з дигідрокверцетином» апробовано та впроваджено у виробництво ТОВ «ДЗ «ГНЦЛС».

Методом атомно-абсорційної спектроскопії було визначено елементний склад ЛРС, субстанцій та готових форм. Встановлений вміст 14 елементів: 6 макро- (калій, натрій, кальцій, фосфор, кремній та магній) та 8 мікроелементів (залізо, мідь, марганець, молібден, нікель, свинець, цинк та алюміній). В досліджуваних зразках, в межах можливостей виявлення методом емісійної спектроскопії, були відсутні арсен, ртуть, сурма, германій, що актуально у

зв'язку з впливом техногенних факторів та забруднення навколишнього середовища.

Найбільший вміст серед макроелементів складав калій – від 720 мкг/100 г у траві гадючника в'язолистого до 4770 мкг/100 г у траві гречки звичайної. Серед кровотворних мікроелементів слід відзначити високий вміст заліза – в траві буркуну лікарського (74 мкг/100 г) і плодах гіркокаштану звичайного (62 мкг/100 г) та міді – в траві гречки звичайної (3,7 мкг/100 г), плодах гіркокаштану звичайного (3,5 мкг/100 г) і хвої сосни звичайної (3,0 мкг/100 г). Серед готових форм вміст досліджуваних елементів в капсулах «Капіллярол форте» перевищував їх вміст у розчині для внутрішнього застосування «Кардіо-Верг з дигідрокверцетином».

### ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі наведено експериментальне вирішення наукової задачі, що виявляється у розробці складу та технології одержання профілактичних засобів з дигідрокверцетином – «Капіллярол», «Капіллярол форте» та «Кардіо-Верг з дигідрокверцетином», стандартизації вихідної ЛРС, напівпродуктів та готових форм.

1. На основі відомостей наукових літературних джерел досліджено регіональні особливості поширеності захворювань серцево-судинної системи і системи кровообігу в Україні та основні фактори ризику даних захворювань. Обрані рослинні об'єкти для дослідження і розробки профілактичних засобів – добавок дієтичних.
2. Проведено експериментальні дослідження зі стандартизації трави гадючника в'язолистого, гречки звичайної, буркуну лікарського, квіток та плодів гіркокаштану звичайного, хвої сосни звичайної. На основі отриманих експериментальних даних розроблена нормативна документація: монографії у ДФУ 2.0 «Гадючник» та «Гречки трава», ТУ У 15.8-31062507-022:2009 «Сировина рослинна, натуральна для виробництва добавок дієтичних».
3. Для розрахунку процесу екстрагування та одержання рослинних субстанцій у вигляді сухих екстрактів та спиртової настойки визначено технологічні параметри сировини та суміші ЛРС: втрата в масі при висушуванні, питома маса, об'ємна маса, насипна маса, пористість, нарізність, вільний об'єм шару, ситовий аналіз суміші сировини.
4. Розроблені технології отримання сухих екстрактів з трави гадючника в'язолистого, трави гречки звичайної та квіток гіркокаштану звичайного, для яких визначені параметри стандартизації у відповідності з вимогами ДФУ: опис, ідентифікація флавоноїдів та саліцилатів (у сухому екстракті гадючника), втрата в масі при висушуванні, вміст важких металів, мікробіологічна чистота, кількісне визначення флавоноїдів. Для отриманих сухих екстрактів визначені також фармако-технологічні показники.
5. Розроблено склад та технологію отримання настойки з трави гадючника в'язолистого, трави гречки звичайної, плодів гіркокаштану звичайного, хвої сосни звичайної, трави буркуну лікарського та визначені параметри

- стандартизації у відповідності з вимогами ДФУ: опис, ідентифікація флавоноїдів, вміст етанолу, вміст метанолу і 2-пропанолу, сухий залишок, важкі метали, мікробіологічна чистота, кількісне визначення флавоноїдів.
6. Розроблено склад та технології отримання добавок дієтичних «Капіллярол» і «Капіллярол форте». Для одержаних засобів, у відповідності до вимог ДФУ, визначені параметри стандартизації: опис, ідентифікація і кількісний вміст флавоноїдів, мікробіологічна чистота. Визначений вміст токсичних елементів, пестицидів та радіонуклідів. На основі отриманих експериментальних даних розроблено технічні умови України ТУ У 15.8-31062507-029:2010 від 09.06.2010 р. «Добавки дієтичні. Захист судин» (технологію впроваджено в умовах «Дослідний завод «ГНЦЛС» на замовлення ТОВ «Фармацевтична фірма «Вертекс»).
  7. Розроблено склад і промислову технологію отримання комбінованого профілактичного засобу «Кардіо-Верт з дигідрокверцетином» та визначені параметри стандартизації отриманого засобу: опис, ідентифікація і кількісний вміст флавоноїдів, об'єм вмісту флакону, вміст етанолу, вміст метанолу і 2-пропанолу, сухий залишок, важкі метали, мікробіологічна чистота. На основі отриманих експериментальних даних розроблено технічні умови України ТУ У 15.8-31062507-041:2011 від 26.07.2011 р. «Розчини спиртові з рослинними екстрактами» (технологію впроваджено в умовах ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС» на замовлення ТОВ «Фармацевтична фірма «Вертекс»).
  8. Розроблено фотоколориметричну методику та визначений вміст флавоноїдів в перерахунку на дигідрокверцетин в добавках дієтичних, визначені основні валідаційні характеристики. Отримані метрологічні дані свідчать, що методика відтворювалась в умовах двох різних лабораторій, з довірчою вірогідністю 95 % відхилення одиничного значення складало  $100,93 \pm 2,15$  %. Повна невизначеність аналізу складала 1,35 %, з яких невизначеність пробопідготовки 1,15 %, що свідчить про значущий вплив пробопідготовки на результати аналізу.
  9. В ЛРС, одержаних рослинних субстанціях та готових формах визначено вміст 14 елементів: 6 макро- (калій, натрій, кальцій, фосфор, кремній та магній) та 8 мікроелементів (залізо, мідь, марганець, молібден, нікель, свинець, цинк та алюміній). Найбільший вміст серед макроелементів складав калій – від 720 мкг/100 г у траві гадючника в'язолистого до 4770 мкг/100 г у траві гречки звичайної. Серед кровотворних мікроелементів слід відзначити високий вміст заліза – в траві буркуну лікарського (74 мкг/100 г) і плодах гіркокаштану звичайного (62 мкг/100 г) та міді – в траві гречки звичайної (3,7 мкг/100 г), плодах гіркокаштану звичайного (3,5 мкг/100 г) і хвої сосни звичайної (3,0 мкг/100 г).

### **Список опублікованих праць за темою дисертації**

#### ***Наукові статті та патенти***

1. Владимиров О. Ю. Аналітичний огляд сучасних ангіопротекторних препаратів / О. Ю. Владимиров, С. В. Гарна // Фармацевтичний часопис. –

2010. – № 4 (16). – С. 94–100 (*особистий внесок – проведення аналітичного огляду літератури з тематики статті, участь у написанні статті*).
2. Владимиров О. Ю. Отримання та проведення фармако–технологічних випробувань сухих екстрактів, що входять до складу добавки дієтичної «Капілярол форте» / О. Ю. Владимиров, С. В. Гарна // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2010. – № 2, Вип. XXIII. – С. 9–12 (*особистий внесок – отримання сухих екстрактів з сировини, проведення експерименту, участь у написанні статті*).
  3. Владимиров О. Ю. Стандартизація трави гадючника в'язолистого (*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.) за мікроскопічними ознаками / О. Ю. Владимиров, Л. М. Сіра, С. В. Гарна // Фітотерапія. Часопис. – 2010. – № 4. – С. 75–78 (*особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, участь у написанні статті*).
  4. Котов А. Г. Фармакопейна стандартизація сировини – гадючника в'язолистого трава / А. Г. Котов, О. Ю. Владимиров, С. В. Гарна // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2012. – № 2 (22). – С. 34–37 (*особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, участь у написанні статті*).
  5. Владимиров О. Ю. Створення біологічно активної добавки, що містить дигідрокверцетин / О. Ю. Владимиров, С. В. Гарна // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 3 (23). – С. 84–88 (*особистий внесок – розробка складу та технології отримання добавки дієтичної, участь у написанні статті*).
  6. Владимиров О. Ю. Розробка промислової технології комбінованого профілактичного засобу «Кардіо–Верг з дигідрокверцетином» / О. Ю. Владимиров, С. В. Гарна // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2012. – № 4 (24). – С. 25–29 (*особистий внесок – розробка технології та одержання добавки дієтичної, участь у написанні статті*).
  7. Владимиров А. Ю. Флавоноиды *Fagopyrum saggitatum* / А. Ю. Владимиров, С. В. Гарна // Научные Ведомости БелГУ. – 2014. – № 24 (195), Вып. 28. – С. 239–241 (*особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, участь у написанні статті*).
  8. Георгиянц В. А. Есть вещи, сила которых в их содержании, или составляющие компоненты БАД / В. А. Георгиянц, И. Н. Владимирова, А. Ю. Владимиров // БАД эксперт. – 2009. – № 1 (декабрь). – С. 7–12 (*особистий внесок – проведення аналітичного огляду літератури з тематики статті, участь у написанні статті*).
  9. Патент на корисну модель № 2010 02277 Україна, МПК А23L1/29, А61К36/31. Біологічно активна добавка «Капілярол форте» / Владимиров О. Ю., Демьохін В. Б., Доровський О. В., Гарна С. В. (Україна). – № u 2010 02278; заявл. 01.03.2010; опубл. 10.11.2010, Бюл. № 21 (*особистий внесок – проведення патентного пошуку, розробка складу та технології одержання засобу, участь у підготовці формули винаходу та опису до патенту, оформленні патенту*).

10. Патент на корисну модель № 76591 Україна, МПК А23L1/29, А61К36/31. Біологічно активна добавка «Кардіо–Верт з дигідрокверцетином» / Владимиров О. Ю., Демьохін В. Б., Доровський О. В., Хорунжий Г. Г., Гарна С. В. (Україна). – №. U 2012 07450; заявл. 19.06.2012; опубл. 10.01.2013, Бюл. № 1 (*особистий внесок – проведення патентного пошуку, розробка складу та технології одержання засобу, участь у підготовці формули винаходу та опису до патенту, оформленні патенту*).

#### ***Технічні умови***

11. Добавки дієтичні. Захист судин : технічні умови ТУ У 15.8–31062507–029:2010 від 09.06.2010 р.» / С. В. Гарна, О. Ю. Владимиров, Д. М. Дьяконов // Держспоживстандарт України ДП «Харківський регіональний науково-виробничий центр стандартизації, метрології та сертифікації». – Х., 2010. – 15 с.

#### ***Тези доповідей***

12. Биофармацевтическая оценка биологически активных добавок: эволюция или революция в области нутрициологии / А. Ю. Владимиров, С. В. Гарная, И. Н. Владимирова, В. А. Георгиянц, В. Б. Демехин // Фармация Казахстана: интеграция науки, образования и производства : материалы междунар. науч.–практ. конф. – Шымкент, 2009. – Т. 2. – С. 16–18.
13. Natural flavonoids as micronutrients, medicinal preparations and biology active additions / A. V. Glushchenko, A. Yu. Vladymyrov, N. B. Burd, O. A. Vasilyeva // Programme and Abstracts 42<sup>nd</sup> IUPAC Congress (SECC, Glasgow, Scotland, UK, 2–7 August 2009). – P. 107–017.
14. Владимиров А. Ю. Стандартизация добавок диетических, применяющихся в лечебном питании больных с сердечно–сосудистыми заболеваниями / А. Ю. Владимиров, С. В. Гарная // Современные проблемы фитотерапии и этнического травничества : материалы 2–го Междунар. съезда фитотерапевтов и травников, г. Москва, 11–12 сент. 2010 г. – М. : Институт фитотерапии, 2010. – С. 29–35.
15. Владимиров А. Ю. Актуальность и перспективы разработки активных субстанций на основе *Fillipendula ulmaria* (L.) Maxim. / А. Ю. Владимиров, С. В. Гарная // Материалы 65–й региональной конференции по фармации и фармакологи, г. Пятигорск, 18–22 янв. 2010 г. / Пятигорская государственная фармацевтическая академия. – Пятигорск, 2010. – С. 22–23.
16. Владимирова И. Н. Актуальность гармонизации нормативных документов по стандартизации лекарственного растительного сырья / И. Н. Владимирова, Ю. С. Прокопенко, А. Ю. Владимиров // Материалы IV Междунар. науч. конф. молодых ученых–медиков, 25–26 фев. 2010 г. / под ред. В. А. Лазаренко. – Курск : ГОУ ВПО КГМУ Росздрава, 2010. – Т. I. – С. 224–226.
17. Владимиров О. Ю. Значення мінеральних речовин трави *Fagopyrum sagittatum* Gilib. у процесах кровотворення / О. Ю. Владимиров, С. В. Гарна // Молодь – медицині майбутнього : тез. доп. міжнар. наук. конф. студентів та

- молодих вчених, присвяч. 200–річчю з дня народж. М. І. Пирогова, м. Одеса, 22–23 квіт. 2010 р. – Одеса : Одес. держ. мед. ун.–т, 2010. – С. 90.
18. Владимирів О. Ю. Створення нового лікувально–профілактичного засобу рослинного походження / О. Ю. Владимирів // Матеріали VII Міжнар. мед.–фармац. конф. студ. і молодих вчених (84–й щорічний науковий форум), м. Чернівці, 8–9 квіт. 2010 р. – Чернівці, 2010. – С. 38–39.
  19. Creation of combined plant drugs / I. N. Vladimirova, S. V. Garnaya, A. Yu. Vladimirov, N. B. Burd, O. A. Vasilyeva // Abstract Book, The 14<sup>th</sup> International Congress Phytopharm 2010 (Bonn, Germany, 1–3 July 2010). – P. 115.
  20. Владимирів О. Ю. Розробка нормативної документації на траву гадючника в'язолистого / О. Ю. Владимирів, С. В. Гарна // Фармація України. Погляд у майбутнє : матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України, м. Харків, 15–17 верес. 2010 р. / М–во охорони здоров'я України, Нац. фармац. Ун.–т: ред. кол. В. П. Черних (голова) та ін.; уклад. : Н. А. Третьякова [та ін.] – Х. : НФаУ, 2010. – Т. 1. – С. 229.
  21. Владимирів О. Ю. Визначення параметрів стандартизації капсул "Капіллярол форте" / О. Ю. Владимирів, С. В. Гарна // Актуальні питання створення нових лікарських засобів : матеріали всеукр. наук.–практ. конф. студ. та молодих вчених, присвяч. 140–річчю з дня народж. д–ра фармац. та хім. наук, проф. Миколи Овксентійовича Валяшка, м. Харків, 21–22 квіт. 2011 р. – Х., 2011. – С. 45.
  22. Владимирів О. Ю. Стандартизація трави *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. за макроскопічними ознаками / О. Ю. Владимирів, С. В. Гарна // Працюємо, творимо, презентуємо : тез. доп. 80–ої ювілейної наук.–практ. конф. студентів і молодих вчених за участю міжнар. спец., м. Івано–Франківськ, 7–8 квіт. 2011 р. – Івано–Франківськ, 2011. – С. 194–195.
  23. Владимирів О. Ю. Аспекти застосування добавок дієтичних «Капіллярол» і «Капіллярол форте» при серцево–судинних захворюваннях / О. Ю. Владимирів, С. В. Гарна, В. Б. Дем'юхін // Нетрадиційні методи лікування з позицій доказової медицини. Фітотерапія. Часопис – 10 років : матеріали наук. симп., м. Київ, 15–16 берез. 2012 р. – К., 2012. – С. 19.
  24. Владимирів О. Ю. Вивчення діагностичних морфологічних ознак трави гречки звичайної / О. Ю. Владимирів, С. В. Гарна // Хімія природних сполук : III Всеукр. наук.–практ. конф., м. Тернопіль, 30–31 жовт. 2012 р. – Тернопіль, 2012. – С. 179.
  25. Владимирів О. Ю. Можливості застосування капсул «Капіллярол форте» для корекції дефіциту макро– і мікроелементів при захворюваннях серцево–судинної системи / О. Ю. Владимирів // Хист. – 2013. – Вип. 15. – С. 334.

**Владимирів О. Ю.** «Розробка та стандартизація профілактичних засобів на основі рослинних джерел дигідрокверцетину». – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів, Національний фармацевтичний університет, Харків, 2015.

Дисертаційна робота присвячена розробці складу та технології одержання профілактичних комбінованих засобів з дигідрокверцетином у вигляді твердої («Капіллярол» і «Капіллярол форте») та рідкої («Кардіо-Верт з дигідрокверцетином») форм, стандартизації вихідної ЛРС, напівпродуктів та готових форм. Технології одержання добавок дієтичних апробовано і впроваджено в умовах ТОВ «ДЗ «ГНЦЛС».

Розроблено методика та визначений вміст флавоноїдів в перерахунку на дигідрокверцетин в добавках дієтичних, визначені основні валідаційні характеристики.

Проведено експериментальні дослідження щодо визначення параметрів стандартизації трави гречки звичайної та трави гадючника в'язолистого та розроблені монографії ДФУ 2.0 «Гадючник» та «Гречки трава».

Визначений якісний склад та кількісний вміст макро- та мікроелементів в траві гадючника в'язолистого, траві гречки звичайної, траві буркуну лікарського, квітках та плодах гіркокаштану звичайного, хвої сосни звичайної та вперше в отриманих з даних видів ЛРС субстанціях (сухі екстракти і настойка) та готових формах (капсули і розчин для внутрішнього застосування).

Новизна дисертаційних досліджень підтверджена патентами України на корисну модель № 54279 «Біологічно активна добавка «Капіллярол форте», № 76591 «Біологічно активна добавка «Кардіо-Верт з дигідрокверцетином».

Розроблено технічні умови України ТУ У 15.8-31062507-029:2010 від 09.06.2010 р. «Захист судин»; ТУ У 15.8-31062507-041:2011 «Розчини спиртові з рослинними екстрактами»; ТУ У 15.8-31062507-022:2009 «Сировина рослинна, натуральна для виробництва добавок дієтичних».

**Ключові слова:** лікарська рослинна сировина, добавки дієтичні, дигідрокверцетин, стандартизація, капіляррозміцнюючі засоби.

**Владимиров А. Ю.** «Разработка и стандартизация профилактических средств на основе растительных источников дигидрокверцетина». – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.03 – стандартизация и организация производства лекарственных средств, Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2015.

Проведены экспериментальные исследования по разработке параметров стандартизации травы гречихи обыкновенной и травы лабазника вязолистного и разработаны монографии ГФУ 2.0 «Лабазник» и «Гречихи трава».

Разработаны технологии получения сухих экстрактов из травы лабазника вязолистного, травы гречихи обыкновенной и цветков каштана обыкновенного и настойки из смеси ЛРС (травы лабазника вязолистного, травы гречихи обыкновенной, плодов каштана обыкновенного, травы донника лекарственного и хвои сосны обыкновенной), для которых исследованы микробиологические и фармако-технологические показатели, определены параметры их стандартизации в соответствии с требованиями ГФУ.



Разработан состав и определены параметры стандартизации добавок диетических «Капиллярол», «Капиллярол форте» и «Кардио-Верт с дигидрокверцетином». Для добавок «Капиллярол» и «Капиллярол форте», в соответствии с требованиями ГФУ, определены параметры стандартизации: описание, идентификация, микробиологическая чистота, однородность массы, распадаемость и количественное содержание флавоноидов. Для добавки «Кардио-Верт с дигидрокверцетином» определены параметры стандартизации: описание, идентификация, объем содержимого флакона, содержание этанола, содержание метанола и 2-пропанола, сухой остаток, тяжелые металлы, микробиологическая чистота, количественное содержание флавоноидов. Разработана методика количественного определения дигидрокверцетина методом фотоколориметрии и определены ее валидационные характеристики, определено количественное содержание дигидрокверцетина в полученных добавках диетических.

Технологии получения добавок диетических «Капиллярол», «Капиллярол форте» и «Кардио-Верт с дигидрокверцетином» внедрены в условиях ООО «ОЗ «ГНЦЛС». Новизна диссертационных исследований подтверждена патентами Украины на полезную модель № 54279 «Биологически активная добавка «Капиллярол форте» № 76591 «Биологически активная добавка «Кардио-Верт из дигидрокверцетином». Разработаны технические условия Украины ТУ В 15.8-31062507-029:2010 от 09.06.2010 г. «Защита сосудов»; ТУ В 15.8-31062507-041:2011 «Растворы спиртовые с растительными экстрактами»; ТУ У 15.8-31062507-022:2009 «Сырье растительное, натуральное для производства добавок диетических».

Проведено сравнительное изучение качественного состава и количественное содержания макро- и микроэлементов в траве лабазника вязолистного, траве гречихи обыкновенной, траве донника лекарственного, цветках и плодах каштана обыкновенного, хвои сосны обыкновенной, а также в полученных из данных видов ЛРС субстанциях и готовых формах. В исследуемых образцах было обнаружено 14 элементов: 6 макро- (калий, натрий, кальций, фосфор, кремний и магний) и 8 микроэлементов (железо, медь, марганец, молибден, никель, свинец, цинк и алюминий). В исследуемых образцах, в пределах возможностей выявления методом эмиссионной спектрометрии, отсутствовали мышьяк, ртуть, сурьма, германий, что актуально в связи с влиянием техногенных факторов и загрязнения окружающей среды.

Разработана методика и установлено количественное содержание флавоноидов в пересчете на дигидрокверцетин в добавках диетических, определены основные валидационные характеристики.

Наибольшее содержание среди макроэлементов составлял калий – от 720 мкг/100 г в траве лабазника вязолистного до 4770 мкг/100 г в траве гречихи обыкновенной. Среди кроветворных микроэлементов следует отметить высокое содержание железа – в траве донника лекарственного (74 мкг/100 г) и плодах каштана обыкновенного (62 мкг/100 г) и меди – в траве гречихи обыкновенной (3,7 мкг/100 г), плодах каштана обыкновенного (3,5 мкг/100 г) и хвои сосны

обыкновенной (3,0 мкг/100 г). Среди готовых форм содержание исследуемых элементов в капсулах «Капиллярол форте» превышал их содержание в растворе для внутреннего применения «Кардио-Верт с дигидрокверцетином».

**Ключевые слова:** лекарственное растительное сырье, добавки диетические, дигидрокверцетин, стандартизация, капилляроукрепляющие средства.

**Vladymyrov O. Yu.** «Development and standardization of preventives based on dihydroquercetin herbal sources». – Manuscript.

Thesis for the scientific degree of Candidate of Pharmaceutical Sciences, specialty 15.00.03 – Standardization and organization of pharmaceutical preparation manufacturing, National University of Pharmacy, Kharkiv, 2015.

The thesis is devoted to development of composition and obtaining technology of the dietary supplement containing dihydroquercetin both as the solid («Capillarol» and «Capillarol forte») and the liquid («Cardio-Vert with dihydroquercetin») dosage forms, and initial natural extracts, intermediate product and prepared remedies standardization. Dietary supplements' obtaining technologies have been introduced into production in "Experimental Plant "GNCLS" Co., Ltd. conditions.

The method defined and flavonoid content in terms of dihydroquercetin in dietary supplements, the basic validation characteristics were determined.

Experimental studies on Meadowsweet herb and Fagopyrum herb standardization parameters determination have been carried out. State Pharmacopeia of Ukraine 2.0 Monographs «Meadowsweet» and «Fagopyrum herb» have been developed.

Macro- and microelements qualitative composition and quantitative analysis in Meadowsweet herb, Fagopyrum herb, Common melilot herb, Aesculus flowers and fruit, Scots pine needles, and both in obtained from these spices substances (dry extracts, tincture) and in prepared remedies (capsules, solution for internal application) have been determined for the first time.

Patents has been obtained № 54279 ««Capillarol forte» dietary supplement», № 76591 ««Cardio-Vert with dihydroquercetin» dietary supplement».

Technical specifications of Ukraine ТУ У 15.8-31062507-029:2010 from 09.06.2010. «Vessels protection»; ТУ У 15.8-31062507-041:2011 «Alcohol solutions with herbal extracts»; ТУ У 15.8-31062507-022:2009 «Natural extracts for dietary supplements manufacturing».

**Key words:** natural extracts, dietary supplement, dihydroquercetin, standardization, capillaries strengthening remedy.

Підписано до друку 28.08.2015. Формат 60x84/16.  
Папір офсетний. Гарнітура Times New Roman. Друк ризографія.  
Ум. друк. арк. 0,9. Наклад 100 пр. Зам. № б/н.  
Надруковано СПД ФО Степанов В. В., м. Харків, вул. Ак. Павлова, 311

