

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**КУЦЕНКО СЕРГІЙ АНАТОЛІЙОВИЧ**

УДК 615.014.2:615.32,616-08:616.14-007.63

**НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ  
ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ВАРИКОЗНОЇ  
ХВОРОБИ ВЕН**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи  
та судова фармація

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора фармацевтичних наук

Харків – 2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків.

**Науковий консультант:** доктор фармацевтичних наук, професор **РУБАН Олена Анатоліївна**, Національний фармацевтичний університет, завідувач кафедри заводської технології ліків.

**Офіційні опоненти:** доктор фармацевтичних наук, професор **КАЗАРІНОВ Микола Олександрович**, Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», м. Харків, в.о. зав. лабораторії технології ГЛЗ;

доктор фармацевтичних наук, старший науковий співробітник **ШТЕЙНГАРТ Марк Вольфович**, ТОВ «Фарма Старт» МОЗ України, м. Київ, директор з науки та розвитку;

доктор фармацевтичних наук, професор **ШМАТЕНКО Олександр Петрович**, Українська військово-медична академія, м. Київ, начальник кафедри військової фармації.

Захист відбудеться «1» липня 2015 р. о 10<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

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

Автореферат розісланий «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради  
доктор фармацевтичних наук, професор

О.І. Зайцев

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Останніми роками відмічається чітка тенденція до зростання кількості хворих з патологією поверхнево розташованих судин. Варикозна хвороба – найбільш розповсюджена патологія. Понад 40% жінок і 20% чоловіків мають ознаки варикозної хвороби. У 20% випадків варикозне розширення вен призводить до появи трофічної виразки, понад 25% пацієнтів мають тромбофлебіт варикозних вен. Ускладнення хвороби у вигляді дерматитів, целюліту, кровотеч, тромбозів і трофічних виразок призводять до тривалої втрати працездатності, що іноді є причиною інвалідності. Гострі та хронічні захворювання вен супроводжуються різними порушеннями відтоку крові (як у поверхневих, так і в глибоких судинах), пов'язаними з патологічними змінами клапанних структур, що в кінцевому підсумку може призвести до виникнення патологічних змін у всій судинній системі. У зв'язку з цим, безумовно, актуальним є вдосконалення підходів до лікування цього захворювання, створення нових засобів, які матимуть вплив на всі ланки патогенетичного процесу.

Лікування варикозного розширення вен нижніх кінцівок містить склеротерапію, консервативні, хірургічні та комбіновані методи. На жаль, застосування хірургічних методів та склеротерапії призводить до короточасного полегшення. Медикаментозне лікування спрямоване на поліпшення мікроциркуляції в тканинах, підвищення венозного тону, купірування запального процесу, поліпшення роботи клапанного апарату без флебектомії. В даний час існують десятки різних видів і груп препаратів, які призначають за клінічними ознаками, всі вони відрізняються за ефективністю та не мають комплексного впливу на патогенетичні зміни, що мають місце при запальних захворюваннях судин. Наявна номенклатура лікарських форм, які використовуються для лікування варикозної хвороби та її ускладнень, представлена в основному препаратами закордонного виробництва і не повністю задовольняє потреби клініцистів як за асортиментом, так і за терапевтичною ефективністю.

Флеботропна терапія є дуже тривалим процесом, який потребує чималих коштів і застосування одночасно декількох препаратів для впливу на всі ланки патологічного процесу. Тому доцільно використання комплексних препаратів, які матимуть високу фармакологічну активність та мінімальні побічні ефекти при довготривалому застосуванні, а саме – ангіопротекторних засобів з лікарської рослинної сировини. Слід зазначити, що попит та потреба у фармацевтичних препаратах з рослинної сировини залишаються дуже високими. Їх застосування має низку переваг перед препаратами синтетичного походження: мала токсичність, м'яка фармакологічна та політропна дія на організм, можливість тривалого застосування без істотних побічних проявів, спорідненість хімічних сполук до людського організму. Враховуючи вищенаведене, розроблення нових оригінальних препаратів рослинного походження для терапії варикозного розширення вен є практично обґрунтованим актуальним напрямком фармацевтичної технології.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до планів науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету («Створення нових лікарських препаратів на основі рослинної й природної сировини, зокрема продуктів бджільництва, для дорослих і дітей» (№ державної реєстрації 0198U007008) та «Технологія одержання оригінальних і комбінованих фармацевтичних засобів у різних лікарських формах» (номер державної реєстрації 0108U009174) і проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України.

**Мета та завдання дослідження.** Метою дисертаційної роботи є розроблення методологічного підходу щодо побудови загальної системної моделі встановлення оптимального складу складної настойки та створення лікарських форм для комплексної терапії варикозного розширення вен з використанням методів математичного планування експерименту, математичних моделей та сучасних інформаційних технологій; наукове обґрунтування та опрацювання технології виробництва і розроблення методик контролю якості нових рослинних засобів.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- провести аналіз джерел літератури щодо захворюваності на варикозну хворобу вен у сучасному суспільстві. Узагальнити дані літератури щодо етіопатогенезу та фармакотерапії хвороби вен. Визначити основні ланки патогенетичного процесу, які потребують фармакокорекції;
- провести маркетинговий аналіз наявності препаратів з групи ангіопротекторів на фармацевтичному ринку України;
- обґрунтувати етапи та узагальнити можливі підходи та напрямки проведення досліджень з наведенням сукупності прийомів і методів їх втілення у процесі розроблення комплексу фармацевтичних препаратів;
- теоретично та експериментально обґрунтувати вибір лікарської рослинної сировини з метою комплексного впливу на всі ланки патогенетичного процесу захворювань поверхнево розташованих судин;
- обґрунтувати науковий підхід до створення лікарських препаратів у формі складної настойки, капсул та гелю;
- провести комплекс технологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних, фармако-кінетичних та біологічних досліджень з метою обґрунтування оптимального складу фармацевтичних препаратів;
- розробити склад та технологію настойки, капсул та гелю, вивчити вплив допоміжних речовин на їх властивості;
- провести біофармацевтичні дослідження розроблених лікарських форм та розробити методики аналізу фармацевтичних препаратів;
- вивчити специфічну активність та біологічну нешкідливість запропонованих препаратів;
- вивчити терміни та умови зберігання, стабільність настойки, капсул та гелю з метою розроблення МКЯ.
- розробити технологічні промислові регламенти на виробництво настойки, капсул та гелю зі складною настойкою.

*Об'єкти дослідження.* Об'єктами дослідження є лікарська рослинна сировина (плоди гіркокаштана кінського, плоди софори японської, плоди вівса посівного, плоди горобини звичайної, листя ліщини звичайної, трава буркуну лікарського, трава чистотілу великого), маси для інкапсулювання, гелеві основи, настойка, капсули та гель зі складною настояю.

*Предмет дослідження.* Предметом дослідження є наукове обґрунтування методологічних підходів до розроблення складів і технології фармацевтичних препаратів на основі лікарської рослинної сировини у формі складної настойки, капсул та гелю для лікування варикозної хвороби вен.

*Методи дослідження.* При вирішенні поставлених у роботі завдань були використані такі технологічні, біофармацевтичні, фізико-хімічні та математичні методи:

- методи оцінки фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей твердих субстанцій (вологоміст, змочування, кристалографічні характеристики, плинність, насипна маса, пресованість, порізність, пористість та ін.);

- метод математичного планування експерименту (оптимізація складу настойки та капсул, умов екстрагування);

- потенціометричний метод визначення показника рН гелю;

- методи оцінки структурно-механічних властивостей (в'язкість, здатність до намазування, екструзійна здатність);

- термогравіметричний метод для визначення температурних параметрів технологічного процесу і вологості лікарської рослинної сировини;

- метод діалізу крізь напівпроникну мембрану для визначення осмотичної активності зразків гелю;

- хроматографічні методи для ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин;

- спектрофотометричний метод визначення суми БАР ЛРС та запропонованих препаратів;

- фармакопейні методи дослідження показників якості лікарської рослинної сировини, настойки, капсул і гелю (розпадання, розчинення, мікробіологічна чистота, однорідність, середня маса тощо).

Дослідження специфічної активності настойки, капсул і гелю проводили за методиками, рекомендованими Фармакологічним центром МОЗ України.

Обробку експериментальних даних проводили за допомогою методів математичної статистики згідно з вимогами ДФУ.

Застосування цих методів дозволило об'єктивно і повно оцінити показники якості розроблених фармацевтичних препаратів на підставі отриманих експериментальних і статистично оброблених даних.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше обґрунтовано науково-методичний підхід до створення фармацевтичних препаратів з ЛРС у формі настойки, капсул і гелю для лікування варикозної хвороби вен як взаємопов'язана сукупність використання методів математичного

планування експерименту, математичних моделей та сучасних інформаційних технологій.

Уперше теоретично та експериментально обґрунтовано склад та технологію складної настойки «Венотон», що містить комплекс БАР, вилучених із 7-ми видів ЛРС (плоди каштана, софори, вівса, горобини, трави чистотілу і буркуну, листя ліщини), відбір яких здійснено з урахуванням коефіцієнтів ефективності застосування ЛРС при лікуванні патології вен і в технології якої враховано вплив на її якість і повноту вилучення БАР таких важливих факторів, як ступінь подрібнення кожного виду сировини з урахуванням щільності та анатомічної будови, виду екстрагенту, часу і методу екстрагування та співвідношення сировини і екстрагенту. Створено математичну модель одночасного екстрагування багатокомпонентного рослинного комплексу.

Уперше теоретично та експериментально обґрунтовано склад та технологію капсул «Венотон-капс» з використанням складної настойки «Венотон» як діючої речовини. Проведено комплексне дослідження з вибору необхідних допоміжних речовин з урахуванням усіх технологічних факторів, які впливають на процес одержання маси для інкапсулювання та якість кінцевого продукту. Досліджена адсорбційна активність мікрокристалічної целюлози, силікатизованої мікрокристалічної целюлози, магнію карбонату основного і крохмалю картопляного до складної настойки та вплив низку допоміжних речовин на її рівень. Запропоновано математичну модель процесу сушіння гранул для інкапсулювання, яка дозволяє розраховувати кінетичні параметри сушіння аналітичним шляхом.

Уперше теоретично та експериментально обґрунтовано склад та технологію гелю зі складною настоякою «Венотон». У процесі технологічного дослідження обґрунтовано тип основи, вид гелеутворювача і нейтралізуючого агента. Експериментально встановлено та теоретично обґрунтовано залежність показників якості, структурно-механічних властивостей, осмотичної активності гелю від концентрації регуляторів в'язкості, наявності гідрофільних неводних розчинників і технологічних параметрів виробництва.

Визначені умови зберігання й терміни придатності розроблених фармацевтичних препаратів, які забезпечують їх стабільність упродовж задекларованих термінів.

Досліджено специфічну активність та біологічну нешкідливість розроблених препаратів.

Наукова новизна досліджень підтверджена патентом на винахід та 3-ма патентами України на корисні моделі.

**Практичне значення одержаних результатів.** На підставі комплексу фармако-технологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних та фармакологічних досліджень із залученням методів математичного планування експерименту обґрунтовано склад і розроблено оптимальну технологію складної настойки, капсул та гелю на її основі.

Розроблено математичну модель визначення оптимальних розмірів частинок рослинної сировини при сумісному екстрагуванні та умов екстрагування багатокомпонентного збору, яка може бути використана при опрацюванні технології екстракційних препаратів.

Розроблено математичну модель отримання маси для інкапсулювання з урахуванням абсорбуючої здатності допоміжних речовин, яка може бути використана при опрацюванні технології капсул з рідинними компонентами.

Розроблено методики контролю якості, технологічний регламент на виготовлення настоянки «Венотон». Запропоновано вид упаковки, визначено умови зберігання та встановлено термін придатності препарату. Настоянка «Венотон» пройшла реєстрацію у Державному фармакологічному центрі МОЗ України та випускається ВАТ «ХФЗ «Червона зірка» (реєстраційне посвідчення № UA/11668/01/01, Наказ МОЗ № 520 від 18.08.2011). Розроблені проекти МКЯ та проекти технологічних регламентів на капсули «Венотон-капс» і гель «Венотон», які апробовані в промислових умовах «ХФЗ «Червона зірка», м. Харків (акт упровадження від 14.04.2015). Розроблені технічні умови на препарати, за якими випускається гель «Венотон» як косметичний засіб, капсули «Венотон-капс» як біологічна домішка. Виробництво капсул «Венотон-капс» та гелю «Венотон», як лікарських препаратів внесено до перспективного плану розвитку ВАТ «ХФЗ «Червона зірка» на 2015 – 2017 рр. На основі даних експериментальних досліджень опубліковано інформаційний лист: «Розробка технології гелю з ангіопротекторною дією» (№ 92-2013). Технологія одержання гелю запроваджена у виробництво ТОВ Аптека №11 м. Харків (акт упровадження від 24.04.2015).

Результати наукових досліджень упроваджено у навчальний процес кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт упровадження від 19.09.2014 р.), кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (акт упровадження від 20.10.2014 р.), кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт упровадження від 10.11.2014 р.), кафедри технології лікарських форм Ташкентського фармацевтичного університету (акт упровадження від 6.10.2014 р.), кафедри військової фармації Української військово-медичної академії (акт упровадження від 15.10.2014 р.), кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського (акт упровадження від 16.10.2014 р.), кафедри аптечної технології ліків ім. Д. П. Сало Національного фармацевтичного університету від 26.03.2015 р.).

**Особистий внесок здобувача.** У комплексному дослідженні, над яким працював творчий колектив співавторів публікацій, особисто дисертантом отримані такі результати:

- проведений пошук та аналіз з подальшою інтерпретацією літературних даних за темою дисертаційної роботи;

- сформульована мета, окреслено коло завдань і методологічних шляхів їх вирішення, вибрані об'єкти і методи, спланована послідовність та обсяг експериментальних досліджень;

- розроблені алгоритми створення фармацевтичних препаратів для лікування варикозної хвороби вен з висвітленням застосованих методів та фактичних підходів для їх реалізації при розробленні різних лікарських форм;

- проведені маркетингові дослідження та обробка результатів аналізу ринку щодо асортименту ангіопротекторних засобів та доцільності розроблення нових фармацевтичних препаратів рослинного походження з урахуванням споживчих переваг для пацієнтів;

- визначений ступінь вживаності видів ЛРС у вітчизняних та іноземних фармацевтичних препаратах із зазначенням перспективних об'єктів для розроблення нових ліків;

- проведені експериментальні фізико-хімічні, фармако-технологічні дослідження рослинної сировини, дослідних зразків і розроблених фармацевтичних препаратів;

- теоретично й експериментально обґрунтовано склади та технології одержання препаратів з БАР рослинної сировини;

- проведені біофармацевтичні, фізико-хімічні та технологічні дослідження розроблених лікарських засобів;

- розроблені методики контролю якості та технологічні регламенти на виробництво складної настойки, капсул та гелю зі складною настоякою;

- оброблені, систематизовані та проаналізовані результати фізико-хімічних, фармако-технологічних, біофармацевтичних, фармако-кінетичних і біологічних досліджень.

Персональний внесок у всіх опублікованих зі співавторами працях (Рубан О.А., Ковалевська І.В., Трутаєв І.В., Кутова О.В., Пуляєв Д.С., Бондар О.В., Халавка М.В.) вказується за текстом дисертації, а також в авторефераті у списку фахових публікацій.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на: Всеросійській конференції студентів і аспірантів з міжнародною участю «Молодая фармация – потенциал будущего» (Санкт-Петербург, 2011 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих учених (Харків, 2012 р.), Міжнародній конференції студентів та молодих учених «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 2012 р.), XVI Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих учених (Тернопіль, 2012 р.), конференції «Достижения науки за последние годы. Новые наработки (Варшава, 2012 р), 9-ій Міжнародній практичній конференції «Динамиката на съвременната наука» (Софія, 2013 р.), IX Mezinarodni vedecko – prakticka conference «Aktualni vymozenosti vedy – 2013» - Dil 15. Lekarstvi. Chemie a chemicka technologie (Praha, 2013 р.), International Conference and Workshop «Plant – the source of research material» (Lublin, 2013 р.), II научно-практической конференции «Приоритеты фармации и стоматологии: от



теории к практике» (Алматы, 2013 р.), I-й Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії (Харків, 2014 р).

**Публікації.** За матеріалами дисертації одержано 1 патент на винахід, 3 патенти на корисну модель, опубліковано 25 статей (21 – у фахових виданнях), 8 тез доповідей, 1 інформаційний лист.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертація викладена на 343 сторінках машинопису, складається з вступу, шести розділів, висновків, 25 додатків, списку використаних джерел, що містить 268 найменувань, серед яких 143 іноземних. Робота ілюстрована 74 таблицями і 87 рисунками. Обсяг основного тексту – 269 сторінок.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У вступі дисертації наведено обґрунтування актуальності теми, сформульовано мету і завдання, визначено об'єкти і предмет дослідження, наукову новизну та практичну цінність отриманих результатів, подано відомості про впровадження й апробацію результатів роботи.

У першому розділі «СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕТІОПАТОГЕНЕЗУ ВАРИКОЗНОЇ ХВОРОБИ ВЕН ТА СТВОРЕННЯ РОСЛИННИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЇЇ ТЕРАПІЇ» проведений аналіз літературних джерел з питань розповсюдження, етіології, патогенезу і фармакотерапії варикозної хвороби вен та виявлені сучасні підходи до технології екстракційних препаратів, які є базовими при створенні комплексних засобів для лікування даної групи захворювань.

У другому розділі «ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДОЛОГІЇ СТВОРЕННЯ ТЕРАПЕВТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВАРИКОЗНОГО РОЗШИРЕННЯ ВЕН НА ОСНОВІ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ» на підставі маркетингового аналізу наявності ангіопротекторів на фармацевтичному ринку України та оцінки існуючих схем флеботропної терапії із застосуванням найбільш ефективних лікарських засобів («Детралекс», «Венорутон», «Гінкор-форте», «Ескузан», «Цикло 3 форт» та ін.), які є досить дорогою продукцією закордонних виробників, обґрунтована актуальність створення вітчизняних препаратів комплексної дії на основі БАР лікарських рослин, сировинна база яких є достатньою.

Наведено методологічний підхід з вибору складу та розроблення технології препаратів з активними компонентами лікарських рослин для лікування варикозної хвороби вен, який складається з трьох етапів: 1. Інформаційно-пошукового, 2. Дослідницького, 3. Визначення показників якості та фармакологічної ефективності. Перший етап складається з визначення потреби у препаратах зазначеного напрямку, яка обґрунтовується сумісно з клініцистами за результатами аналізу механізмів патологічного процесу даного захворювання, сучасних пріоритетних підходів до терапії даного захворювання за даними літератури та практичного досвіду. На

другому етапі визначаються основні підходи до визначення складу рослинного комплексу, складної настойки, капсул, гелю та обґрунтування раціональної технології препаратів, що розробляються. Третій етап присвячений фармацевтичному розробленню запропонованих фармацевтичних препаратів.

У розділі наведено характеристику об'єктів дослідження та обґрунтування загальної концепції й методів досліджень.

У третьому розділі «РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ НАСТОЙКИ «ВЕНОТОН» наведені результати щодо розроблення методичного підходу до побудови загального системного алгоритму встановлення оптимального складу настойки.

З метою обґрунтування складу рослинного комплексу для створення складної настойки було використано репрезентативну вибірку патологічних станів з урахуванням диференціації ознак різних форм захворювання в межах нозологічної групи. Враховувались знання етіології та патогенезу захворювання, складу біологічно активних речовин рослин, досвід їх використання в традиційній та народній медицині, протипоказання при їх застосуванні.

У процесі систематизованого відбору було визначено ступінь поширеності використання лікарської сировини при варикозній хворобі вен як при супутній фармакотерапії, так і окремо, характеристику типового профілю споживачів та враховані фактори, які відповідають за використання рослинних препаратів на різних стадіях захворювання, ідентифіковані найбільш вживані рослини, показання для використання та можливий вплив на перебіг хвороби.

На підставі проведеного всебічного аналізу значної кількості ЛРС з урахуванням хімічного складу біологічно активних речовин до складу рослинного комплексу для лікування варикозної хвороби вен включено 7 видів ЛРС, склад і властивості якої наведено в табл.1, що мають достатню сировинну базу в Україні.

Співвідношення компонентів у складі рослинного комплексу обґрунтовано за результатами клініко-економічної оцінки фармакотерапії на варикозну хворобу вен за допомогою методів інтегрованого аналізу, а також з урахуванням коефіцієнтів їх терапевтичної ефективності:

	%
Плоди гіркокаштана звичайного	40
Плоди софори японської	15
Плоди вівса посівного	15
Листя ліщини звичайної	10
Плоди горобини звичайної	10
Трава буркуну лікарського	5
Трава чистотілу великого	5

На наступному етапі досліджень було обґрунтовано вибір основних факторів, які впливають на повноту екстракції обраного рослинного

комплексу: ступінь подрібнення ЛРС, вид екстрагенту, час екстракції, співвідношення сировина-екстрагент та інші.

Таблиця 1

## Склад та властивості ЛРС, що входить до складу настойки

Сировина	Склад БАР	Терапевтична дія
Плоди гіркокаштана	Кумаринові глікозиди ескулін і фраксин, кверцетин, кемпферол, есцин, жирна олія, дубильні речовини, крохмаль.	Венотонізуюча, посилює кровоток у судинах, протизапальна, антитромботична.
Плоди софори	Значна кількість рутину, кемпферол-3-софорозидкверцетин та інші флавоноїди.	Капіляррозміцнююча, кровоспинна, гіпотензивна.
Плоди вівса	Крохмаль, білкові речовини, жирна олія, вітаміни групи В, Е, холін, стерини, стероїдні сапоніни, органічні кислоти, кумарини.	Протизапальна, жовчогінна, сечогінна, тонізуюча, імуностимулююча.
Листя ліщини	Дубильні речовини, флобафени, таніни, флавоноїди, алколоїди, вітамін С	Протизапальна, кровоспинна, сечогінна, антитромботична.
Плоди горобини	Фенольні сполуки (катехіни, антоціани, флавоноли), каротин, фолієва кислота, вітаміни С, К, Е, органічні кислоти тощо.	Кровоспинна, сечогінна, протисклеротична, судинорозширювальна, регулює сольовий обмін, гіпотензивна, загальнозміцнювальна.
Трава буркуну	Кумарини, флавоноїди, мелілотин, кумарова і мелілотова кислота, мелілотозид, похідні пурину, жироподібні речовини, білок, ефірна олія.	Протизапальна, спазмолітична, анальгетична, седативна, поліпшує реологічні властивості крові.
Трава чистотілу	Алкалоїди, органічні кислоти, ефірна олія, сапоніни, вітамін С, каротин, флавоноїди, дубильні речовини, хелідонова кислота.	Жовчогінна, спазмолітична, болезаспокійлива, протизапальна, сечогінна, репаративна.

Для вилучення БАР з ЛРС застосовуються різні екстрагенти, які підрозділяють залежно від в'язкості, температури кипіння, складу та міри полярності. В ході досліджень було визначено ступінь фільності поверхні частинок ЛРС. Отримані дані свідчать, що показники ступеня гідрофільності листя ліщини, трави буркуну та чистотілу практично не змінюються залежно від ступеня подрібнення. Цей факт можна пояснити малою товщиною листової пластинки, зменшення подрібненості якої незначно змінює загальну питому поверхню сировини, що проявляється в показниках гідрофільності. Ступінь гідрофільності плодів, навпаки, залежить від розміру частинок. При збільшенні розміру їх поверхня набуває гідрофобних властивостей. Вплив механічної дії на більш твердий рослинний матеріал призводить до порушення характерної клітинної будови і утворення наскрізних пор, що пояснює підвищення проникності оболонок ЛРС для екстрагенту та

збільшення змочування. У зв'язку з цим доцільно використовувати як екстрагент водно-етанольні суміші.

Мікроелементний гомеостаз людини може порушуватися при недостатньому надходженні есенціальних елементів або надмірному надходженні в організм токсичних речовин. Мінеральні речовини, накопичуючись у лікарських рослинах, посилюють терапевтичний ефект фітопрепаратів, оскільки перебувають у найбільш доступній до засвоєння формі. Тому нами було досліджено елементний склад лікарської рослинної сировини, яка входить до складу збору на базі ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України з використанням атомно-емісійного спектрографічного методу з фотографічною реєстрацією.

Результати дослідження дозволяють стверджувати про наявність у ЛРС та зборі таких макроелементів, як Ca, Fe, Na; мікроелементів, які представлені біогенними (Co, Zn та ін.), токсичними (Pb, Sr та ін.) елементами. Отримані результати також свідчать про мінімальну кількість або сліди токсичних елементів у сировині (свинцю, миш'яку, олова, ртуті, стронцію та ін.), що свідчить про його достатню екологічну чистоту.

Крім кількісних показників, важливе значення має співвідношення у ЛРС таких елементів, як магній, кальцій, натрій, калій, залізо, фосфор, марганець. Саме ці елементи відіграють важливу роль у регуляції венозного тону, реологічних характеристик крові, тому було визначено параметри їх співвідношення (табл. 2).

*Таблиця 2*

Співвідношення концентрацій життєво необхідних елементів у зборі

Параметр, $\gamma$	$\frac{[Mg]}{[Ca]}$	$\frac{[Na]}{[K]}$	$\frac{[Fe]}{[Mn]}$	$\frac{[Mo]}{[Cu]}$	$\frac{[Ca]}{[K]}$	$\frac{[P]}{[Ca]}$
	Значення, ум. од.	0,40	0,19	0,04	0,19	0,25

Отримані дані свідчать про можливу ангіопротекторну активність збору за патогенетичним механізмом дії: активацію тромбоцитів, зменшення судом, судинної деградації. Співвідношення кальцію та магнію не перевищує 0,5, що дозволяє підтримувати в нормі концентрацію магнію, а це в свою чергу підтримує природну продукцію простагліну клітинами ендотелію, зменшує активацію тромбоцитів, збільшує екскрецію циклічної гуанозинмонофосфорної кислоти, яка має виражений судинорозширювальний ефект і нормалізує обмін кальцію між клітинами, знімаючи судоми. Також спостерігається низький рівень вмісту міді та молібдену, що дозволяє речовинам флавоноїдного походження повноцінно впливати на тонус венозної стінки (баланс рутину та гесперидину). Кількісний вміст Cu дозволяє зробити висновок про протизапальну активність. Співвідношення натрію й калію коливається залежно від виду рослини та в зборі становить близько 0,2, що відповідає необхідному параметру їх сумісної наявності.

Для визначення вологовмісту ЛРС був використаний метод дериватографії, який дозволяє одночасно реєструвати і кількісно оцінювати

процеси, що протікають при постійному підвищенні температури, та уникнути їх впливу при остаточному визначенні вологи в ЛРС.

За кривими зміни маси можна простежити за перебігом фізико-хімічних процесів у кожному виді ЛРС. Дані втрати маси лікарською рослинною сировиною, що входить до складу збору, наведені на рис.1.

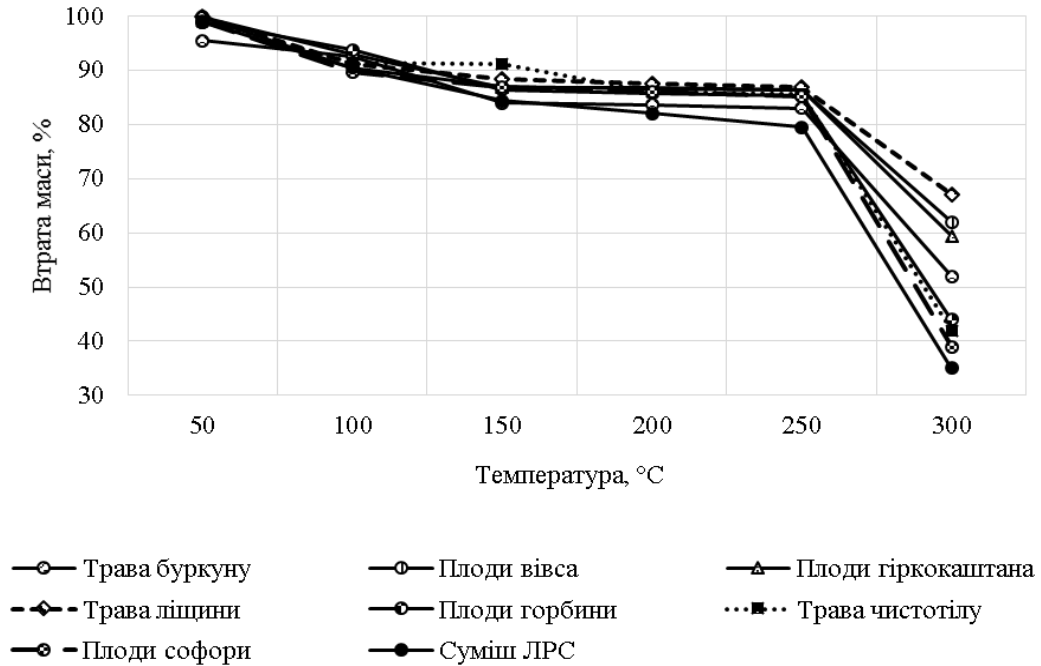


Рис. 1. Залежність втрати маси ЛРС від температури

Результати, отримані при аналізі кривих втрати маси, свідчать, що температура усунення фізично зв'язаної вологи індивідуальна для кожного виду сировини та залежить від її анатомо-морфологічної структури і хімічного складу та коливається в межах від 100°C до 125°C. Найвища температура спостерігається у зразків плодів гіркокаштана та плодів вівса. Найменша – у плодів софори – 100°C.

Одержані результати можуть бути використані при розробленні екстракційних препаратів з багатокомпонентних сумішей лікарської рослинної сировини для визначення оптимальної температури сушіння без втрати біологічно активних речовин.

Для визначення критеріїв процесу екстракції ЛРС було вивчено основні її параметри – розмір частинок, ступінь подрібнення, вологість, якісний та кількісний склад біологічно активних речовин (БАР), вміст екстрактивних речовин (ЕР). Для встановлення параметрів кількісного оцінювання повноти виснаження та ступеня екстрагування кожного виду ЛРС було запропоновано визначення коефіцієнту повноти виснаження (В) (табл. 3). Отримані дані свідчать, що екстрактивні речовини екстрагуються швидше ніж діючі в плодах гіркокаштана, софори, листя ліщини, трави буркуну та чистотілу.

Високе значення розрахованого коефіцієнту В у плодах горобини та вівса свідчить, що екстрагування сировини відбувається не до повного

виснаження. Такі розбіжності можна пояснити структурою рослинної тканини. При ірраціональному розмірі частинок і способі подрібнення в сировині може бути затиснуто понад 50% повітря за рахунок утворення глухокінцевих пор.

Таблиця 3

Біологічно активні та екстрактивні речовини, що вилучаються з ЛРС

Назва ЛРС	ЕР, %	Флавоноїди, %*	ПФС, %	В	Вологість, %
Плоди гіркокаштана	30,72±0,13	0,13±0,01	0,90±0,01	0,62	7,39±0,06
Плоди софори	17,38±0,42	5,90±0,07	1,75±0,02	0,54	4,81±0,05
Плоди горобини	12,92±0,64	0,08±0,01	1,70±0,02	1,71	7,52±0,04
Плоди вівса	5,14±0,12	0,22±0,01	0,10±0,01	4,8	6,51±0,03
Листя ліщини	35,44±0,82	2,54±0,05	7,71±0,06	0,83	3,86±0,02
Трава буркуну	27,98±0,19	1,59±0,25	3,64±0,03	0,36	3,78±0,02
Трава чистотілу	28,31±0,34	0,57±0,01	7,64±0,11	0,83	3,26±0,02

Примітка: Р=95%, n=5, \* - у перерахунку на кверцетин.

Це, у свою чергу, може призвести до різного часу проникнення екстрагенту в сировину, неповного виснаження сировини при екстрагуванні та низької ефективності процесу. Одержані дані дозволили стверджувати про необхідність проведення досліджень з визначення оптимальних умов екстрагування збору.

Для визначення оптимальної концентрації етанолу, часу екстрагування та співвідношення сировини до екстрагенту було застосовано метод математичного планування експерименту з використанням трифакторного плану. План експерименту будували з використанням методу найменших квадратів (МНК) у програмі MathCad. Для повного факторного експерименту необхідно було провести кількість дослідів, що дорівнює  $2^3$ . Умови екстрагування повинні задовольняти кільком показникам одночасно, які ґрунтувалися на експериментальних даних:

- вміст етанолу  $40 \leq x_1 \leq 70$ ,
- час екстрагування  $24 \leq x_2 \leq 48$ ,
- співвідношення сировина:екстрагент  $0,1 \leq x_3 \leq 0,2$ . Перелік факторів та їх рівні наведені в табл. 4.

Таблиця 4

Фактори та їх рівні, які вивчалися при встановленні оптимальних умов екстрагування

Фактори	Інтервал варіювання	Рівні факторів		
		Нижній (-)	Основний(0)	Верхній (+)
Концентрація етанолу, %	15	40	55	70
Час екстрагування, год	12	24	36	48
Співвідношення	0,05	0,1	0,15	0,2

При наявності значного числа експериментальних точок дискретно задану функцію найчастіше доцільно згладжувати многочленом, коефіцієнти якого знаходять за допомогою мінімізації відхилення, яке згладжує функції від заданих точок у певному середньоінтегральному сенсі. Для трифакторного експерименту раціонально вирахувати лінійні ефекти та ефекти взаємодії. У цьому випадку можна побудувати модель:

$$y(x_1, x_2, x_3) = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + a_4x_1x_2 + a_5x_1x_3 + a_6x_2x_3 + a_7x_1x_2x_3,$$

де  $a_0 - a_7$  – регресійні коефіцієнти,  $x_i$  – змінні.

Для розрахунку коефіцієнтів цієї моделі використовували результати дослідів, які наведені в таблиці 5.

Таблиця 5

Матриця повного факторного експерименту  $2^3$ 

	$X_1$	$X_2$	$X_3$	$Y_1$	$Y_2$	$Y_3$	$Y_4$	$Y_5$	$Y_6$	$Y_7$
1	+ /70	+ /48	+ /0,2	0,049	1,46	1,3642	6,42	0,8436	68,42	1,02
2	- /40	+ /48	+ /0,2	0,092	2,10	1,3576	6,01	0,9602	38,42	2,35
3	+ /70	- /24	+ /0,2	0,049	1,38	1,3639	6,26	0,8434	69,88	0,93
4	- /40	- /24	+ /0,2	0,092	2,11	1,3576	6,04	0,9576	39,08	2,35
5	+ /70	+ /48	- /0,1	0,054	1,7	1,3642	6,04	0,8447	68,42	2,40
6	+ /70	- /24	- /0,1	0,054	2,0	1,3646	6,02	0,8440	69,88	2,43
7	- /40	+ /48	- /0,1	0,11	2,1	1,3576	6,01	0,9602	38,42	3,64
8	- /40	- /24	- /0,1	0,11	2,11	1,3576	6,04	0,9576	39,08	3,65

Примітки:  $y_1$  – вміст флавоноїдів, %;  $y_2$  – сухий залишок, %;  $y_3$  – показник заломлення;  $y_4$  – рН;  $y_5$  – відносна густина;  $y_6$  – вміст етанолу, %;  $y_7$  – вміст есцину, %.

Для визначення середньої величини одного фактору як функції іншого були отримані рівняння регресії, наведені в таблиці 6.

Таблиця 6

Рівняння регресії

Показник	$Y=f(x_1, x_2, x_3)$
$Y_1$	$y_1(x_1, x_2, x_3) = 0,184 - 0,00165 \cdot x_1 - 0,000000001499 \cdot x_2 - 0,115 \cdot x_3$
$Y_2$	$y_2(x_1, x_2, x_3) = 3,144 - 0,016 \cdot x_1 + 0,0025 \cdot x_2 - 2,15 \cdot x_3$
$Y_3$	$y_3(x_1, x_2, x_3) = 1,349 - 0,0002208x_1 - 0,000001042x_2 - 0,00175x_3$
$Y_4$	$y_4(x_1, x_2, x_3) = 5,534 - 0,005333x_1 - 0,00125x_2 - 1,55x_3$
$Y_5$	$y_5(x_1, x_2, x_3) = 1,111 - 0,003832x_1 - 0,00006354x_2 - 0,00425x_3$
$Y_6$	$y_6(x_1, x_2, x_3) = -0,027 + 1,009x_1 - 0,039x_2 - 1,25x_3$
$Y_7$	$y_7(x_1, x_2, x_3) = 0,6767 - 0,0043x_1 + 0,00005208x_2 - 1,3675x_3$

Згідно з отриманими рівняннями, можна зробити висновок, що взаємодія між факторами відсутня. Перевірка адекватності отриманих рівнянь показала придатність отриманої моделі. Величина помилки була обчислена за допомогою критерію Фішера та склала 1,5 %.

Поведінку досліджуваної системи з математичної точки зору можна оцінити чотиримірною вектор-функцією  $R(x_1, x_2, x_3) = f(y_1(x_1, x_2, x_3), y_2(x_1, x_2, x_3), y_3(x_1, x_2, x_3), y_4(x_1, x_2, x_3), y_5(x_1, x_2, x_3), y_6(x_1, x_2, x_3), y_7(x_1, x_2, x_3))$ .

Система одержаних рівнянь разом з накладеними обмеженнями має область рішень, з якої необхідно вибрати оптимальні значення. Ці значення повинні наближати фізико-хімічні показники до бажаних параметрів. За нашим припущенням рішення можливо знайти, виходячи з умови, що сума квадратів відхилення кожного показника від заданого значення буде мінімальною.

Таким чином, при мінімізації вектор-функції були отримані оптимальні значення показників для неподрібненої сировини:

- повнота виснажування рослинного матеріалу забезпечується екстракцією 40% етанолом ( $X_1$ );
- оптимальний час отримання витяжки складає 24 години ( $X_2$ );
- при співвідношенні екстрагенту до сировини 1:10 показники вмісту БАР та сухого залишку є максимальними ( $X_3$ ).

Для кожного виду рослинного матеріалу оптимальний ступень подрібнення та його характер залежить від анатомічної будови. Подрібненість сировини з одного боку може поліпшити повноту витягання, з другого – ускладнювати процес очищення. Також у випадку екстрагування плодів дозволяє скоротити час на проникнення розчинника крізь клітинну оболонку. Бажано, щоб досягнення рівноважної концентрації БАР для всіх видів лікарської рослинної сировини відбувалось одночасно.

Тому визначення методичного підходу до корегування розміру частинок різного виду сировини при сумісному екстрагуванні є актуальним завданням нашого дослідження та фармацевтичної технології взагалі.

Основним критерієм, якому повинна відповідати суміш лікарських рослин, є максимальний вміст екстрактивних речовин при мінімальному вмісті баластних. Для визначення часу досягнення рівноважної концентрації всіх складових настійки проведено визначення впливу розміру часток кожного виду сировини на процес екстракції. В експерименті досліджувалися рослини, які входять до складу збору; як екстрагент використовували 40% етанол, обраний за даними попередніх досліджень. У дослідах вивчали динаміку екстракції сировини з розміром частинок 1, 3, 5, 7 мм. Оцінку результатів проводили за виходом екстрактивних ( $Y_1$ ) та баластних речовин ( $Y_2$ ) при різному співвідношенні сировини і екстрагенту та часу екстрагування. Математична обробка даних проводилася методом найменших квадратів за допомогою програми MathCad.

Одержані рівняння регресії наведені в таблиці 7.

Таблиця 7

Рівняння регресії в натуральному масштабі

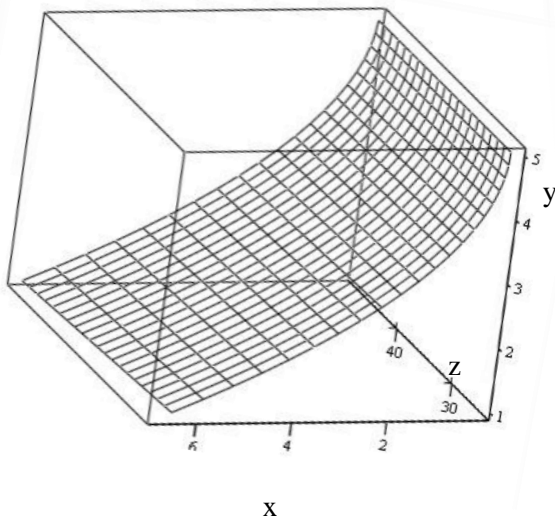
Плоди гіркокаштана	$y_1(d, t) = 35,46 - 2,04d - 0,000000000146t + 0,0000000000375dt$ $y_2(d, t) = 53,35 - 8,25d - 0,038t + 0,00000000006793dt$
Плоди софори	$y_1(d, t) = 35,46 - 2,04d - 0,000000000146t + 0,0000000000375dt$ $y_2(d, t) = 53,35 - 8,25d - 0,038t + 0,00000000006793dt$
Плоди горобини	$y_1(d) = 41,85 - 6,25d$ / $y_2(d, t) = 29,575 - 4,775d - 0,52t + 0,001042dt$
Плоди вівса	$y_1(d) = 22,575 - 1,275d$ / $y_2(d, t) = 17,4 - 2,5d - 0,029t$
Листя ліщини	$y_1(d, t) = 13,61 - 0,31 d$ / $y_2(d, t) = 18,375 - 3,075d - 0,025t$
Трава буркуну	$y_1(d) = 8,975 - 0,125 d$ / $y_2(d, t) = 7,45 - 1,25d$
Трава чистотілу	$y_1(d, t) = 10,875 - 0,275d$ / $y_2(d, t) = 8,925 - 0,825d$



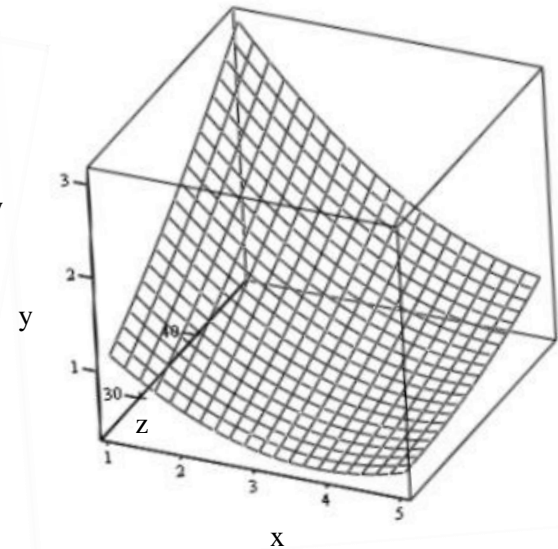
За отриманими рівняннями можна зробити висновок, що є взаємодія між факторами для зразків плодів гіркокаштана, софори, вівса.

Про придатність моделі можна стверджувати після її перевірки на адекватність. Як показали розрахунки, отримана лінійна модель  $y_1(x_1, x_2) = 26 - 1,5x_2$  дає помилку 0,2%.

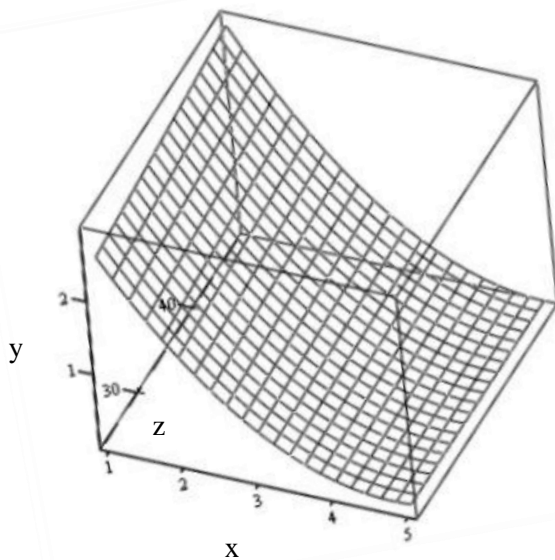
За допомогою отриманої моделі були визначені робочі діапазони розмірів частинок ЛРС, при яких спостерігається мінімізація вмісту баластних речовин при максимальному виході екстрактивних речовин. Області рішень рівнянь  $y_i = f(d, t)$  з урахуванням існуючих обмежень наведені на рис. 2.



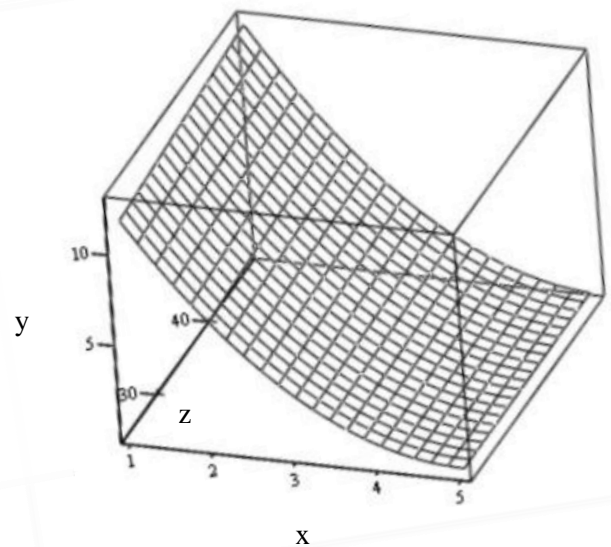
плоди гіркокаштана  
та софори



плоди горобини



плоди вівса



листя ліщина

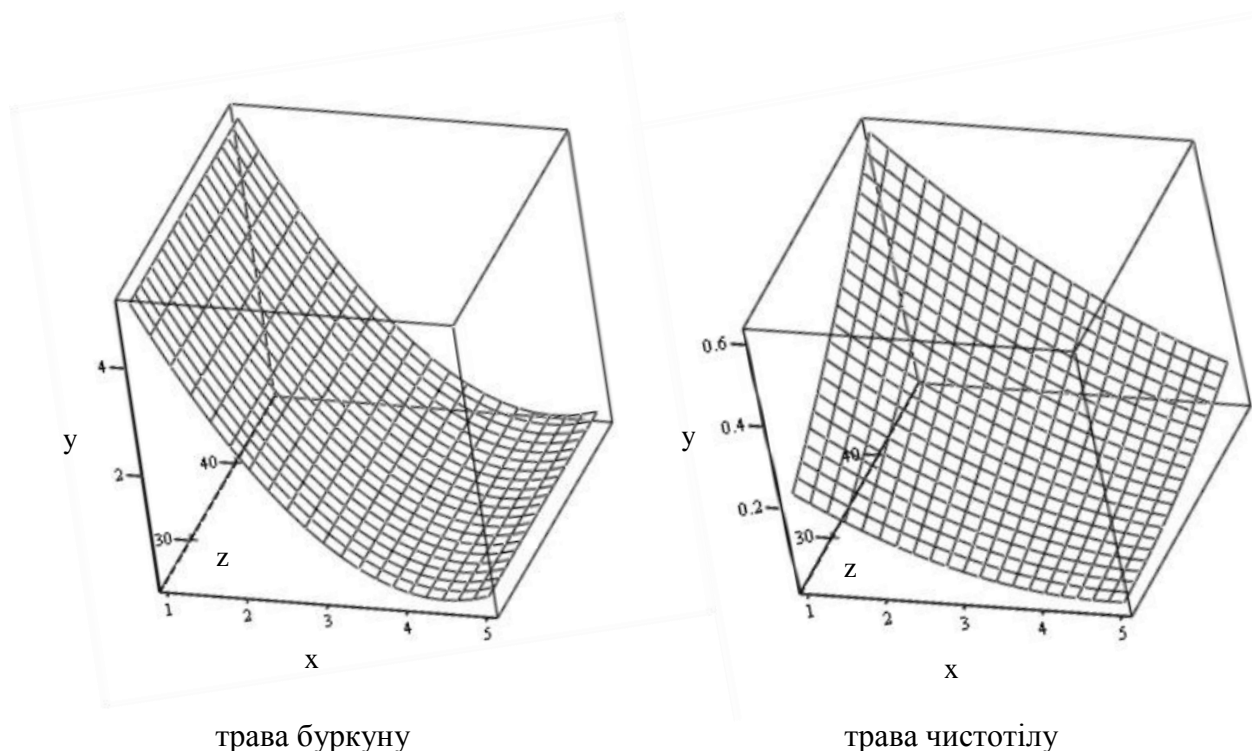


Рис. 2. Вигляд вектор-функції  $R$  кожного виду сировини, де ось  $x$  – діаметр частинок ЛРС (мм), ось  $y$  – значення векторної функції  $R=f(y_1(x_1, x_2), y_2(x_1, x_2))$ , ось  $z$  – концентрація спиртового розчину, г / л

Одержане рішення вектор-функції за умови, що сума квадратів відхилення показників від бажаних значень повинна бути мінімальною, забезпечує максимальне наближення кожного з них до оптимальних значень: значення  $x_1$  та  $x_2$ , які відповідають мінімуму функції  $R(x_1, x_2)$ , є оптимальним рішенням, що погіршує кожний окремий відгук, але це погіршення розподіляється по всій множині відгуків  $y_i(x_1, x_2)$  і є мінімально можливим.

У результаті проведених обчислень, які проводилися за допомогою математичного пакета MathCad, підтверджено, що оптимальний час екстракції складає 24 години, а розрахований розмір частинок для кожного виду сировини складає: плоди гіркокаштана – 4,965 ( $\approx 5,0$ ) мм, плоди софори – 4,965 ( $\approx 5,0$ ) мм, плоди горобини – 3,799 ( $\approx 4,0$ ) мм, плоди вівса – 4,761 ( $\approx 5,0$ ) мм, листя ліщини – 4,997 ( $\approx 5,0$ ) мм, трава буркуну – 4,438 мм ( $\approx 4,0$ ), трава чистотілу – 4,824 мм ( $\approx 5,0$ ).

На підставі проведених технологічних та фізико-хімічних досліджень було розроблено технологічну схему виробництва настоянки «Венотон» (рис.3).

Для визначення методів стандартизації препарату як у процесі виготовлення, так і в процесі зберігання, а також з метою створення МКЯ на препарат під назвою «Венотон» були розроблені методики його ідентифікації та кількісного аналізу.

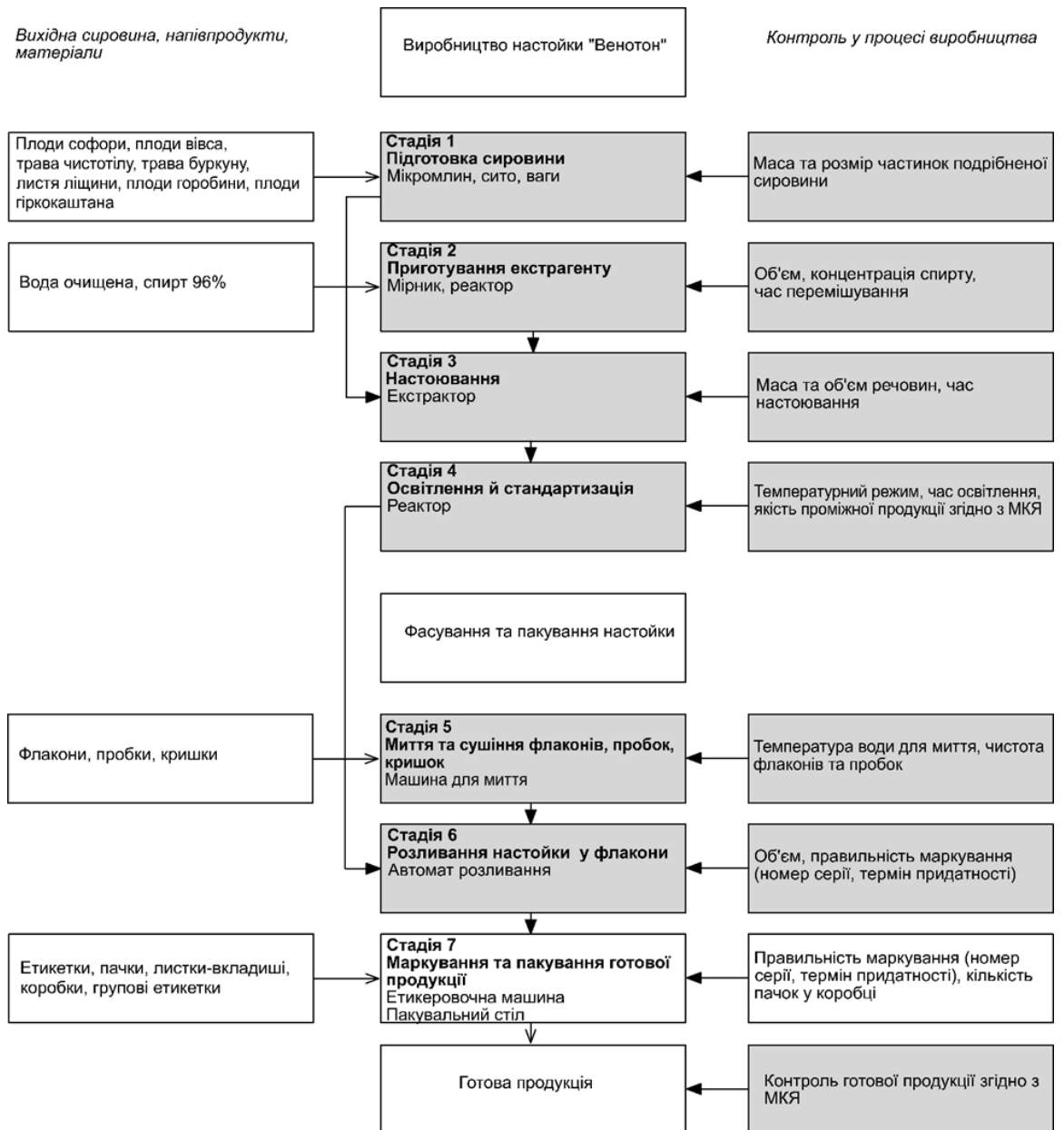


Рис. 3. Технологічна схема виробництва настойки «Венотон»

Розроблення методик контролю якості настойки проводилося на базі науково-дослідної лабораторії ВАТ «ХФЗ «Червона зірка» та за участю к.фарм.н., доцента НФаУ В. О. Грудько.

Одержана складна настойка «Венотон» являє собою прозору рідину зеленого кольору з приємним специфічним запахом ЛРС, яка була використана для її виготовлення. Якісними реакціями у її складі виявлені флавоноїди, поліфенольні сполуки, тритерпенові сапоніни, амінокислоти та ін. Основними БАР, які відповідають за фармакологічну активність даної настойки, є флавоноїди, поліфенольні сполуки, тритерпенові сапоніни – есцин та амінокислоти, які й були взяті за основу при розробленні методик якісного та кількісного аналізу даного лікарського препарату. Для якісного визначення БАР та допоміжних і супутніх речовин у складі настойки було застосовано кольорові реакції та тонкошарова хроматографія.

Для кількісного визначення БАР настойки було опрацьовано методики спектрофотометричного визначення флавоноїдів (при 430 нм, у перерахунку на кверцетин), титриметричного визначення суми поліфенольних сполук та хроматографічного (у тонкому шарі сорбенту) визначення есцину.

З метою стандартизації настойки «Венотон» були використані такі показники якості згідно з ДФУ: опис, ідентифікація, наявність важких металів, вміст етанолу, сухий залишок, об'єм вмісту флакону, кількісне визначення, мікробіологічна чистота.

При визначенні стабільності настойки «Венотон» дослідні зразки (5 серій) були закладені на зберігання при двох температурах (8 – 15 °С, і 15 – 25 °С). Експериментальні дані свідчать, що дослідні серії зберігають стабільність з урахуванням усіх досліджуваних показників протягом 27 місяців, що дозволяє встановити термін придатності 2 роки.

**У четвертому розділі «НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КАПСУЛ «ВЕНОТОН-КАПС»** наведені результати щодо розроблення складу та технології капсул «Венотон-капс».

Застосування фармацевтичних препаратів, що містять у своєму складі спирт етиловий, обмежено через його фармакологічні неіндиферентності й неможливість застосування при лікуванні вагітних та пацієнтів, які мають алкогольну залежність. У зв'язку з цим, актуальним є створення капсульованої форми «Венотон-капс», що містить комплекс БАР складної настойки «Венотон». Капсули мають низку переваг. У першу чергу, це гарні споживчі властивості, точність дозування, стабільність при зберіганні.

При отриманні маси для інкапсулювання зі складною настоякою важливу роль відіграють допоміжні речовини. Застосування допоміжних речовин істотно впливає на структурно-механічні показники маси та умови проведення технологічного процесу.

Серед допоміжних речовин необхідно було обрати такі, які б мали велику питому поверхню. Тому були обрані крохмаль картопляний, силікатизована мікрокристалічна целюлоза (ProSolv), МКЦ, магнію карбонат основний, тому що вони мають оптимальний розмір пор, механічну і хімічну стійкість, зернисту або волокнисту структуру, що забезпечує велику питому поверхню. У зв'язку з тим, що метою нашої роботи було розроблення складу капсул зі складною настоякою, були проведені дослідження з визначення поглинання зразками обраних допоміжних речовин настойки. Результати досліджень наведені на рисунку 4.

Результати дослідження свідчать, що зразки МКЦ та силікатизованої целюлози мають приблизно однакові граничні значення вологоутримання, що дорівнюють 290 % та 320 % відповідно. Найменший ступінь утримання настойки має крохмаль картопляний. Магнію карбонат основний сорбує 85 % вологи. Таким чином, для подальших досліджень були обрані МКЦ та ProSolv.

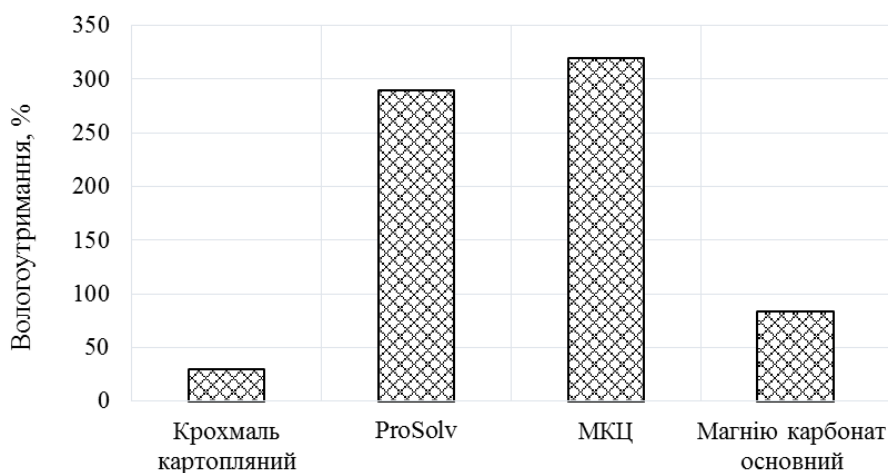


Рис. 4. Ступінь вологоутримання зразками допоміжних речовин

Наступним етапом було визначення ступеня та кінетики набрякання допоміжних речовин. Як видно з рис. 5, набрякання зразків целюлози відбувається досить швидко і завершується в перші хвилини. При цьому значення ступеня набрякання мікрокристалічної целюлози значно вище, ніж у ProSolv. При витримці цих зразків у рідинному середовищі відбувається процес десорбції міжфазної рідини впродовж 10-12 хв зі зменшенням об'єму субстанції. Зі встановленням рівноваги між процесами сорбції й десорбції значення ступеня набрякання залишаються постійними, що підтверджується кінетичними кривими набрякання зразка з похідними целюлози.

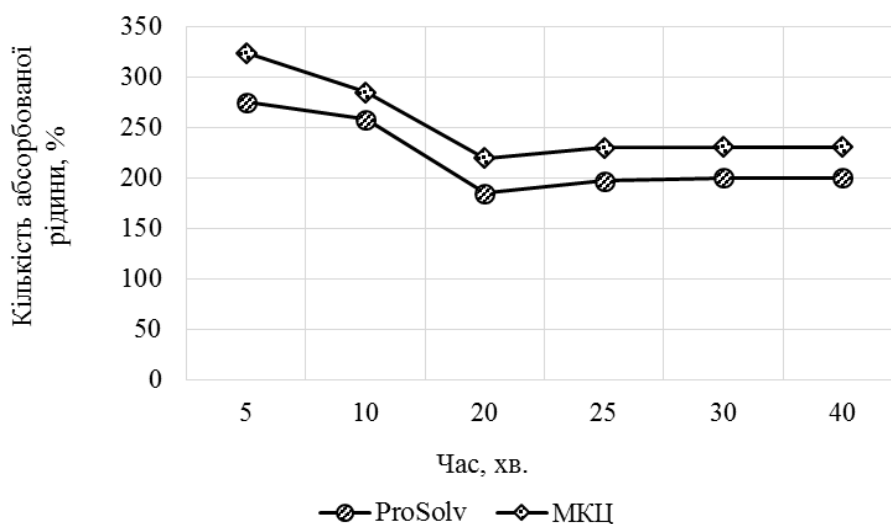


Рис. 5. Кінетичні криві набрякання зразків похідних целюлози

ProSolv має відносно низьку швидкість і час граничного значення набрякання та вологоутримання в порівнянні з МКЦ, що пояснюється її структурними особливостями.

Таким чином, для подальших досліджень було обрано МКЦ.

У даний час для розроблення кількісного складу фармацевтичних препаратів широко використовується регресійний аналіз.

Для визначення оптимального складу капсул застосовували метод математичного планування з використанням пакету MathCad. Відгуками стали показники розпадання, стирання та плинності зразків маси для інкапсулювання.

На підставі проведених досліджень за сумою показників фізико-хімічних та технологічних властивостей для подальших досліджень було обрано мікрокристалічну целюлозу, яка має виражену поглинаючу здатність, задовільну пористість, монодисперсний склад, що буде сприяти одержанню капсул зі складною настояю «Венотон» належної якості.

Для виявлення емпіричної залежності технологічних показників маси для інкапсулювання від кількісного складу настояки було проведено математичне планування експерименту щодо визначення кількісного вмісту настояки у складі капсул. Дослідження проводилися з урахуванням терапевтичної дози рослинного комплексу та вмісту капсули.

Масу для інкапсулювання виготовляли методом вологого гранулювання комплексу допоміжних речовин зволжених складною настояю «Венотон» шляхом продавлювання крізь перфоровану пластину з розміром отворів 1 мм. Настояку вводили в кількості 100, 200, 300 % ( $d_i, a$ ). Фактори та їх рівні, які вивчалися при оптимізації складу грануляту, наведені в таблиці 8.

Таблиця 8

Фактори та їх рівні, що вивчалися

Фактори	Рівні факторів
A – наповнювачі	$a_1$ МКЦ
D – співвідношення наповнювача до настояки	$d_1 - 1$ $d_2 - 0,5$ $d_3 - 0,33$

Матриця планування експерименту та результати дослідження гранул наведені в таблиці 9.

Таблиця 9

План експерименту щодо вивчення впливу кількості настояки на властивості грануляту

№	D	$y_1$	$y_2$	$y_3$	$y_4$	$y_5$
1	$d_1$	6,7	0,69	121	78	1,06
2	$d_2$	8,1	0,54	184	95	0,87
3	$d_3$	9,5	0,48	368	99	0,47

Примітки:  $y_1$  – плинність, г/с;  $y_2$  – насипна густина, г/мл;  $y_3$  – час розпадання, с;  $y_4$  – однорідність розміру гранул, %;  $y_5$  – міцність на стирання гранул, %.

Для натурального масштабу коефіцієнти розраховувались за допомогою методу найменших квадратів з використанням математичного пакету MathCad. Одержані рівняння регресії наведено в таблиці 10.

## Рівняння регресії в натуральному масштабі

Відгук	Рівняння регресії
Плинність, г/с	$y_1(d)=13,556 - 14,969 \cdot a + 0,81 \cdot a_2$
Насипна густина, г/мл	$y_2(d)=0,35+0,419 \cdot a - 0,079 \cdot a_2$
Час розпадання, с	$y_3(d)=960,7 - 2267 \cdot a + 1427 \cdot a_2$
Однорідність, %	$y_4(d)=104,1 - 10,558 \cdot a - 15,628 \cdot a_2$
Стиранність, %	$y_5(d)= -0,792 + 4,8 \cdot a - 2,9 \cdot a_2$

За отриманими рівняннями можна зробити висновок, що взаємодія між факторами відсутня. Результати перевірки адекватності одержаних рівнянь показали їх придатність.

Для встановлення необхідного співвідношення настойки та наповнювача (d) нами була отримана область необхідних значень d, у межах якої виконуються вимоги за заданими фармако-технологічними показниками (рис. 6)

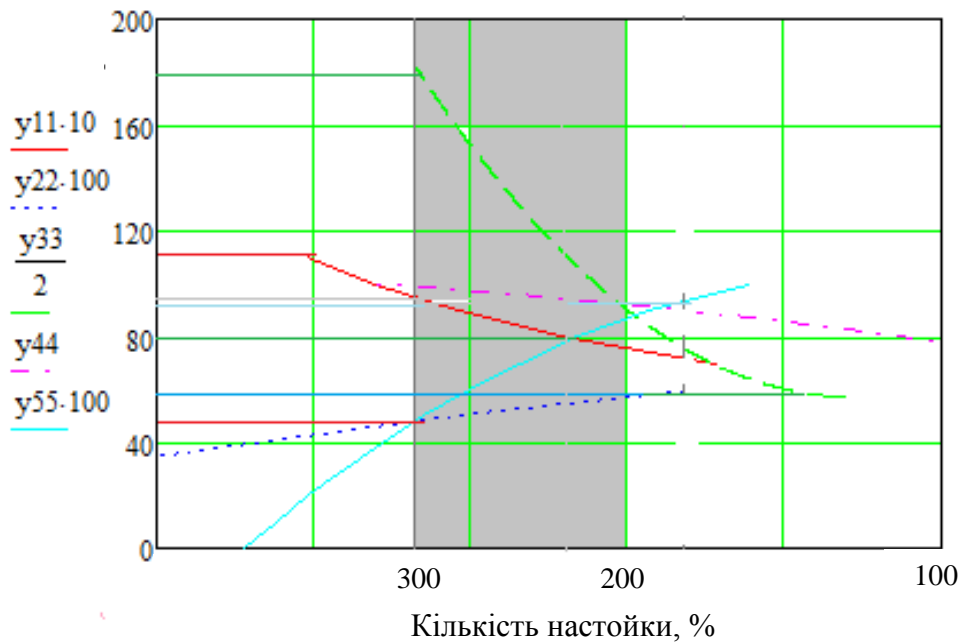


Рис. 6. Область необхідних значень фармако-технологічних показників для встановлення оптимального співвідношення настойка:наповнювач, де  $y_{11-10}$  – плинність, г/с,  $y_{22-100}$  – насипна густина, г/мл,  $y_{33}/2$  – розпадання, с,  $y_{44}$  – однорідність за розміром, %,  $y_{55} \cdot 100$  – міцність на стирання, %

Як видно з даних, наведених на рисунку, необхідні значення перебувають в інтервалі співвідношення настойки 0,35 до 0,60. Одержане при цьому рішення забезпечує максимальне наближення критеріїв якості до своїх бажаних значень.

Для забезпечення введення терапевтичної дози необхідно було оптимізувати склад допоміжних речовин, щоб покращити вологоутримання грануляту. Для цього нами було проведено математичне планування

експерименту з метою встановлення кількісного і якісного складу додаткових допоміжних речовин, що можуть впливати на збільшення вмісту складної настойки у складі грануляту. Для цього до складу гранул був уведений магнію алюмосилікат (Neusilin) у кількості 10 % від вмісту МКЦ. Неусилін є багатофункціональним наповнювачем, який використовується при прямому пресуванні та вологій грануляції як зв'язуючий агент, дезінтегрант, для покращання плинності порошків. Було виготовлено зразки маси для інкапсулювання (з ГПМЦ та ПВП) із вмістом настойки 100, 200, 300 %.

Згідно з загальним методологічним підходом до розроблення лікарського препарату вибір кількісного складу повинен ґрунтуватися на певних критичних діапазонах вмісту його складових, що робить можливим упровадження розробки у виробництво. З цією метою були встановлені кількісні межі для компонентів суміші для гранулювання за даними літератури:

- наповнювач – від 60 – 80 % мас., МКЦ;
- допоміжні речовини: неусилін – від 5 до 15 % мас., ГПМЦ та ПВП – від 15 до 25 % мас.

Таблиця 11

План експерименту

Відгук 1	Фактор 1		Відгук 2	Фактор 2	
$Y_1$	$a_1$	$a_2$	$Y_1$	$a_1$	$a_3$
303	15	22,5	368	5	22,5
270	5	22,5	320	5	22,5
298	15	12,5	350	15	12,5
263	5	12,5	315	5	12,5

$y_1$  – кількість настойки, %,  $a_1$  – вміст неусиліну, %,  $a_2$  – вміст ГПМЦ, %,  $a_3$  – вміст ПВП, %.

За результатами двофакторного експерименту були одержані рівняння регресії, які наведені в таблиці 12.

Таблиця 12

Рівняння регресії в натуральному масштабі

Відгук	Рівняння регресії	Помилка
Утримання рідини, %	$y_1(a_1, a_2) = 299,375 + 1,875 \cdot a_1 - 0,15 \cdot a_2 + 0,13 \cdot a_1 \cdot a_2$	0,11
	$y_2(a_1, a_2) = 235,5 + 3,75 \cdot a_1 - 0,8 \cdot a_2 + 0,02 \cdot a_1 \cdot a_2$	0,09

За отриманими рівняннями можна зробити висновок, що спостерігається взаємодія між факторами, які досліджуються. Результати перевірки адекватності одержаних рівнянь показали їх придатність. Величина помилки складала 0,6%.

Маса для інкапсулювання повинна задовольняти декільком показникам одночасно, які ґрунтуються на експериментальних даних. Можливість виконання цих умов наведена на рисунку 7.

Поведінку досліджуваних систем з математичної точки зору можна охарактеризувати трьохмірною вектор-функцією  $R(a_1, a_2) = f(y_1(a_1, a_2))$ .



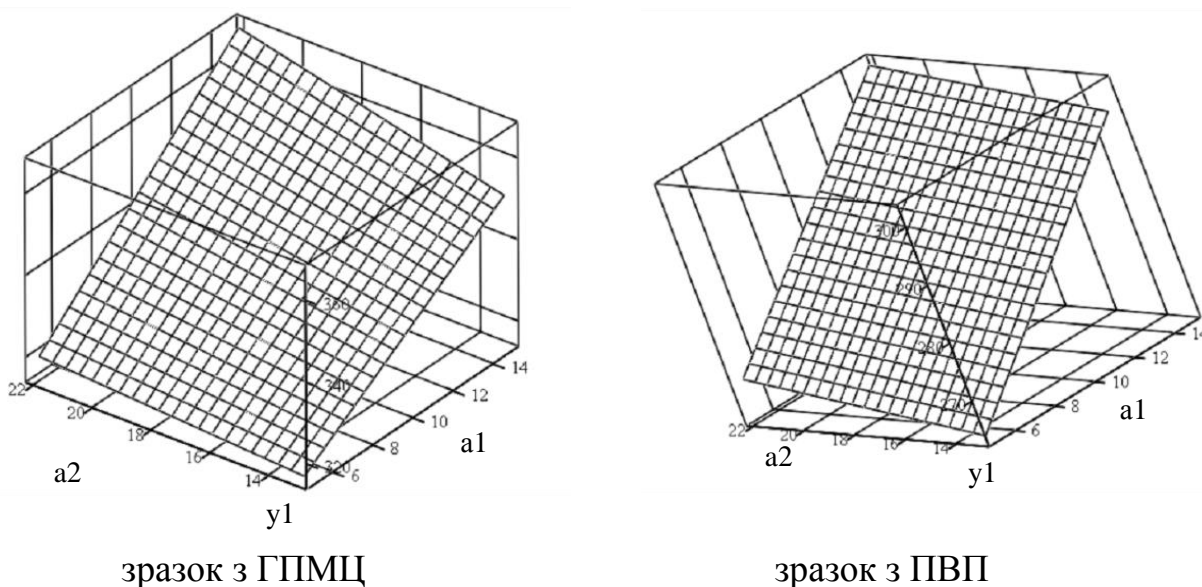


Рис. 7. Поглинання настойки зразками з різними допоміжними речовинами

Значення  $a_1$  та  $a_2$ , які відповідають максимуму функції  $R(a_1, a_2)$ , є оптимальним рішенням, що погіршує кожний окремих відгук, але це погіршення розподіляється по всій множині відгуків  $y_i(a_1, a_2)$  і є мінімально можливим. За розрахунками, які були проведені за допомогою математичного пакету MathCad, максимум функції наближення відповідає значенням:  $y=0,33$ ,  $a_1=10,53$ ;  $a_2=13,02$ . При такому вмісті допоміжних речовин маса для інкапсулювання має максимальні абсорбуючі властивості та відповідає номеру капсули – 0.

У результаті проведених розрахунків встановлено, що оптимальний вміст допоміжних речовин становить:

Речовина	Зразок №1, %	Зразок №2, %
Неусилін	10,5	15,0
ГПМЦ	13,0	-
ПВП	-	25,0

Результати проведених досліджень свідчать, що зразок №1 є має максимальну абсорбуючу здатність та необхідну пластичність. Аеросил у складі капсул було використано як речовину, що поліпшує вологорегулюючі та технологічні властивості. На підставі проведених досліджень розроблено склад та технологічну схему виробництва капсул «Венотон-капс» (рис. 8):

Складна настойка

в перерахунку на суху речовину	3,0 %
МКЦ	73,0%
ГПМЦ	13,0 %
Неусилін	10,5 %
Аеросил	0,5 %

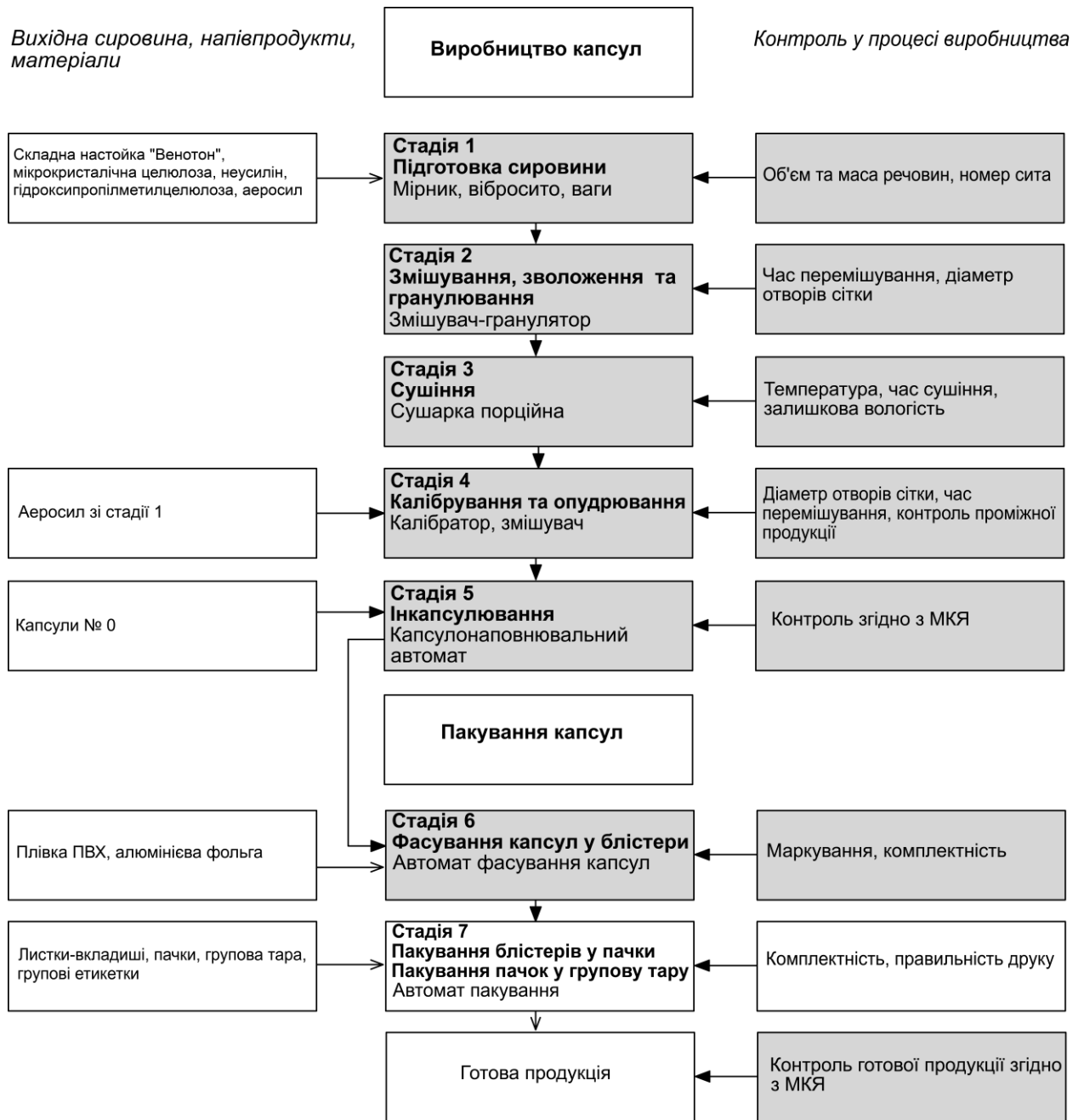


Рис. 8. Технологічна схема виробництва капсул «Венотон-капс»

З метою стандартизації капсул «Венотон-капс» були використані такі показники згідно з ДФУ: опис, ідентифікація, середня маса вмісту капсул, однорідність маси, розпадання, розчинення, мікробіологічна чистота, кількісне визначення.

При якісному визначенні за допомогою кольорових реакцій та ТШХ контролюється наявність флавоноїдів, поліфенольних сполук, сапонинів. Кількісний аналіз здійснюється шляхом спектрофотометричного визначення суми флавоноїдів у перерахунку на кверцетин та хроматографічного визначення есцину за методикою ДФУ. При цьому встановлено, що вміст суми флавоноїдів у капсулах «Венотон-капс» повинен бути не менше 0,85 мг

у перерахунку на кверцетин. Специфікаційні дані використано при складанні МКЯ на капсули.

Результати дослідження стабільності капсул «Венотон-капс» при зберіганні в сухому захищеному від світла місці в інтервалі температур 8 – 15 °С і 15 – 25 °С дозволили визначити термін придатності – 2 роки.

У п'ятому розділі «ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВАРИКОЗНОГО РОЗШИРЕННЯ ВЕН» наведені результати щодо розроблення складу та технології гелю «Венотон» і визначення його фізико-хімічних властивостей.

Першим кроком роботи було визначення типу маzewої основи. При виборі типу основи нами було враховано негативний вплив гідрофобних мазевих основ на шкіру при лікуванні варикозного розширення вен. Були виготовлені зразки мазей на поліетиленоксидній, емульсійній типу масло/вода і гелевій основах та досліджено ступінь вивільнення суми флавоноїдів у желатиновий гель з FeCl<sub>3</sub>.

З даних, наведених на рис. 9, чітко простежується залежність ступеня вивільнення флавоноїдів від природи основи. Мазь на поліетиленоксидній основі повільно вивільняє діючі речовини – зона забарвлення складає 17,0±0,2мм, кращі показники біодоступності має емульсійна основа – 23,1±0,1мм. Найбільша зона забарвлення спостерігається у зразку на гелевій основі – 33,1±0,2 мм. Таким чином, нами для подальших досліджень була обрана гелева карбополова основа.

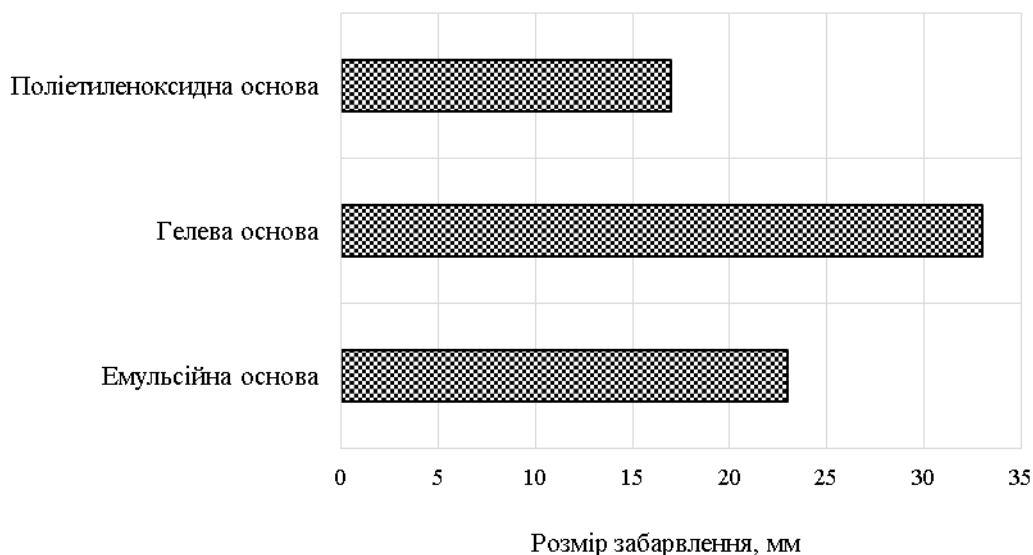


Рис. 9. Ступінь вивільнення діючих речовин залежно від типу основи

Як нейтралізуючий агент для дисперсії карбополу Ultrez 21 нами був обраний триетаноламін.

З метою створення міцної гомогенної гелевої системи зі складною настоячкою з мінімальним осмотичним тиском та оптимальними споживчими характеристиками до складу гелю було ведено гіпромелозу, присутність якої дозволить скорегувати реологічні характеристики карбополового гелю. Для

вибору раціонального складу було виготовлено зразки гелю на основі карбополу 0,75% (зразок №1) і його сумішей з ГПМЦ у різних співвідношеннях - 1:2 (зразок №2), 1:1 (зразок №3), 2:1 (зразок №4). Як нейтралізатор використовували триетаноламін до досягнення рН 5,6.

Структурно-механічні характеристики досліджуваних складів наведені на рис.10.

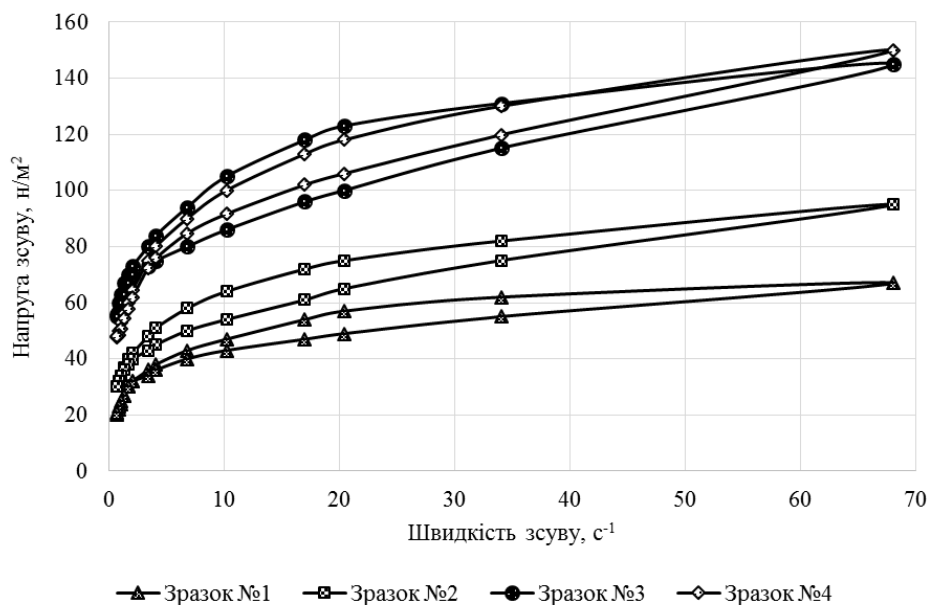


Рис. 10. Повні реограми плинущу зразків, що досліджувалися.

Характер петель гістерезису свідчить, що всі зразки є неньютонівськими рідинами. У області малих значень напруги зсуву криві зразків № 3 і № 4 мають прямолінійні ділянки з малим нахилом до осі абсцис, що свідчать про дуже низьку швидкість деформації. Така поведінка характерна для структурованих дисперсних систем з коагуляційними контактами між їх структурними елементами. Для зразків №№ 1, 2 критична напруга зсуву знаходиться в області 20 – 40 Н/м<sup>2</sup> на відміну від 50 – 70 Н/м<sup>2</sup> для зразків №3 і №4, що дозволяє зробити висновок про більш міцну структуру двох останніх. Висхідні та низхідні криві реограми зразків №1 і №2 свідчать про більш повільне відновлення структури при зниженні напруги зсуву і, отже, їх тиксотропність.

Біофармацевтичні дослідження з вивчення вивільнення БАР з дослідних зразків гелю проведені методом діалізу крізь напівпроникну мембрану з подальшим визначенням біологічно активних речовин спектрофотометричним методом наведено на рисунку 11.

Результати досліджень показали, що низький рівень біодоступності суми флавоноїдів у перерахунку на кверцетин (5,4% і 7,6%) відзначається зі зразка №1 та зразка №2. Зі зразка №3 вивільняється 10% флавоноїдів. Найбільш повне вивільнення спостерігається зі зразка №4 – 12%.

Таким чином, гель, що містить комбінацію двох полімерів у співвідношенні 2:1, забезпечує оптимальні консистентні властивості, високу

кінетику вивільнення діючих речовин та задовільні споживчі характеристики.

Аналіз даних літератури показав, що застосування гліцерину сприяє зволоженню шкіри за рахунок утворення каналів для полегшення водного транспорту через клітинні мембрани. На підставі проведених досліджень з вивчення осмотичної активності зразків гелю з різним вмістом гліцерину була обрана його концентрація у складі гелю - 10%, яка не призводить до значного підвищення осмотичної активності (14%), але буде підсилювати захисний бар'єр шкіри, зберігаючи в ній необхідну кількість вологи, зменшувати свербіж шкіри та індукувати дозрівання кератиноцитів.

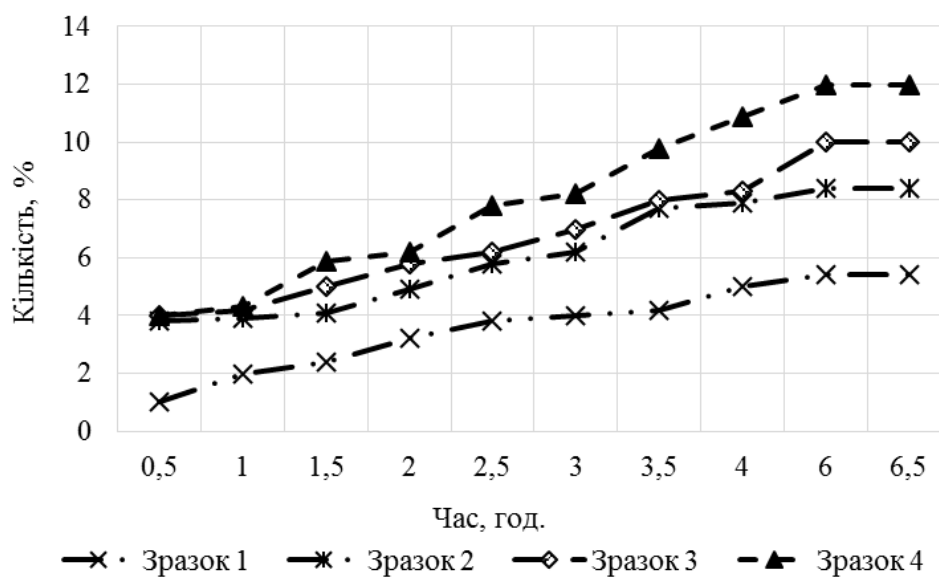


Рис.11. Динаміка вивільнення суми флавоноїдів у перерахунку на кверцетин з дослідних зразків.

Таким чином, на підставі проведених досліджень було розроблено фармацевтичний препарат у формі гелю «Венотон» для лікування варикозного розширення вен при такому співвідношенні компонентів у грамах:

Складна настойка «Венотон»	30,0
Карбопол Ultrez 21	0,80
ГПМЦ	0,40
Гліцерин	10,0
Триетаноламін	1,5 до рН 5,65
Ніпагін	0,15
Ніпазол	0,05
Вода очищена	до 100,0

З метою встановлення раціональної технології виготовлення гелевої основи нами було вивчено процес набрякання карбополу в системах



Для стандартизації гелю «Венотон» були використані такі показники: опис, ідентифікація, однорідність, рН, маса вмісту упаковки, мікробіологічна чистота та кількісне визначення.

Ідентифікація препарату здійснюється шляхом визначення поліфенольних сполук, флавоноїдів та тритерпенового сапоніну – есцину.

Кількісний аналіз проводиться шляхом визначення суми поліфенольних сполук, суми флавоноїдів, вмісту есцину та консервантів (ніпагіну і ніпазолу). Отримані дані використані при опрацюванні проекту МКЯ на гель «Венотон».

Результати дослідження стабільності гелю при зберіганні у металевих тубах з внутрішнім лаковим покриттям при двох температурних режимах від 8 до 15 °С і від 15 до 25 °С дозволили встановити термін придатності – 2 роки.

**У шостому розділі «ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ»** наведені результати біологічних досліджень. Специфічну активність розроблених препаратів було доведено на моделях судинної проникності, впливу на кровообіг, розвиток трансудативного набряку хвоста щурів, карагенінового, зимозанового та гістамінового набряків стопи у щурів, термічного подразнення кінцівок мишей. Препаратами порівняння були «Ескузан», «Індовазин», «Аесцин».

При проведенні фармакологічних досліджень впливу препарату «Венотон» на проникність судин шкіри щурів як препарат порівняння використовували лікарський засіб «Ескузан» виробництва Pharma Wernigerode GmbH, (Німеччина), що на сьогоднішній день досить ефективно застосовується як ангіопротектор рослинного походження (табл. 13).

*Таблиця 13*

Вплив препарату Венотон на резистентність судин шкіри щурів

Препарати	Кількість тварин	Кількість барвника	Ефект, %
Контроль	10	8,1±0,319	
Настойка «Венотон»		3,4±0,195	58,0
«Ескузан»		3,6±0,169	55,6

Примітка: \* -  $p < 0,05$ .

Проведені дослідження показали, що розроблений препарат за впливом на судинну проникність не поступається, а навіть перевищує закордонний препарат «Ескузан».

Настойка «Венотон» має виражену протизапальну дію. За характером та інтенсивністю протизапальної активності досліджуваний препарат відповідає препарату порівняння. Порівняльний аналіз показав, що антиексудативний ефект при введенні за 7 днів до ін'єкції флогогенного агента у настойки «Венотон» більш виражений, ніж у препарату порівняння.

Як відомо, в замкнутій системі, якою є серцево-судинна, зміни судинного тонусу впливають на параметри гемодинаміки. Для оцінки впливу настойки «Венотон» на кровообіг нами були вивчені основні параметри гемодинаміки. Вплив настойки «Венотон» на кровообіг було вивчено при одноразовому та багаторазовому введенні. Враховуючи, що курс лікування при захворюваннях вен складає від 2-х тижнів до 2–3-х місяців, настойку «Венотон» і препарат порівняння вводили перорально протягом трьох тижнів.

На підставі проведених досліджень було зроблено висновок, що настойка «Венотон» і препарат порівняння, підвищуючи тонус вен, збільшують венозне повернення крові до серця та сприяють збільшенню серцевого викиду і роботі серця. Таким чином, «Венотон» надає співставний і однонаправлений вплив на показники кровообігу.

Проведені дослідження підтвердили, що розроблений комбінований лікарський засіб має широкий спектр і високий рівень специфічної фармакологічної активності, не викликає побічних явищ, що цілком підтверджує виконання поставленого у роботі завдання – створення комбінованого засобу для лікування й профілактики захворювань вен. Також була доведена біологічна нешкідливість розроблених препаратів та відсутність алергезуючої дії настойки. Настойка «Венотон» при тривалому введенні чинить сприятливий вплив на ферментативну функцію печінки, вуглеводний обмін і зберігає при тривалому використанні її функціональну активність і білковоутворювальну функцію на рівні контролю та не викликає алергічних реакцій різних типів.

## **ВИСНОВКИ**

На підставі проведених фармако-технологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних та фармакологічних досліджень уперше розроблено методологічний підхід щодо обґрунтування складу і технології складної настойки з рослинної сировини та створення лікарських форм на її основі з використанням методів математичного планування експерименту, математичних моделей та сучасних інформаційних технологій. Уперше науково та експериментально обґрунтовано склад і технологію фармацевтичних препаратів у формі капсул і гелю для комплексної терапії варикозного розширення вен на основі розробленої складної настойки.

1. Проведений маркетинговий аналіз препаратів з групи ангіопротекторів. Отримані результати свідчать, що на ринку України мають перевагу малокомпонентні препарати синтетичного походження. Аналіз ринку рослинних засобів засвідчив, що лікарська рослинна сировина практично не має промислової переробки і поставляється до споживача в нативному стані. Результати маркетингових досліджень свідчать, що попит значно перевищує пропозицію фірм-виробників. Отримані дані дозволили зробити висновок про нестачу на споживчому ринку комплексних рослинних засобів.



2. Розроблений загальний алгоритм установлення оптимального складу настойки, екстрагування рослинного матеріалу з різною анатомічною будовою, розміром частинок, хімічним складом, який був використаний при розробленні настойки «Венотон». Уперше створено склад і розроблена технологія настойки «Венотон» :

- досліджені технологічні та фізико-хімічні властивості лікарської рослинної сировини, що дало змогу розробити підходи до створення складної настойки;
- установлений вплив розміру частинок та умов екстрагування на показники якості складної настойки;
- із застосуванням методу математичного планування експерименту проведено оптимізацію технологічних параметрів виробництва настойки;
- розроблено проект технологічного регламенту на виробництво складної настойки та проект методик контролю якості.

3. Розроблений загальний алгоритм установлення оптимального складу капсул зі складною настойкою з урахуванням адсорбуючої здатності допоміжних речовин. Уперше створено склад і розроблена технологія капсульованої форми «Венотон-капс» :

- досліджені технологічні та фізико-хімічні властивості допоміжних речовин, що дало змогу розробити підходи до створення капсульованої форми зі складною настойкою;
- досліджена кінетика абсорбції та ступінь вологоутримання складної настойки допоміжними речовинами;
- вивчено механізм утворення гранул обраних допоміжних речовин зі складною настойкою;
- визначена область необхідних значень фармако-технологічних показників для встановлення оптимального співвідношення настойка:наповнювач;
- проведено комплексне дослідження допоміжних речовин із вивченням усіх технологічних факторів, які впливають на процес одержання маси для інкапсулювання зі складною настойкою. За результатами фізико-хімічних, технологічних досліджень із застосуванням методу математичного планування та моделювання експерименту обґрунтовано склад багатокомпонентного лікарського засобу;
- запропоновано математичну модель процесу сушіння грануляту для інкапсулювання, яка дозволяє розраховувати кінетичні параметри сушіння аналітичним шляхом;
- розроблено склад і технологію отримання капсул;
- розроблено проект технологічного регламенту на виробництво капсул зі складною настойкою та проект методик контролю якості.

4. Уперше запропоновано склад та технологію виробництва гелю зі складною настойкою «Венотон»:

- за результатами комплексу фізико-хімічних, біофармацевтичних та технологічних досліджень обґрунтовано тип та склад основи – гель карбополу Ultrez 21, нейтралізований триетаноламіном;

- реологічними дослідженнями обґрунтовано вибір концентрацій гелеутворювача, загусника, нейтралізуючого агента;

- за результатами фізико-хімічних та біофармацевтичних досліджень до складу гелю введено гідрофільний неводний розчинник – гліцерин (10 %);

- доведено необхідність застосування консервантів для забезпечення необхідного терміну зберігання (комплекс ніпагін (0,15 %) – ніпазол (0,05 %));

5. Уперше запропонована промислова технологія одержання настойки, капсул та гелю зі складною настоякою, яка апробована в умовах виробництва на ВАТ «ХФЗ «Червона зірка», м. Харків ( акт упровадження від 12.11.07 р.).

6. Розроблені методики визначення якісного та кількісного вмісту діючих речовин у складі настойки, капсул та гелю, які були закладені в основу методик контролю якості. До основних груп БАР, за якими контролюється якість запропонованих препаратів, належать сума флавоноїдів, сума поліфенольних сполук і тритерпенові сапонини.

7. Досліджено стабільність і умови зберігання розроблених препаратів у запропонованих системах упаковок протягом 27 місяців. На підставі аналізів одержаних результатів встановлено терміни, протягом яких настойка «Венотон» та капсули і гель зберігають фізико-хімічну стабільність.

8. Фармакологічними дослідженнями у порівнянні з препаратами «Ескузан», «Аесцин», «Індовазин» встановлена висока специфічна ефективність та біологічна нешкідливість розроблених препаратів.

9. Настойка «Венотон» пройшла реєстрацію у Державному фармакологічному центрі МОЗ України та випускається ВАТ «ХФЗ «Червона зірка». Розроблені технічні умови на препарати, за якими випускається гель «Венотон» як косметичний засіб, капсули «Вентотон-капс» як біологічна домішка. На основі даних експериментальних досліджень розроблено інформаційний лист «Розробка технології гелю з ангіопротекторною дією» (№ 49-2013).

10. Фрагменти роботи впроваджено у науково-педагогічний процес низки вищих навчальних закладів України IV рівня акредитації.

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

#### ***Статті***

1. Куценко С. А. Розробка підходів з вибору складу препарату на основі лікарської рослинної сировини для лікування варикозної хвороби вен / С. А. Куценко, О. А. Рубан, І. В. Ковалевська // Фітотерапія. Часопис. – 2011. – № 2 – С. 88–91 (Особистий внесок: планування та проведення експериментальних досліджень, аналіз результатів та написання статті).

2. Куценко С. А. Перспектива використання лікарських рослин в фармакотерапії варикозного розширення вен / С. А. Куценко, О. А. Рубан, І. В. Ковалевська // Збірник наукових праць співробітників НМАПО

ім. П. Л. Шупика. – 2011. – № 20 (2). – С. 624–628 (Особистий внесок: планування та проведення експериментальних досліджень, аналіз результатів та написання статті).

3. Куценко С. А. Обґрунтування вибору екстрагенту для екстрагування багатокомпонентної суміші лікарської рослинної сировини для лікування варикозної хвороби вен / С. А. Куценко // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – № 1. – С. 10–12.

4. Куценко С. А. Розробка складу настойки для комплексної терапії варикозної хвороби вен / С. А. Куценко // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – № 9. – С. 88–90.

5. Куценко С. А. Термогравіметричні дослідження лікарської рослинної сировини збору з венотонічною активністю / С. А. Куценко // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2012. – № 21(4). – С. 38–441.

6. Куценко С. А. Дослідження елементного складу лікарської рослинної сировини, що входить до складу збору ангіопротекторної дії / С. А. Куценко // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 27–29.

7. Исследование показателей качества геля «Венотон» / С. А. Куценко, Е. А. Рубан, И. В. Ковалевская, Д. С. Пуляев // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2013. – № 5 (3). – С. 119–122 (Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні досліджень, аналіз результатів та написанні статті).

8. Куценко С. А. Дослідження показників якості лікарської рослинної сировини настойки «Венотон» / С. А. Куценко, О. А. Рубан // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2013. – № 2. – С. 49–51 (Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, аналіз одержаних даних, участь у написанні статті).

9. Куценко С. А. Вивчення фізико–хімічних та технологічних властивостей допоміжних речовин з метою отримання гранул зі складною настойкою / С. А. Куценко // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2013. – № 22 (4). – С. 286–292.

10. Куценко С. А. Дослідження специфічної активності настойки «Венотон» / С. А. Куценко, І. В. Трутаев // Лікарська справа. – 2013. – № 3. – С. 101–105 (Особистий внесок: планування та проведення експериментальних досліджень, аналіз результатів та участь у написанні статті).

11. Куценко С. А. Обоснование вида гелеобразователя мягкой лекарственной формы для лечения варикозного расширения вен / С.А. Куценко, Е. А. Рубан, И. В. Ковалевская // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина Фармация. – 2013. – № 25 (168). – С. 73–77 (Особистий внесок: участь у проведенні експериментальних досліджень та написанні статті).

12. Оптимизация состава массы для инкапсуляции капсул «Венотон»

/С. А. Куценко, О. В. Кутовая, И. В. Ковалевская, Е. А. Рубан // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 10 (13). – С. 2835–2890 (Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні досліджень та написанні статті).

13. The Mechanism of Forming the Granules on the Basis of Lactose and Microcrystalline Cellulose / O. V. Kytova, I. V. Kovalevska, S. A. Kutsenko, O. A. Ruban // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. – 2014. – № 5(1). – С. 268–275 (Особистий внесок: планування роботи та участь у проведенні експериментальних досліджень та написанні статті).

14. Визначення оптимальних розмірів частинок при сумісному екстрагуванні різних видів рослинної сировини, яка входить до складу настойки «Венотон» / С. А. Куценко, О. В. Кутова, О. А. Рубан, І. В. Ковалевська // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної практики*. – 2014. – № 1. – С. 31–34 (Особистий внесок: участь у проведенні експериментальних досліджень, аналіз результатів та написанні статті).

15. Куценко С. А. Исследование острой токсичности настойки «Венотон» / С. А. Куценко, Л. Т. Киричек, И. В. Трутаев // *Фармация Казахстана*. – 2014. – № 8. – С. 39–42 (Особистий внесок: участь у проведенні експериментальних досліджень та написанні статті).

16. Оптимизация параметров экстрагирования лекарственного растительного сырья для получения сложной настойки «Венотон» / Е. А. Рубан, С. А. Куценко, О. В. Кутовая, И. В. Ковалевская // *Вестник фармации. Белоруссия*. – 2014. – № 2. – С. 37–41 (Особистий внесок: планування експерименту участь у інтерпретації даних дослідження та написанні статті).

17. Застосування методу математичного планування при виборі наповнювача для капсул «Венотон» / С. А. Куценко, О. В. Кутова, І. В. Ковалевська, О. А. Рубан // *Клінічна інформатика і телемедицина*. – 2014. – Т. 10, вып. 11. – С. 100–105 (Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні досліджень та оформленні статті).

18. Куценко С. А. Обґрунтування оптимального режиму сушіння маси для інкапсулювання / С. А. Куценко, О. А. Рубан, І. В. Ковалевська // *Український медичний альманах*. – 2014. – № 1 – С. 33–35 (Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні досліджень та оформленні статті).

19. Куценко С. А. Дослідження стабільності капсул «Венотон» / С. А. Куценко, О. А. Рубан, І. В. Ковалевська // *Фітотерапія. Часопис*. – 2014. – № 4. – С. 43–36 (Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні досліджень та оформленні статті).

20. Визначення концентрації гліцерину у складі гелю «Венотон» / С. А. Куценко, І. В. Ковалевська, О. А. Рубан, Д. С. Пуляев // *Український вісник психоневрології*. – 2014. – Т. 22, вип. 3 (80). – С. 56–59 (Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні досліджень та оформленні статті).

21. Куценко С. А. Маркетингові дослідження ангіопротекторів, що представлені на ринку України / С. А. Куценко, О. А. Рубан, І. В. Ковалевська // Військова медицина України. – 2014. – № 2–3. – С. 68–73 (Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні досліджень та оформленні статті).
22. Куценко С. А. Дослідження з вибору типу основи м'якої лікарської форми для лікування варикозної хвороби вен / С. А. Куценко, О. А. Рубан // Aktualni vymozenosti vedy – 2013 : Materialy IX mezinarodni vedecko – prakticka conference.- Praha. Publishing House « Education and Science» s.r.o, 2013. – Dil 15. Lekarstvi. Chemie a chemicka technologie. – stran. 87–89 (Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні досліджень та оформленні статті).
23. Куценко С. А. Розробка методів контролю якості настойки «Венотон» / С. А. Куценко, І. В. Трутаев // Современные проблемы и пути их решения в науке транспорте, производстве и образовании 2012 : материалы междунар. науч.–практ. конф. – Одесса : Куприенко, 2012. – Вып. 4, т. 44. – С. 7-11 (Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні досліджень та оформленні статті).
24. Куценко С. А. Дослідження мікробіологічної чистоти лікарської рослинної сировини, що входить до складу препарату «Венотон» / С. А. Куценко, О. А. Рубан, І. В. Ковалевська // Достижения науки за последние годы. Новые наработки : сб. науч. докл. науч.–практ. конф., 28.12.2012 – 30.12.2012. Варшава, 2012. – С. 24–27 (Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні досліджень та оформленні статті).
25. Куценко С. А. Дослідження бази лікарської рослинної сировини України / С. А. Куценко, О. А. Рубан, І. В. Ковалевська // Динамиката на съвременната наука : материали за 9–а междунар. практ. конф. - София : «Бял ГГАД–БГ» ООД, 2013. – Т. 10. Биология, Екология, География и гелология. Химия и химически технологии. Сельско стопанство. Ветеренарна наука. - С. 43–45 (Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні досліджень та оформленні статті).

### ***Патенти та інформаційний лист***

26. Патент на корисну модель № 88879, МПК (2014.01) А61К 36/00 А61Р 9/14 А61К 9/48. Фармацевтична композиція у формі капсул для лікування венозних патологій / Рубан О. А., Куценко С. А., Ковалевська І. В., Кутова О. В. (Україна). – № 2013 00463; заявл. 08.08.2013; опубл. 10.04.2014, бюл. № 7 (Особистий внесок: патентний пошук, планування експерименту, участь у проведенні досліджень та оформленні).
27. Патент на корисну модель № 88880, МПК (2014.01) А61К 36/00 А61Р 9/14 А61К 9/06. Фармацевтична композиція у формі гелю для лікування венозних патологій / Рубан О. А., Куценко С. А., Ковалевська І. В. (Україна). – № 2013 09840; заявл. 08.08.2013; опубл. 10.04.2014, бюл. № 7 (Особистий

внесок: патентний пошук, планування експерименту, участь у проведенні досліджень та оформленні).

28. Патент на корисну модель № 68593, МПК (2012.01) А61К 36/00 С07D 209/00. Фармацевтична композиція для виготовлення лікарських препаратів у формі крапель або капсул / Куценко С. А., Трутаєв І. В. (Україна). – № 2013 09840; заявл. 26.03.2012; опубл. 26.03.2012, бюл. № 6 (Особистий внесок: патентний пошук, планування експерименту, участь у проведенні досліджень та оформленні).

29. Патент на винахід № 102612 С2, МПК, А61К 9/08 А61К 9/48, А61К 36/489, А61К 36/49, А61К 36/73, А61К 36/899, А61К 9/14. Фармацевтична композиція для виготовлення лікарських препаратів у формі крапель або капсул / Куценко С. А., Трутаєв І. В. (Україна). – № 2011 14066; заявл. 28.11.2011; опубл. 25.07.2013, бюл. № 14 (Особистий внесок: патентний пошук, планування експерименту, участь у проведенні досліджень та оформленні).

30. Куценко С. А. Розробка технології гелю з ангіопротекторною дією : інформ. лист № 92 / С. А. Куценко, О. А. Рубан, І. В. Ковалевська. – К., 2014. – 4 с. (протокол № 83 від 18. 12. 2013. Вип. з проблеми «Фармація») (Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні досліджень та оформленні).

### *Тези*

31. Бондар О. В. Аналіз суміші лікарської рослинної сировини з венотонічною активністю / О. В. Бондар, С. А. Куценко // Актуальні питання створення нових лікарських засобів : матеріали всеукр. наук.–практ. конф. студ. та молодих вчених, м. Харків, 19–20 квіт. 2012 р. – Х., 2012. Т. 1. – С. 179.

32. Куценко С. А. Дисперсійний аналіз лікарської рослинної сировини складної настойки венотонічної дії / С. А. Куценко // Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини : тез. доп. міжнар. конф. студентів та молодих вчених, м. Одеса, 19–20 квіт. 2012 р. Одеса, 2012. – С. 114.

33. Куценко С. А. Визначення параметрів екстрагування багатокомпонентного збору / С. А. Куценко, О. А. Рубан // Матеріали XVI Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, м. Тернопіль, 23–25 квіт. 2012 р. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2012. – С. 270.

34. Ruban O. A. Determination of herbal composition for the treatment of vein pathology / O. A. Ruban, S. A. Kutsenko, I. V. Kovalevska // Book of abstracts 3rd International Conference and Workshop «Plant – the source of research material», 16–18.10 .2013. - Lublin, 2013. – P. 199.

35. Стандартизація геля «Венотон» для лечения варикозного расширения вен / С. А. Куценко, Е. А. Рубан, И. В. Ковалевская, Д. С. Пуляев // Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике : материалы II науч.–практ. конф. - Алматы, 2013. – С. 4.

36. Куценко С. А. Вивчення фізико–хімічних і технологічних властивостей допоміжних речовин при визначенні складу капсул «Венотон–капс» / С. А.

Куценко // Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали I Міжнар. наук.–практ. інтернет–конф., м. Харків, 7–8 листоп. 2014 р. – X. : НФаУ, 2014. – С. 107.

37. Куценко С. А. Пошук перспективних рослин з метою розробки складу збору для лікування варикозної хвороби вен / А. С. Куценко // Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин кардоном : матеріали I міжнар. наук.–практ. інтернет–конф., м. Харків, 20–21 берез. 2014 р. – X. : НФаУ, 2014. – 56 с.

38. Куценко С. А. Вивчення фізико–хімічних і технологічних властивостей допоміжних речовин при визначенні складу капсул «Венотон–капс» / А. С. Куценко // Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали I Міжнар. наук.–практ. інтернет–конф., м. Харків, 7–8 листоп. 2014 р. – X. : НФаУ, 2014. – С. 78.

### АНОТАЦІЯ

**Куценко С.А. Наукове обґрунтування складу та технології препаратів для комплексної терапії варикозної хвороби вен. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2015.

Дисертація присвячена обґрунтуванню методологічного підходу до розробки складу і технології нових лікарських засобів для лікування варикозної хвороби вен з використанням методів математичного планування експерименту та математичних моделей.

Вперше теоретично та експериментально обґрунтовано склад і технологію складної настойки «Венотон», що містить комплекс біологічно активних речовин вилучених із 7-ми видів ЛРС та склад і технологію капсул і гелю з даною настойкою.

Комплексом фармако-технологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, біологічних та математичних досліджень обґрунтовано: оптимальні умови екстрагування рослинного матеріалу; вибір допоміжних речовин, що забезпечують одержання якісних мас для інкапсулювання, вибір виду основи та інших допоміжних речовин (загусники, неводні гідрофільні розчинники, консерванти та ін.), що забезпечують необхідні властивості гелю; технологічні параметри, виробництво складної настойки «Венотон», капсул «Венотон-капс» і гелю «Венотон».

Досліджено властивості розроблених препаратів, запропоновано методики контролю їх якості, визначено умови і термін зберігання.

Технологія одержання настойки «Венотон» впроваджена в промислове виробництво ВАТ «ХФЗ «Червона зірка» (реєстраційне свідоцтво Міністерства Охорони Здоров'я України № UA / 11668/01/01 №824 від 25.11.2011).

**Ключові слова:** складна настойка «Венотон», «Венотон-капс», «Венотон», ангіопротектори, варикозне розширення вен, технологія.

## АННОТАЦИЯ

**Куценко С.А. Научное обоснование состава и технологии препаратов для комплексной терапии варикозной болезни вен. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2015.

Работа посвящена обоснованию методологического подхода к созданию препаратов для лечения варикозной болезни вен на основе использования биологически активных веществ, выделенных из лекарственных растений с использованием методов математического планирования эксперимента и математических моделей.

Впервые теоретически и экспериментально обоснован состав и рациональная технология нового лекарственного препарата в форме настойки с венотонизирующей активностью, который содержит в качестве действующих веществ спиртовое извлечение семи видов лекарственного растительного сырья (плоды каштана конского, плоды софоры, плоды рябины, плоды овса, листья лещины, трава донника, трава чистотела). Проанализированы литературные данные относительно проблемы заболеваемости варикозным расширением вен, перспективы использования лекарственного растительного сырья в терапии указанной патологии. Определена целесообразность применения ЛРС для создания комплекса препаратов венотонизирующего действия в форме настойки, капсул, геля. Обоснована концепция исследований, которая учитывает особенности подхода к подбору рационального состава, технологии и позволяет получить эффективные, безопасные и доступные лекарственные препараты для лечения варикозного расширения вен. Проведен маркетинговый анализ фармацевтического рынка ангиопротекторов в Украине. Обоснована актуальность создания новых лекарственных средств в различных формах для комбинированной терапии варикозной болезни вен на основе рационального использования растительного сырья.

На основе экспериментальных технологических, химических, физико-химических, фармакологических данных разработан рациональный состав растительного комплекса. Проведен комплекс теоретических и экспериментальных исследований по изучению условий экстрагирования растительного материала и установлены оптимальные размеры частиц каждого вида сырья при его совместном экстрагировании. На основании полученных данных разработана рациональная технология производства настойки «Венотон» в заводских условиях. Изучена стабильность разработанного препарата на протяжении 27 месяцев и установлен срок хранения – 2 года в флаконах из темного стекла в сухом, темном месте при комнатной температуре. Фармакологическими исследованиями доказаны специфическая активность, отсутствие алергизирующего действия и



биологическая безвредность препарата. На основании проведенных исследований предложен общий системный алгоритм установления оптимального состава и рациональной технологии комплексной настойки.

Впервые теоретически и экспериментально обоснованы состав и технология капсул со сложной настойкой «Венотон» – «Венотон-капс». Проведено комплексное исследование вспомогательных веществ с изучением всех технологических факторов, которые влияют на процесс получения массы для инкапсулирования. Исследована абсорбционная активность вспомогательных веществ и влияние различных факторов на ее уровень. Предложена математическая модель процесса сушки гранулята для инкапсулирования, которая позволяет рассчитывать кинетические параметры сушки аналитическим путем.

Впервые теоретически и экспериментально обоснованы состав и технология геля со сложной настойкой «Венотон». Обоснован тип основы мягкой лекарственной формы для лечения варикозного расширения вен. Определён вид гелеобразователя и нейтрализующего агента. Экспериментально установлена и теоретически обоснована зависимость показателей качества предложенного препарата от вида основы и ее структурно-механических свойств, присутствия загустителей, наличия гидрофильных неводных растворителей и консервантов, а также технологических параметров производства. Разработана аналитическая нормативная документация и технологические регламенты на предложенные препараты.

Установлены показатели качества сложной настойки «Венотон», а также капсул и геля, действующим веществом которых является сложная настойка. Фармакологическими исследованиями подтверждена специфическая активность и безвредность предлагаемых препаратов.

**Ключевые слова:** сложная настойка «Венотон», «Венотон-капс», гель «Венотон», ангиопротекторы, варикозное расширение вен, технология.

## THE SUMMARY

**Kutsenko S.A. Scientific substantiation of composition and technology of medicines for complex therapy of varicosity of veins. - Manuscript.**

Thesis for the Degree of Doctor of Pharmacy in specialty 15.00.01 - Drug technology, organization of pharmacy and judicial pharmacy. - National University of Pharmacy, Kharkiv, 2015.

The thesis is devoted to substantiation of methodological approach to the development of composition and technology of new medicines for the treatment of varicose veins using the methods of mathematical planning of experiment and mathematical models.

For the first time it was theoretically and experimentally grounded the composition and technology of new tincture "Venoton", which contains a combination of biologically active substances extracted from 7 types of herbal raw materials and the composition and the technology of capsules and gel based on it.

Complex pharmaco-technological, physicochemical, biopharmaceutical, biological and mathematical researches were used to ground: optimal mode of plant extraction; choosing of excipients that ensure preparing quality masses for encapsulation, choice of base and other auxiliary substances (thickeners, hydrophilic non-aqueous solvents, preservatives, etc.) providing the required properties of the gel; technological parameters, manufacturing of complex tincture "Venoton", capsules "Venoton-cap" and gel "Venoton".

The properties of developed drugs were studied, the method of their quality control were proposed and the conditions as well as the shelf life were indicated.

Technology of tincture "Venoton" was implemented in the industrial production of OJSC "CPF" Red Star" (registration Ministry of Public Health of Ukraine № UA / 11668/01/01 №824 from 25.11.2011).

**Keywords:** complex tincture "Venoton", "Venoton-cap", gel "Venoton" anhioprotectors, varicose veins, technology.