

Міністерство охорони здоров'я України
Національний фармацевтичний університет

БОНДАРЕНКО АЛЬОНА СЕРГІЇВНА

УДК 615.32:615.451.2:615.014.2:615.233

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ РОСЛИННОГО СИРОПУ
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАСТУДНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи
та судова фармація

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі технологій фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків.

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук, професор
ГЛАДУХ ЄВГЕНІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ,
Національний фармацевтичний університет,
професор кафедри технологій
фармацевтичних препаратів.

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
ГЛАДИШЕВ ВІТАЛІЙ ВАЛЕНТИНОВИЧ,
Запорізький державний медичний університет,
завідувач кафедри технології ліків;

доктор фармацевтичних наук, професор
ДРОЗДОВА АННА ОЛЕКСАНДРІВНА,
Національний університет охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика,
професорка кафедри фармацевтичної
технології і біофармації.

Захист дисертації відбудеться «13» квітня 2021 року о «13⁰⁰» 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 ознайомитися в бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4).

Автореферат розісланий «12» березня 2021 року.

В. о. вченого секретаря
спеціалізованої вченої ради,
доктор фармацевтичних наук, професор

Л. І. Шульга

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Питання профілактики та раціональної терапії хвороб системи дихання (ХСД), зокрема гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) та кашлю, їхніх основних проявів та ускладнень є однією з актуальних та важко вирішуваних проблем сучасної системи охорони здоров'я. В Україні щорічно на ГРЗ хворіє від 10 до 14 млн осіб, що становить 25-30 % усієї та близько 75-90 % інфекційної захворюваності в країні. Незважаючи на те, що ця група хвороб характеризується відносно невисокими показниками тяжкості перебігу та смертності, вони обумовлюють тимчасову втрату працездатності, медичні витрати та суттєвий дискомфорт.

Для лікування цих захворювань застосовують велику кількість лікарських засобів (ЛЗ) хімічного синтезу (противірусні препарати та антибіотики широкого спектра дії). Але з досвіду практичної і народної медицини відомо, що для лікування захворювань органів дихання широко використовуються лікарські рослини та препарати на їхній основі. Препарати рослинного походження мають ряд суттєвих переваг перед синтетичними аналогами: низький ризик виникнення побічних ефектів, меншу алергійність, можливість застосування при хронічних захворюваннях тривалими курсами без розвитку звикання, широкий спектр біологічної дії завдяки наявності різної кількості біологічно активних речовин (БАР).

На фармацевтичному ринку України існує достатньо широкий асортимент ЛЗ для лікування ГРЗ та кашлю. Вони представлені багатьма лікарськими формами, серед яких збори, таблетки, сиропи, настойки, краплі та ін. Але серед них найбільш раціональною лікарською формою є сиропи, які мають безліч позитивних властивостей і достатньо зручні для застосування в педіатричній та геріатричній практиці. Більшість рослинних сиропів представлена імпортованими препаратами, які мають високу вартість і не завжди доступні для населення України.

Враховуючи вищевикладене, розробка та впровадження нових рослинних ЛЗ у формі сиропу для лікування респіраторних захворювань є актуальним та перспективним напрямком фармацевтичної галузі, оскільки це сприятиме розширенню асортименту доступних вітчизняних препаратів та підвищенню ефективності у боротьбі з ГРЗ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт кафедри технологій фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного університету МОЗ України «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (номер державної реєстрації 0114U000945). Тема дисертаційної роботи

затверджена на засіданні вченої ради Національного фармацевтичного університету від 27 грудня 2010 р. (протокол № 5).

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є наукове обґрунтування складу, розробка технології та методів контролю якості (МКЯ) нового рослинного ЛЗ у формі сиропу під умовною назвою «Планхесал» з відхаркувальною, протизапальною та імуностимулюючою дією.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- провести аналіз та узагальнити сучасні джерела літератури щодо характеристик, основних напрямків фармако- та фітотерапії застудних захворювань та кашлю;
- провести аналіз асортименту ЛЗ для лікування застудних захворювань та кашлю на фармацевтичному ринку України;
- дослідити фізико-хімічні та технологічні властивості подорожника великого листа, плюща звичайного листа та шавлії лікарської листа для обґрунтування способу та режиму екстракції БАР з метою отримання поліекстракту як проміжного продукту;
- теоретично та експериментально обґрунтувати склад лікарського препарату у формі сиропу з комплексним рослинним екстрактом;
- розробити та експериментально обґрунтувати раціональну технологію виготовлення сиропу;
- провести дослідження зі встановлення основних показників якості розробленого препарату, обґрунтувати умови зберігання та терміни придатності;
- провести мікробіологічні та фармакологічні дослідження розробленого сиропу;
- розробити проекти МКЯ та технологічного промислового регламенту на препарат «Планхесал»;
- провести апробацію розробленої технології в умовах промислового виробництва.

Об'єкти дослідження. Лікарська рослинна сировина (ЛРС): подорожника великого листа, плюща звичайного листа та шавлії лікарської листа, сумарний водний екстракт, допоміжні речовини та розроблений сироп під умовною назвою «Планхесал».

Предмет дослідження. Обґрунтування складу та розробка раціональної технології лікарського препарату у формі сиропу для лікування застудних захворювань та кашлю.

Методи дослідження. При вирішенні поставлених завдань у роботі були використані органолептичні, фармако-технологічні, фізико-хімічні (дослідження структурно-механічних властивостей, потенціометричне визначення рН, УФ-спектрофотометрія для кількісного визначення флавоноїдів і гідроксикоричних кислот, гравіметрія для кількісного визначення

полісахаридів), мікробіологічні, фармакологічні методи досліджень та методи математичної статистики, що дозволяють повною мірою оцінити якісні і кількісні показники досліджуваної ЛРС та розробленого лікарського препарату на підставі експериментально одержаних і статистично оброблених результатів.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше обґрунтовано і розроблено науково-методичні підходи до створення фітопрепарату на основі сумарного рідкого водного екстракту з вітчизняної ЛРС для симптоматичної терапії ХСД. Уперше вивчений процес екстракції подорожника великого листя, плюща та шавлії листя на лабораторному екстракторі серії Timatic Micro (фірма «Technolab», Італія), встановлено оптимальний час екстрагування.

На підставі результатів фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень уперше теоретично та експериментально обґрунтовано склад і технологію препарату у формі сиропу з комплексним рослинним екстрактом для лікування гострих респіраторних захворювань під умовною назвою «Планхесал».

Розроблені методики якісного і кількісного визначення лікарських речовин у препараті, які дозволяють контролювати його якість і стабільність у процесі виробництва та зберігання.

Уперше доклінічними дослідженнями доведено специфічну активність і нешкідливість розробленого препарату.

Новизна дисертаційних досліджень захищена патентом України на корисну модель № 142287 «Фітотерапевтичний відхаркувальний засіб». Подана заявка на патент на винахід (а201911959 від 16.12.2019 р.).

Практичне значення отриманих результатів. Створено і запропоновано для практичної медицини новий вітчизняний рослинний препарат «Планхесал» у формі сиропу для лікування ХСД, що сприятиме розширенню номенклатури вітчизняних ЛЗ.

Розроблено проєкт МКЯ на запропонований препарат та проєкт технологічного регламенту (ТР) на його виробництво.

Технологію препарату апробовано в умовах промислового виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (акт апробації від 16.05.2019 р.).

Окремі фрагменти роботи впроваджено у навчальний процес кафедри військової фармації Української військово-медичної академії (акт впровадження від 19.12.2019 р.); кафедри фармації та фармакології Донецького національного медичного університету (акт впровадження від 23.01.2020 р.); кафедри промислової фармації ДЗ «Луганський державний медичний університет» (акт впровадження від 21.02.2020 р.); кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» (акт впровадження від 09.04.2020 р.); кафедри організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету (акт впровадження від

10.06.2020 р.); кафедри фармацевтичної технології та біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (акт впровадження від 24.06.2020 р.); кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 04.09.2020 р.); кафедри промислової фармації та економіки ІПКСФ Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 05.09.2020 р.).

Особистий внесок здобувача. Автором особисто здійснено патентний пошук і аналіз джерел літератури відносно етіології, патогенезу і сучасних методів фармакотерапії ХСД, висвітлено роль фітотерапії, та проведено аналіз асортименту ЛЗ для лікування цих захворювань на фармацевтичному ринку України. Розглянуті тенденції створення рідких лікарських форм, а саме сиропів. Проведено фізико-хімічні та технологічні дослідження подорожника великого листя, плюща звичайного листя та шавлії лікарської листя з метою обґрунтування способу екстракції, досліджено процес екстракції, отримано рідкий комплексний екстракт, теоретично та експериментально обґрунтовано склад та технологію сиропу з комплексним екстрактом, розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення основних діючих речовин у препараті. Узагальнено, систематизовано і статистично оброблено результати експериментальних досліджень, сформульовано висновки. Розроблено проекти МКЯ і ТР на опрацьований склад препарату.

Персональний внесок у всіх опублікованих зі співавторами (Є. В. Гладухом, О. М. Котенком, Р. Л. Притулою, Н. Ю. Бевз, Д. П. Солдатовим, А. С. Немченко, В. І. Міщенко) працях вказується за текстом дисертації, а також в авторефераті у списку фахових публікацій. Співавторами наукових праць дисертанта захищено такі дисертації: Гладух Є. В. «Теоретичне і експериментальне обґрунтування складу і технології таблеток і мазі з поліфенольними сполуками рослин роду вільха», Харків, 2004; Котенко О. М. «Теоретичне та експериментальне обґрунтування технології ліпофільного екстракту обніжжя бджолиного та препаратів на його основі», Харків, 2010; Притула Р. Л. «Фармакоекономічне обґрунтування медикаментозного забезпечення військовослужбовців в умовах медичного страхування», Київ, 2005; Бевз Н. Ю. «4-Карбоксифеніламіди маленової кислоти та їх біологічна активність», Харків, 1993; Солдатов Д. П. «Розробка твердої лікарської форми гепатопротекторної дії з екстрактом листя винограду культурного», Харків, 2011; Немченко А. С. «Основні напрямки удосконалення ціноутворення та організаційно-економічної діяльності торговельно-виробничих структур фармацевтичного ринку», Харків, 1992; Міщенко В. І. «Науково-методичні підходи до регулювання обігу парафармацевтиків в Україні», Харків, 2013.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на XVII Російському національному конгресі «Человек и лекарство» (Москва, 2010), Всеукраїнських науково-практичних

конференціях студентів та молодих вчених «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2010, 2011, 2012, 2013, 2015), I науковій конференції молодих вчених з міжнародною участю (Вінниця, 2010), VII Національному з'їзді фармацевтів України «Фармація України. Погляд у майбутнє» (Харків, 2010), 4-ій та VII науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2011, 2018), II та III науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2011, 2012), Міжнародній науково-практичній internet-конференції «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (Харків, 2014), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» (Харків, 2014), VIII Національному з'їзді фармацевтів України «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» (Харків, 2016), науково-практичній конференції молодих учених і студентів ТГМУ ім. Абуали ибни Сино с международным участием «Медицинская наука: достижения и перспективы» (Душанбе, 2016), Международной научно-практической конференции «Дни университета-2019: Педиатрия XXI века. Современные вызовы и тенденции» (Алматы, 2019), Міжнародній науково-практичній конференції «Planta+. Досягнення та перспективи» (Київ, 2020), Міжнародній науково-практичній конференції «Науковий підхід до сфери практичної косметології: актуальні питання й тренди» (Харків, 2020), науково-практичній дистанційній міжнародній конференції «Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження» (Івано-Франківськ, 2020), Internationalen wissenschaftlich-praktischen Konferenz (B. 2) «*Tendenze attuali della moderna ricerca scientific*» (Stuttgart, 2020).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 28 наукових робіт, серед яких – 7 статей (6 статей у фахових виданнях, які входять до міжнародних наукометричних баз, у т.ч. 3 статті у зарубіжних виданнях, з них 1 стаття у виданні, яке входить до наукометричної бази SCOPUS), 1 патент на корисну модель та 20 тез доповідей.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 191 сторінці друкованого тексту, складається зі вступу, п'ятьох розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та додатків. Обсяг основного тексту складає 139 сторінок друкованого тексту. Робота проілюстрована 21 таблицею та 21 рисунком. Список використаних джерел містить 205 найменувань, з яких 143 кирилицею та 62 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Перспективи створення лікарського рослинного засобу у формі сиропу для лікування застудних захворювань та кашлю (огляд літератури)

Узагальнено дані літератури щодо особливостей ХСД та застудних захворювань, їхньої етіології, патогенезу та фармакотерапії. Обґрунтовано вибір рослинної сировини для розробки комплексного екстракту та сиропу на його основі. Визначено актуальність розробки та впровадження у виробництво препаратів на основі ЛРС у формі сиропів.

Обґрунтування загальної концепції досліджень. Об'єкти та методи досліджень

У розділі опрацьовано методологію розробки екстракційного фітопрепарату на основі сумарного екстракту з ЛРС. Наведено характеристику ЛРС, отриманого на її основі рідкого екстракту та допоміжних речовин, які були використані при розробці сиропу. Визначено необхідні методи та умови проведення технологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень, які сприяють об'єктивній оцінці якості та стабільності розробленого препарату.

Маркетингові дослідження лікарських засобів для лікування хвороб системи дихання

Аналіз структури асортименту групи R «Засоби, що діють на респіраторну систему» та підгрупи R05 «Засоби, що застосовуються при кашлі та застудних захворюваннях» показав, що ЛЗ випускаються у 16 лікарських формах (ЛФ). Серед лідируючих форм є сиропи – 32,4 % (або 23 торгових найменувань від загальної кількості) та таблетки – 16,9 % (або 12 торгових найменувань). Перевагу складають рідкі ЛФ (63 %), які є безумовними лідерами, відповідно тверді ЛФ – 37 %. Основна їх частка – 58,7 % – представлена у вигляді сиропів (32,4 %), таблеток (16,9 %), пастилок (9,9 %), розчинів оральних (8,5 %) (рис. 1). Серед лідируючих лікарських форм є сиропи – 32,4 % (або 23 торгових найменування від загальної кількості) та таблетки – 16,9 % (або 12 торгових найменувань). Найменшу кількість серед аналізованих ЛЗ займають такі ЛФ, як таблетки жувальні, порошки для орального розчину, розчини для ін'єкцій, драже, супозиторії, емульсії та екстракти рідкі, які мають по 1,4 % відповідно (або 1 торгове найменування від загальної кількості).

Ретроспективний аналіз за країнами-виробниками ЛЗ, що застосовуються при симптоматичній терапії хвороб системи дихання (ХСД), встановив, що переважна більшість ЛЗ є імпортозалежними. В Україні випускається тільки 25,4 % (18 торгових найменувань) серед аналізованих ЛЗ, а 74,6 % (53 торгових

найменування) є іноземними. Проведений аналіз свідчить, що основна частка цієї групи препаратів – 56,4%, виробляється іноземними виробниками у Німеччині (31,0 %), Індії (16,9 %) та Австрії (по 8,5 %) (рис. 2).

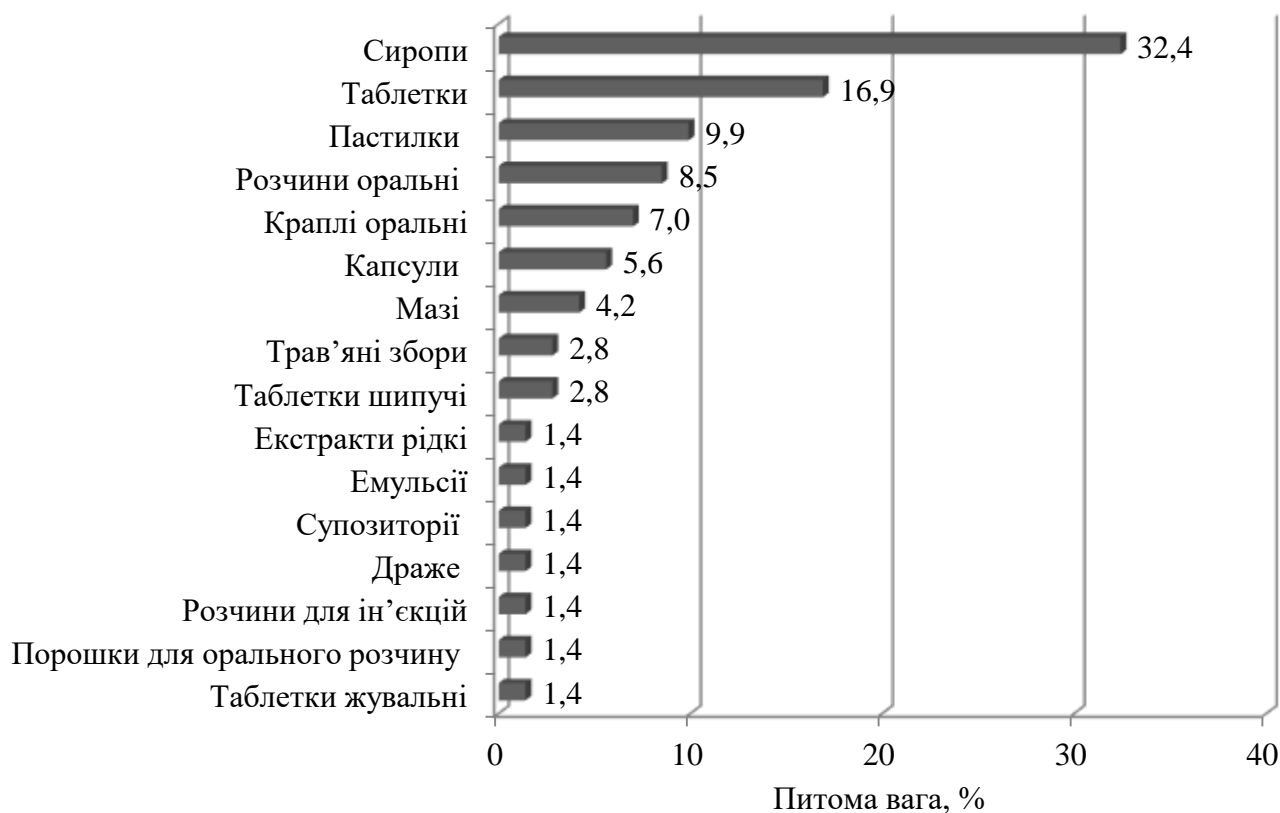


Рис. 1 Розподіл ЛЗ, що застосовуються при симптоматичній терапії ХСД, за лікарськими формами

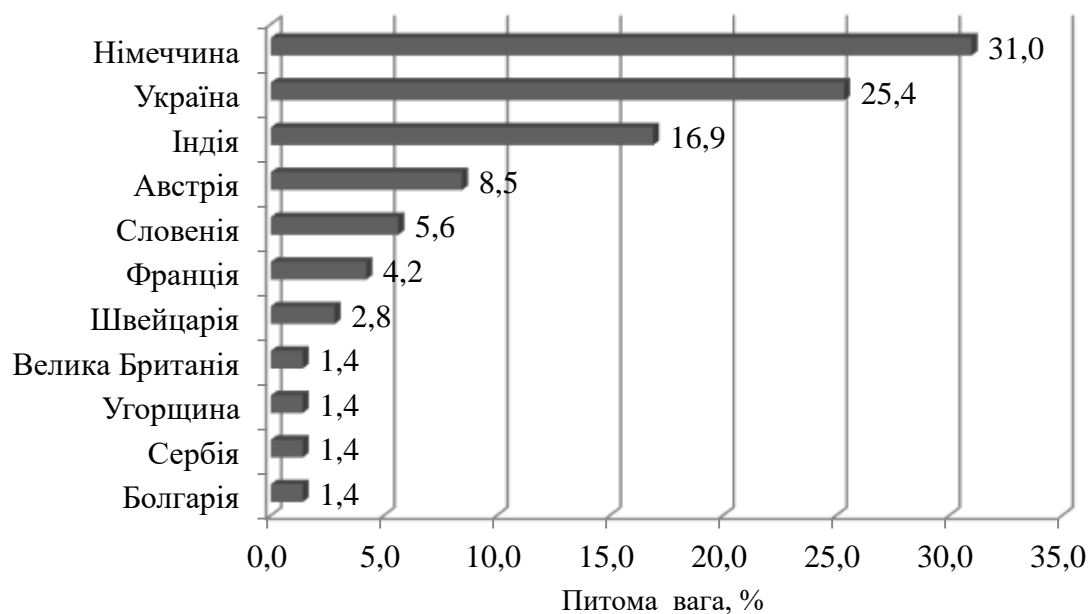


Рис. 2 Ретроспективний аналіз за країнами-виробниками ЛЗ, що застосовуються при симптоматичній терапії ХСД

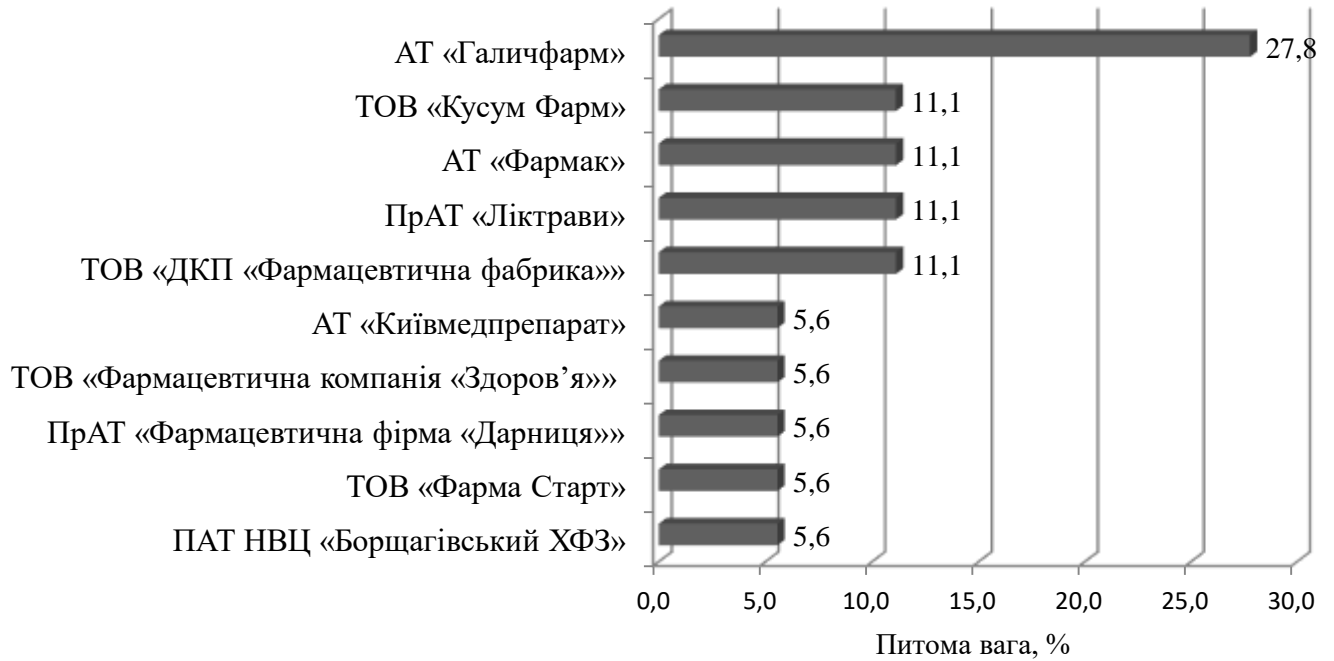


Рис. 3 Аналіз вітчизняних фірм-виробників ЛЗ, які застосовуються при симптоматичній терапії ХСД

На час проведення досліджень вітчизняні ЛЗ, що застосовуються при симптоматичній терапії ХСД, випускаються 10 українськими виробниками (рис. 3). Лідером вітчизняного ринку є АТ «Галичфарм», питома вага якого становить 27,8% (або 5 торгових найменувань). Середнє місце займають ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика»», ТОВ «Кусум Фарм», АТ «Фармак», ПрАТ «Ліктрави», питома вага яких складає 11,1% (або 2 торгових найменування). Найменша кількість ЛЗ, питома вага яких 5,6% (або 1 торгове найменування), представлена такими компаніями, як ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»», ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», ТОВ «Фарма Старт», ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»», АТ «Київмедпрепарат».

Розробка складу та технології рослинного сиропу для лікування застудних захворювань та кашлю

Розділ присвячено проведеним дослідженням щодо технології отримання рідкого фітоекстракту та сиропу на його основі.

На першому етапі було проаналізовано процес екстракції БАР з листя подорожника, плюща та шавлії.

Для розробки технології одержання фітоекстракту були вивчені і визначені основні числові та фармакотехнологічні параметри ЛРС, розрахунки яких необхідні для вибору методу й умов проведення процесу екстракції. Результати наведено в табл. 1 та 2.

Результати визначення питомої, об'ємної та насипної маси ЛРС
(n=3, P=95 %)

Параметри	Лікарська рослинна сировина		
	Подорожника листя	Плюща листя	Шавлії листя
Питома маса, г/см ³	1,0327±0,0229	1,2998±0,0193	1,2043±0,0238
Об'ємна маса, г/см ³	0,3340±0,0002	0,5002±0,0003	0,3341±0,0003
Насипна маса, г/см ³	0,0873±0,0004	0,1555±0,0005	0,0952±0,0008

Результати визначення пористості, порізності та вільного об'єму шару ЛРС
(n=3, P=95 %)

Сировина	Параметри		
	Пористість сировини	Порізність шару сировини	Вільний об'єм шару сировини
Подорожника листя	0,6759±0,0206	0,7386±0,0077	0,9153±0,0042
Плюща листя	0,6149±0,0154	0,6890±0,0033	0,8832±0,0131
Шавлії листя	0,7221±0,0154	0,7151±0,0083	0,9209±0,0041

Питома маса досліджуваних видів сировини відрізняється не набагато і це закономірно, оскільки дослідження проводили з однаковими частинами сировини. Отже, при отриманні суміші не повинно бути значного розшарування.

Об'ємна маса досліджених зразків невелика і практично однакова у листі шавлії лікарської та листі подорожника великого (0,3341±0,0008 г/см³ та 0,3340±0,0006 г/см³ відповідно), не набагато більша у листі плюща звичайного (0,5002±0,0010 г/см³).

Вихідна сировина має низьку насипну масу: найбільша вона у листі плюща звичайного (0,1555±0,0014 г/см³) і має близькі значення у листі шавлії лікарської та листі подорожника (0,0952±0,0027 г/см³ та 0,0873±0,0027 г/см³ відповідно). Після визначення об'ємної, питомої і насипної маси розраховували пористість, порізність і вільний об'єм шару сировини, що дає можливість виявити необхідні співвідношення сировини та екстрагенту.

Як видно з наведених даних табл. 2, пористість (0,6149 – 0,7221), порізність (0,6890 – 0,7386) і вільний об'єм шару сировини (0,8832 – 0,9209) мають досить високі значення, що необхідно враховувати при екстрагуванні.

Надалі проводили визначення вмісту екстрактивних речовин у листі подорожника, плюща та шавлії та в суміші з використанням різних екстрагентів: води очищеної, 40 % та 70 % етанолу. Результати визначень викладені в табл. 3. Наведені результати показують доцільність використання як екстрагенту води очищеної для розробки рідкого екстракту. Це також пояснюється тим, що у складі обраної сировини містяться полісахариди та

сапоніни, які краще екстрагуються водою.

Таблиця 3

Вміст екстрактивних речовин у кожному виді рослинної сировини
(n=3, P=95 %)

Сировина	Вміст екстрактивних речовин, %		
	Екстрагент – вода очищена	Екстрагент – 40 % етанол	Екстрагент – 70 % етанол
Подорожника листя	39,32±0,94	29,99±0,85	28,19±0,58
Плюща листя	34,19±1,95	30,24±0,64	29,48±0,28
Шавлії листя	30,82±0,25	27,91±0,32	19,92±0,46
Суміш	38,17±1,54	30,82±0,25	30,82±0,25

На наступному етапі досліджено оптимальні умови одержання сумарного екстракту методом «компресії – декомпресії» на екстракторі Timatic Micro. Критеріями оцінки обрали вихід вмісту екстрактивних речовин (сухого залишку), суми флавоноїдів, полісахаридів та гідроксикоричних кислот, які виявляють фармакологічну дію при лікуванні ХСД. Вивчено залежність виходу БАР з ЛРС від розміру часток фракцій рослинної сировини, часу компресії та декомпресії.

Вихідну сировину подрібнювали крізь відповідні сита та отримували фракції з розміром частинок від 5 до 0,5 мм. Сировину відповідної фракції змішували. Наважку суміші вміщували у фільтраційний мішок з розміром отворів 100 мкм. Фільтраційний мішок з сировиною завантажували в екстракційну камеру екстрактора Timatic Micro, заливали розраховану кількість екстрагенту. Екстракційну камеру закривали кришкою та встановлювали відповідні параметри екстракції (табл. 4). Отримані екстракти зливали, визначали в них вміст полісахаридів, флавоноїдів і гідроксикоричних кислот.

Таблиця 4

Параметри, які досліджувались у процесі екстракцій

Зразок, №	Фракція з розміром часток сировини, мм	Час компресії, хв	Час декомпресії, хв	Тривалість екстракції, год
1	3-5	2	2	3
2	1-3	2	2	3
3	0,5-1	2	2	3
4	1-3	2	4	3
5	0,5-1	2	4	3
6	1-3	4	2	3
7	0,5-1	4	2	3

Результати визначення основних діючих речовин у рідких екстрактах наведені в табл. 5.

При екстрагуванні ЛРС (табл. 5) з розміром часток 3-5 мм (зразок № 1) відбувається найменший вихід діючих речовин, тому з подальших досліджень

ця фракція сировини була вилучена. Найбільший вихід полісахаридів спостерігається при екстракції ЛРС з розміром фракції 0,5-1 мм і часом компресії та декомпресії 4 і 2 хв відповідно (зразок № 7). Найбільший вміст гідроксикоричних кислот визначений у екстракті з розміром часток ЛРС 0,5-1 мм, часом компресії і декомпресії по 2 хв (зразок № 3). Флавоноїди у розроблених екстрактах виявлені в незначній кількості (0,01-0,11 %).

Таблиця 5

Дані по визначенню полісахаридів, гідроксикоричних кислот та флавоноїдів у екстрактах у мг/мл, мг/г

Номер зразку	Кількісний вміст діючих речовин, мг/мл, мг/г				
	Полісахариди	Гідроксикоричні кислоти		Флавоноїди	
	за V, мг/мл	за m, мг/г	за V, мг/мл	за m, мг/г	за V, мг/мл
1	1,3	1,0753	1,0753	0,1022	0,1037
2	4,1	1,1770	1,2053	0,0833	0,0842
3	5,16	1,2269	1,2693	0,0770	0,0778
4	4,24	1,1560	1,1281	0,0994	0,1006
5	5,58	1,1981	1,1525	0,0104	0,0105
6	4,86	1,1927	1,1676	0,0632	0,0642
7	5,92	1,2922	1,2072	0,0169	0,0164

Подальшим нашим завданням була розробка рідкого екстракту з використанням сучасного обладнання – екстрактора Timatic Micro. Були напрацьовані серії рідких моноекстрактів подорожника, плюща і шавлії та комплексного екстракту з суміші вищеперелічених рослин. Екстрагування рослинної сировини здійснювали в екстракторі Timatic Micro методом «компресії – декомпресії» при дії тиску в 4,80 Бар протягом двох, чотирьох та шістьох годин і попереднім настоюванням сировини протягом 1 години, тобто загальний час процесів складав 3, 5 та 7 годин. З метою вибору оптимального часу екстрагування визначали сухий залишок екстрактів (екстрактивні речовини) при різній тривалості процесу. Результати наведені в табл. 6.

Таблиця 6

Вміст екстрактивних речовин у витяжках (n=3, P=95%)

Екстракти	Вміст екстрактивних речовин, %		
	3 год	5 год	7 год
Подорожника	32,65±0,16	31,08±0,22	30,99±0,56
Плюща	25,37±0,37	24,02±0,20	23,40±0,10
Шавлії	18,95±0,18	20,64±0,13	19,11±0,19
Полекстракт	29,63±0,23	30,10±0,04	27,68±0,46

З табл. 6 видно, що найбільший вихід екстрактивних речовин у екстракті подорожника та плюща відбувається при екстрагуванні протягом трьох годин (32,65 % та 25,37 % відповідно), а в комплексному екстракті та екстракті шавлії – при п'ятигодинній екстракції (30,10 % і 20,64 % відповідно).

Але незначний розбіг результатів у комплексній витяжці між трьох- та п'ятигодинною екстракцією вказує на можливість проведення екстрагування суміші впродовж 3 год, що є оптимальним режимом.

Наступним етапом роботи були розробка сиропу з комплексного поліекстракту та визначення основних фізико-хімічних характеристик розроблених зразків сиропів.

Проведено вибір допоміжних речовин та їх концентрацій, де враховувалися функції і характеристики кожного з них. У результаті проведеного теоретичного обґрунтування вибору допоміжних речовин нами запропонований сорбіт як формоутворюючий компонент в складі фітосиропу. Сиропи на основі сорбіту мають явні переваги перед цукровими. Для додання консистентних властивостей в модельних складах використовували неводні гідрофільні розчинники – гліцерин і пропіленгліколь, які дозволені для рідких оральних препаратів. Регулятором рН є лимонна кислота. Досліджували такі параметри сиропів, як відносна густина, в'язкість та потенціометричне визначення рН.

На рис. 4-6 наведені результати впливу концентрації сорбіту та пропіленгліколю на в'язкість, густина та рН фітосиропу.

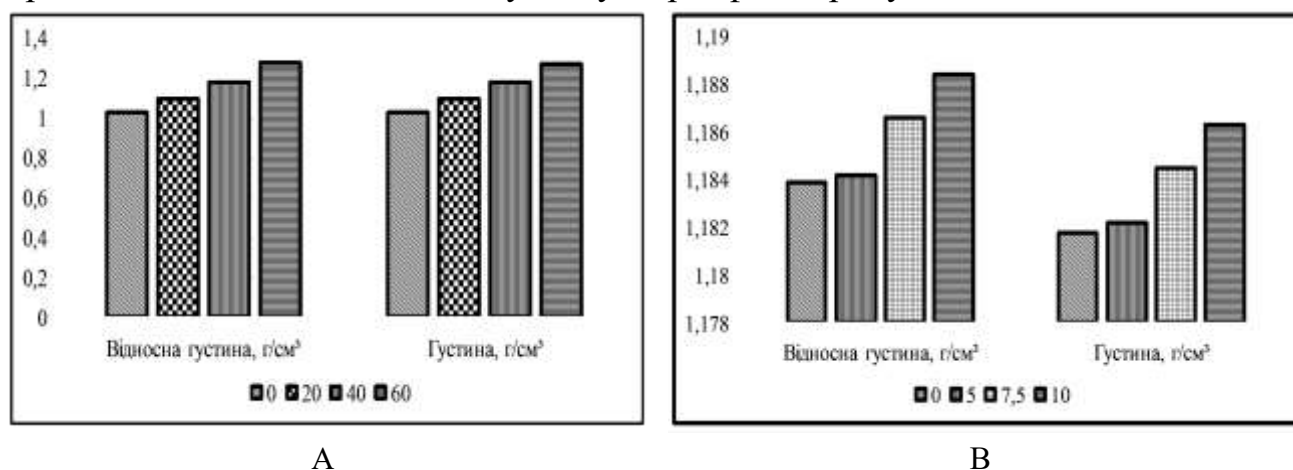


Рис. 4 Густина фітосиропу в залежності від концентрації сорбіту (А) та пропіленгліколю (В)

За зовнішнім виглядом всі фітосиропи представляють собою світло-коричневого кольору густі рідини, фізико-хімічні показники яких залежать від концентрації сорбіту. Сиропи з концентрацією сорбіту 20-30 % характеризуються низькими значеннями густини та в'язкості, розчини з вмістом сорбіту в кількості 50-60 % навпаки, занадто щільні і в'язкі, що може негативно вплинути на однорідність дозування і точність БАР при прийомі препарату. Показник рН практично не залежить від концентрації сорбіту в складі сиропу, значення знаходяться в інтервалі 4,5-6,5. Результати вивчення кінематичної, динамічної в'язкості і щільності свідчать про необхідність враховувати ці показники при виборі допоміжних речовин для створення

оральних лікарських форм у вигляді сиропів.

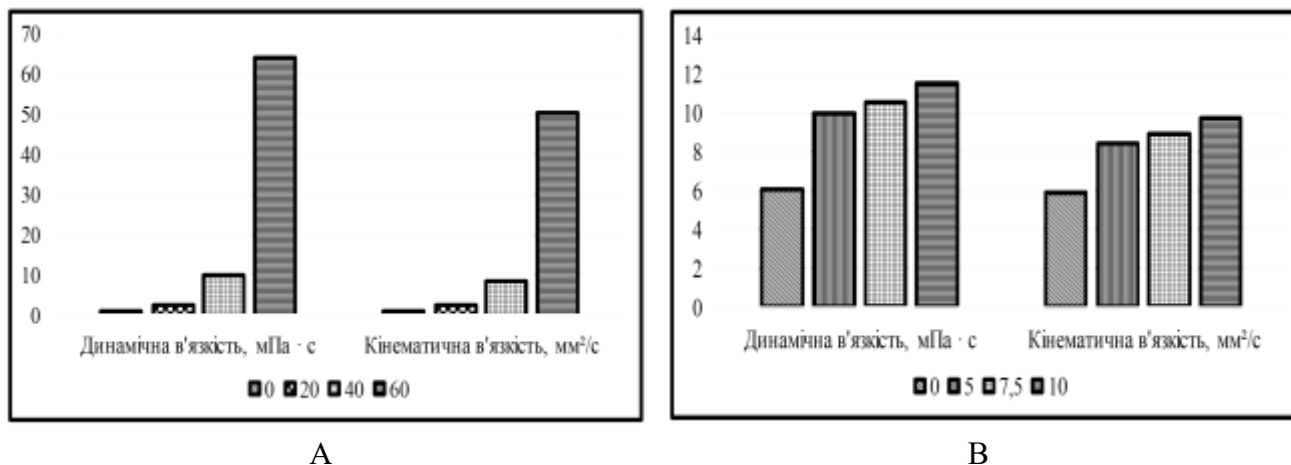


Рис. 5 В'язкість фітосиропу в залежності від концентрації сорбіту (А) та пропіленгліколю (В)

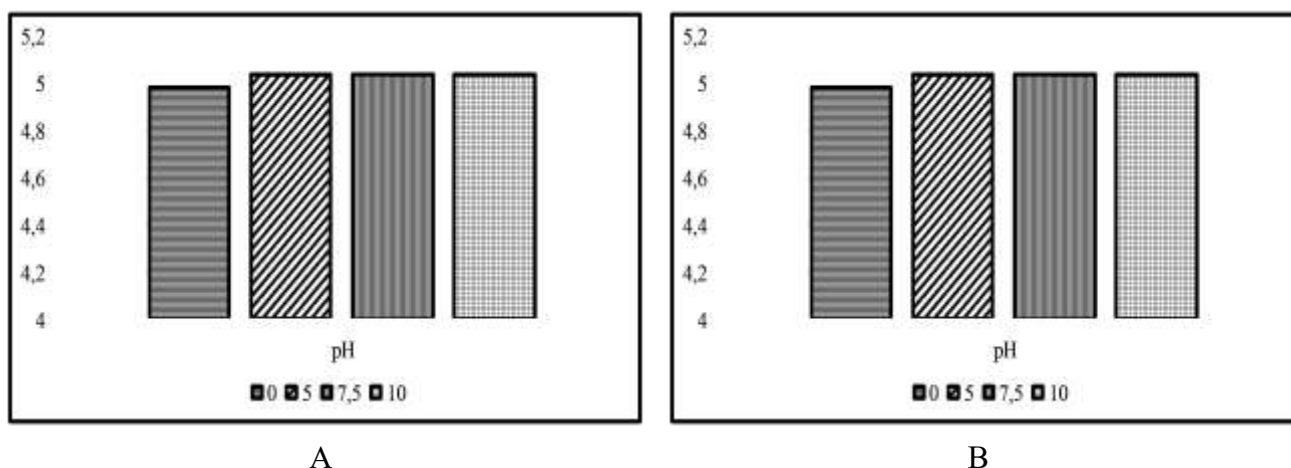


Рис. 6 pH фітосиропу в залежності від концентрації сорбіту (А) та пропіленгліколю (В)

В сиропах зі збільшенням концентрації пропіленгліколю підвищується як в'язкість, так і густина. Показник pH практично не залежить від концентрації пропіленгліколю в складі ЛЗ, значення знаходяться в інтервалі 5,038-5,042. Отже, концентрація 5 % пропіленгліколю в складі сиропу буде достатньою для забезпечення необхідної в'язкості і густини.

Крім того, було проведено вибір консервантів для стабільності ЛЗ в процесі зберігання і застосування. Порівняльний аналіз консервантів (сорбінова кислота, ніпагін : ніпазол, бензойна кислота, натрію бензоат) показав, що поєднання ніпагіну з ніпазолом на відміну від бензойної кислоти і натрію бензоату проявляє більш виражену антимікробну активність. Доцільно використання 0,075 % ніпагіну і 0,025 % ніпазолу, з метою забезпечення антимікробної чистоти, такий вміст консервантів забезпечує стабільність сиропу при зберіганні протягом 2-х років. Також для регулювання рівня pH до складу сиропу була введена кислота лимонна в кількості 0,1 %.

Склад розробленого сиропу «Планхесал» (г/100 г сиропу):

рідкий водний екстракт (1:10)

листя подорожника, плюща, шавлії (5:1:1)	55,0
сорбіт	39,8
пропіленгліколь	5,0
кислота лимонна	0,1
ніпагін	0,075
ніпазол	0,025.

На основі експериментально одержаних результатів розроблено типову технологічну схему отримання сиропу (рис. 7).

Розробка методів контролю якості сиропу, дослідження стабільності лікарського засобу та обговорення фармакологічної активності

На отриманий сироп «Планхесал» розроблено специфікацію та методи контролю, до яких включено такі показники якості: опис, ідентифікація, рН, густина, об'єм вмісту флакону, мікробіологічна чистота, кількісне визначення основних груп біологічно активних речовин, консервантів та пропіленгліколю.

Розроблено та обґрунтовано методики якісного та кількісного визначення суми флавоноїдів та суми полісахаридів як БАР, які відповідають за фармакологічну дію розробленого сиропу на основі рідкого екстракту листя подорожника, плюща та шавлії. Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на лютеолін у 1 мл препарату встановлено не менше 0,01 мг, а вміст суми полісахаридів у 1 мл препарату встановлено не менше 5,0 мг.

Проведено дослідження мікробіологічної чистоти сиропу «Планхесал». Результати експерименту підтверджують, що препарат відповідає чинним вимогам ДФУ щодо препаратів для орального застосування, до складу яких входить сировина рослинного походження.

Розроблено проекти ТР та МКЯ на запропонований ЛЗ, які апробовано в умовах ПАТ НВЦ «Борщагівській ХФЗ» (акти апробації від 16.05.2019 р.).

Визначено стабільність та умови зберігання розробленого сиропу згідно з вимогами Настанови 42-3.3:2004 «Випробування стабільності». На основі результатів дослідження запропоновано умови зберігання – при температурі не вище 25 °С; встановлено термін придатності – 2 роки.

Біологічні дослідження розроблених препаратів були проведені на базі лабораторії морфофункціональних досліджень НФаУ під керівництвом професорів Г. В. Зайченко та Л. М. Малоштан.

Досліджено відхаркувальну та протизапальну активність сиропу та встановлено, що розроблений ЛЗ не поступається за активністю зареєстрованим препаратам «Сиропу з подорожником» і «Гербіон сироп плюща». Сироп у дозі 1,5 мл/кг маси тіла піддослідної тварини має протизапальну дію, що перевершує такий ефект «Сиропу з подорожником».

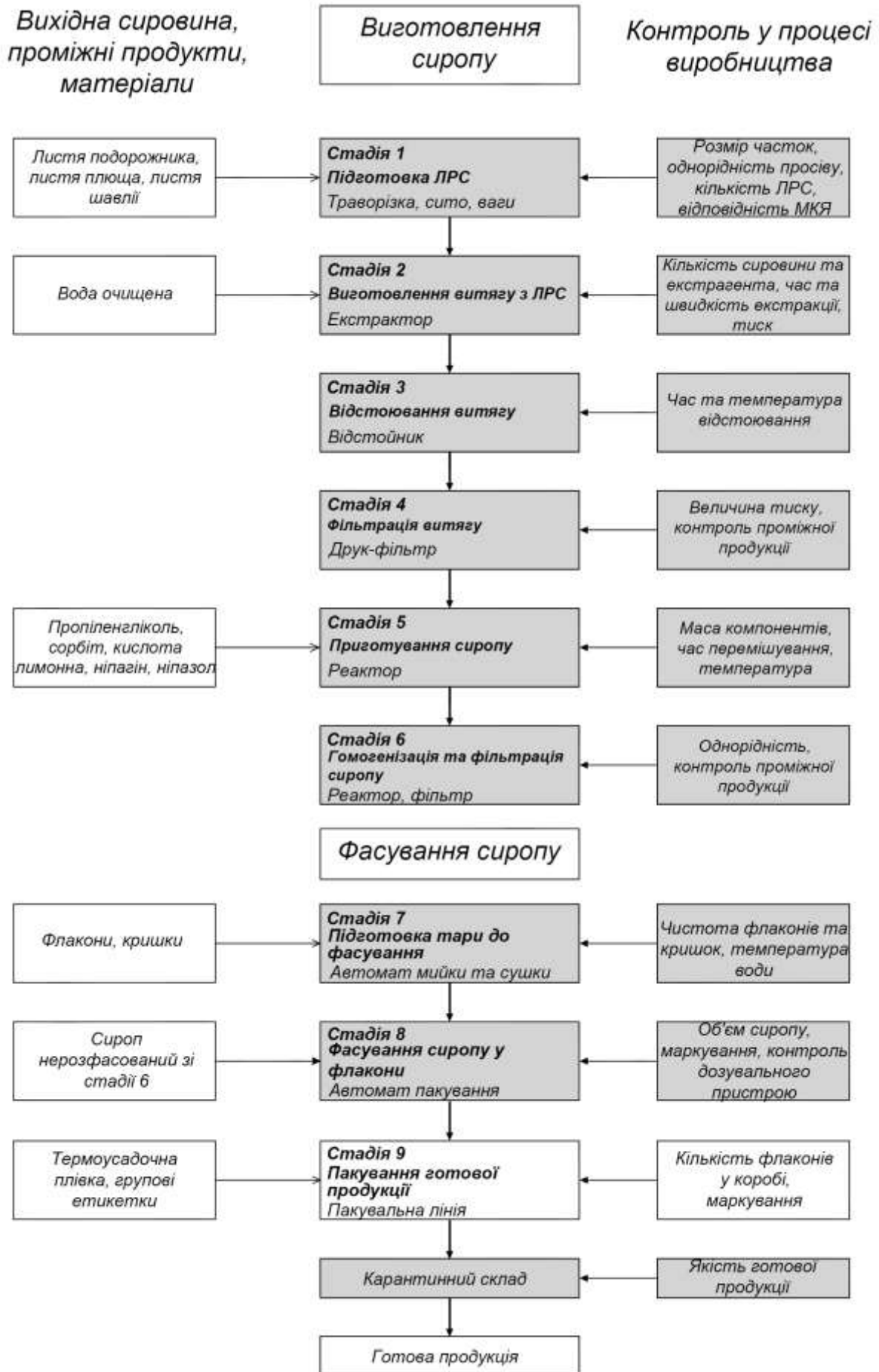


Рис. 7 Технологічна схема виробництва сиропу «Планхесал»

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вперше науково обґрунтовано та експериментально підтверджено склад та технологію одержання сумарного рідкого водного екстракту з подорожника великого листя, плюща звичайного листя та шавлії лікарської листя, розроблено оптимальний склад, технологію та методи стандартизації сиропу, який пропонується застосовувати як комплексний ЛЗ для лікування ХСД, зокрема гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) та кашлю.

1. Проаналізовано та систематизовано дані літературних джерел щодо проблеми фармакотерапії хвороб системи дихання, зокрема застудних захворювань та кашлю в Україні та світі, сучасного стану ЛЗ з групи відхаркувальних препаратів різної дії, у тому числі на основі рослинної сировини. Проведений аналіз асортименту досліджуваної групи встановив, що ЛЗ випускаються в 16 ЛФ. Переваги в ЛФ складають сиропи – 32,4 %, що пов'язано із зручністю застосування даної категорії ЛЗ (23 торгових найменування), і таблетки – 16,9 % (12 торгових найменувань). Аналіз за країнами-виробниками ЛЗ для терапії ХСД встановив імпортозалежність України. Співвідношення препаратів іноземного виробництва до вітчизняного становить 74,6 % до 25,4 %.

2. Наведено характеристику ЛРС та допоміжних речовин як об'єктів дослідження та основні етапи експериментальних досліджень з розробки складу та технології сиропу. Наведено методи оцінки фармако-технологічних та фізико-хімічних характеристик досліджуваних модельних систем сиропів, методики кількісного визначення БАР.

3. Досліджено оптимальні умови одержання сумарного водного екстракту листя подорожника, плюща та шавлії з метою розробки ЛЗ, який пропонується застосовувати для лікування захворювань систем дихання, вивчено ступінь вилучення БАР в залежності від типу екстрагенту та умов екстрагування. За результатами досліджень, як екстрагент обрано воду очищену, а оптимальною температурою екстранування слід вважати кімнатну. Вивчено залежність виходу БАР із ЛРС від розміру часток фракцій рослинної сировини, часу компресії та декомпресії. У результаті проведених досліджень запропоновано для подальшої розробки рослинного сиропу проводити екстрагування рослинної сировини з такими параметрами: тривалістю екстракції впродовж 3 год., розміром часток сировини 0,5-1 мм, часом компресії 4 хв і часом декомпресії 2 хв. Саме при таких параметрах екстракції здійснюється найбільше вилучення полісахаридів, які відповідають за основний фармакологічний ефект у сиропі для лікування застудних захворювань.

4. На підставі підбору допоміжних речовин і їхніх концентрацій встановлено вплив сорбіту та пропіленгліколю на основні фізико-хімічні

властивості – густина, в'язкість і рН ЛЗ. Проаналізовано фізико-хімічні показники модельних зразків сиропу залежно від співвідношення допоміжних речовин у складі. На підставі мікробіологічних досліджень обрано ефективний консервант для сиропу «Планхесал» – суміш ніпагіну та ніпазолу в кількості 0,1% зі співвідношенням 3:1 відповідно. Розроблено склад і технологію отримання сиропу із таким співвідношенням компонентів: рідкий водний екстракт (1:10) листя подорожника, плюща, шавлії (5:1:1) – 55,00 г, сорбіт – 39,8 г; пропіленгліколь – 5,0 г; кислота лимонна – 0,1 г; ніпагін – 0,075 г; ніпазол – 0,025 г. На основі запропонованої технології розроблено технологічну схему отримання сиропу. Розроблений проєкт ТР на ЛЗ апробовано на ПАТ НВЦ «Борщагівській ХФЗ» (акт апробації від 16.05.2019 р.).

5. З врахуванням сучасних фармакопейних вимог і отриманих фармако-технологічних і фізико-хімічних характеристик розроблено та обґрунтовано специфікацію на готовий ЛЗ, методики якісного та кількісного визначення суми флавоноїдів та суми полісахаридів, як БАР, які відповідають за фармакологічну дію розробленого ЛЗ. Вміст суми флавоноїдів встановлено не менше 0,01 мг у 1 мл препарату (*в перерахунку на лутеолін*), а вміст суми полісахаридів – не менше 0,005 г.

6. Розроблено проєкт МКЯ на готовий ЛЗ, який апробовано на ПАТ НВЦ «Борщагівській ХФЗ» (акт апробації від 16.05.2019 р.). Вивчено стабільність розробленого сиропу в процесі зберігання та встановлено, що протягом досліджуваного терміну зберігання всі результати випробувань серій знаходяться в допустимих межах, які закладені в специфікацію на готовий ЛЗ. На основі результатів дослідження стабільності запропоновано умови зберігання препарату – при температурі не вище 25 °С; встановлено термін придатності – 2 роки.

7. Узагальнено результати фармакологічних (специфічна активність) та мікробіологічних (антимікробна активність, мікробіологічна чистота) досліджень лікарського сиропу. Встановлено, що лікарський сироп за всіма мікробіологічними показниками відповідає вимогам ДФУ (розділ 5.1.4, категорія 3, А. «Готові лікарські засоби для орального застосування і ректального введення»). Досліджено відхаркувальну та протизапальну активність сиропу та встановлено, що розроблений ЛЗ не поступається за активністю зареєстрованим препаратам «Сироп з подорожником» і «Гербіон сироп плюща». Сироп у дозі 1,5 мл/кг маси тіла піддослідних тварин має протизапальну дію, що перевершує такий ефект «Сиропу з подорожником».

8. Фрагменти наукових досліджень упроваджено в навчальний процес низки кафедр закладів вищої освіти України медичного та фармацевтичного профілю.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових фахових виданнях

1. Бондаренко А. С., Гладух Є. В., Котенко О. М. Дослідження технологічних параметрів лікарської рослинної сировини при створенні сиропу для лікування застудних захворювань. *Вісник фармації*. 2011. № 3 (67). С. 17–19. (Особистий внесок – здобувачем проведено планування експерименту, огляд літературних джерел, експериментальні дослідження, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів експерименту, написання статті).
2. Бондаренко А. С., Гладух Є. В., Притула Р. Л., Шматенко В. В. Дослідження процесу екстракції при розробці поліекстракту з лікарської рослинної сировини для лікування застудних захворювань. *Проблеми військової охорони здоров'я* : зб. наук. пр. Укр. військ.-мед. акад. 2012. № 33. С. 276–278. (Особистий внесок – здобувачем проведено планування та проведення експериментальних досліджень, огляд літературних джерел, аналіз та узагальнення результатів експерименту, написання статті).
3. Бондаренко А. С., Гладух Є. В. Порівняльний аналіз екстрактивних речовин у лікарській рослинній сировині, отриманих екстрактах на її основі та визначення ступеня виснаження сировини. *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології* : зб. наук. пр. 2012. Вип. 5 (113). С. 428–431. (Особистий внесок – здобувачем проведено планування досліджень, аналіз та узагальнення результатів експерименту, комп'ютерна обробка матеріалів дослідження, написання статті).
4. Bondarenko A. S., Bevz N. Y., Gladukh Ie. V., Soldatov D. P. Quantification of the main active ingredients of plant extracts to establish optimal conditions for extraction. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2015. Vol. 7, Iss. 2. P. 618–625. (Особистий внесок – здобувачем проведено планування експерименту, визначення кількісного вмісту діючих речовин у досліджуваній лікарській рослинній сировині, аналіз та узагальнення результатів експерименту, написання статті) (**Scopus**).
5. Nemchenko A., Gladukh Ie., Bondarenko A., Mishchenko V. Pharmacoeconomic evaluation of availability of medicinal products used in symptomatic therapy of respiratory diseases. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2019. № 29 (2). P. 55–59. (Особистий внесок – проведення аналізу цінових показників доступності препаратів для лікування хвороб органів дихання, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).
6. Немченко А. С., Гладух Е. В., Бондаренко А. С., Мищенко В. И. Анализ ассортимента лекарственных средств, применяемых при симптоматической терапии болезней органов дыхания в Украине. *Рецепт*. 2019. № 2 (22). С. 326–333. (Особистий внесок – проведення маркетингових

досліджень, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).

7. Бондаренко А. С., Гладух Е. В. Влияние вспомогательных веществ на физико-химические свойства фитосиропа. *Рецепт*. 2020. № 1 (23). С. 17–23. (Особистий внесок – вивчення фізико-хімічних властивостей сиропу, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання статті).

Патенти

8. Бондаренко А. С., Гладух Є. В. Фітотерапевтичний відхаркувальний засіб : пат. 142287 Україна. № и 2019 11960 ; заявл. 16.12.2019 ; опубл. 25.05.2020, Бюл. № 10. (Особистий внесок – планування патентного пошуку, проведення експерименту, обробка та узагальнення отриманих результатів, написання патенту).

Тези доповідей

9. Кисличенко А. А., Бондаренко А. С., Кухтенко А. С., Грубник И. М., Литвиненко Е. А., Гладух Е. В., Гурьева И. Г., Колесник Ю. С. Разработка жидких лекарственных форм на основе растительного сырья. *Человек и лекарство* : сб. материалов XVII Росс. нац. конгр., г. Москва, 12-16 апр. 2010 г. Москва, 2010. С. 635.

10. Бондаренко А. С., Гладух Є. В. Розробка складу комбінованого рослинного сиропу для терапії захворювань органів дихання. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, м. Харків, 21-22 квіт. 2010 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2010. С. 153.

11. Бондаренко А. С., Гладух Є. В. Розробка технології комплексних сиропів на основі лікарської рослинної сировини. *Матеріали I наукової конференції молодих вчених з міжнародною участю* : зб. наук. ст., м. Вінниця, 19-20 трав. 2010 р. Вінниця : ФОП Горбачук І. П., 2010. С. 125–126.

12. Бондаренко А. С., Гладух Є. В. Актуальність розробки складу комбінованого рослинного сиропу для лікування кашлю. *Фармація України. Погляд у майбутнє* : матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України, м. Харків, 15-17 верес. 2010 р. Харків : НФаУ, 2010. Т. 1. С. 449.

13. Бондаренко А. С., Гладух Є. В. Обґрунтування доцільності використання рослинної сировини при вітчизняному виробництві рідких лікарських форм. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, присвяч. 140-річчю з дня народж. д-ра фармац. та хім. наук, проф. М. О. Валяшка, м. Харків, 21 квіт. 2011 р. Харків : НФаУ, 2011. С. 183.

14. Бондаренко А. С., Гладух Є. В. Розробка сиропу протизастудної дії. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали 4-ої наук.-практ. конф. з міжнар. участю,

м. Тернопіль, 29-30 верес. 2011 р. Тернопіль : ТДМУ, «Укрмедкнига», 2011. С. 63.

15. Бондаренко А. С., Гладух Є. В. Фітопрепарати фармацевтичного ринку України на основі подорожника, плюща та шавлії для лікування кашлю та застудних захворювань. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матеріали II наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 17-18 листоп. 2011 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2011. С. 27–28.

16. Бондаренко А. С., Марушка Ю. Я., Маренич С. С. Дослідження лікарської рослинної сировини та комплексного екстракту на її основі при виробництві сиропу протизастудної дії. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, м. Харків, 19-20 квіт. 2012 р. Харків : НФаУ, 2012. Т. 1. С. 182.

17. Бондаренко А. С., Гладух Є. В. Дослідження процесу екстракції суміші листя подорожника великого, плюща звичайного та шавлії лікарської на лабораторному екстракторі Timatic Micro. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матеріали III наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 21-23 листоп. 2012 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2012. С. 27.

18. Бондаренко А. С., Гладух Є. В. Вивчення технологічних властивостей суміші лікарської рослинної сировини. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин* : матеріали I міжнар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 20-21 берез. 2014 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2014. С. 46–47.

19. Бондаренко А. С., Гладух Є. В. Методи визначення в'язкості зразків рослинного сиропу для лікування застудних захворювань. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : матеріали IV наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 16-17 жовт. 2014 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2014. С. 54–55.

20. Balagur M. V., Bondarenko A. S., Soldatov D. P. Research of technological properties of Plantago major, Hedera helix and Salvia officinalis and their mixture. *Topical issue of new drugs development* : Abstracts of International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Students, Kharkiv, April 23, 2015. Kh. : Publishing Office NUPh, 2015. P. 170.

21. Бондаренко О. С., Гладух Є. В. Актуальність розробки комплексних лікарських засобів у формі сиропів на основі рослинної сировини. *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи* : матеріали VIII Нац. з'їзду фармацевтів України, м. Харків, 13-16 верес. 2016 р. Харків : НФаУ, 2016. Т. 1. С. 327.

22. Бондаренко А. С. Фармацевтическая разработка растительного сиропа для лечения простудных заболеваний. *Медицинская наука: достижения и перспективы* : материалы науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с междунар. участием, посвящ. 25-летию гос. независимости Республики Таджикистан, г. Душанбе, 29 апр. 2016 г. Душанбе,

2016. С. 322–323.

23. Бондаренко А. С., Стрілець О. П., Гладух Є. В. Вивчення ефективності антимікробних консервантів у фітосиропі. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27-28 верес. 2018 р. Тернопіль : ТДМУ, “Укрмедкнига”, 2018. С. 259–260.

24. Бондаренко А. С., Гладух Е. В. Изучение процесса экстракции лекарственного растительного сырья различными методами. *Актуальные вопросы фармации: фармацевтическая опека в педиатрии. Дизайн, производство и контроль качества лекарственных средств* : сб. материалы факультетских чтений школы фармации проводимых в рамках междунар. науч.-практ. конф. «Дни университета-2019 : Педиатрия XXI века. Современные вызовы и тенденции», посвящ. 130-летию С. Д. Асфендиярова, г. Алматы, 5-6 дек. 2019 г. Алматы, 2019. С. 91–92.

25. Бондаренко А. С., Пальчак Л. М., Кухтенко О. С., Гладух Є. В. Ефективність процесу екстракції БАР з лікарської рослинної сировини в залежності від методу екстракції. *Planta+. Досягнення та перспективи* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. пам'яті д-ра хім. наук, проф. Ніни Павлівни Максютіної до 95-річчя від дня народж., м. Київ, 20-21 лют. 2020 р. Київ : ПАЛИВОДА А. В., 2020. С. 156–158.

26. Зайченко Г. В., Гладух Є. В., Бондаренко А. С. Дослідження відхаркувальної активності рослинного сиропу для лікування застудних захворювань. *Науковий підхід до сфери практичної косметології: актуальні питання й тренди* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 11 берез. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 81–82.

27. Бондаренко А. С., Малоштан Л. М., Гладух Є. В. Дослідження відхаркувальної та протизапальної дії комбінованого сиропу. *Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження* : матеріали наук.-практ. дистанційної міжнар. конф., м. Івано-Франківськ, 19-20 трав. 2020 р. Івано-Франківськ : ІФНМУ, 2020. С. 147–149.

28. Гладух Є. В., Бондаренко А. С. Ефективність процесу фільтраційної екстракції при отриманні сумарного водного екстракту. *Tendenze attuali della moderna ricerca scientifica : der Sammlung wissenschaftlicher Arbeiten «ΛΟΓΟΣ» zu den Materialien der internationalen wissenschaftlich-praktischen Konferenz (B. 2), 5. Juni, 2020. Stuttgart : Europäische Wissenschaftsplattform, 2020. P. 129–131.*

АНОТАЦІЯ

Бондаренко А. С. Розробка складу та технології рослинного сиропу для лікування застудних захворювань. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація». – Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, 2021.

Уперше вивчений процес екстракції подорожника великого листя, плюща звичайного листя та шавлії лікарської листя на лабораторному екстракторі серії Timatic Micro (Technolab, Italy), встановлено оптимальний час екстрагування, співвідношення сировина : екстрагент, параметри компресії – декомпресії.

На підставі результатів фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень уперше науково та експериментально обґрунтовано склад і технологію препарату у формі сиропу з комплексним рослинним екстрактом для лікування гострих респіраторних захворювань.

Розроблені методики якісного і кількісного визначення БАР у препараті, які дозволяють контролювати його якість і стабільність у процесі виробництва та зберігання.

Узагальнено результати фармакологічних (відхаркувальна та протизапальна активність) та мікробіологічних (мікробіологічна чистота) досліджень лікарського сиропу.

На основі проведених досліджень розроблено проекти ТР та МКЯ на рослинний препарат «Планхесал» у формі сиропу для лікування застудних захворювань і кашлю. Розроблений лікарський засіб пройшов апробацію в промислових умовах виробництва на ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», м. Київ.

Ключові слова: рідкий екстракт, технологія, склад, фармацевтична розробка, лікарський сироп, подорожника листя, плюща листя, шавлії листя, застудні захворювання.

АННОТАЦИЯ

Бондаренко А. С. Разработка состава и технологии растительного сиропа для лечения простудных заболеваний. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 «Технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация». – Национальный фармацевтический университет МЗ Украины, Харьков, 2021.

Впервые изучен процесс экстракции подорожника большого листьев,

плюща обыкновенного листьев и шалфея лекарственного листьев на лабораторном экстракторе серии Timatic Micro (Technolab, Italy), установлено оптимальное время экстракции, соотношение сырье : экстрагент, параметры компрессии – декомпрессии.

На основании результатов физико-химических, фармако-технологических, микробиологических и фармакологических исследований впервые научно и экспериментально обоснованы состав и технология препарата в форме сиропа с комплексным растительным экстрактом для лечения острых респираторных заболеваний.

Разработаны методики качественного и количественного определения биологически активных веществ в препарате, которые позволяют контролировать его качество и стабильность в процессе производства и хранения.

Обобщены результаты фармакологических и микробиологических исследований лекарственного сиропа.

На основе проведенных исследований разработаны проекты ТР и методов контроля качества на растительный препарат «Планхесал» в форме сиропа для лечения простудных заболеваний и кашля. Разработанное лекарственное средство прошло апробацию в промышленных условиях на ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», г. Киев.

Ключевые слова: жидкий экстракт, технология, состав, фармацевтическая разработка, лекарственный сироп, подорожника лист, плюща лист, шалфея лист, простудные заболевания.

SUMMARY

Bondarenko A. S. Development of the composition and technology of plant syrup for the treatment of colds. – Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of candidate of pharmaceutical sciences in the specialty 15.00.01 «Technology of medicines, organization of pharmaceutical business and judicial pharmacy». – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The methodology for creating a medicinal phyto syrup with a complex liquid extract from plantain, ivy, and sage leaves, which is based on a certain sequence of pharmaceutical development to justify the composition and technology of the dosage form, has been proposed.

As a result of the study of the pharmaceutical market of Ukraine, it has been found that symptomatic therapy of respiratory system diseases (RSD) is aimed at eliminating the main sign of the disease – cough. According to the ATC classification, all drugs for RSD treatment belong to group R «agents acting on the

respiratory system». Analysis of the assortment structure of the studied group has found that the drugs are produced in 16 DFs. The leaders in dosage forms are syrups – 32.4 %, which is due to the convenience of using this category of drugs (23 trade names), and tablets – 16.9 % (12 trade names).

For the first time, the process of plantain leaves, ivy, and sage leaves extraction on Timatic Micro series laboratory extractor (Technolab, Italy) was studied, the optimal extraction time, the ratio of raw materials to extractant, compression-decompression parameters have been established.

Pharmacological and technological studies of crushed plantain, ivy, and sage leaves (loss in mass during drying, specific mass, volumetric mass, bulk mass, porosity, fractional void volume, and free volume of the raw material layer) have been performed, which made it possible to select technological parameters for the VRM extraction process. The optimal conditions for obtaining a total extract from plantain, ivy and sage leaves have been studied in order to develop a drug that is proposed to be used for the treatment of respiratory diseases, and the degree of BAS extraction depending on the type of extractant and extraction conditions has been studied. According to the research results, purified water was selected as the extractant, and the optimal extraction conditions were at ambient temperature.

For the first time, based on the results of physicochemical, pharmaco-technological and pharmacological studies, the composition of the syrup which includes (g/100 g of syrup): (1:10) liquid water extract of plantain, ivy, and sage leaves, (5:1:1) – 55.0; sorbitol – 39.8; propylene glycol – 5.0; citric acid – 0.1; nipagin – 0.075; nipazol – 0.025 has been scientifically and experimentally justified.

Methods of identification and quantitative determination of biologically active substances in the preparation have been developed, which allow controlling its quality and stability during production and storage.

The results of pharmacological (expectorant and anti-inflammatory activity) and microbiological (microbiological purity) studies of the medicinal syrup have been generalized.

Based on the studies, the projects of process procedure and MQC of plant-based drug «Planhesal» in the form of a syrup to treat colds and coughs have been developed. The developed drug has been tested in industrial conditions of production at PJSC SIC «Borshchahivskiy CPP», Kyiv.

Keywords: liquid extract, technology, composition, pharmaceutical development, medicinal syrup, plantain leaf, ivy leaf, sage leaf, colds.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АТ	– акціонерне товариство
БАР	– біологічно активні речовини
ГРЗ	– гострі респіраторні захворювання
ДКП	– державне комунальне підприємство
ДФУ	– Державна фармакопея України
ЛЗ	– лікарський засіб
ЛРС	– лікарська рослинна сировина
ЛФ	– лікарська форма
МКЯ	– методи контролю якості
МОЗ	– Міністерство охорони здоров'я
НВЦ	– науково-виробничий центр
НФаУ	– Національний фармацевтичний університет
ПАТ	– публічне акціонерне товариство
ПрАТ	– приватне акціонерне товариство
ТОВ	– товариство з обмеженою відповідальністю
ТР	– технологічний регламент
ХСД	– хвороби системи дихання
ХФЗ	– хіміко-фармацевтичний завод

Підписано до друку 02.03.2021 р. Формат 60x90 1/16

Папір офсетний. Друк ризографія.

Умов. друк. арк. 0,9. Тираж 100 пр. Зам № 082.

Національний фармацевтичний університет.

вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002

Свідоцтво серії ДК № 3420 від 11.03.2009 р.