

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра фармакогнозії та нутриціології

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: «РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ
ДІЄТИЧНОЇ ДОБАВКИ З ВИЧАВОК ЖУРАВЛИНИ ВЕ-
ЛИКОПЛІДНОЇ»

Виконала: здобувачка вищої освіти групи
Фм18(5,6з)-01а

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Іванна НІКІФОРЧУК

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри
фармакогнозії та нутриціології, д.фарм.н, професор
Вікторія КУЗНЕЦОВА

Рецензент: завідувачка кафедри фармацевтичної
хімії, д.фарм.н., професор Вікторія ГЕОРГІЯНЦ

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена розробці складу та методик контролю якості дієтичної добавки з вичавок журавлини великоплідної. Перший розділ містить дані літератури щодо загальних відомостей про дієтичні добавки та проблеми їх обігу в Україні, вимоги до маркування та реклами дієтичних добавок, аналіз ринку дієтичних добавок, переваги капсул як лікарської форми, що містять біологічно активні речовини плодів журавлини, інформацію про хімічний склад та застосування в медицині плодів журавлини. Другий розділ присвячено фітохімічному вивченню вичавок журавлини великоплідної. У третьому розділі представлена інформація щодо розробки методик контролю якості розробленої дієтичної добавки. Кваліфікаційна робота містить 41 сторінку, 2 таблиці, 7 рисунків, список літератури з 32 найменувань.

Ключові слова: журавлина великоплідна, дієтичні добавки, методики контролю якості, капсули.

ANNOTATION

The qualification work is dedicated to the development of the composition and methods of quality control of a dietary supplement made from Cranberry husks. The first chapter contains data from the literature on general information about dietary supplements and the problems of their circulation in Ukraine, requirements for labeling and advertising of dietary supplements, market analysis of dietary supplements, advantages of capsulus as dosage forms containing biologically active substances of Cranberry husks, information on the chemical composition and medicinal use of cranberry husks. The second chapter is devoted to the phytochemical study of Cranberry husks. The third chapter presents information on the development of quality control methods for the developed dietary supplement. The qualification work contains 41 pages, 2 tables, 7 figures, a list of literature with 32 titles.

Key words: Cranberry, dietary supplements, quality control methods, capsules.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ ПРО ДІЄТИЧНІ ДОБАВКИ, ХІМІЧНИЙ СКЛАД ТА ЗАСТОСУВАННЯ В МЕДИЦИНІ ЖУРАВЛИНИ ВЕЛИКОПЛІДНОЇ, ХАРАКТЕРИСТИКА КАПСУЛ ЯК ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ.....	10
1.1. Загальні відомості про дієтичні добавки та проблеми обігу в Україні.....	10
1.2 Вимоги до маркування та реклами дієтичних добавок.....	13
1.3 Дієтичні добавки в аптеці.....	15
1.4 Дієтичні добавки з плодів журавлини.....	16
1.5 Хімічний склад плодів журавлини.....	18
1.6 Застосування плодів журавлини в медицині.....	21
1.7 Характеристика капсул як лікарської форми.....	23
1.8 Переваги капсул як лікарської форми.....	23
Висновки до розділу 1.....	25
РОЗДІЛ 2. ПОПЕРЕДНЄ ФІТОХІМІЧНЕ ВИВЧЕННЯ ВИЧАВОК ЖУРАВЛИНИ ВЕЛИКОПЛІДНОЇ.....	26
2.1 Дослідження антоціанів.....	26
2.2 Дослідження флавоноїдів.....	27
2.3 Дослідження проціанідинів.....	27
2.4 Дослідження фенологілікозидів.....	28
2.5 Дослідження вільних органічних кислот.....	28
Висновки до розділу 2.....	30
РОЗДІЛ 3. ОТРИМАННЯ ТА РОЗРОБКА МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ДІЄТИЧНОЇ ДОБАВКИ.....	31
3.1. Технологія виробництва дієтичної добавки.....	31
3.2. Змішування компонентів.....	31
3.3. Наповнення капсул порошковою сумішшю.....	32
3.4. Контроль якості капсул.....	32

3.4.1. Однорідність маси.....	32
3.4.2. Розпадання капсул.....	33
3.5. Розробка методик контролю якості дієтичної добавки.....	34
3.5.1. Ідентифікація вичавок плодів журавлини.....	34
3.5.2. Ідентифікація антоціанів.....	38
3.5.3. Визначення кількісного вмісту проціанідинів.....	39
Висновки до розділу 3.....	40
ВИСНОВКИ.....	41
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	42

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

БАР – біологічно активні речовини

ДФУ – Державна фармакопея України

ПХ – паперова хроматографія

ТШХ – тонкошарова хроматографія

ФСЗ ДФУ – фармакопейний стандартний зразок Державної фармакопеї України

ВСТУП

Актуальність теми. Відомо, що протягом останніх років споживання населенням України найбільш цінних біологічно активних продуктів харчування знизилося щонайменше на 50%. Зі зменшенням у раціоні населення частки м'яса та м'ясопродуктів, молочних продуктів, риби, яєць, свіжих овочів та фруктів в організмі людини знижується і вміст усіх біологічно активних речовин.

Отже, населення України потребує покращення свого харчування з метою поповнення біологічно активних речовин, яких бракує в організмі та які попереджають розвиток деяких захворювань. Один із можливих варіантів вирішення цієї проблеми є введення до раціону українців дієтичних добавок. Як біологічно активні речовини, що входять до складу дієтичних добавок використовуються вітаміни, мінерали, поліфенольні сполуки. Наразі, як джерело БАР, які входять до складу дієтичних добавок, використовуються багато рослин, серед яких і журавлина великоплідна, яка містить значну кількість органічних кислот та поліфенолів. Джерелом отримання дієтичних добавок з журавлини є плоди. Проте, при використанні плодів журавлини у народному господарстві відходом виробництва є вичавка журавлини. Вичавка журавлини - це відхід при виробництві соків, різних напоїв. Однак у вичавці залишається значна кількість БАР. На ринку України представлена значна кількість дієтичних добавок з плодів журавлини, але вони переважно містять нативні плоди журавлини та переважно іноземного виробництва, що обумовлює їх високу вартість.

Мета дослідження. Метою кваліфікаційної роботи було розробка складу та методик контролю якості дієтичної добавки з вичавок плодів журавлини великоплідної.

Завдання дослідження. Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі задачі:

- проаналізувати та узагальнити інформацію джерел літератури про дієтичні добавки, переваги капсул як лікарської форми, хімічний склад та застосування журавлини в медицині;
- провести попередні фітохімічні дослідження вичавок плодів журавлини великоплідної;
- розробити склад дієтичної добавки з вичавок плодів журавлини великоплідної;
- розробити методики контролю якості дієтичної добавки з вичавок плодів журавлини великоплідної.

Предмет дослідження – попередні фітохімічні дослідження вичавок журавлини великоплідної, визначення основних морфолого-анатомічних ознак вичавок журавлини, вивчення якісного складу та кількісного вмісту БАР дієтичної добавки з вичавок журавлини великоплідної.

Об’єкт дослідження – розробка складу та методик контролю якості дієтичної добавки з вичавок журавлини великоплідної.

Методи дослідження - Вивчення анатомічних ознак вичавок журавлини великоплідної проводили за допомогою світлової мікроскопії з фотофіксацією. Якісний склад сировини вивчали із застосуванням хімічних реакцій ідентифікації, вміст БАР визначали титриметричним, спектрофотометричним методами. Визначення показників якості проводили за методиками Державної фармакопеї України. Результати експериментальних досліджень обробляли статистично за вимогами ДФУ.

Практичне значення та наукова новизна отриманих результатів. В кваліфікаційній роботі представлені результати з розробки складу та методик контролю якості дієтичної добавки з вичавок журавлини великоплідної. За допомогою світлової мікроскопії визначені основні анатомічні ознаки вичавок журавлини великоплідної. Хімічними реакціями встановлено наявність флавоноїдів, антоціанів, фенологілікозидів. Розроблено методику кількісного визначення антоціанів у дієтичній добавці. Визначені основні показники якості капсул за вимогами ДФУ. Одержані

результати дозволяють зробити висновок про перспективність подальшого вивчення розробленої дієтичної добавки.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 41 сторінці машинописного тексту, складається із анотації, вступу, 3 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел. Робота проілюстрована 2 таблицями та 7 рисунками. Список використаних джерел нараховує 32 найменувань, з них 19 кирилицею та 13 латиницею.

РОЗДІЛ 1. ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ ПРО ДІЄТИЧНІ ДОБАВКИ, ХІМІЧНИЙ СКЛАД ТА ЗАСТОСУВАННЯ В МЕДИЦИНІ ЖУРАВЛИНИ ВЕЛИКОПЛІДНОЇ, ХАРАКТЕРИСТИКА КАПСУЛ ЯК ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ

1.1. Загальні відомості про дієтичні добавки та проблеми обігу в Україні

Законом України № 1602-VII «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо харчових продуктів» було змінено поняття «біологічно активна добавка» на дієтична добавка і наразі Закон надає таке визначення [10]:

дієтична добавка - харчовий продукт, що споживається у невеликих визначених кількостях додатково до звичайного харчового раціону, який є концентрованим джерелом поживних речовин, у тому числі білків, жирів, вуглеводів, вітамінів, мінеральних речовин (цей перелік не є виключним), і виготовлений у вигляді таблеток, капсул, драже.

Не варто плутати дієтичну добавку з харчовою добавкою, цим же Законом визначено поняття харчової добавки, харчовий продукт для спеціальних медичних цілей та харчовий продукт для контролю ваги:

харчова добавка - речовина, яка зазвичай не вважається харчовим продуктом або його складником, але додається до харчового продукту з технологічною метою в процесі виробництва та у результаті стає невід'ємною частиною продукту (термін не включає забруднюючі речовини, пестициди або речовини, додані до харчових продуктів для поліпшення їх поживних властивостей).

харчовий продукт для спеціальних медичних цілей - спеціально розроблений та виготовлений продукт, який споживається під наглядом лікаря. Цей продукт призначений для часткової або повної заміни звичайного раціону харчування пацієнтів з обмеженою, ослабленою або порушеною здатністю приймати, перетравлювати, засвоювати звичайні харчові продукти

або певні поживні речовини, що містяться в них, або їх метаболіти. Харчові продукти для спеціальних медичних цілей також можуть призначатися для повного або часткового годування пацієнтів з іншими визначеними лікарями потребами, які неможливо задовольнити шляхом модифікації звичайного раціону харчування.

харчовий продукт для контролю ваги - спеціально розроблений та виготовлений харчовий продукт, призначений для вживання під час дотримання низькокалорійного раціону харчування для зменшення ваги, який при вживанні згідно з інструкцією оператора ринку заміняє щоденний раціон харчування.

Ринок дієтичних добавок в Україні продовжує зростати (рисунок 1). Аналіз продажів аптечного асортименту за I півріччя 2023 року свідчить, що 10% від усіх покупок, що здійснили українці в аптеці, — дієтичні добавки. Для порівняння: у 2022 році цей показник становив 7,8%. А от продаж лікарських засобів знижується. За 6 місяців 2023 року він склав 79,7%, що на 2,6% менше, ніж минулого року [1, 17].

Передумовами зростання попиту на дієтичні добавки є:

- економічні чинники;
- висока популярність у населення та інтенсивне застосування;
- динамічний розвиток ринку дієтичних добавок;
- відсутність ефективної системи регулювання і державного контролю;
- доступність;
- неконтрольована реклама;
- часті маніпулювання інформацією про дієтичні добавки та їх властивості.

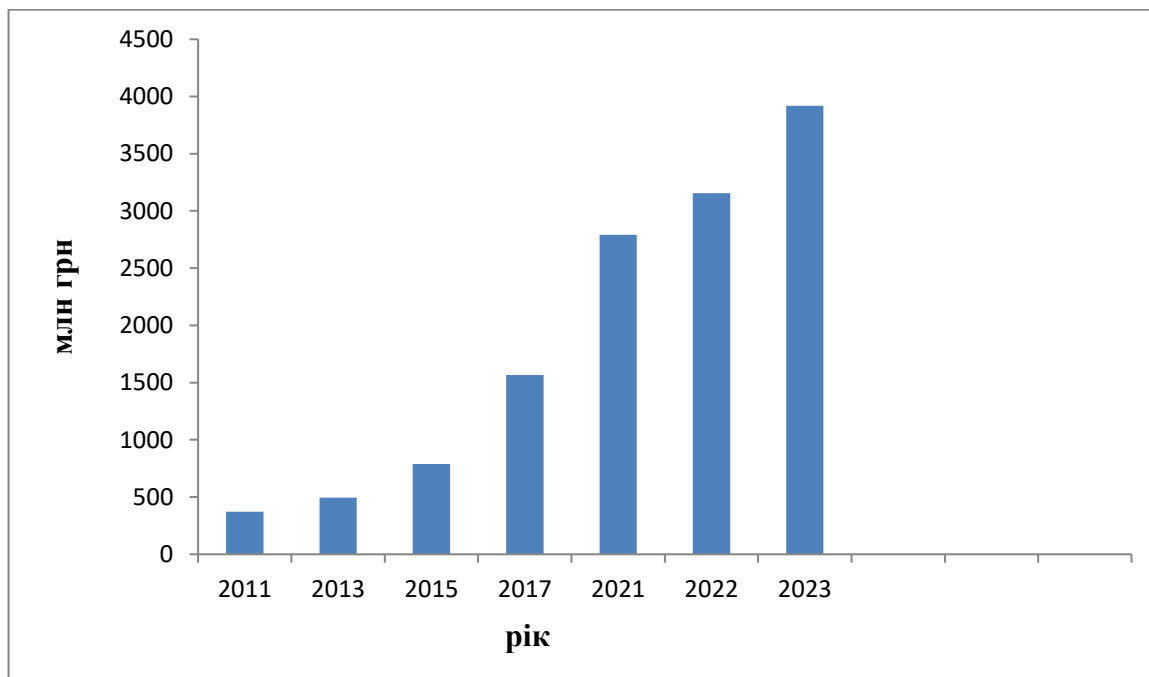


Рис. 1.1 Обсяги реалізації дієтичних добавок в Україні у 2011-2023 рр.

Лідерами за обсягами аптечного продажу у грошовому вираженні є дієтичні добавки, що сприяють нормалізації і підтримці нормальної мікрофлори кишечника. У топ-3 також увійшли дієтичні добавки – джерела моновітамінів і вітаміноподібних речовин та дієтичні добавки – джерела вітамінно-мінеральних комплексів [1].

Скоріш за все, зростання пропозиції та реалізації дієтичних добавок на ринку пояснюється можливістю легкого входу продуктів на ринок, адже з 2015 року їх реєстрація в Україні не ведеться. Водночас процедура виходу на ринок лікарських засобів вимагає від виробників великих трудових, фінансових та часових витрат, а їх діяльність постійно знаходиться під контролем держави. Тому є випадки недобросовісної діяльності з боку виробників, коли препарати, що містять активну діючу речовину, реалізуються під виглядом дієтичних добавок, а не лікарських засобів.

Для врегулювання ринку дієтичних добавок Міністерство охорони здоров'я України пропонує внести певні законодавчі зміни, щоб не лише

налагодити належний контроль за такими продуктами, але й впровадити норми Європейського союзу, які передбачені директивою 2002/46/ЄС.

Міністерство охорони здоров'я України пропонує ввести нотифікацію дієтичних добавок, що передбачає, що виробники перед початком реалізації таких продуктів мають завчасно направити до контролюючого органу повідомлення про введення їх в ринковий обіг. Крім того, Міністерство наполягає на важливості здійснення контролю за рекламою дієтичних добавок, щоб не дозволити виробникам вводити в оману споживачів, надаючи лікувальні властивості дієтичним добавкам [13].

1.2. Вимоги до маркування та реклами дієтичних добавок

Відповідно до статті 6 Закону України «Про інформацію для споживачів щодо харчових продуктів» обов'язковою для надання є така інформація про харчові добавки [2, 10]:

- назва харчового продукту;
- перелік інгредієнтів;
- будь-які інгредієнти або допоміжні матеріали для переробки, які спричиняють алергічні реакції або непереносимість;
- кількість харчового продукту в установлених одиницях вимірювання;
- мінімальний термін придатності або дата «вжити до»;
- будь-які особливі умови зберігання та/або умови використання (за потреби);
- найменування та місцезнаходження оператора ринку харчових продуктів, відповідального за інформацію про харчовий продукт, а для імпортованих харчових продуктів — найменування та місцезнаходження імпортера;
- країна походження або місце походження;
- інструкції з використання — у разі якщо відсутність таких інструкцій ускладнює належне використання харчового продукту;

- для напоїв із вмістом спирту етилового понад 1,2% об'ємних одиниць — фактичний вміст спирту у напої;
- інформація про поживну цінність харчового продукту;
- позначення, що ідентифікує партію (лот), до якої (якого) належить харчовий продукт.

Додатково відповідно до Гігієнічних вимог до дієтичних добавок, затверджених наказом Міністерства охорони здоров'я України від 19.12.2013 р. № 1114, в етикетуванні дієтичних добавок слід зазначати [14]:

- назву харчового продукту — «дієтична добавка»;
- назву категорій окремих поживних або інших речовин, що характеризують продукт або які вказують на походження таких окремих поживних або інших речовин;
- кількість (порцію) дієтичної добавки, рекомендовану для щоденного споживання;
- попередження не перевищувати зазначену рекомендовану кількість (порцію) для щоденного споживання;
- вказівку про те, що дієтичні добавки не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування;
- застереження про те, що продукт потрібно зберігати в недоступному для дітей місці.

Також обов'язковим є інформування споживача у будь-який можливий спосіб про наявність у харчовому продукті речовин, які можуть спричинити алергічні реакції або непереносимість. Водночас, Постановою Кабінету Міністрів України від 03.03.2022 р. № 186 «Деякі питання маркування харчових продуктів в умовах воєнного стану» встановлено, що внаслідок вимушених змін рецептури, які пов'язані з відсутністю або недостатністю відповідної сировини, на період дії воєнного стану обов'язковою інформацією про харчовий продукт, що зазначається на його маркуванні, є [16]:

- назва харчового продукту;

- кількість харчового продукту в установлених одиницях вимірювання;
- мінімальний термін придатності або дата «вжити до».

Крім того, у Держпродспоживслужбі зауважують, що перед придбанням дієтичної добавки необхідно ознайомитися з інформацією на маркуванні, а також не купувати харчові продукти на неперевірених сайтах та за відсутності відомостей про продавця (повна назва суб'єкта господарювання та/або його відокремленого підрозділу або прізвище, ім'я та по батькові фізичної особи — підприємця, його місцезнаходження; код ЄДРПОУ оператора ринку або реєстраційний номер облікової картки платника податків (РНОКПП) (раніше — індивідуальний податковий номер).

У рекламі харчових продуктів для спеціального дієтичного споживання, функціональних харчових продуктів та дієтичних добавок забороняється посилалися на те, що вони мають лікувальні властивості. Реклама дієтичних добавок не повинна містити також вислови щодо зменшення вираженості болю; листи подяки, визнання, поради, якщо вони пов'язані з лікуванням чи полегшенням умов перебігу захворювань, а також посилення на таку інформацію; вислови, які спричиняють чи зумовлюють виникнення відчуття негативного психологічного стану. Реклама не повинна містити будь-яких прямих або у завуальованій формі тверджень про те, що повноцінний раціон харчування не може забезпечити отримання необхідної для організму людини кількості поживних речовин [2, 9].

1.3 Дієтичні добавки в аптеці

Функціональні харчові продукти, харчові продукти для спеціального дієтичного споживання (у тому числі продукти дитячого харчування, харчування для спортсменів та осіб похилого віку), дієтичні добавки включені до Переліку товарів, які мають право придбавати та продавати аптечні заклади та їх структурні підрозділи. Такі товари в аптечних закладах мають бути розміщені на вітринах, у шафах окремо від лікарських засобів. За

наявності фахівців-консультантів допускається облаштування в аптеці залу для обслуговування населення з вільним доступом споживачів до безрецептурних лікарських засобів та супутніх товарів, у тому числі дієтичних добавок [15].

1.4 Дієтичні добавки з плодів журавлини

На фармацевтичному ринку України представлена значна кількість дієтичних добавок, що містять журавлину. Найбільш поширеними є такі як: Cranberry Fruit Concentrate, Нефрокеа, Вітамін С з журавлиною тощо (таблиця 1.1) [28, 29].

Дієтичні добавки з журавлиною використовуються у комплексному лікуванні та профілактиці рецидивів захворювань:

- захворювань сечовидільної системи, циститах, пієлонефритах, сечокам'яній хворобі;
- захворюваннях серцево-судинної системи;
- захворюваннях шлунково-кишкового тракту;
- підвищує імунітет, має антиоксидантні властивості, є ефективним стабілізатором клітинних мембран, знижуючи процеси перекисного окислення ліпідів, покращує репаративні процеси.

Таблиця 1.1

Дієтичні добавки, до складу яких входить БАР плодів журавлина

№ з/п	Назва дієтичної добавки	Виробник, країна	Форма випуску	Склад дієтичної добавки	Показання до застосування
1.	Журавлина плюс естер-С	Солгор, США	капсули	журавлини екстракт 800 мг, вітамін С – 200 мг	антимікробна, загальнозміцнююча, профілактика інфекцій сечовидільної системи, діуретична
2.	Дієтична Добавка "Журавлина"	Langsteiner, Польща	капсули	екстракт журавлини 300 мг. Допоміжні речовини: мікрокристалічна целюлоза, магнієві солі жирних кислот, діоксид кремнію, діоксид титану	профілактика та допомога при інфекціях сечовивідних шляхів
3.	Рослинна добавка "Журавлина"	NUTRAXIN, Туреччина	таблетки	екстракт журавлини (журавлина крупноплідна) 1000 мг, мікрокристалічна целюлоза, кополімер полівінілпіролідон з вінілацетатом, стеарат магнію, діоксид кремнію, гідроксипропілметилцелюлоза	комплексна профілактика інфекцій та запальних процесів
4.	Натуральна добавка Now Foods Cranberry Caps	NOW Foods, США	капсули	харчові волокна, цукор, вітамін С (аскорбінова кислота), Д-маноза, екстракт журавлини, пробіотики	загальнозміцнююча, профілактика інфекцій сечовидільної системи,

5.	D-Манноза з журавлиною і пробіотиками	Biophix , США	капсули	екстракт журавлини, пробіотики	профілактика та допомога при інфекціях сечовивідних шляхів
6.	Харчова добавка Jantar Вітамін С з журавлиною	Jantar, Польща	порошок	екстракт журавлини, вітамін С	загальнозміцнююча
7.	Вітамін С з журавлиною	Natures Plus, США	таблетки	екстракт журавлини, вітамін С	антиатеросклеротична, профілактика вірусів та інфекцій
8.	Cranberry Fruit Concentrate	Puritans Pride, США	капсули	4200 мг вітамінізованого концентрату журавлини	профілактика та допомога при інфекціях сечовивідних шляхів
9.	НЕФРОКЕА	Delta Medical Promotions AG, Швейцарія	таблетки	Екстракт журавлини, Вітамін С, порошок з насіння селери, порошок з листя петрушки, порошок з трави і листя жерухи лікарської	антибактеріальний, протизапальний, сечогінний, антиоксидантний і дезінтоксикаційний ефект, підкислює сечу, перешкоджає утворенню каменів в нирках.

1.4 Хімічний склад плодів журавлини

Журавлину великоплідну почали вирощувати на плантаціях у США у другій половині ІХХ ст. У світі дослідниками відібрано і створено майже 200 сортів журавлини. У світі всі плантації журавлини нині зайняті рослинами різних сортів журавлини американської. Журавлину болотну через низьку продуктивність, складнощі збору врожаю та деяких інших причин не використовують для створення промислових плантацій. У країнах Західної Європи журавлину вирощують на плантаціях вже близько півстоліття. Найбільших успіхів досягнуто в Німеччині, Голландії і Польщі. Найбільш поширеними сортами журавлини є: Бекуїт, Бен Лір, Бергман, Ерлі Блек, Франклін, Ховес, Мак-Фарлін.

В медицині застосовують плоди, які збирають восени - у вересні або з настанням перших приморозків та поновлюють збирання після танення снігу. Зібрані плоди зберігають при температурі від 0 °С, або заморожують до -10...-20 °С.

Дослідженнями різних вчених в плодах журавлини виявлено більш ніж 30 органічних кислот (2-3,84%), серед яких: бензойна (11-63 мг%), *о*-гідроксибензойна, *м*-гідроксибензойна, *п*-гідроксибензойна, 2,3-дигідроксибензойна, *транс*-корична, *о*-гідроксикорична, 3-*О*-*Р*-гідроксициннамоїлурсолова, *о*-фталева, ванілінова, *п*-кумарова, ферулова, кавова, синапінова, яблучна, хінна, шикімова, лимонна (1,8-4,5 г/100г), саліцилова, бурштинова [24].

Флавоноїди плодів журавлини представлені епікатехіном, катехіном, похідними кверцетину у вигляді 3- β -алактозиду, 3- β -глюкозиду, 3- α -ксилопіранозиду, 3- α -арабінопіранозиду, 3- α -арабінофуранозиду, 3-рамнопіранозиду, 3-*О*-(6"*р*-кумароїл)- β -галактозиду і 3-*О*-(6"-бензоїл)- β -галактозиду, похідними метоксикверцетину у вигляді пентозиду, 3- α -ксилопіранозиду та 3- β -галактозиду, похідними мірицетину у вигляді 3- β -галактозиду, 3- α -ксилопіранозиду та 3- α -арабінофуранозиду, пентозидом

метоксимірицетину, гексозидом диметоксимірицетину, пруніном (нарингенин-7-глюкозидом) та флорідзином (флоретин-2'-О-глюкозою) [25]. Концентрація флавоноїдів у стиглих плодах журавлини становить 2000-2500 мг% сухої речовини, у недостиглих плодах - 152 мг% [28].

В плоди журавлини містить антоціанідини: ціанідину, пеонідину, мальвідину, пеларгонідину, дельфінідину та петунідину [30]. Серед антоціанів превалюють 3-О-галактозид та 3-О-арабінозид ціанідину та пеонідину. Антоціани містяться в шкірці плодів, а не в м'якоті плодів, де їх вміст у 6,8-10,8 рази менше. При досяганні плодів вміст антоціанів підвищується і досягає максимуму в кінці серпня.

Вичавки журавлини, що складаються зі шкірки і насіння, містять до 50 мг% фенольних кислот, в тому числі галлової 1,13 мг%, *p*-гідроксибензойної - 1,42, хлорогенової - 0,5, *p*-кумарової - 0,67 мг% .

Плоди містять також вуглеводи: глюкоза (1,48–9,7%), фруктоза (1–9,9%), сахароза (0,27–2,8%), сорбіт (2,1–2,3%), пектинові речовини (0,17-1,41 %). Найпоширенішими складовими ефірна олія, є: метилбензоат, етилбензоат, α -терпінеол, ліналоол, *n*-пропанол, геранілацетон, ізобутанол, *n*-бутанол, ізоамілацетат, ізоамілол, *n*-амілол, етилкапронат, гексилацетат, гексанол, етиллактат, етиленантанол, гептанол, етилкаприлат, фурфурол, октанол, етилкапринат, деканол, β -фенілацетат, β -фенілетанол; тритерпеноїди: урсолову (*cis*-3-О-*p*-гідроксициннамову та *trans*-3-О-*p*-гідроксициннамову) - 100-150 мг% та олеанолову (40 мг%) кислоти.

В плодах журавлини містяться такі вітаміни: аскорбінова кислота (45-76,8 мг на 100 г свіжих ягід), тіамін (0,236-0,64 мг%), рибофлавін (0,31 мг%), піридоксин, фолієва кислоту, нікотинова кислоту (0,01 мг%), каротин (від 0,094-0,236 до 0,64 мг%), філохінон (0,8-1,0 мг%).

Серед інших груп біологічно активних речовин містяться: хлорофіли; дубильні речовини (100-400 мг%): танін; нітрогеновмісні сполуки (0,3-0,81%): амінокислоти, бетаїн; макро- та мікроелементи (мг/кг свіжих ягід): калій (685–1160), натрій (110-190), кальцій (142-800), магній (21,9-80),

фосфор (148,7-314), молібден, мідь, бор, йод, бор, кобальт, нікель, олово, свинець, срібло, титан, хром, цинк, алюміній [14].

Насіння плодів журавлини містять жирні кислоти - олеїнову, стеаринову, міристинову, пальмітинову, лінолеву, ліноленову, бегенову [30].

Журавлина є неофіційною, проте монографії на плоди журавлини включені в Американську трав'яну фармакопею (American Herbal Pharmacopoeia), WHO 4, European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP).

1.6 Застосування плодів журавлини в медицині

Плоди журавлини виявляють антибактеріальну, протизапальну, жарознижуючу, антиоксидантну, гіпохолестеренемічну, цитотоксичну, онко- та кардіопротекторну активність [20, 21, 22]. В народній медицині плоди використовують для лікування та профілактики інфекційних захворювань сечовидільної системи, при ангіні, ревматизмі, як вітамінний засіб, зовні — при гнійних ранах, екземі, для видалення пігментних плям [26].

Вживання ягід журавлини підвищує апетит та покращує травлення, підвищує утворення шлункового соку та соку підшлункової залози, що позитивно впливає на лікування гастритів зі зниженою кислотністю шлункового соку та при запалення підшлункової залози.

Доведено, що плоди журавлини знижують рівень холестерину в крові та попереджують утворенню формуванню тромбів, захищають судини мозку від інсультів. Плоди журавлини вживають при підвищеному артеріальному тиску, при гіпо- та авітамінозі вітаміну С. Завдяки високому вмісту вітаміну С ягоди журавлини є прекрасним антицинготним засобом.

Навіть у вичавках плодів журавлини міститься біля 6 % урсолової кислоти, яка розширює коронарні судини серця.

Дослідженнями також встановлено ефективність застосування журавлини при лікуванні інфекцій сечовивідної системи, завдяки вмісту у

плодах проціанідинів. У плодах журавлини ідентифіковано дві сполуки, які пригнічують прикріплення кишкової палички до стінок сечовидільних шляхів. Перша речовина - це фруктоза, друга – проантоціанідини. Проціанідини пригнічувати адгезію патогенів на різних поверхнях за рахунок зв'язування і блокади бактеріальних фімбрій [23].

Корейськими вченими доведено, що фенольні сполуки журавлини можуть інгібувати уреазну активність та можуть бути використовуватися для інгібування росту *Helicobacter pylori* в шлунково-кишковому тракті.

Польськими дослідниками досліджена антибактеріальна активність соку журавлини відносно *S.aureus*, *B. subtilis*, *E.coli* та *S. enteritidis*. Доведена можливість застосування соку для лікування харчових отруєнь та діареї [27, 32].

У харчовій промисловості плоди журавлини застосовують як свіжому вигляді, так і переробленими у вигляді соків, сиропів, екстракту, лікерів, наливок, вин, варення, желе, мармеладу, начинок, виробів типу «журавлина в цукрі». Пектинові речовини, що входять до складу плодів, проявляють потужні властивості утворювати желе і надавати кондитерським виробам високої якості.

Із свіжих плодів можна приготувати журавлиновий мус, що має ніжний, тонкий смак та проявляє тонізуючу дію. Ягоди журавлини можна заквашувати у банках або діжках. Залиті розчином солі та цукру ягоди витримують протягом тижня при кімнатній температурі поки не перебродять. Потім закривають і зберігають у холодному місці. Журавлину також додають до квашеної капусти.

Фізіологічною особливістю плодів журавлини є те, що її ягоди вкриті восковим нальотом, який запобігає їхньому загниванню, а завдяки бензойній кислоті вони можуть зберігатися тривалий період (близько 10 місяців) у свіжому вигляді.

Відходи виробництва екстракту, соків, вин із журавлини використовуються для одержання високоякісного пектину та барвників [29, 30].

1.7 Характеристика капсул як лікарської форми

Капсули – це тверда лікарська форма з твердою або м'якою оболонкою різної форми та ємності, які зазвичай містять одну дозу діючої речовини.

Вміст капсул може бути твердим, рідким або пастоподібним. Вміст складається з однієї або кількох діючих речовин та допоміжних речовин або без них. Вміст капсул не повинен руйнувати оболонку. Але оболонка під впливом травних соків повинна руйнуватися і вивільняти вміст капсули.

Капсули поділяються на:

- капсули тверді;
- м'які капсули;
- капсули кишковорозчинні;
- капсули з модифікованим вивільненням.

Капсули – відносно нова лікарська форма. Перший патент на виготовлення желатинових капсул для фармацевтичних цілей було отримано у 1833 році французьким студентом-фармацевтом Француа Моте та паризьким аптекарем Жозефом Дюбланком. На початку 90-х років минулого століття щорічне виробництво желатинових капсул перевищило 200 мільярдів штук (з них близько 60 мільярдів припадало на м'які капсули та 140 мільярдів – на тверді). На сьогодні препарати у формі желатинових капсул займають до 9-12% номенклатури препаратів у країнах із розвиненою фармацевтичною промисловістю [17].

1.8 Переваги капсул як лікарської форми

Висока популярність цієї лікарської форми у виробників, споживачів та лікарів пояснюється цілою низкою переваг та позитивних характеристик, зокрема:

- точність дозування – сучасне обладнання забезпечує високу точність заповнення капсул наповнювачем та мінімальні втрати;
- висока продуктивність – залежно від устаткування, методів наповнення, характеристик наповнювача та її дозування сучасні автомати дозволяють отримувати до 120 тисяч капсул на годину;
- висока біодоступність - дослідження, що проводилися низкою вчених, показали, що капсули найчастіше швидше розпадаються, ніж таблетки або драже, а їх твердий вміст швидше і легше абсорбується в організмі людини;
- розширення показань до застосування – у деяких випадках капсули як лікарська форма препаратів допомагає виявити нові види фармакологічної активності, яких не було виявлено при однакових дозах в інших лікарських формах;
- висока стабільність – оболонка капсул забезпечує досить високу герметичність та ізоляцію лабільних компонентів вмісту від різних несприятливих факторів зовнішнього середовища (кисень повітря, пряме сонячне світло, перепади вологості), завдяки чому часто можна уникнути необхідності застосування антиоксидантів або стабілізаторів або знизити їх кількість;
- коригуюча здатність – оболонка капсул також допомагає приховати неприємний смак, який має багато лікарських речовин;
- зведення до мінімуму можливості виробничих помилок – можливість різних фарбувань, а також нанесення маркування дозволяє знизити небезпеку помилок та заміни препаратів у процесі виробництва;
- висока естетичність - також досягається завдяки застосуванню різних барвників при отриманні оболонок капсул;

- можливість задавати лікарським засобам певні властивості;
- щадні технологічні режими – технологічні прийоми іконкапсулювання дозволяють уникнути небажаних для багатьох лабільних речовин впливу вологи (наприклад, при вологому гранулюванні), тиску (наприклад, при пресуванні таблеток);

Тверді капсули в залежності від ємності виготовляють 8 розмірів - від 000 (найбільшого) до 5 (найменшого). Номери капсул та відповідна їм ємність представлені у таблиці 1.2.

Таблиця 1.2

Розмір капсул та відповідна ємність

Номер	000	00	0	1	2	3	4	5
Середня ємність капсул, мл	1,37	0,95	0,68	0,50	0,37	0,30	0,21	0,13

Крім фармакологічно активної речовини, до складу маси для наповнення капсул з метою надання їй необхідних технологічних характеристик, а також біофармацевтичних властивостей вводяться допоміжні інгредієнти, які мають бути індиферентними. Найчастіше застосовуються:

- наповнювачі - надають масі для наповнення капсул необхідний оптимальний об'єм. Найчастіше для цих цілей при виготовленні препаратів у формі твердих капсул застосовуються: цукор молочний, мікрокристалічна целюлоза (МКЦ), метилцелюлоза (МЦ), які дозволяють регулювати об'ємну щільність і надавати наповнювачу необхідну сипкість;
- дезінтегранти – речовини, що сприяють деагрегації інкапсульованої порошкової маси;
- тиксотропи – речовини, які надають необхідну плинність наповнювачу [17].

Висновки до розділу 1

Проведено аналіз літературних даних щодо дієтичних добавок, розглянуто проблеми обороту дієтичних добавок в Україні, вивчено ринок добавок із журавлиною. Крім того, проведено літературний пошук про хімічний склад плодів журавлини та її застосування в медицині. Розглянуто основні переваги такої лікарської форми, як капсули.

Літературні дані свідчать, що більшість дієтичних добавок – це переважно добавки іноземного виробництва та коштують дорого. Тому метою нашої роботи було розробка складу та методик контролю якості дієтичної добавки з журавлиною вітчизняного виробництва у формі капсул.

РОЗДІЛ 2. ПОПЕРЕДНЄ ФІТОХІМІЧНЕ ВИВЧЕННЯ ВИЧАВОК ЖУРАВЛИНИ ВЕЛИКОПЛІДНОЇ

Об'єктом дослідження були вичавки плодів журавлини великоплідної. Плоди журавлини великоплідної були придбані в супермаркетах міста Вінниця у грудні 2022 року. Для одержання вичавок із плодів журавлини вичавлювали сік на побутовій соковижималці та висушували одержані вичавки у сушильній шафі при температурі 30-40°C, періодично помішуючи.

2.1 Дослідження антоціанів

Для аналізу антоціанів вичавок журавлини одержували витяжки екстракцією сировини 1 % розчином хлористоводневої кислоти (1:10) при настоюванні. Вивчення проводили за допомогою хімічних реакцій ідентифікації, які базуються на здатності антоціанів змінювати забарвлення в залежності від значення рН середовища [30].

1. У пробірку вміщували 1,0 мл витяжки і додавали 1,0 мл 10 % розчину плюмбуму (II) ацетату. Спостерігали появу синього аморфного осаду.

2. У пробірку вміщували 1,0 мл витяжки і додавали 1,0 мл 10 % розчину натрію гідроксиду. Спостерігали забарвлення витяжки із сировини сорту Стоукс пурпл в синьо-зелений колір.

Результати проведених реакцій свідчать про присутність антоціанів у вичавках плодів журавлини великоплідної.

Кількісний вміст антоціанів у вичавках журавлини проводили за методикою ДФУ 2.0, наведеною у монографії «Чорниці плоди свіжі», методом абсорбційної спектрофотометрії [8]. Оптичну густину визначали на спектрофотометрі Optizen POP (Корея) за довжини хвилі 528 нм.

В результаті проведених досліджень було встановлено, що кількісний вміст антоціанів у вичавках плодів журавлини великоплідної становить $0,65 \pm 0,02$ %.

2.2 Дослідження флавоноїдів

Для аналізу флавоноїдів вичавок журавлини одержували витяжки екстракцією сировини 70 % етанолом (1:10) при настоюванні. Вивчення проводили за допомогою хімічних реакцій ідентифікації [19].

1. У пробірку вміщували 1,0 мл витяжки і додавали 1,0 мл 10 % розчину хлориду заліза. Спостерігали появу буро-зеленого забарвлення.

2. У пробірку вміщували 1,0 мл витяжки і додавали 2-3 краплі концентрованої кислоти хлоридної та дрібку металічного магнію. До забарвленого розчину додавали 1 мл бутанолу та струшували пробірку. Спостерігали більш інтенсивне забарвлення водної фази ніж бутанольної, що свідчило про перевагу глікозидів флавоноїдів над агліконами у вичавках журавлини.

3. У пробірку вміщували 1,0 мл витяжки і додавали 1-2 краплі 10 % спиртового розчину гідроксиду калію. Спостерігали появу зеленого забарвлення.

Вміст флавоноїдів у вичавках журавлини великоплідної у перерахунку на рутин проводили за методикою, яка наведена у монографії ДФУ «Софори бутони» [6].

В результаті проведених досліджень було встановлено, що кількісний вміст флавоноїдів у вичавках плодів журавлини великоплідної становить $0,35 \pm 0,02$ %.

2.3 Дослідження проціанідинів

Кількісний вміст проціанідинів у вичавках плодів журавлини великоплідної визначали методом адсорбційної спектрофотометрії за методикою, яка наведена у монографії ДФУ «Глоду плоди» [8].

В результаті проведених досліджень було встановлено, що кількісний вміст проціанідинів у вичавках плодів журавлини великоплідної становить $1,35 \pm 0,01$ %.

2.4 Дослідження фенологікозидів

Визначення вмісту фенологікозидів у вичавках плодів журавлини проводили спектрофотометричним методом [29].

5,0 г журавлини плодів свіжих розчавлювали у ступці. 1,0 г (точна наважка) поміщали у конічну колбу місткістю 100 мл, заливали 50 мл 70 % етанолу та нагрівали зі зворотним холодильником у водяній бані при помірному кипінні протягом 30 хв. Витяжку охолоджували та фільтрували крізь паперовий фільтр у мірну колбу місткістю 100 мл. Екстракцію повторювали ще двічі, використовуючи 30 мл та 20 мл екстрагенту відповідно. Потім об'єм витяжки доводили 70 % етанолом до позначки (розчин А).

5 мл розчину А поміщали у колонку з алюмінію оксидом та елюювали 15 мл 70 % етанолу, елюат збирали у мірну колбу місткістю 25 мл та доводили 70 % етанолом до позначки (розчин Б).

Як розчин порівняння використовували 70 % етанол, пропущений крізь колонку з алюмінію оксидом.

Оптичну густину одержаного розчину вимірювали на спектрофотометрі «Mecasys Optizen POP» (Корея) за довжини хвилі 285 нм.

Вміст суми фенологікозидів (X, %) у перерахунку на арбутин розраховували за формулою:

$$X = (A \cdot K \cdot 25 \cdot 100) / (E_{1\text{см}}^{(1\%)} \cdot m \cdot 5 \cdot (100 - W)),$$

де A – оптична густина випробовуваного розчину;

K – коефіцієнт неповного елюювання, який дорівнював 1,14025;

$E_{1\text{см}}^{(1\%)}$ – питомий показник поглинання арбутину за довжини хвилі 285 нм;

m – маса наважки сировини, г;

W – втрата в масі при висушуванні сировини, %.

В результаті проведених досліджень встановлено, що вміст арбутину у вичавках плодів журавлини становить $0,15 \pm 0,01$ %.

2.5 Дослідження вільних органічних кислот

Ідентифікацію органічних кислот у вичавках плодів журавлини проводили методами ПХ та ТШХ. Хроматографування проводили у рухомій фазі н-бутанол – оцтова кислота льодяна – вода (4:1:5), після висушування хроматограми обробляли реактивом 0,2 % розчином бромкрезолового зеленого та розглядали у денному світлі. Органічні кислоти проявлялися у вигляді зон жовтого кольору на синьому фоні [11, 8].

У журавлини вичавках у порівнянні з достовірними зразками ідентифіковано яблучну, лимонну, бурштинову, щавлеву та винну кислоти.

Кількісне визначення вільних органічних кислот у вичавках плодів журавлини проводили за методикою ДФУ, яка наведена у монографії «Шипшини плоди N» [8].

В результаті проведених досліджень встановлено, що вміст вільних органічних кислот у вичавках плодів журавлини становить $2,25 \pm 0,01$ %.

Висновки до розділу 2

1. За допомогою загальноприйнятих реакцій ідентифікації та хроматографічних методів дослідження у вичавках плодів журавлини великоплідної досліджено якісний склад БАР. Встановлено наявність антоціанів, флавоноїдів, органічних кислот, феноглікозидів та проціанідинів.

2. Визначено кількісний вміст ідентифікованих груп БАР у досліджуваній сировині: вміст антоціанів становив $0,65 \pm 0,02$ %, вміст флавоноїдів - $0,35 \pm 0,02$ %, вміст проціанідинів - $1,35 \pm 0,01$ %, вміст фенологлікозидів - $0,15 \pm 0,01$ %, вміст вільних органічних кислот - $2,25 \pm 0,01$ %.

РОЗДІЛ 3. ОТРИМАННЯ ТА РОЗРОБКА МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ДІЄТИЧНОЇ ДОБАВКИ

Раніше на кафедрі фармакогнозії та нутриціології були вже вивчені фізико-хімічні та технологічні характеристики вичавок плодів журавлини такі як: сипкість, насипна маса, вміст вологи. Отримані дані свідчать, що подрібнена вичавка має достатню сипкість, тому як допоміжну речовину було обрано мікрокристалічну целюлозу як наповнювач.

В результаті проведених досліджень було розроблено склад капсул – дієтичної добавки з вичавок плодів журавлини великоплідної.

Склад на одну капсулу:

Подрібнена вичавка плодів журавлини великоплідної	0,5 г
Лактози моногідрат	0,1 г
Разом (маса капсули)	0,6 г

3.1 Технологія виробництва дієтичної добавки

Технологія виробництва капсул складається з таких стадій:

- змішування компонентів;
- наповнення капсул порошковою сумішшю;
- фасування та пакування.

3.2. Змішування компонентів

Подрібнену вичавку журавлини просіюють крізь сито. Лактози моногідрат просіюють крізь сито з розміром отворів 0,156 мм. У змішувач завантажують відважену вичавку і лактози моногідрат. Включають змішувач і перемішують масу протягом 10-15 хвилин.

3.3 Наповнення капсул порошковою сумішшю

Підготовлену масу для капсулювання заповнюють капсули по 0,6 г.

Тверді желатинові капсули № 0 із кришечками наповнювали порошковою сумішшю на машині типу LZ/64 ZANAZI.

Процес наповнення капсул на машині включає такі операції:

- 1) орієнтування порожніх капсул;
- 2) роз'єднання (розкриття) порожніх капсул;
- 3) наповнення корпусу капсули;
- 4) з'єднання і закриття тіла і кришечки капсули;
- 5) викидання наповнених капсул.

3.4 Контроль якості капсул

3.4.1 Однорідність маси

Капсули повинні витримувати випробування однорідності маси одиниці дозованого лікарського засобу [4].

20 одиниць капсул або вміст кожного з 20 контейнерів, відбирають за запропонованою статистичною схемою, зважують кожен окремо і розраховують середню масу. Лікарський засіб вважається таким, що витримав випробування, якщо не більше двох індивідуальних мас відхиляються від середньої маси на величину, яка перевищує значення 7,5%. У цьому кожна індивідуальна маса не може відхилитися від середньої маси на величину, що у 2 рази перевищує значення 7,5 %. Зважують нерозкрити капсулу. Потім розкривають капсулу таким чином, щоб не було втрат хоча б частини оболонки і видаляють якомога повніше її вміст. Потім зважують оболонку. За різницею зважувань розраховують масу вмісту капсули. Повторюють процедуру для інших 19 капсул

В результаті випробування встановлено, що всі капсули мають відхилення в масі, що не перевищує 7,5 %.

3.4.2 Розпадання капсул

Випробування на розпадання дозволяє визначити, чи розпадаються капсули в межах певного часу, якщо вони поміщені в рідке середовище в експериментальних умовах [4,5].

Вважають, що зразки розпалися, якщо на сітці:

- немає залишку;
- є залишок, що складається з м'якої маси, яка не має твердого ядра.

Головна частина обладнання, на якому визначають розпадання, складається з кошика з сітчастим дном-підставкою (кошик), який підтримує 6 циліндричних скляних трубочок. Кошик поміщають у рідину певного складу. Об'єм рідини повинен бути таким, щоб під час того коли кошик знаходиться в крайньому верхньому положенні, сітка повинна бути як мінімум на 15 мм нижче за рівень рідини; коли кошик знаходиться в нижньому положенні, сітка повинна бути на 25 мм вище дна судини. Температура рідини від 36°C підтримують за допомогою відповідного пристрою.

У кожному з 6 трубочок поміщають одну капсулу; опускають кошик у посуд з рідиною. Включають прилад, після закінчення часу кошик виймають і досліджують стан капсул. В якості середовища використовують воду, крім того можуть бути використані 0,1 М розчин хлористоводневої кислоти або штучний шлунковий сік. Прилад вмикають на 30 хвилин. Випробування вважають витриманими, якщо розпалися усі 6 капсул.

Внаслідок випробування всі 6 капсул дієтичної добавки розпадаються за 30 хвилин.

3.5 Розробка методик контролю якості дієтичної добавки

3.5.1 Ідентифікація вичавок плодів журавлини

Вичавки плодів журавлини - суміш цегельно-червоного кольору, яка складається із частинок шкірочки плодів, насіння, плодоніжок та залишків м'якоті.

Мікроскопічне дослідження Порошок переглядали під мікроскопом, використовуючи хлоральгідрату розчин. Епідерма екзокарпія складається з багатокутних прямокутних клітин із потовщеними оболонками (рис. 3.1). М'якоть складається з паренхімних тонкостінних клітин (рис. 3.2) з пучками тонких спіральних або драбинчастих судин (рис. 3.3).

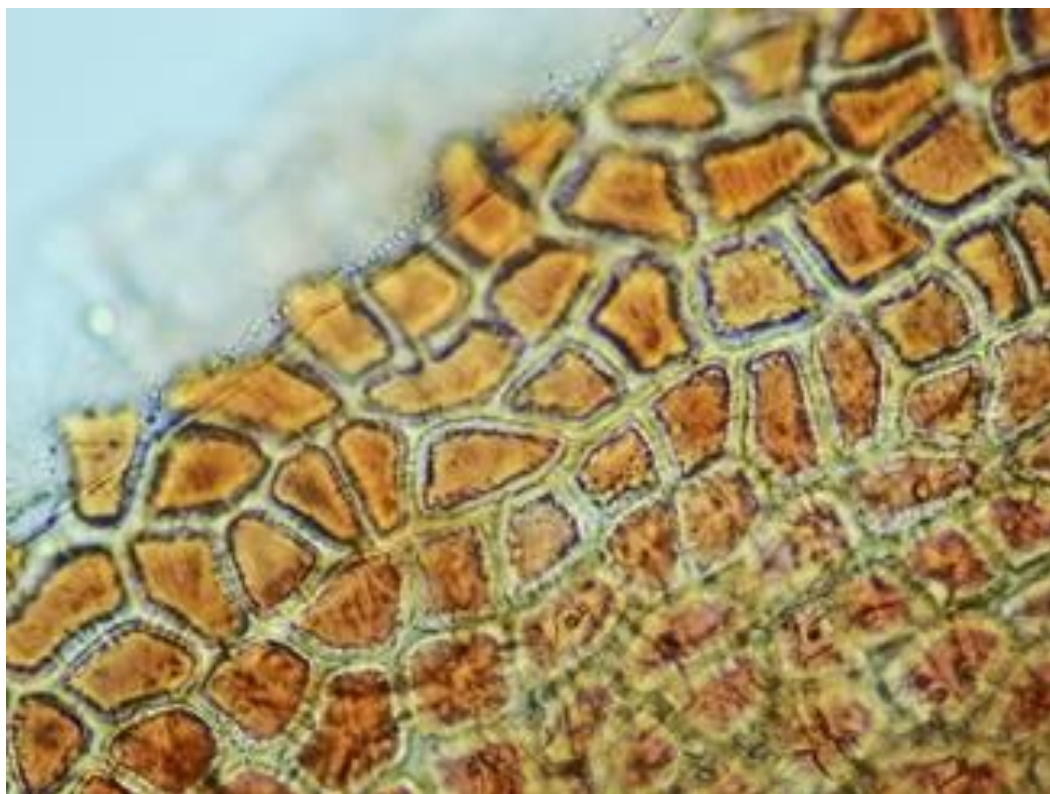


Рис. 3.1 Фрагмент екзокарпія з багатокутними прямокутними клітинами

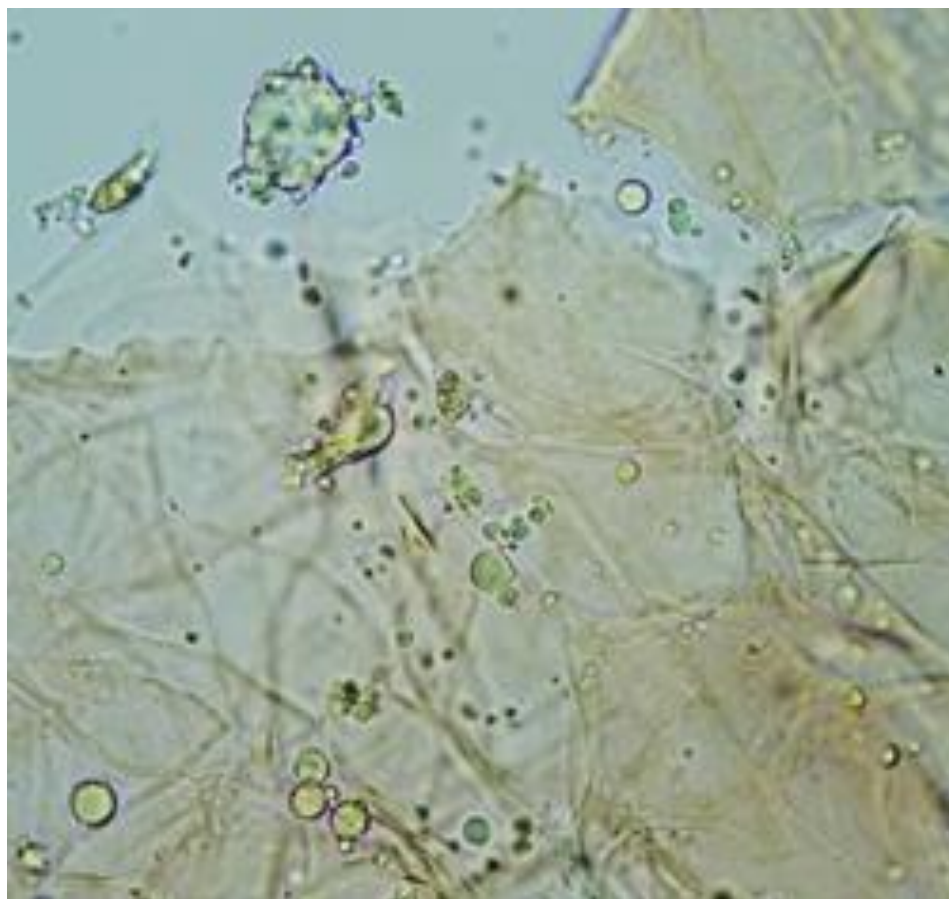


Рис. 3.2 Фрагмент м'якоті з прямостінними тонкостінними клітинами

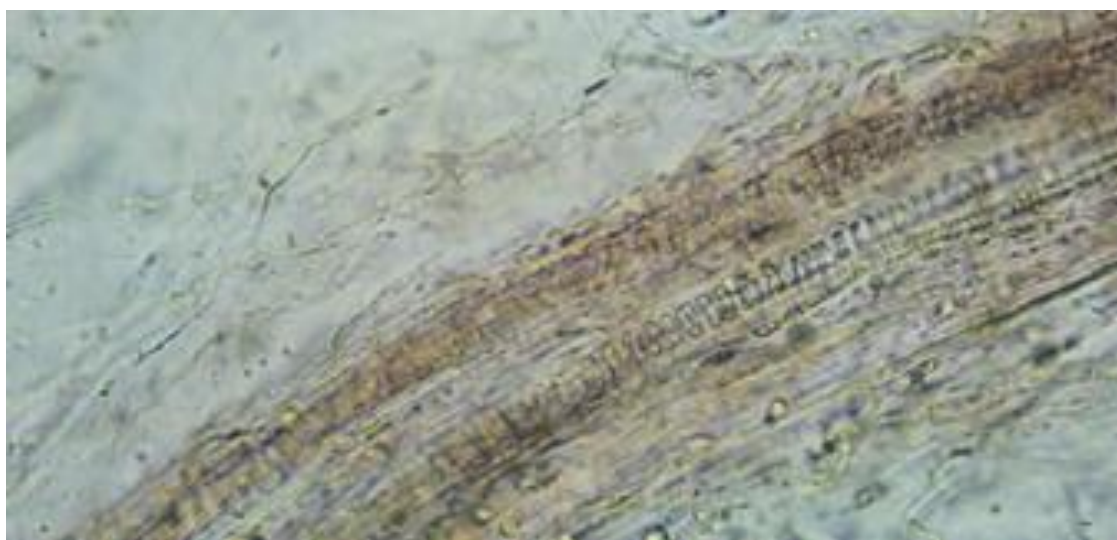


Рис. 3.3 Фрагмент пучків зі спіральних та драбинчастих судин

Насіннева шкірка складається з дрібних товстостінних клітин зі здерев'янілими оболонками, що на продольному розрізі мають слабо-видовжену форму (рис. 3.4).

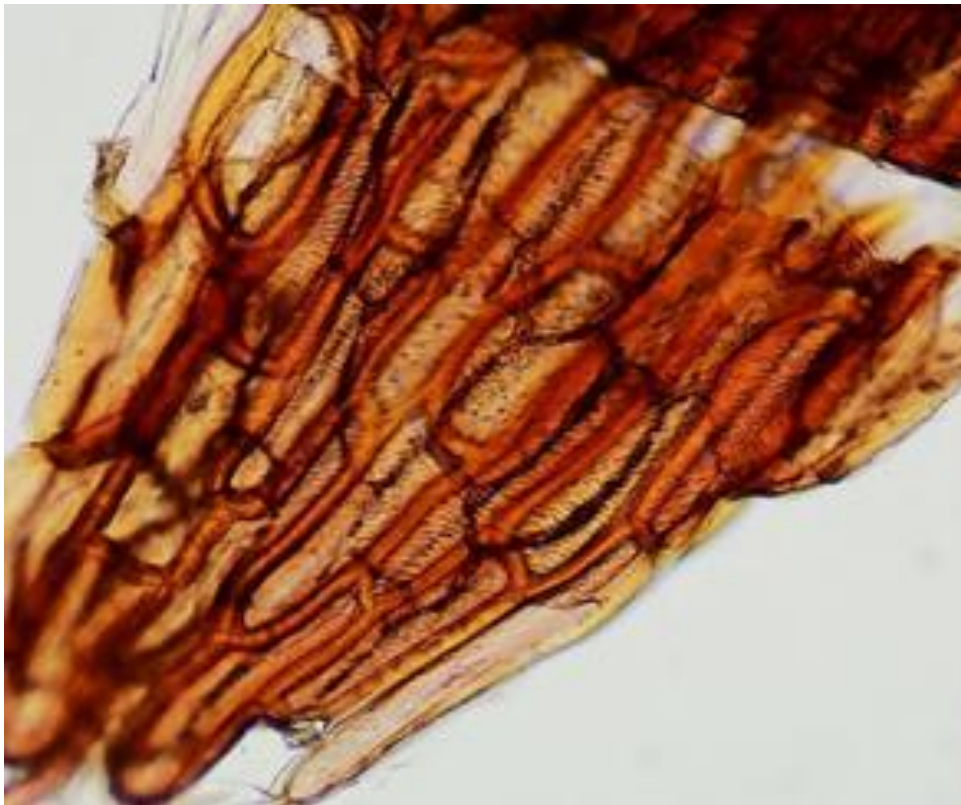


Рис. 3.4 Фрагмент насінневої шкірки

Під шаром склеренхіми міститься 2-3 шари паренхімних клітин, які підстеляє тонкий шар здавлених клітин. Клітини ендосперму та насінного зачатку накопичують жирну олію та крохмаль (рис. 3.5).

Залишки чашечки густо вкриті простими покривними трихомами, різними за розмірами та формою (рис. 3.6).

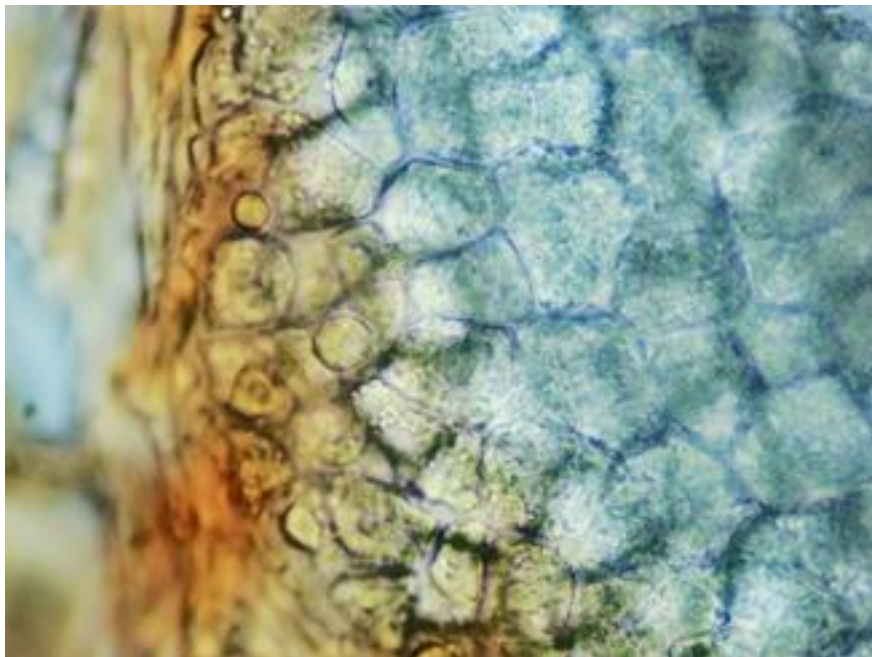


Рис. 3.5 Клітини ендосперму з жирною олією та крохмалем

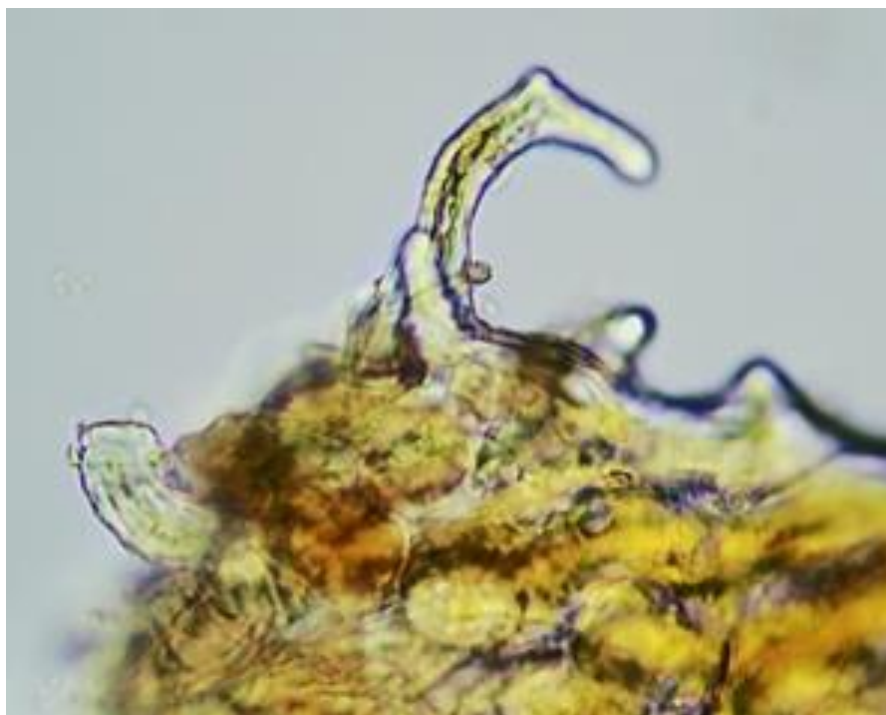


Рис. 3.6 Прості покривні трихоми

3.5.2 Ідентифікація антоціанів

Ідентифікацію антоціанів у дієтичній добавці проводили методом ТШХ, наведений у монографії ДФУ «Чорниці плоди» [6].

Випробовуваний розчин. До 2,00 г вмісту капсул додають 10 мл розчину 1 % хлористоводневої кислоти у метанолі, нагрівають протягом 60 хв за температури 50 °С, охолоджують до кімнатної температури та фільтрують.

Як розчин порівняння використовували ФСЗ ДФУ чорниці екстракту.

Як рухому фазу використовували - мурашина кислота безводна – вода – бутанол (16:19:65).

Після проходження рухомою фазою 10 см, пластинку виймали висушували на повітрі та переглядали у денному світлі.

Послідовність зон розчину порівняння та випробовуваного розчину наведено нижче. Крім того, на хроматограмі випробовуваного розчину можуть бути наявні інші слабкі зони.

Верхня частина пластинки	
_____ слаба рожева зона рожево-фіолетова зона фіолетова зона _____	_____ слаба рожева зона рожево-фіолетова зона інтенсивна фіолетова зона _____
Розчин порівняння	Випробовуваний розчин

3.5.3 Визначення кількісного вмісту проціанідинів

Кількісний вміст антоціанів у дієтичній добавці визначали спектрофотометрично [6]. До 2,5 г (точна наважка) вмісту капсули додавали 30 мл 70 % спирту, нагрівали зі зворотним холодильником на водяній бані протягом 30 хвилин і фільтрували. Залишок змивали 10 мл 70% етанолу. До фільтрату додавали 15 мл 1% розчину хлористоводневої кислоти та 10 мл води очищеної. Нагрівали на водяній бані 80 хвилин і після охолодження фільтрували, змиваючи залишок 70% спиртом, поки фільтрат не знебарвиться. До фільтрату додавали 250 мл 70% етанолу. Потім відбирали 50 мл отриманого розчину, випарювали у фарфоровій чашці до 3 мл і переносили цей залишок у ділильну лійку, послідовно промиваючи фарфорову чашку 10 і 5 мл води і також переносять у ділильну лійку. Отриманий водний розчин вибовтували 3 рази бутанолом, при цьому щоразу використовуючи 15 мл органічного розчинника. Об'єднаний органічний шар доводили до 100 мл бутанолом та вимірювали оптичну щільність отриманого розчину на спектрофотометрі при довжині хвилі 545 нм. Як розчин порівняння використовували бутанол.

Вміст антоціанів у відсотках у перерахунку на ціанідину хлорид розраховували за формулою:

$$X = \frac{A * 500 * m_{cp}}{75 * m}, \text{ де}$$

A – оптична густина розчину, що досліджувався

m – маса наважки, г

m_{cp} – середня маса капсули, г

Висновки до розділу 3

1. Розроблено склад дієтичної добавки з вичавок журавлини великоплідної.

2. Розроблені методики контролю якості для дієтичної добавки з вичавок журавлини великоплідної: однорідність маси, розпадання, ідентифікація та кількісний вміст проціанідинів.

ВИСНОВКИ

1. Проведено аналіз літературних даних щодо дієтичних добавок, розглянуто проблеми обороту дієтичних добавок в Україні, вивчено ринок добавок із журавлиною. Крім того, проведено літературний пошук про хімічний склад плодів журавлини та її застосування в медицині. Розглянуто основні переваги такої лікарської форми, як капсули.

2. Літературні дані свідчать, що більшість дієтичних добавок – це переважно добавки іноземного виробництва та коштують дорого. Тому метою нашої роботи було розробка складу та методик контролю якості дієтичної добавки з журавлиною вітчизняного виробництва у формі капсул.

3. За допомогою загальноприйнятих реакцій ідентифікації та хроматографічних методів дослідження у вичавках плодів журавлини великоплідної досліджено якісний склад БАР. Встановлено наявність антоціанів, флавоноїдів, органічних кислот, феноглікозидів та проціанідинів.

4. Визначено кількісний вміст ідентифікованих груп БАР у досліджуваній сировині: вміст антоціанів становив $0,65 \pm 0,02$ %, вміст флавоноїдів - $0,35 \pm 0,02$ %, вміст проціанідинів - $1,35 \pm 0,01$ %, вміст фенологлікозидів - $0,15 \pm 0,01$ %, вміст вільних органічних кислот - $2,25 \pm 0,01$ %.

5. Розроблено склад дієтичної добавки з вичавок журавлини великоплідної.

6. Розроблені методики контролю якості для дієтичної добавки з вичавок журавлини великоплідної: однорідність маси, розпадання, ідентифікація та кількісний вміст проціанідинів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аптечний продаж за підсумками 2022 року: сайт щотижневика «Аптека». Режим доступу: <https://www.apteka.ua/article/656982>. Назва з екрану.
2. Вимоги до маркування дієтичних добавок: сайт Державної служби України з питань безпечності харчових продуктів та захисту споживачів: Режим доступу: <https://www.dls.gov.ua/print-article/?pa=130185>. Текст з екрану.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр ». 1-е вид. Харків: РІРЕГ, 2001. 556 с.
4. Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид., 1 допов. Х.: РІРЕГ, 2004. 494 с.
5. Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид., 2 допов. Х.: Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. 620 с.
6. Державна Фармакопея України. Т. 1 [Текст]. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2015. – 83 с.
7. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 2-е вид., Т. 3. Х.: Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр», 2014. 732 с.
8. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид., 1 допов. Х.: Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. 360 с.
9. Закон України 1602-VII «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо харчових продуктів»: сайт Верховної ради України. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1602-18#Text>. Текст з екрану.

10. Закон України 2639-VIII «Про інформацію для споживачів щодо харчових продуктів»: сайт Верховної ради України. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2639-19#Text>. Текст з екрану.

11. Котова Е. Е., Котов А. Г. Систематизація фармакопейних вимог до методів контролю якості лікарської рослинної сировини. Уніфіковані ТШХ-методики. Фармаком. 2015. № 1. С. 41–47.

12. Коновальчук В.К. Вивчення сортів журавлини великоплідної, лохини високорослої і брусниці та зони їх вирощування в Україні // Науковий вісник, 2002, вип. 12.4. – С. 229-233.

13. МОЗ: Запровадження нотифікації дієтичних добавок — це не лише наближення до ЄС, але й врегулювання ринку таких продуктів [Електронний ресурс]: сайт Урядовий портал. Режим доступу: <https://www.kmu.gov.ua/news/moz-zaprovadzhennia-notyfikatsii-diietychnykh-dobavok-tse-ne-lyshe-nablyzhennia-do-ies-ale-i-vrehuliuvannia-rynku-takykh-produktiv>. Назва з екрану.

14. Мінеральний склад надземних органів журавлини великоплодої / О.М. Кошовий, М.А. Комісаренко, А.М. Ковальова, Т.В. Ільїна, І.К. Власова // Фітотерапія. Часопис. - 2020. - № 1. – С. 46-49.

15. Наказ МОЗ України від 19.12.2013 № 1114 «Про затвердження Гігієнічних вимог до дієтичних добавок»: сайт Верховної ради України. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z2231-13#Text>. Текст з екрану.

16. Постанова Кабінету Міністрів України від 3 березня 2022 р. № 186 «Деякі питання маркування харчових продуктів в умовах воєнного стану»: сайт Верховної ради України. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/186-2022-%D0%BF#Text>. Текст з екрану.

17. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч.закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] – Х. : НФаУ : Оригінал, 2016. – 632 с.

18. Ринок дієтичних добавок в Україні: аналіз аптечного продажу за підсумками 2020 року: сайт щотижневика «Аптека». Режим доступу: <https://www.apteka.ua/article/589026>. Назва з екрану.

19. Розробка методики якісного аналізу смородини чорної плодів для включення у національну монографію до Державної фармакопеї України / В. Ю. Кузнєцова, А. Г. Котов, В. С. Кисличенко, Е. Е. Котова. Фітотерапія. Часопис. 2019. № 1. С. 51–55.

20. An overview on urinary tract infections and effective natural remedies / S. Pulipati, P. S. Babu, M. L. Narasu, N. Anusha. Journal of Medicinal Plants Studies. 2017. Vol. 5 (6). P. 50–56.

21. Antimicrobial effect of cranberry juice and extracts / J. Côté, S. Caillet, G. Doyon et al. Food Control. 2011. Vol. 22. P. 1413–1418.

22. Antiviral effects on bacteriophages and rotavirus by cranberry juice / S.M. Lipson, L. Sethi, P. Cohen et al. Phytomedicine. 2007. Vol. 14, № 1. P. 23–30.

23. A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial antiadhesion activity / A. B. Howell, J. D. Reed, C. G. Krueger et al. Phytochemistry. 2005. Vol. 66. P. 2281–2291.

24. Bioactive compounds, antioxidant activity, and biological effects of european cranberry (*Vaccinium oxycoccos*) / T. Jurikova, S. Skrovankova, J. Mlcek et al.[Electronic resource] /Molecules. 2018. Vol. 24 (1). Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6337168/pdf/molecules-24-00024.pdf> (date of request: 28.10.2019). Title from the screen.

25. Catechins and procyanidins in berries of *Vaccinium* species and their antioxidant activity / K. R. Maatta-Riihinen, M. P. Kahkonen, A. R. Torronen, I. M. Heinonen. J. Agric. Food Chem. 2005. Vol. 53, № 22. P. 8485–8491.

26. Cranberries and their bioactive constituents in human health / J. B. Blumberg, T. A. Camesano, A. Cassidy et al. Am.Sci. Nutr. 2013. Vol. 4. P. 618–632.

27. Feliciano R. P., Krueger C. G., Reed J. D. Methods to determine effects of cranberry proanthocyanidins on extraintestinal infections: Relevance for urinary tract health. *Mol Nutr Food Res*. 2015. Vol. 59 (7). P. 1292–1306.

28. Flavonoids and phenolic acids from cranberry juice are bioavailable and bioactive in healthy older adults / L. D. McKay, C. Y. Chen, C. A. Zampariello, J. B. Blumberg. *Food Chem*. 2015. Vol. 168. P. 233–240.

29. Kuznietsova V., Kyslychenko V. Determination of the content of arbutin in cranberry fruits by HPLC. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2019. № 31. C. 57–60.

30. Kuznietsova V., Kyslychenko V. Identification of anthocyanins in Cranberry extract. XXII Tarptautinė Baltijos šalių konferencija BaltPharm Forum 2019, 13-14.04.2019, Kaunas. *Lietuvos farmacijos žinios*. № 1-2 (256-257). P. 8.

31. Quantifying and characterizing proanthocyanidins in cranberries in relation to urinary tract health / C. G. Krueger, J. D. Reed, R. P. Feliciano, A. B. Howell. *Anal Bioanal Chem*. 2013. Vol. 405 (13). P. 4385–4395.

32. Stobnicka A., Jungfer E., Gniewosz M. Composition and antibacterial properties of fresh cranberry (*Vaccinium macrocarpon* L.) juice. *Postępy Fitoterapii*. 2013. № 2. C. 85–89.

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний
Кафедра фармакогнозії та нутриціології
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
фармакогнозії та нутриціології

Вікторія КИСЛИЧЕНКО
« 01 » вересня 2023 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Івanni НІКІФОРЧУК

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Розробка складу та методик контролю якості дієтичної добавки з вичавок журавлини великоплідної»
керівник кваліфікаційної роботи: Вікторія КУЗНЄЦОВА, д.фарм.н., професор
затверджений наказом НФаУ від «23 » жовтня 2023 року № 233
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: розробка складу та методик контролю якості дієтичної добавки з вичавок плодів журавлини великоплідної
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити):
аналіз даних літератури щодо загальних відомостей про дієтичні добавки та проблеми обігу дієтичних добавок на території України, аналіз ринку дієтичних добавок до складу яких входять БАР плодів журавлини, проведення попередніх фітохімічних досліджень вичавок плодів журавлини великоплідної, розробка складу дієтичної добавки з вичавок плодів журавлини, розробка методик контролю якості розробленої дієтичної добавки
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
таблиць – 2, рисунків – 7

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРИЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Вікторія КУЗНЕЦОВА, професор закладу вищої освіти кафедри фармакогнозії та нутриціології	04.09.2023	04.09.2023
2	Вікторія КУЗНЕЦОВА, професор закладу вищої освіти кафедри фармакогнозії та нутриціології	25.09.2023	25.09.2023
3	Вікторія КУЗНЕЦОВА, професор закладу вищої освіти кафедри фармакогнозії та нутриціології	09.10.2023	09.10.2023

7. Дата видачі завдання: « 01 » вересня 2023 року

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Аналіз літературних даних щодо дієтичних добавок, обігу дієтичних добавок на території України.	вересень 2023	виконано
2	Проведення попередніх фітохімічних досліджень вичавок плодів журавлини великоплідної	жовтень 2023	виконано
3	Розробка методик контролю якості дієтичної добавки	листопад 2023	виконано
4	Оформлення роботи та подання до Екзаменаційної комісії	грудень 2023	виконано

Здобувач вищої освіти _____

Іванна НІКІФОРЧУК

Керівник кваліфікаційної роботи _____

Вікторія КУЗНЕЦОВА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 233
по Національному фармацевтичному університету
від 23 жовтня 2023 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2024 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Нікіфорчук Іванна Сергіївна	Розробка складу та методик контролю якості дієтичної добавки з вичавок журавлини велико-плідної	Development of the composition and methods of quality control of food supplement from Cranberry husks	проф. Кузнєцова В. Ю.	проф. Георгіянц В. А.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

Вірно: пров. фахівець деканату



Н. В. Фоменко

ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти**

№ 125283 від « 3 » січня 2024 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Нікіфорчук Іванни Сергіївни, _____ курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка складу та методик контролю якості дієтичної добавки з вичавок журавлини великоплідної / Development of the composition and methods of quality control of food supplement from Cranberry husks», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіювання).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

8%

17%

ВІДГУК

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

Іванни НІКІФОРЧУК

**на тему: «Розробка складу та методик контролю якості дієтичної
добавки з вичавок журавлини великоплідної».**

Актуальність теми. Кваліфікаційна робота Іванни НІКІФОРЧУК є продовженням наукових досліджень, які проводяться на кафедрі фармакогнозії та нутриціології, та присвячена актуальній темі розробки дієтичних добавок на основі відходів харчової промисловості..

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Іванна під час роботи над кваліфікаційною роботою опрацювала дані літератури щодо відомостей про дієтичні добавки, проаналізувала проблеми обігу дієтичних добавок та реклами дієтичних добавок на території України, вивчила основні принципи маркування дієтичних добавок, проаналізувала ринок дієтичних добавок, що містять біологічно активні речовини плодів журавлини. В практичній частині роботи здобувачка провела фітохімічні дослідження вичавок плодів журавлини великоплідної, навчилася розробляти методики контролю якості дієтичної добавки у формі капсул. Під час виконання кваліфікаційної роботи Іванна НІКІФОРЧУК поглибила свої знання щодо фітохімічних досліджень та стандартизації дієтичних добавок.

Оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Іванни НІКІФОРЧУК виконана на достатньому науковому рівні із застосуванням сучасних методів фітохімічних досліджень. Результати визначення кількісного вмісту різних груп біологічно активних речовин статистично оброблені за вимогами Державної фармакопеї України,

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.

Кваліфікаційна робота Іванни НІКІФОРЧУК «Розробка складу та методик контролю якості дієтичної добавки з вичавок журавлини великоплідної»

може бути подана до захисту в Екзаменаційну комісію фармацевтичного факультету НФаУ.

Науковий керівник

Вікторія КУЗНЄЦОВА

«07» грудня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

**на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності
226 Фармація, промислова фармація**

Іванни НІКІФОРЧУК

**на тему: «Розробка складу та методик контролю якості дієтичної
добавки з вичавок журавлини великоплідної».**

Актуальність теми. Питання врегулювання обігу дієтичних добавок на фармацевтичному ринку України та розробка нових вітчизняних добавок є актуальним питанням сьогодення.

Теоретичний рівень роботи. Іванна НІКІФОРЧУК провела літературний пошук та аналіз літературних даних щодо загальних відомостей про дієтичні добавки, проблеми обігу дієтичних добавок в Україні. Вивчила вимоги до маркування та реклами дієтичних добавок, а також проаналізувала ринок дієтичних добавок, до складу яких входять біологічно активні речовини плодів журавлини.

Пропозиції автора з теми дослідження. Іванна НІКІФОРЧУК провела попередні фітохімічні дослідження вичавок плодів журавлини великоплідної, які були використані при розробці методик контролю якості на розроблену дієтичну добавку.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Здобувачкою було розроблено склад дієтичної добавки на основі вичавок плодів журавлини великоплідної, розроблені методики контролю якості дієтичної добавки.

Недоліки роботи. Принципових зауважень до роботи немає

Загальний висновок і оцінка роботи. Запропонована робота на тему «Розробка складу та методик контролю якості дієтичної добавки з вичавок журавлини великоплідної» має практичне значення і відповідає вимогам, які висуваються до кваліфікаційних робіт та може бути рекомендована до

подання до захисту в Екзаменаційну комісію фармацевтичного факультету
НФаУ.

Рецензент _____

проф. Вікторія ГЕОРГІЯНЦ

«12» грудня 2023 р.

ВИТЯГ

з протоколу засідання кафедри фармакогнозії та нутриціології

№ 6 від 18 грудня 2023 р.

ПРИСУТНІ: Бородіна Н.В., Бурда Н.Є., Гонтова Т.М., Гончаров О.В., Журавель І.О., Кисличенко В.С., Комісаренко М.А., Король В.В., Машталер В.В., Попик А.І., Процька В.В., Романова С.В., Скребцова К.С., Тартинська Г.С., Хворост О.П.

Порядок денний:

1. Щодо допуску здобувачів вищої освіти до захисту кваліфікаційних робіт у Екзаменаційній комісії.

СЛУХАЛИ: про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційної роботи на тему «Розробка складу та методик контролю якості дієтичної добавки з вичавок журавлини великоплідної» здобувачки вищої освіти випускного курсу Фс18(5,5з)-01б групи Іванни НІКІФОРЧУК.

Науковий керівник: професор Вікторія КУЗНЄЦОВА

Рецензент: професор Вікторія ГЕОРГІЯНЦ

УХВАЛИЛИ: рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційну роботу здобувачки вищої освіти Фс18(5,5з)-01б групи Іванни НІКІФОРЧУК на тему «Розробка складу та методик контролю якості дієтичної добавки з вичавок журавлини великоплідної».

Завідувачка кафедри фармакогнозії
та нутриціології, професор

Вікторія КИСЛИЧЕНКО

Секретар кафедри, професор

Надія БУРДА

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувачка вищої освіти Іванна НІКІФОРЧУК до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розробка складу та методик контролю якості дієтичної добавки з вичавок журавлини великоплідної»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Іванна НІКІФОРЧУК може бути допущена до захисту кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії

Керівник кваліфікаційної роботи

Вікторія КУЗНЄЦОВА

«07» грудня 2023 р

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувачка вищої освіти Іванна НІКІФОРЧУК допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
фармакогнозії та нутриціології _____

Вікторія КИСЛИЧЕНКО

«18» грудня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« 05 » лютого 2024 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Марія ЗАРІЧКОВА /