

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

Трутаєв Сергій Ігоревич

УДК: 615.451.16:615.32:615.014.24:616.13-004.6

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ
НАСТОЙКИ НА ОСНОВІ РОСЛИНОЇ СИРОВИНИ
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АТЕРОСКЛЕРОЗУ**

15.00.01 – технологія ліків та організація фармацевтичної справи

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2010

Дисертацією є рукопис.

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

Науковий керівник: заслужений діяч науки і техніки України, академік Української академії наук, доктор фармацевтичних наук, професор
ТИХОНОВ ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ,
*Національний фармацевтичний університет,
завідувач кафедри аптечної технології ліків.*

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
ДЕМ'ЯНЕНКО ВІКТОР ГРИГОРОВИЧ,
*Національний фармацевтичний університет,
завідувач кафедри товарознавства;*

доктор фармацевтичних наук, професор
МАЗУЛІН ОЛЕКСАНДР ВЛАДЛЕНОВИЧ,
ФПО Запорізького державного
медичного університету,
завідувач кафедри фармакогнозії,
фармацевтичної хімії та технології ліків.

Захист відбудеться "___" _____ 2010 року о ___ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02. при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002. м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

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

Автореферат розісланий "___" _____ 2010 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор фармацевтичних наук, професор

Д.І. Дмитрієвський

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Серцево-судинні захворювання продовжують залишатися основною причиною смертності як у всьому світі, так і на Україні. Сьогодні велике значення приділяють терапії, яка спрямована на попередження ускладнень, що пов'язані з атеросклерозом та його наслідками: інфарктом міокарду та інсультом. Ці хвороби займають перше місце, як причина втрати працездатності, інвалідності, смертності, вони випереджають онкологічні, інфекційні захворювання, травми та інші патології.

В останні роки атеросклероз все частіше уражає людей більш молодого віку. Якщо у 50 – 60-х роках минулого століття ішемія міокарду (ІМ) у чоловіків віком 40 – 50 років зустрічалась досить рідко, то нині це стало повсякденним явищем. Крім того, зараз ІМ у віці 30 – 40 років у сильної статі навіть не викликає здивування, а з 100 чоловіків померлих у цьому віці, близько 15 гинуть від ІМ, і крім того, у 30 – 40 % з них він є повторним.

У лікуванні атеросклерозу високу гіполіпідемічну активність проявляють статини, які вибірково пригнічують синтез холестерину в печінці. Їх призначають для лікування цієї хвороби у більшості країн світу і цей показник щорічно зростає на 16 – 20 %. Однак наряду з високою фармакологічною активністю ці засоби є майже недоступними для більшості населення нашої держави з-за того що вони майже всі є препаратами закордонного виробництва і мають досить велику ціну та крім того проявляють небажані побічні ефекти.

У джерелах літератури існують дані про використання лікарської рослинної сировини (ЛРС) для профілактики та лікування атеросклерозу, дія якої визначається вмістом в ній БАР: флавоноїдів, фосфоліпідів, стероїдних сапонінів, вітамінів, мікроелементів, амінокислот, гормоноподібних речовин, ферментів та ін. Активні антиатерогенні інгредієнти ЛРС містяться в ній у низьких концентраціях з-за цього фармакологічна дія проявляється поступово. Невисокий вміст цих речовин, низька загальна токсичність рослин дозволяє знизити ризик появи побічних ефектів, що дає змогу тривало і безпечно застосовувати такий препарат не маючи ускладнень.

У зв'язку з цим, розробка складу та технології рослинного препарату у формі складної настойки для лікування атеросклерозу є актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідницьких робіт Національного фармацевтичного університету («Технологія одержання оригінальних та комбінованих фармацевтичних засобів у різних лікарських формах», № державної реєстрації 0108U009174) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ і АМН України (протокол № 41 від 19.04.2006).

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і розробка технології настойки на основі лікарської рослинної сировини для фармакотерапії атеросклерозу.

Реалізація поставленої мети вимагала вирішення наступних завдань:

- проаналізувати та узагальнити сучасні дані літератури щодо лікування атеросклерозу;
- провести аналіз сучасного асортименту ринку України препаратів гіполіпідемічної дії;
- розробити склад та технологію складної настойки;
- вивчити якісний та кількісний вміст біологічно активних речовин, встановити термін, умови зберігання та стабільність настойки;
- розробити методи контролю якості (АНД) та технологічний промисловий регламент на новий препарат;
- провести доклінічні фармакологічні, клінічні та мікробіологічні дослідження розробленої настойки з метою впровадження в медичну практику;
- зареєструвати в МОЗ України та впровадити у промислове виробництво розроблений фітопрепарат на ВАТ «ХФЗ «Червона зірка», м. Харків.

Об'єкт дослідження лікарська рослинна сировина: пагони та листя омели білої, трава хвощу польового, плоди софори японської, насіння гіркокаштану звичайного, плоди глоду криваво-червоного, квіти конюшини лучної, трава барвінку малого та настойки кожної ЛРС, лікарський препарат у формі складної настойки під умовною назвою «Равісол».

Предмет дослідження аналіз літературних джерел, розробка оптимального складу та раціональної технології складної настойки на основі ЛРС для профілактики і лікування атеросклерозу, вивчення якісного та кількісного вмісту біологічно-активних речовин (БАР) в її складі, розробка методів контролю якості, встановлення терміну придатності препарату, розробка технологічного промислового регламенту, необхідного для впровадження препарату у виробництво.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених у роботі завдань були використані загальноприйняті органолептичні, технологічні, фізичні, фізико-хімічні, хімічні, хроматографічні, мікробіологічні та фармакологічні методи досліджень, що дозволяють об'єктивно оцінювати якісні та кількісні характеристики нового вітчизняного препарату «Равісол» у формі настойки на основі лікарської рослинної сировини на підставі експериментально одержаних та статистично оброблених результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше теоретично і експериментально обґрунтовано склад та технологію нового лікарського препарату з гіполіпідемічними властивостями на основі біологічно-активних речовин лікарської рослинної сировини під умовною назвою «Равісол».

Якісними реакціями та методами тонкошарової хроматографії у настійці «Равісол» встановлено наявність груп та окремих біологічно активних речовин, які позитивно впливають на стан лікування при атеросклерозі.

З використанням сучасних методів аналізу запропоновано реакції ідентифікації та кількісного визначення вмісту основних діючих речовин

розробленого препарату, встановлено умови та термін зберігання, а також розроблено методики контролю якості.

Встановлено, що розроблений препарат «Равісол» за своїми фармакологічними властивостями поєднує в собі антиатерогену, гіполіпідемічну, помірну гіпотензивну, слабку кардіотонічну, діуретичну дію, сповільнює згортання крові.

Наукова новизна досліджень захищена патентом України «Фармацевтична, лікувально-профілактична композиція на основі рослинної сировини», (№44193 від 25.09.2009), Бюл №18.

Практичне значення одержаних результатів. Створено новий оригінальний вітчизняний препарат з гіполіпідемічною дією у формі складної настойки на основі лікарської рослинної сировини.

Проведено доклінічні фармакологічні, клінічні та мікробіологічні дослідження нового препарату під умовною назвою «Равісол».

Розроблено і впроваджено у промислове виробництво методики контролю якості та технологічний промисловий регламент на препарат «Равісол», який випускається на ВАТ «ХФЗ «Червона зірка», м. Харків (реєстраційне посвідчення МОЗ України № 376 від 02.06.2009).

Розроблено та затверджено Українським центром наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи МОЗ України інформаційний лист «Методика визначення суми флавоноїдів у настоянках з лікарською рослинною сировиною в умовах аптек» № 255 – 2009 р., (протокол № 59 від 21.10.2009 р.), який впроваджено в роботу ТОВ «Аптека» №9 (акт впровадження від 10.12.2009), аптека №308 (акт впровадження від 21.12.2009).

Фрагменти роботи впроваджені у навчальний процес кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (акт впровадження від 2.04.2009), курсу технології ліків Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського (акт впровадження від 30.11.2009), кафедри технології ліків, організації та економіки фармації Луганського державного медичного університету (акт впровадження від 16.10.2009), кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 3.05.2009) та кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (акт впровадження від 18.06.2009).

Особистий внесок дисертанта. Автором особисто:

- розглянуті сучасні літературні джерела, що стосуються стану захворювання на атеросклероз в Україні та за її межами, стан фармацевтичного ринку України гіполіпідемічних препаратів, застосування синтетичних та природних ліків в терапії атеросклерозу;
- обґрунтовано склад і розроблено раціональну технологію нового природного препарату у вигляді складної настойки на основі ЛРС для виробництва в аптечних та промислових умовах;

- вивчено якісний склад та кількісний вміст основних БАР настойки, проведені та встановлені умови і термін зберігання;
- на підставі проведених експериментальних досліджень розроблено методики контролю якості та технологічний промисловий регламент на виробництво препарату «Равісол»;
- виконано статистичну обробку та узагальнено результати експериментальних досліджень, сформульовано висновки;

У наукових працях, опублікованих зі співавторами (Тихонов О.І., Шпичак О.С.), дисертантом обґрунтовано та доведено експериментальними дослідженнями оптимальний склад і раціональну технологію настойки «Равісол», вивчено технологічні властивості ЛРС (що входить до складу настойки), встановлено якісний та кількісний вміст основних БАР настойки, доведено стабільність настойки протягом двох років зберігання.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на: науково-практичній конференції «Сучасні проблеми екстемпоральної рецептури» (Харків, 2007), Всеукраїнському конгресі «Сьогодення та майбутнє фармації» (Харків, 2008), VIII Всеукраїнській науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Клінічна фармація в Україні» (Харків, 2008), науково-практичній конференції, присвяченій пам'яті доктора хімічних наук, професора Павла Олексійовича Петюніна (до 95-річчя з дня народження) «Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій» (Харків, 2009), ювілейній науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій пам'яті кандидата фармацевтичних наук, доцента Михайла Івановича Борисова (до 80-річчя від дня народження) «Фармакогнозія ХХІ століття. Досягнення та перспективи» (Харків, 2009), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми судово-токсикологічної науки і практики» (Харків, 2009).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи, опубліковано 14 робіт, у тому числі 6 статей в наукових фахових журналах, 6 тез доповідей, 1 інформаційний лист, одержано 1 патент.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 145 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел та додатків. Робота ілюстрована 10 рисунками і 32 таблицями. Список використаної літератури містить 138 джерел, у тому числі 60 іноземних авторів.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступній частині** наведено актуальність теми, визначена мета та основні завдання досліджень, відзначена наукова новизна і практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувача.

У **першому розділі** проаналізовано і узагальнено дані сучасних літературних джерел щодо проблеми захворювання на атеросклероз в Україні, номенклатура лікарських препаратів для лікування даної патології,

особливості фітотерапії, технологія виробництва настоек в промислових умовах.

У другому розділі наведено обґрунтування загальної концепції та методів досліджень. При розробці складу та технології настойки в якості основних компонентів застосовували лікарську рослину сировину: пагони та листя омели білої, трава хвощу польового, плоди софори японської, насіння гіркокаштана звичайного, плоди глоду криваво-червоного, квіти конюшини лучної, трава барвінку малого.

Як допоміжні речовини були використані: етанол (96 %) ДФУ, доповнення 1. С. 339-343 та вода очищена ДФУ, доповнення 1. С. 308-309.

Наведені вибрані методи та методики за якими проводилися експериментальні роботи, а саме:

- фізичні та фізико-хімічні методи: вміст екстрактивних речовин, відносна густина, концентрація етанолу, потенціометричне визначення рН, показник заломлення, питома електропровідність;
- технологічні параметри: питома маса, об'ємна вага, насипна маса, пористість сировини, порізність шару, вільний об'єм шару;
- якісні реакції на основні групи БАР: флавоноїди, поліфенольні сполуки, катехіни, сапоніни;
- хроматографічні дослідження на наявність в препараті «Равісол» рутину, кверцетину, кемпферолу, кислоти урсолової, есцину і також проведений порівнювальний аналіз виходу флавоноїдів у екстрагент в настойках кожної рослинної сировини виготовленої окремо та у розробленому фітопрепараті;
- кількісне визначення суми поліфенольних сполук, суми флавоноїдів, вміст загального азоту.

У третьому розділі наведені дослідження з розробки складу та технології фітопрепарату, отриманого на основі лікарської рослинної сировини. Описаний технологічний процес виробництва розробленої настойки в промислових умовах.

У ході розробки складу препарату «Равісол» нами була відібрана ЛРС, яка за даними літератури найчастіше застосовується у народній та традиційній медицині для лікування цієї хвороби і може відповідати всім зазначеним вище напрямкам фітотерапії при лікуванні атеросклерозу.

Так пагони та листя омели білої містять алкалоїдоподібні речовини – віскотоксин, вісцерін, ацетілхолін, холін, біологічні аміни, інозид, органічні кислоти, вітамін С, смоли, сапоніни, цукор. Вони знижують збудженість ЦНС, володіють позитивним інотропним і негативним батлотропним ефектами, розширюють судини і знижують артеріальний тиск.

Плоди софори японської містять рутин (12 – 17 %), який володіє властивістю знижувати проникливість і ламкість капілярів. Ця лікарська рослинна сировина чинить кровоспинну, бактерицидну, протизапальну, гіпотензивну дію.

Плоди глоду є визнаним засобом лікування артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця (ІХС), вегето-судинної дистонії (ВСД),

тіреотоксикозу. Це обумовлено фізіологічно активними складовими глоду: флавоноїдами, органічними кислотами, амінами, аскорбіновою кислотою, бетакаротином, вітаміном К, кумаринами і фенольними сполуками, комбінація яких спроможна знижувати артеріальний тиск (АТ), поліпшувати коронарний і мозковий кровообіг, підвищувать скорочувальні властивості міокарду.

Трава барвінку малого завдяки резерпіноподібним алкалоїдам знижує частоту серцевих скорочень та АТ, володіє седативною дією і поліпшує мозковий кровообіг.

Насіння гіркокаштану кінського містять суміш тритерпенових сапонінів (альфа- есцин, есцигенін, протоесцигенін, баррингтогеноли С і Д), завдяки чому виявляє протизапальну і антиексудативну дію, антикоагулянтний і антиагрегантний ефект, поліпшує тонус вен і мікроціркуляцію, інгібує лізосомальні ферменти.

Квіти конюшини лучної містять каротин, вітаміни С, Е, групи В, ефірну олію, глікозиди, флаворони, органічні кислоти, дубильні речовини, завдяки їм володіє антиатерогенними і антиоксидантними властивостями.

Трава хвощу польового у своєму складі містить кислоту кремнієву, гіркоти, смоли, сапоніни, флавоноїди, вітамін С, алкалоїди. Має сечогінну, антисептичну, загальнозміцнюючу дію, сприяє нормалізації водно-сольового обміну, виведенню токсинів і шлаків. Дану ЛРС застосовують при гіпертонічній хворобі (ГХ), ІХС, атеросклерозі, серцевій недостатності.

У зв'язку з вище викладеним, ми дійшли обґрунтованого висновку, про те, що такий склад фізіологічно активних речовин може проявляти позитивний ефект на терапію атеросклерозу лікарською рослинною сировиною у формі настойки, яка може характеризуватися вище наведеними фармакологічними властивостями.

При розробці комбінації з ЛРС ми виходили з того, щоб у складі препарату був комплекс сполук, які б забезпечували весь спектр терапевтичних ефектів: гіполіпедемічний, антиатерогенний, антитромботичний, антиоксидантний, гіпотензивний, діуретичний, седативний та інші, які можуть дати позитивний результат лікувальному використанню. Частка кожного рослинного компоненту та раціональність їх сполучення визначались з урахуванням механізмів розвитку вказаних видів патології. Рекомендований склад містить різні групи біологічно-активних речовин, сукупність яких, на наш погляд, є адекватною складному патогенезу захворювання і використання їх у такому сполученні забезпечує виражений кінцевий ефект. Проведені фармакологічні дослідження встановили, що поєднання рослин у запропонованому зборі не пригнічує дію кожної рослини, а комплексна лікувальна дія рослин розширює терапевтичні можливості лікування.

Таким чином на основі даних літератури та попередніх фармакологічних досліджень запропоновано склад настойки з наступним терапевтичним ефектом. Попередніми фармакологічними дослідженнями препарату під умовною назвою «Равісол» встановлено антиатерогену,

гіполіпідемічну, помірну гіпотензивну, слабку кардіотонічну та діуретичну дію, сповільнює згортання крові. Склад настойки запатентовано в Україні №44193 від 25.09.2009 «Фармацевтична, лікувально-профілактична композиція на основі рослинної сировини».

В ході експерименту по вибору раціональних умов екстракції рослинної сировини ми враховували можливості підприємства та сучасний стан хіміко-фармацевтичного виробництва і зупинились на вивченні нижче викладених параметрів необхідних для одержання препарату «Равісол»:

- визначити технологічні параметри лікарської рослинної сировини;
- встановити необхідну концентрацію етанолу для приготування настойки;
- визначити оптимальне співвідношення сировини і екстрагенту;
- обґрунтувати час проведення настоювання;
- встановити коефіцієнт поглинання етанолу сировиною.

Для подрібнення пагонів та листя омели білої, трави хвощу польового, квітів конюшини лучної, трави барвінку малого (< 7 мм.) використовували подрібнювач роторний (IP 4–2) виробництва заводу “Спецтехобладнання” м. Харків. Плоди софори японської, насіння гіркокаштана кінського, плоди глоду (< 7 мм) подрібнювали на мікромлині молотковому (8M2-M) виробництва заводу “Спецтехобладнання” м. Харків.

Екстрагування біологічно активних сполук з ЛРС – це складний процес, який залежить від багатьох умов та факторів. Відомо, що вихід екстрактивних речовин залежить від властивостей ЛРС (вміст в сировині вологи, діючих і екстрактивних речовин та ін.), способу екстрагування та апаратурного оснащення. Для підвищення ефективності процесу екстрагування та визначення витратних норм сировини і екстрагенту необхідно знати технологічні властивості лікарської сировини. Визначені параметри представлені в табл. 1.

Обґрунтування умов екстракції витяжки проводили за виходом екстрактивних речовин. За даними літератури відомо, що флавоноїди являються найбільш активними біологічно-активними речовинами, які оказують позитивний вплив на лікування атеросклерозу, тому в експерименті по вибору концентрації етанолу, часу настоювання та співвідношення сировини : екстрагент вводимо додатковий показник – вміст суми флавоноїдів.

З метою проведення експериментальних досліджень були приготовлені зразки настойки з наступним вмістом ЛРС: пагони та листя омели білої 15.0, трава хвощу польового 10.0, плоди софори японської 15.0, насіння гіркокаштана звичайного 15.0, плоди глоду криваво-червоного 20.0, квіти конюшини лучної 10.0, трава барвінку малого 15.0; у співвідношеннях 1:5 та 1:10 з використанням як екстрагент водно-спиртової суміші з вмістом етанолу 40%, 70 % та 95 %. Розраховану кількість сировини поміщали в скляну ємкість з притертою пробкою, заливали розрахованою кількістю екстрагенту і настоювали при періодичному струшуванні протягом 7 діб при кімнатній

температурі. Після закінчення зазначеного часу, одержані витяжки відстоювали протягом 48 годин при температурі (8 ± 2) °С, після чого їх фільтрували крізь бязь за допомогою вакуумного насосу. Кожну добу проводили вимірювання за наступними показниками: вміст суми флаваноїдів, сухий залишок, питома електропровідність, показник заломлення, рН, відносна густина, вміст етанолу. Випробування проводили згідно методик викладених у ДФУ, 2001р., та ДФУ, 2004 р. (Доповнення 1).

Для визначення оптимальної концентрації етанолу, співвідношення сировина : екстрагент та часу настоювання порівнювали значення сухого залишку та вмісту суми флаваноїдів у отриманих зразках настойки. Дані експерименту представлені в табл. 2 та 3.

Таблиця 1

Основні технологічні параметри рослинної сировини, що входить до складу препарату «Равісол» (n=5)

Сировина	Питома маса, г/см ³	Об'єм-на вага, г/см ³	Насип-на ма-са, г/см ³	Пори-стість сир-ни	Поріз-ність шару	Віль-ний об'єм шару
Квіти ко-нюшини лучної	1,6344± 0,0125	0,2768 ± 0,0069	0,0316± 0,0007	0,8407 ± 0,0303	0,8858± 0,3604	0,9806 ± 0,0005
Трава хво-щу польо-вого	1,1844± 0,0044	0,4276 ± 0,0067	0,0595± 0,0042	0,6389 ± 0,0066	0,8562± 0,0094	0,9481 ± 0,0040
Трава барвінку малого	1,6210± 0,0108	0,6549 ± 0,0269	0,0884± 0,0027	0,5960 ± 0,0144	0,8664± 0,0086	0,9461 ± 0,0024
Плоди гло-ду	1,3431± 0,0058	0,8275 ± 0,0369	0,3633± 0,0055	0,3838 ± 0,0276	0,5606± 0,0192	0,7295 ± 0,0047
Насіння гіркокашт-на кінсько-го	1,2630± 0,0010	1,1194 ± 0,0172	0,5665± 0,0036	0,1137 ± 0,0140	0,4949± 0,0096	0,5524 ± 0,0050
Плоди софори японської	1,2039± 0,0039	1,1171 ±	0,4409± 0,0047	0,0720 ±	0,6053± 0,0069	0,6338 ±

Таблиця 2

Результати експерименту по визначенню концентрації етанолу, співвідношенню сировина : екстрагент та часу настоювання препарату «Равісол»1:5 (n=5)

12	24	48	72	96	120	144
0,1160±0,0134	0,1138±0,0079	0,1280±0,0064	0,1134±0,0062	0,1122±0,0288	0,1116±0,0087	0,1280±0,0055
1,91±0,06	2,11±0,06	2,09±0,01	2,11±0,03	1,89±0,04	2,10±0,01	2,30±0,02
1438,4±3,0	1451,0±2,32	1449,2±2,2	1420,2±2,4	1444,0±2,8	1416,2±2,7	1238,8±2,2
1,3564±0,0007	1,3574±0,0017	1,3588±0,0010	1,3586±0,0011	1,3592±0,0010	1,3596±0,0007	1,3594±0,0007
6,00±0,00	6,02±0,03	6,04±0,03	6,02±0,03	6,01±0,03	6,04±0,05	6,05±0,04
0,9562±0,0010	0,9556±0,0014	0,9562±0,0005	0,9576±0,0007	0,9584±0,0007	0,9602±0,0010	0,9602±0,0010
39,78±0,30	39,5±0,29	39,08±0,35	39,08±0,36	38,76±0,21	38,42±0,40	39,92±0,10
0,0658±0,0059	0,0756±0,0055	0,0866±0,0041	0,0916±0,0059	0,0940±0,0050	0,0800±0,0051	0,0872±0,0065
1,30±0,02	1,74±0,07	1,70±0,03	2,00±0,05	1,98±0,09	1,70±0,0077	1,71±0,03
523,8±2,4	565,4±2,3	579,6±2,3	437,0±2,9	439,0±2,0	440,4±1,4	551,6±1,7
1,3652±0,0010	1,3662±0,0010	1,3656±0,0011	1,3658±0,0010	1,3666±0,0011	1,3670±0,0009	1,3674±0,0007
6,01±0,03	6,01±0,03	6,06±0,03	6,11±0,03	6,13±0,03	6,18±0,03	6,24±0,03
0,8976±0,0017	0,8986±0,0014	0,8998±0,0020	0,9000±0,0009	0,9006±0,0011	0,9008±0,0010	0,9002±0,0010
65,90±0,25	65,96±0,14	65,30±0,32	66,22±1,32	65,16±0,19	65,26±0,07	65,48±0,31
0,0324±0,0056	0,0430±0,0065	0,0622±0,0056	0,0700±0,0065	0,0856±0,0066	0,0784±0,0059	0,0410±0,0055
0,44±0,01	0,53±0,01	0,76±0,07	1,76±0,06	1,85±0,06	1,81±0,01	1,60±0,04
86,40±1,07	97,08±1,58	101,78±1,78	77,70±1,17	84,04±1,14	78,88±1,65	89,38±1,03
1,3650±0,0009	1,3656±0,0007	1,3662±0,0005	1,3668±0,0010	1,3668±0,0010	1,3666±0,0014	1,3672±0,0010
6,01±0,03	6,06±0,05	6,07±0,03	6,12±0,05	6,18±0,03	6,23±0,03	6,26±0,04
0,8106±0,0014	0,8102±0,0014	0,8120±0,0009	0,8134±0,0014	0,8136±0,0011	0,8142±0,0010	0,8148±0,0014
94,02±0,30	93,76±0,19	93,86±0,30	93,06±0,37	93,58±0,28	93,34±0,49	93,42±0,33
Пагони та листя омели білої	1,3321±0,0083	1,0403±0,0633	0,3655±0,0022	0,2191±0,0458	0,6480±0,0200	0,7256±0,0005
						0,0103
						0,0087
						0,7622

Етанол	Густина
Етанол 40 %	Вміст суми флавоноїдів %
	Сухий залишок %
	Питома електропровідність
	Показник заломлення
	рН
Відносна густина	Вміст етанолу %
Етанол 70 %	Вміст суми флавоноїдів %
	Сухий залишок %
	Питома електропровідність
	Показник заломлення
	рН
Відносна густина	Вміст етанолу %
Етанол 95 %	Вміст суми флавоноїдів %
	Сухий залишок %
	Питома електропровідність
	Показник заломлення
	рН
Відносна густина	Вміст етанолу %

Таблиця 3

Результати експерименту по визначенню концентрації етанолу, співвідношенню сировина : екстрагент та часу настоювання препарату «Равісол» 1:10 (n=5)

Екстрагент	Час настоювання, годин	12	24	48	72	96	120	144
Етанол 40 %	Назва дослідження							
	Вміст суми флавоноїдів %	0,0872±0,0057	0,0968±0,0028	0,1418±0,0043	0,1260±0,0046	0,1168±0,0057	0,1116±0,0032	0,0896±0,0041
	Сухий залишок %	1,80±0,01	2,11±0,01	2,32±0,02	2,39±0,02	2,28±0,01	2,43±0,01	1,92±0,02
	Питома електропровідність	1038,6±1,7	1042,0±8,6	1035,6±2,3	1032,2±2,2	1031,8±2,5	1027,0±1,2	894,8±3,1
	Показник заломлення	1,3562±0,0005	1,3566±0,0007	1,3564±0,0007	1,3570±0,0009	1,3568±0,0005	1,3576±0,0014	1,3566±0,0011
	pH	6,02±0,03	6,04±0,05	6,10±0,04	6,15±0,04	6,18±0,03	6,20±0,04	6,17±0,03
	Відносна густина	0,9550±0,0009	0,9556±0,0007	0,9568±0,0010	0,9566±0,0007	0,9568±0,0010	0,9572±0,0016	0,9604±0,0040
	Вміст етанолу %	39,84±0,14	39,44±0,14	39,30±0,30	39,10±0,28	39,04±0,44	39,32±0,24	39,68±0,20
	Вміст суми флавоноїдів %	0,0636±0,0037	0,0730±0,0030	0,0862±0,0020	0,0908±0,0024	0,0954±0,0022	0,0812±0,0041	0,0832±0,0032
	Сухий залишок %	1,04±0,03	1,21±0,01	1,34±0,01	1,38±0,01	1,43±0,01	1,46±0,02	1,48±0,01
Етанол 70 %	Питома електропровідність	282,2±2,39	302,0±2,8	309,6±1,4	316,4±1,4	318,3±2,1	326,6±5,3	403,2±2,2
	Показник заломлення	1,3660±0,0009	1,3658±0,0010	1,3656±0,0007	1,3660±0,0009	1,3652±0,0005	1,3650±0,0009	1,3650±0,0009
	pH	6,12±0,03	6,14±0,05	6,20±0,04	6,26±0,03	6,35±0,04	6,45±0,04	6,47±0,03
	Відносна густина	0,8966±0,0007	0,8992±0,0005	0,8982±0,0018	0,8968±0,0020	0,8964±0,0014	0,8964±0,0014	0,8974±0,0007
	Вміст етанолу %	65,82±0,40	66,08±0,32	66,66±0,30	66,42±0,28	66,82±0,30	66,94±0,24	66,98±0,28
	Вміст суми флавоноїдів %	0,0306±0,0019	0,0408±0,0038	0,0572±0,0040	0,0698±0,0014	0,0812±0,0020	0,0784±0,0017	0,0440±0,0080
	Сухий залишок %	0,56±0,02	0,61±0,01	0,79±0,02	0,79±0,01	0,97±0,01	0,95±0,01	0,75±0,02
	Питома електропровідність	49,56±0,98	56,50±1,25	59,14±1,08	59,46±0,91	60,22±1,35	61,46±2,36	66,62±1,47
	Показник заломлення	1,3642±0,0010	1,3654±0,0007	1,3652±0,0005	1,3658±0,0010	1,3658±0,0005	1,3656±0,0011	1,3660±0,0009
	pH	6,09±0,03	6,10±0,04	6,20±0,04	6,24±0,03	6,33±0,03	6,45±0,04	6,61±0,05
Етанол 95 %	Відносна густина	0,8078±0,0014	0,8092±0,0010	0,8100±0,0012	0,8106±0,0007	0,8112±0,0005	0,8120±0,0009	0,8108±0,0010
	Вміст етанолу %	94,36±0,42	94,50±0,32	94,40±0,09	94,36±0,14	94,38±0,10	94,34±0,19	94,22±0,24

В результаті експериментальних досліджень було встановлено, що підвищення концентрації етанолу приводить до зменшення виходу екстрактивних речовин, як і в зразках настойки приготованих у співвідношенні 1:5 так і в 1:10, 40 %-ий етанол вилучає найбільшу кількість сухого залишку та загального вмісту суми флавоноїдів у продовж всього терміну настоювання.

Максимальна кількість екстрактивних речовин ($2,32 \pm 0,02$ %) при одержанні витяжок методом мацерації екстрагується 40 %-им етанолом у співвідношенні 1:10. Зразок, який містить 40 % етанол у співвідношенні 1:5, вилучає дещо меншу кількість екстрактивних речовин ($2,09 \pm 0,01$ %). Вміст суми флавоноїдів настойки виготовленій у співвідношенні 1:5 - $0,1280 \pm 0,0064$ %, а 1:10 має $0,1418 \pm 0,0043$ % (табл. 2 та 3).

Враховуючи динаміку вилучення екстрактивних речовин, слід зазначити, що оптимальним екстрагентом для одержання настойки «Равісол» є етанол у концентрації 40 %. Співвідношення сировина : екстрагент – 1:10, та час настоювання 2 доби.

В ході експерименту також визначались:

- питома електропровідність – спостерігали незначне зростання впродовж настоювання у своїй групі;
- показник заломлення – залишався майже незмінним в своїй категорії;
- рН – спостерігали незначне збільшення від часу настоювання;
- відносна густина – в кожній експериментальній групі даний показник незначно збільшувався від часу настоювання;
- вміст етанолу – у своїй групі випробувань залишався незмінним.

Для виробництва настойки, за даних умов, встановили коефіцієнт поглинання етанолу 40 %, який складає $0,118 \pm 0,003$.

Всі дані, які були отримані експериментально, узагальнені, статистично оброблені та представлені в табл.. 2 і 3.

На основі проведених досліджень була розроблена технологія одержаного препарату в умовах промислового виробництва, складена технологічна блок-схема виготовлення настойки, а також розроблено технологічний регламент, запроваджений у виробництво на ВАТ «ХФЗ» Червона зірка», м. Харків. Технологічна схема промислового виробництва настойки «Равісол» наведена на Рис 1, з якої видно, що технологічний процес складається з стадій допоміжних робіт, основного технологічного процесу та пакування готового продукту.

У четвертому розділі наведені результати фізико-хімічних досліджень та розробки методик аналізу настойки «Равісол».

Для розробки методів контролю якості та подальшого впровадження препарату «Равісол» у виробництво, необхідно було вивчити його органолептичні властивості, провести фізико-хімічні дослідження, проаналізувати склад і визначити кількісний вміст біологічно-активних речовин в розробленому препараті. Проведені дослідження показали, що отриманий препарат містить комплекс БАР, який складається з флавоноїдів,

дубильних речовин, сапонінів, катехінів (табл. 4).

Також були проведені хроматографічні випробування за допомогою яких було встановлено наявність у препараті «Равісол» рутину, кверцетину, кемпферолу, кислоти урсолової, есцину. Проведен порівняльний аналіз флаваноїдів настойки «Равісол» та настоек кожної рослини, яка входить до складу препарату, методом ТШХ.

Кількісний аналіз включив у себе визначення суми флаваноїдів (методом спектрофотометрії. ДФУ, 2.2.25 у перерахунку на рутин), суми поліфенольних сполук (титрометричний метод) та визначення загального азоту (ДФУ 1 видання, 2.5.9).

До методів контролю якості на препарат нами були включені розділи: опис, густина, сухий залишок, вміст етанолу, важкі метали, об'єм вмісту упаковки, ідентифікація на поліфенольні сполуки, флаваноїди, катехіни, сапоніни, хроматографічні випробування на кверцетин, кемпферол, кислоту урсолову, есцин, кількісне визначення суми флаваноїдів, суми поліфенольних сполук, вміст загального азоту та дослідження на мікробіологічну чистоту.

З метою визначення стабільності, складну настойку «Равісол» було закладено на зберігання при кімнатній температурі протягом 2 років 3 міс. у флаконах з темного скла закупорених пробкою та загвинчених кришкою.

Встановлено, що впродовж періоду спостереження препарат відповідав вимогам ДФУ за всіма показниками якості. Коливання кількісного вмісту діючих речовин відбувалося в межах помилки спектрофотометричного методу.

Таким чином на підставі експериментальних даних було встановлено, що при зберіганні розробленого препарату в темному місці при кімнатній температурі термін придатності складає 2 роки.

У п'ятому розділі наведені доклінічні фармакологічні дослідження, які проводились на базі ЦНДЛ під керівництвом професора Яковлевої Л.В. та в Харківському державному медичному університеті під керівництвом професора Звягінцевої Т.В.

В ході досліджень була доведена антиатерогена, гіполіпідемічна, помірна гіпотензивна, слабка кардіотонічна та діуретична дії, сповільнення згортання крові, що препарат в цілому проявляє позитивну лікувальну дію на серцево-судинну систему.

Мікробіологічні випробування проводили відповідно до вимог ДФУ, доповнення 1, розділи 2.6.12., 2.6.13., N. Категорія ЗА (розділ 5.1.4., N). Робота виконана у відділі контролю якості ВАТ «ХФЗ» Червона зірка», м. Харків під керівництвом зав. лабораторії Бантюкова С.В.

В препараті допускається загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше 10³ бактерій і не більше 10² грибів в 1 мл.

Не допускається наявність бактерій родини Enterobacteriaceae в 1 мл.

Не допускається наявність *Staphylococcus aureus* в 1 мл.

Не допускається наявність *Pseudomonas aeruginosa* в 1 мл.

Проведені дослідження показали, що за ступенем мікробної забрудненості препарат «Равісол» відповідає вимогам ДФУ за даним пунктом.

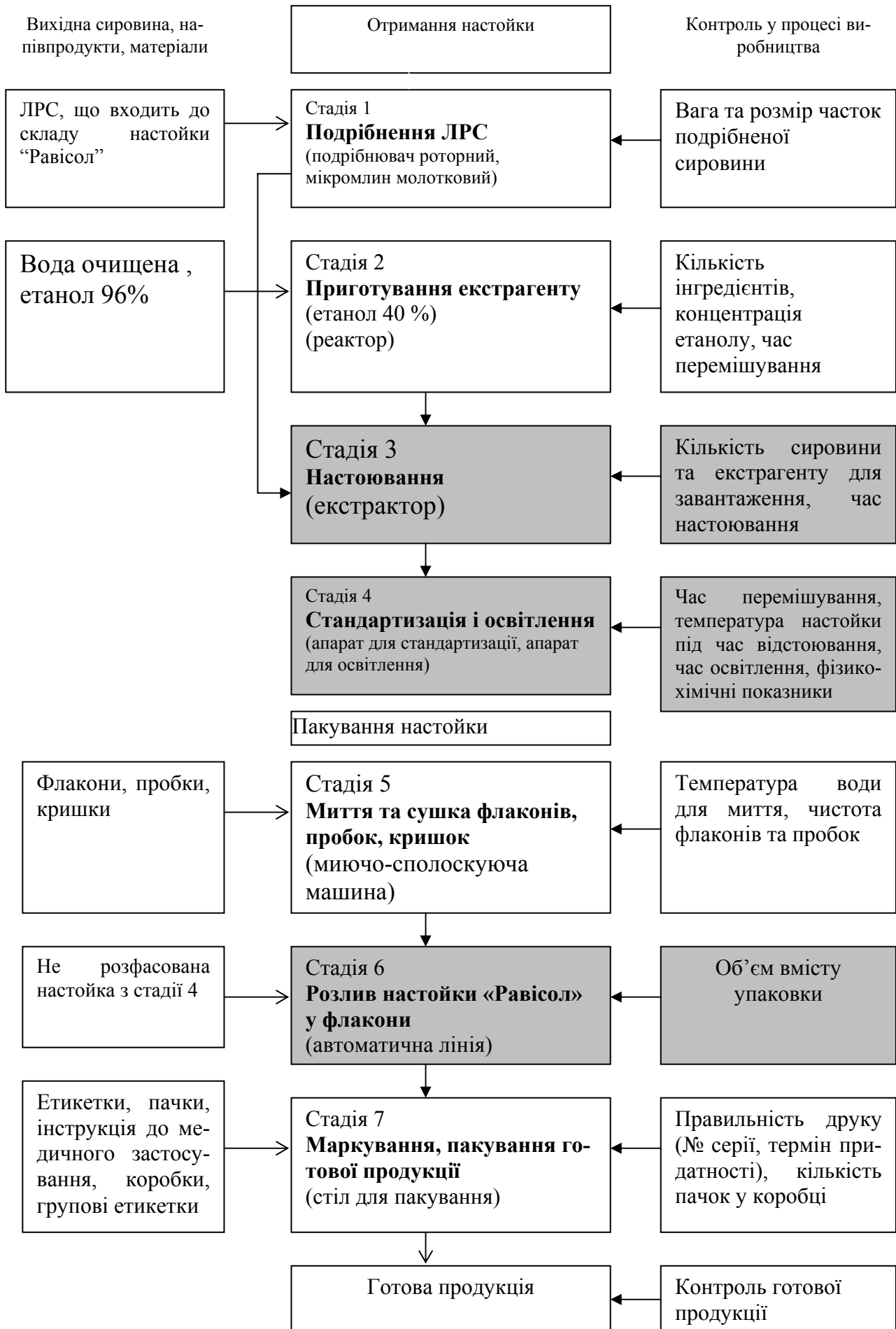


Рис. 1. Технологічна схема виробництва настойки «Равісол».

**Якісні реакції на основні групи біологічно-активних речовин
препарату «Равісол»**

Сапоніни			
Реактив	вода, струшування	10 % р-н свинцю ацетату	10 % р-н міді сульфату, к-та сірчана конц.
Спостереження	стійка піна	помутніння розчину	коричнево-зелений колір
Реактив	хлороформ, к-та сірчана конц.	Сурьми III хлорид	0,5 % етанол. Р-н ваніліну, к-та сірчана конц.
Спостереження	Оранжевий колір органічного шару	Білий амор- фний осад	Жовте забарвлення
Флавоноїди			
Реактив	Р-н алюмінію хлорид у 96% етанолі	10 % р-н натрію гідроксиду	2 % р-н к-ти борної, 2 % р-н спиртовий к-ти лимоні
Спостереження	Жовто-зелена флуоресценція в УФ-світлі при 365 нм	Жовтий колір стає більш насиченим	Яскраво-жовте забарвлення
Реактив	1 % р-н ваніліну у кислоті хлористоводневої конц.		
Спостереження	яскраво-зелене		
Поліфенольні сполуки			
Реактив	Залізо-амонієві галуни (ЗАГ)	1 % спиртовий р-н заліза III хлорида	1. - 10% кислота оцтова з свинцю ацетатом, 2. - ЗАГ
Спостереження	Коричнево-зелене забарвлення	Темнозелене забарвлення з коричневим відтінком	1.- випадає коричневий осад, 2.- темно-коричневе забарвлення
Катехіни			
Реактив		Реактив Шталя	
Спостереження		Червоно-малинове забарвлення	

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Вперше науково та експериментально обґрунтовано склад та технологію рідкої лікарської форми у вигляді настойки для лікування і профілактики атеросклерозу, яка містить: пагонів та листя омели білої 15.0, трави хвощу польового 10.0, плодів софори японської 15.0, насіння гіркокаштану кінського 15.0, плодів глоду 20.0, квітів конюшини лучної 10.0, трави барвінку малого 15.0, етанолу 40 % до одного літру;
2. На підставі експериментальних даних встановлено раціональні параметри екстрагування біологічно активних речовин настойки «Равісол»: екстрагент – 40 % етанол; співвідношення сировина : екстрагент – 1:10; час настоювання – 2 доби;
3. На підставі проведених досліджень розроблено раціональну технологію складної настойки «Равісол», методики контролю якості та промисловий технологічний регламент для виробництва препарату в умовах ВАТ «ХФЗ «Червона Зірка» м. Харків;
4. Реакціями ідентифікації встановлено наявність в препараті «Равісол» флаваноїдів, поліфенольних сполук, катехинів, сапонинів та за допомогою методів ТШХ доведена наявність рутину, кверцетину, кемпферолу, есцину, урсолової кислоти;
5. Кількісний вміст: суму флаваноїдів визначали методом спектрофотометрії у перерахунку на рутин, суму поліфенольних сполук методом перманганатометрії у присутності індикатора – розчину індиго-сульфоїкислоти з перерахунком на танін;
6. Вивчено стабільність розробленої настойки «Равісол» при зберіганні протягом 27 місяців у флаконах з темного скла при кімнатній температурі в захищеному від світла місці і встановлено термін придатності, який склав 2 роки;
7. Фармакологічними дослідженнями встановлено антиатерогену, гіполіпідемічну, помірну гіпотензивну, слабку кардіотонічну та діуретичну дії, сповільнює згортання крові;
8. Мікробіологічними дослідженнями встановлено, що розроблена настойка за рівнем мікробної контамінації відповідає вимогам ДФУ на препарати для внутрішнього застосування;
9. Впроваджено технологічний регламент і методи контролю якості (АНД) в промислове виробництво, препарат «Равісол» випускається на ВАТ «ХФЗ «Червона Зірка» м. Харків (реєстраційне посвідчення МОЗ України № 376 від 02.06.2009);
10. Розроблено та впроваджено інформаційний лист «Методика визначення суми флаваноїдів у настоянках з ЛРС в умовах аптек» № 255 – 2009 р.;
11. Новизна досліджень захищена патентом України «Фармацевтична, лікувально-профілактична композиція на основі рослинної сировини», (№ 44193 від 25.09.2009) Бюл. № 18.;
12. Результати досліджень впроваджено у навчальний процес ряду вищих навчальних закладів України.

Список опублікованих праць за темою дисертації

1. Тихонов О.І. Теоретичне обґрунтування створення лікарського препарату антисклеротичної дії / О.І. Тихонов, С.І. Трутаєв // Ліки України. – 2007. – №112 (додаток). – С. 108-110. (*Особистий внесок: аналіз даних щодо проблеми захворювання на атеросклероз та застосування лікарської рослинної сировини в терапії вказаної патології, оформлення статті*).
2. Тихонов О.І. Визначення технологічних параметрів лікарської рослинної сировини, що входить до складу складної настойки «Равісол» / О.І. Тихонов, С.І. Трутаєв, О.С. Шпичак // Вісник фармації. – 2008. - №4 (56). – С. 39-45. (*Особистий внесок: виготовлення зразків, планування та проведення експерименту, статистична обробка результатів, оформлення статті*).
3. Трутаєв С.І. Розробка складу настойки «Равісол» для фармакотерапії атеросклерозу / С.І. Трутаєв, О.І. Тихонов, О.С. Шпичак // Вісник фармації. – 2009. - №1 (57). – С. 23-26. (*Особистий внесок: виготовлення зразків, планування та проведення експерименту, статистична обробка результатів, оформлення статті*).
4. Тихонов О.І. Фізико-хімічні дослідження складної настойки «Равісол» / О.І. Тихонов, С.І. Трутаєв, О.С. Шпичак // Вісник фармації. – 2008. - №3 (55). – С. 23-26. (*Особистий внесок: виготовлення зразків, планування та проведення експерименту, статистична обробка результатів, оформлення статті*).
5. Тихонов О.І. Розробка технології настойки «Равісол» та дослідження показників якості у процесі зберігання / О.І. Тихонов, С.І. Трутаєв // Вісник фармації. – 2009. - №2 (58). – С. 35-39. (*Особистий внесок: виготовлення зразків, планування та проведення експерименту, статистична обробка результатів, оформлення статті*).
6. Трутаєв С. І. Вивчення фармакологічної активності настойки «Равісол» для фармакотерапії атеросклерозу / С.І. Трутаєв // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупіка – 2009. – Випуск 18 (3). – С. 623-630. (*Особистий внесок: виготовлення зразків, оформлення статті*).
7. Патент № 44193 від 25.09.2009 «Фармацевтична, лікувально-профілактична композиція на основі рослинної сировини» / О.І Тихонов, С.І. Трутаєв, І.В Трутаєв // Бюл. № 18 (*особистий внесок: теоретичне обґрунтування досліджень, проведення експериментальної частини, оформлення матеріалу*).
8. Методика визначення суми флаваноїдів у настоянках з лікарською рослинною сировиною в умовах аптек : інформаційний лист № 255 / О.І Тихонов, С.І. Трутаєв – Київ: Укрмедпатентінформ, 2009. – 4 с. (*Особистий внесок: теоретичне обґрунтування досліджень, проведення експериментальної частини, оформлення матеріалу*).
9. Лекарственные растения – перспективный источник создания экстенпоральной рецептуры аптек / С.І. Трутаєв, О.І. Тихонов // Сучасні проблеми екстенпоральної рецептури: матеріали наук.-практ. конф., 27-

- 28 вересня 2007 р. – Х.: Вид-во НФаУ, 2007. – С. 46-50.
10. Вплив настойки «Равісол» на рівень артеріального тиску інтактних тварин / С.І. Трутаєв, О.І. Тихонов, О.С. Шпичак // Сьогоднішня та майбутня фармація: тез. доп. Всеукраїнського конгресу, 16-19 квіт. 2008 р. – Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – С. 230.
 11. Кількісне визначення поліфенольних сполук складної настойки «Равісол» / О.І. Тихонов, С.І. Трутаєв, О.С. Шпичак // Клінічна фармація в Україні: матеріали VIII Всеукраїнської наук.-практ. конф. за участю міжнародних спеціалістів, 6-7 листопада 2008 р. – Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – С. 98.
 12. Кількісне визначення суми флавоноїдів фітопрепарату «Равісол» / С.І. Трутаєв, О.І. Тихонов, О.С. Шпичак // Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій матеріали наук.-практ. конф. присвяченій пам'яті доктора хімічних наук, проф. Павла Олексійовича Петюніна (до 95-річчя з дня народження), 26 лютого 2009 р. – Х.: Вид-во НФаУ, 2009. – С. 128.
 13. Вивчення фізико-хімічних властивостей та умов зберігання настойки «Равісол» для лікування атеросклерозу / С.І. Трутаєв, О.І. Тихонов, О.С. Шпичак // Фармакогнозія XXI століття. Досягнення та перспективи.: тези доповідей ювілейної наук.-практ. конф. з міжнародною участю присвяченій пам'яті кандидата фармацевтичних наук, доцента Михайла Івановича Борисова (до 80-річчя від дня народження), 26 березня 2009 р. - Х.: Вид-во НФаУ, 2009. – С. 230-231..
 14. Визначення вмісту загального азоту складної настойки «Равісол» / С.І. Трутаєв, О.І. Тихонов, О.С. Шпичак // сучасні проблеми судово-токсикологічної науки і практики: матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 9-10 квітня 2009 р. – Х.: Вид-во НФаУ, 2009. – С. 64-65..

Трутаєв С.І. Розробка складу та технології настойки на основі рослинної сировини для лікування атеросклерозу. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук зі спеціальності 15.00.01. – «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи». – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2010.

Вперше науково та експериментально обґрунтовано склад і технологію нового лікарського препарату у формі складної настойки для лікування та профілактики атеросклерозу. На підставі проведених досліджень розроблено склад та раціональну технологію фітопрепарату, який містить пагони та листя омели білої, траву хвощу польового, плоди софори японської, насіння гіркокаштана звичайного, плоди глоду криваво-червоного, квіти конюшини лучної, траву барвінку малого, під умовною назвою «Равісол».

Вивчено фізико-хімічні властивості препарату, стабільність у процесі

зберігання. Фармакологічними дослідженнями встановлено антиатерогену, гіполіпідемічну, помірну гіпотензивну, слабку кардіотонічну та діуретичну дію, сповільнення згортання крові.

Ключові слова: атеросклероз, складна настойка, технологія, пагони та листя омели білої, траву хвощу польового, плоди софори японської, насіння гіркокаштану звичайного, плоди глоду, квіти конюшини лучної, траву барвінку малого

Трутаев С.И. Разработка состава и технологии настойки на основе растительного сырья для лечения атеросклероза. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01. – «Технология лекарств и организация фармацевтического дела» – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2010.

Впервые теоретически и экспериментально обоснован состав и рациональная технология нового лекарственного препарата в форме настойки с гиполлипидемической активностью, который содержит в качестве действующих веществ спиртовое извлечение семи видов лекарственного растительного сырья (побеги и листья омелы белой, трава хвоща полевого, плоды софоры японской, семена каштана конского, плоды боярышника кроваво-красного, цветы клевера полевого, барвинка малого).

Проанализированы литературные данные относительно проблемы заболеваемости на атеросклероз, современное состояние фармацевтического рынка Украины препаратов антиатеросклеротического действия, перспективы использования лекарственного растительного сырья в терапии указанной патологии. Определена целесообразность применения ЛРС для создания нового отечественного препарата гиполлипидемического действия в форме настойки.

Обосновано концепция исследований, которая учитывает особенности подхода к подбору рационального состава, технологии и позволяет получить эффективный, безопасный и доступный лекарственный препарат с гиполлипидемическим действием.

На основе экспериментальных технологических, химических, физико-химических, фармакологических данных разработан рациональный состав (побеги и листья омелы белой 15.0, трава хвоща полевого 10.0, плоды софоры японской 15.0, семена каштана конского 15.0, плоды боярышника кроваво-красного 20.0, цветы клевера полевого 10.0, барвинка малого 15.0, этанола 40% достаточное количество для получения 1 литра настойки). Выбраны оптимальные условия для экстрагирования (концентрация этанола, соотношение сырье : экстрагент, время настаивания. На основании

полученных данных разработана рациональная технология производства настойки «Рависол» в заводских условиях.

Разработаны методики качественного и количественного определения действующих веществ в препарате. Исследованы показатели качества настойки «Рависол» с помощью физических, химических, физико-химических, и микробиологических методов анализа. Проведена идентификация и подтверждено наличие основных групп биологически активных веществ (флаванойды, полифенольные соединения, катехины, сапонины) с помощью цветных и осадочных реакций, а также методами тонкослойной хроматографии доказано наличие в препарате рутина, кверцетина, кемпферола, эсцина, кислоты урсоловой. С помощью спектрофотометрического метода, с перерасчетом на рутин, проведено количественное определение суммы флаванойдов. Содержание полифенольных соединений определяли методом перманганатометрии с перерасчетом на танин. При стандартизации настойки «Рависол» появляется проблема ограничения вискотоксинов. Поскольку эта молекула образована цепочками аминокислот (молекул, которые содержат аминокруппу) предлагаем нормировать содержание общего азота.

На основании полученных данных разработаны и апробированы в промышленных условиях проекты методов контроля качества и технологического регламента на настойку «Рависол».

Изучена стабильность разработанного препарата на протяжении 27 месяцев и установлен срок хранения – 2 года в флаконах из темного стекла в сухом, темном месте при комнатной температуре.

Фармакологическими исследованиями доказаны антиатерогенное, гиполипидемическое, умеренное гипотензивное, слабое кардиотоническое и диуретическое действие, уменьшает свертываемость крови.

Внедрены технологический регламент и методы контроля качества в промышленное производство.

Препарат «Рависол» выпускается на ОАО «ХФЗ«Красная Звезда» (регистрационное свидетельство Министерства Здравоохранения Украины № 376 от 2.06.2009).

Научная новизна исследований защищена патентом Украины «Фармацевтична, лікувально-профілактична композиція на основі рослинної сировини», (№44193 від 25.09.2009), Бюл №18.

Издано информационное письмо «Методика определения суммы флаванойдов в настойках с ЛРС в условиях аптек» (Киев: Укрмедпатентинформ МЗ Украины № 255 – 2009 г. – 4 с.), которое внедрено в работу аптек №9 (акт внедрения от 10.12.2009) и №308 (акт внедрения от 21.12.2009).

Ключевые слова: атеросклероз, сложная настойка, технология, побеги и листья омелы белой, трава хвоща полевого, плоды софоры японской, семена каштана конского, плоды боярышника, цветы клевера полевого, барвинка малого.

Trutaev S.I. Development of the composition and technologies of tincture on the basis of vegetative raw material for treatment of an atherosclerosis. - the Manuscript.

A thesis for the Candidate of Pharmacy Degree in speciality 15.00.01 – Technology of drugs and Organization of Pharmacy. – National University of Pharmacy, Kharkov, 2010.

For the first time scientifically also the composition and technology of a new medical product in the form of complex tincture for treatment and preventive maintenance of an atherosclerosis is experimentally proved. On the basis of technological, physical and chemical researches the composition and rational technology tincture which contains *Viscum Album*, *Sofora japoniaka*, *Crataegus sanguinea*, *Aesculus hippocastanum*, *Vinka minor*, *Equisetum arvense*, *Trifolium pratense* under the conditional name «Ravisol» is developed.

Physical and chemical properties of a preparation, stability during storage are studied. Pharmacological researches establish antiaterogenic, hipolipidemic, moderated hipotensive, weak cardiogenic action.

Keywords, an atherosclerosis, complex tincture, technology, shoots and leaves of mistletoe white, grass of horsetail field, fruits of sophora Japanese, seeds of horse chestnut, fruit of hawthorn blood-red, flowers of clover field, herb of periwinkle small.

Підписано до друку 22. 05. 2009. Формат 60x84 ¹/₁₆

Папір офсетний. Друк ризо.

Ум. друк. арк. 1. Тираж 100 пр. Зам. № 105.

Віддруковано з оригінал-макету на ПП "Азамаєв В.Р."

Україна, 61000, м. Харків, вул. Познанська, 6, кв. 84. Тел. 761-25-84.