

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ШМАЛЬКО ОЛЕКСАНДР ОЛЕКСАНДРОВИЧ**

УДК: 615.014.2:615.451.2:615.244

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ  
ФІТОСИРОПУ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ТА  
ЖОВЧОГІННОЇ ДІЇ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи  
та судова фармація

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата фармацевтичних наук

**Харків – 2017**

Дисертацією є рукопис.

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

**Науковий керівник:** доктор фармацевтичних наук, професор  
**ВИШНЕВСЬКА ЛІЛІЯ ІВАНІВНА**,  
Національний фармацевтичний університет, м. Харків,  
професор кафедри аптечної технології ліків  
імені Д. П. Сала.

**Офіційні опоненти:** доктор фармацевтичних наук, професор  
**КАЗАРИНОВ МИКОЛА ОЛЕКСАНДРОВИЧ**,  
Державне підприємство «Державний науковий центр  
лікарських засобів», м. Харків,  
в. о. завідувача лабораторії технології готових лікарських  
засобів;

кандидат фармацевтичних наук, доцент  
**БІЛОУС СВІТЛАНА БОГДАНІВНА**,  
Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького,  
завідувач кафедри технології ліків і біофармації.

Захист відбудеться « 15 » грудня 2017 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. Валентинівська, 4).

Автореферат розісланий « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2017 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради  
доктор фармацевтичних наук, професор

О. В. Посилкіна

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Патологія печінки посідає провідне місце серед захворювань органів травлення. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у світі понад 2 млрд людей мають патологію печінки, що у 100 разів перевищує розповсюдженість ВІЛ-інфекції, і щорічно у країнах Співдружності Незалежних Держав реєструється від 500 тис. до 1 млн хворих. В Україні за останні 10 років розповсюдженість захворювань печінки збільшилось на 20,1 %.

Лікування захворювань печінки та жовчного міхура є досить складним і тривалим процесом, особливу увагу слід звернути на збільшення у їх структурі поєднаної патології. Незважаючи на різноманітність форм та видів захворювань, існує декілька підходів до їх терапії: етіологічний, патогенетичний та симптоматичний. Важливе місце посідає підтримувальна терапія, спрямована на захист клітин печінки від токсичних сполук, покращання метаболізму гепатоцитів, нормалізацію утворення та виведення жовчі, зменшення запалення. Останнім часом саме фітопрепарати, які мають широкий спектр фармакологічної активності, є більш безпечні та екологічні, посідають провідне місце в підтримувальній терапії при лікуванні захворювань гепатобіліарної системи (ЗГБС).

Сиропи розглядаються як перспективна та ефективна лікарська форма, зважаючи на простоту та зручність їх застосування, особливо у педіатричній та геріатричній практиці, високий ступінь біодоступності, і, як результат, швидкий терапевтичний ефект, можливість маскування неприємного смаку, зменшення подразливої дії складових препарату тощо. Окремий інтерес становлять сиропи на рослинній основі, виходячи зі специфіки хімічного складу лікарських рослин, наявності специфічних смакових характеристик біологічно активних речовин рослин.

Проведені дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку дозволяють визначити основні напрямки удосконалення асортименту препаратів для лікування захворювань печінки та жовчного міхура. Наразі на ньому присутній лише один монокомпонентний сироп, до того ж цукровмісний, що значно обмежує коло хворих, які б могли його вживати.

Отже, розробка оригінального рослинного препарату, який би мав високу біодоступність, за рахунок багатоконпонентного складу комплексну терапевтичну дію і міг застосовуватися хворими на цукровий діабет, ожиріння, дітьми, а також людьми похилого віку є актуальною для сучасної фармації і медицини.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету «Технологія одержання оригінальних і комбінованих фармацевтичних засобів у різних лікарських формах», № державної реєстрації 0108U009174, тему перереєстровано у 2014 р. за № 0114U000945). Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні Вченої ради НФаУ ( протокол № 8 від 29.04.2015 р.).

**Мета і завдання дослідження.** Метою роботи є обґрунтування складу та розробка технології багатокомпонентного фітосиропу комплексної дії з природним заміником цукру для лікування захворювань гепатобіліарної системи.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- проаналізувати та узагальнити дані джерел літератури щодо терапії захворювань гепатобіліарної системи;
- провести маркетинговий аналіз номенклатури лікарських засобів для лікування захворювань гепатобіліарної системи на фармацевтичному ринку України;
- теоретично і на підставі комплексу фармакотехнологічних, фізико-хімічних та біологічних досліджень обґрунтувати склад діючих і допоміжних компонентів фітопрепарату – сиропу «Холофіт» гепатопротекторної та жовчогінної дії;
- розробити оптимальну промислову технологію багатокомпонентного фітосиропу;
- провести фізичні, фізико-хімічні та біологічні дослідження розробленого фітосиропу, визначити основні показники його якості, розробити методики якісного та кількісного визначення основних діючих речовин у препараті та проект методів контролю якості (МКЯ);
- проаналізувати та узагальнити результати фармакологічних досліджень розробленого багатокомпонентного фітосиропу;
- дослідити вплив умов і терміну зберігання розробленого лікарського препарату на його стабільність у процесі спостереження;
- розробити та апробувати в промислових умовах проект нормативно-технічної документації на фітосироп «Холофіт».

*Об'єкти дослідження:* лікарська рослинна сировина (шипшини плоди, артишоку листя, цмину піщаного квітки, кукурудзи стовпчики з приймочками, стевиї трава), напівпродукти (водні витяжки кожної сировини, фітокомпозиція лікарської рослинної сировини для фітосиропу «Холофіт»), проміжний продукт – водна витяжка, фітосироп «Холофіт», допоміжні речовини.

*Предмет дослідження:* науково обґрунтований склад і промислова технологія фітосиропу «Холофіт» гепатопротекторної та жовчогінної дії; вивчення фізико-хімічних і фармакотехнологічних властивостей розробленого фітосиропу; специфікаційні характеристики, методики ідентифікації та кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), специфічна фармакологічна активність та безпечність; обґрунтування умов зберігання і терміну придатності; проекти МКЯ і технологічного промислового регламенту виробництва фітосиропу.

**Методи дослідження.** При вирішенні поставлених у роботі завдань були застосовані такі методи дослідження: ретроспективний, аналітичний, логічний при проведенні аналізу джерел літератури; маркетинговий аналіз із метою дослідження сегмента вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських препаратів гепатопротекторної та жовчогінної дії; фармакотехнологічні (сито-

вий аналіз, плинність, насипна маса, нарізність сировини, коефіцієнт поглинання екстрагенту та ін.); фізичні, хімічні та фізико-хімічні (екстрактивні речовини, втрата в масі при висушуванні, тонкошарова хроматографія, газова хроматографія, абсорбційна спектрофотометрія та ін.); біологічні (мікробіологічні і фармакологічні) та математичної статистики (обробка результатів), що дозволяють об'єктивно оцінити показники якості розробленого багатокомпонентного фітосиропу.

**Наукова новизна отриманих результатів.** У дисертаційній роботі уперше на підставі результатів фізико-хімічних, фармакотехнологічних та біологічних досліджень науково та експериментально обґрунтовано склад і промислову технологію лікарського засобу – багатокомпонентного фітосиропу «Холофіт» гепатопротекторної та жовчогінної дії на основі оригінальної композиції лікарських рослин.

Із використанням комплексу сучасних методів дослідження розроблено методики ідентифікації та кількісного аналізу діючих речовин у фітосиропі, визначено його фізико-хімічні властивості та біологічну активність.

Досліджено стабільність, встановлено умови і термін зберігання розробленого лікарського препарату. Фармакологічними дослідженнями доведено раціональність складу та ефективність застосування запропонованого оригінального рослинного засобу, а також його біологічну безпечність.

За результатами проведених досліджень отримано патент України на корисну модель № 112859 «Фітотерапевтичний засіб «Сироп Холофіт»» (опубл. 26.12.2016, Бюл. № 24).

**Практичне значення отриманих результатів.** На підставі експериментальних досліджень створено новий оригінальний фітосироп «Холофіт» для лікування захворювань гепатобіліарної системи.

Розроблено проекти МКЯ і технологічного промислового регламенту на виробництво фітосиропу «Холофіт», що були апробовані в умовах виробництва НВФК «Ейм», м. Харків (акт впровадження від 15.11.2016 р.).

Окремі фрагменти роботи упроваджені у навчальний процес та наукову роботу кафедр заводської технології ліків та промислової технології ліків (акти впровадження від 17.01 2017 р.) Національного фармацевтичного університету (м. Харків), кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету (акт впровадження від 30.01.2017 р.), кафедри технології ліків Буковинського медичного університету (м. Чернівці) (акт впровадження від 24.05.2017 р.), кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (акт впровадження від 12.09.2017 р.), кафедри заводської технології ліків з курсом факультету підвищення кваліфікації і перепідготовки кадрів Вітебського державного медичного університету (акт впровадження від 01.09.2017 р.).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. У комплексних дослідженнях особисто дисертантом: зібрано, проаналізовано та узагальнено дані сучасних літературних джерел із досліджуваної проблеми, досліджено номенклатуру лікарських препаратів, що застосовуються в терапії ЗГБС; проведено фізико-хімічні, фармакотехноло-

гічні, біофармацевтичні та біологічні дослідження модельних зразків та розробленого препарату; систематизовано, проаналізовано та статистично оброблено результати випробувань; теоретично обґрунтовано та розроблено склад і технологію фітосиропу «Холофіт»; розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення АФІ препарату та проект МКЯ на їх основі; встановлено терміни придатності фітосиропу «Холофіт»; узагальнено результати експериментальних досліджень із вивчення специфічної активності й нешкідливості фітосиропу; розроблено проект промислового технологічного регламенту на препарат.

Персональний внесок у всіх опублікованих зі співавторами (Л. І. Вишневською, В. М. Мегалінським, Ю. Г. Пісковацьким, В. К. Яковенком, О. В. Криваничем, О. О. Балудою) наводиться за текстом дисертації та в авторефераті у списку фахових публікацій. Співавторами наукових праць дисертанта захищені такі дисертації: В. К. Яковенко «Науково-теоретичне обґрунтування підходів до управління якістю при розробці та виробництві рослинних лікарських засобів», м. Харків, 2015; Ю. Г. Пісковацький «Розробка складу та технології препарату «Бронхофіт» із сировини рослинного походження», м. Харків, 2008; О. В. Криванич «Розробка та валідація методик кількісного визначення фенілефрину гідрохлориду у лікарських засобах», м. Харків, 2016.

Постанова мети та завдань, обговорення результатів проведено разом із науковим керівником.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи викладались на таких науково-практичних конференціях, симпозіумах і конгресах: II Міжнародна науково-практична internet-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (м. Харків, 2015); VIII Національний з'їзд фармацевтів України «Фармація XXI століття: тенденція та перспектива» (м. Харків, 2016); I Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (м. Харків, 2017); I Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів» (м. Харків, 2017); IV Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених (м. Чернівці, 2017); XXIV Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів (м. Харків, 2017); Міжнародна науково-практична конференція «Промислова фармація: етапи становлення та майбутнє» (м. Харків, 2017).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць, зокрема 7 наукових статей у фахових виданнях (з них 2 – у іноземних), 7 тез доповідей; патент України на корисну модель № 112859 «Фітотерапевтичний засіб «Сироп Холофіт»».

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 228 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 168 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 41 таблицею, 32 рисунками. Бібліографія містить 185 джерел літератури, з них 120 кирилицею і 65 латиницею.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** дисертаційної роботи розкрито актуальність теми, сформульовано мету і завдання досліджень, визначено наукову новизну та практичну значущість отриманих результатів.

У першому розділі «**Сучасні підходи до фармакотерапії захворювань гепатобіліарної системи**» (Огляд літератури) наведено узагальнені дані літератури про етіологію та патогенез захворювань гепатобіліарної системи, а також аспекти їх сучасної фармакотерапії. На основі проведеного дослідження допоміжних речовин у виробництві сиропів, зареєстрованих на території України, визначено, що як підсолоджувачі у них найчастіше застосовуються сахароза (38 %), а також похідні вуглеводнів сорбітол і лактулоза (по 19 %), серед синтетичних сполук – натрію сахаринат (13 %). Причому використання сахарози у складі сиропів вітчизняного виробництва значно перевищує її застосування у препаратах іноземних виробників (75 та 25 % відповідно).

У другому розділі «**Обґрунтування загальної концепції досліджень. Об'єкти і методи досліджень**» наведено загальну методологію проведення досліджень з фармацевтичної розробки сиропу комплексної дії на основі лікарської рослинної сировини, методи фізичних, фізико-хімічних, фармакологічних та біологічних досліджень, а також методики якісного й кількісного визначення АФІ у розробленому лікарському засобі.

Третій розділ «**Обґрунтування та розробка складу і технології водного фітоекстракту для лікування захворювань гепатобіліарної системи**». На основі проведеного дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських засобів для лікування захворювань печінки та жовчного міхура встановлено, що українські виробники репрезентують 34 % препаратів аналізованої групи. Найбільш представленою групою є моно- та комбіновані фітопрепарати – 47 %. Серед найпоширеніших рослин, що виявляють гепатопротекторну, жовчогінну дію, є артишок, розторопша, цмин.

При розробці складу фітокомпозиції для отримання водного екстракту було обрано рослини, що мають широкий спектр фармакологічної дії (жовчогінну, протизапальну, спазмолітичну, антибактеріальну, гіполіпідемічну): листя артишоку, трава стевії, квітки цмину, плоди шипшини, стовпчики з рильцями кукурудзи. Проведений їх фармакогностичний аналіз дозволив визначити маркерні групи БАР (флавоноїди та гідроксикоричні кислоти), які відповідають за терапевтичну дію та які необхідно контролювати при проведенні вхідного контролю.

Сиропа останніми роками набирають популярності серед лікарських форм на основі рослинної сировини. Перевагою сиропів є їх висока біодоступність, але висока концентрація цукру в сиропі значно обмежує коло споживачів цієї лікарської форми, серед яких – хворі на діабет та ожиріння, діти, люди похилого віку. Тому актуальним є перехід на нецукрові основи для сиропів.

Отже, нашим завданням було розробити рослинний препарат у формі сиропу, який би мав високу біологічну доступність і за рахунок багатоком-

понентного складу комплексну терапевтичну дію. Проблему застосування сиропу для лікування хворими на цукровий діабет та ожиріння вирішували за рахунок використання сорбіту та натурального підсолоджувача – трави стевії.

За результатами попередніх скринінгових фармакологічних досліджень ми отримали склад композиції лікарської рослинної сировини з очікуваним терапевтичним ефектом: плоди шипшини собачої, листя артишоку садового, квітки цмину піщаного, стовпчики з приймочками кукурудзи і листя стевії медової у співвідношенні 30 : 30 : 16 : 12 : 12 відповідно.

Для забезпечення однорідності складу фітокомпозиції проводили подрібнення рослинної сировини, ступінь подрібненості якої оцінювали ситовим аналізом та визначали кількісні характеристики фракційного складу полідисперсної суміші. Як показали дослідження, фракційний склад різних видів рослинної сировини після подрібнення досить близький, основну масу складають фракції з розміром частин від 3,5 до 0,16 мм, їх вміст коливається у межах від 79 до 94 %. Фітокомпозиція має досить однорідний склад, що забезпечуватиме рівномірність перебігу процесу екстрагування БАР із рослинної сировини.

Результати досліджень основних технологічних параметрів фітокомпозиції наведені у табл. 1.

*Таблиця 1*

#### **Основні технологічні параметри фітокомпозиції (n = 5)**

Технологічний параметр та його позначення	Одиниці виміру	Результати визначень
Вологість (В)	%	8,52 ± 0,31
Насипна маса (d <sub>н</sub> )	г/см <sup>3</sup>	0,21 ± 0,02
Середній розмір часток	мм	1,12
Коефіцієнт водопоглинання (Кв)	–	2,71 ± 0,16

За результатами досліджень, наведених у табл. 1, можна зробити висновок, що фітокомпозиція є однорідною сумішшю з низькою насипною масою, середній розмір частинок дорівнює 1,12 мм. Рослинна сировина, що входить до складу фітокомпозиції, не змінює своїх технологічних властивостей при змішуванні і зберіганні.

При розробці технології водного екстракту було досліджено вплив температури та часу екстракції, ступеня подрібнення сировини і кількості ступенів екстракції на процес екстрагування.

Враховуючи потенційну фармакологічну дію та розчинність біологічно активних сполук, які містить рослинна сировина, якість екстрактів оцінювали за вмістом гідроксикоричних кислот та флавоноїдів. Для оцінювання повноти



та ефективності екстракції визначали вміст екстрактивних речовин у водній витяжці. Екстракти отримували методом мацерації у співвідношенні 1 : 10, екстрагування проводили при температурі 90 °С (рис. 1).

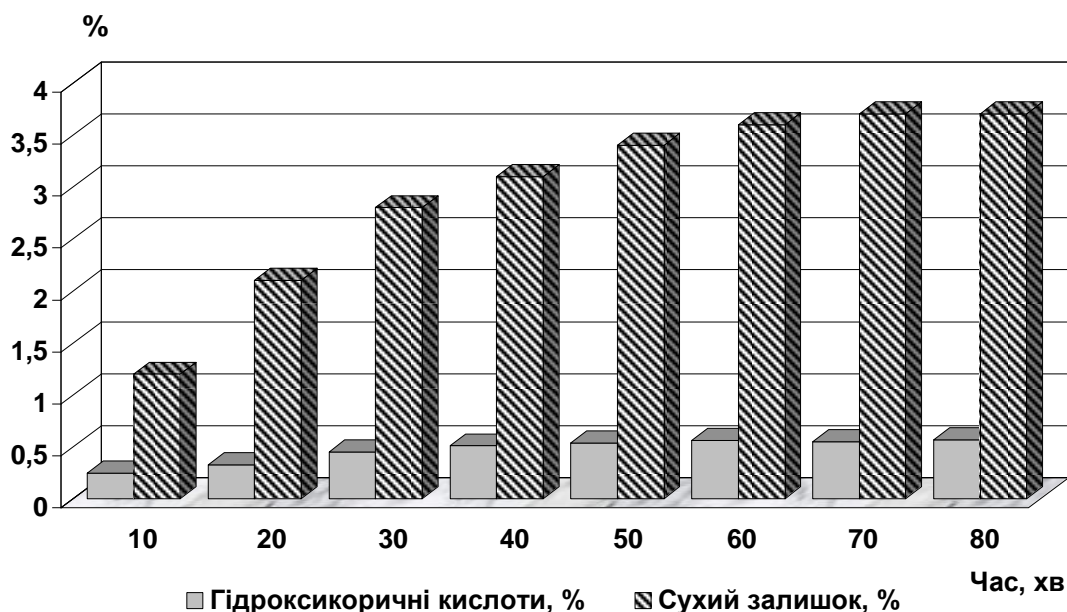


Рис. 1. Вміст гідроксикоричних кислот та екстрактивних речовин у водному екстракті залежно від часу екстракції

Як видно з рис. 1, концентрація гідроксикоричних кислот у витяжці активно зростає перші пів години і після 50 хв настоювання практично не змінюється. Загальний вміст екстрактивних речовин у витяжці збільшується поступово і стає сталим після 60 хв екстрагування. Отже, оптимальним часом екстракції для досліджуваної фітокомпозиції можна вважати 60 хв.

Одним із факторів, що впливають на швидкість та повноту виходу екстрактивних речовин з рослинної сировини, є розмір частинок. Для визначення впливу цього фактора кожен вид сировини подрібнювали і просіювали з отриманням 3 фракцій із розміром частинок 0,16–1, 1–2, 2–3,5 мм. Після готували суміш згідно з прописом розробленого складу фітокомпозиції. Водний екстракт отримували методом мацерації та визначали динаміку виходу гідроксикоричних кислот (рис. 2).

Як видно з рис. 2, розмір частинок сировини впливає на інтенсивність процесу екстракції на її початку, після 30 хв екстрагування вміст БАР у витяжці поступово вирівнюється незалежно від ступеня дисперсності сировини і через 50 хв практично не змінюється, тому проведення додаткового подрібнення та фракціонування сировини є недоцільним.

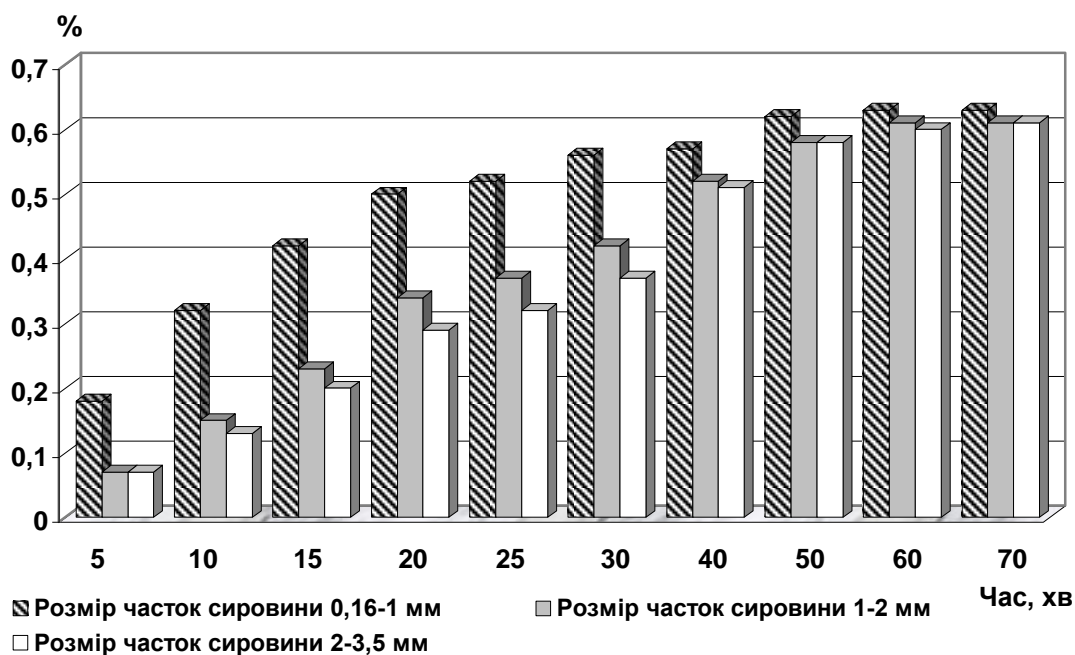


Рис. 2. Графік динаміки виходу гідроксикоричних кислот із фітокомпозиції залежно від розміру частинок рослинної сировини

При проведенні попередніх досліджень водний екстракт отримували методом мацерації з перемішуванням при нагріванні. Оскільки ремацерація є більш ефективним методом, було необхідно визначити кількість ступенів екстракції, які забезпечать оптимальне співвідношення концентрації біологічно активних речовин та об'єму готового водного екстракту. Мінімальна кількість екстрагенту, яка забезпечує отримання «дзеркала», становить співвідношення 2,5 : 1 до сировини. Проводили чотирикратне екстрагування фітокомпозиції, час екстракції кожного ступеня становив 60 хв. У кожній порції екстракту визначали сухий залишок, концентрацію гідроксикоричних кислот та флавоноїдів. Результати визначення наведені у табл. 2.

Таблиця 2

#### Вміст БАР у водному екстракті залежно від ступеня екстракції

Показник	Ступінь екстракції			
	1	2	3	4
Сухий залишок, %	3,4	1,5	0,7	0,5
Флавоноїди, %	0,12	0,08	0,03	0,02
Гідроксикоричні кислоти, %	0,58	0,34	0,13	0,11

Із даних табл. 2 видно, що найбільший вихід екстрактивних речовин і

окремих груп БАР відбувається на першому та другому ступенях екстракції. На 3 і 4 ступенях екстракції спостерігається суттєве зменшення концентрації гідроксикоричних кислот та флавоноїдів у витяжці. Тому як метод екстракції нами було обрано ремацерацію у дві стадії із загальним співвідношенням сировина : готовий екстракт 1 : 5. На основі проведених досліджень було розроблено технологічну схему процесу отримання проміжного продукту – сумарного водного екстракту з фітокомпозиції під умовною назвою «Холофіт» (рис. 3). Технологія виробництва сумарного водного екстракту апробована в промислових умовах НВФК «Ейм».



Рис. 3. Схема технологічного процесу отримання проміжного продукту – сумарного водного екстракту з фітокомпозиції

Специфікація проміжного продукту – сумарного водного екстракту наведена у табл. 3.

Четвертий розділ «Дослідження з розробки складу та технології фітосиропу для терапії захворювань гепатобіліарної системи» містить дослідження щодо розробки нецукрової основи для отримання фітосиропу гепатопротекторної і жовчогінної дії та його промислової технології.

Основними завданнями при виборі допоміжних речовин у складі лікарського сиропу було забезпечення фізико-хімічної і мікробіологічної стабільності у процесі зберігання та коригування його смаку.

**Специфікація на сумарний водний екстракт (1 : 5) «Холофіт»  
(проміжний продукт)**

Показник	Допустимі межі	Методи контролю
Опис	Прозора рідина червонувато-бурого кольору, солодка на смак, з гірким присмаком та специфічним запахом	Органолептично
Ідентифікація: <i>гідроксикоричні кислоти</i>  <i>флавоноїди</i>	На хроматограмі досліджуваного розчину мають проявитися плями, що відповідають за значенням $R_f$ та кольором плямам РСЗ кислот хлорогенової та кофейної. Можуть бути присутні й інші, менш помітні плями. На хроматограмі досліджуваного розчину мають проявитися плями, що відповідають за значенням $R_f$ та кольором плямам РСЗ рутину, гіперозиду, кверцетину, лютеолін-7-глюкозиду і лютеоліну. Можуть бути присутні й інші, менш помітні плями	ДФУ 1.2, 2.2.27 <sup>N</sup> Метод тонкошарової хроматографії
Важкі метали, %	Не більше 0,001	ДФУ 1.4, 2.4.8, метод А
Сухий залишок, %	Не менше 2,5	ДФУ 1.1, 2.8.16 <sup>N</sup>
pH	4,0–6,0	ДФУ 1.2, 2.2.3
Кількісне визначення, %: <i>гідроксикоричні кислоти</i> <i>флавоноїди</i>	Вміст суми гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту має бути не менше 0,5. Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на рутин має бути не менше 0,1	ДФУ 1.2, 2.2.25 <sup>N</sup> Метод абсорбційної спектрофотометрії

Для збільшення в'язкості сиропу і підвищення його колоїдної стабільності, покращання споживчих властивостей як допоміжні речовини використовували сорбіт, гліцерин, гідроксіетилцелюлозу.

Нами були виготовлені та досліджені 10 зразків сиропу, склад яких наведено у табл. 4.

Результати комплексного органолептичного оцінювання модельних зразків сиропів та дослідження їх динамічної в'язкості залежно від концентрації загусника наведено у табл. 5.

Склад дослідних зразків сиропу

Інгредієнт, г	№ зразка									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Сумарний настій ЛРС	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0
Сорбіт	10,0	20,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0
Гліцерин	–	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Гідроксіетилцелюлоза	–	–	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0
Вода очищена	до 100,0									

Таблиця 5

Результати комплексного дослідження модельних зразків сиропу

№ зразка	Органолептична характеристика	Густина, г / см <sup>3</sup>	Динамічна в'язкість, мПа с
1	В'язка рідина червонувато-бурого кольору. Має солодкий смак, гіркуватий присмак та специфічний запах	1,0499 ± 0,004	1,385 ± 0,003
2		1,0545 ± 0,005	1,894 ± 0,005
3		1,0574 ± 0,008	56,767 ± 0,952
4		1,0595 ± 0,006	115,520 ± 4,400
5		1,0615 ± 0,004	180,010 ± 4,010
6		1,0616 ± 0,005	409,000 ± 4,600
7		1,0621 ± 0,005	652,300 ± 2,900
8		1,0625 ± 0,007	1295,9 ± 5,000
9		1,0677 ± 0,003	2064,7 ± 13,000
10		1,0692 ± 0,005	4256,9 ± 9,000

За результатами досліджень, зразок сиропу під № 5 (із вмістом 30 % сорбіту, 10 % гліцерину та 0,5 % ГЕЦ) є в'язкою рідиною, яка легко дозується, при цьому відхилення в дозуванні за масою не перевищує ± 3 %, що відповідає вимогам ДФУ. При підвищенні концентрації ГЕЦ похибка при дозу-

ванні за масою перевищує  $\pm 3\%$ , що пояснюється наявністю великих розтягнутих крапель при дозуванні лікарської форми з контейнера.

Отже, за проведеними дослідженнями було обрано оптимальну композицію основи сиропу: 30 % сорбіту, 10 % гліцерину, 0,5 % загущувача ГЕЦ.

Із метою обґрунтування вибору оптимального складу коригентів смаку було вивчено параметри смаку та емоційних відчуттів. Використовували класичний підхід за методиками «смакової панелі» А. В. Тенцової та «смакової карти» І. А. Єгорова. Результати досліджень наведені у табл. 6.

*Таблиця 6*

**Панель складу модельних зразків сиропу з коригентами смаку**

Композиція	Оцінка основного смаку	Оцінка смаку емоційного відчуття
Контроль	$\pm 0,12$	$\pm 0,11$
Шоколад / шоколад	$4,05 \pm 0,10$	$3,10 \pm 0,13$
Кава / кава	$4,10 \pm 0,12$	$3,05 \pm 0,11$
Кава / шоколад	$4,15 \pm 0,11$	$3,15 \pm 0,12$
Лимон / лимон	$3,90 \pm 0,12$	$2,90 \pm 0,12$
Лимон / м'ята	$3,80 \pm 0,13$	$3,40 \pm 0,16$
Персик / персик	$4,40 \pm 0,13$	$4,00 \pm 0,11$
Персик / лимон	$4,75 \pm 0,14$	$4,10 \pm 0,14$
Малина / малина	$4,10 \pm 0,12$	$3,20 \pm 0,15$
Вишня / вишня	$4,35 \pm 0,14$	$3,50 \pm 0,14$
Малина / лимон	$4,30 \pm 0,10$	$3,60 \pm 0,12$
Малина / вишня	$4,05 \pm 0,13$	$3,05 \pm 0,10$
Вишня / лимон	$4,85 \pm 0,15$	$4,20 \pm 0,11$
Кислота лимонна	$4,90 \pm 0,12$	$4,65 \pm 0,13$

У порівнянні з природним смаком сиропу, який має гіркий присмак через присутність у складі екстракту листя артишоку, трави стевії, квіток цмину і слабкокислий завдяки шипшині, а також слабосолодкий завдяки траві стевії, сорбіту та гліцерину, найвищі бали органолептичних властивостей мали зразки з кислотою лимонною (4,90), а також композицією коригентів персик / лимон та вишня / лимон (4,85 і 4,75 відповідно). Варто зазначити, що у порівнянні з контролем емоційне відчуття поліпшували практично усі дослідні зразки.

Порівняльний аналіз композицій «смакової карти» показує, що вони не повною мірою коригували наявні присмаки гіркоти екстракту листя артишоку та квіток цмину і кислоти шипшини. Найбільш комфортним смаком володіє дослідний зразок сиропу з кислотою лимонною.

Отже, у результаті проведених досліджень за методиками «смакової панелі» та «смакової карти» визначено смаковий профіль сиропу. Обрано оптимальний коригент – кислоту лимонну в концентрації 0,4 %. У результаті проведених досліджень ми отримали сироп як комфортну лікарську форму з поліпшеними органолептичними властивостями.

При розробці складу сиропу одним із головних завдань є зведення до мінімуму нестійкості при зберіганні і використанні після відкриття упаковки, оскільки його складові є сприятливим середовищем для розмноження мікроорганізмів. Для визначення ефективності антимікробної дії консервантів нами були виготовлені 6 модельних зразків сиропу з різними концентраціями консервантів. На підставі проведених досліджень консервантом був обраний калію сорбат у концентрації 0,1 %.

Отже, на підставі проведених комплексних фармакотехнологічних, фізико-хімічних і біологічних досліджень теоретично й експериментально обґрунтовано склад фітосиропу під умовною назвою «Холофіт»: в'язка рідина червонувато-бурого кольору, солодкого смаку зі специфічним пряним запахом, г: сумарного водного екстракту листя артишоку, плодів шипшини, квіток цмину, трави стевії і стовпчиків з приймочками кукурудзи – 30,0; сорбіту – 30,0; гліцерину – 10,0; гідроксіетилцелюлози – 0,5; калію сорбату – 0,1; кислоти лимонної – 0,4; води очищеної – до 100,0.

Далі ми провели дослідження з розробки промислової технології фітосиропу під умовною назвою «Холофіт». Технологічний процес отримання фітосиропу «Холофіт» здійснювали на стандартному технологічному обладнанні з урахуванням фізико-хімічних властивостей компонентів. Технологічна схема виробництва фітосиропу «Холофіт» складається з 8 стадій (рис. 4).

На основі розробленої технології створено проект промислового регламенту виробництва фітосиропу «Холофіт». Технологію фітосиропу апробовано в цеху рідких лікарських форм науково-виробничої фармацевтичної компанії «Ейм», м. Харків.

П'ятий розділ **«Розробка методик контролю якості, вивчення стабільності та обговорення результатів фармакологічних досліджень фітосиропу «Холофіт»**. Дослідження з розробки методик визначення якісного та кількісного вмісту діючих речовин у сумарному водному екстракті та фітосиропі «Холофіт» проводили на кафедрі фармацевтичної хімії НФаУ під керівництвом д. ф. н., проф. В. А. Георгіянц. Для ідентифікації біологічно активних сполук використовували метод тонкошарової хроматографії, яким доведено наявність у сумарному фітоекстракті і сиропі флавоноїдів (рутину, гіперозиду, кверцетину, лютеолін-7-глюкозиду, лютеоліну) і гідроксикоричних кислот, зокрема хлорогенової та кофейної.

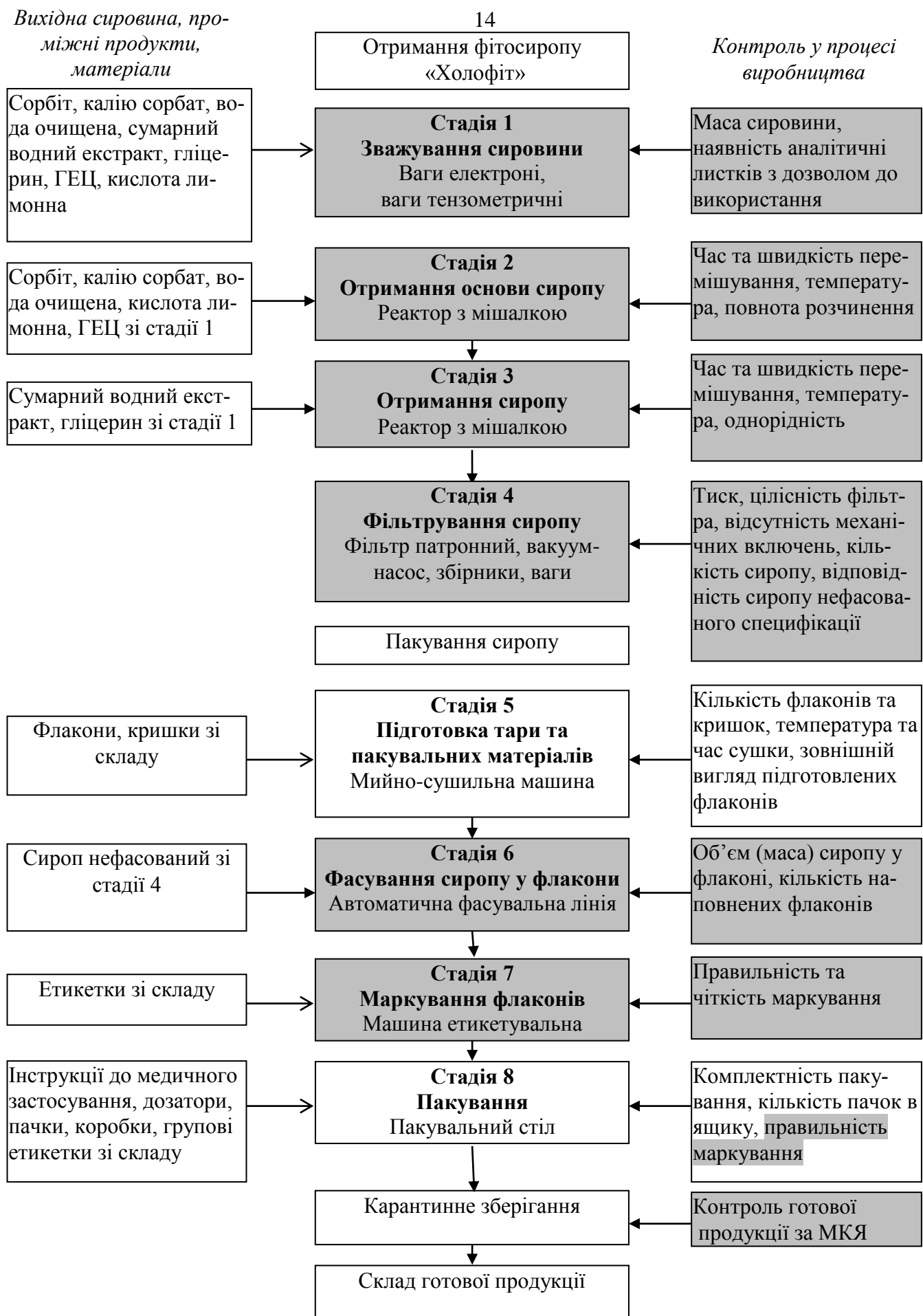


Рис. 4. Технологічна схема виробництва фітосиропу «Холофіт»



Кількісне визначення суми гідроксикоричних кислот у сиропі проводили методом адсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці при довжині хвилі 327 нм. Вміст суми гідроксикоричних кислот у перерахунку на кислоту хлорогенову має бути не менше 0,15 %. Для кількісного визначення суми біологічно активних сполук флавоноїдної структури використовували здатність флавоноїдів утворювати забарвлені комплекси з розчином алюмінію хлориду. На спектрі поглинання сиропу після реакції з алюмінію хлоридом максимум спостерігається при довжині хвилі 402 нм і повністю співпадає з максимумом поглинання сумарного фітоекстракту. Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на рутин має бути не менше 0,03 %.

Згідно з вимогами ДФУ була проведена валідація методики визначення суми гідроксикоричних кислот у сиропі. В обраному діапазоні застосування методики в досліджуваному зразку спостерігається прямо пропорційне співвідношення між концентрацією гідроксикоричних кислот і оптичною густиною. Лінійність методики підтверджується на всьому діапазоні обраних концентрацій від 20 до 180 %. Експериментальні результати визначення прецизійності методики характеризуються допустимим розкидом значень щодо середнього та відносно низьким стандартним відхиленням на всьому діапазоні досліджуваних концентрацій.

Мікробіологічні дослідження проводились на кафедрі біотехнології НФаУ під керівництвом професора О. П. Стрілець. Результати визначення мікробіологічної чистоти фітосиропу наведено у табл. 7.

Таблиця 7

#### Результати дослідження мікробіологічної чистоти фітосиропу «Холофіт»

Об'єкт дослідження	Метод двошарового висівання		Мікро-організми
	Кількість КУО/мл		Escherichia coli
	аеробних мікроорганізмів (ТАМС)	дріжджових і плісеневих грибів (ТУМС)	
Фітосироп «Холофіт»	85	до 10	–

Примітка. КУО/мл – колонієутворювальні одиниці в 1 мл зразків; «–» – повна відсутність бактерій у зразку.

Результати, наведені у табл. 7, свідчать, що дослідний зразок фітосиропу «Холофіт» відповідає вимогам ДФУ за показником «мікробіологічна чистота».

Фармакологічні дослідження фітосиропу «Холофіт» проводились на базі ЦНДЛ НФаУ під керівництвом д. мед. н., професора кафедри клінічної лабораторної діагностики С. І. Крижної. Доклінічними фармакологічними дослідженнями доведено специфічну активність фітосиропу «Холофіт». Фітозасіб «Холофіт» у профілактично-лікувальному режимі на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту в щурів у дозі 0,3 мл / 100 г, яку обрано як умовнотерапевтичну за жовчогінною дією, не поступається, а за впливом на деякі

показники переважає референтні препарати «Хофітол» і «Холосас», а саме: виживання тварин, масовий коефіцієнт печінки, активність АлАТ, рівень загального білка у сироватці крові, дієнові кон'югати і тіобарбітурової кислоти, активні продукти у гомогенаті печінки щурів; а за дією на вміст холестеролу в сироватці крові вірогідно перевершує  $\alpha$ -токоферол у дозі 50 мг / кг, що свідчить про гіпохолестеринемічну дію біологічно активних речовин, які входять до його складу.

Згідно із вимогами ДФУ до лікарської форми сиропи необхідно контролювати за такими показниками, як опис, рН, густина, в'язкість, ідентифікація, кількісне визначення, які були включено до проекту МКЯ на розроблений фітосироп, для яких були встановлені критерії прийнятності за результатами проведених досліджень (табл. 8).

Таблиця 8

### Специфікація на фітосироп «Холофіт»

Показник	Допустимі межі	Методи контролю
Опис	Прозора, в'язка рідина червонувато-бурого кольору, солодка на смак зі специфічним запахом	Органолептично
рН	4,0–6,0	ДФУ 1.2, 2.2.3, потенціометрично
В'язкість, мПа•с	170-210	ДФУ 1.0, 2.2.8 <sup>N</sup>
Відносна густина, г / см <sup>3</sup>	1,05-1,09	ДФУ 1.2, 2.2.5, метод 1
Ідентифікація: гідроксикоричні кислоти флавоноїди	На хроматограмі виділяються зони блакитного кольору різної інтенсивності, що відповідають зонам кислот хлорогенової і кофейної. На хроматограмі виділяються зони жовтуватого кольору різної інтенсивності, які за величиною утримання співпадають із зоною рутину, гіперозиду, кверцетину, лютеолін-7-глюкозиду і лютеоліну	ДФУ, 2.2.27 <sup>N</sup> Метод тонкошарової хроматографії
Кількісне визначення, %: суми флавоноїдів	У перерахунку на рутин – не менше 0,03	ДФУ, 2.2.25 <sup>N</sup> Метод абсорбційної спектрофотометрії
суми гідроксикоричних кислот	У перерахунку на кислоту хлорогенову – не менше 0,15	
Об'єм вмісту флакона, мл	Не менше 100	ДФУ 1.1, 2.9.28
Мікробіологічна чистота	Загальна кількість життєздатних аеробних мікроорганізмів (ТАМС) не має перевищувати 10 <sup>2</sup> КУО / мл і дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) 10 <sup>1</sup> КУО / мл, мають бути відсутні бактерії <i>Escherichia coli</i> в 1 мл	ДФУ 1.4, 2.6.12, 2.6.31

Дослідження терміну придатності зразків фітосиropу «Холофіт» проводили за показниками проекту МКЯ при зберіганні при температурі  $25 \pm 2$  °C у флаконах полімерних світлозахисних. Протягом усього терміну спостережень, що становив 2 роки і 3 місяці, дослідні зразки мають незначні відхилення від початкових показників і відповідають вимогам проекту МКЯ, що свідчить про їх стабільність.

## ВИСНОВКИ

Уперше теоретично обґрунтовано та експериментально доведено склад, технологію та методики контролю якості рідкої лікарської форми – фітосиropу комплексної дії «Холофіт» для лікування захворювань гепатобіліарної системи.

1. На основі проведених маркетингових досліджень доведено доцільність розробки й упровадження в промислове виробництво сиropу комплексної дії на основі композиції лікарської рослинної сировини для лікування захворювань гепатобіліарної системи.

2. Теоретично та експериментально обґрунтовано і розроблено рецептуру фітокомпозиції (плоди шипшини, листя артишоку, листя стевії, квітки цмину та стовпчики з рильцями кукурудзи) сиropу для лікування захворювань гепатобіліарної системи. Досліджено фармакотехнологічні властивості лікарської рослинної сировини, її фітокомпозиції та проміжного продукту – сумарного водного екстракту. Визначено оптимальні умови екстракції БАР із фітокомпозиції – бісмацерація водою очищеною при температурі 90 °C, співвідношенні сировина : екстрагент 1 : 5.

3. Проведено дослідження фізико-хімічних властивостей сумарного водного екстракту «Холофіт» та визначено показники якості, які було закладено у специфікацію на нього: рН, ідентифікація, вміст важких металів, сухий залишок, кількісний вміст гідроксикоричних кислот та флавоноїдів.

4. За проведеними дослідженнями на основі показників динамічної в'язкості та органолептичних властивостей визначено склад основи сиropу та концентрацію її компонентів (30 % сорбіту, 10 % гліцерину та 0,5 % гідроксіетилцелюлози). У результаті випробування ефективності антимікробних консервантів до складу сиropу введено калію сорбат у концентрації 0,1 %, що забезпечує мікробіологічну чистоту лікарського препарату відповідно до вимог ДФУ.

5. Комплексом фізико-хімічних, фармакотехнологічних та біологічних досліджень обґрунтовано склад комбінованого фітосиropу під умовною назвою «Холофіт»: сумарного водного екстракту – 30,0, сорбіту – 30,0, гліцерину – 10,0, гідроксіетилцелюлози – 0,5, калію сорбату – 0,1, кислоти лимонної – 0,4, води очищеної – до 100,0.

6. Розроблено технологію виробництва фітосиropу «Холофіт» та визначено критичні параметри процесу його виробництва. Розроблено проект промислового технологічного регламенту на виробництво фітосиropу «Холофіт». Технологію виготовлення фітосиropу апробовано в промислових умовах НВФК «Ейм» (акт апробації від 15.11.2016 р.).

7. Досліджено основні органолептичні, фізичні, фармакотехнологічні

та біологічні показники якості розробленого фітосиропу «Холофіт»: опис, рН (4,60), відносну густину (1,061 г / см<sup>3</sup>), в'язкість (180,01 мПа•с), ідентифікацію (методом ТШХ – рутину, гіперозиду, кверцетину, лютеолін-7-глюкозиду і лютеоліну, кислоти хлорогенова та кофейна), кількісне визначення (методом абсорбційної спектрофотометрії – сума флавоноїдів у перерахунку на рутин та сума гідроксикоричних кислот у перерахунку на кислоту хлорогенову) та мікробіологічну чистоту. На підставі комплексу експериментальних досліджень розроблено проект методів контролю якості на фітосироп «Холофіт».

8. Доведено стабільність розробленого лікарського препарату «Холофіт» протягом 2 років при зберіганні у флаконах полімерних світлозахисних при температурі не вище 25 °С.

9. Фармакологічними дослідженнями доведено специфічну дію при внутрішньошлунковому уведенні фітосиропу «Холофіт» та його біологічну безпечність. Отримані результати дозволяють зробити висновок про виражену жовчогінну, антиоксидантну, мембраностабілізуювальну, гепатопротекторну та гіпохолестеринемічну активність фітосиропу «Холофіт» у дозі 0,3 мл / 100 г, про що свідчить зниження розвитку функціонально-біохімічних порушень у печінці щурів.

10. Фрагменти роботи упроваджено в навчальний процес низки фармацевтичних вищих навчальних закладів України і Білорусі, що підтверджено відповідними актами упровадження.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### *Статті*

1. Shmalko, O. O. The study on the technology of the syrup with the hepatotropic and choloretic action / O. O. Shmalko, L. I. Vyshnevskaya, Yu. G. Piskovats'kiy, V. A. Mehalins'kiy // Вісник фармації. – 2016. – № 3(87). – С. 54-57. (Особистий внесок: проведення дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).
2. Vyshnevskaya, L. I. Marketing research of pharmaceutical market for the treatment of hepatobiliary system with a perspective design of plant-based medicinal product / L. I. Vyshnevskaya, O. O. Shmalko, V. A. Mehalinskiy // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2016. – № 4. – С. 62-66. (Особистий внесок: проведення дослідження, обробка одержаних даних, участь у написанні та оформленні статті).
3. Шмалько, О. О. Дослідження з вивчення ефективності антимікробних консервантів у розробці складу комбінованого сиропу / О. О. Шмалько, Л. І. Вишневіська, О. П. Стрілець, В. К. Яковенко // ScinceRise. – 2016. – Vol. 2, № 2 (2). – С. 4-9. (Особистий внесок: участь у проведенні дослідження, обробка одержаних даних, оформлення статті).
4. Shmalko, O. O. The study on the choice of flavours for the herbal syrup with the hepatotropic action / O. O. Shmalko, L. I. Vyshnevskaya, V. A. Mehalinskiy // Вісник фармації. – 2016. – № 4(88). – С. 43-45. (Особистий внесок: проведення дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).

5. Вишневська, Л. І. Технологічні дослідження з розробки основи коригованої лікарської форми / Л. І. Вишневська, О. О. Шмалько, В. К. Яковенко, В. А. Мегалінський // *ScienceRise*. – 2016. – Vol. 4, № 4 (4). – С. 4-9. (Особистий внесок: проведення дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).
6. Shmalko, O. O. Development of methods of quality control for the complex herbal extract of «Cholophyt» syrup / O. O. Shmalko, L. I. Vyshnevskya, O. V. Kryvanych, V. K. Iakovenko // *Der Pharma Chemica*. – 2017. – Vol. 9(6): 95-100. – P. 95-100. (Особистий внесок: участь у проведенні дослідження та обробці одержаних даних).
7. Шмалько, А. А. Исследования по выбору несахарной основы для растительного сиропа / А. А. Шмалько, Л. И. Вишневская, В. А. Мегалинский // *Республиканский научный журнал Хабаровщины «Vestnik»*. – 2015. – № 4(73). – С. 116–119. (Особистий внесок: проведення дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).
8. Балута, О. О. Вивчення технологічних властивостей лікарської рослинної сировини з метою створення сиропу в умовах аптеки / О. О. Балута, О. О. Шмалько, Л. І. Вишневська, Ю. Г. Пісковацький // *Збірник наукових праць «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології»*. – Харків, 2017. – Вип. 2. – С. 18-20. (Особистий внесок: проведення дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).

#### Патенти

9. Патент на корисну модель № 112859 Україна А61К 36/00. Фітотерапевтичний засіб «Сироп Холофіт» / Пісковацький Ю. Г., Вишневська Л. І., Шмалько О. О., Мегалінський В. А. – № u 201608300; заявл. 27.07.2016; опубл. 26.12.2016, Бюл. № 24. – 5 с. (Особистий внесок: планування патентного пошуку, розробка складу та технології сиропу, участь у підготовці опису до патенту).

#### Тези

10. Шмалько, А. А. Исследование по влиянию подсластителей на свойства основы для растительного сиропа / А. А. Шмалько, В. А. Мегалинский, Л. И. Вишневская // *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали II Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 12-13 лист. 2015 р.* – Харків : НФаУ, 2015. – С. 388.
11. Шмалько, О. О. Перспективи створення коригованих лікарських засобів на рослинній основі для комплексної терапії захворювань гепатобіліарної системи та жовчного міхура / О. О. Шмалько, Л. І. Вишневська, Ю. Г. Пісковацький, В. А. Мегалінський // *Фармація ХХІ століття : тенденція та перспектива: матеріали VIII Нац. з'їзду України, м. Харків 13-16 верес. 2016 р.* – Х.: НФаУ, 2016. – Т. 1. – С. 300.
12. Зуйкіна, Є. В. Перспективність розробки сиропу з натуральним цукрозамінником – стевією / Є. В. Зуйкіна, О. О. Шмалько, Л. І. Вишневська // *Інновації та перспективи сучасної медицини: IV Міжнар. медико-фармац. конгрес студентів і молодих вчених, м. Чернівці, ХІСТ Всеукраїнський*

- медичний журнал молодих вчених, вип. 19, квітень 2017 р. – С. 496.
13. Шмалько, О. О. Дослідження з розробки фітосиропу на нецукровій основі для лікування захворювань гепатобіліарної системи / О. О. Шмалько, Л. І. Вишневська // Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів: матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 30-31 бер. 2017 р. – Харків: НФаУ, 2017. – С. 364.
  14. Baluta, O. O. Pharmacotechnological research for development of intermediate product in syrup technology / O. O. Baluta, O. O. Shmalko, L. I. Vyshnevskya // Матер. XXIV міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, м. Харків, 20 квіт. 2017 р. – Харків: НФаУ, 2017. – Р. 219.
  15. Шмалько, О. О. Дослідження з вибору допоміжних речовин при розробці комбінованого фітосиропу / О. О. Шмалько, Л. І. Вишневська // Промислова фармація: етапи становлення та майбутнє: матеріали міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 29-30 вер. 2017 р. – Харків: НФаУ, 2017. – С. 135-136.

### Анотація

**Шмалько О. О. Розробка складу та технології фітосиропу гепатопротекторної та жовчогінної дії.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук зі спеціальності 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2017.

Дисертація присвячена теоретичному й експериментальному обґрунтуванню складу та розробці технології нового лікарського засобу – фітосиропу «Холофіт» гепатопротекторної та жовчогінної дії.

Теоретично обґрунтовано і на підставі комплексних фізико-хімічних, структурно-механічних, фармакотехнологічних і біологічних досліджень розроблено рецептуру фітокомпозиції (плоди шипшини, листя артишоку, трава стевиї, квітки цмину та стовпчики з рильцями кукурудзи) сиропу та його технологію. Вивчено стабільність фітосиропу «Холофіт» у процесі зберігання протягом двох років у флаконах полімерних світлозахисних при температурі не вище 25 °С. Розроблено проекти методів контролю якості та промислового регламенту фітосиропу «Холофіт» гепатопротекторної та жовчогінної дії. Технологію розробленого препарату апробовано в промислових умовах НВФК «Ейм», м. Харків.

*Ключові слова:* фітосироп, плоди шипшини, листя артишоку, трава стевиї, квітки цмину, стовпчики з рильцями кукурудзи, гепатобіліарна система, склад, технологія.

### Аннотация

**Шмалько А. А. Разработка состава и технологии фитосиропа гепатопротекторного и желчегонного действия.** – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация. – Национальный фармацевти-

ческий университет, Харьков, 2017.

Диссертационная работа посвящена теоретическому и экспериментальному обоснованию состава, а также разработке технологии нового лекарственного средства – фитосиропа «Холофит» гепатопротекторного и желчегонного действия.

Теоретически обосновано и на основе комплексных физико-химических, структурно-механических, фармакотехнологических и биологических исследований разработаны рецептура фитокомпозиции (плоды шиповника, листья артишока, трава стевии, цветки бессмертника, кукурузные рыльца), состав сиропа и его технология. Изучена стабильность фитосиропа «Холофит» в процессе хранения на протяжении двух лет во флаконах полимерных светочувствительных с крышками укупорочными навинчиваемыми с контролем первого вскрытия при температуре не выше 25 °С.

Разработаны проекты методов контроля качества и промышленного регламента фитосиропа «Холофит» гепатопротекторного и желчегонного действия. Технология разработанного препарата апробирована в промышленных условиях НПФК «Эйм», г. Харьков.

*Ключевые слова:* фитосироп, плоды шиповника, листья артишока, трава стевии, цветки бессмертника, кукурузные рыльца, гепатобилиарная система, состав, технология.

### Summary

**Shmalko O. O. Development of composition and technology of the phytosyrup with a hepatoprotective and choleric action.** – Manuscript.

The thesis in candidacy of the degree of Candidate of Pharmaceutical Sciences, speciality 15.00.01 – Drugs technology, organization of pharmaceutical business and forensic pharmacy. – National University of Pharmacy, Kharkov, 2017.

Based on the provided marketing research of the domestic pharmaceutical market, has been proven the expediency of developing and manufacturing application into the industrial production of combined syrup based on the composition of medicinal plant raw materials for the treatment of diseases of the hepatobiliary system. It was determined that sucrose (38 %), as well as hydrocarbon derivatives of sorbitol and lactulose (19 % each) were commonly used as sweeteners in syrups, sodium saccharinate (13 %) among synthetic compounds. At the same time, the use of sucrose in syrups by domestic producers is much higher than its use by foreign one (75 and 25 %, respectively). The most common thickeners are cellulose derivatives (HEC and CMC -60 and 34 %, respectively) and gums (23 %).

The formulation of the squad of phytocomposition (rose hips, leaves of artichoke, leaves of stevia, flowers of the immortelle and corn columns with stigmas) of the syrup for the treatment of diseases of the hepatobiliary system is theoretically substantiated and developed. The pharmacological properties have been studied for medicinal plant raw materials and phytocomposition. Optimal conditions for extraction with purified water at a temperature of 90 °С have been determined.

Also were studied the physical and chemical properties of the intermediate product – the total water extract, that can indicate its quality, which are incorporated

in the product specification: the description, moisture content, ash content, particle size, identification, microbiological purity.

Based on the studies of dynamic viscosity and organoleptic properties, the composition of the syrup base and the concentration of its components (30% sorbitol, 10% glycerol and 0.5% hydroxyethyl cellulose) were determined.

As a result of testing the effectiveness of antimicrobial preservatives, potassium sorbate is selected at a concentration of 0.1%, which provides adequate protection of the drug against microbial contamination. On the basis of the carried out studies, a was developed a phyto-syrup composition under the conventional name «Holofit»: total water extract 30.0, sorbitol 30.0, glycerol 10.0, hydroxyethyl cellulose 0.5, potassium sorbate 0.1, citric acid 0.4, purified water – up to 100,0.

A principal technological scheme for the production of the «Holofit» syrup was developed and the critical parameters of the production process are determined. A draft technological regulation was developed for the production of the syrup «Holofit». The technology of syrup manufacturing is tested in industrial conditions of SPPC «AIM» (the approbation certificate from 15.11.2016).

The main organoleptic, physical, pharmacological and biological quality indices of the developed phytosyrup «Holofit» have been studied: description, pH (4.60), density (1.061 g / cm<sup>3</sup>), viscosity (180.01 mPa.s), identification (luteolin, chlorogenic acid), quantitative determination (the sum of flavonoids in terms of luteolin and the sum of hydroxycinnamic acids in terms of chlorogenic acid) and biological purity.

Identification techniques (by TLC) and quantitative determination (by absorption spectrophotometry) of the main active substances have been developed. Based on a complex of experimental studies, a project of quality control methods for phytosyrup «Holofit» was developed.

Experimental studies have proved the stability of phytosyrupe during storage: the expiration date is 2 years in light-protective bottles of polymeric with screw cap closures with control of the first dissection at a temperature not higher than 25 °C.

Pharmacological studies have shown a specific action after intragastric administration of the developed «Holofit» and its biological safety. The obtained results allow us to conclude about the expressed choleric, antioxidant, membrane stabilizing, hepatoprotective, ipoholesterinemic and antimicrobial activity of the phytosyrup «Holofit» at a dose of 0.3 ml / 100 g, as evidenced by a decrease in the development of functional and biochemical disorders in the liver of rats under its influence, in intact rats and against acute tetrachloromethane hepatitis.

Fragments of the work are implemented into the educational process of a number of pharmaceutical higher educational institutes in Ukraine and Belarus.

*Keywords:* phytosyrup, rose hips, artichoke leaves, stevia grass, cumin flowers, corn columns with stigmas, hepatobiliary system, composition, technology.



## СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ – активні фармацевтичні інгредієнти  
БАР – біологічно активні речовини  
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я  
ГЛЗ – готові лікарські засоби  
ГНР – гідрофільний неводний розчинник  
ГБС – гепатобіліарна система  
ЗГБС – захворювання гепатобіліарної системи  
ЛРС – лікарська рослинна сировина  
ДФУ – Державна фармакопея України  
ЄФ – Європейська фармакопея  
ЛЗ – лікарські засоби  
ЛФ – лікарські форми  
МКЯ – методи контролю якості  
НФаУ – Національний фармацевтичний університет  
ТОВ НВФК «Ейм» – Товариство з обмеженою відповідальністю науково-виробнича фармацевтична компанія «Ейм»  
ТШХ – тонкошарова хроматографія  
ЦНДЛ – Центральна науково-дослідна лабораторія

Підписано до друку 27.10.2016. Формат 60x84 1/16

Папір офсетний. Друк ризографія.

Ум. друк. арк. 1,0. Тираж 100 пр. Зам. № .

Надруковано з оригінал-макета в друкарні ФОП «Азамаєв В. П.»  
Свідоцтво про державну реєстрацію ВО2 № 229277 від 06.06.2001 р.  
Україна, 61144, м. Харків, вул. Г. Праці, 17, к. 284. Тел.: 65-92-41